Orijinal Soru: Temel Bilimler 1

1. Altmış beş yaşındaki kadın hasta sol ayağında güçsüzlük şikâyetiyle başvuruyor. Hasta sol dizini uzun süre büktüğünde güçsüzlüğünün arttığını ve yürürken parmaklarının sürekli yerdeki döşemeye takıldığını belirtiyor.
Bu hastada aşağıdaki kaslardan hangisinin etkilenmesi en az olasıdır?

A) Musculus extensor hallucis longus
B) Musculus tibialis posterior
C) Musculus extensor digitorum longus
D) Musculus fibularis tertius
E) Musculus tibialis anterior

Doğru Cevap:B

DERS NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

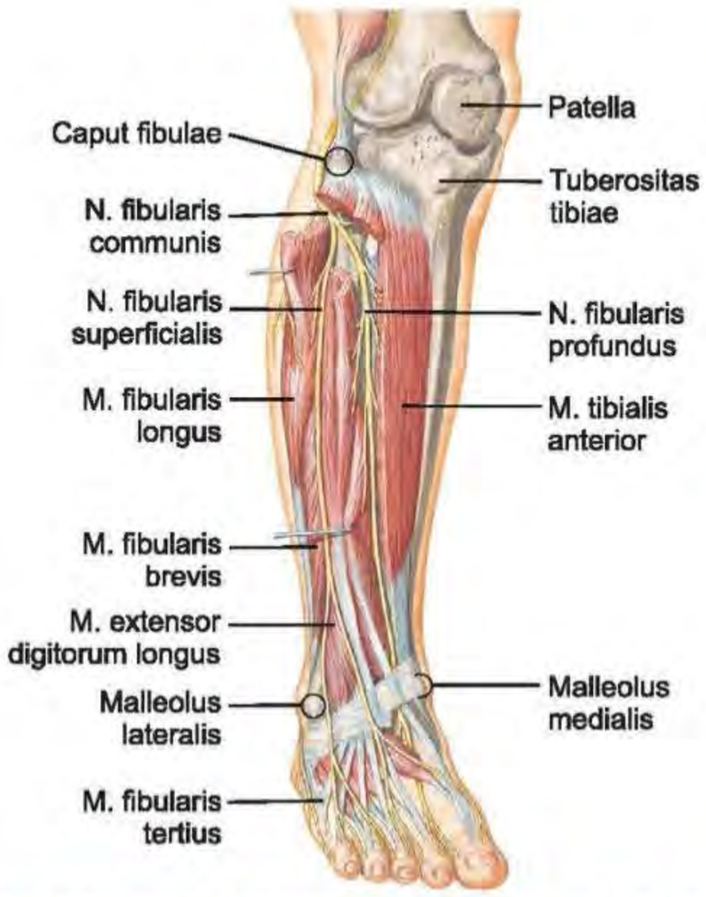
(Bu referanslar; soru kitabı Tüm Tus Soruları, Kamp notlarımız ya da non spesifik slaytlardan DEĞİL, sadece güncel ders notlarımızdan verilmiştir. Bu notları şubelerimizde kolayca edinip, referansları kontrol edebilirsiniz.)

Temel Bilimler 1. soru
Anatomi Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 082

BACAK KASLARI

BACAĞIN ÖN BÖLGESİNİN KASLARI

- Ayağa ve parmaklara **dorsal fleksiyon (ekstansiyon)** yaptırırlar.
- **N. fibularis (peroneus) profundus** tarafından uyarılırlar.



M. TIBIALIS ANTERIOR

- Ayağın **en kuvvetli** ekstansörü ve invertörüdür.
- Yürüme sırasında çok aktiftir.
- **Malleolus medialis'in önünden** geçerek **1. metatarsal** kemikte ve os cuneiforme mediale'de sonlanır.

M. EXTENSOR HALLUCIS LONGUS

- **A. dorsalis pedis**'in pulsasyonu, bu kasın tendonunun lateralinde alınır.

M. EXTENSOR DIGITORUM LONGUS

M. fibularis (peroneus) tertius

- M. extensor digitorum longus'un bir parçasıdır.
- Ayağa **ekstansiyon** ve **eversiyon** yaptırır.

N. fibularis profundus felcinde **düşük ayak** olur. Ayak ekstansiyon (dorsifleksiyon) yapamaz. Hastalar yürürken ayak ucunu yere sürtmemek için **stepaj yürüyüşü (yüksek adımlama)** adı verilen bir şekilde yürürler.

BACAĞIN LATERAL BÖLGESİNİN KASLARI

- Ayağın **esas evertör** kaslarıdır. **N. fibularis (peroneus) superficialis** tarafından uyarılırlar.
- Lateral malleolün arkasından geçerek **ayağa fleksiyon** yaptırırlar.

M. FIBULARIS (PERONEUS) LONGUS

- Sonuç tendonu malleolus lateralis'in arkasından geçer.
- Ayağın **transvers ark'**ının devamlılığını sağlayan en önemli yapıdır.
- M. fibularis longus ile m. tibialis anterior, aynı kemiklere (os cuneiforme mediale ve 1. metatarsal) insersiyo yaparlar.

M. FIBULARIS (PERONEUS) BREVIS

- Sonuç tendonu malleolus lateralis'in arkasından geçerek **5. metatarsal**'deki tuberositas ossis metatarsi quinti'de sonlanır. Avulsiyon kırıklarında kopar.

N. fibularis superficialis felcinde; ayak eversiyonu bozulur, ayak fleksiyonu zayıflar ve **ayak inversiyonda** kalır.

İLGİLİ NOTLAR

Seçeneklerin biri hariç tümü bacağın ön bölge kasları, üstelik bacağın ön bölgesi kaslarının fonksiyon kaybında görülen belirtiler de dikkat çekici bir kutu içinde ayrıca yazılmış. Soru kökünde belirtilen "yürürken parmaklarının sürekli yerdeki döşemeye takıldığını" ifadesini yakaladığımızda soru çözülüyor.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 1

1. Altmış beş yaşındaki kadın hasta sol ayağında güçsüzlük şikâyetiyle başvuruyor. Hasta sol dizini uzun süre büktüğünde güçsüzlüğünün arttığını ve yürürken parmaklarının sürekli yerdeki döşemeye takıldığını belirtiyor.
Bu hastada aşağıdaki kaslardan hangisinin etkilenmesi <u>en az olasıdır</u>?

A) Musculus extensor hallucis longus
B) Musculus tibialis posterior
C) Musculus extensor digitorum longus
D) Musculus fibularis tertius
E) Musculus tibialis anterior

Doğru Cevap:B

Fossa poplitea içinde yer alan oluşumlar
(lateralden mediale ve arkadan öne)

- N. peroneus (fibularis) communis
- N. tibialis
- N. obturatorius'un ekleme gelen dalı,
- V. poplitea ve v. saphena parva
- A. poplitea
- N. l. poplitei yer alır.

Pes anserinus (kaz ayağı)

- **M. sartorius:** Uyluk önünden başlar.
- **M. gracilis:** Uyluk iç yüzünden başlar.
- **M. semitendinosus:** Uyluk arka yüzünden başlar.

Bacağa fleksiyon ve iç rotasyon hareketi yaptırırlar.

Duyusunu: N. cutaneus femoris posterior (plexus sacralis) alır.

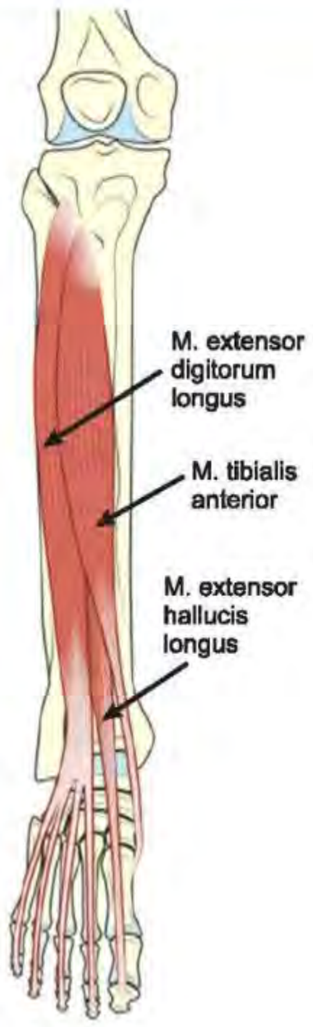
BACAK KASLARI

Bacak ön loj (anterior kompartman) kasları

Ayağa ve eğer gidiyorlarsa parmaklara dorsal fleksiyon (ekstensiyon yaptırır)
Ayağın medial tarafına gidenler içinde tibialis kelimesi içerenler ayağa inversiyon yaptırır
Ayağın lateral tarafına gidenler içinde fibularis kelimesi içerenler ayağa eversiyon yaptırır.

Sinirleri: N.fibularis profundus

Temel Bilimler 1. soru
Anatomi Ders Notu (M) 1. Fasikül Sayfa 113



M. tibialis anterior

Malleolus medialis önünden geçer 1. metatarsal kemikte ve medial cuneiform kemikte sonlanır.

En güçlü ekstensör

En güçlü inversiyon (supinasyon)

M. extensor hallucis longus

A.dorsalis pedis'in pulsasyonu hemen lateralinde

M. extensor digitorum longus

Ekstansiyon ve eversiyon
Aponevrozis dorsalis'i oluşturur

M. peroneus (fibularis) tertius:

M. extensor digitorum longus'un parçasıdır
Malleolus lateralis önünden geçer ve **5.metatars'ta** sonlanır.
Ayağa **ekstansiyon** ve **eversiyon** yaptırır.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 2

2. Müsabaka sırasında omzunun üstüne sertçe düşen judocunun acil serviste çekilen omuz grafisinde articulatio acromioclavicularis dislokasyonu tespit ediliyor.
Bu hastada aşağıdaki eklem bağlarından hangisinin yırtılmış olması <u>en olasıdır</u>?

A) Ligamentum coracoacromiale
B) Ligamentum transversum scapulae superius
C) Ligamentum costoclaviculare
D) Ligamentum coracohumerale
E) Ligamentum coracoclaviculare

Doğru Cevap:E

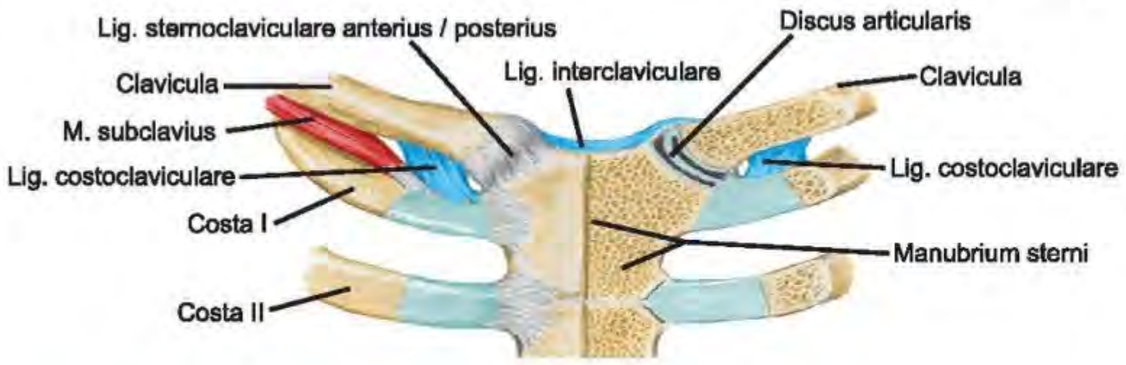
DERS NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

(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.)

ÜST EKSTREMİTE EKLEMLERİ

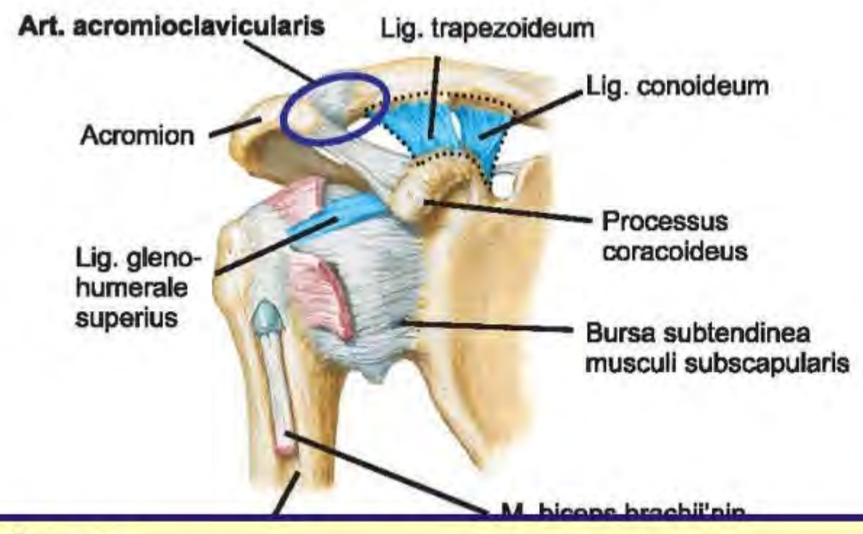
ARTICULATIO STERNOCLAVICULARIS

- Sellar tiptir. Discus articularis'i vardır.
- Eklem yüzlerini örten kıkırdak, fibröz yapıdadır.
- Üst ekstremite ile gövde arasındaki **tek** eklemdir.
- **Ligamentleri:** Lig. sternoclaviculare anterius, posterius, lig. interclaviculare ve lig. costoclaviculare



ARTICULATIO ACROMIOCLAVICULARIS

- Plana tiptir.
- Discus articularis'i vardır (genellikle).
- Eklem yüzlerini örten kıkırdak, fibröz yapıdadır.
- **Lig. coracoclaviculare;** clavicula ile acromion'u birarada tutar (el üzerine düşmelerde). İki parçası vardır:
  - **Lig. conoideum**
  - **Lig. trapezoideum**



Temel Bilimler 2. soru
Anatomi Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 040

Klinik
- Akromiyoklaviküler eklem, en çok omuz üzerine düşmeler sonucu yaralanır.
- Çıkıklarında, lig. coracoclaviculare yırtılır ve scapula ile clavicula birbirinden ayrılır.

İLGİLİ NOTLAR

Bir klinik kutu ile hem soru kökünü hem de cevabı bir arada vermişiz, sanki bu kutuyu koyarken soruyu hissetmişiz gibi

Orijinal Soru: Temel Bilimler 2

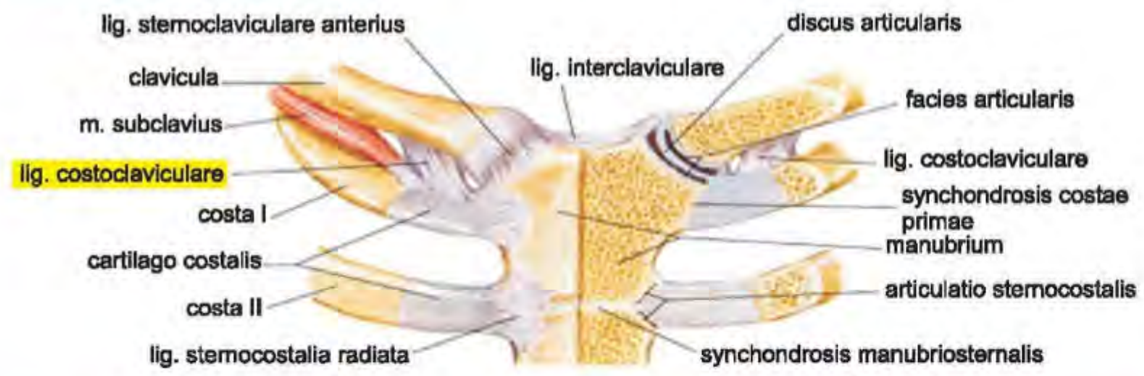
2. Müsabaka sırasında omzunun üstüne sertçe düşen judocunun acil serviste çekilen omuz grafisinde articulatio acromioclavicularis dislokasyonu tespit ediliyor.
Bu hastada aşağıdaki eklem bağlarından hangisinin yırtılmış olması <u>en olasıdır</u>?

A) Ligamentum coracoacromiale
B) Ligamentum transversum scapulae superius
C) Ligamentum costoclaviculare
D) Ligamentum coracohumerale
E) Ligamentum coracoclaviculare

Doğru Cevap:E

ÜST EKSTREMİTE EKLEMLERİ

ART.STERNOCLAVICULARIS



Sternoclavicular eklem ligamentlerinin çoğu, claviculaya üstten tutunur bu nedenle depresyonu kontrol eder. **Ancak costoclaviculare alttan tutunur ve elevasyonu** kontrol eder.

Clavicula - **manubrium sterni** arasında oluşur.
Üst ekstremiteyi gövdeye bağlar.
Sellar tipte bir **eklemdir.**
Discusu vardır
Eklem kıkırdağı **fibröz** yapıdadır.

Ligamentleri:

- **Lig.interclaviculare:** Scapulanın depresyonunu kontrol eder.
- **Lig.costaclaviculare:** Scapulanın elevasyonunu kontrol eder.
- **Lig.sternoclaviculare anterius - posterius:** Scapulanın depresyonunu kontrol ederler.

Spatium suprasternale-burns aralığı

Boyun fascia'ları sternum'a tutunurken iki yaprağa ayrılır ve arada potansiyel boşluk oluşur. Bu aralık içerisinde yerleşen oluşumlar;

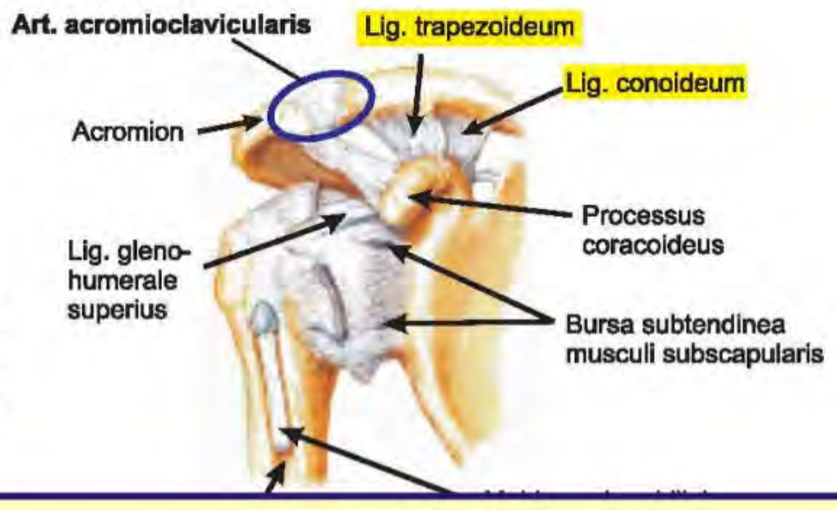
1. Lig.interclaviculare
2. V. jugularis anterior
3. Scm alt ön kısmı
4. Arcus venosus jugulare

ART.ACROMIOCLAVICULARIS

Clavicula ve acromion arasında oluşmaktadır.
Plana tipinde synovial bir eklemdir.
Discus articularis içermektedir.
Eklem kıkırdağı fibröz yapıdadır.

Ligamentleri:

- **Lig.acromioclaviculare**
- **Lig.corococlaviculare:** Eklemin **sağlamlığından ve clavicula'nın acromion** ile olan bağlantısallığının devamından sorumludur. **İki ligamentin birleşimi ile oluşur,**
  - Lig.trapezoideum



Temel Bilimler 2. soru
Anatomi Ders Notu (M) 1. Fasikül Sayfa 054

Art.sternoclavicularis	Çıkığı genellikle **öne** doğru olmaktadır. Arkaya doğru olan çıkıkları tehlikelidir. Arkaya olan çıkıklarda **büyük damar**, brachial pleksus, akciğer zedelenmesi, **pnömotoraks** gibi riskler mevcuttur.
Art.acromioclaviuclaris	En çok **omuz üzerine düşmeler** sonucunda yaralanır. Çıkıklarında **lig.coracoclaviculare** yırtılır, **scapula - clavicula birbirinden** ayrılır.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 3

3. Dorsum nasi'ye dermal dolgu uygulaması yapılan 36 yaşındaki kadın hastada işlem sırasında tek taraflı ani görme kaybı gelişiyor. Muayenesinde bu kayıp dışında bulgusu olmayan hastada dolgu materyalinin intraarteriyel enjeksiyonu sonucu emboli oluştuğu düşünülüyor.
Bu duruma neden olabilecek anastomozun aşağıdaki damarlardan hangisinde görülmesi <u>en olasıdır</u>?

A) Arteria ophthalmica - Arteria meningea media
B) Arteria ophthalmica - Arteria lacrimalis
C) Arteria ethmoidalis anterior - Arteria sphenopalatina
D) Arteria angularis - Arteria dorsalis nasi
E) Arteria ethmoidalis posterior - Arteria centralis retina

Doğru Cevap:D

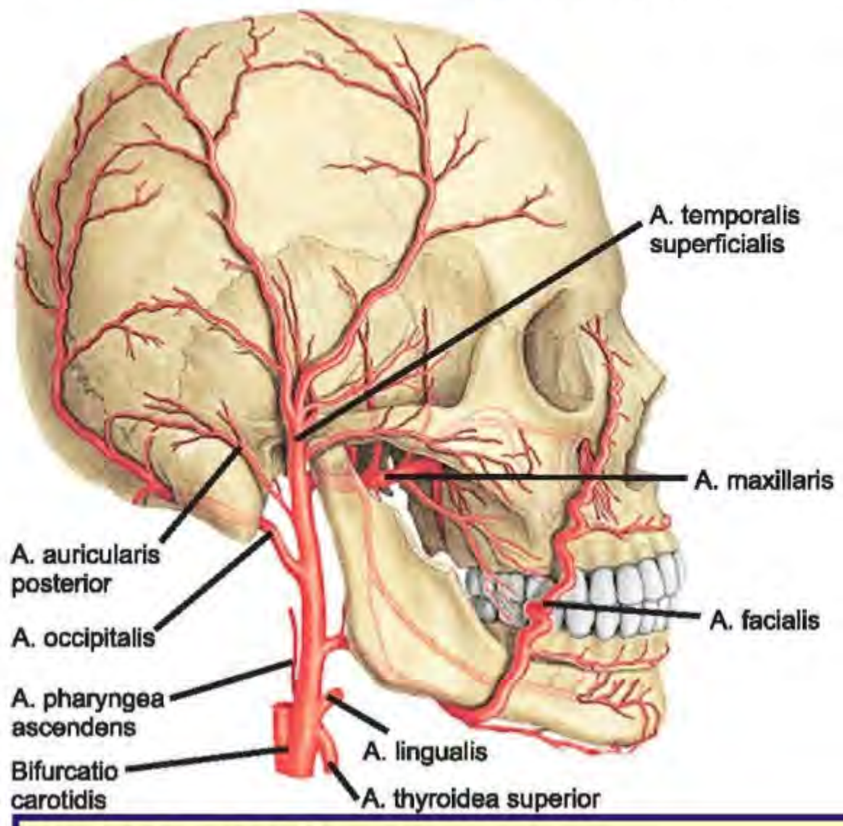
DERS NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

(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 3. soru
Anatomi Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 152

- **R. lateralis nasi (a. facialis);** burun sırtını ve burun kanatlarını besler. Bu dal, a. ophthalmica'nın dalı olan **a. dorsalis nasi** ile anastomoz yapar (bu anastomozla, a. carotis externa ile a. carotis interna ağızlaşır).

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



Yan dalları

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

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

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

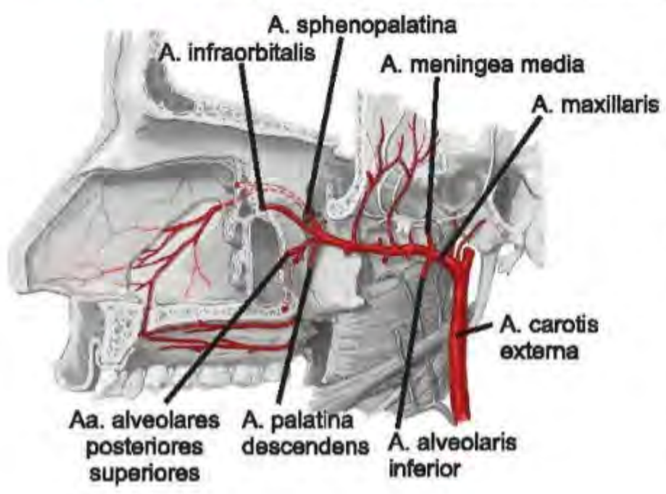
- **A. pharyngea ascendens**

Uç dalları (gl. parotidea içinde verir)

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

Temel Bilimler 3. soru
Anatomi Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 152

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



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

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

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

İLGİLİ NOTLAR

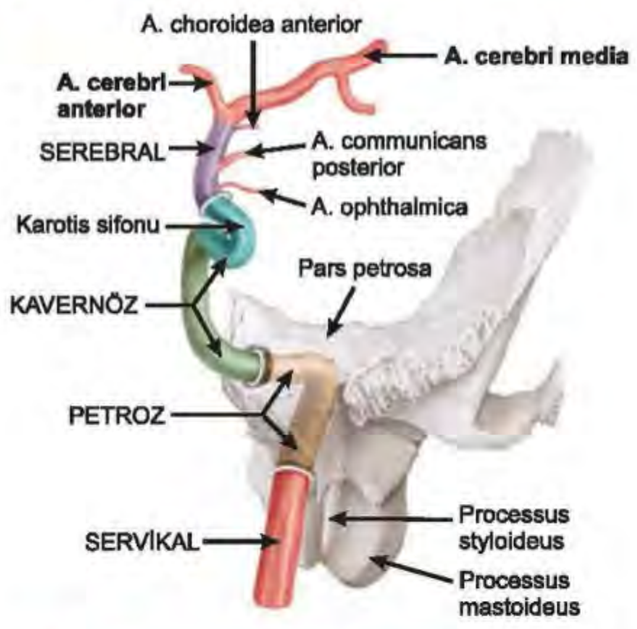
Arteria facialis'in son iki dalını yan yana gördükten sonra ve diğer seçeneklerde arteria facialis kökenli başka bir arter olmadığını fark edince sorunun çözümüne gidebiliyoruz

Orijinal Soru: Temel Bilimler 3

3. Dorsum nasi'ye dermal dolgu uygulaması yapılan 36 yaşındaki kadın hastada işlem sırasında tek taraflı ani görme kaybı gelişiyor. Muayenesinde bu kayıp dışında bulgusu olmayan hastada dolgu materyalinin intraarteriyel enjeksiyonu sonucu emboli oluştuğu düşünülüyor.
Bu duruma neden olabilecek anastomozun aşağıdaki damarlardan hangisinde görülmesi <u>en olasıdır</u>?

A) Arteria ophthalmica - Arteria meningea media
B) Arteria ophthalmica - Arteria lacrimalis
C) Arteria ethmoidalis anterior - Arteria sphenopalatina
D) Arteria angularis - Arteria dorsalis nasi
E) Arteria ethmoidalis posterior - Arteria centralis retina

Doğru Cevap:D



3. Pars cavernosa:

- Rr.sinus cavernosi
- **A.hypophysialis inferior**
- **Rr.ganglionares trigeminale**
- R.meningeus

Siphon caroticum:

Pars cavernosa ve pars cerebri birlikte bir **s** harfi çizer. Bu yapıya **siphon caroicum** denir.

4. Pars cerebralis'in dalları:

A. Ophthalmica:

ACİ sinus cavernosusu terk ederken verdiği İLK DALDIR.

Canalis Opticustan geçer.

A.Opthalmica Dalları:

Temel Bilimler 3. soru
Anatomi Ders Notu (M) 1. Fasikül Sayfa 199

- **A.lacrimalis:** Gl.lacrimalisi besler.
- **A.dorsalis nasi:** Uç daldır. Orbita boşluğunun medialinden geçer ve **a.facialis'in dalı ile burun dışında anastomoz yapar.**
- **A.ethmoideali anterior – a.ethmoidalis posterior:** Burun boşluğunun beslenmesine katılır.
- **A.ciliaris anterior:** Göz kaslarını besler.
- **A.ciliaris posterior longi** – Breves : Koroide dallar verirler.

A.centeralis retina tıkanıklığı: ani-ağrısız görme kaybı. Göz dibinde japon bayrağı görünümü

V.centeralis retina tıkanıklığı: kademeli ilerleyen görme kaybı. Göz dibinde papilla ödemi

A. communicans posterior:

Tractus opticus'u çaprazlar ve arteria cerebri posterior ile birleşir. N.oculomotorius en sık bu arterin anevrizmasından etkilenir.

A.choroidea anterior:

Tractus opticusla ilerler ve iki kere çaprazlar. Lateral ventrikülün plexus choroideus'una katılır. Tractus-raditio optica – hypothalamus bölümleri – amygdala – fornix – mesencephalon besler.

A.hypophysialis superior:

A.hypophysialis inferior pars cavernosadan köken alır.

A.cerebri anterior:

A.carotis internanın daha ince olan uç dalıdır. Hemisferin iç yüzünde, sulcus parietooccipitalise kadar ilerler. Alt ekstremitenin duyu ve motor alanları, gyrus paracenteralis, n.olfactoriusu besler.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 3

3. Dorsum nasi'ye dermal dolgu uygulaması yapılan 36 yaşındaki kadın hastada işlem sırasında tek taraflı ani görme kaybı gelişiyor. Muayenesinde bu kayıp dışında bulgusu olmayan hastada dolgu materyalinin intraarteriyel enjeksiyonu sonucu emboli oluştuğu düşünülüyor.
Bu duruma neden olabilecek anastomozun aşağıdaki damarlardan hangisinde görülmesi <u>en olasıdır</u>?

A) Arteria ophthalmica - Arteria meningea media
B) Arteria ophthalmica - Arteria lacrimalis
C) Arteria ethmoidalis anterior - Arteria sphenopalatina
D) Arteria angularis - Arteria dorsalis nasi
E) Arteria ethmoidalis posterior - Arteria centralis retina

Doğru Cevap:D

A.carotis externa ön dalları

1.A. thyroidea superior

N.laryngeus superior r.externus ile seyreder.

ACE'nin ilk dalıdır.

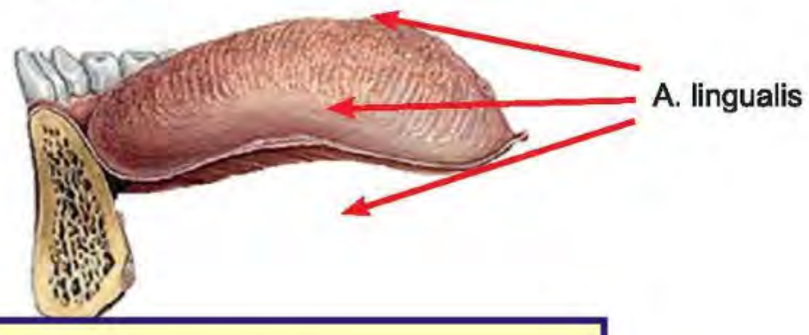
- **A.laryngea superior dalını verir.**

Membrana thyrohyoidea'yı delenler:
- **N.laryngeus superior ramus internus**
- **A.laryngea superior**

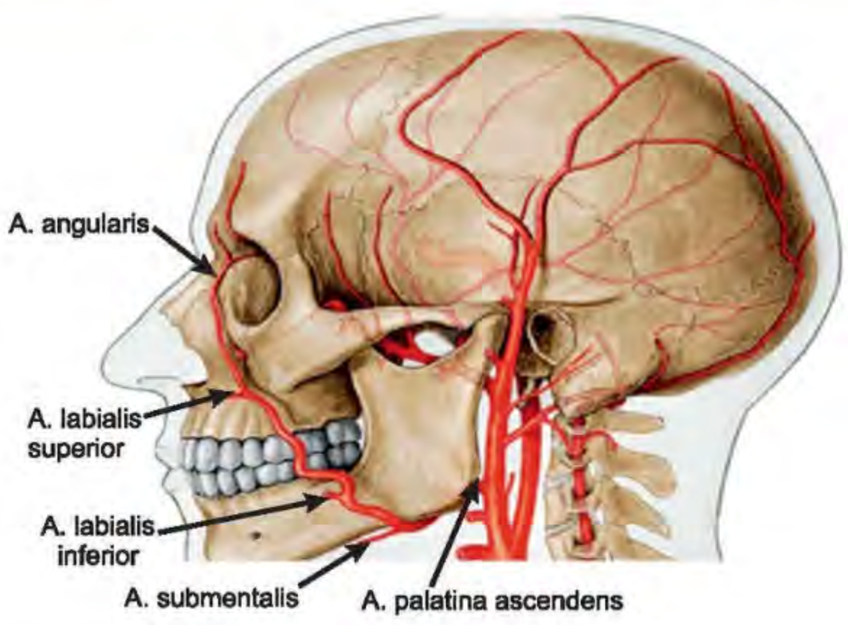
2.A. lingualis

Dilin esas arteridir. Dalları;

- **A.sublingualis**
- **A.profunda lingua: N.lingualis ile birlikte seyreden** terminal kısım.
- **A.dorsalis lingua**



Temel Bilimler 3. soru
Anatomi Ders Notu (M) 1. Fasikül Sayfa 238



Seyri sırasında;

- M. buccinator ve m. levator anguli oris'in üzerinden geçer.
- Gll.submandibularis'in içinden ya da arkasından geçer.
- Tonsilla palatina'nın dışından geçer
- **Mandibula alt kenarında pulsasyon alınır.**

Boyunda verdiği dallar

A. palatina ascendes: **Yumuşak damağı** besler.

A.submentalis: **En büyük dalıdır.**

A.labialis inferior: Alt dudağı besler

A.labialis superior: Üst dudağı besler..

Yüzde verdiği dallar

R.lateralis nasi: Burun sırtı ve burun kanadını besler.

A.angularis: Terminal daldır. **A.ophthalmica ile anastamoz yapar.**

Rr.tonsillaris: **Tonsilla palatinaya** gider.

Rr glandulares: **Gl.submandibulareyi**

Orijinal Soru: Temel Bilimler 4

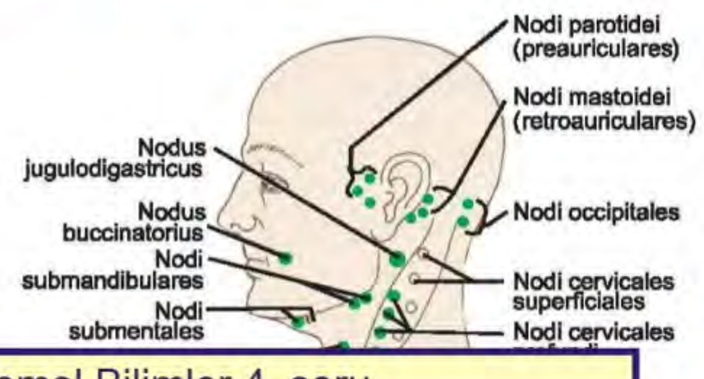
4. Yirmi dört yaşındaki erkek hastanın göğüs duvarında, sol meme başının hemen altında apseleşmiş folikülit tespit ediliyor.
Bu hastada gelişen enfeksiyonun aşağıdaki lenf düğümlerinden hangisine yayılması <u>en az olasıdır</u>?

A) Nodi axillares anteriores
B) Nodi axillares laterales
C) Nodi infraclaviculares
D) Nodi parasternales
E) Nodi axillares apicales

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.)

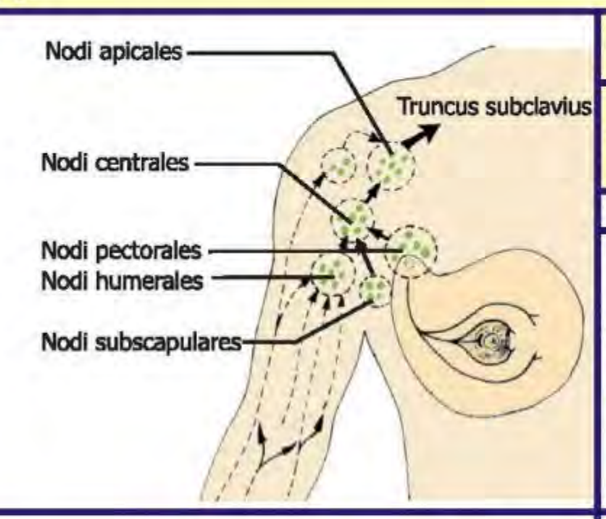


Baş-boyun lenf düğümleri

- Yüz bölgesi → nodi submandibulares
- Alt santral dişler, alt dudağın orta parçası ve dil ucu → nodi submentales
- Tonsilla palatina ve dil → nodus jugulodigastricus
- Dil → nodus juguloomohyoideus

GİS veya toraks organlarının tümörlerinde derin boyun lenf düğümü grubuna ait olan nodi supraclaviculares tutulur. Bu lenf düğümlerinin ductus thoracicus'la bağlantıları vardır. Bunlardan bir tanesi belirgin olarak fossa

Temel Bilimler 4. soru
Anatomi Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 179



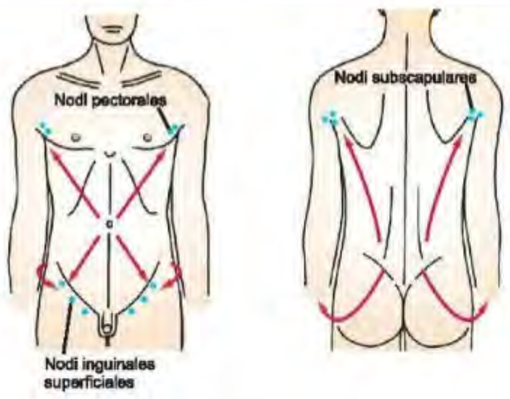
Temel Bilimler 4. soru
Anatomi Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 179

- **Nodi humerales (laterales):** Laterali hariç üst ekstremite
- **Nodi subscapulares (posteriores):** Crista iliaca'nın yukarısında kalan bel ve sırt bölgesi, toraks arka duvarı ve skapular bölge.
- **Nodi pectorales (anteriores):** Meme, toraks ön duvarı ve **umbilicus yukarısında kalan karın ön duvarından**

Memenin lenfatikleri: 3/4'ü pektoral geri kalan kısmın büyük bir bölümü de parasternal (internal torasik/mammaryan) lenf düğümlerine gider. Nodi interpectorales (**Rotter** düğümleri) memenin lenfini alır, ancak aksiller lenf düğümü grubuna ait değildir.

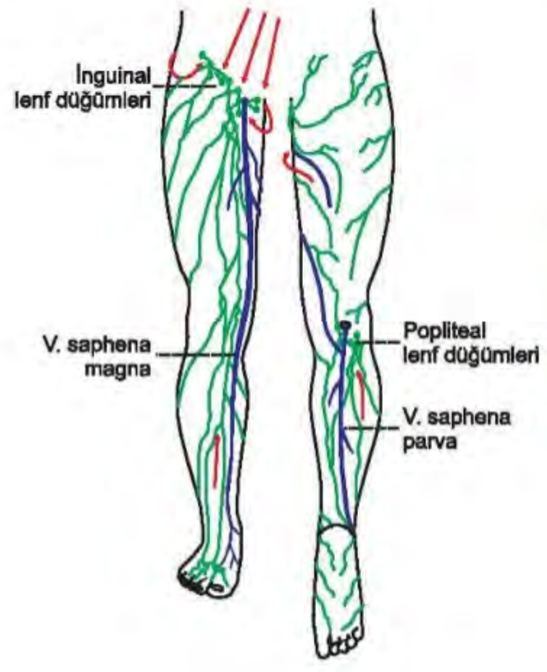
- **Nodi centrales (mediales):** Bu 3 grubun efferentlerini toplar.
- **Nodi apicales:** Aksiller lenf düğümlerinin terminal grubudur. Efferentleri truncus subclavius'u yapar.

V. cephalica'ya eşlik eden yüzeyel lenfatikler ile meme bezi üst dışının lenfatikleri **direkt olarak apikal lenf düğümlerine** açılırlar.



Yüzeyel inguinal lenf düğümleri:

- Alt ekstremite büyük bölümü yüzeyel (derisinin) lenfini alır.
- Gluteal bölgeden, **umbilicus altında kalan karın ön duvarından**
- Ligamentum teres uteri aracılığı ile cornu uteri'den,
- Perineum derisinden, perianal bölgeden, vulva, vagina'nın ve anal kanalın alt parçalarından, scrotum ve labium derisinden lenf alır.



Alt ekstremitenin derisinden gelen yüzeyel lenf damarları, yüzeyel inguinal lenf düğümlerine gider. Sadece ayağın ve bacağın lateral bölümünün lenfini taşıyan yüzeyel lenf damarları, v. saphena parva'ya eşlik ederek **popliteal lenf düğümlerine** drene olur.

Derin inguinal lenf düğümleri:

- V. femoralis'in medialinde bulunan 1-3 tane lenf düğümüdür. Düğümlerin bir tanesi, anulus femoralis'tedir ve buna Rosenmüller **(Cloquet)** lenf düğümü adı verilir.
- Yüzeyel inguinal lenf düğümlerinin efferentleri bu düğümlere açılır.
- Alt ekstremitenin derin yapıları ve popliteal düğümlerin lenfini alır.
- Glans penis (clitoridis) lenfini alır.

İLGİLİ NOTLAR

Nodi humerales (nodi axillares laterales)'in lateral kısmı hariç üst ekstremitenin lenfini aldığı zaten temel bilgimiz. Memenin lenfi ile ilgili kutuyu okuyup göz ucuyla resme de baktıysak memeye en uzakta olan aksiller lenf düğümü grubunu işaretlemek bu soru için yeterliydi.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 4

4. Yirmi dört yaşındaki erkek hastanın göğüs duvarında, sol meme başının hemen altında apseleşmiş folikülit tespit ediliyor.
Bu hastada gelişen enfeksiyonun aşağıdaki lenf düğümlerinden hangisine yayılması <u>en az olasıdır</u>?

A) Nodi axillares anteriores
B) Nodi axillares laterales
C) Nodi infraclaviculares
D) Nodi parasternales
E) Nodi axillares apicales

Doğru Cevap:B

ÜST EKSTREMİTENİN LENF DÜĞÜMLERİ

Nodi lymphatici axillares

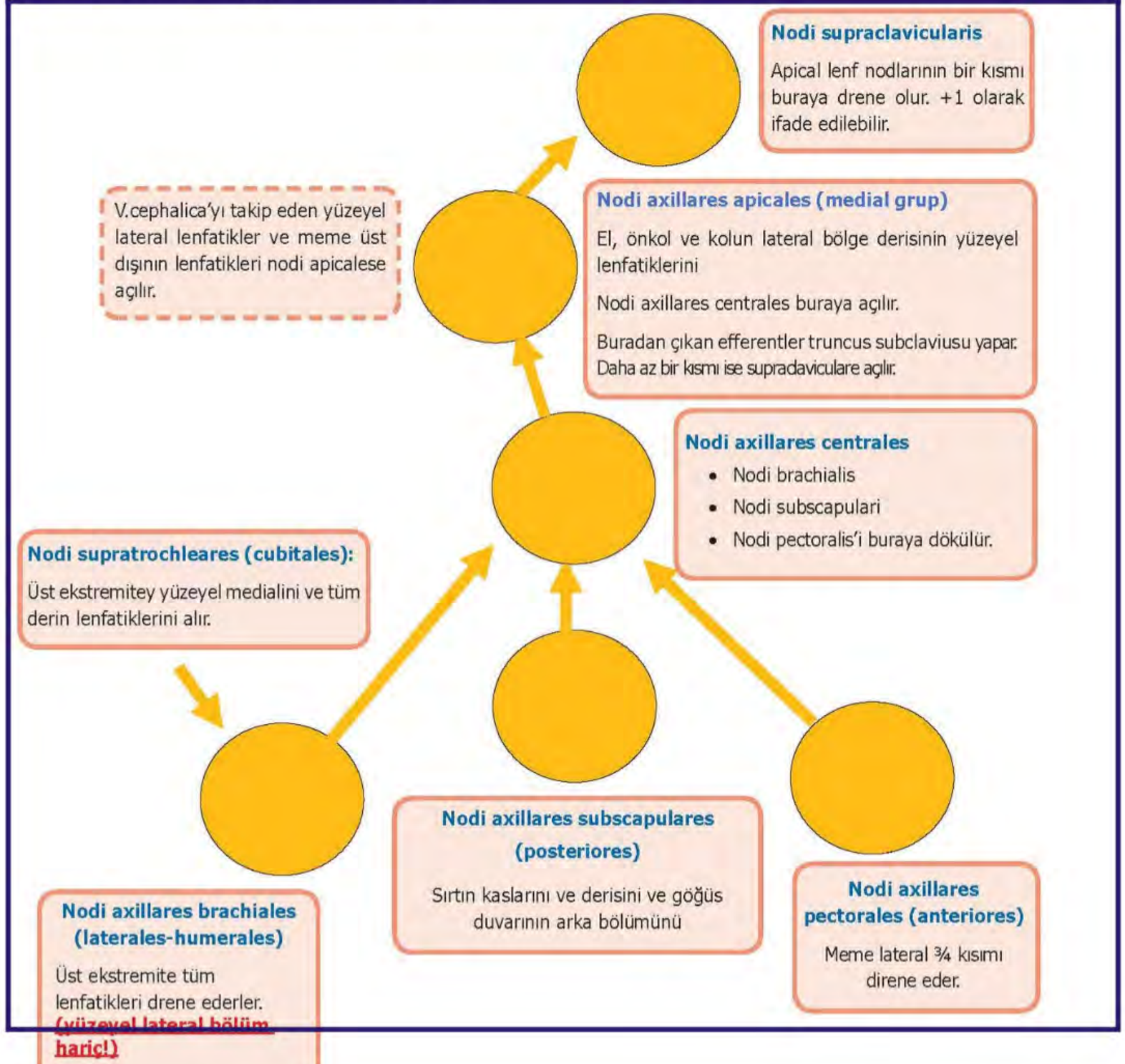
Fossa axillariste bağ dokusu içinde bulunan 20-30 adet büyük lenf nodlarıdır.

Üst ekstremitenin esas lenf nodülleridir.

5 (+1) ana lenf nodu vardır.

- Üst ekstremite

Temel Bilimler 4. soru
Anatomi Ders Notu (M) 1. Fasikül Sayfa 267



Orijinal Soru: Temel Bilimler 5

5. Kulak ağrısı şikâyetiyle başvuran erişkin hastanın otoskopik muayenesinde posterosuperior kadranda penetran yaralanmaya bağlı olarak membrana tympani'nin yırtıldığı ancak cavitas tympani oluşumlarının etkilenmediği saptanıyor.
Bu hastadaki klinik duruma yaralanan kulak ile aynı tarafta olmak üzere aşağıdaki fizik muayene bulgularından hangisinin eşlik etmesi <u>en olasıdır</u>?

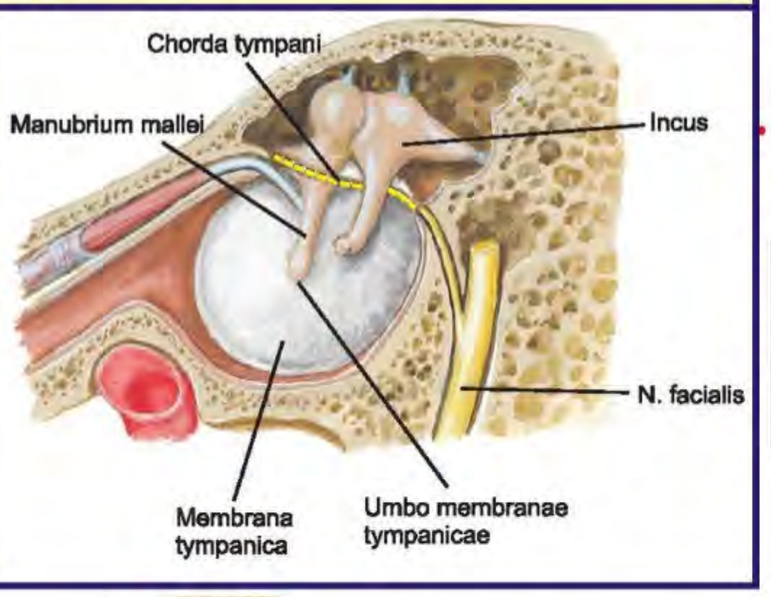
A) Yüzde sulcus nasolabialis'in silikleşmesi
B) Gözde kuruluk
C) Hiperakuzi
D) Göz kırparken göz kapaklarının tam kapanmaması
E) Dilin 2/3 ön kısmında tat duyusu kaybı

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.)

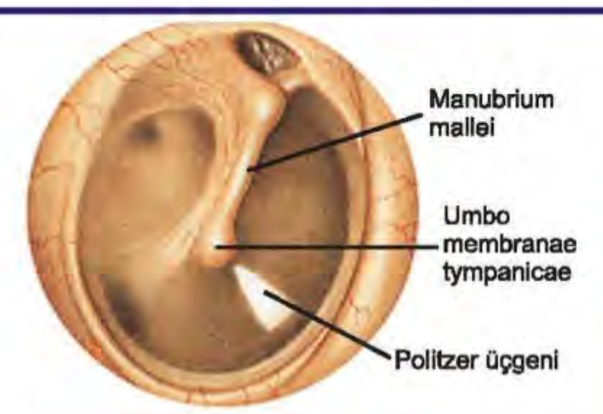
Temel Bilimler 5. soru
Anatomi Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 284



- **Paries membranaceus (dış duvar);**
  - **Membrana tympanica**
  - **Manubrium mallei** membrana tympanica'nın

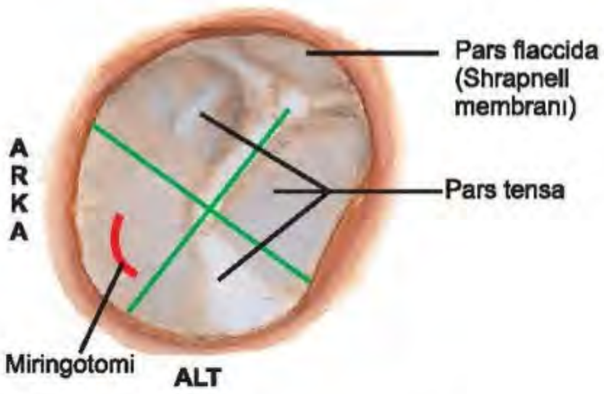
Temel Bilimler 5. soru
Anatomi Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 284

- **Chorda tympani,** zara yaslanarak geçer.

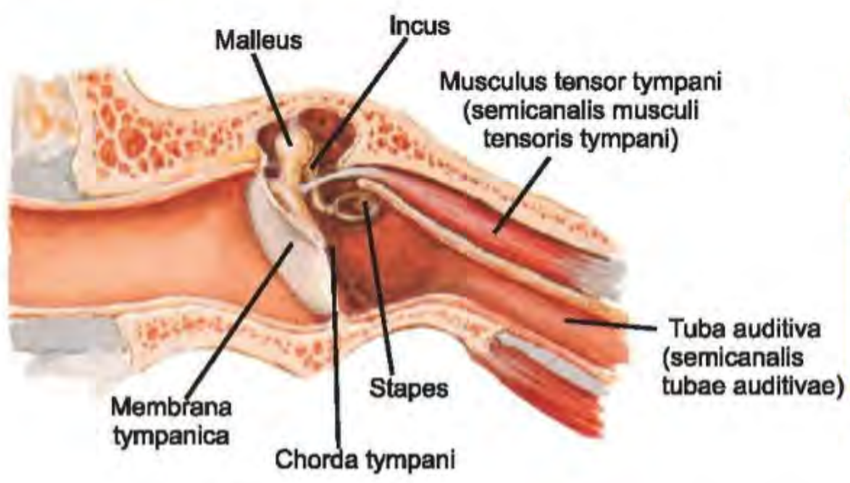


Temel Bilimler 5. soru
Anatomi Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 284

- **Miringotomi;** parasentez için en tehlikesiz olan arka-alt kadrandan yapılır. Ön-alt kadran tüp takımında kullanılır. Zarın üst yarımı; fazla vasküler olması, kulak kemikçikleri ve chorda tympani ile olan komşuluğu nedeniyle tehlikelidir.



- **Zarın dış yüzünün duyusunu;** n. auriculotemporalis ve n. vagus'un auriküler dalı taşır.
- **Zarın iç yüzünün duyusunu;** n. glossopharyngeus n. tympanicus (Jacobson).



TUBA AUDITIVA (EUSTACHIAN TÜPÜ)

- Orta kulak boşluğunu nazofarinks'e bağlar.

- Basınç farklılıklarında tuba auditiva'yı açan kas, m. tensor veli palatini'dir.
- M. salpingopharyngeus'da yardım eder.
- Duyusunu n. glossopharyngeus taşır.

İLGİLİ NOTLAR

İlkbahar 1999 sınavında sorulan "Aşağıdaki sinirlerden hangisi kulak zarına iç yüzünden yaslanarak geçer?" sorusunun tekrarı, ama bu sefer soruya bir kapı daha eklenerek düzeyi artırılmış. Hem kulak anatomisi hem de kranyal sinirler bilgilerinin harmanlandığı bir soru ve tabii ki sorunun çözülmesi için gerekli tüm bilgiler kaynaklarımızda mevcut

Orijinal Soru: Temel Bilimler 5

5. Kulak ağrısı şikâyetiyle başvuran erişkin hastanın otoskopik muayenesinde posterosuperior kadranda penetran yaralanmaya bağlı olarak membrana tympani'nin yırtıldığı ancak cavitas tympani oluşumlarının etkilenmediği saptanıyor.
Bu hastadaki klinik duruma yaralanan kulak ile aynı tarafta olmak üzere aşağıdaki fizik muayene bulgularından hangisinin eşlik etmesi <u>en olasıdır</u>?

A) Yüzde sulcus nasolabialis'in silikleşmesi
B) Gözde kuruluk
C) Hiperakuzi
D) Göz kırparken göz kapaklarının tam kapanmaması
E) Dilin 2/3 ön kısmında tat duyusu kaybı

Doğru Cevap:E

N. FACIALIS (VII)

- Motor, duyu ve parasimpatik lif içeren **miks (karışık)** bir sinirdir. Üç tane çekirdeği vardır.
- **N. intermedius;** n. facialis'in duyu köküdür. İçerisinde parasimpatik lifler de bulunur.

1. **Nuc. nervi facialis;** motor çekirdeğidir. Pons'ta lokalizedir. Çekirdekten çıkan motor liflerin innerve ettiği kaslar;
   - **Mimik kasları, m. stapedius, m. stylohyoideus** ve **m. digastricus venter posterior.**
2. **Nuc. salivatorius superior;** parasimpatik çekirdektir (gl. lacrimalis'e giden bölümüne **nuc. lacrimalis** denilir).
   - Gl. lacrimalis, gll. nasales, gll. pharyngeales, gll. palatinae, gll. buccales, gll. labiales (n. petrosus major ile).
   - Gl. sublingualis ve gl. submandibularis (chorda tympani ile).
3. **Nucleus tractus solitarii;** tat duyusunun **ikinci** nöronlarının bulunduğu çekirdektir.
   - **Ganglion geniculi** fasiyal sinirin duyu ganglionudur. Temporal kemikteki fasiyal kanal içinde ve 1. dirsektedir. Ganglion içinde genel somatik duyuların ve tat duyusunun **birinci** nöronları bulunur.
   - Damak (n. petrosus major) ve dilin 2/3 ön bölümünden (chorda tympani) özel visseral afferent (tat) duyular alır.
   - Nervus facialis'in dış kulak yolu ve kulak kepçesinden genel somatik duyu (GSA) alan çok az miktardaki lifleri beyin sapındaki ilgili n. trigeminus çekirdeklerinde sonlanırlar.

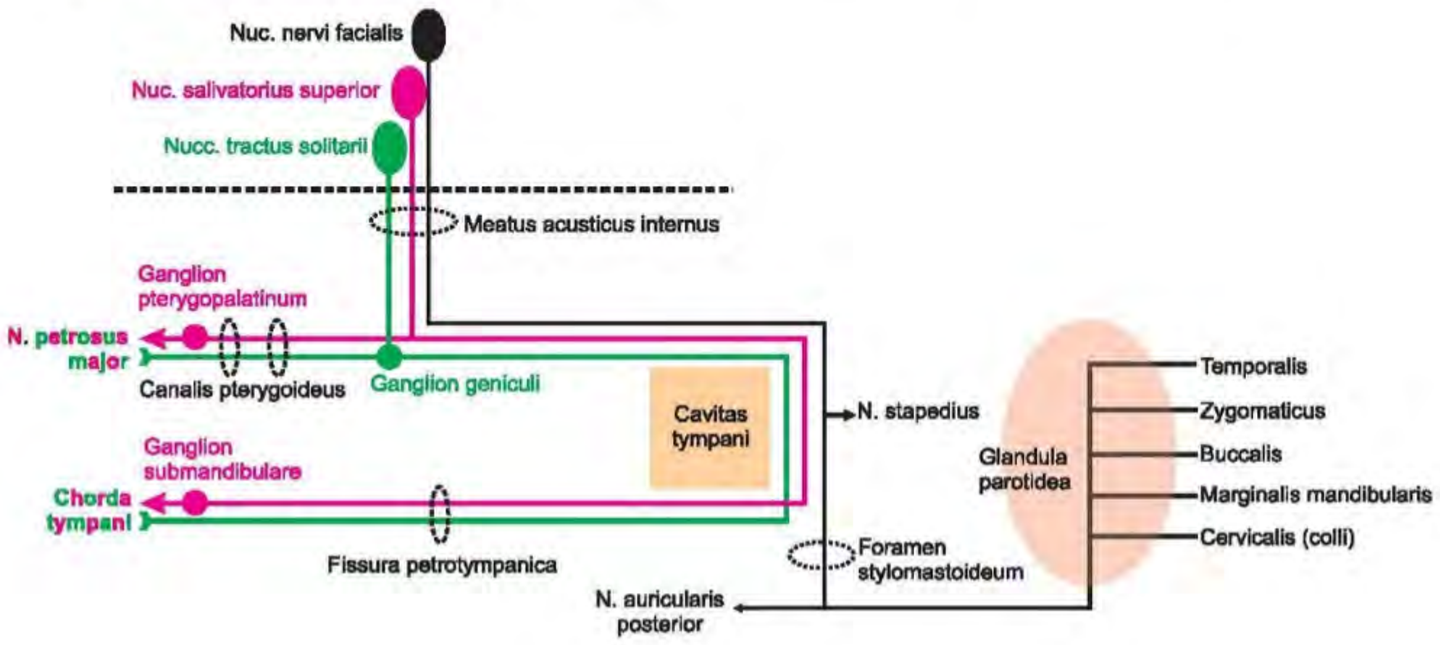
Temporal kemikteki **canalis nervi facialis (Fallopian kanalı)** içinde seyreder. **Kemik içi en uzun** seyirli kranyal sinirdir. Kanalın iç ağızı meatus acusticus internus, dış ağızı foramen stylomastoideum'dur. Kanal içerisinde verdiği dallar;

- **N. petrosus major;** ganglion geniculi hizasında verdiği daldır. Simpatik bir sinir olan n. petrosus profundus ile birleşip n. canalis pterygoidei'yi (vidian siniri) oluşturur. Canalis pterygoideus'dan geçer ve fossa pterygopalatina'ya gelir. Parasimpatikleri ganglion pterygopalatinum'da sinaps yapar ve **gözyaşı, burun, yutak** ve **damak bezleri**ne

Temel Bilimler 5. soru
Anatomi Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 275

- **Chorda tympani;** foramen stylomastoideum'un biraz yukarısında verdiği daldır. Orta kulağa arka duvarından girer, kulak zarının iç yüzünden geçer. Fissura petrotympanica'dan (Glaser yarığı) geçerek temporal kemiği terk eder ve fossa infratemporalis'e gelir. Burada n. lingualis'e (n. mandibularis'in dalı) katılır. Parasimpatikleri ganglion submandibulare'de sinaps yaparak **gl. sublingualis** ve **gl. submandibularis**'e salgı yaptırır. Dilin ön 2/3'ünden **tat** duyusunu da taşır.

- **N. auricularis posterior;** foramen stylomastoideum'dan çıkınca verdiği ilk daldır. Kulak kepçesi kaslarını ve m. occipitofrontalis venter occipitalis'i innerve eder.



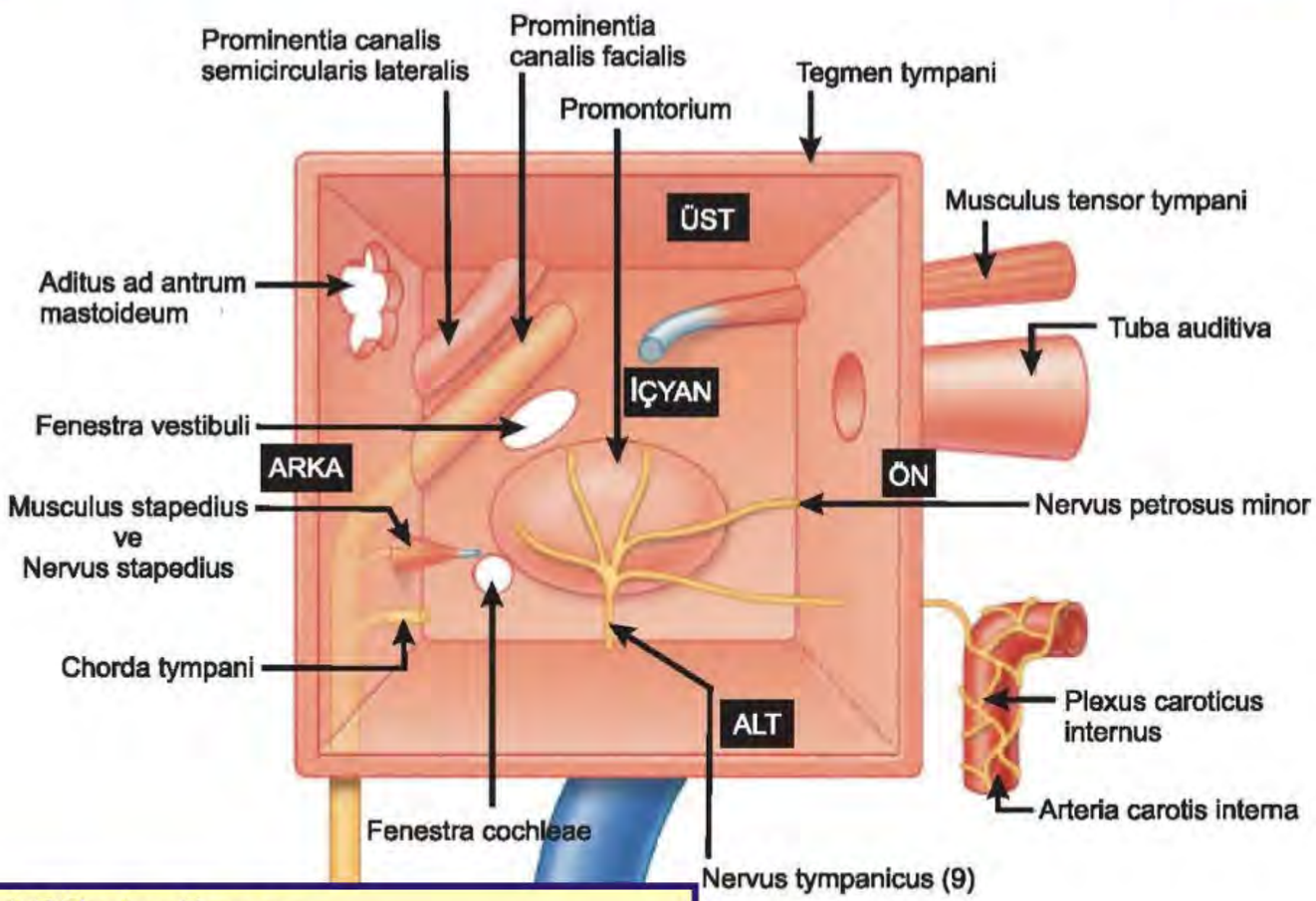
İlkbahar 1999 sınavında sorulan "Aşağıdaki sinirlerden hangisi kulak zarına iç yüzünden yaslanarak geçer?" sorusunun tekrarı, ama bu sefer soruya bir kapı daha eklenerek düzeyi artırılmış. Hem kulak anatomisi hem de kranyal sinirler bilgilerinin harmanlandığı bir soru ve tabii ki sorunun çözülmesi için gerekli tüm bilgiler kaynaklarımızda mevcut

Orijinal Soru: Temel Bilimler 5

5. Kulak ağrısı şikâyetiyle başvuran erişkin hastanın otoskopik muayenesinde posterosuperior kadranda penetran yaralanmaya bağlı olarak membrana tympani'nin yırtıldığı ancak cavitas tympani oluşumlarının etkilenmediği saptanıyor.
Bu hastadaki klinik duruma yaralanan kulak ile aynı tarafta olmak üzere aşağıdaki fizik muayene bulgularından hangisinin eşlik etmesi <u>en olasıdır</u>?

A) Yüzde sulcus nasolabialis'in silikleşmesi
B) Gözde kuruluk
C) Hiperakuzi
D) Göz kırparken göz kapaklarının tam kapanmaması
E) Dilin 2/3 ön kısmında tat duyusu kaybı

Doğru Cevap:E



Temel Bilimler 5. soru
Anatomi Ders Notu (M) 1. Fasikül
Sayfa 212

1. Paries membranaceus (dış duvar)

Membrana tympani (kulak zarı) yapar.

Chorda tympani bulunur. (özellikle üst parçasına komşudur)

2. Paries tegmentalis (üst duvar)

Tegmen tympani (temporal kemikte) yapar.

Üzerinde **fossa crani media** vardır.

3. Paries mastoideus (arka duvar)

Temporal kemiğin **mastoid parçası** yapar.

Eminentia pyramidalis: m.stapedius başlar.

Antrum mastoideum ve aditus ad antrum: Sinus sigmoideus ile komşuluk yapar.

Prominentia canalis semisurcularis lateralis

Canalis facialis bu yüzün arkasından devam eder:

Buradan **n.facialisin 2 dalı orta kulağa girer:**

1. **N. stapedius**
2. **Chorda tympani**

4. Paries jugularis (alt duvar)

Orta kulağı fossa jugularis'ten ayırır.

Hemen **altında v.jugularis interna** vardır.

5. Paries caroticus (ön duvar)

Canalis caroticus: A.carotis interna

Semicanalis tuba auditiva (tuba auditiva)

Semicanalis musculi tensori tympani

6. Paries labyrinthicus (iç duvar)

Fenestra vestibuli (oval pencere): Basis stapedis ile kapatılır.

Fenestre cochlea (yuvarlak pencere): Membrana tympani secundoria ile kaplıdır.

Promontorium: Üzerinde plexus tympanicus vardır.

Prominentia canalis facialis

Son zamanlarda görmeye alışık olduğumuz tarzda, iki basamaklı olarak hazırlanmış bir soru. Hem kulak zarına komşu olan sinir hem de bu sinirin zedelenmesi durumunda görmeyi beklediğimiz kusur sorgulanmış.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 5

5. Kulak ağrısı şikâyetiyle başvuran erişkin hastanın otoskopik muayenesinde posterosuperior kadranda penetran yaralanmaya bağlı olarak membrana tympani'nin yırtıldığı ancak cavitas tympani oluşumlarının etkilenmediği saptanıyor.
Bu hastadaki klinik duruma yaralanan kulak ile aynı tarafta olmak üzere aşağıdaki fizik muayene bulgularından hangisinin eşlik etmesi <u>en olasıdır</u>?

A) Yüzde sulcus nasolabialis'in silikleşmesi
B) Gözde kuruluk
C) Hiperakuzi
D) Göz kırparken göz kapaklarının tam kapanmaması
E) Dilin 2/3 ön kısmında tat duyusu kaybı

Doğru Cevap:E

VII.NERVUS FACIALIS

Mikst (karışık) bir sinirdir. **Motor, duyu ve parasempatik** lifler içerir. Kemik içi seyri en uzun olan kranyal sinirdir.

Nuc.nervi facialis: Motor liflerin çıktığı çekirdeğidir. Ponsta lokalizedir.

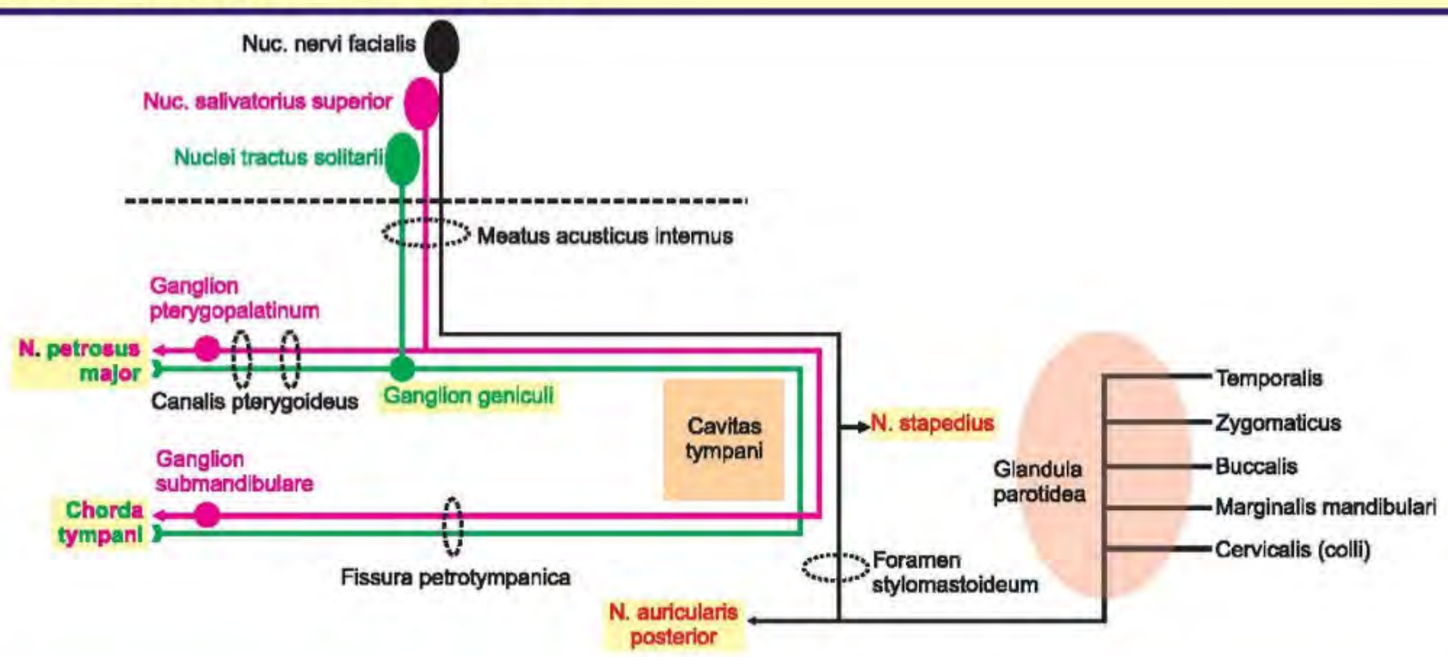
- Mimik kaslarına gider
- M.stapedius
- M.stylohyoideus
- M.digastricus venter posterior

} Hyoid üstü kaslardan arkaya gidenleri: **n.facialis**
Hyoid üstü kaslardan orta hatta gelenleri: **n.mandibularis**

Nuc.salivatorius superior: Parasempatik. Submandibular, sublingual → ggl.submandibulare
Nuc.lacrimalis: Parasempatik. Lacrimal,nasal,palatin glandlara → ggl.pterygopalatina
Nuc.tractus spinalis: V, VII, IX, X ortak duyu çekirdeği → ggl.genuculi
Nuc.solitari: VII, IX, X ortak tat çekirdeği → ggl.genuculi

Nervus intermedius: N. facialis'in duyu köküdür. Ganglion geniculi'nin santral uzantıları tarafından oluşturulur. İçerisinde parasempatik liflerde bulunur.

Temel Bilimler 5. soru
Anatomi Ders Notu (M) 1. Fasikül Sayfa 130



N.facialiasin 3 ganglionu vardır:

Parasempatik ganglionları

- Ggl.submandibulare – ggl.pterygopalatina

Duyu ganglionu:

- Gang.genuculi

Nuc.nervi facialis	Pons
Nuc.lacrimalis - nuc.salivatorius superior	Pons
Nuc.tractus spinalis - nuc.tractus solitari	Bulbus

Orijinal Soru: Temel Bilimler 5

5. Kulak ağrısı şikâyetiyle başvuran erişkin hastanın otoskopik muayenesinde posterosuperior kadranda penetran yaralanmaya bağlı olarak membrana tympani'nin yırtıldığı ancak cavitas tympani oluşumlarının etkilenmediği saptanıyor.
Bu hastadaki klinik duruma yaralanan kulak ile aynı tarafta olmak üzere aşağıdaki fizik muayene bulgularından hangisinin eşlik etmesi <u>en olasıdır</u>?

A) Yüzde sulcus nasolabialis'in silikleşmesi
B) Gözde kuruluk
C) Hiperakuzi
D) Göz kırparken göz kapaklarının tam kapanmaması
E) Dilin 2/3 ön kısmında tat duyusu kaybı

Doğru Cevap:E

Temel Bilimler 5. soru
Anatomi Ders Notu (M) 1. Fasikül Sayfa 131

Nervus facialis lezyonları

Santral paralizisi (supranükleer):

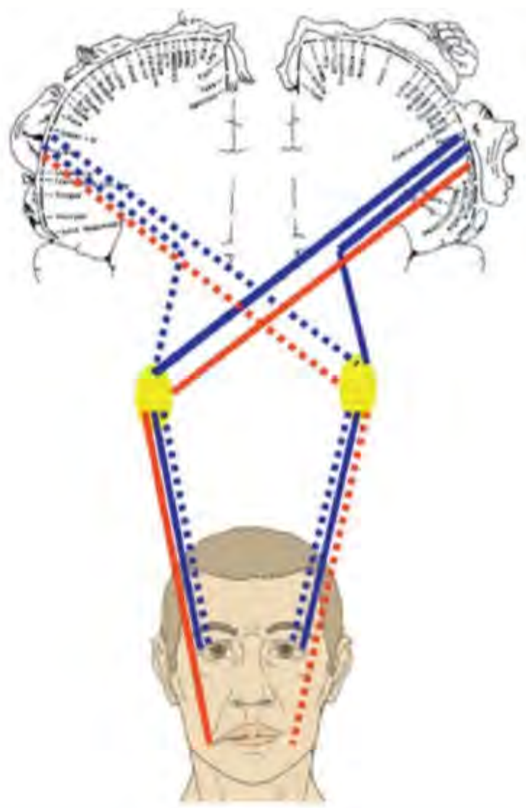
Lezyonun karşı tarafı alt yüz yarımı mimik kasları etkilenir.

Ağız lezyon (beyindeki) tarafına çekilir.

Etkilenen yüz kısmında **nasolabial sulcus silinir.**

Kornea refleksi - diğer mimik kasları normaldir.

Kontralateral hemipleji eşlik eder.



Periferik yüz felci (bell paralizisi) (nükleer + infranükleer):

Lezyon tarafında: Tam yüz yarımı mimik kasları etkilenir.

Ağız lezyonun karşı tarafına çekilir.

İpsilateral kornea refleksi kaybı

İpsilateral tat duyusu kaybı ve hiperakuzi

Gl.submandibularis - sublingualiste sekresyon kaybı

Gl.lacrimaliste sekresyon kaybı



Facial sinir paralizilerinde özellikle ağız çevresindeki mimik kaslarının etkilenmesi ile ağız köşelerinde kayma olur.

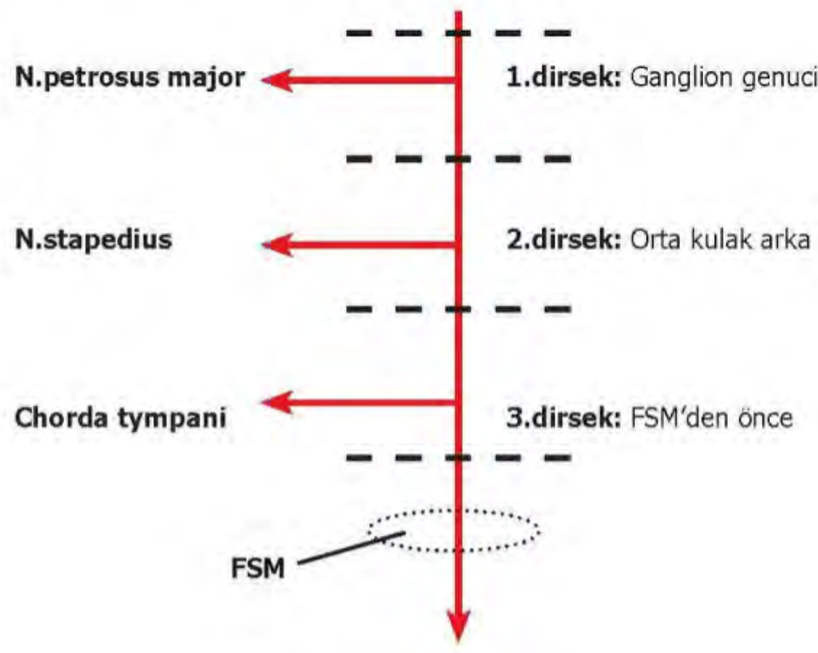
Mimik kasları sağ tarafta etkilendiyse:

Sağ taraftaki ağız çevresinde mimik kasları çalışmazken sol taraftaki mimik kasları çalışır.

Ağız çalışan mimik kaslarına doğru çekilir.

Facial sinirin **periferik paralizisinde lezyonun yeri önemlidir.**

Facial sinir canalis facialis içerinde seyri sırasında 3 dirsek yapar.



Orijinal Soru: Temel Bilimler 5

5. Kulak ağrısı şikâyetiyle başvuran erişkin hastanın otoskopik muayenesinde posterosuperior kadranda penetran yaralanmaya bağlı olarak membrana tympani'nin yırtıldığı ancak cavitas tympani oluşumlarının etkilenmediği saptanıyor.
Bu hastadaki klinik duruma yaralanan kulak ile aynı tarafta olmak üzere aşağıdaki fizik muayene bulgularından hangisinin eşlik etmesi <u>en olasıdır</u>?

A) Yüzde sulcus nasolabialis'in silikleşmesi
B) Gözde kuruluk
C) Hiperakuzi
D) Göz kırparken göz kapaklarının tam kapanmaması
E) Dilin 2/3 ön kısmında tat duyusu kaybı

Doğru Cevap:E

Kulak zarında travma olan hastada kulak zarına içten yaslanarak geçen Chorda tympani zedelenir. Peki hangi fonksiyon kaybolur. İşte Net referans budur

FASİYAL SİNİR HASTALIKLARI

- ☑ Fasiyal sinir; motor, duyusal, parasempatik liflerden oluşur.
- ☑ N. facialis; temporal kemik içinde follopian kanalı denilen **canalis nervi facialis** içinde seyreder.
- ☑ Fasiyal sinir **foramen stylomastoideum**'dan kafa tabanına çıkar.
- ☑ **Bu kanal içinde proksimalden distale doğru 4 dala ayrılır:**

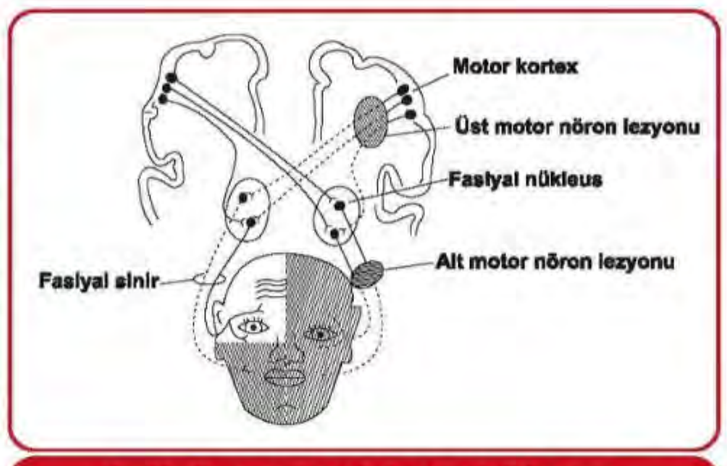
N. petrozus major (superfisyal petrozal sinir):
- Gang. geniculi'den ayrılır.
- **Glandula lacrimalis'e ulaşır.**

N. stapedius:
- M. stapedius'u innerve eder.

Temel Bilimler 5. soru
Küçük Stajlar Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 199

N. chordae tympani:
- **Sublingual ve submandibuler bezlerin parasempatik liflerini taşır.**
- Dilin 2/3 ön taraf tat duyusunu taşır.
- **Kulak zarına içten yaslanarak gider.**

- ☑ Fasiyal sinir **temporal kemiği terk ettikten sonra** parotis içinde **mimik kaslara giden beş ayrı dala ayrılır.**
  - ✓ Temporal dal
  - ✓ Zigomatik dal
  - ✓ Bukkal dal
  - ✓ Mandibular dal
  - ✓ Servikal dal
- ☑ Periferik ve santral fasiyal paralizi olarak ikiye ayrılır.
- ☑ Supranükleer seviyedeki lezyonlar santral fasiyal paralizi denilir.
- ☑ Periferik fasiyal paralizide aynı taraf tüm yüz yarımı etkilenirken, santral fasiyal paralizide sadece karşı taraf yüz alt yarımı etkilenir.
- ☑ Fasiyal sinir paralizilerinin fizik muayenesinde derecelendirmede en çok kullanılan sistem **House-Brackman** sistemidir.
- ☑ Fasiyal sinir fonksiyonu değerlendirmede kullanılan yöntemler: Lakrimal fonksiyon (Schirmer's test), stapez refleksi, tat duyusu, tükürük miktarı (submandibuler gland), tükürük Ph



Periferik ve santral fasiyal paralizi ayrımı

Bell's Palsy (Idiyopatik Periferik Fasiyal Paralizi)

- Tam olarak sebebi bilinmeyen fasiyal paralizidir.
- **En çok HSV** başta olmak üzere viral etiyoloji sorumlu tutulur.
- Viral sebeplerden dolayı vakaların % 50'den fazlasında diğer kraniyal sinirlerle ilgili (birçok vakada trigeminal tutulumuna bağlı yüzde paraliziden önce uyuşma ve karıncalanma başlar) bulgular vardır.
- En iyi tedavi yöntemi **steroiddir**. Antiviral tedavi sıklıkla eklenir.
- VZV etken değildir.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 6

6. Bir hafta önce kafa travması geçirdiği bilinen 15 yaşındaki hasta burun ve damakta kuruluk şikâyetiyle getiriliyor.
Bu hastada aşağıdaki yapılardan hangisinin hasar görmüş olması <u>en olasıdır</u>?

A) Ganglion oticum
B) Ganglion submandibulare
C) Ganglion pterygopalatinum
D) Ganglion cervicale superior
E) Ganglion ciliare

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.)

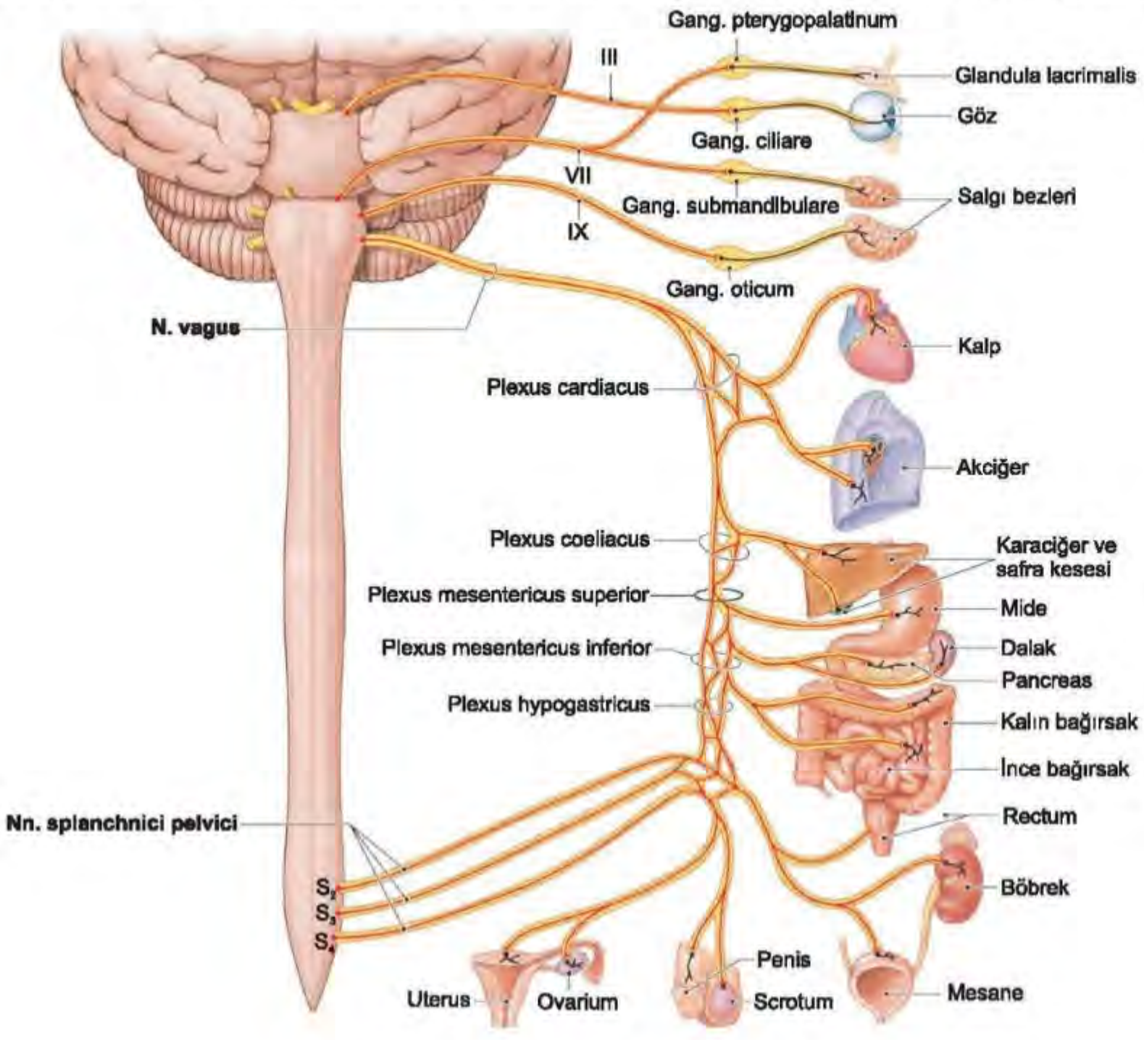
PARASİMPATİK SİSTEM

- Baş, torakal ve abdominopelvik organlar ile dış genital organların erektil dokularına gider.
- **Vücut duvarı, ekstremiteler, epifiz bezi ve suprarenal beze gitmez.**
- **Spinal sinirler içinde postsinaptik parasimpatik lif bulunmaz.**
- Beyin sapında, presinaptik parasimpatik nöronları içeren 4 tane çekirdek vardır.
  - **Edinger-Westphal (nuc. visceralis, nuc. autonomicus, nuclei accessorii nervi oculomotorii);** mesencephalon'dadır (III).
  - **Nucleus salivatorius superior** (üst bölümüne nuc. lacrimalis denir); pons'tadır (VII).
  - **Nucleus salivatorius inferior;** bulbus'tadır (IX).
  - **Nucleus posterior (dorsalis) nervi vagi;** bulbus'tadır (X).
- **Sakral 2-4** segmentlerde de presinaptik parasimpatik nöronlar bulunur. Bu nöronların uzantıları, aynı segmentlerden çıkan sakral spinal sinirlerin ön kökleri ile medulla spinalis'i terk eder. **Nn. splanchnici pelvici** adındaki bu sinirler, n. vagus'un innervasyon alanı dışında kalan organların parasimpatik uyarısını sağlar. Flexura coli sinistra'dan veya colon transversum'un sol 1/3'den itibaren kalın bağırsak bölümünün ve pelvik organların (mesane, uterus ve vagina gibi) düz kasını uyarır. Ayrıca penis ve clitoris'in erektil dokularına gider. **Miksiyon, defekasyon** ve **ereksiyonu** sağlayan sinirlerdir. Splanknik sözcüğü içerip de parasimpatik olan **tek** sinirdir.

Diğer splanknik sözcüğü içeren sinirler, n. caroticus internus ve n. petrosus profundus saf simpatiktir.

Temel Bilimler 6. soru
Anatomi Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 264

- **Ganglion pterygopalatinum** (VII)**;** hedef organları; lakrimal bez, farinks bezleri ve damak bezleridir.
- **Ganglion submandibulare** (VII)**;** hedef organı glandula submandibularis ve glandula sublingualis'dir.
- **Ganglion oticum** (IX)**;** hedef organı glandula parotidea'dır.
- **Ganglia terminales (murales)** (X)**;** organa yakın ya da duvarında yerleşmişlerdir. N. vagus'un ve sakral 2-4'ten gelen presinaptik parasimpatiklerin sinaps yeridir. Hedef organları, tüm torakal ve abdominopelvik organlardır.



İLGİLİ NOTLAR

Parasimpatik ganglionlar, ilgili oldukları kranyal sinirler, hedef yapıları ve diğer ilişkileri geçmiş yıllarda sıklıkla sorgulanan konulardandır. Dolayısıyla bu soruyu gördüğümüzde "yine mi" tepkisi vermemiz gayet doğal. Kaynaklarımızın birçok yerinde soruyu çözmek için gerekli bilgiler fazlasıyla var. Ganglion pterygopalatinum; Sonbahar 1992 ve Sonbahar 2022 sınavlarında nervus facialis'e ait olma özelliğiyle sorgulanmıştı, bu sınavda da hedef yapısı sorulmuş oldu

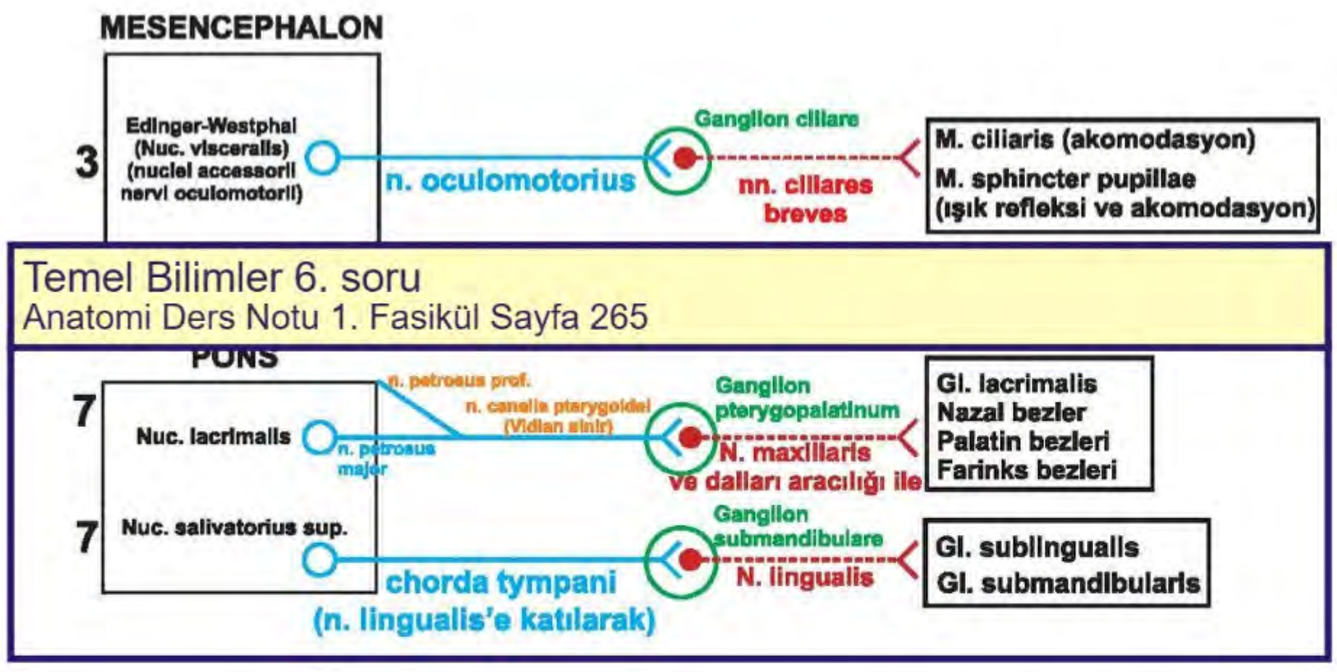
Orijinal Soru: Temel Bilimler 6

6. Bir hafta önce kafa travması geçirdiği bilinen 15 yaşındaki hasta burun ve damakta kuruluk şikâyetiyle getiriliyor.
Bu hastada aşağıdaki yapılardan hangisinin hasar görmüş olması <u>en olasıdır</u>?

A) Ganglion oticum
B) Ganglion submandibulare
C) Ganglion pterygopalatinum
D) Ganglion cervicale superior
E) Ganglion ciliare

Doğru Cevap:C

PREGANGLİONİK NÖRON (PRESİNAPTİK NÖRON) — **POSTGANGLİONİK NÖRON (POSTSİNAPTİK NÖRON)**



Temel Bilimler 6. soru
Anatomi Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 265

- **N. lingualis,** hem presinaptik hem de postsinaptik parasimpatik lif içeren tek sinirdir.
- **N. canalis pterygoidei (Vidian siniri);** postsinaptik simpatik (n. petrosus profundus) ve presinaptik parasimpatik (n. petrosus major) lif içerir.

Parasimpatik ganglionlar, ilgili oldukları kranyal sinirler, hedef yapıları ve diğer ilişkileri geçmiş yıllarda sıklıkla sorgulanan konulardandır. Dolayısıyla bu soruyu gördüğümüzde "yine mi" tepkisi vermemiz gayet doğal. Kaynaklarımızın birçok yerinde soruyu çözmek için gerekli bilgiler fazlasıyla var. Ganglion pterygopalatinum; Sonbahar 1992 ve Sonbahar 2022 sınavlarında nervus facialis'e ait olma özelliğiyle sorgulanmıştı, bu sınavda da hedef yapısı sorulmuş oldu

Orijinal Soru: Temel Bilimler 6

6. Bir hafta önce kafa travması geçirdiği bilinen 15 yaşındaki hasta burun ve damakta kuruluk şikâyetiyle getiriliyor.
Bu hastada aşağıdaki yapılardan hangisinin hasar görmüş olması <u>en olasıdır</u>?

A) Ganglion oticum
B) Ganglion submandibulare
C) Ganglion pterygopalatinum
D) Ganglion cervicale superior
E) Ganglion ciliare

Doğru Cevap:C

N. FACIALIS (VII)

- Motor, duyu ve parasimpatik lif içeren **miks (karışık)** bir sinirdir. Üç tane çekirdeği vardır.
- **N. intermedius;** n. facialis'in duyu köküdür. İçerisinde parasimpatik lifler de bulunur.

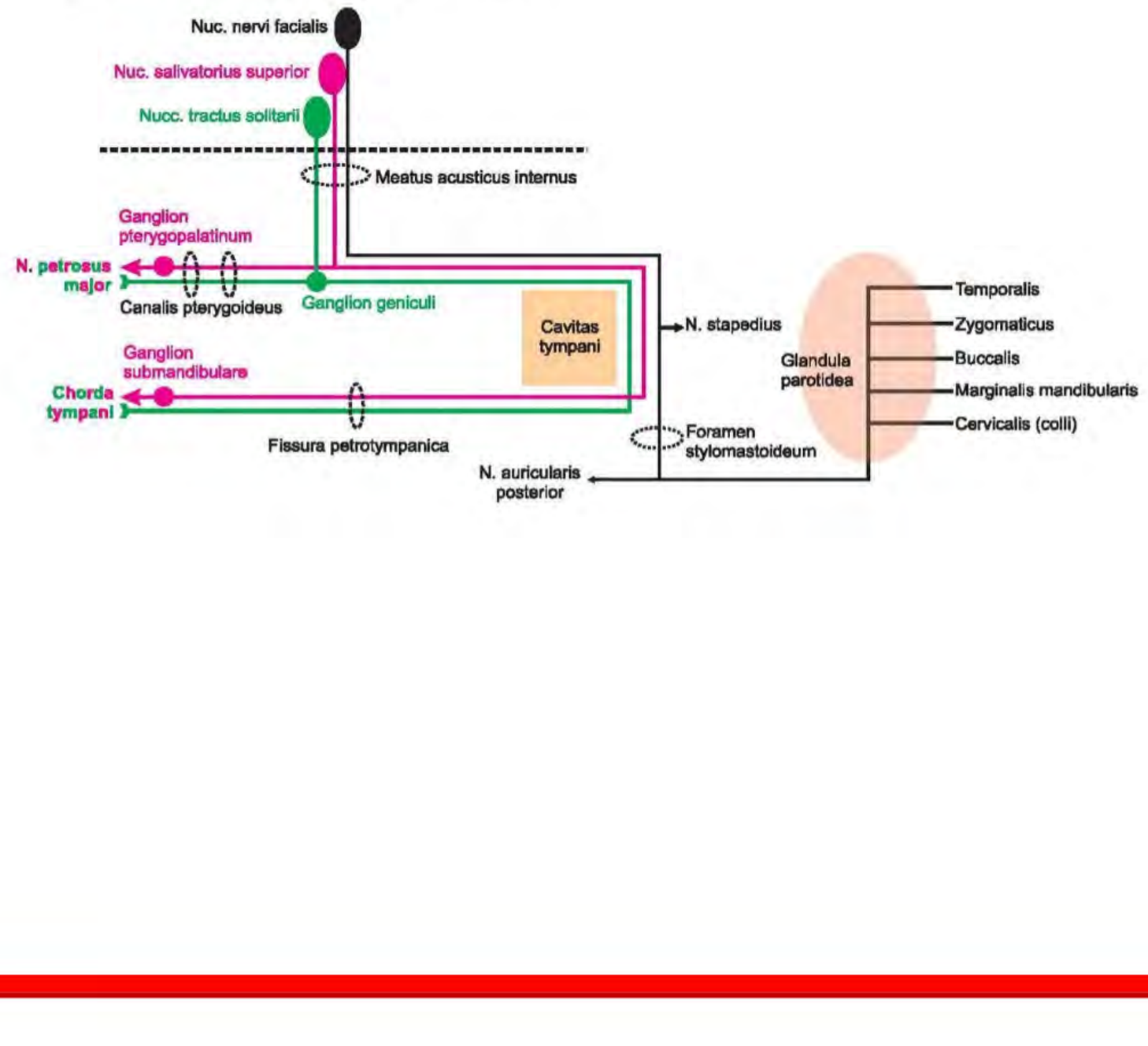
1. **Nuc. nervi facialis;** motor çekirdeğidir. Pons'ta lokalizedir. Çekirdekten çıkan motor liflerin innerve ettiği kaslar;
   - **Mimik kasları, m. stapedius, m. stylohyoideus** ve **m. digastricus venter posterior.**
2. **Nuc. salivatorius superior;** parasimpatik çekirdektir (gl. lacrimalis'e giden bölümüne **nuc. lacrimalis** denilir).
   - Gl. lacrimalis, gll. nasales, gll. pharyngeales, gll. palatinae, gll. buccales, gll. labiales (n. petrosus major ile).
   - Gl. sublingualis ve gl. submandibularis (chorda tympani ile).
3. **Nucleus tractus solitarii;** tat duyusunun **ikinci** nöronlarının bulunduğu çekirdektir.
   - **Ganglion geniculi** fasiyal sinirin duyu ganglionudur. Temporal kemikteki fasiyal kanal içinde ve 1. dirsektedir. Ganglion içinde genel somatik duyuların ve tat duyusunun **birinci** nöronları bulunur.
   - Damak (n. petrosus major) ve dilin 2/3 ön bölümünden (chorda tympani) özel visseral afferent (tat) duyular alır.
   - Nervus facialis'in dış kulak yolu ve kulak kepçesinden genel somatik duyu (GSA) alan çok az miktardaki lifleri beyin sapındaki ilgili n. trigeminus çekirdeklerinde sonlanırlar.

T
sinirc

Temel Bilimler 6. soru
Anatomi Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 275

- **N. petrosus major;** ganglion geniculi hizasında verdiği daldır. Simpatik bir sinir olan n. petrosus profundus ile birleşip n. canalis pterygoidei'yi (vidian siniri) oluşturur. Canalis pterygoideus'dan geçer ve fossa pterygopalatina'ya gelir. Parasimpatikleri ganglion pterygopalatinum'da sinaps yapar ve **gözyaşı, burun, yutak** ve **damak bezleri**ne salgı yaptırır. İçinde az miktarda damaktan tat duyusu taşıyan lifler de bulunur.
- **N. stapedius;** m. stapedius'u innerve eder. Kasın felci durumunda **hiperakuzi** gelişir.
- **Chorda tympani;** foramen stylomastoideum'un biraz yukarısında verdiği daldır. Orta kulağa arka duvarından girer, kulak zarının iç yüzünden geçer. Fissura petrotympanica'dan (Glaser yarığı) geçerek temporal kemiği terk eder ve fossa infratemporalis'e gelir. Burada n. lingualis'e (n. mandibularis'in dalı) katılır. Parasimpatikleri ganglion submandibulare'de sinaps yaparak **gl. sublingualis** ve **gl. submandibularis**'e salgı yaptırır. Dilin ön 2/3'ünden **tat** duyusunu da taşır.

- **N. auricularis posterior;** foramen stylomastoideum'dan çıkınca verdiği ilk daldır. Kulak kepçesi kaslarını ve m. occipitofrontalis venter occipitalis'i innerve eder.



Parasimpatik ganglionlar, ilgili oldukları kranyal sinirler, hedef yapıları ve diğer ilişkileri geçmiş yıllarda sıklıkla sorgulanan konulardandır. Dolayısıyla bu soruyu gördüğümüzde "yine mi" tepkisi vermemiz gayet doğal. Kaynaklarımızın birçok yerinde soruyu çözmek için gerekli bilgiler fazlasıyla var. Ganglion pterygopalatinum; Sonbahar 1992 ve Sonbahar 2022 sınavlarında nervus facialis'e ait olma özelliğiyle sorgulanmıştı, bu sınavda da hedef yapısı sorulmuş oldu

Orijinal Soru: Temel Bilimler 6

6. Bir hafta önce kafa travması geçirdiği bilinen 15 yaşındaki hasta burun ve damakta kuruluk şikâyetiyle getiriliyor.
Bu hastada aşağıdaki yapılardan hangisinin hasar görmüş olması <u>en olasıdır</u>?

A) Ganglion oticum
B) Ganglion submandibulare
C) Ganglion pterygopalatinum
D) Ganglion cervicale superior
E) Ganglion ciliare

Doğru Cevap:C

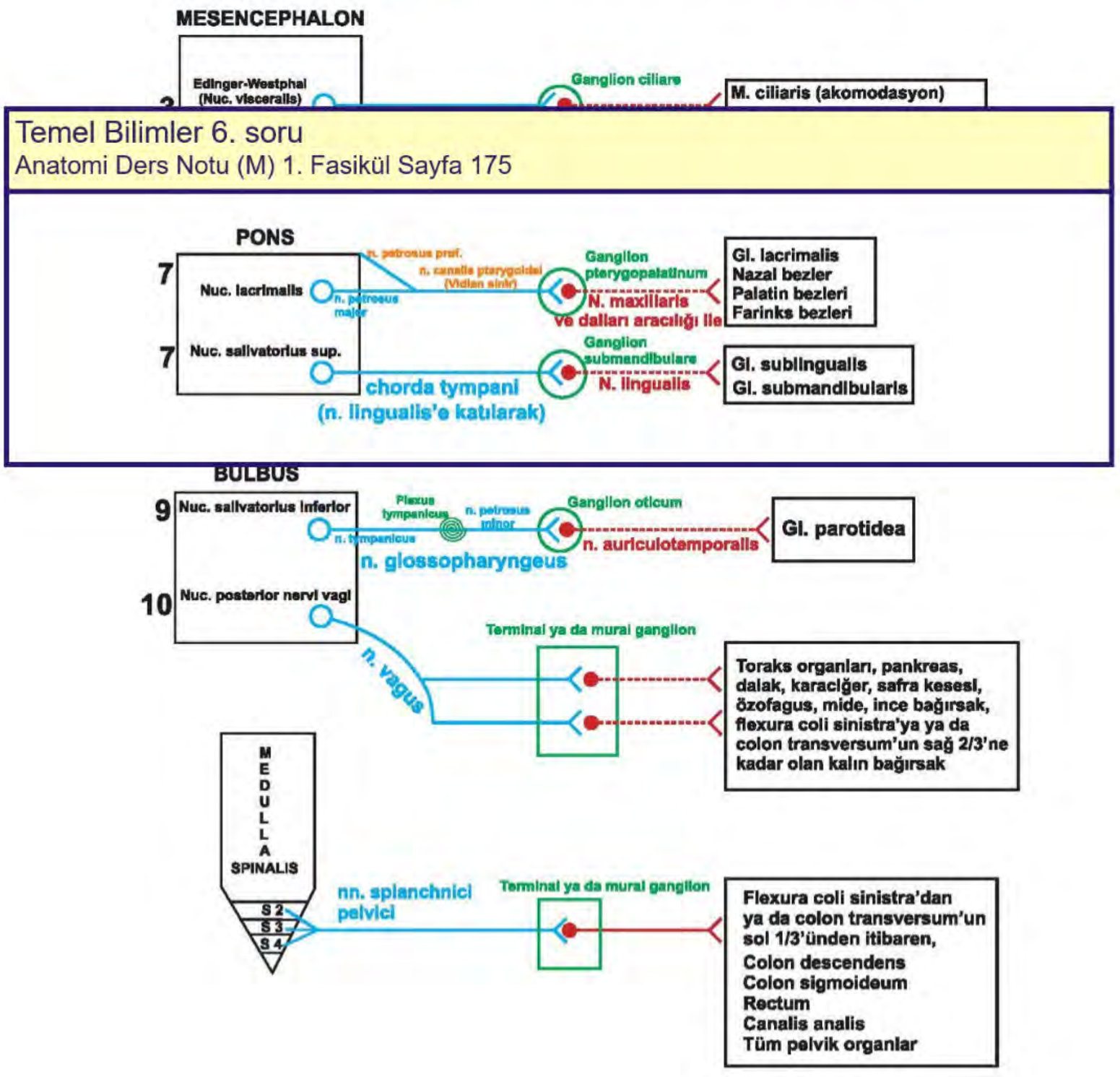
Spinal bölüm

S_2-S_4 medulla spinalis segmentlerinde preganglioner parasempatik nucleuslar bulunur.
S_2-S_4'den gelen preganglioner bu lifler nn.splanchnici pelvici (n.erigenitale) adını alır.

N.vagus innervasyonu dışında kalan alanın parasempatik innervasyonu sağlanır.

N.vagus colon transverum sonuna kadar ya da sol 1/3'lük kısma kadar parasempatik innervasyon sağlardı. Geriye kalan kısımların parasempatik innervasyonu **nn.splanchnici pelvici (n.erigenitale)'den sağlanmaktadır. Geriye kalan kısımlar;**

- Flexura coli sinistra ve sonrasında kalan kolon bölümleri
- Pelvik organların düz kasları
- Penis clitoridis gibi erektil dokular



Temel Bilimler 6. soru
Anatomi Ders Notu (M) 1. Fasikül Sayfa 175

Orijinal Soru: Temel Bilimler 6

6. Bir hafta önce kafa travması geçirdiği bilinen 15 yaşındaki hasta burun ve damakta kuruluk şikâyetiyle getiriliyor.
Bu hastada aşağıdaki yapılardan hangisinin hasar görmüş olması <u>en olasıdır</u>?

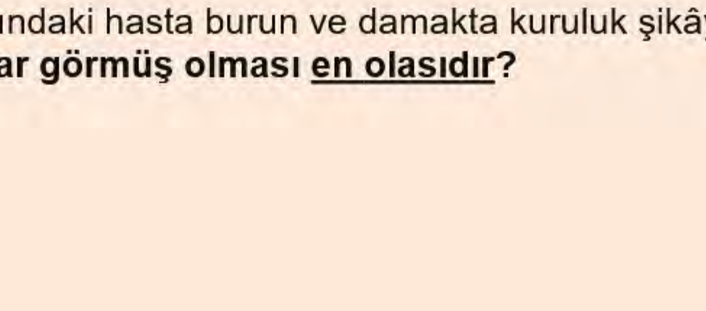
A) Ganglion oticum
B) Ganglion submandibulare
C) Ganglion pterygopalatinum
D) Ganglion cervicale superior
E) Ganglion ciliare

Doğru Cevap:C

BURUN DOLAŞIMI

Vestibulum nasi yakınında **septum nesi** üzerinde **ön alt kısımda little alanı** burunun **en iyi kanlanan** bölgesidir. Bu bölgede **kiesselbach** vardır.

- Epistaksisin **en yaygın** olduğu yer de burasıdır.



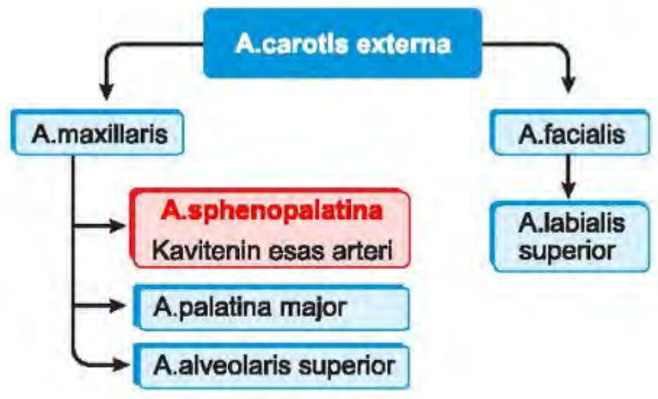
A.carotis externa:

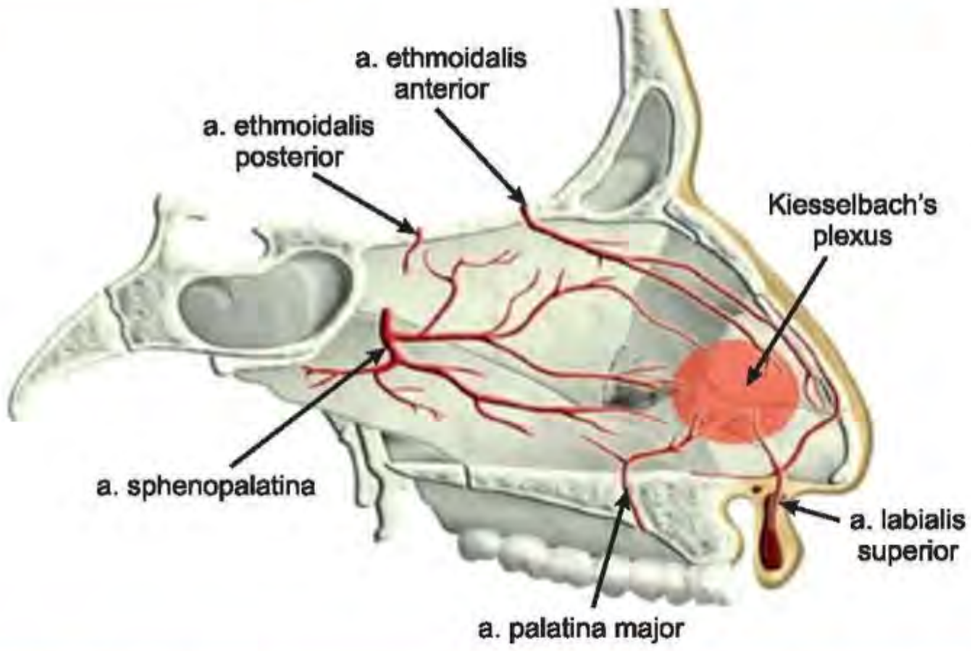
- A.maxillaris
- A.facialis

A.carotis interna:

- A.ophthalmica

Venleri:
- V.sphenopalatina
- V.facialis
- V.ophthalmica





- **Kiesselbach bölgesi:**
  1. A.ethmoidalis anterior
  2. A.sphenopalatina
  3. A.palatina major
  4. A.labialis superior

  Burun kanamaları en çok anterior bölgeden olur.

  Septum nasinin **ön alt** parçasında yer alır.

  Little alanı/kiesselbach pleksusu burnun en çok kanlanan bölümü olduğu için de yine en çok burası kanar.

Temel Bilimler 6. soru
Anatomi Ders Notu (M) 1. Fasikül Sayfa 270

BURUN SİNİRLERİ

Motor: N.facialis (mimik kaslarını innerve eder)
Duyu: N.ophthalmicus + n.maxillaris
Parasempatik: N.petrosus major
Sempatik: N.petrosus profundus

PETROSUS MAJOR + PETROSUS PROFUNDUS: N.VİDİUS

Orijinal Soru: Temel Bilimler 7

7. Aşağıdakilerden hangisi her iki akciğer ile komşuluk yapar?

A) Oesophagus ve kalp
B) Oesophagus ve vena cava superior
C) Arcus aortae ve mide
D) Arcus venae azygos ve kalp
E) Mide ve vena cava inferior

Doğru Cevap:A

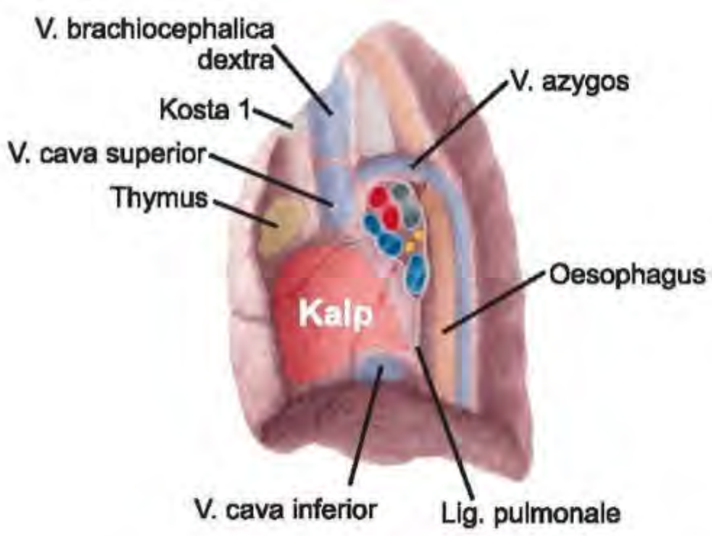
DERS NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

(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 7. soru
Anatomi Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 132

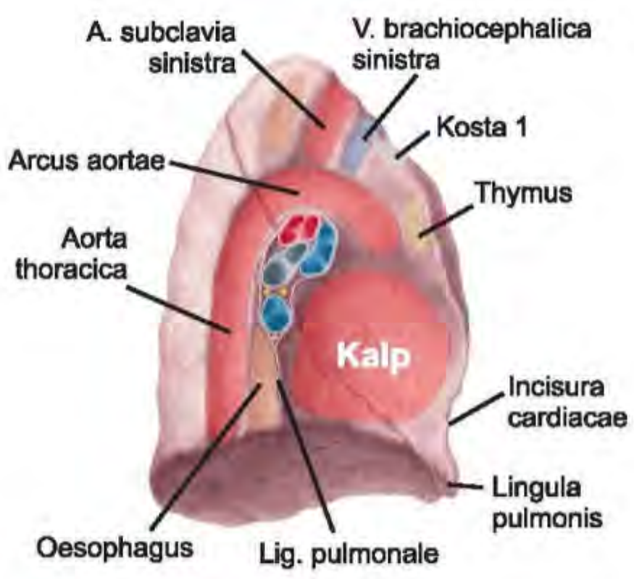
- Akciğerlerin mediastinal yüzünde organların izleri bulunur. **En büyük iz** kalbe aittir ve her iki akciğer'de de vardır.
- **Oesophagus**, tam orta hatta seyrettiği için her iki akciğerde de izi vardır.
- **Trachea**, her iki akciğerle komşudur, ancak izi yoktur.
- **Lig. pulmonale;** parietal ve visceral plevra'nın birbirine geçiş yaptığı yerdedir.
- **Incisura cardiacae pulmonis sinistri;** sol akciğerin lobus superior'unun ön kenarında yer alır.
- **Lingula pulmonis sinistri;** sol akciğer'in lobus superior'unun alt ucunda, dil şeklinde bir uzantıdır.
- Bronchus lingularis superior ve inferior, bronchus lobaris superior sinister'e ait segmental bronkuslardır ve sağ akciğerdeki **bronchus lobaris medius'a karşılık** gelir.
- **Azigos lobu:** Sağ akciğer lobus superior'unda görülen aksesuar bir lobdur.
- **Bronchus cardiacus:** Kalple komşu segmental bronkus'tur. Her iki akciğerde de vardır. Bronchus segmentalis basalis medialis'in diğer adıdır.

SAĞ AKCİĞER



- **Sağ akciğerin mediastinal yüzünde izi olan yapılar:**
  - **V. cava superior**
  - **V. azygos;** hilum'un yukarısında izi var
  - **V. cava inferior**
  - V. brachiocephalica dextra

SOL AKCİĞER



- **Sol akciğerin mediastinal yüzünde izi olan organlar:**
  - **A. subclavia sinistra**
  - **Arcus aortae;** hilum'un yukarısında izi var
  - **Aorta thoracica**
  - V. brachiocephalica sinistra

Akciğer apekslerinin arka yüzleri, ganglion cervicothoracicum ile komşudur (Pancoast sendromu, **Horner sendromu**).

İLGİLİ NOTLAR

Konuya doğrudan çıkacak soruyla başlamışız. Hadi bakalım neymiş şu akciğerler diyerek konuya başladığınızda okuduğunuz ilk iki satırın sorgulandığını görüyoruz, işte gerçek bilgi paylaşımı bu şekilde olur.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 7

7. Aşağıdakilerden hangisi her iki akciğer ile komşuluk yapar?

A) Oesophagus ve kalp
B) Oesophagus ve vena cava superior
C) Arcus aortae ve mide
D) Arcus venae azygos ve kalp
E) Mide ve vena cava inferior

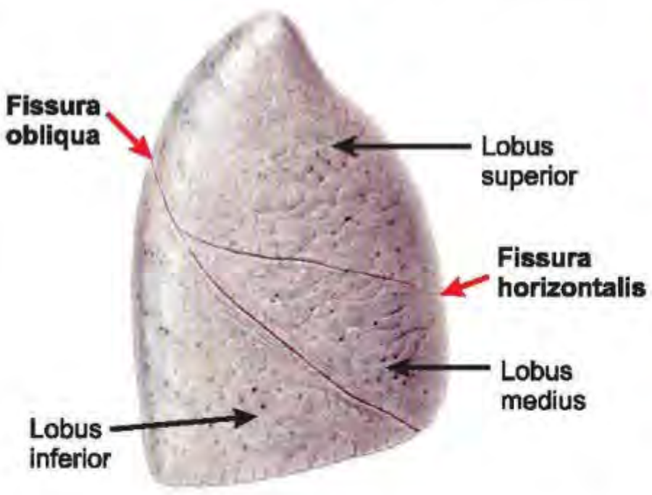
Doğru Cevap:A

AKCİĞERLER

Akciğerlerin **mediastinal yüzlerindeki en büyük iz kalbe** aittir (her iki akciğer içinde).

Apex pulmonalis: akciğerlerin boyun kökünde bulunan yuvarlak üst ucudur.

Cupula pleura: apex pulmonalisi örten pleuradır.



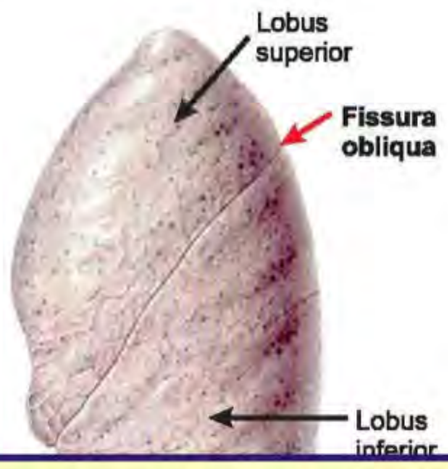
SAĞ AKCİĞER

Daha büyüktür

Oblik ve horizontal iki fissurle üç loba (superior-medius-inferior) ayrılmıştır.

Sağ akciğerde 10 segment (**3+2+5**) vardır.

Azygos lobu: Sağ akciğer lobus superiorda görülebilen aksesuar bir lob.



SOL AKCİĞER

Sadece fissura obliqua bulunur iki lobludur.

Sol akciğerde 10 (**5+5**) segment vardır.

Lingula pulmonalis: akciğer lobus süperior alt kısmında bulunan dil şeklindeki uzantı. Bu uzantı sağ akciğerdeki **lobus medius'un karşılığıdır.**

Temel Bilimler 7. soru
Anatomi Ders Notu (M) 1. Fasikül Sayfa 278

AKCİĞERLERİN MEDİASTİNAL YÜZÜNDE BULUNAN IZLER

Akciğerlerin mediastinal yüzünde komşuluk yaptığı organların izleri bulunur.

Sağ akciğer'de bulunan izler:	Sol akciğer'de bulunan izler:
• Impressio cardiaca • Oesophagus • V. brachiocephalica dextra	• Impressio cardiaca • Özofagus • A. subclavia sinistra • V. brachiocephalica sinistra
• V. azygos • V. cava superior • V.cava inferior	• Arcus aortae • Pars thoracica aortae (Hilum arkası)

Orijinal Soru: Temel Bilimler 8

8. Kırk yedi yaşındaki kadın hasta baş ağrısı, çarpıntı ve hipertansiyon şikâyetleriyle başvuruyor. Hastanın 24 saatlik idrar örneğinde vanil mandelik asit düzeyi yüksek bulunuyor. Üst abdominal bilgisayarlı tomografisinde sağ glandula suprarenalis'te sınırları belirgin kitle tespit ediliyor. Inferior uzanımı bulunmayan kitlenin bezin anteromedialinde bulunan komşu vasküler yapıya invazyon yaptığı görülüyor.
Bu hastada aşağıdakilerden hangisinde vasküler invazyon görülmesi <u>en olasıdır</u>?

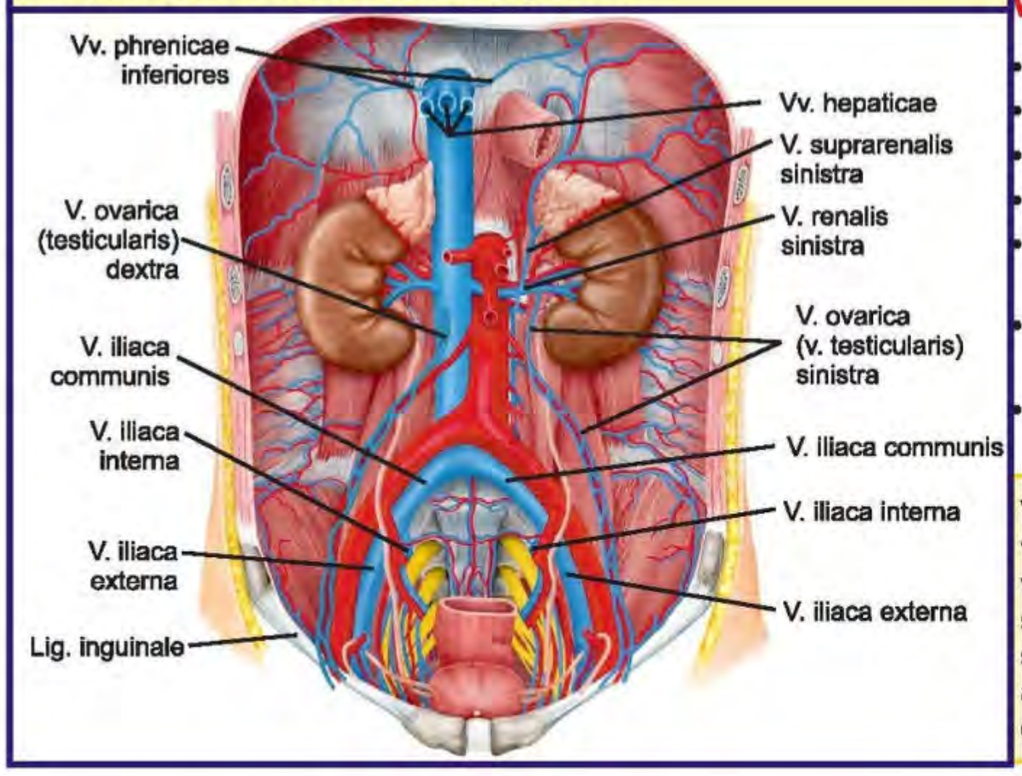
A) Arteria renalis dextra
B) Vena portae hepatis
C) Vena cava inferior
D) Vena renalis dextra
E) Arteria hepatica propria

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 8. soru
Anatomi Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 176



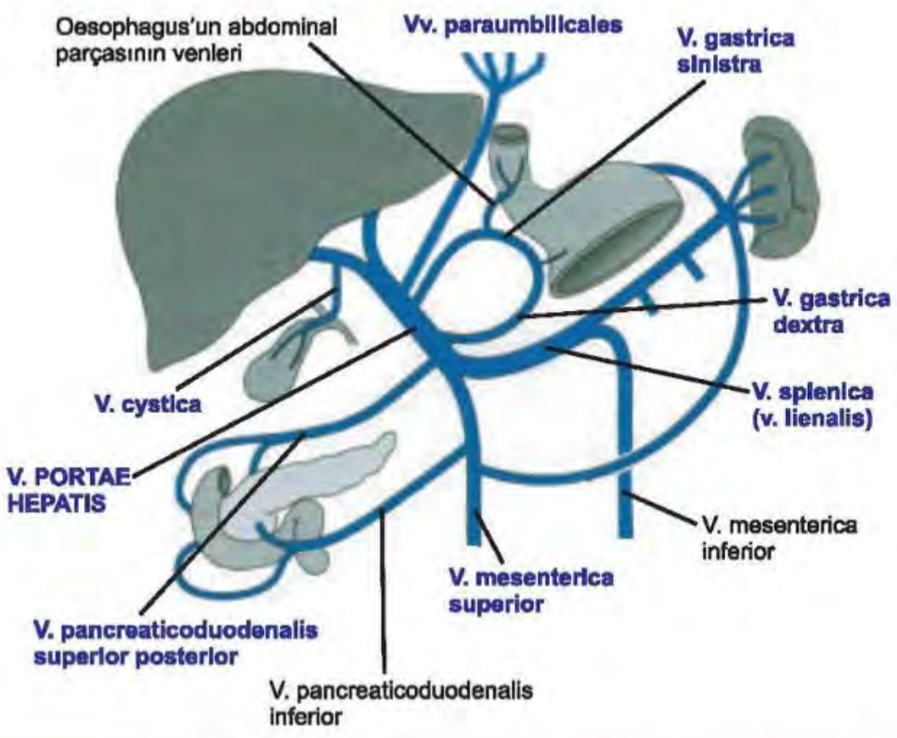
VCI'a açılan venler;

- **Vv. phrenicae inferiores**
- **Vv. lumbales (3 ve 4)**
- **Vv. hepaticae**
- **V. renalis dextra** ve **sinistra**
- **V. testicularis (ovarica) dextra;** Solda, v. renalis sinistra'ya açılır.
- **V. suprarenalis dextra;** Solda, v. renalis sinistra'ya açılır.
- **(Ductus venosus)**

V. testicularis (ovarica) sinistra ve v. suprarenalis sinistra sol renal vene dökülürler. Sol renal ven seyri sırasında a. mesenterica superior'un arkasından geçer ve bu arter ile aorta arasında sıkışabilir **(Nutcracker syndrome)**.

Popülasyonun bir kısmında (%25) a. iliaca communis dextra, v. iliaca communis sinistra'nın üstünden geçer ve bazı durumlarda vene bası uygulayarak sol bacakta venöz staza bağlı semptomlar ve bazen pıhtılar oluşabilir **(May Thurner sendromu)**.

V. PORTAE HEPATIS



- Vücutta iki organda portal dolaşım vardır; **hipofiz** ve **karaciğer.**
- **V. portae hepatis:** V. mesenterica superior + v. splenica
- **Doğrudan açılan venler;**
  - **V. mesenterica superior**
  - **V. splenica (lienalis)**
  - V. gastrica sinistra
  - V. gastrica dextra
  - Vv. cysticae
  - Vv. paraumbilicales
  - V. pancreaticoduodenalis superior posterior

- **V. gastroomentalis dextra**, v. mesenterica superior'a; **sinistra** ve **v. mesenterica inferior** ise v. splenica'ya açılır.

İLGİLİ NOTLAR

Bazen sadece yapıların nerede olduğunu bilmeniz bile size soru çözdürür, bu da böyle sorulardan biri. Sadece konum ve şekil bilgisiyle çözülecek bir soru. Sol taraftaki suprarenal bezin komşulukları Sonbahar 2014 sınavında sorulmuştu, bu sınavda da sağ suprarenal bez sorgulandı

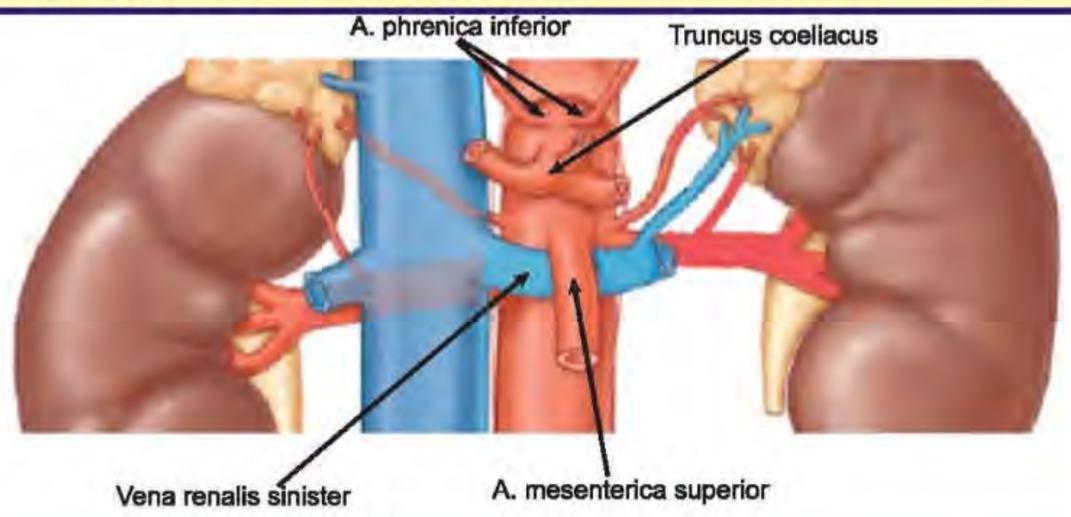
Orijinal Soru: Temel Bilimler 8

8. Kırk yedi yaşındaki kadın hasta baş ağrısı, çarpıntı ve hipertansiyon şikâyetleriyle başvuruyor. Hastanın 24 saatlik idrar örneğinde vanil mandelik asit düzeyi yüksek bulunuyor. Üst abdominal bilgisayarlı tomografisinde sağ glandula suprarenalis'te sınırları belirgin kitle tespit ediliyor. Inferior uzanımı bulunmayan kitlenin bezin anteromedialinde bulunan komşu vasküler yapıya invazyon yaptığı görülüyor.
Bu hastada aşağıdakilerden hangisinde vasküler invazyon görülmesi <u>en olasıdır</u>?

A) Arteria renalis dextra
B) Vena portae hepatis
C) Vena cava inferior
D) Vena renalis dextra
E) Arteria hepatica propria

Doğru Cevap:C

Temel Bilimler 8. soru
Anatomi Ders Notu (M) 1. Fasikül Sayfa 250



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

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

A.ILICA COMMUNIS

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

Ayrılma yerine **bifurcatio aorta** denir.

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

→ **A. iliaca interna**, **A. iliaca externa**

A.ILIACA INTERNA (HIPOGASTRIK ARTER)

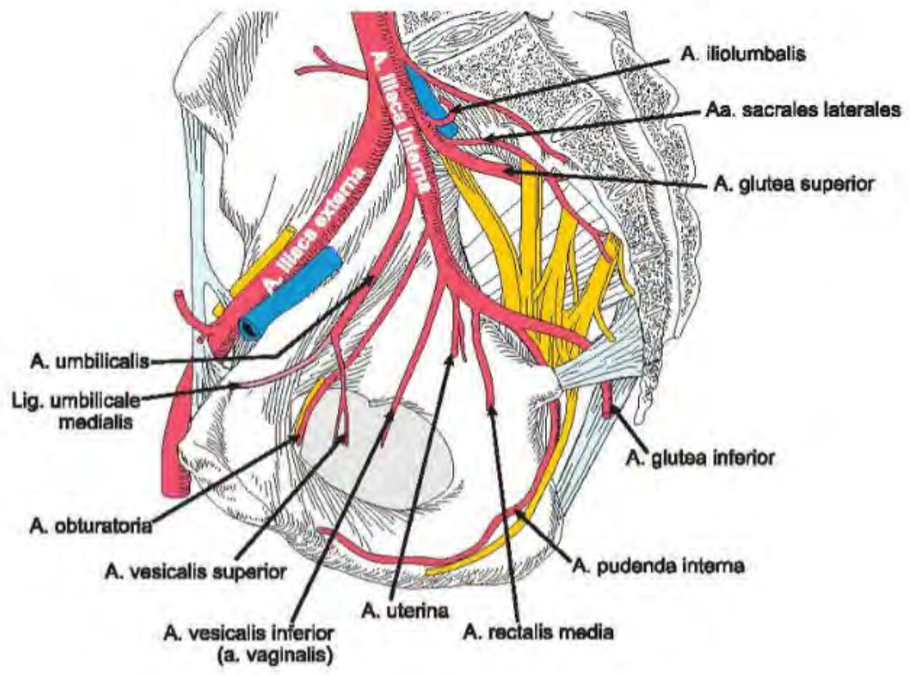
Truncus posteriordan ayrılanlar:

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

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

A.sacralis lateralis: Canalis sacralis içindeki yapıları besler.

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



Orijinal Soru: Temel Bilimler 8

8. Kırk yedi yaşındaki kadın hasta baş ağrısı, çarpıntı ve hipertansiyon şikâyetleriyle başvuruyor. Hastanın 24 saatlik idrar örneğinde vanil mandelik asit düzeyi yüksek bulunuyor. Üst abdominal bilgisayarlı tomografisinde sağ glandula suprarenalis'te sınırları belirgin kitle tespit ediliyor. Inferior uzanımı bulunmayan kitlenin bezin anteromedialinde bulunan komşu vasküler yapıya invazyon yaptığı görülüyor.
Bu hastada aşağıdakilerden hangisinde vasküler invazyon görülmesi <u>en olasıdır</u>?

A) Arteria renalis dextra
B) Vena portae hepatis
C) Vena cava inferior
D) Vena renalis dextra
E) Arteria hepatica propria

Doğru Cevap:C

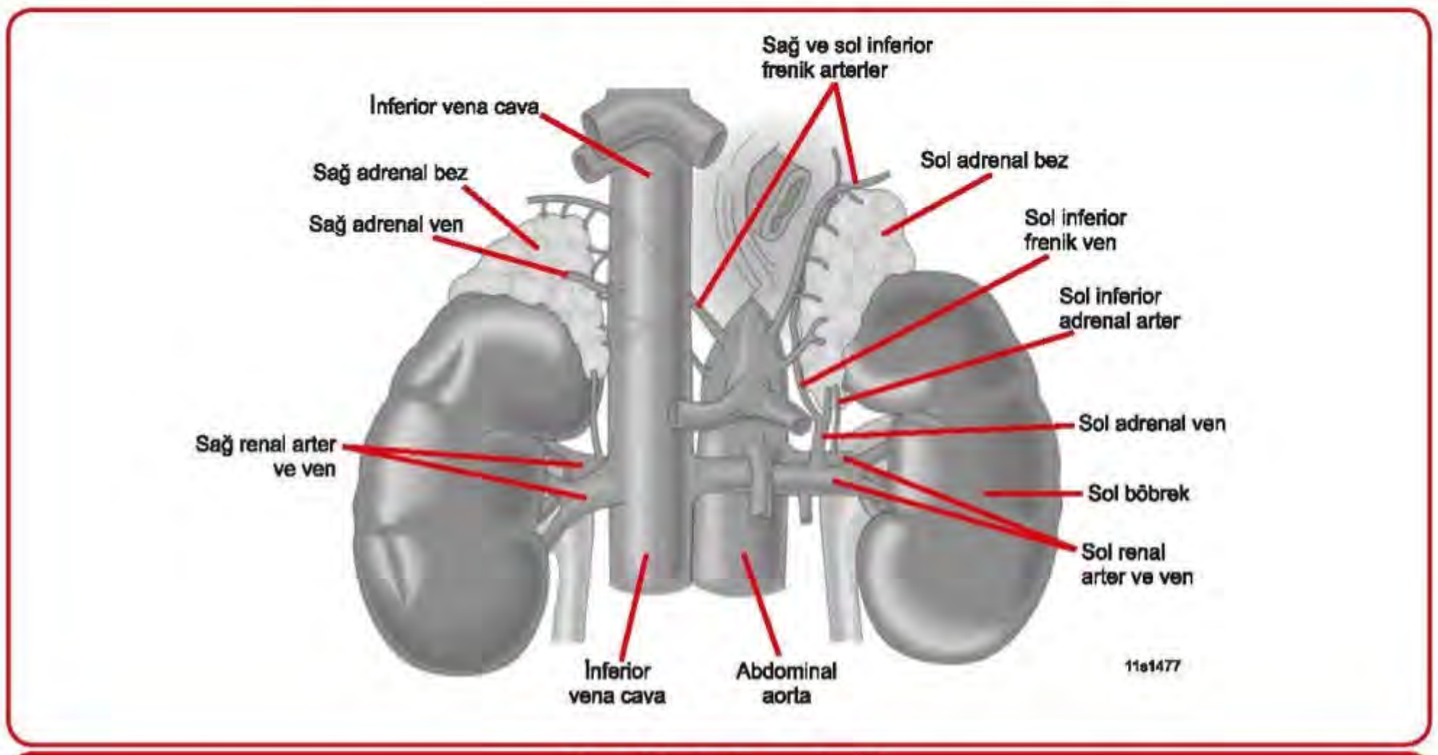
Resimde de görüldüğü gibi, sağ adrenal bezin tüm medial kenarı, inferior vena cava'ya komşudur.

13 ADRENAL BEZ HASTALIKLARI ve CERRAHİSİ

Dahiliye endokrinoloji notu, "**adrenal bez hastalıkları ve cerrahisi**" notunu da tamamen kapsayacak şekilde entegre hazırlanmış ve genel cerrahiye özgü konular **genel cerrahi korelasyon kutucukları** içinde özel olarak, **eksiksiz**

Temel Bilimler 8. soru
Genel Cerrahi Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 176

ADRENAL BEZLERİN ANATOMİSİ



Adrenal bezlerin anatomisi

- **Sol adrenal ven** yaklaşık olarak 2 cm uzunluğundadır ve inferior frenik ven ile birleşip sol renal vene drene olur.
- **Sağ adrenal ven** genellikle kısadır (0.5 cm) ve vena kavaya doğrudan drene olur.

ADRENAL KORTEKS

Adrenal korteks 3 tabakaya ayrılır.

Zona Glomerüloza

En dışta **aldosteron** salgılayan tabakadır.

Zona Fasikülata

Kortizol salgılayan tabakadır.

Zona Retikülaris

Androjen salgılayan tabakadır.

- Zona fasikülata korteksin %75'ini, zona glomerüloza %15'ini oluşturur.
- Adrenal bezin merkezinde ise **katekolamin** salgılayan hücrelerden oluşan **medulla** bulunur.
- Meduller hücreler kromaffin pozitif hücrelerdir.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 9

9. Aşağıdakilerden hangisinin omentum majus ile ilişkili olması <u>en olasıdır</u>?

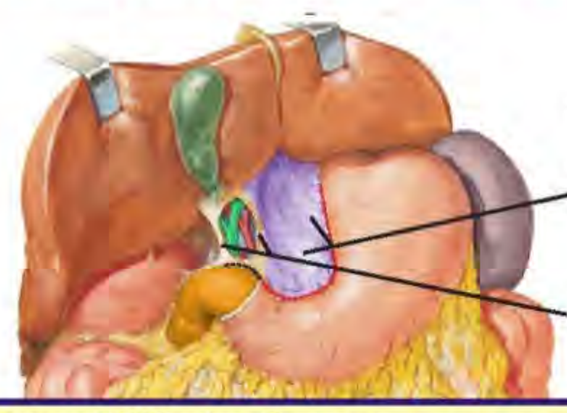
A) Ligamentum hepatophrenicum
B) Ligamentum gastrosplenicum
C) Ligamentum falciforme hepatis
D) Ligamentum hepatogastricum
E) Ligamentum hepatoduodenale

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.)

OMENTUM MINUS (Lig. hepatoduodenale + Lig. hepatogastricum)



- Karaciğer ile midenin curvatura minor'u ve duodenum'un birinci parçası (pars superior duodeni) arasındadır. İki ligamenttir.
- **Lig. hepatoduodenale içinde:**
  V. portae hepatis, a. hepatica propria, ductus choledochus, lenf damarları ve plexus hepaticus bulunur.
- **Lig. hepatogastricum içinde:**
  A. v. gastrica dextra, a.v. gastrica sinistra, nervus vagus'un gastrik dalları, sol gastrik lenf

Temel Bilimler 9. soru
Anatomi Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 188

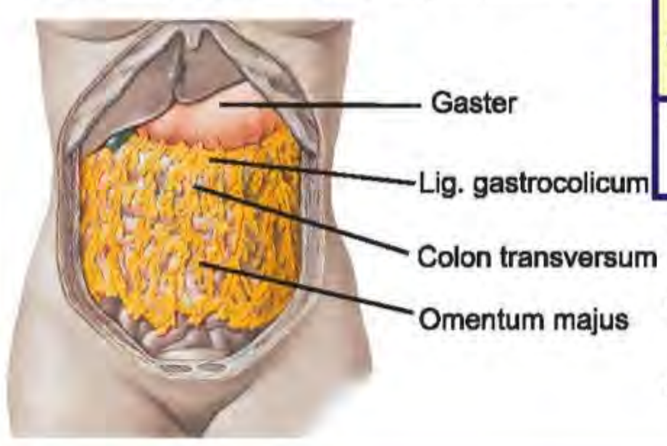
OMENTUM MAJUS

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

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

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

Ligamentum gastrocolicum (gastrokolik omentu



Temel Bilimler 9. soru
Anatomi Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 188

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

Mesenterium

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

Mesoappendix

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

Mesocolon transversum;

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

Mesocolon sigmoideum;

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

İLGİLİ NOTLAR

Artık neredeyse her sınavda görmeye alıştığımız periton sorularından biri daha geldi. Tabii ki soruyu çözmek için yeterli bilgi kaynaklarımızda mevcut

Orijinal Soru: Temel Bilimler 9

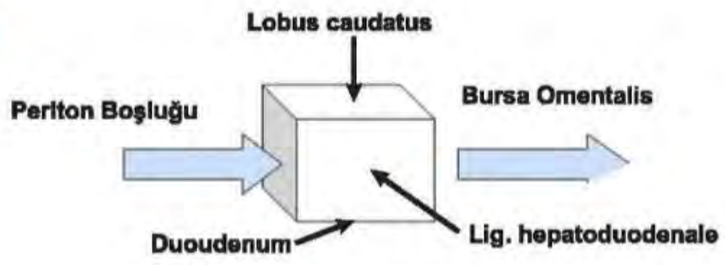
9. Aşağıdakilerden hangisinin omentum majus ile ilişkili olması <u>en olasıdır</u>?

A) Ligamentum hepatophrenicum
B) Ligamentum gastrosplenicum
C) Ligamentum falciforme hepatis
D) Ligamentum hepatogastricum
E) Ligamentum hepatoduodenale

Doğru Cevap:B

Foramen epiploicum –Winslowi sınırları

- **Ön:** Lig. hepatoduodenale
- **Arka:** V. cava inferior
- **Yukarıda:** Lobus caudatus
- **Aşağıda:** Duodenum 1.kıta



Lig.hepatoduodenale içerisinde
- A.hepatica propria
- Vena porta
- Ductus choledochus
- Lenf damarları ve plexus hepaticus

Lig.hepatogastricum içerisinde
- A.v.gastrica sinistra
- A.v.gastrica dextra
- N.vagus gastrik dalları
- Sol gastrik lenf düğmeleri

OMENTUM MAJUS

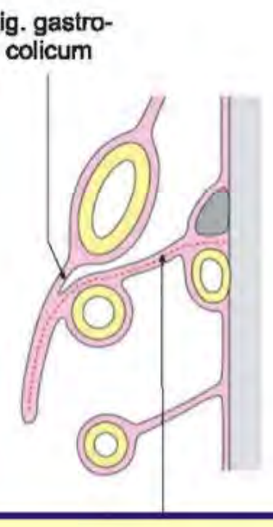
En büyük periton plikasıdır.

Toplamda 4 kat peritonun birleşimi ile oluşur.

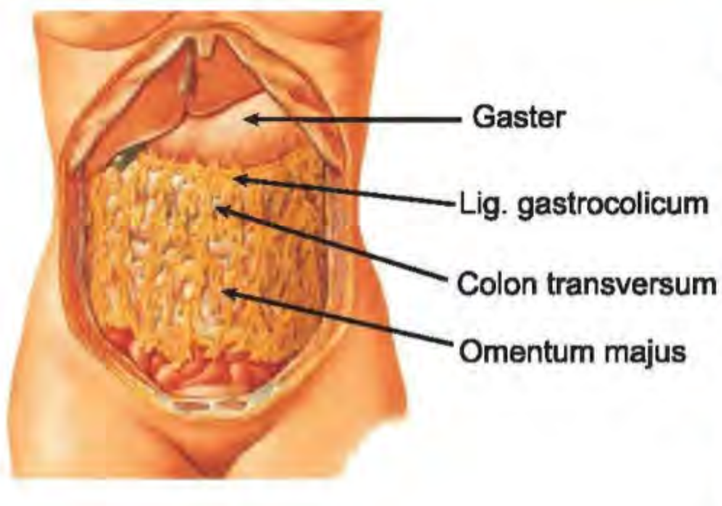
Mide curvatura majorden başlar.

Aşağıya doğru gider: **2 kat (Lig. gastrocoliicum)**

Sonra 2 kat periton tekrar yukarı



Temel Bilimler 9. soru
Anatomi Ders Notu (M) 1. Fasikül Sayfa 291



Omentum majustan köken alan ligamentler

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

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

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

Ligamentum phrenicocolicum; dalak, bu bağın üzerinde oturur.

Ligamentum splenorenale

Orijinal Soru: Temel Bilimler 11

11. Otuz iki yaşındaki hastaya penil fraktür şüphesiyle yapılan MRG'de crus penis yaralanmasına bağlı sınırlı hematom geliştiği belirleniyor.
Bu hastada hematomun aşağıdakilerden hangisinde sınırlı kalması <u>en olasıdır</u>?

A) Recessus anterior fossae ischioanalis
B) Spatium extraperitoneale
C) Spatium superficiale perinei
D) Stratum adiposum superficiale
E) Spatium profundum perinei

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 11. soru
Anatomi Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 105

Spatium superficiale perinei'de;

Her iki cinste ortak yapılar;
- **M. bulbospongiosus, m. ischiocavernosus** ve **m. transversus perinei superficialis**
- A.v. pudenda interna'nın perineal dalları
- N. pudendus'un ve n. cutaneus femoris posterior'un perineal dalları
- Corpus perineale (centrum perinei)

Erkekte;
- Radix penis (bulbus penis ve crus penis'ler)
- Spongioz üretra'nın proksimal bölümü

Kadında;
- Radix (crus) clitoridis ve **bulbus vestibuli**
- **Glandula vestibularis major (Bartholin)**

M. bulbospongiosus

- Erkeklerde; bulbus penis ve corpus spongiosum'u sarar. Üretra içeriğini dışarı atar.
- Kadınlarda; glandula vestibularis major ve bulbus vestibuli'leri örter. Vaginismus sebebidir. Bartholin bezinin sekresyonuna yardım eder.

M. ischiocavernosus

- Corpus perineale'ye tutunmayan **tek** kastır.
- Crus penis'e ve crus clitoridis'e bası yaparak, venöz dönüşü önler ve penis ya da clitoris'in ereksiyonunu devam ettirir.

Spatium profundum perinei (diaphragma urogenitale)'de;

Her iki cinste ortak yapılar;
- **M. transversus perinei profundus**
- **M. sphincter urethrae externus**
- Arteria urethralis

Erkekte;
- Pars membranacea urethrae
- **Glandula bulbourethralis'ler (Cowper)**
- N. dorsalis penis
- A. profunda, dorsalis ve bulbi penis

Kadında;
- Üretra (kısmen) ve vagina (kısmen)
- N. dorsalis clitoridis
- A. profunda clitoridis , a. dorsalis clitoridis ve a. bulbi vestibuli

İLGİLİ NOTLAR

Soru basitçe "Crus penis hangi perine boşluğunda bulunur" şeklinde algılanabilir. Perine boşlukları geçtiğimiz yıllarda farklı özellikleri ile defalarca sorulmuş konulardan biridir.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 11

11. Otuz iki yaşındaki hastaya penil fraktür şüphesiyle yapılan MRG'de crus penis yaralanmasına bağlı sınırlı hematom geliştiği belirleniyor.
Bu hastada hematomun aşağıdakilerden hangisinde sınırlı kalması <u>en olasıdır</u>?

A) Recessus anterior fossae ischioanalis
B) Spatium extraperitoneale
C) Spatium superficiale perinei
D) Stratum adiposum superficiale
E) Spatium profundum perinei

Doğru Cevap:C

M.sphincter urethra internus	Pars intramuralis'i sarar. Otonom sinir sistemi kontrolünde çalışır.
M.sphincter urethra externus	Çizgili kastır. M.transversus perine profundus'un parçasıdır. Membranöz üretrayı kuşatır. N.pudendus'un perineal dalı tarafından innerve edilir.

Üretranın lenfatikleri

Üretra:

- Pars preprostatica – nodi iliaci interni
- Pars prostatica – nodi iliaci interni
- Pars membranacea – nodi iliaci interni
- Pars spongiosa – **nodi inguinalis profunda**

Üretranın darlıkları

- Ostium urethrae internum
- Pars membranacea (ikinci en dar yeridir.)
- Fossa navicularis'in arka kısmı
- Ostium urethrae externum (en dar yeridir.)

Temel Bilimler 11. soru
Anatomi Ders Notu (M) 1. Fasikül Sayfa 318

PENİS

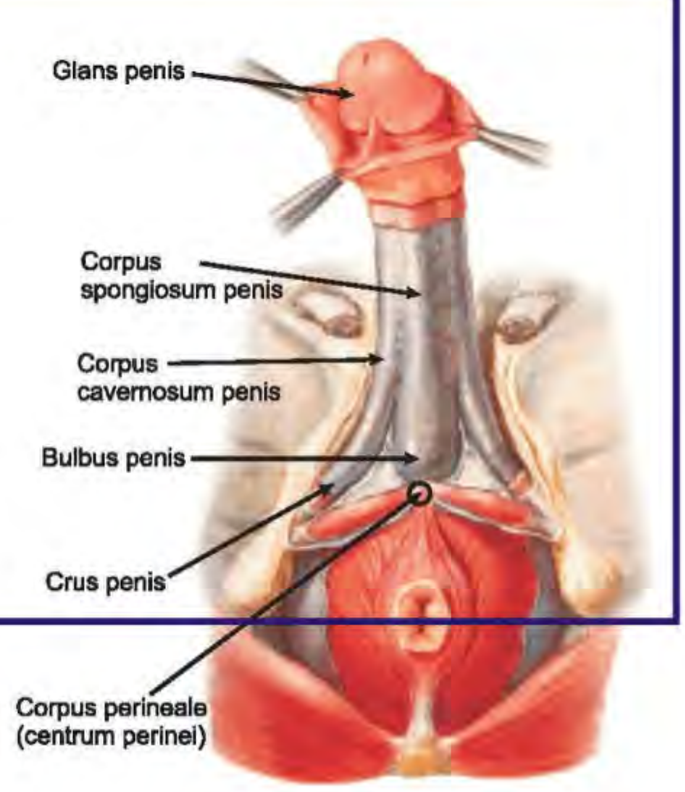
Radix penis (pars fixa) –corpus penis (pars liberia) denilen iki kısımdan oluşur.

Radix penis: Yüzeyel perinei aralığında. İki kısımdan oluşur.

- **Bulbus penis** m.bulbospongiosus tarafından örtülür.
- **Crus penis** iki adetttir. M.ischiocavernosus tarafından örtülür.

Corpus penis: 3 parça = **2 corpus cavernosum + 1 corpus spongiosum**. **Erektil** yapılardır.

- **Corpus cavernosum:** Crus penis'in devamı
- **Corpus spongiosum:** Bulbus penis'in devamı. Uç kısmındaki genişlemeye glans penis denir.



Penis iki ligament ile karın ön duvarına asılıdır;

- **Lig.fundiforme penis:** Yüzeyel fasaynın derin yaprağı yani **scarpa** oluşturur.
- **Lig.suspensorium penis: Fascia profunda** tarafından oluşturulur.

Penisin damarları ve sinirleri

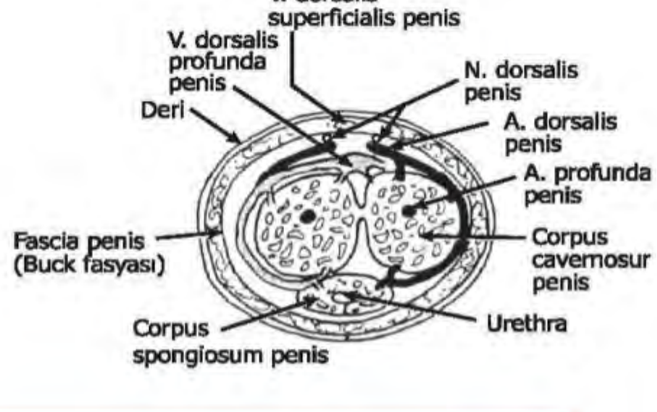
A.pudenda internanın üç dalı besler.

-A.bulbi penis

-A.profunda penis: Corpus cavernosum penisler içerisinde ilerler. Corpus cavernosum'un erektil dokularına kanı getiren damardır.

-A.dorsalis penis: Corpus cavernosum'un iki yanında ilerler.

Temel veni: V.dorsalis profunda penis



Septum penis:

Tunica albuginea'ların corpus cavernosum'ları sardıktan sonra ortada birleşmiş kısmıdır.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 11

11. Otuz iki yaşındaki hastaya penil fraktür şüphesiyle yapılan MRG'de crus penis yaralanmasına bağlı sınırlı hematom geliştiği belirleniyor.
Bu hastada hematomun aşağıdakilerden hangisinde sınırlı kalması <u>en olasıdır</u>?

A) Recessus anterior fossae ischioanalis
B) Spatium extraperitoneale
C) Spatium superficiale perinei
D) Stratum adiposum superficiale
E) Spatium profundum perinei

Doğru Cevap:C

Temel Bilimler 11. soru
Anatomi Ders Notu (M) 1. Fasikül Sayfa 093

Erkekte ve kadında spatium superficiale perinei içeriği:

- M. bulbospongiosus
- M. ischiocavernosus
- M. transversus perinei superficialis
- Crus clitoridis, clitoris ve bulbus vestibulitoris (radix penis ve spongioz üretranın bir kısmı)
- Centrum tendineum perinei bulunur
- A.v.pudenda interanın perineal dalları
- N.pudendus ve n.cutaneus femoris posteriorun perineal dalları
- **Kadında gl.bulbourethralis (gll.vestibularis major)**

ÜST EKSTREMİTE KASLARI

1. Omuz kasları
2. Kol kasları
3. Ön kol kasları
4. El kasları

OMUZ BÖLGESİ KASLARI

M. deltoideus M. teres minor	**N.axillaris**
M. teres major M. subscapularis	**N.subscapularis**
M. supraspinatus M. infraspinatus	**N.suprascapularis**

Rotator Cuff (manşet) kasları (Sİ t S):

- M.supraspinatus
- M.infraspinatus
- M.teres minor
- M.subscapularis

Omuz eklemini **önden-üstten-arkadan sarar**ak humerus başının çıkmasını engellerler.

Dolayısıyla **omuz ekleminin en zayıf yeri (ön) alt bölgesidir** ve çıkıklar genellikle buraya doğru olur.

Omuz ekleminin **en sık çıkıkları öne-aşağı** yönde olup **proc. coracoideus'un altına** doğrudur.



M. deltoideus

M.deltoideus

Üçgen çeklinde omuz eklemini sarar.

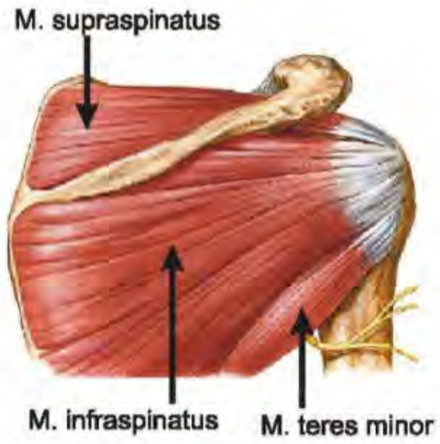
Hareketleri:

- **Klavikuler parça:** Fleksiyon, iç rotasyon, **zayıf adduksiyon**
- **Akromial parça:** **Abduksiyon (15°-90°)**
- **Spina scapulae parçası**: Ekstensiyon, dış rotasyon.

Kolun esas abdüktörü olarak geçer.

Bitiş: humerus dış yüzü tuberositas deltoidea

Sinir: n.axillaris



Tuberculum majusta sonlanan omuz kaslar:

M.supraspinatus: tuberculum majus en tepesinde

M.infraspinatus: tuberculum majusa orta ve arkada

M.teres minor: tubercun majus en alt ve arkada

Orijinal Soru: Temel Bilimler 12

12. Servikal subaraknoid aralığa ulaşmak isteyen bir cerrah önden yaklaşarak epidural aralığa doğru girişim yapıyor. **Bu hastada epidural aralıktan hemen önce geçilmesi beklenen <u>en olası</u> yapı aşağıdakilerden hangisidir?**

A) Ligamentum longitudinale posterius
B) Ligamentum longitudinale anterius
C) Ligamenta flava
D) Discus intervertebralis
E) Ligamentum nuchae

Doğru Cevap:A

DERS NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

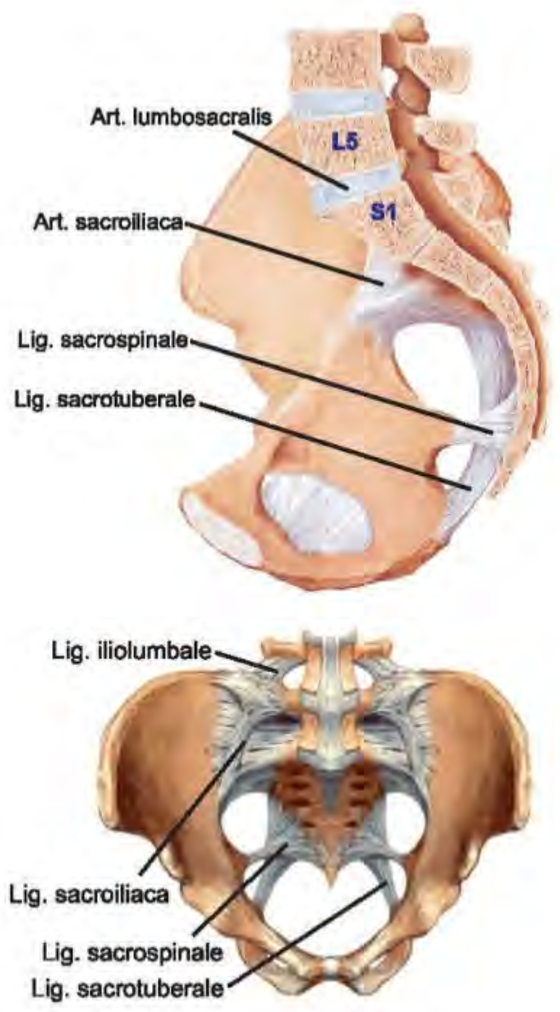
(Bu referanslar; soru kitabı Tüm Tus Soruları, Kamp notlarımız ya da non spesifik slaytlardan DEĞİL, sadece güncel ders notlarımızdan verilmiştir. Bu notları şubelerimizde kolayca edinip, referansları kontrol edebilirsiniz.)

ARTICULATIO LUMBOSACRALIS

- L_5 vertebra'nın sakrum'la yaptığı **symphysis** tipi eklemdir.
- **Ligamentum iliolumbale** denilen, L_5 vertebra'nın processus transversus'undan crista iliaca'ya uzanan vertebropelvik bir ligamenti vardır.

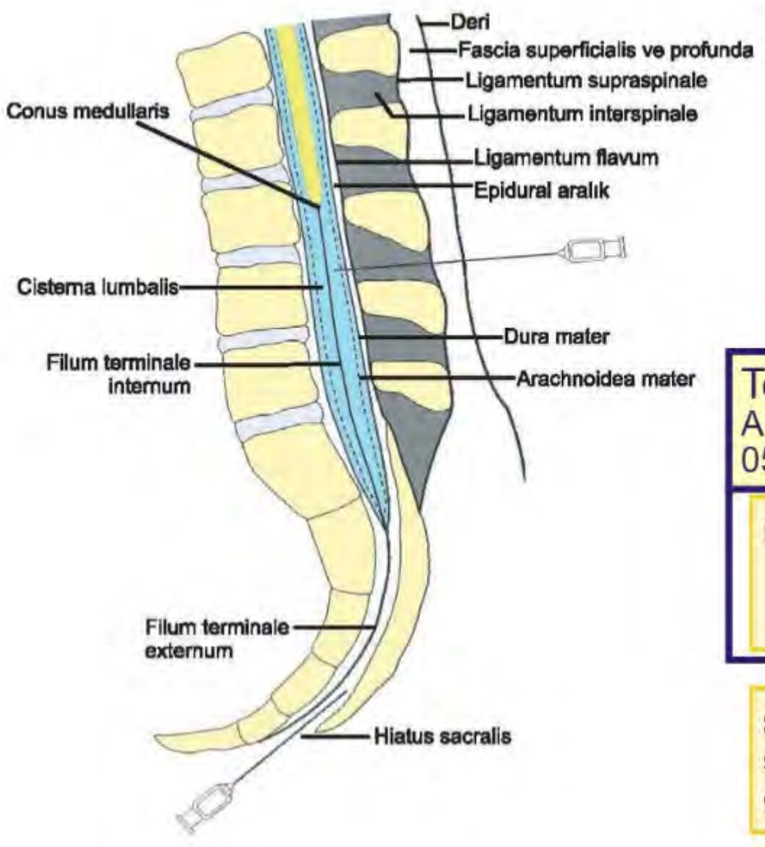
ARTICULATIO SACROILIACA

- Sakrum ile ilyum arasında **plana** tipi eklemdir.
- Her iki kemikteki **facies auricularis**'ler arasında yer alır.
- Esas fonksiyonu, vücut ağırlığını columna vertebralis'ten alt ekstremitelere aktarmaktır.
- Sakroilyak ligamentleri vardır.



Vertebropelvik ligamentler

- **Lig. iliolumbale;** beşinci lumbal vertebra'yı ilium'a birleştirir.
- **Lig. sacrotuberale;** M. gluteus maximus'un en alt liflerinin ligamente tutunması vardır. Ligament, a. glutea inferior'un dalları ve deri sinirleri ile delinir.
- **Lig. sacrospinale;** ince, üçgen şeklinde bir ligamenttir. Ligamentin ön yüzü muskülerdir ve **m. ischiococcygeus (m. coccygeus)**'u oluşturur.



Lumbal ponksiyon'da sırasıyla geçilen yapılar;

- Deri ve fasya
- Lig. supraspinale
- Lig. interspinale
- **Lig. flavum**
- **EPİDURAL ARALIK**
- **Dura mater**
- Subdural aralık

Temel Bilimler 12. soru
Anatomi Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 051

Epidural aralık, dura mater ile;
- Arkada; lig. flavum
- Önde; lig. longitudinale posterius arasındadır.

Spinal anestezi veya **lumbal ponksiyon** spatium subarachnoideum'dan gerçekleştirilir. İşlem sırasında geçilen en son yapı arachnoidea mater'dir.

İLGİLİ NOTLAR

Bir **küçücük klinik spot** kutucuğu…TUS'ta çıkacağını **hissetmişiz** demek ki… Epidural boşluk son yıllarda sıkça sorgulandığı için yine bizi şaşırtmayan bir soru. Yakın zamanda, Sonbahar 2022 ve Sonbahar 2023 sınavlarında da epidural boşlukta bulunan plexus venosus vertebralis internus test edilmişti.

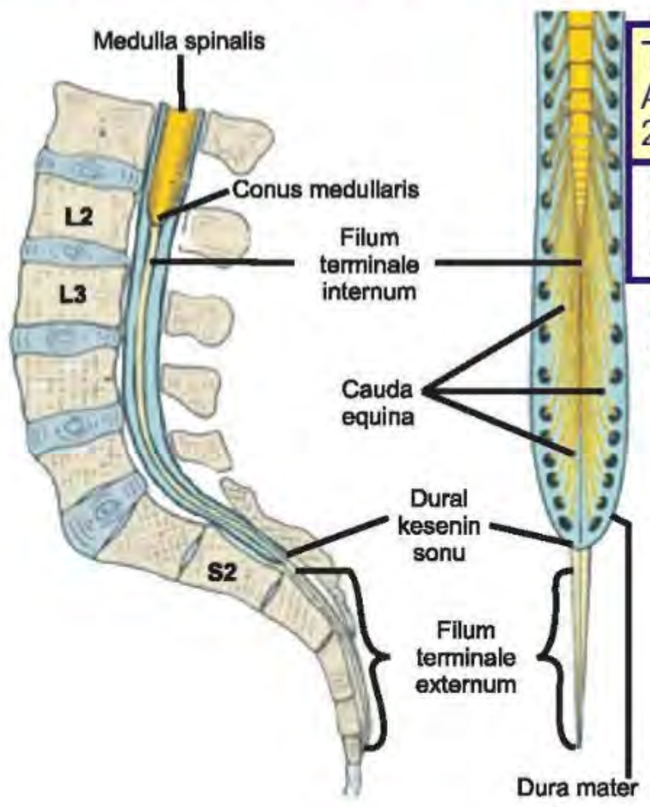
Orijinal Soru: Temel Bilimler 12

12. Servikal subaraknoid aralığa ulaşmak isteyen bir cerrah önden yaklaşarak epidural aralığa doğru girişim yapıyor.
Bu hastada epidural aralıktan hemen önce geçilmesi beklenen <u>en olası</u> yapı aşağıdakilerden hangisidir?

A) Ligamentum longitudinale posterius
B) Ligamentum longitudinale anterius
C) Ligamenta flava
D) Discus intervertebralis
E) Ligamentum nuchae

Doğru Cevap:A

MEDULLA SPINALIS'İN ZARLARI

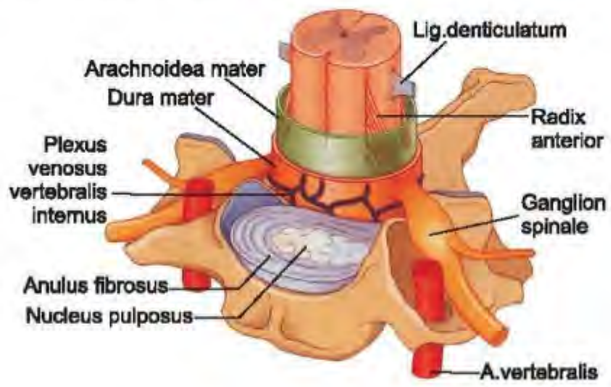


Temel Bilimler 12. soru
Anatomi Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 224

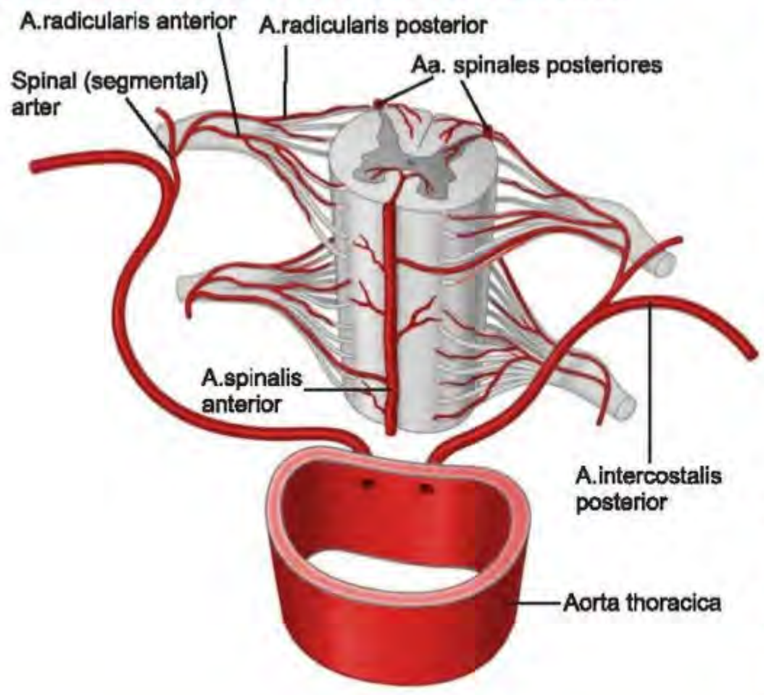
Epidural (ekstradural) aralık; arkada ligg. flava, önde ise lig. longitudinale posterius ile dura mater arasındadır. İçinde, **plexus venosus vertebralis internus** bulunur.

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

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



MEDULLA SPINALIS'İN ARTERLERİ



Medulla spinalis'i **a. spinalis anterior** ve **posterior** isimli longitudinal seyirli arterler besler. Bu arterler transvers seyirli **medüller/spinal/segmental** dallar aracılığıyla desteklenirler.

- **A. vertebralis;**
  - **A. spinalis anterior** (bir tanedir ve transvers kesitte medulla spinalis'in ön 2/3'ünü yani cornu posterius'un önünde kalan alanı besler).
  - **A. spinalis posterior** (iki tanedir ve medulla spinalis'in transvers olarak arka 1/3'ünü yani cornu posterius'u beslerler.
- **A. subclavia;** a. cervicalis ascendens, a. cervicalis profunda, a. intercostalis suprema
- **Aorta thoracica;** aa. intercostales posteriores
- **Aorta abdominalis;** aa. lumbales
- **A. iliaca interna;** aa. sacrales laterales ve a. iliolumbalis.

A. radicularis magna (Adamkiewicz arteri): Aorta thoracica'nın dalları olan son 2 ya da 3 a. intercostalis posterior'ların birisinden ya da aorta abdominalis'in dalları olan 1. ya da 2. a. lumbalis'ten çıkar. **Tek taraflıdır** ve **genellikle soldadır.** Medulla spinalis'in alt segmentlerini besler. Aort anevrizması cerrahisinden sonra gelişen paraplejinin sebebidir.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 12

12. Servikal subaraknoid aralığa ulaşmak isteyen bir cerrah önden yaklaşarak epidural aralığa doğru girişim yapıyor.
Bu hastada epidural aralıktan hemen önce geçilmesi beklenen <u>en olası</u> yapı aşağıdakilerden hangisidir?

A) Ligamentum longitudinale posterius
B) Ligamentum longitudinale anterius
C) Ligamenta flava
D) Discus intervertebralis
E) Ligamentum nuchae

Doğru Cevap:A

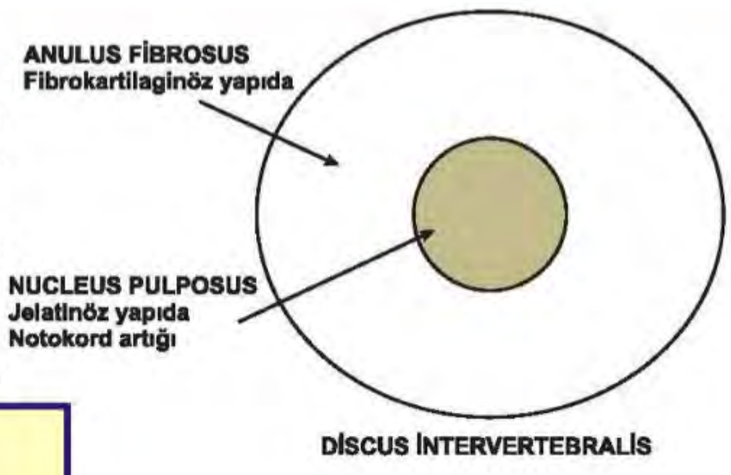
OMURGA VE TORAKS EKLEMLERİ

1- SYMPHYSIS INTERVERTEBRALIS

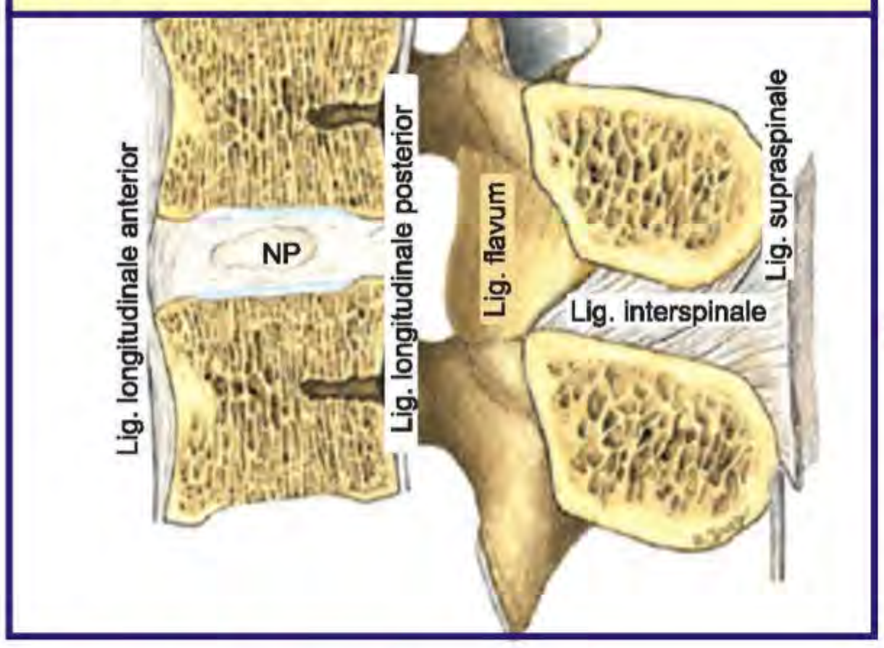
Symphysis türündedir. Corpus vertebralar arasında discus intervertebralis bulunur. Toplam 23 tanedir. Oksipital ile atlas, atlas ile axis arasında discus yoktur.

Diskusun ortasında **nuc. pulposus** (jelatinöz) çevresinde **anulus fibrosus** (fibrokartilaginöz) vardır.

Nucleus pulposus'un anulus fibrosus'u özellikle posterolateral kısmından yırtarak çıkması **disk**



Temel Bilimler 12. soru
Anatomi Ders Notu (M) 1. Fasikül
Sayfa 052



Lig.longitudinale anterior:

Omurganın aşırı ekstensiyonunu frenler.

Corpuslarda sıkı, discuslarda gevşek bağlantı halindedir.

Memb.atlantooccipitalis anterior olur.

(C_1-C_2 omurları arasında bu adı alır.**)**

Lig.longitudinale posterior:

Omurganın fleksiyonunu frenler.

Corpusların arka yüzünde yer alır.

Discuslara sıkı korpuslara gevşek tutunur.

Memrana tectoria olarak devam eder.

(C_1-C_2 arasında bu adı alır.**)**

2- ART. ZYGAPOPHYSIALIS

Processus articularis superior ve inferiorlar arasında oluşur ve **plana** tipindedir.

Lig.flavum

Arcusları segmentel olarak ayrı ayrı birbirine bağlar. Canalis vertebralisin arka duvarında yer alır. Columna vertebralisin dik tutuklamasında en önemli etkendir. Membrana atlantoocpitalis posterior olarak devam eder (C_1-C_2).

Lig.interspinale

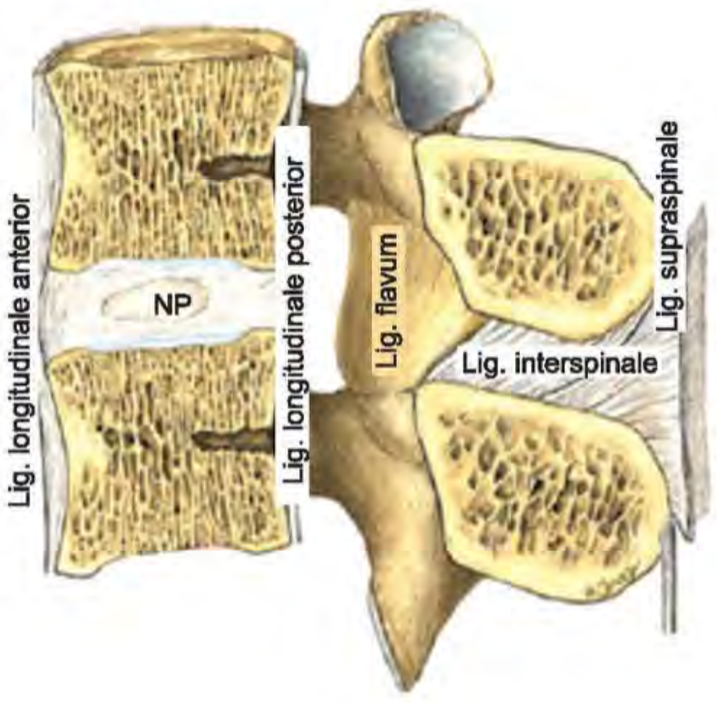
Proc.spinosus'lar arasındadır.

Lig.intertransversia

Proc.transversuslar arasındadır. Lateral fleksiyonu kısıtlar.

Lig.supraspinale

Servikal bölgede genişler, C_1-C_7 arasında **lig.nuche** adını alır. Protuberentia occipitalis externaya bağlanır (**İNİON).**



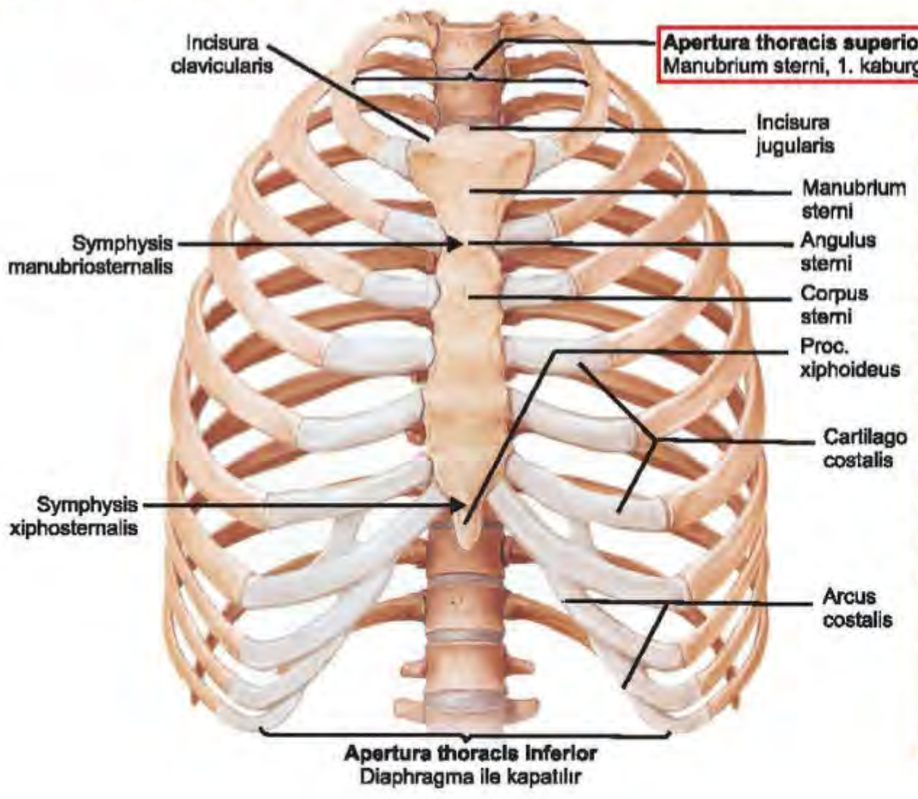
Orijinal Soru: Temel Bilimler 12

12. Servikal subaraknoid aralığa ulaşmak isteyen bir cerrah önden yaklaşarak epidural aralığa doğru girişim yapıyor.
Bu hastada epidural aralıktan hemen önce geçilmesi beklenen <u>en olası</u> yapı aşağıdakilerden hangisidir?

A) Ligamentum longitudinale posterius
B) Ligamentum longitudinale anterius
C) Ligamenta flava
D) Discus intervertebralis
E) Ligamentum nuchae

Doğru Cevap:A

3- STERNUM EKLEMLERİ



Apertura thoracis superior'dan geçen yapılar;

- Trachea
- Oesophagus ve n. vagus'lar
- N. laryngeus recurrens sin.
- Ductus thoracicus
- A. ve v. thoracica interna
- N. phrenicus
- V. brachiocephalica'lar
- Truncus brachiocephalicus
- A. carotis communis sin.
- A. subclavia sinistra
- Truncus sympathicus
- Apex pulmonis
- Pleura cervicalis

Art. manubriosternales
Manubrium sterni ile corpus sterni arasındadır.
30 lu yaşlara kadar **symphysis** daha sonra ise **sinostozis görülür.**
Angulus sterni (Louis açısı)

Art. xiphosternalis
Başlangıçta **symphysis** daha sonra **sinostozis görülür.**

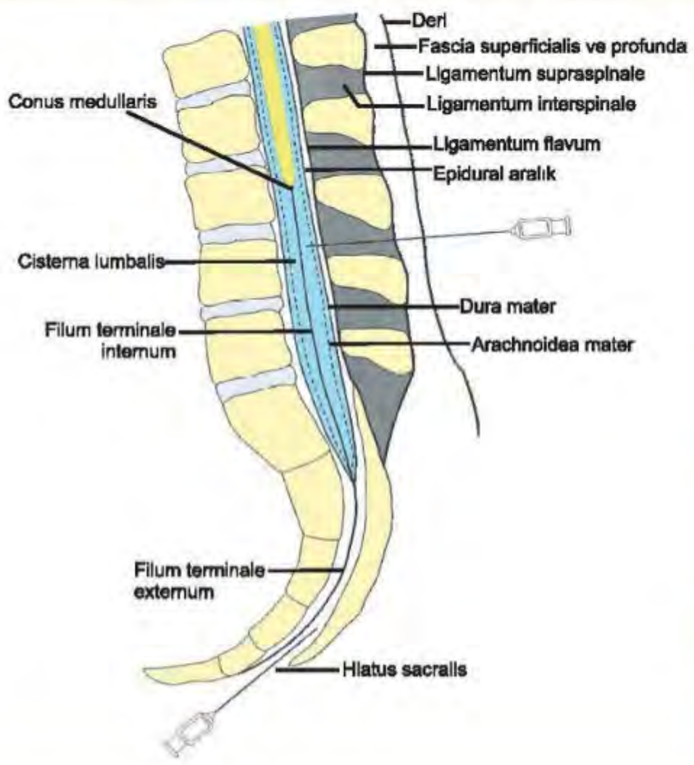
Artt. sternocostales
Synchondrosis tipindedirler

Artt. costochondrales
Synchondrosis tipindedirler

Art. capitis costae
Synovial plana tipindedirler.

Artt. costotransversales
Torakal vertebraların processus transversus'ları ile kostaların tuberculum costae'ları arasındadır.

Temel Bilimler 12. soru
Anatomi Ders Notu (M) 1. Fasikül Sayfa 053



Lumbal ponksiyon'da sırasıyla geçilen yapılar;

- Deri ve fasya
- Lig. supraspinale
- Lig. interspinale
- **Lig. flavum**
- **EPİDURAL ARALIK**
- **Dura mater**
- Subdural aralık
- Arachnoidea mater
- Subaraknoid aralık

Epidural aralık, dura mater ile;

- Arkada; lig. flavum
- Önde; lig. longitudinale posterius arasındadır.

Spinal anestezi veya **lumbal ponksiyon** spatium subarachnoideum'dan gerçekleştirilir. İşlem sırasında geçilen en son yapı arachnoidea mater'dir.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 13

13. Transözofageal ekokardiyografi esnasında oesophagus ön duvarına <u>en yakın</u> görüntülenen lümenli yapı aşağıdakilerden hangisidir?

A) Ventriculus dexter
B) Ventriculus sinister
C) Atrium dextrum
D) Atrium sinistrum
E) Aorta descendens

Doğru Cevap:D

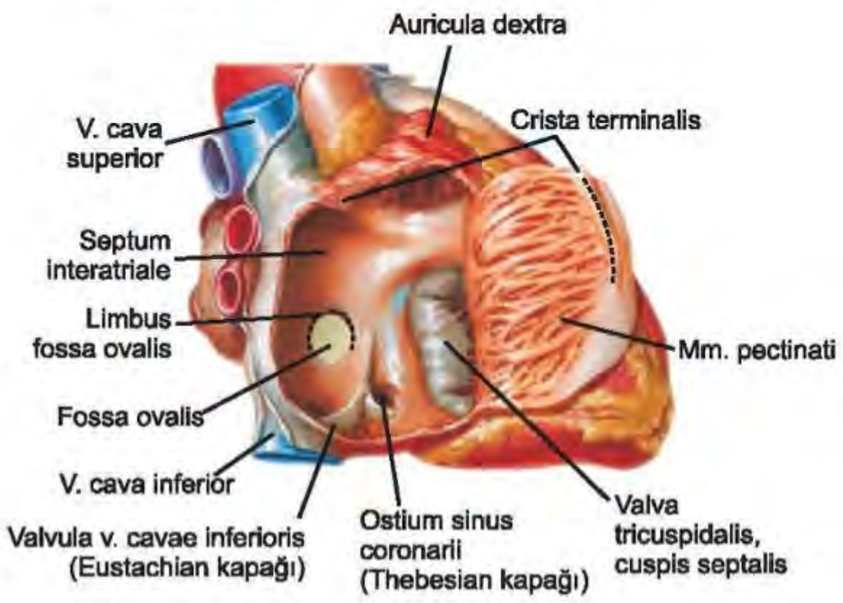
DERS NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

(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

ATRIUM DEXTRUM

- **Mm. pectinati:** Atrium'lardaki kas yapılarına denir. Kaslar, ventriküllerde kalınlaşır ve **trabeculae carneae** adını alır.
- **Crista terminalis:** Embriyonal hayattaki sinus venarum (venlerin açıldığı düz arka bölüm) ile atrium proper'in birleşim yerine uyar. Dış yüzde, **vena cava superior ile vena cava inferior ostium'larının sağ tarafları arasında uzanan ve sulcus terminalis** denilen oluğu oluşturur.
- **Fossa ovalis ve limbus fossa ovalis:** Septum interatriale'de, foramen ovale'nin kapanması ile oluşan çukur ve kenarındaki kabartıdır. ASD en çok bu duvar üzerinde görülür. Yetişkinlerde sekundum tip ASD'ye sık rastlanır.
- **Tuberculum intervenosum:** V. cava superior ve v. cava inferior'un açılış delikleri arasındaki tümsektir. Fötal dolaşımda v. cava superior'dan gelen kanı sağ ventriküle doğru yönlendirir.
- **Valvula venae cavae inferioris:** Fötal dolaşımda v. cava inferior'dan gelen kanı foramen ovale'ye yönlendirir. Bu kapağın altında sinus coronarius'un ağzı **(ostium sinus coronarii)** ve ağızda valvula sinus coronarii denilen kapak bulunur.



Sağ atrium'a açılan yapılar:
- V. cava superior
- V. cava inferior
- Sinus coronarius
- Vv. cardiacae minimae
- Vv. cardiacae anteriores
- V. marginalis dextra (genellikle)

Trigonum nodi atrioventricularis (Koch üçgeni):

Triküspid kapağın septal küspisi, ostium sinus coronarii'nin ön-iç kenarı ve valvula venae cavae inferioris'ten uzanan tendo valvulae venae cavae inferioris (Todaro tendonu) arasında kalan üçgen alandır. Nodus atrioventricularis'in yerini belirleyen bu üçgen, cerrahi kılavuz olarak kullanılır.

Ostium atrioventriculare dextrum

- **En büyük** kapak ostium'udur. Corpus sterni'nin arkasındadır.
- **Valva atrioventricularis dextra (valva tricuspidalis);** sistol sırasında bu kapağı kapatır.
- **Cuspis anterior, cuspis posterior** ve **cuspis septalis** denilen üç kapakçığı vardır.
- **Chordae tendineae;** küspislerin ventriküle bakan yüzlerindeki çıkıntılara tutunan fibröz iplikçiklerdir.

Temel Bilimler 13. soru
Anatomi Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 141

ATRIUM SINISTRUM

- Kalbin en arkada bulunan bölümüdür. Arkada aorta descendens ve oesophagus ile **komşudur.**
- Basis cordis'in büyük bölümünü ve **sinus obliquus pericardii'nin ön duvarını** yapar.
- Arka duvarına 2 adet soldan 2 adet sağdan 4 adet **vv. pulmonales** açılır.
- Kardiyak tümörler çoğunlukla sol atrium'u tutar. Yetişkinlerde en çok görülen miksoma'dır.

Ostium atrioventriculare sinistrum

- Sistol sırasında, **valva atrioventricularis sinistra (valva mitralis = valva bicuspidalis)** denilen bir kapak ile kapatılır. **Cuspis anterior** ve **cuspis posterior** denilen iki tane küspisi vardır.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 13

13. Transözofageal ekokardiyografi esnasında oesophagus ön duvarına <u>en yakın</u> görüntülenen lümenli yapı aşağıdakilerden hangisidir?

A) Ventriculus dexter
B) Ventriculus sinister
C) Atrium dextrum
D) Atrium sinistrum
E) Aorta descendens

Doğru Cevap:D

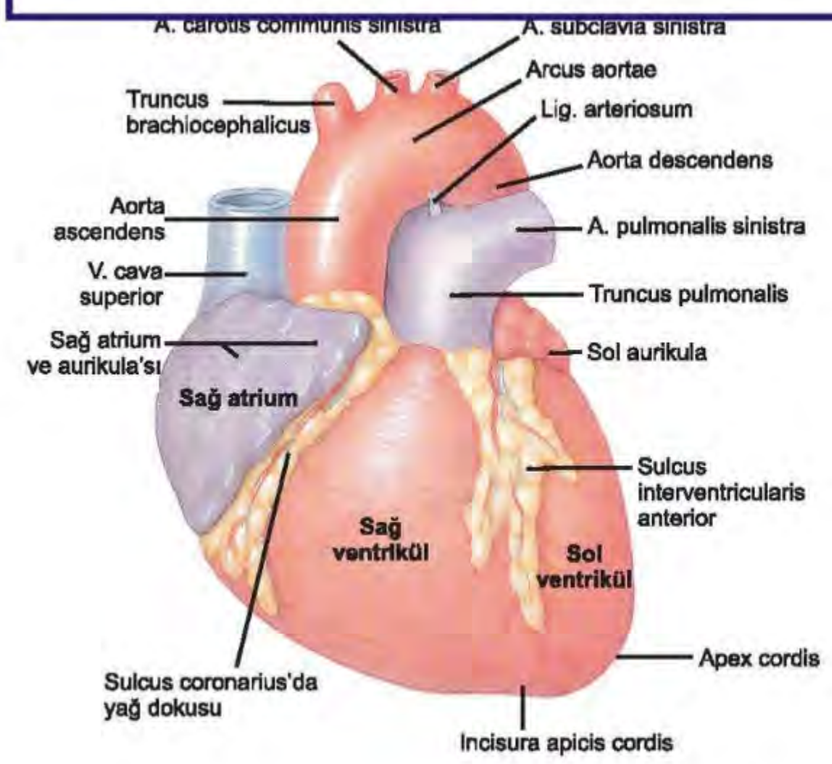
Sınav sorusunu kutu içine koyup dikkati çeken bir halde sunalım desek ancak bu kadar olurdu zaten. Tek bir kutu içindeki bilgi vaka sorusunda belirtilen anahtar bilgiyi vermiş ve doğru cevaba götürmüş

KALBİN YÜZLERİ

- **Facies sternocostalis (anterior):** Ön-üst yüz; büyük kısmını **sağ ventrikül** yapar.

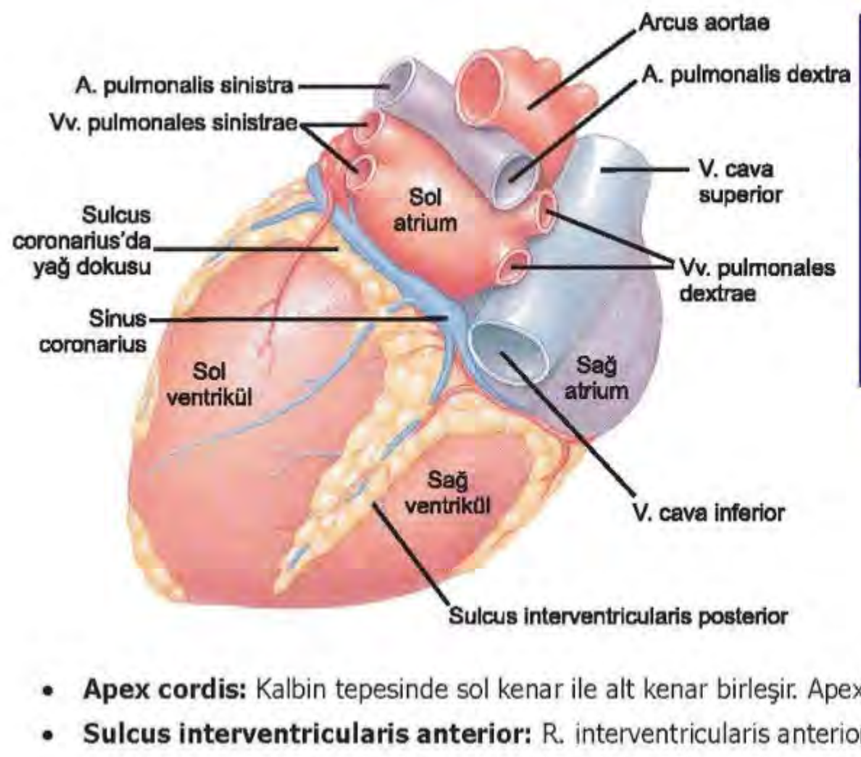
Temel Bilimler 13. soru
Anatomi Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 140

- **Facies posterior (basis cordis):** Arka yüz; büyük bölümünü **sol atrium** yapar. T_5-T_8 vertebraların önündedir.



KALBİN KENARLARI

- **Margo superior:** Atrium'lar yapar.
- **Margo dexter:** Sağ atrium'un sağ kenarı yapar.
- **Margo inferior:** Sağ ventrikül (apex'e yakın bölümde çok az sol ventrikül) yapar. Margo **acutus** (keskin kenar) da denir.
- **Margo sinister:** Sol ventrikül'ün sol kenarı ve kısmen sol aurikula yapar. Margo **obtusus** (şişman kenar) da denir.



Temel Bilimler 13. soru
Anatomi Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 140

Facies posterior (basis cordis)

- Oesophagus, basis cordis'in arka yüzünün komşuluk yaptığı primer anatomik yapıdır.
- Sinus obliquus pericardii'nin ön duvarını yapar.

- **Apex cordis:** Kalbin tepesinde sol kenar ile alt kenar birleşir. Apex cordis, **sol ventriküle aittir.**
- **Sulcus interventricularis anterior:** R. interventricularis anterior ve v. cardiaca magna'nın başlangıcı bulunur.
- **Sulcus interventricularis inferior (posterior):** İçinde r. interventricularis **inferior** (posterior) ve v. cardiaca media bulunur.
- **Incisura apicis cordis:** Sulcus interventricularis anterior ile posterior'un alt kenarda birleştiği yerdir.
- **Sulcus coronarius:** Basis cordis ile diafragmatik yüzü ayırır (atriumlar ile ventrikülleri ayırır). İçinde sağ atriumla sağ ventrikül arasında a. coronaria dextra ve v. cardiaca parva; sol atriumla sol ventrikül arasında r. circumflexus ve v. cardiaca magna yer alır. Arka yüzde sulkusun orta noktasına yakın **sinus coronarius** bulunur.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 13

13. Transözofageal ekokardiyografi esnasında oesophagus ön duvarına <u>en yakın</u> görüntülenen lümenli yapı aşağıdakilerden hangisidir?

A) Ventriculus dexter
B) Ventriculus sinister
C) Atrium dextrum
D) Atrium sinistrum
E) Aorta descendens

Doğru Cevap:D

Temel Bilimler 13. soru
Anatomi Ders Notu (M) 1. Fasikül Sayfa 222

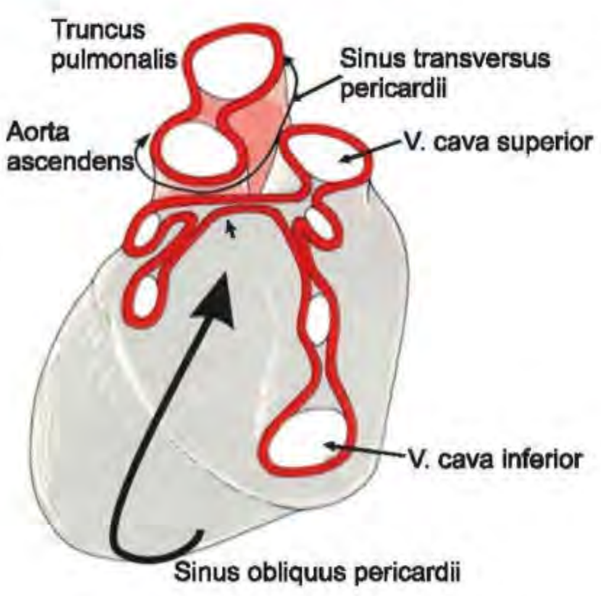
BASIS CORDIS – FACIES POSTERIOR

Kalbin arka yüzünü, **basis cordis** dediğimiz taban kısmı yapmaktadır. Dörtgen şeklindedir, arkaya ve sağa bakar.
Büyük bir bölümünü sol atrium,
Küçük bir bölümünü sağ atrium yapar

Basis cordisin komşuluk yaptığı primer anatomik oluşum: oesaphagus

KALBİN YAPISI





Pericardium fibrosum: Dışta bulunur daha kalın bir zardır. Altta diafragma centrum tendineumuna yapışır.

V.cava inferior hariç kalple ilgili tüm damarları örter.

Pericardium serosum:

İki tabaka arasında cavitas pericardiaca oluşur.

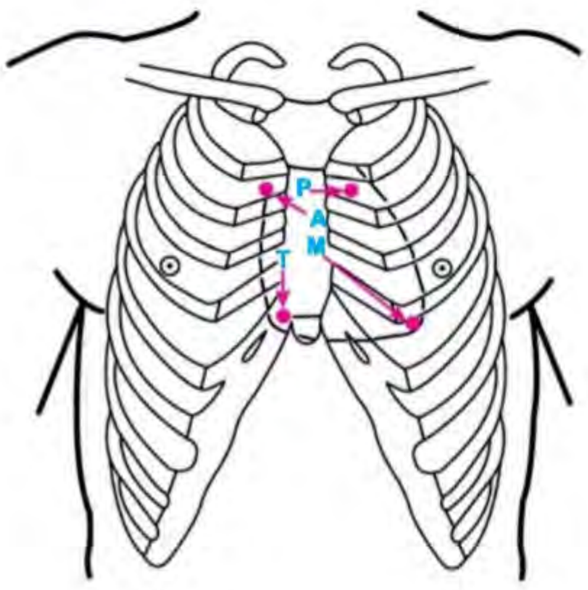
Visseral tabaka myokardı ve büyük damarları kapladıktan sonra, parietal yaprağı oluşturur. Bu sırada iki büyük kılıf oluşur;

- **Vagina serosum arteriosum** (t.pulmonalis – a.ascandes)
- **Vagina serosum venosum** (VCS – VCİ – vv.pulmonales)

Sinus transversus pericardi: Vagina serosumlar arasında kalan sinüstür. Önünde arterler, arkasında sol atrium, VCS, pulmoner venler vardır.

Sinus obliquus pericardi: Vagina serosum venosumun ters J harfi şeklinde venleri sararken oluşan çıkmaz.

- **Ön duvarı: sol atrium**
- **Arka duvarı: özefagus**



OSKÜLTASYON ODAKLARI

Semilunar kapaklar:

Aortik kapak (posterior semilunar): Sağda 2. İnterkostal aralığın sternumla kesişme noktasında

Pulmoner kapak (anterior seminular): Solda 2. İnterkostal aralığın sternumla kesişme noktasında

Kuspidal (atrioventiküler) kapaklar:

Mitral kapak: Solda 5. İnterkostal aralığın midklaviuler hattı kestiği nokta (apeks)

Triküspid kapak: Sağda veya solda 5. İnterkostal aralığın sternumla kesişme noktasında, veya proc. xiphoideus altında

Orijinal Soru: Temel Bilimler 14

14. Aşağıdakilerden hangisinde hem silya hem mikrovillus bulunur?

A) Mide pariyetal hücresi
B) Böbrek proksimal tübül epiteli
C) Enterosit
D) Dil tat tomurcuğu
E) Ependimal hücre

Doğru Cevap:E

DERS NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

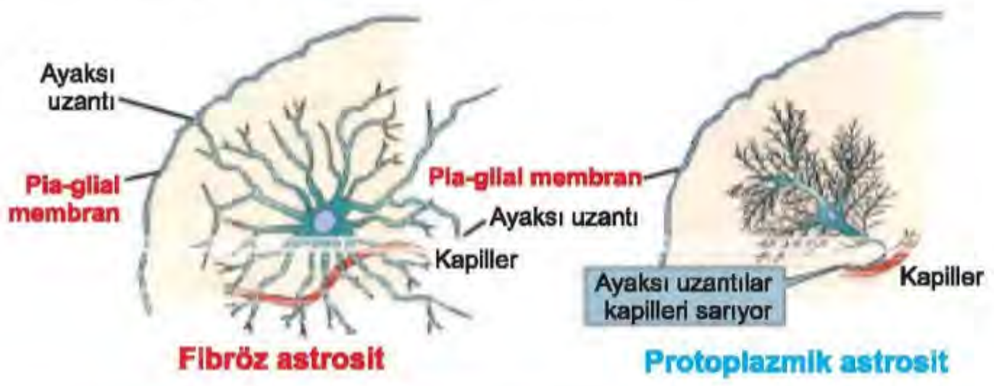
(Bu referanslar; soru kitabı Tüm Tus Soruları, Kamp notlarımız ya da non spesifik slaytlardan DEĞİL, sadece güncel ders notlarımızdan verilmiştir. Bu notları şubelerimizde kolayca edinip, referansları kontrol edebilirsiniz.)

Oligodendrosit

- SSS'de **miyelin sentezi**nden (Schwann analogu) sorumlu olup **ak madde**de fazla bulunur.
- Schwann'dan farklı olarak **birden fazla akson**un miyelin kılıfını oluşturabilir.
- **H&E** ile boyalı kesitde, **vakuollü sitoplazma halo**su çevrili **santral** yerleşimli **küçük, koyu** ve **yuvarlak nukleus**u ile "**sahanda yumurta**" görünümü oluşturur.
- **Astrosit**ten daha **küçük** olup **uzantıları az** sayıda ve **kısa**dır.
- **Multipl Skleroz**'da (**otoimmün**) **myelin** hasarı olup hücreden **K^+ sızması** sonucu **hiperpolarizasyon** oluşur ve AP iletilemez. **BOS**'ta myeline karşı **oligoklonal bant** izlenebilir.

Astrosit

- **En fazla, en büyük** glial hücre olup **oligodendroglia** ile birlikte **makroglia** olarak adlandırılır.
- Sinapları örtüp nörona **substrat desteği** sağlamakta ve **iyonik-kimyasal** ortamı kontrol etmektedir. **K^+'a geçirgen**liği **yüksek** olup **ekstraselüler K^+ düzeyi**ni dengeler.
- **Anaerobik** metabolik yolağı nörondan daha güçlüdür. **Sinaptik aralığa** salınan **glutamat**ı alarak **glutamin** sentezler.
- **SSS hasarı**nda **çoğalıp gliozis** dokusunu oluşturmaktadır.
- Geniş perivasküler uzantılar ve **sıkı bağlantıl**arı ile birlikte, **endotel** ile bir arada **kan-beyin bariyeri** (glial sınırlayıcı zar) yapısına katılır. Kan beyin bariyeri için moleküler ağırlık sınır 500 Da'dır.
- **Intrauterin hayat**ta SSS gelişiminde **nöron haraketi**ni yönlendirmektedir.
- Adrenerjik, GABA, ANP, AT-II, endotelin, VİP ve TRH reseptörü bulundurur.
- **Fibröz** (**spider** hücre) ve **protoplazmik** olmak üzere iki tiptir.

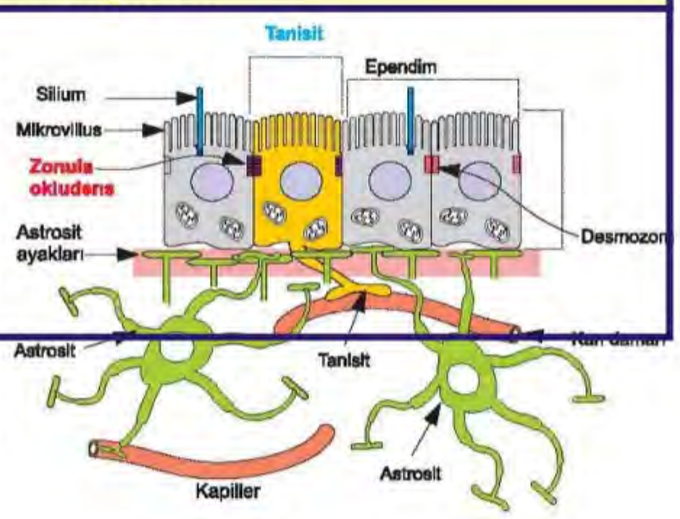


Fibröz Astrosit	Protoplazmik Astrosit
• Az, **uzun** ve **ince** dallanmaları vardır. • **Ak maddede** yoğundur.	• Çok, **kısa** ve **kalın** dallanmaları vardır. • **Gri maddede** yoğundur.

Temel Bilimler 14. soru
Fizyoloji, Histoloji, Emriyoloji Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 213

Ependim

- **Ventrikül**leri ve **medulla spinalis santral kanalı**nı **döşe**mekte olup bazı bölgelerde BOS haraketini kolaylaştıracak **silyum**a sahiptir.
- **Modifie ependimal** hücreler **koroid pleksus**u oluşturup **BOS sekrete** eder ancak BOS sentezinden daha fazla plazmanın süzülüp ventriküle geçmesinden sorumludur.
- **3. Ventrikül**de çevresindeki hücrelere **zonula okludens** ile bağlı **özelleşmiş ependimal** hücre **Tanisit** iken diğer ependimal hücreler desmozom ile komşu hücrelere bağlanır.



İLGİLİ NOTLAR

Görselde ependim hücresindeki silyum ve mikrovillus yapısının birlikteliği gösterilmekte, not içerisinde de silyum yapısı ayrıca vurgulanmaktadır.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 15

15. Epitel hücresi bazalinde bulunan bağlantı birimi aşağıdakilerden hangisidir?

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

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.)

Gap Junction (Neksus / Oluklu bağlantı)

- Epitel hücrelerinin çoğunda **yan yüzey zar**ları boyunca hemen her yerde bulunabilir.
- Düz kas ve kalp kasında bulunur iken **iskelet kası**nda **bulunmaz**.
- Gap junktion bağlantısında, **hücre iskelet** komponenti (aktin filamanları) **bulunmaz**.
- Bir hücrede **6 adet konneksin** bir araya gelerek **konneksonu (yarı kanal)** oluşturur.
- İki hücredeki **konneksonlar** yan yana gelince tam bir kanal olarak **neksus** oluşur.
- Böylece iki hücre arasında **iyon, su, hormon** ve **ikincil haberci**lerin geçişini sağlayan bir kanal oluşur.
- Esas görevi hücreler arasında bilgi iletimi olup küçük **sinyal molekül**lerinin geçişini (elektriksel iletim) sağlayarak **komşu hücre**lerde **ortak yanıt**ların oluşumuna neden olur.
- **Kalsiyum** düzeyinin **artması** ve **azalmış hücre içi pH geçit** bağlantıları **kapatır.**



Konnekson - Neksus İlişkili Patoloji

- **Periferal nöropati** olan **Charcot-Marie-Tooth hastalığı**'nın X'e bağlı şeklinde **connexin-32 mutasyonu (Cx32)** bulunur.
- **Connexin-26'yı (Cx26)** kodlayan gendeki bir mutasyon, **konjenital sağırlıkla** ilişkilidir.
- **Sağ-sol bakış uyumu**nu oluşturmada yetersizlikle beraber, **heterotaksside** konneksin ilişkili patolojilerdir.



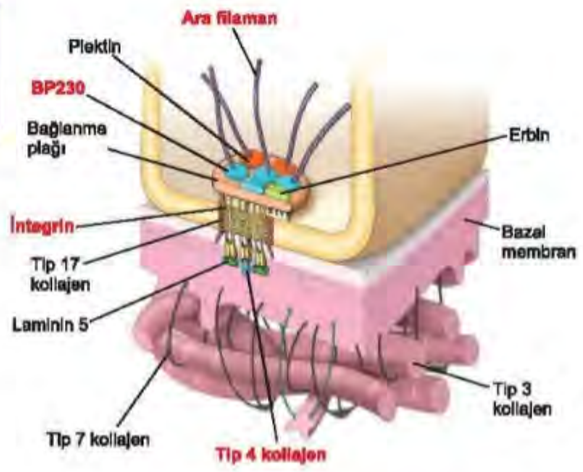
Hücrelerarası Bağlantı ve İlişkili Hastalıklar

	Zonula okludens	Zonula adherens	Desmozom	Hemidesmozom	Neksus
Temel transmembran bağlantı proteini	**Okludin**, klaudin, ZO proteini	**E-kadherin, katenin**	Kadherin ailesi proteinler (**desmoglein**, desmokollin)	**İntegrin**	**Konneksin**
Tıbbi önem ve ilişkili klinik durum	**Kan-beyin bariyeri** bozukluğu ve ciddi nörolojik problemler	Epitelyal hücreli **karsinom**ların **invazyonu**	Epidermal hücrelerin bağlanması ile ilişkili cilt hastalıkları, **pemphigus vulgaris**	Epidermolizis bülloza gibi büllü hastalıklar	Sağırlık ve peripheral nöropati gibi nöronal hastalıklar

Temel Bilimler 15. soru
Fizyoloji, Histoloji, Emriyoloji Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 011

Hemidesmozom

- **Epitel** hücrelerinin **bazal yüz**lerindeki, **bazal lamina**ya tutunmasını sağlarlar.
- Hemidesmozom içerisindeki **tutunma plak**ları **integrin**den zengin olup integrin, bazal membran ve matriksteki laminin ve fibronektine tutunur.
- **İntegrin**ler; hücre dışı makromoleküller olan **laminin** ve **tip IV kollajen** için reseptör görevi yapan transmembran proteinleridir.
- Hemidesmozom, **plektin, erbin** ve **BP230** ile hücre içi iskelete bağlanır.



İLGİLİ NOTLAR

Epitel hücresinin altındaki bazal laminaya tutturan bağlantı biriminin hemidesmozom olduğu notumuzda Bold olarak ilk cümle şeklinde verilmiştir.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 15

15. Epitel hücresi bazalinde bulunan bağlantı birimi aşağıdakilerden hangisidir?

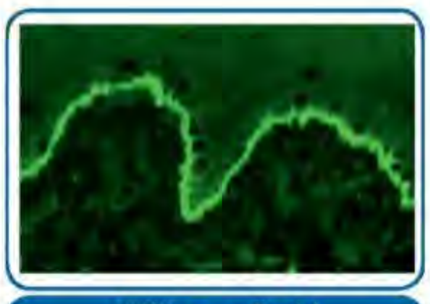
A) Desmozom
B) Oluklu bağlantı (gap junction)
C) Hemidesmozom
D) Zonula adherens
E) Zonula okludens

Doğru Cevap:C

Bazal tabakayla olan ilişkisi defalarca kez sorulmuş bir molekül...

BÜLLÖZ PEMFİGOİD

- Sıklıkla yaşlıları etkileyen; mukoza ve deriyi tutabilen, lokalize ya da generalize olabilen bir hastalıktır. Klinikte karakteristik bulgu normal ya da eritematöz bir deride, berrak sıvı ile dolu, gergin 4-8 cm'ye ulaşan büllerin bulunuşudur. Bu büller kolayca rüptüre olmaz ve gene pemfigusun aksine enfeksiyon ile komplike olmazlar. Skar gelişimi olmadan iyileşirler.
- **En sık etkilenen bölge, ön kolun fleksör yüzleri, aksilla, kasık ve alt abdomendir. Oral tutulum 1/3 olguda izlenir.**
- **Büllöz pemfigoidde karakteristik lezyon, subepidermal, non-**[illegible]**t, eozinofil,**



Büllöz pemfigoid

Temel Bilimler 15. soru
Patoloji Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 394

[illegible]**tabakasında**

- IF ile epidermisin **bazal tabakada lineer Ig depoları**nı izlenir. Bu antikorlar dermoepidermal bölgede bazal hücrelerinin birbirine bağlanmasını sağlayan **hemidesmozomlara** karşı gelişmiştir.
  - Bu bağlantıda 2 protein önemlidir. **BPAG1 (plakin proteini)** ve **BPAG2 (Kollagen tip 18)/(Büllöz pemfigoid antijen: BPAG)**.
  - Sadece **BPAG2** ye karşı gelişen antikorlar bül oluşumuna neden olurlar. BPAG2 bazal membranın **lamina lucida**'sında bulunur.
- Büllöz pemfigoid, pemfigus gibi **tip II aşırı duyarlılık reaksiyonudur.**

Patolojide Lineer Birikimler

- Deri hastalığı= Büllöz pemfigoid
- Böbrek hastalığı= Goodpasture sendromu

DERMATİTİS HERPETİFORMİS

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



Dermatitis Herpetiformis

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

İNTRAEPİDERMAL BÜLLÖZ HASTALIKLAR

- Pemfigus
- Herpes
- Kontakt dermatit
- Atopik dermatit
- Artropod ısırığı
- Dermatofitid reaksiyonu (id reaksiyonu)
- Dishidrotik dermatit
- Nummuler dermatit
- Seboreik dermatit

SUBEPİDERMAL BÜLLÖZ HASTALIKLAR

- Büllöz pemfigoid
- Sikatrisyel pemfigoid
- Pemfigoid gestationis –herpes gestationis
- Dermatitis herpetiformis
- Lineer büllöz IgA dermatiti
- Eritema multiforme –Stevens-Johnson ve toksik epidermal nekrolisis
- Fiksed ilaç erüpsiyonu
- Basınç nekrozları
- Epidermolisis bülloza
- Porfiri

Orijinal Soru: Temel Bilimler 15

15. Epitel hücresi bazalinde bulunan bağlantı birimi aşağıdakilerden hangisidir?

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

Doğru Cevap:C

Temel Bilimler 15. soru
Küçük Stajlar Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 101

101

Stratum basale

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

Dermis

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

ELEMENTER LEZYONLAR

Primer:

- **Makül:** Deri ile aynı seviyede, 0,5 cm'den az çaplı, çevresindeki deriden sadece renk bakımından farklı nonpalpabl lezyon; hipo - hiperpigmente olabilir.
- **Yama:** Çapı 0,5 cm'den büyük maküler lezyonlardır.
- **Papül:** Çapı 0,5 cm'den küçük sert solid lezyonlardır.
- **Plak:** Çapı 0,5 cm den büyük birleşmiş papüler lezyonlardır.
- **Nodül:** Çapı 0,5 cm üzerindeki sert solid lezyonlardır. **Derinliğinin de fazla olmasıyla** papül ve plaktan ayrılır.
- **Vezikül:** Çapı 0,5 cm altındaki intra veya subepidermal su toplanmasıdır.
- **Bül:** Çapı 0,5 cm üzerindeki intra veya subepidermal su toplanmasıdır.
- **Püstül:** Püy içeren su toplanmasıdır. Vezikül veya bül olabilir.

Sekonder

- **Kurut:** Sulantılı elementer lezyonun üzerindeki materyalin kurumasıyla oluşan sert yapıdır.
- **Ekskoriasyon:** Kaşıntı ile epidermisin çizilerek kalkmasıdır.
- **Erozyon:** Epidermiste yüzeyel doku kaybıdır.
- **Likenifikasyon:** Kaşıntı ile derinin kabalaşmasıdır.
- **Ülser:** Epidermis ve dermisi içine alan doku kaybıdır.
- **Skar:** Ülserlerin ve derin yaraların fibrozisle iyileşmesidir.
- **Skuam:** Stratum corneum tabakasının gözle görülür dökülmesidir (kepeklenme).

Terimler

- **Hiperkeratozis:** Stratum corneum kalınlığının artmasıdır.
- **Parakeratozis:** Keratinosit hücre çekirdeklerinin varlığıyla birlikte hiperkeratoz olmasıdır. Müköz membranlar için fizyolojiktir.
- **Akantoz:** Epidermisin kalınlaşmasıdır.
- **Spongioz:** İnterselüler aralıkların artmasıyla karakterize epidermal intraselüler ödem.
- **Akantoliz:** Epidermal hücrelerin birbirinden ayrılması, ekstraselüler sıvıda yüzer görünüm almasıdır.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 16

16. Bez epitelinin histolojik özellikleri ile ilgili aşağıdaki ifadelerden hangisi yanlıştır?

A) Pankreasın ekzokrin kısmında yalnızca seröz asinüsler bulunur.
B) Müköz asinüslerin Periyodik asit-Schiff reaksiyonu (+)'tir.
C) Sublingual bezde müköz asinüs sayısı seröz asinüse göre daha fazladır.
D) Seröz asinüslerde çekirdek yassılaşmış ve bazal kompartmana doğru yer değiştirmiştir.
E) Goblet hücreleri tek hücreli ekzokrin bez epiteline örnektir.

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.)

Dış Salgı Bezleri, Salgılarının Kimyasal Yapısına Göre de Üçe Ayrılır

Seröz Bezler

- **Protein** yapısında (**enzim**ler, **kollagen, Ig**'ler) **madde**ler salgılayan bezlerdir.
- **GER** çok gelişmiş olup **H&E** ile boyalı preparat kesitlerinde yoğun **bazofili** gösterir. Bol **mitokondri** içerir

Temel Bilimler 16. soru
Fizyoloji, Histoloji, Emriyoloji Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 016

Muköz Bezler

- **Glikoprotein** yapısında **musin** (yapışkan ve **PAS+**) salgılarlar.
- **Mukus** ile dolu **granül**ler **sitoplazma**nın **apikal** kısımlarını doldurur, **çekirdek**ler **bazal**e itilir, sıkışır ve **yassı**laşır. Bu hücrelerde **golgi** kompleksi belirgin olup **supranükleer** bölgede yerleşir.
- **Duodenal Brunner** bezi, **özofagus bez**leri, **goblet**, **mide kardiya** ve **pilor** bölgesindeki bezler örnekleridir.



Mikst (Serömüköz) Bezler

- **Hem müköz hem seröz** salgı yaparlar.
- Bu hücrelerde **seröz yarımay** (**Gianuzzi**) bulunur.
- **Submandibuler** bez **seröz ağırlıklı** mikst bezdir.
- **Sublingual** bez **müköz ağırlıklı** mikst bezdir.



EPİTEL DOKUSUNDA BULUNAN YARDIMCI HÜCRELER

İntraepitelyal Bezler (Goblet, Kalisiform, Kadeh hücresi)

- **Örtü epiteli arasında** bulunmakta olup en iyi örneği **goblet** hücreleridir.
- **Glikoprotein** karakterde **müsin** sekresyonu yapar.
- **Salgı** granülleri **apikalde** toplanıp çekirdeği bazale ittiği için **Kadeh** hücresi adı da verilir.



Miyoepitelyal Hücreler (Basket, Sepet Hücresi)

- İçlerinde **kasılabilen mikrofilaman**lar (**aktin**, miyozin) bulunan dallanmış hücrelerdir. İmmünohistokimyasal olarak **aktin ile pozitif boyanır.**
- **Epitel** kökenli olup, **keratin** ailesinden **ara filaman**lara sahiptir.
- Ekzokrin **salgı bez**lerinin **kanal**larını döşer ve **salgı**nın **boşalması**na yardımcı olurlar.
- Başlıca **meme, ter** ve **tükürük bez**lerinin **asinus**larında bulunur.
- **Apokrin ter bez**leri ve **sebase** glandlarda miyoepitelyal hücreler **bulunmaz**. (Ross Histoloji textbookunda ekrin ter bezlerinin duktuslarında miyoepitel hücrelerinin bulunmadığı da belirtilmektedir).

Nöroendokrin Hücre (DNES-APUD)

- **Kromlama** ve **gümüşleme** teknikleri ile boyandıklarından **argentaffin** ve **kromaffin** adları verilmiştir.
- **Salg**ıları **parakrin** etki oluşturur.
- **Solunum** ve **sindirim** sistemi, **tiroid, hipofiz, prostat** ve **adrenal medulla**da yer alırlar.
- GİS'teki APUD hücreleri **serotonin** salgılar ve **karsinoid tümör** oluşumunda rol oynarlar.
- Adrenalin ve noradrenalin sürrenal medullada vezikül içerisinde ATP, **kromogranin**, somatostatin, **NPY** ve enkefalinlerle beraber depo edilir.



İLGİLİ NOTLAR

Nükleusun yassılaşıp, bazale doğru itildiği gland yapısının müköz bez olduğu, notta bold olarak geniş olarak anlatılmaktadır.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 17

17. Plasenta olışuncaya kadar canlılığını devam ettirerek, östrojen ve progesteron sentezi yaparak gebeliğin devamlılığını sağlayan yapı aşağıdakilerden hangisidir?

A) Miyometriyum
B) Korona radiata
C) Korpus luteum
D) Kumulus ooforus
E) Antrum

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.)

- **Östrojen en yüksek** düzeye menstruasyonun başlangıcından yaklaşık **12-13 gün sonra** ulaşır.
  - ✓ **Östrojen**in **en yüksek** seviyeye çıkması aniden **FSH** ve **LH** üzerinde **pozitif feedback** yapar.
  - ✓ **LH** ve FSH sekresyonunda ovulasyon öncesi görülen **pik ovulasyon**a neden olur.
    - Bu sırada **granüloza** hücrelerinden salınan **"inhibin B" FSH'ın** aşırı **yükselmesi**ni **önler**. **Ovulasyon**dan sorumlu temel hormon **LH** olur.
    - Ovulasyonda **2. mayozun metafaz** evresinde durmuş olan **sekonder oosit** atılır.

Luteal Faz (15-28. Gün)

Temel Bilimler 17. soru
Fizyoloji, Histoloji, Emriyoloji Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 053

Korpus luteum iki çeşit hücre içerir.

- ✓ **Granüloza lütein** hücreleri
  - **Progesteron (asıl), östrojen** ve **inhibin sentez**ler.
  - Progesteron, **östrojen**in **miyometriyum** üzerindeki etkisini **antagonize** ederek spontan **miyometriyum kasılma**sını **inhibe** eder.
- ✓ **Teka lütein** hücreleri
  - **Teka interna hücre**lerinden kaynaklanır.
  - **Androjen**leri **salgı**lar ve granüloza hücrelerinde aromataz aktivitesi ile östrojene çevrilir.

- Ovulasyon sırasında düşen östrojen seviyesi korpus luteumun salgılaması ile tekrar artmaya başlar.
- Ovulasyondan **6 gün sonra progesteron pik** düzeye ulaşır.
  - ✓ **Östrojen** ve **progesteron**un artması **negatif feedback** ile **FSH** ve **LH** düzeylerini **düşürür** ancak bu düzey korpus luteumdan progesteron ve östrojen salınımı için yeterlidir.
- Östrojenler bu evrede endometriyumu bir miktar daha hücresel çoğalmaya sokar.

Progesteronun Etkileri

- **Progesteron endometriyum**da belirgin bir **şişme** ile **sekretuvar gelişmelere** neden olur;
  - **Bez**lerde **kıvrım**lar artar, **glandüler epitel** hücrelerinde **salgı** maddeleri **birikir**.
  - **Stroma** hücrelerinin **sitoplazma**ları **artar, lipit** ve **glikojen** depoları çoğalır.
  - Endometriyumu besleyen **kan miktarı** artar, **kan damar**ları **kıvrımlı** hale gelir.
  - Sekretuar fazın pik noktasında, ovulasyondan yaklaşık bir hafta sonra **endometriyum**un **kalınlığı 5-6 mm** olur. Endometriyum, embriyonun yapışma ve beslenmesi için hazır hale gelir.
- **Zigot**un **fallop tüpü**nden **uterus boşluğu**na girmesinden **implantasyonu**na kadar, "**uterus sütü**" adı verilen **uterus salgı sıvı**ları, **zigot**un ilk **bölünme**leri için gerekli **besini** oluşturur.
- **Progesteron** hipotalamik **termoregülatör** merkezi etkiler ve **bazal vücut ısısı artar**.
- **Serviks** salgısı azalır, **koyu ve kıvamlı** bir hale gelir.
- **Tuba uterina**da **peg** hücrelerinin **aktivitesini arttır**arak **salgı** yapmayı arttırır.
- Ovulasyonun ilk histolojik bulgusu endometriyum bezlerinde **subnükleer vakualizasyondur**.

- **Korpus luteum fertilizasyon gerçekleşmediği** takdirde **9. gün** maksimum boyuta ulaşır. Bundan sonra gonadotropin salınımının azalması ile **lüteolizis**e uğrar ve küçülür. En sonunda **korpus albikans** denilen **fibrotik**

Temel Bilimler 17. soru
Fizyoloji, Histoloji, Emriyoloji Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 053

- **Fertilizasyon gerçekleşirse** korpus luteum, **sinsitiyotrofoblast**lardan salgılanan **hCG** sayesinde sağ kalır ve gebelik korpus luteumuna (**korpus luteum gravidatis**) döner. Gebelik korpus luteumu **4. ayın sonu**na kadar **progesteron sentez**ler. Bundan sonra progesteronun **asıl kaynağı**nı **plasenta** oluşturur.
- **4. aydan önce** gebelik korpus luteumunun gerilemesi genellikle **abortus** ile sonuçlanır.

Premenstrüel Siklus (PMS)

- **Progesteron, GABA-A** kanalına bağlanıp **santral sinir sistem**inde **inhibitör** etki oluşturur.
- **Premenstruel dönem**de **progesteron azaldığı** için bu **inhibitör** etki azalarak **premenstruel sendrom** oluşur.
- **SSRI** tipi ilaçlar yararlıdır.

İLGİLİ NOTLAR

Korpus Luteum yapısında granüloza lutein hücrelerinin östrojen ve progesteron sentezlediği, gebeliğin devamı için gerekli olduğu, yetersizliğinde ise abortus gerçekleştiği notumuzda bold olarak belirtilmiştir.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 17

17. Plasenta olışuncaya kadar canlılığını devam ettirerek, östrojen ve progesteron sentezi yaparak gebeliğin devamlılığını sağlayan yapı aşağıdakilerden hangisidir?

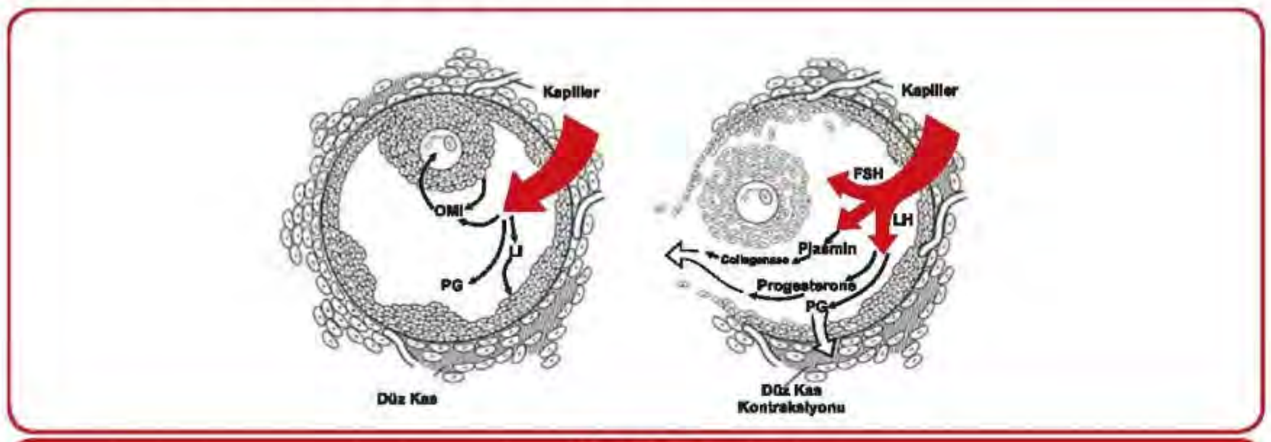
A) Miyometriyum
B) Korona radiata
C) Korpus luteum
D) Kumulus ooforus
E) Antrum

Doğru Cevap:C

➢ Folliküler sıvıda **PgF2α sentezini arttırır,** bu da follikülün çevresinde bulunan **düz kas liflerinde kontraksiyona** yol açarak ovulasyonu sağlar *(N-94)*.

Prostaglandin sentezinin inhibisyonu follikülün çatlamasını önlemektedir (luteinize unrüptüre follikül). Bu nedenle **infertil hastalarda NSAİ'ler kullanılmamalıdır.**

➢ Sonuçta; LH artışının başlamasından **34-36 saat** sonra ya da LH'nin en tepe yaptığı noktadan **10-12 saat** sonra follikül duvarı çatlar ve ovulasyon olur (Pik östradiol seviyelerine ulaştıktan 24-36 saat sonra ovulasyon gerçekleşir). Ovulasyon anında follikülden kumulus ooforius ve antral sıvı batın boşluğuna atılır. **Bu anda tubal aktivite de en üst seviyesine çıkar.**



Ovulasyon

Ovulasyonun göstergeleri:

1. Bazal vücut ısısının (BBT) artması
2. Servikal mukusun kalın olması, Spinnbarkeit ve Ferning (-) olması
3. **LH artışının gösterilmesi**
4. Endometriyal biyopside sekretuvar endometriyumun gösterilmesi
5. **Midluteal serum progesteron ölçümünün >3 ng/mL olması**
6. USG'de var olan follikülün kaybolması
7. **Ovulasyonun en kesin göstergesi gebeliktir**

Temel Bilimler 17. soru
Kadın Doğum Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 053

Luteal Faz

➢ Follikül rüptürü ve oositin atılmasından sonra **LH etkisi** ile granüloza hücrelerinde luteinizasyonun olması sonucu **korpus luteum** oluşur. Korpus luteumun fonksiyonunun devam edebilmesi LH üretiminin sürmesine bağlıdır. Bu arada salınımı artan **VEGF** ile oluşan kapillerler granüloza hücrelerine penetre olurlar ve ovulasyondan 8-9 gün sonra maksimum vaskularizasyon ve progesteron ile östrojen seviyelerine ulaşılır. Vaskularizasyon, **LDL kolesterol** hücrelere daha fazla miktarda taşınmasını sağlar ve böylece artması gereken steroidogenez için prekürsör maddeler depolanmış olur.

Korpus luteum, siklusun postovulator fazında overden salgılanan seks steroidlerinin ve inhibin A'nın majör kaynağıdır.

➢ Progesteron seviyesi yükselerek LH pikinden yaklaşık 1 hafta sonra (**midluteal faz**) en yüksek seviyesine ulaşır. Bu dönem aynı zamanda **blastokistin de endometriyuma implante olması için en ideal dönemdir.**

➢ **Luteal fazda yeni follikül gelişimin engellenmesi:**

☑ Artan progesteron hem lokal hem de santral etki ile yeni follikül gelişimini suprese eder.

☑ Progesteron ve östrojenin her ikisinin de (-) feedback etkileri nedeniyle düşük seviyede kalan gonadotropin seviyeleri de luteal fazda yeni folliküllerin gelişiminin başlamasını inhibe eder.

☑ Luteal granüloza hücrelerinden salgılanan ve seviyesi yükselen **inhibin A,** FSH seviyelerinin luteal dönemde en düşük seviyeye inmesine yol açar.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 17

17. Plasenta olışuncaya kadar canlılığını devam ettirerek, östrojen ve progesteron sentezi yaparak gebeliğin devamlılığını sağlayan yapı aşağıdakilerden hangisidir?

A) Miyometriyum
B) Korona radiata
C) Korpus luteum
D) Kumulus ooforus
E) Antrum

Doğru Cevap:C

MATERNAL FİZYOLOJİ

GENİTAL TRAKTUS

Uterus

- Gebelik öncesi döneme göre uterusun ağırlığı, iç hacmi ve boyutları artar. Bu uterin büyüme kas hücrelerinin **hipertrofisi** ve gerilmesine bağlı olarak ortaya çıkmakta olup **yeni myosit oluşumu ise sınırlıdır.**
- Gebeliğin 6-8. haftalarında fundus servikse göre daha yumuşaktır ve isthmus komprese edilebilir halde aşırı yumuşamıştır **(Hegar belirtisi).**
- Uterus 12. haftadan sonra pelvis dışına çıkacak kadar büyür ve solda sigmoid kolonun bulunması nedeniyle de uterus **hafif sağa dönüktür.** Uterus gebeliğin 20. haftasında göbek hizasına gelirken, 36. haftada ksifoide kadar ulaşır. Angajman olunca ise yavaşça aşağıya iner.
- Term bir gebenin sırt üstü yatması durumunda, büyümüş uterusun aort ve v.cava inferiora basısı nedeniyle kalbe venöz dönüş azalır. Term bir gebenin sırt üstü yatması gerektiğinde, 15-30 derece kadar **sol yanına doğru çevrilmesi** oluşabilecek **supin hipotansiyonu** önleyecektir *(N-95, N-06)*.
- Gebelik sırasında **östrojen, progesteron, relaksin ve bazı adipositokinlerin (Kimerin, visfatin, leptin, rezistin, adiponektin)** etkisi ile uterin arterde vazodilatasyon ve vasküler dirençte azalma olduğundan dolayı uteroplasental kan akımı gebelik boyunca giderek artar ve termde **450-650 mL/dk**'dır. Kontraksiyonlar sırasında ise akım belirgin olarak azalır.

Normal gebelikte **Anjiyotensin II ve nörepinefrinin vazopressör etkisine** direnç vardır.

Serviks

- Gebelikte vaskülaritede artma, yaygın ödem ve servikal bezlerde hipertrofi ve hiperplaziye bağlı olarak servikste siyanoz ve **yumuşama** görülür **(Godell bulgusu)**. Kolumnar hücre metaplazisine bağlı **eversiyon** ortaya çıkar.
- Servikal kanal mukus plağı ile kaplıdır **(nişane)** ve bu plak doğum eyleminin başında atılır. Servikal mukusun kurutulup incelenmesi durumunda kristalleşmenin kötü olmasına bağlı olarak **eğrelti otu görünümü izlenmez.**

Vajen

- Vajende vaskülarizasyon artışı ve hiperemi görülür, buna bağlı olarak vajen mor renk alır **(Chadwick belirtisi).**

Temel Bilimler 17. soru
Kadın Doğum Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 217

Over

- Overde gebelik süresince **ovulasyon durur**.
- **Korpus luteum** gebeliğin 6-7. haftasına kadar progesteronun ana kaynağı iken bu haftadan sonra progesteron salınımı azalır. Erken gebelik haftalarındaki relaksin düzeyindeki artış korpus luteumundan olan sekresyona bağlıdır.

DERİ

Hiperpigmentasyon

- Areola ve genital bölgede pigmentasyon artışı vardır. Bu pigmentasyon artışı **melanosit stimulan hormon** artışına bağlıdır. Linea alba hiperpigmentasyonuna ise **linea nigra** adı verilir.

Kloazma (Melazma - Gebelik Maskesi)

- Alın, yanaklar ve burun kökündeki maküler hiperpigmentasyonlardır. Doğumdan sonra geriler, ancak kalıcı da olabilir.

Telenjiektazi (Spider Anjioma) ve Palmar Eritem,

- Artan östrojene bağlı olarak ortaya çıkarlar, ancak postpartum dönemde kaybolurlar.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 17

17. Plasenta olışuncaya kadar canlılığını devam ettirerek, östrojen ve progesteron sentezi yaparak gebeliğin devamlılığını sağlayan yapı aşağıdakilerden hangisidir?

A) Miyometriyum
B) Korona radiata
C) Korpus luteum
D) Kumulus ooforus
E) Antrum

Doğru Cevap:C

54

Temel Bilimler 17. soru
Kadın Doğum Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 054

- Luteal fazın 10-12. gününde korpus luteum, LH reseptörlerini kaybetmeye başlar ve gebelik oluşmadığı takdirde siklusun 24. gününde regrese olarak **korpus albikans** adını alır. Gebelik oluşması durumunda ise trofoblastlardan salınan hCG, LH etkisini taklit ederek korpus luteumu progesteron salgılamak üzere sürekli olarak uyarır. Gebeliğin devamı için 5. haftaya kadar korpus luteumun desteği şarttır. Plasenta 5. haftadan sonra yeterli progesteron üretmeye başlar (**luteal plasental shift**).
- Korpus luteumun dejenerasyonunun mekanizması tam olarak bilinmemektedir ancak salınan **prostaglandin F2α**'nın **luteolitik etkisi** olduğu düşünülmektedir. PGF2α siklusta en yüksek düzeylerine menstruasyon sırasında ulaşır.
- Menstruasyondan **2 gün önce inhibin A düzeylerindeki azalma ve buna bağlı FSH düzeylerindeki yükselme** ile bir sonraki siklus için folliküller hazırlanmaya başlamış olur. Korpus luteum steroidleri ve inhibin düzeylerinde azalma ile GnRH-gonadotropin sistemi yeniden aktive olur; FSH ve LH yükselmeye başlar.

Korpus luteumun yaşam süreci ortalama 14 gün (12-16) olduğundan sikluslarda luteal faz sabittir. Bu nedenle siklus uzunlukları arasındaki farklılıklar folliküler fazdan kaynaklanır.

Uterin Siklus *(E-87)*

- Endometriyum iki fonksiyonel tabakadan oluşur.
  - **Stratum fonksiyonale;** (üst 2/3) her menstruasyonda dökülen ve spiral arteriyoller ile beslenen endometriyumun yüzeyel tabakasıdır. Bu tabaka proliferasyon, sekresyon ve dejenerasyonun olduğu bölgedir. İki kısma ayrılır; stratum kompakta (yüzeyel) ve stratum spongioza (intermediate).
  - **Stratum bazale;** (alt 1/3) östrojen etkisi altında proliferasyon göstererek menstruasyonda dökülen fonksiyonel endometriyal tabakayı rejenere eden ve basiller arterler tarafından beslenen endometriyumun derin tabakasıdır.

Proliferatif Faz

- Her menstruasyonun sonunda endometriyumun bazal tabakası hariç, tüm tabakaları dökülmektedir. Östrojen etkisiyle bazal tabaka **rejenere** olur ve fonksiyonel tabaka yeniden oluşur. Bu dönemde görülen dominant değişiklik başlangıçta düz, dar ve kısa görünümdeki **endometriyal bezlerin daha uzun ve kıvrımlı hale dönüşmesidir**.
- Gelişmekte olan folliküllerden gelen östrojen etkisiyle **prolifere** olan bezlerde çok sayıda mitoz görülür (**reparasyon** olur) ve tek katlı prizmatik epitelden pseudostratifikasyona geçiş olur. **Stroma yoğun kompakt haldedir**. Vasküler yapılara nadiren rastlanır ve spiral arteriyoller uzamaya başlar.
- Proliferatif fazın başında 1-2 mm olan endometriyum proliferatif fazın sonunda **5-8 mm** kalınlığa ulaşır.

Sekretuvar Faz

- Ovulasyondan sonra korpus luteumdan salınan progesteron mitoz ve DNA sentezini azaltır, vaskularizasyonu arttırır ve bezlerin lümenleri eozinofilik proteinden zengin sekresyonla dolar. Glanduler epitelde siklusun **17-18. günlerinde karakteristik PAS pozitif subnükleer glikojen vakuolleri görülmeye başlar (bu bulgu ovulasyonun ilk histolojik işaretidir).**
- **Postovulatuvar 6-7. günde (siklusun 20-21. günü) glikojen içeren intraluminal vakuoller belirginleşir ve sekresyon en yüksek seviyesine ulaşır. Blastokist implantasyonu için en uygun dönem bu dönemdir.** İmplantasyon öncesi ortalama endometriyal kalınlık **8-10 mm** olur.
- **Stromada postovulatuvar 7. güne kadar değişiklik yokken, 7. günden itibaren progressif ödem başlar. Spiral arterler belirginleşir ve kıvrıntılı hal alır.**
- Siklusun 24. gününde perivasküler stromada eozinofilik boyanma patterni belirgin bir hal alır. Siklusun 26. gününde **psödodesidualizasyon** yaygınlaşır ve 28. günde (mensten 2 gün önce) stromada **PMN lökosit infiltrasyonu** ve **psödoinflamatuvar** bir görüntü vardır. Stromal kollaps ise menstruasyonun habercisidir.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 18

18. Gözün retina tabakasında rod ve koni hücrelerinden dökülen membranöz disklerin fagositozundan esas sorumlu hücre aşağıdakilerden hangisidir?

A) Pigment epiteli hücresi
B) Amakrin hücre
C) Müller hücresi
D) Horizontal hücre
E) Ganglion hücresi

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.)

- **Koni** ve **basilden** itibaren uyarı **gangliyon** hücresine kadar **elektrotonik ileti** (elektrik akımının uyarılma noktasından sinaps bölgesine kadar **aksiyon potansiyeli** **oluşturmadan** nöron sitoplazması ve aksonlarında doğrudan **akma)** ile iletilir.
- Görsel sinyalleri daima **aksiyon potansiyeli** şeklinde ileten retina nöronları sadece **gangliyon hücresi**dir.
- İnhibitör sinyalleri **retrograd** olarak, **iç pleksiform** tabakadan **dış pleksiform tabakaya** ileten ve görselin **kontrast** derecesinin kontrolüne yardım eden hücre **interpleksiform** hücredir.
- **Müller** hücresi nöral retinadaki **glia** kökenli bağ ve **destek** hücresidir.

Pigment Epiteli

- **Koroid** tabakanın **Bruch membranı**nın **üzeri**nde uzanan **tek katlı kübik** epitel olup hücreleri **zonula okludens**lerle bağlıdır ve **kan-retina bariyeri**ni oluşturur.
- Hücreler **fovea** ve komşu bölgelerde **en fazla**dır.
- **Fotoreseptör**den salınan **all-trans retinal**i **izomerize** ederek **11-cis retinal**i üretir.

Temel Bilimler 18. soru
Fizyoloji, Histoloji, Emriyoloji Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 257

- Pigmentli epitel hücreleri **antioksidan** aktivitesiyle **serbest radikall**eri ve koni-basillerden dökülen **membranöz disk**leri **fagosite** eder.

GÖZ KIRICI ORTAMLARI VE KIRMA KUSURLARI

- Göz kırıcı yapıları **kornea**, **aköz humor**, **lens** ve **humor vitröz** olup **toplam kırma gücü** uzağa bakılırken **+59 diyoptri**dir.
- Toplam kırma gücü içinde **en büyük** pay **40 dioptri** ile **kornea**ya (özellikle **anterior yüz**) ait olup bunun sebebi **kornea**nın **kırma indeksi hava**dan belirgin ölçüde **farklı**dır.
- **Lens**in gözde iki sıvı ortam arasındaki toplam kırma gücü ise **20 diyoptri** kadar olmak ile birlikte **tek** başına düşünüldüğünde **en kırıcı** yapı **lens**tir.
- Görüntüyü lensten **100 cm uzağa** kıran lens **+1D**'lik lens olmak ile birlikte görüntüyü lensten **1,7 cm** uzağa kıran lens ise **+59D**'dir.

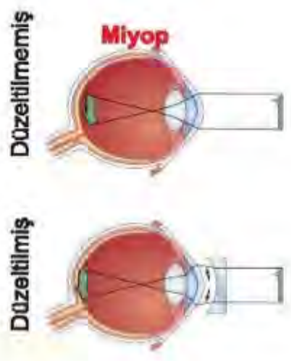
Göz Kırma Kusurları

- Uzak bir nesneden gelen **paralel ışın**lar, **silyer kas gevşek**ken **retina**da **odak**lanıyorsa, göz **normal** (**emetrop**) kabul edilir.



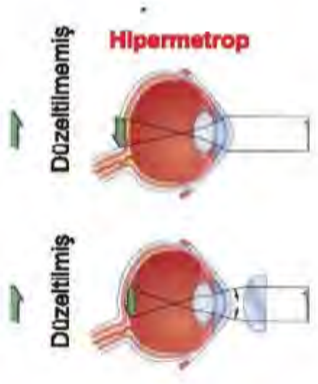
Miyopi

- Yakını görmenin net, uzağı görmenin bozuk olduğu durumdur.
- **Lensin kırıcılığı artmış** veya göz küresininön-arka çapı uzamıştır.
- Görüntü **retinanın önüne** düşmektedir.
- Düzeltilmesinde **kalın kenarlı mercekler** kullanılır.



Hipermetropi

- Uzağı görmenin net, **yakını görmenin bozuk** olduğu durumdur.
- **Lensin kırıcılığı azalmış** ya da göz küresinin ön-arka çapı küçülmüştür.
- Görüntü **retinanın arkasına** düşmektedir.
- Düzeltilmesinde **ince kenarlı mercekler** kullanılır.
- Hipermetroplar **silyer kası** çok kullanarak lensin kırıcılığı artırmaya çalışırlar.



İLGİLİ NOTLAR

Notumuzda retina pigment epitelinin koni ve rod'lardan dökülen membranöz diskleri fagosite ettiği Bold olarak vurgulanmıştır.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 18

18. Gözün retina tabakasında rod ve koni hücrelerinden dökülen membranöz disklerin fagositozundan esas sorumlu hücre aşağıdakilerden hangisidir?

A) Pigment epiteli hücresi
B) Amakrin hücre
C) Müller hücresi
D) Horizontal hücre
E) Ganglion hücresi

Doğru Cevap:A

Makrofajın fagositoz yaptığını hatırlarsınız sanırım:)

- Plazma hücresine dönüşürken çeşitli aşamalardan (sentroblast, immünoblast) geçerler. Şeffaf görünümlü çekirdeklerden dolayı lenfoid follikülün ortasında açık renkli bir zon oluşur. Bu zona **germinal merkez**; uyarı almış, **germinal merkezi bulunan folliküllere de sekonder** ya da reaktif follikül denir.
- T lenfositlerinden farklı olarak işlenmemiş "ham" antijeni, yüzey immünglobülinleri ile tanırlar. Ancak plazma hücresine dönüşebilmek için yine de CD4 lenfositine bağlanmak zorundadır.
- T helper ile B lenfosit arasındaki iletişim **CD40 (TNF-reseptör ailesinden)** üzerinden sağlanır. T lenfositlerinde bu bağlantıyı sağlayan reseptör proteinin doğumsal eksikliğinde B lenfosit transformasyonu gerçekleşemez ve **Hiper IgM sendromu** oluşur (Bak. İmmün yetmezlik durumları).
- Matür bir B lenfositin yüzeyinde **IgM** ve **IgD** bulunur.

Natural Killer (NK Hücreleri)

- Periferik kan lenfositlerinin %10-15'ini oluştururlar. Normal lenfositlerden daha büyüktürler ve sitoplazmalarında **azurofilik granüller (lizozom keseleri)** içerirler. Öncesinde antijene karşı duyarlı hale gelmeden veya getirilmeden yabancı hücrelere saldırabilirler.
- Üzerlerinde bulunan iki reseptör önemlidir. Birisi hedef hücre antijenik yapılarını tanıyan ve NK hücresini uyaran iyi tanımlanmamış bir reseptörken **(KAR-Killing aktive reseptör)**, diğeri **"killing inhibitör reseptör - KIR"** denilen ve normalde **class I** moleküllere bağlanıp NK hücresinin aktivasyonunu engelleyen bir reseptördür. **Yani class I'e bağlanınca inhibe olur.**
- **Viral enfeksiyon ve kanserlerde class I yüzey molekülündeki değişim bu inhibisyonu ortadan kaldıracağından NK hücreleri hedef hücrede sitolize yol açarlar.** CD16 ve CD56 pozitiftirler.

Makrofajlar

- Mononükleer fagositik sistemin hücreleridir. Kemik iliği kaynaklıdır. Kanda monosit, dokuda makrofaj olarak bulunur.
- Makrofajların üzerlerinde antijen karşılamak için **CD 14** ve **Toll like reseptör** vardır.

Dokularda Bulunan Makrofaj Orijinli Hücreler	
Kupffer hücresi	Karaciğer
Histiositler	Akciğer, diğer dokular
Mikroglia	Santral sinir sistemi
Retina pigment epiteli	Retina

Temel Bilimler 18. soru
Patoloji Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 026

- Akut inflamasyonun başlangıcından sonra 2-3. gün civarı monositler bölgeye gelir. Dokuya geçtiğinde makrofajlara dönüşür.
- **Makrofajları aktive edici maddeler;** IFN-gama, endotoksinler, fibronektin gibi ekstrasellüler matriks proteinleri ve çeşitli medyatörlerdir.
- IL-2, IL-12, TNF, IFN-gama gibi sitokinler **makrofajların dev hücrelere dönüşümünü uyarır.**
- **Kendileri de bazı ürünler salgılayıp doku destrüksiyonu, anjiyogenez ve fibrozise yardım eder.**

Makrofajlar İki Şekilde Aktifleşir;

İnterferon gama ile uyarıldıklarında **klasik yoldan** aktifleşir ve **M1** makrofaj formuna dönerler. Bu alt grup fagositoz ve inflamatuvar yanıttan sorumludur.

IL-4 ve **IL-13** ile uyarıldıklarında **alternatif yoldan** aktifleşirler ve **M2** makrofaj formuna dönerler. Bu alt grup ise **yara iyileşmesinden** ve **onarımdan** sorumludur.

Kronik inflamasyonun **ana yönetici** hücre makrofajlardır.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 19

19. I. Tek katlı prizmatik epitel
II. Lamina propriya
III. Muscularis mukoza
IV. Tunika submukoza

Yukarıdakilerden hangileri histolojik olarak safra kesesi duvarında <u>bulunmaz</u>?

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

Doğru Cevap:E

DERS NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

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

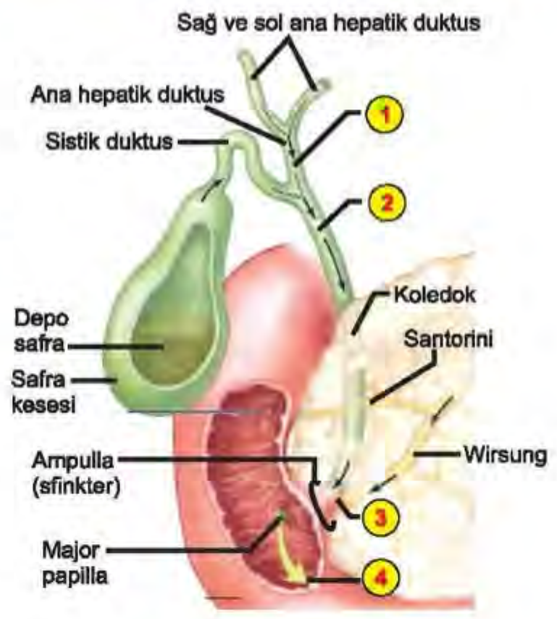
Safra Kesesi

- **Karaciğer**in **alt yüz**ünde yerleşmiş olup başlıca görevi **safrayı depo**lamak ve **yoğunlaştırmak**tır.
- Safra kesesi, safra akışını izleyen ve içeriğini düzenleyen **kolanjiyosit**lerle kaplıdır.

Temel Bilimler 19. soru
Fizyoloji, Histoloji, Emriyoloji Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 107

- **Submukoza** ve **muskularis mukoza bulunmaz.**

- Kas tabakası oblik, sirküler ve longitudinal olarak düzenlemiştir ve bağ dokusu bölmeleri içerir.
- Karaciğere yapışık olabilen **üst yüzü dışında seroza**yla örtülüdür.
- **Karaciğere bakan yüzünde Luschka kanalcık**ları bulunur. Bu kanallar **aberran safra kanal**ları olup lümenle ilişkileri yoktur.



Safra Sekresyonu

- Günde **600-1000 ml** kadar **alkali** safra salgılanır.
- Salgısında temel uyaran, duodenuma giren yağ asitleridir.
- **Safra salgısı**nda **artış**a neden olan maddelere **koloretik**tir. **Sekretin** ve **vagal** stimülasyon koleretiktir. Sekretin HCO_3^-'den **zengin safra** sekresyonunu artırır.
- Safra kesesinde **kasılma**ya neden olan madde **kologog**dur.
  - ✓ Safra kesesi kontraksiyonlarını başlatan **en güçlü** uyarıcı **kolesistokinin**dir.
  - ✓ **Vagal uyarı** (asetilkolin) safra kesesini daha az şekilde uyarır.

Enterohepatik Sirkülasyon

- Her öğünden sonra salgılanan **safra**nın yaklaşık **%95**'i bağırsaklardan **portal sistem**e geri emilerek tekrar kullanılmak üzere **karaciğer**e döner. Buna **enterohepatik dolaşım** denir. Kalan %5 ise bağırsaklarda bakteriler tarafından tekrar unkonjunge edilerek çoğunlukla **litokolat** formunda atılır.
- Safra asitlerinin bir kısmı **unkonjunge** formunda tüm bağırsaktan **pasif** olarak, **çoğu** ise **konjuge** safra asitleri olarak terminal ileumdan **ASBT** kanalı (Apikal sodyum bağımlı safra asidi taşıyıcısı) ile **Na-bağımlı aktif transport** ile emilir.
- Kaybedilen %5'lik safra ise her döngüde karaciğerden yeniden üretilerek yerine konur.

Safranın Bileşimi

- Safranın bileşiminde **en fazla** bulunan madde **safra tuz**larıdır (toplam solütün yaklaşık %50'si).
- Geriye kalan solütte; **kolesterol, bilüribin**, yağ asitleri, **lesitin** ve iyonlar vardır.
- Na^+, Cl^- ve bikarbonat **emilir**ken, **kalsiyum** ve **potasyum sekrete** edilir.

Karaciğer Safrası ve Safra Kesesi Safrası

Karaciğer safrasına göre, **safra kesesi safra**sında K^+ ve Ca^{++} içeriği sekresyon nedeniyle **daha fazla**dır.

- **Safra tuz**ları ön maddesi **kolik asit** ve **kenodoksikolik asit**e dönüşen **kolesterol**dür. Bu asitler **glisin** ve daha az da **taurin** ile birleşip **gliko** ve **tauro konjuge safra asit**lerini oluşturur.

Bilirubin Oluşumu

- Vücutta üretilen **bilirubin**in çoğu dokularda **hemoglobin yıkımı**yla oluşur.
- Hemoglobin ilk önce **globin** ve **heme** ayrılır. Daha sonra hem halkası açılır ve **transferrin** ile kanda taşınan **serbest demir** ve **bilirubin** oluşumuna yol açan, dört pirol çekirdeğinden oluşan düz bir zincir ortaya çıkar.
  - ✓ Oluşan ilk **biliverdin** olup hızla serbest bilirubine indirgenip yavaşça makrofajdan plazmaya salıverilir.
  - ✓ **Serbest bilirubin**, plazma **albümin**ine kuvvetle bağlanıp **kan** ve interstisyel sıvılarda taşınır.

İLGİLİ NOTLAR

Safra kesesi duvarında hem submukoza hem de muskularis mukoza'nın bulunmadığı Bold olarak özellikle vurgulanmıştır.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 20

20. İki aylık bebek ağlarken ve öksürürken boynunda şişlik meydana gelmesi şikâyetiyle getiriliyor. Fizik muayenesinde foramen caecum hizasında, orta hatta, hiyoid kemik seviyesinde ve cilde herhangi bir açıklığı olmayan ağrısız bir şişlik tespit ediliyor.
Bu hasta için <u>en olası</u> ön tanı aşağıdakilerden hangisidir?

A) Sublingual bez agenezisi
B) Tiroglossal kist
C) Submandibular bezde kitle
D) Tiroglossal fistül
E) Mandibular kleft

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

BT / MRG

- Büyük, fikse substernal guatrların değerlendirilmesi, havayolu ve damarsal yapılarla ilişkisinin ortaya konması (USG'nin yetersiz kaldığı) gibi yararları vardır.
- BT veya MR görüntülemelerinde insidental tiroid nodülleri %9 oranında görülebilir.

PET

- **18-florodeoksiglukoz (FDG) PET- BT; klasik görüntülemelerin negatif olduğu** tiroid kanseri metastazlarını görüntüleyebilir.
- **PET-pozitif nodüller genellikle yüksek bir malignite riski ile ilişkilidir** (ortalama %35'e kadar). Ancak

Temel Bilimler 20. soru
Genel Cerrahi Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 143

Tiroglossal Kanal Kisti

- **En sık tiroid anomalisi**dir. **En sık konjenital servikal anomalidir.** Tiroglossal kanal embriyonik yaşamın erken dönemlerinde oblitere olur. Bazen kapanmaz ve kist veya sinus traktı olarak kalır. Genellikle hiyoid kemik ile tiroidin isthmusu arasında, tam orta hattadır.
- Genellikle asemptomatiktir. Ara sıra enfekte olur. Cerrahi drenaj yapılır. **Dil çıkarıldığında** tiroglossal kanal kisti **yukarı doğru hareket** eder. Vakaların %20'sinde ektopik tiroid dokusu bulunur. Kistin çıkarılması için genellikle hiyoid kemiğin orta bölümünün de çıkarılması gerekmektedir. **(Sistrunk ameliyatı)**
- Yaklaşık %1 oranında içinde kanser barındırır **(en sık papiller tiroid kanseri).** Nadiren skuamöz, Hürthle hücreli ve anaplastik kanserler görülebilir. **Medüller kanser hiç bildirilmemiştir.**

Lingual Tiroid

- Tiroid dokusunun dil kökünde bulunmasıdır. Nadir görülür. **Fonksiyon gören ektopik tiroid dokusunun en sık görülen formudur.** Asemptomatik hastalarda dil kökünde tesadüfen saptanan bir kitle ile teşhis edilir. Lingual tiroidi olan hastalarda hipotiroidi sıklıkla gelişebilir. Buna karşın hipertiroidi nadir bir bulgudur. Tedavisinde **kitleyi küçültmek için tiroksin ile süpresyon** uygulanır.

Piramidal Lob

- Normalde tiroglossal kanal atrofiye uğrar. İnsanların %50'sinde piramidal lob olarak kalır.

HİPOTİROİDİZM

- Genel olarak en yaygın neden, diyette iyot eksikliğidir. Gelişmiş ülkelerde en yaygın nedenler; **otoimmün tiroidit, tiroidektomi, yetersiz tiroid hormonu replasmanı** veya **RAI tedavisinin bir sonucu** olarak iyatrojenik hipotiroidizmdir. Otoimmün tiroiditin en yaygın nedeni, Hashimoto tiroiditi olarak bilinen kronik lenfositik tiroidittir.
- **İyot eksikliğinden kaynaklanan fetal / neonatal hipotiroidizm**, ciddi büyüme ve bilişsel eksiklikler, sağırlık ve cinsel gelişim yetersizliği ile ortaya çıkan bir sendrom olan **kretinizme** yol açar.
- **Azalmış serbest T4 ve T3 seviyeleri ile yükselmiş TSH seviyeleri**, primer hipotiroidizmin tanısıdır.
- Nispeten **normal tiroid hormon seviyelerine eşlik eden yüksek TSH seviyeleri, subklinik** veya **hafif hipotiroidizm** olarak kabul edilir. **Otoantikor titreleri yüksek olan ötiroid ve subklinik hipotiroid hastaları,** aşikar hipotiroidizme **ilerleme konusunda** daha büyük risk altındadır.
- **Levotiroksin** (LT4), çoğu hastada hipotiroidizmin tedavisi için birinci basamak tedavi olarak önerilmektedir ve oral, intramüsküler ve IV formlarda mevcuttur.
- **İyatrojenik hipotiroidizm:** Hipotiroidi ile ilişkili ilaçlar arasında RAI (131I), antitiroid tiyonamidler (metimazol ve propiltiyoürasil), amiodaron, lityum, immün modülatörler ve kinaz inhibitörleri bulunur.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 20

20. İki aylık bebek ağlarken ve öksürürken boynunda şişlik meydana gelmesi şikâyetiyle getiriliyor. Fizik muayenesinde foramen caecum hizasında, orta hatta, hiyoid kemik seviyesinde ve cilde herhangi bir açıklığı olmayan ağrısız bir şişlik tespit ediliyor.
Bu hasta için <u>en olası</u> ön tanı aşağıdakilerden hangisidir?

A) Sublingual bez agenezisi
B) Tiroglossal kist
C) Submandibular bezde kitle
D) Tiroglossal fistül
E) Mandibular kleft

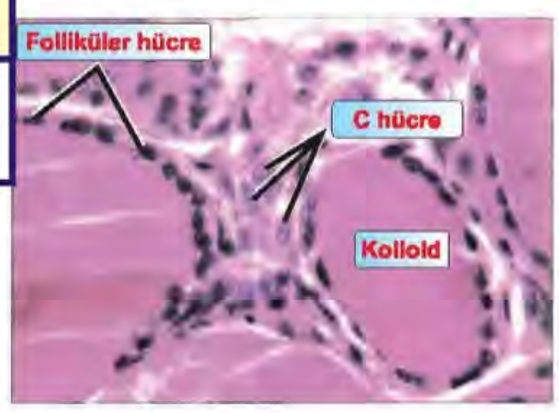
Doğru Cevap:B

Sorunun anahtar kelimesi foramen çekumdur. Tiroid glandın primordial yutak tabanında foramen çekumdan inferiora doğru geliştiği dolayısı ile bu kanaldan tiroglossal duktus kisti gelişebileceği rahatlıkla çözülmektedir.

TİROİD BEZİ

Temel Bilimler 20. soru
Fizyoloji, Histoloji, Emriyoloji Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 179

- **Foramen çekum** hizasında, **primordial yutak tabanı ön bağırsak endoderm**inin inferiora doğru büyümesiyle gelişir ve fetusta **10. Hafta**dan sonra **fonksiyon** görmeye başlar.
- **Parafoliküler C** hücresi**, 4. faringeal cep ventral**inden gelişen **ultimobrankiyal** (ultimofaringeal) **cisim**den gelişmekte olup **nöral krest** orijinlidir.
- Parankimasında **tirod** hormon sentezinden sorumlu **tek katlı kübik** yapıda **folliküler** hücre ile **kalsitonin** sentezinden sorumlu**parafolliküler clear** hücre (**C** hücre) bulunur. **Kolloid**; proteolitik enzimler, mukoprotein ve **tiroglobülin** oluşmuştur.



Metabolik Hormonlar

- Triiyodotironin (T3) ve **Tiroksin (T4)**

Hormonların Sentez ve Depolanması

Tiroglobülin Sentezi

- **GER**'de **protein sentezi** endoplazma retikulum ve Golgi kompleksinde **karbonhidrat eklenme**si ve hücrenin apeksinde oluşan veziküllerden **folikül lümeni**ne **tiroglobulin** salgılanmaktadır.
- **Megalin**, **tiroglobulin**in folikül lümeninden **folikül hücresine alınma**sına aracılık etmektedir.

İyot Uptake'i

- **Folliküler** hücre **membran**ındaki **Na^+/I taşıyıcı**sı (**NIS**, Sodyum Iyot Simporter) **2 Na^+** ve **I^-** u **birlikte hücre**ye **almakta** olup**, I^- uptake**'i hormon sentezinde **hız kısıtlayıcı** basamaktır.
- **NIS** aktivitesi **düşük** ekstrasellüler **I^- konsantrasyonu**nda **aktive** olur ve **I^- uptake**'i **artar**. Yüksek **I^- konsantrasyonu**nda **inhibe** olur (**Wolf Chaikoff** etkisi).
- Tiroid hormonları çok miktarda I^- içermekte olup, **I^-**'un **kaynağı diyet**tir.
- **NIS tiyosiyanat, perklorat** ve **nitratı** da taşıyabilmekte olup **I^-**'un taşınımını **kompetetif inhibisyon** ile **azaltır.**

İyot Aktivasyonu

- **I^-**, **pendrin** (anyon taşıyıcısı) ile folikül **lümen**ine atıldıktan sonra **tiroid peroksidaz** (**H_2O_2** ve **NAPDH** gerekli) ile **okside** edilir ve **I_2** oluşur.

Iyodinizasyon (Organifikasyon)

- Kolloid içerisinde, **tiroid peroksidaz** ile **tiroglobülin**in **tirozin rezidü**lerinin **iyodinizasyon**u ve tiroglobülin molekülünün üzerinde **T3** ve **T4** oluşur.
- **Propiltiyourasil, metimazol** ve **karbimazol iyodür** ve **tirozin**den tiroid **hormon** sentezini **engeller**.
- **Foliküler hücre**de **sentez**lenen hormonlar ekstraselüler alana, follikül lümeninde kolloid sıvısının içerisinde, tiroglobulin olarak inaktif formda depo edilir.
- Folliküler hücre **TSH** ile uyarılınca **kolloid endositoz**la hücreye **alınıp** hücrenin **bazal**ine yakın yerleşimli **pencereli kapiller**ler ile **kana** verilir.
- Temel sekresyon T4 (% 93) olmasına rağmen, etkin form T3 'tür ve tiroid dışı dokularda selenyum bağımlı bir enzim olan tip 1 5' deiyodinaz ile T4'ten oluşur. Hipofiz bezi, sinir sistemi ve kahverengi yağ dokuda aktif olan deiyodinaz ise tip 2 5' deiyodinaz enzimidir . 5' deiyodinaz inhibe edilirse T4 'ten 5 deiyodinaz ile rT3 oluşumu artar.
- T4 'ün önemli bir aktivitesi olmayıp öncül hormondur.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 20

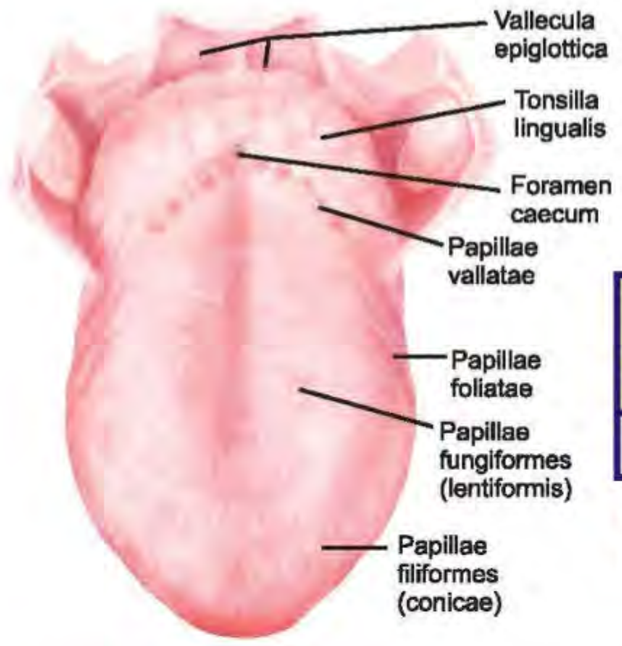
20. İki aylık bebek ağlarken ve öksürürken boynunda şişlik meydana gelmesi şikâyetiyle getiriliyor. Fizik muayenesinde foramen caecum hizasında, orta hatta, hiyoid kemik seviyesinde ve cilde herhangi bir açıklığı olmayan ağrısız bir şişlik tespit ediliyor.
Bu hasta için <u>en olası</u> ön tanı aşağıdakilerden hangisidir?

A) Sublingual bez agenezisi
B) Tiroglossal kist
C) Submandibular bezde kitle
D) Tiroglossal fistül
E) Mandibular kleft

Doğru Cevap:B

Soruda verilen anahtarlardan biri olan "foramen caecum hizasında..." sözcüğünü cımbızla çekmiş gibi notumuzda yansıtmışız. Bu bilgi bile bizi cevaba rahatlıkla götürür.

DİL (LINGUA)



- M. hyoglossus'lar ile **hiyoid** kemiğe,
- M. genioglossus'lar ile **mandibula**'ya,
- M. styloglossus'lar ile **temporal** kemiğe,
- Plica glossoepiglottica mediana ve lateralis'ler ile **epiglottis**'e,
- Arcus palatoglossus'lar ile **yumuşak damağa**,

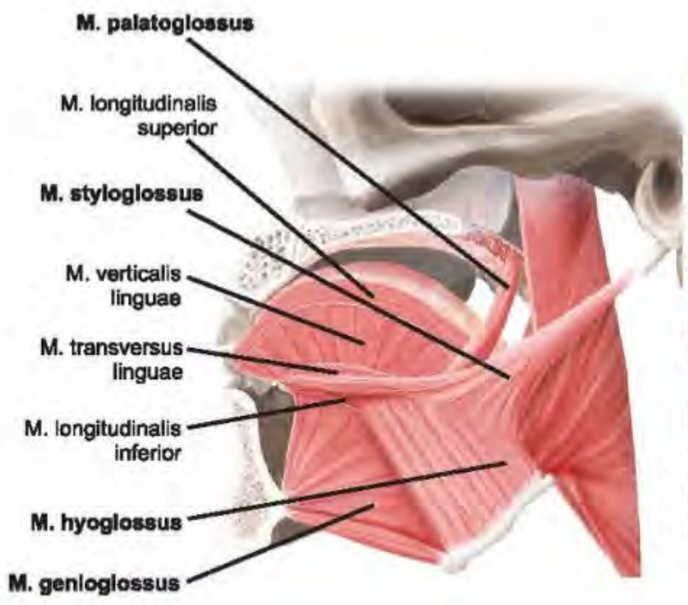
Temel Bilimler 20. soru
Anatomi Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 181

Ortasındaki **foramen caecum, ductus thyroglossalis**'in üst ucunun kalıntısıdır. Glandula thyroidea bu kanaldan geçerek boyuna iner.

Vallecula epiglottica; dil ile epiglot arasında iki tane sığ çukurdur. Bu bölgenin duyusunu n. laryngeus superior'un r. internus'u taşır.

Dil papillaları (Papilla filiformes (conicae) hariç diğer dil papillalarında tat reseptörü bulunur.)

- **Papillae vallatae (circumvallatae)**
- **Papillae foliatae**
- **Papillae fungiformes** mantar şeklindedirler. Kısa olanlarına **papillae lentiformes** denir.
- **Papillae filiformes;** dil sırtının 2/3 ön bölümünde bulunan iplik şeklindeki papillalardır. Uzun olanlarına **papillae conicae** denir. En fazla sayıda olan dil papillalarıdır. **Tat reseptörü içermezler.** Ağızdaki gıdaya mekanik etki yaparlar.



Dil kasları

M. genioglossus: Dili ağızdan dışarıya çıkarır **(protraksiyon)** ve uykuda dilin arkaya kaçmasını önler (güvenlik kası). Tek taraflı çalıştığında dili karşı tarafa iter.

M. styloglossus: Dili arkaya ve yukarı kaldırır.

M. palatoglossus: Dil kenarını yukarı kaldırır. Isthmus faucium'u daraltan kastır.

M. hyoglossus: Dil kenarını aşağı bastırır.
Dış yüzü; n. hypoglossus, n. lingualis, ganglion submandibulare, gl. sublingualis, gl. submandibularis ve ductus submandibularis ile **komşudur**.

Dilin iç (intrinsik) kasları: M. transversus linguae, m. verticalis linguae, m. longitudinalis superior ve inferior.

Bütün dil kasları **n. hypoglossus** tarafından uyarılır. Sadece m. palatoglossus, **plexus pharyngeus (X)** ile uyarılır.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 20

20. İki aylık bebek ağlarken ve öksürürken boynunda şişlik meydana gelmesi şikâyetiyle getiriliyor. Fizik muayenesinde foramen caecum hizasında, orta hatta, hiyoid kemik seviyesinde ve cilde herhangi bir açıklığı olmayan ağrısız bir şişlik tespit ediliyor.
Bu hasta için <u>en olası</u> ön tanı aşağıdakilerden hangisidir?

A) Sublingual bez agenezisi
B) Tiroglossal kist
C) Submandibular bezde kitle
D) Tiroglossal fistül
E) Mandibular kleft

Doğru Cevap:B

BAŞ ve BOYUN HASTALIKLARI

KONJENİTAL BOYUN KİTLELERİ VE KİSTLERİ

Boyun Kitleleri	
Lateral boyun kitleleri	**Orta hat kitleler**
- Brankial anomaliler - Laringosel - Timik kist - Psödotümor infancy	- Tiroglossal duktus kisti (en sık) - Dermoid kist - Plungin ranula - Teratom
Tüm boyunda yerleşebilenler	
- Hemanjiyom - Lenfanjiyom (kistik higroma)	

Lateral Boyun Kitleleri

Brankial anomaliler:

- ✓ İçeriğine göre brankial kist veya brankial sinüs adını alabilirler. Kaynaklandığı yere göre 6 tipten oluşurlar. **En sık görüleni 2. brankial kisttir**. 2. brankial kistler boyun tarafında **SKM kası derininde** bir kist olarak görülürler. Çok farklı yerlere drene olabilirler. Ağrısız, düzgün sınırlı, yavaş genişleyen kitlelerdir. Sinüs traktının ucundan türükük, irin, balgam akıntısı vardır.

Laringosel:

- ✓ Larinks içi basıncın artmasından dolayı **ventrikülün sakkulusundan** kaynaklanan içi hava dolu boşluklardır. Larinksin içine olana internal laringosel denilir. Tirohyoid memrandan çıkarsa eksternal laringosel denilir. **Boyun yan hat lezyonudur.**

Timik kist:

- ✓ Embriyolojik dönemde timus boyun yan hattından aşağıya doğru göç ederek mediastene iner. Bu iniş sırasında kalan timik doku **lateral boyun kitlesi** olarak görülür.

İnfantın psödotümörü (pseudotumor of infancy):

Temel Bilimler 20. soru
Küçük Stajlar Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 193

Orta Hat Kitleleri

Tiroglossal duktus kisti

- ✓ **Tiroid dokusunun** embriyolojik dönemde dil kökünden aşağıya doğru göç ederken kalan kalıntısıdır. Bu yol boyunca **kistik orta hat kitlesi** olarak görülür. En sık konjenital boyun kitlesidir. Hyoid kemik altında orta hatta yer alırlar. Foramen sekuma drene olurlar.
- ✓ Tedavisinde kist çıkarılırken hyoid kemik de çıkarılmalıdır (Sistrunk operasyonu).

Dermoid kist

- ✓ Benign teratomlardır.

Plunging ranula

- ✓ **Sublingual glandın retansiyona** uğramasına ranula denilir Ranula ağız tabanında görülür Bu lezyonun boyna ilerlemesiyle oluşur

Boyun teratomları

Orta ve Lateral Yerleşimli Kitleler

Lenfanjiyom (kistik higroma)

- ✓ Boyunda ışığı geçiren kitle olarak görülür. Yumuşak kıvamlıdır. İğne ile aspire edildiğinde yapışkan kıvamlı sıvı vardır.

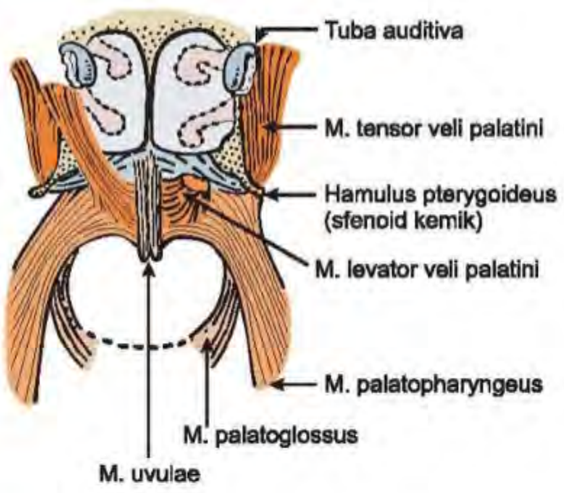
Hemanjiyom

Orijinal Soru: Temel Bilimler 20

20. İki aylık bebek ağlarken ve öksürürken boynunda şişlik meydana gelmesi şikâyetiyle getiriliyor. Fizik muayenesinde foramen caecum hizasında, orta hatta, hiyoid kemik seviyesinde ve cilde herhangi bir açıklığı olmayan ağrısız bir şişlik tespit ediliyor.
Bu hasta için <u>en olası</u> ön tanı aşağıdakilerden hangisidir?

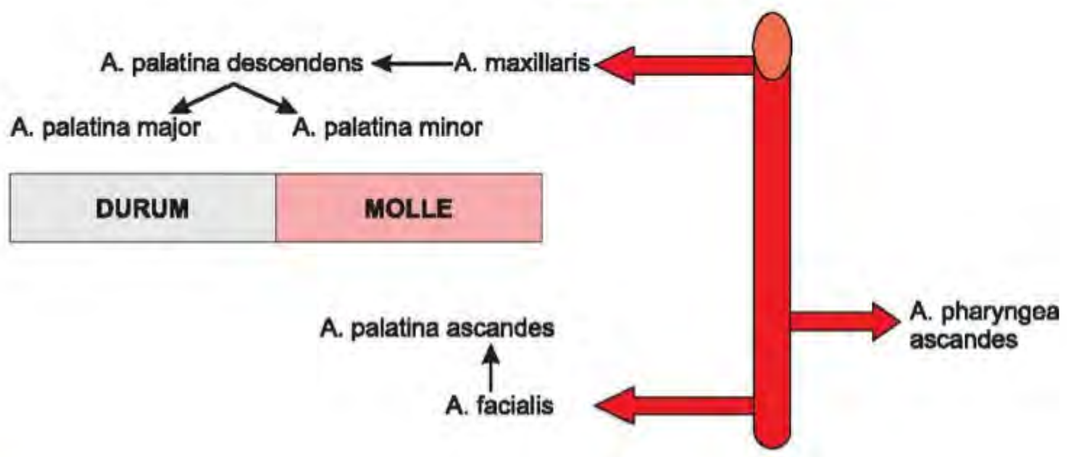
A) Sublingual bez agenezisi
B) Tiroglossal kist
C) Submandibular bezde kitle
D) Tiroglossal fistül
E) Mandibular kleft

Doğru Cevap:B



M.tensor veli palatini: **N.mandibularis**
M.palatoglossus
M.paltopharyngeus
M.uvula
M.levator veli palatini
} **Plexus pharygeus**

1. **M.tensor veli palatini: Esas fonksiyonu östaki borusunun ağzını açmaktır.**
2. **M.palatoglossus:** Dil ve yumuşak damak kasıdır. Isthmus faucium'u daraltır.
3. **M.paltopharyngeus:** Dil ve yumuşak damak kasıdır. Isthmus faucium'u daraltır.
4. **M.uvulae:** Aynı isimli çıkıntıyı oluşturur.
5. **M.levator veli palatini:** Yumuşak damağı **arkaya** ve **yukarı** çeker. Yutma sırasında **oropharynx nasopharynx irtibatını keser.**

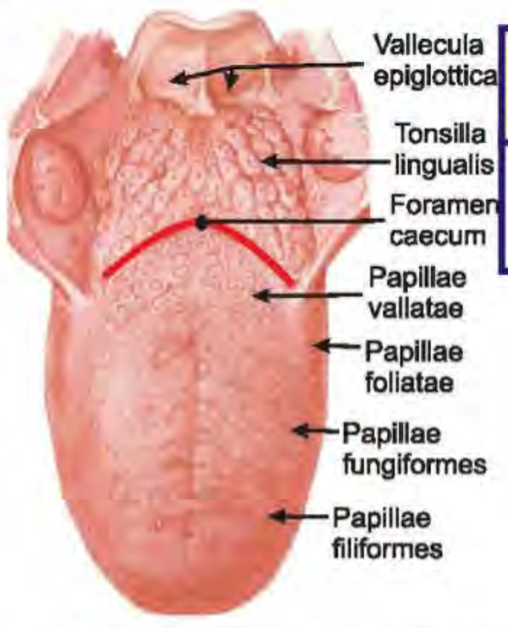


Lenfatikleri

Palatum durum ön bölüm: Submandibular lenf noduna drene olur.

Palatum durum arka bölüm ve palatum molle: Retropharyngeal lenf nodu – nodi cervicales profundi'ye drene olur.

LINGUA



Sulcus terminalis:

Temel Bilimler 20. soru
Anatomi Ders Notu (M) 1. Fasikül Sayfa 282

Foremen caecum:

- Sulcus terminalis ortasında kapanmış ductus **thyroglossus artığı.** (tiroglossal kistler)

Dil Papillaları

1. **Papillae vallatae (circumvallatae):** Acı tat (Von ebner bezleri) alırlar.
2. **Papillae foliatae:** Ekşi tat alırlar.
3. **Papillae fungiformes ve lentiformes'ler:** Tatlı ve tuzlu tatlara duyarlıdırlar.
4. **Papillae filliformes ve conicae'ler:** Tat tomurcuğu değildirler, mekanik etki ve genel duyu alırlar. En fazla olanlardır ve ağırlık olarak **2/3 ön bölümde** yer alırlar.

Dilin üst yüzeyinde sulcus terminalisin arkasında kalan bölümde, çok sayıda **follicula lingulais** denilen **lenfoid** yapı içerir. Follicula lingualislerin oluşturduğu lenfatik yapının tümüne **tonsilla lingualis** denilir.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 23

23. Büyük bir doğal afetten etkilenen bölgede yaşayan bireylerde kolera vakaları görülüyor. Bu hastalarda şiddetli ishal ve buna bağlı sıvı elektrolit kaybı olduğu tespit ediliyor.

Bu klinik tabloyu açıklayabilecek <u>en olası</u> neden aşağıdakilerden hangisidir?

A) Bağırsak lümenine doğru potasyum sekresyonunun artması
B) Bağırsak epitel hücrelerinin sitoplazmasında cAMP düzeyinin artması
C) Bağırsak epitel hücrelerinin luminal yüzeyindeki klor kanallarının kapanması
D) Bağırsak lümeninden sodyum absorbsiyonunun artması
E) Bağırsak epitel hücrelerinin bazolateral yüzeyindeki akuaporin ifadesinin artması

Doğru Cevap:B

DERS NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

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

- **Kusmanın komplikasyonları;**
  - Sıvı kaybı → Dehidratasyon, şok
  - HCl kaybı → Alkolosis, hipokloremi
  - Na, K kaybı → Hiponatremi, hipopotasemi
  - Beslenememe → Kilo kaybı, malnutrisyon
  - Mallory-Weiss yırtıkları
  - Özofajit
  - Aspirasyon
  - İntratorasik basınç artışı→Pnömomediastinum, pnömotoraks, peteşi, retinal hemoraji

İSHAL

- **Akut ishal**, ani başlangıçlı ve infantlarda günde 10 mL/kg'dan ve büyük çocuklarda 200 gr'dan fazla ve <14 gün devam eden sulu dışkılama olarak tanımlanır.
- İshal süresine göre sınıflandırma;
  - <14 gün **AKUT**
  - 14-30 gün **PERSİSTAN**
  - >30 gün **KRONİK** ishal olarak adlandırılır.
- İnce bağırsaktan absorbsiyonun bozulması sonucu ortaya çıkan ishaller genellikle yüksek volümlü, kolon kaynaklı ishaller daha düşük volümlüdür.

Temel Bilimler 23. soru
Pediatri Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 123

- Sekretuvar ishaller, genellikle kolera toksini gibi bir sekretuvar etkene bağlı ortaya çıkar. Bağırsak lümeninde elektrolit ve su artışı ile karakterizedir. İntestinal bölgede NaCl'nin emiliminin inhibisyonuyla veya klorun intestinal lümene sekresyonu ile ortaya çıkabilir. Sekresyon artışı hücre içi cAMP/cGMP artışı sonucunda ortaya çıkar. Bakteriyel toksinler intestinal mukoza üzerinde etki göstererek, siklik AMP artışı ile klor sekresyonu artışına ve sodyum absorbsiyonunun inhibisyonuna neden olarak sekretuar ishal yapabilirler. Sekretuvar ishaller genellikle yüksek volümlü ishallerdir ve açlık durumunda da devam ederler. Geceleri de devam eder. Ozmotik ishaller ise sekretuvar ishallere göre daha düşük volümlüdür ve açlık ile sona ererler. Geceleri çocuklar bişey yemediği için geceleri ishal olmaz.
- Çocuklarda **akut ishalin** en sık nedeni **gastroenteritttir(viral>bakteriyel>protozoal),** ikinci sık nedeni infant döneminde sistemik enfeksiyonlar iken infant döneminden sonraki çocukluk çağında gıda zehirlenmeleridir. Ayrıca antibiyotik kullanımına bağlı ishallerde çocuklarda ishalin sık görülen nedenleri arasındadır.
- **Kronik ishalin** en sık nedeni ise infant ve çocukluk döneminde **postenfeksiyoz sekonder laktaz eksikliği** iken adolesan dönemde irritabl bağırsak sendromudur. Çölyak hastalığı, kistik fibrozis, inek sütü alerjisi ve inflamatuar bağırsak hastalıkları da çocuklardaki kronik ishalin diğer sık görülen nedenlerindendir.

İshalin mekanizmaları

Primer mekanizma	Defekt	Gaitanın özelliği	Örnekler	Yorum
Sekretuar	Azalmış absorbsiyon, artmış sekresyon, elektrolit transportu	- Sulu - Normal osmalilite - İyon gap <100 mOsm/kg - Gayta Na >70 mmol/L Gayta Cl >95 mmolL	- Kolera, - Toksijenik Escherichia coli - Karsinoid tümör - VIP - Nöroblastom - Konjenital klor diyaresi - Clostridium difficile - Cryptosporidiosis (AIDS)	Hızlı ve uzun üsren ishaller, safra asidi malabsorbsiyonu sonucu su sekresyonu artar, dışkıda lökosit yoktur
Osmotik	Sindirim bozuklukları, absorbe edilemeyen gıdaların transport sorunu	- Sulu, asidik (pH<5) - Redüktan madde (+) - Osmalalite (2 x (gayta Na + K)) artar - İyon gap >100 mOsm/kg	- Laktaz eksikliği - Glukoz galaktoz malabsorbsiyonu - Laktuloz, laksatif alımı	Beslenmenin durdurulması ile ishal azalır, karbonhidrat malabsorbsiyonlarında nefeste hidrojen artar, dışkıda lökosit yoktur

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 23

23. Büyük bir doğal afetten etkilenen bölgede yaşayan bireylerde kolera vakaları görülüyor. Bu hastalarda şiddetli ishal ve buna bağlı sıvı elektrolit kaybı olduğu tespit ediliyor.

Bu klinik tabloyu açıklayabilecek <u>en olası</u> neden aşağıdakilerden hangisidir?

A) Bağırsak lümenine doğru potasyum sekresyonunun artması
B) Bağırsak epitel hücrelerinin sitoplazmasında cAMP düzeyinin artması
C) Bağırsak epitel hücrelerinin luminal yüzeyindeki klor kanallarının kapanması
D) Bağırsak lümeninden sodyum absorbsiyonunun artması
E) Bağırsak epitel hücrelerinin bazolateral yüzeyindeki akuaporin ifadesinin artması

Doğru Cevap:B

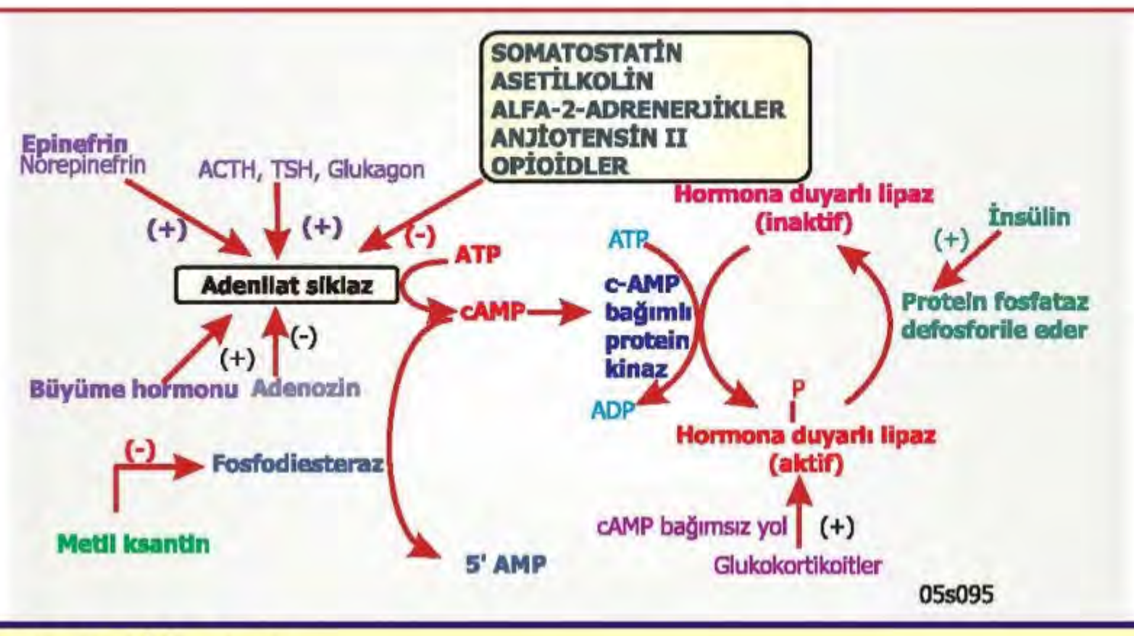
Her ne kadar sorunun referansını sayfalar ayırmaya çalışsa da not bir bütün ve birbiri ardına gelen sayfaları okuyanlar bu soruyu çantaya atmıştır.

- Genellikle **epinefrin** ve **glukagon** gibi **antiinsülinik hormonların** yer aldığı **katabolik süreç** ve **açlıkta** görevli **enzimler fosforile** olduklarında **aktive** olurlar.
  - ✓ Örneğin; hormona duyarlı lipaz (Şekil 8-2), glikojen fosforilaz vb. bu özelliğe sahiptir.
- Tam tersi **insülin**, **protein fosfatazı** kullanır.
- Dolayısıyla **insülin varlığında** yani **anabolik süreç**te ve tokluk durumunda görevli **enzimler** ise **defosforile** halde iken **aktiftir**.
  - ✓ Örneğin; glikojen sentaz, asetil-KoA karboksilaz, pirüvat kinaz ve HMG-KoA redüktaz vb. bu özelliğe sahiptir.

FLASH BACK

- ✓ Proteinlerin fosforilasyon ve defosforilasyonu **posttranslasyonel modifikasyon**dur.
- ✓ Enzim aktivitelerinin düzenlenmesinde bu olaya **kovalent modifikasyon** denir.

Tablo 8-2. Adenilat siklazı aktive eden hormonlar (Gs)	Adenilat siklazı inhibe eden hormonlar (Gi)
• ACTH • ADH • β-ADRENERJİKLER • CALCİTONİN • FSH • GLUKAGON • HCG • LH • MSH • PTH • TSH	• ASETİLKOLİN • α2-ADRENERJİKLER • ANJİOTENSİN II • OPİOİDLER • SOMATOSTATİN



Temel Bilimler 23. soru
Biyokimya Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 282

- **Kolera toksini , ADP-ribozil transferaz aktivitesine** sahip olup, **Gs-alfa subünitine aktif durumda iken, ADP-riboz bağlar**.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 23

23. Büyük bir doğal afetten etkilenen bölgede yaşayan bireylerde kolera vakaları görülüyor. Bu hastalarda şiddetli ishal ve buna bağlı sıvı elektrolit kaybı olduğu tespit ediliyor.

Bu klinik tabloyu açıklayabilecek <u>en olası</u> neden aşağıdakilerden hangisidir?

A) Bağırsak lümenine doğru potasyum sekresyonunun artması
B) Bağırsak epitel hücrelerinin sitoplazmasında cAMP düzeyinin artması
C) Bağırsak epitel hücrelerinin luminal yüzeyindeki klor kanallarının kapanması
D) Bağırsak lümeninden sodyum absorbsiyonunun artması
E) Bağırsak epitel hücrelerinin bazolateral yüzeyindeki akuaporin ifadesinin artması

Doğru Cevap:B

Temel Bilimler 23. soru
Biyokimya Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 283

- Böylece, GTPaz etkisini bloke eder. İstirahat fazına geçemeyen **Gs-alfa subüniti,** adenilat siklazın sürekli **aktive** olmasına ve **cAMP artışına** neden olur. Bunun neticesinde bağırsaklardan sıvı ve elektrolit kaybı meydana gelir.

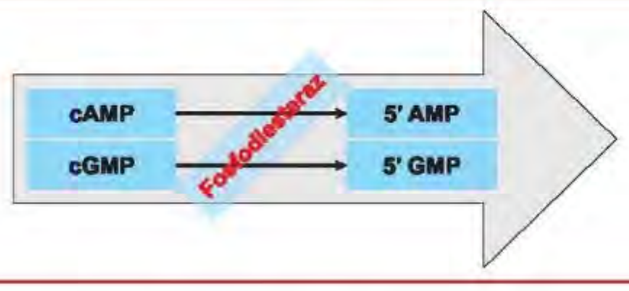
- **Kolera toksininin** bağırsaklardaki reseptörü **GM-1 gangliozit** yapısındadır.

- Gi proteinlerinin alfa subüniti aktive olduğu zaman adenilat siklazı inhibe ederek cAMP'yi azaltır.

- **Pertusis toksini** de aynen kolera toksininde olduğu gibi **ADP-ribozil transferaz aktivitesi**ne sahiptir. Bu toksin **Gi-alfa subüniti**ne ADP-ribozun bağlanmasını sağlar.

- Böylece **Gi-subüniti aktive olamaz.** Bu durumda adenilat siklaz ters bir etki ile aktive olur bu da cAMP'nin artmasına sebep olur.
- Boğulma tarzı öksürüğün sebebi bronşlarda cAMP etkisi ile artan sekresyonlardır.

- **Sodyum florit (NaF) adenilat siklazın irreversibl** bir **aktivatörü**dür. **cAMP**'nin **artmasına** sebep olur.



- **Kafein** ve **teofilin** gibi **metil-ksantin** türevleri, **fosfodiesterazı inhibe** ederek **cAMP'yi arttırır**lar.

FLASH BACK

✓ **ADP-Ribozilasyon**
- **Posttranslasyonel modifkasyon**dur.
- **Niasinin aktif formu NAD⁺ ADP-Riboz** vericisidir.

FLASH BACK

✓ **Sodyum florid (NaF)**
- **Adenilat siklazın irreversibl bir aktivatörüdür.**
- **cAMP'nin artmasına sebep olur.**
- **Enolazın inhibitörüdür.**

GUANİLAT SİKLAZ SİSTEMİ

- **Guanilat siklaz**, adenilat siklaz sistemine benzer bir şekilde **GTP'den cGMP** oluşturan bir enzimdir.

- **Guanilat siklaz sistemi** adenilat siklazdan farklı olarak **G proteine bağımlı değil**dir.

Guanilat siklaz enziminin hücrede iki formu bulunur:

1. Membrana bağlı guanilat siklaz:

- Membrana bağlı guanilat siklaz enzimi **reseptörünün yapısal bir parçası** olduğundan, tirozin spesifik protein kinazlara benzer ve adenilat siklazdan farklıdır.
- Bu nedenle hormon reseptöre birleştikten sonra, guanilat siklaz reseptörün bileşeni olduğu için direkt olarak aktiflenir.
- **Membran bağlı guanilat siklaz** atriyal natriüretik peptit **(ANP)** ve brain natriüretik peptitin **(BNP)** reseptörleri olup bu iki hormon tarafından **uyarılır**.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 23

23. Büyük bir doğal afetten etkilenen bölgede yaşayan bireylerde kolera vakaları görülüyor. Bu hastalarda şiddetli ishal ve buna bağlı sıvı elektrolit kaybı olduğu tespit ediliyor.

Bu klinik tabloyu açıklayabilecek <u>en olası</u> neden aşağıdakilerden hangisidir?

A) Bağırsak lümenine doğru potasyum sekresyonunun artması
B) Bağırsak epitel hücrelerinin sitoplazmasında cAMP düzeyinin artması
C) Bağırsak epitel hücrelerinin luminal yüzeyindeki klor kanallarının kapanması
D) Bağırsak lümeninden sodyum absorbsiyonunun artması
E) Bağırsak epitel hücrelerinin bazolateral yüzeyindeki akuaporin ifadesinin artması

Doğru Cevap:B

- Bağırsak enfeksiyonu sonrası, **reaktif artrit, Reiter sendromu,** konjunktivit, **eritema nodosum**, üretrit, üveit gibi tablolar görülebilir.
- Bakteriyi üretmek için **soğukta zenginleştirme** uygulanabilir. **CIN** (Cefsulodin-Irgasan- Novobiosin) agar besiyerinde **"öküz gözü"** diye tanımlanan tipik koloniler oluşturur. **37°C'de hareket yokken 22°-28°C'de hareketli** olmaları önemli özellikleridir.

OKSİDAZ POZİTİF, KIVRIK GRAM NEGATİF BASİLLER

- **Glukozu fermente eden**, **oksidaz (+)** bakterileri içeren bu aile genelde sindirim sistemi enfeksiyonları oluşturur. **Vibrio, Aeromonas, Plesiomonas** cinsleri önemlidir.

VIBRIO CHOLERAE

- Koleranın etkenidir. Polar flagellası ile çok **hızlı hareket** edebilir (uçuşan sinek manzarası). Hafif kıvrık, gram negatif çomaklardır. Diğer Vibrio türlerinin aksine **zorunlu halofilik değildir,** deniz suyunda çoğalabilse de üremek için tuza ihtiyacı yoktur. Çok kontamine sularda yaşayamaz. Kısmen temiz, tatlı sularla bulaşır. **Kabuklu deniz ürünü** kaynaklı salgınlar da yapabilir.
- V. cholerae'nin 140 serotipi mevcuttur. V. cholerae **O1** ve **O139** serotipleri **kolera toksini** üretir ve kolera salgınları ile ilişkilidir.
- V. cholerae O1 serotipinin **klasik** ve **El Tor** olmak üzere iki biyotipi tanımlanmıştır. O1 serotipi 20. yüzyılın başlarında

Temel Bilimler 23. soru
Mikrobiyoloji Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 090

- Enterotoksini 5B parçası ile ince bağırsak **GM1** gangliozid reseptörlerine bağlanır. Bu bağlanmadan sonra A1 parçası A2 parçasından ayrılır ve hücre içine girerek **adenilat siklazı aktive** eder (*E.coli* LT etkisi gibi). Sonuçta **cAMP artarak** hızla su kaybedilir ve **ishal** oluşur.

- Mide asidine çok sayıda bakteri su ile birlikte alındığında ve **mide asiditesi bozulduğunda** hastalık oluşmaktadır. Bu nedenle mide pH'sının yükseldiiği yaz ve sonbahar mevsiminde daha çok salgın yapar. Kolera yaklaşık 2-3 günlük kuluçka sonrası hızla gelişen **bol ishal, kusma** ile karakterize bir klinik tablodur. **İnce bağırsak** tipi **sekretuvar** ishal yapar, Bağırsakta **invazyon yapmaz.** Ateş, karın ağrısı, lökositoz, CRP artışı, dışkıda, lökosit, eritrosit **görülmez**.
- Aşırı sıvı ve elektrolit kaybı vardır. **Akut böbrek yetmezliğ**ine rağmen **hipopotasemi** ve **bikarbonat** kabyına bağlı olarak **metabolik asidoz** gelişir. Hiçbir hastalık kolera kadar hızlı dehidratasyon yapamaz.
- Yaşlılarda haftalarca süren **safra kesesi portörlüğü** söz konusudur.
- Ölümün en sık nedeni sıvı ve elektrolit kaybıdır. **Hipovolemik şok**, kompanse edilmemiş metabolik asidoz, böbrek yetmezliği ve **hemokonsantrasyon** sonucu gelişebilen miyokart infarktüsüdür. Son üç ayındaki gebelerde fetus ölümü ve abortus gelişebilir.

Vibrio cholerae'nın iki biyotipinin ayırt edici bazı özellikleri

Biyotip	Koyun kanlı agarda	Tavuk eritrositleri	Voges Proskauer	Polimiksin diski
Klasik tip *	Hemoliz yok	Aglütinasyon yok	Negatif	Üremez
El Tor	**ß hemoliz var**	Aglütinasyon var	Pozitif	Ürer

* Klasik tipte hep negatif özellikler bulunduğuna dikkat ediniz (üremez, hemoliz yok gibi)

Tanı

➢ **"Pirinç yıkantı suyu"** görünümünde ishal ve ishal örneğinde **lökosit bulunmaması** tipiktir. Günümüzde en çok kullanılan transport besiyeri **Alkali peptonlu su (APS)**, plak besiyeri ise **TCBS (tiyosülfat sitrat safra sukroz)'dir.** TCBS sterilizasyon gerektirmediğinden oldukça kullanışlıdır. Koyu yeşil renkteki besiyerinde Vibrio cholerae sarı koloniler oluşturur.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 24

24. Menstrüel döngünün foliküler fazında aşağıdakilerden hangisinin salgısı bazal seviyededir?

A) Folikül stümüle edici hormon
B) Aktivin
C) Östrojen
D) Progesteron
E) İnhibin B

Doğru Cevap:D

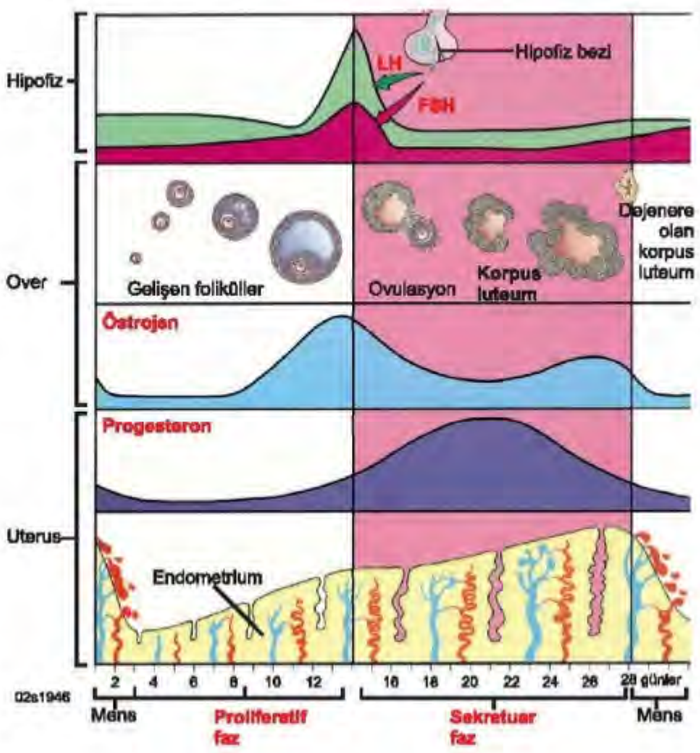
DERS NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

(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.)

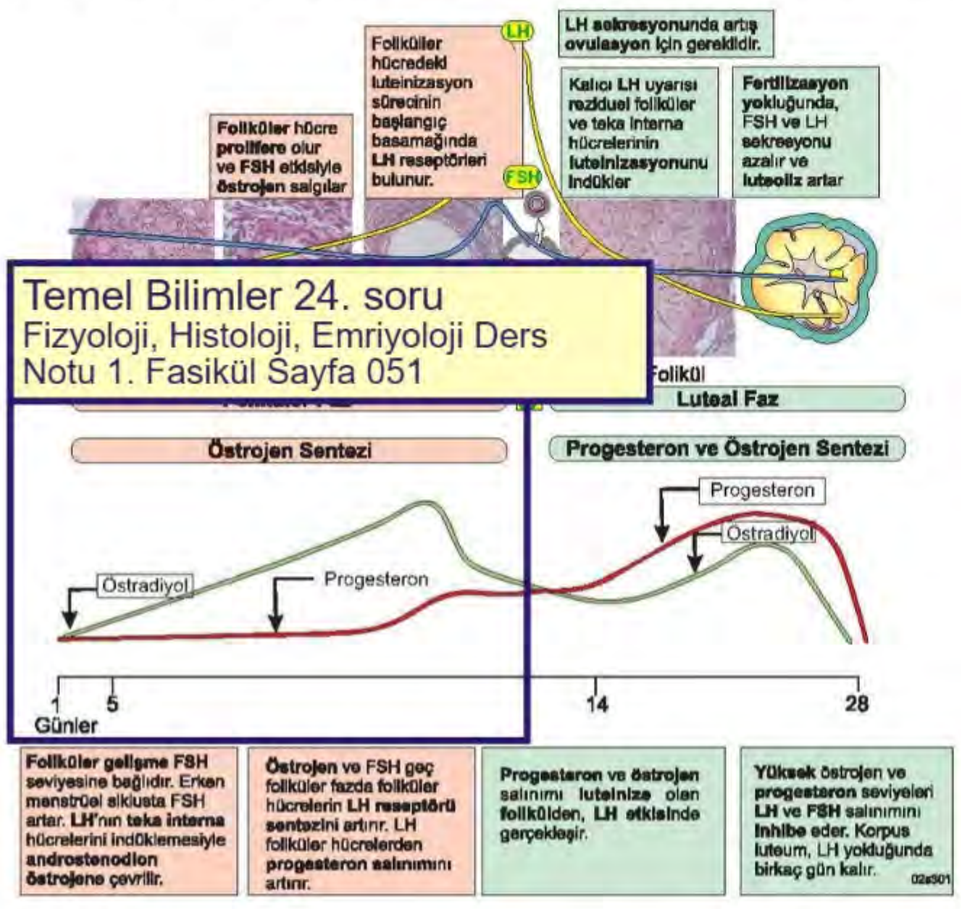
- **Puberte**nin **başlaması**:
  - ✓ **GnRH**'nın **pulsatil salınma**sı ile başlar. Bunu denetleyen etkenler **multifaktoriyel**dir (**genetik, iklim, çevresel** stimülasyon).
  - ✓ **Kisspeptin** puberte başlangıcında görev alır.
  - ✓ **Leptin** seviyesi kanda belli ölçüye geldiğinde **GnRH pulsasyonu** yapmaktadır.
  - ✓ Sportif faliyetlerde bulunan ve **BMI düşük** kadınlarda **puberte tarda** oluşur.

KADINDA HORMONAL SİSTEM

- Kadın hormonal sistemi, erkekte olduğu gibi, hiyerarşik üç ayrı hormondan oluşur.
  - ✓ **Hipotalamik** serbestleştirici hormon, gonadotropin-serbestleştirici hormon (**GnRH**).
  - ✓ **Ön hipofiz**den folikül-stimülan hormon (**FSH**) ve luteinizan hormon (**LH**).
    - **FSH**; **Folikül büyümesi**ni sağlar.
    - **LH**; özellikle **ovulasyon**a ve **korpus luteum** oluşmasına neden olur.
  - ✓ **Ovaryum** hormonları; **progesteron,** androjen, **östrojen, inhibin, aktivin** ve **folistatin**'dir.
    - **Östrojen proliferasyon**dan sorumludur.
    - **Progesteron, sekretuvar** değişikliklere neden olur.
    - **İnhibin FSH**'ı **inhibe, aktivin** ise FSH'ı **aktive** eder. LH'a etkileri çok azdır.
    - **Folistatin (aktivin bağlayıcı protein) indirekt** olarak **FSH**'ı **inhibe** eder.



- Kadında hormonal sistem aylık sikluslar halinde düzenlenir. Siklus süresi yaklaşık **28 gün**dür (20 gün - 45 gün).
- Sikluslar (**Ovaryum, uterus, serviks, vajen, meme)** kadın genital sistemin tümünü meme bezleri ile birlikte etkiler.



İLGİLİ NOTLAR

Progesteron düzeyinin folliküler fazda bazal düzeyde olduğu net olarak illustrasyonumuzda gösterilmiştir.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 24

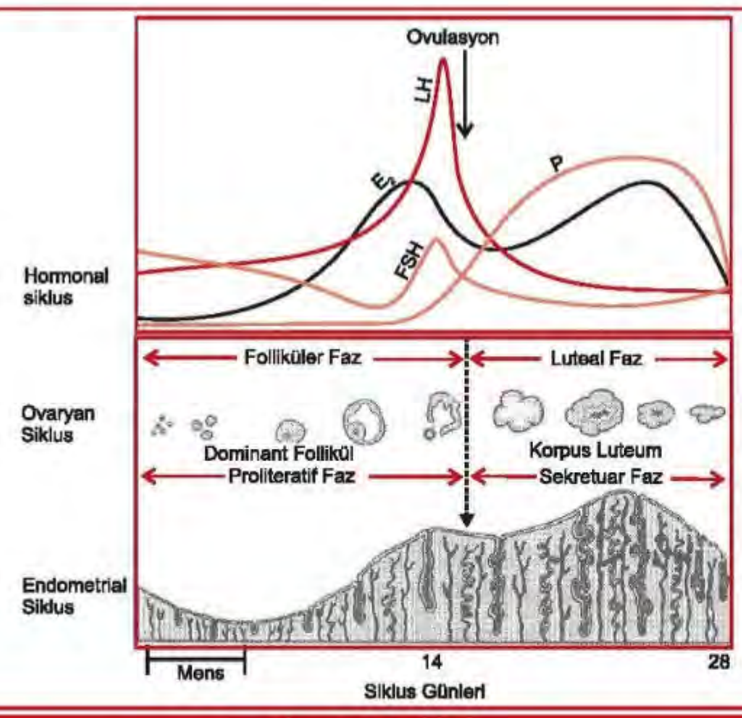
24. Menstrüel döngünün foliküler fazında aşağıdakilerden hangisinin salgısı bazal seviyededir?

A) Folikül stümüle edici hormon
B) Aktivin
C) Östrojen
D) Progesteron
E) İnhibin B

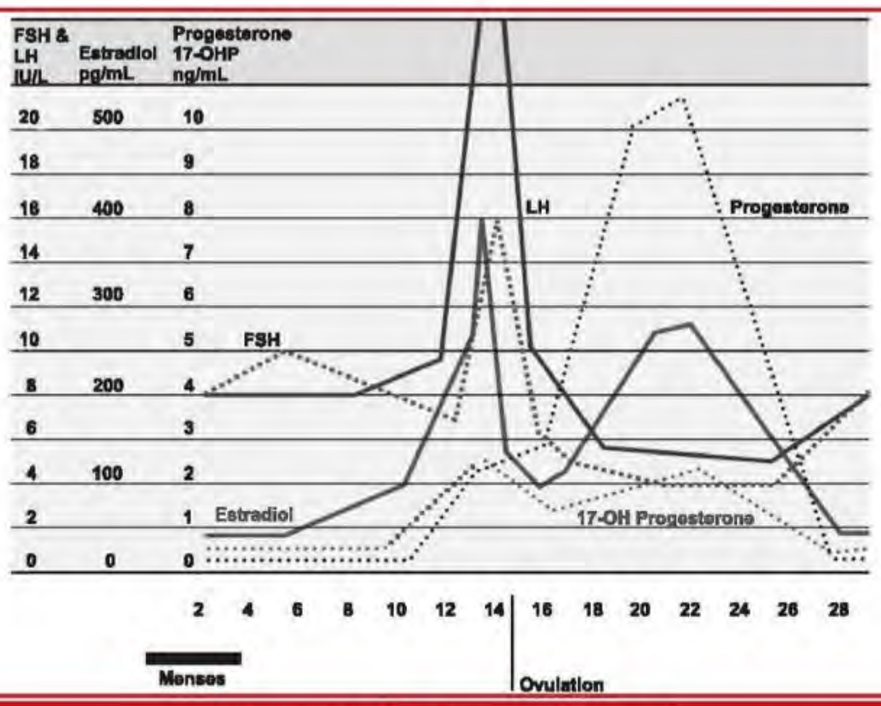
Doğru Cevap:D

Temel Bilimler 24. soru
Kadın Doğum Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 049

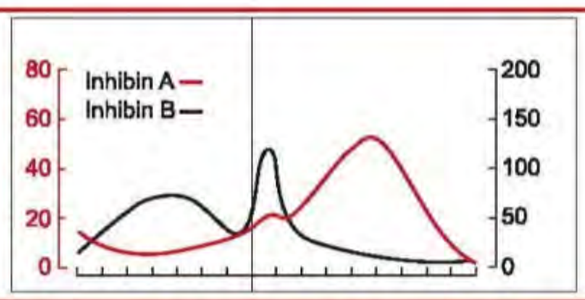
MENSTRUEL SIKLUS



Menstrüel siklus



Menstrüel siklus hormon düzeyleri



İnhibin düzeylerinin normal menstrüel siklusta değişim grafiği

Orijinal Soru: Temel Bilimler 25

25. Künt ağrı duyusu aşağıdaki sinir lifi tiplerinden hangisiyle merkezi sinir sistemine taşınmaktadır?

A) A delta tipi
B) A beta tipi
C) A gama tipi
D) B tipi
E) C tipi

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.)

A Tip Lif

- **Alfa, Beta, Gama ve Delta** olmak üzere **4 subgruba** ayrılır.

A-Alfa (Grup I)

- 12-20 um çapı olup **70**-120 m/sn ileti hızına sahiptir.
- **İskelet kası ekstrafuzal lif**leri **motor siniri A-alfa** tipi sinirdir.
- **Kas iğciği** annulospiral (primer) sonlanması **tip Ia afferent** ile **golgi tendon organı tip Ib afferent** bu gruptadır.

A-Beta (Grup II)

- 5-12 um çapı olup **30**-70 m/sn ileti hızına sahiptir.
- **Grup II dokunma reseptörü, kas iğciği sekonder sonlanma** ve **basınç** duyusunun algılanması ile **presinaptik inhibisyon**da görevlidir.

A-Gama

- 1-6 um çapı olup **2**-30 m/sn ileti hızına sahiptir.
- **İskelet kası inttrafuzal lif**leri (**kas iğciği**) **motor siniri A-gama** tipi sinirdir.

A-Delta (Grup III)

- 2-5 um çapı olup **2**-30 m/sn ileti hızına sahiptir. Nörotransmitteri **glutamat**tır.
- **Grup III hızlı ağrı** (iğne batması...), **sıcak-soğuk** ve **kaba dokunma** duyularını taşır.

Temel Bilimler 25. soru
Fizyoloji, Histoloji, Emriyoloji Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 211

C Tip Lif (Grup IV)

- 0.5-1 um çapı (**myelinsiz** ve **en ince**) olup **0.5**-2 m/sn ileti hızına (**en yavaş**) sahiptir.

Temel Bilimler 25. soru
Fizyoloji, Histoloji, Emriyoloji Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 211

- **Grup IV yavaş (künt) ağrı, sıcak-soğuk, kaşınma, kaba dokunma** duyusunu taşır.

Basınç, Hipoksi, Lokal Anestezik Duyarlığı

	En duyarlı	Orta duyarlı	En az duyarlı
	A	B	C
	B	A	C
Lokal anestezik	C	B	A

Sinir lifi tipleri ve fonksiyonları

Sinir tipi	Çap (μm)	İleti hızı (m/sn)	Fonksiyon
A			
• Alfa	12-20	70-120	İskelet kası ekstrafuzal liflerinin motor innervasyon sağlar (Proprioseptif duyu)
- Grup Ia	12-20	70-120	
- Grup Ib	12-20	70-120	
• Beta - Grup II	5-12	30-70	
• Gama	1-6	2-30	Kas iğciğine motor innervasyon sağlar.
• Delta - Grup III	2-5	2-30	
B	3	3-15	Pregangliyonik otonom sinir lifleri
C - Grup IV	0,5-1 (**miyelinsiz**)	0,5-2	Yavaş ağrı ve postgangliyonik otonom sinir lifleri

Duysal Sınıflamada Sinir lifleri

Duysal Sınıflamada Sinir lifleri I, II, III, IV gruplara ayrılır.

- **Ia** : Kas iğciği annülospiral sonlanmaları (primer sonlanma).
- **Ib** : Golgi tendon organından bilgi taşıyan lifler
- **II** : Dokunma reseptörü ve kas iğciği yaygın sonlanmaları (sekonder sonlanma)
- **III** : Sıcaklık, kaba dokunma ve batıcı ağrıları ileten lifler
- **IV** : Ağrı, kaşınma, sıcaklık ve kaba dokunma duyularını ileten miyelinsiz lifler

İLGİLİ NOTLAR

Künt ağrı duyusunun myelinsiz C tipi lifler ile taşındığı notumuzda Bold olarak belirtilmektedir.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 26

26. Kafa travması geçiren bir hastada sağ gözün direkt ve indirekt ışık refleksleri alınamıyor, sol gözün direkt ve indirekt ışık refleksleri normal bulunuyor.
Bu hastadaki <u>en olası</u> hasar yeri aşağıdakilerden hangisidir?

A) Optik kiazma
B) Sağ 2. kafa çift
C) Sağ 3. kafa çifti
D) Sol 2. kafa çifti
E) Sol 3. kafa çifti

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.)

Pupilla Işık Refleksi

- Göze **ışık** tutulduğunda **ışık tutulan göz**de **direkt**, **diğer göz**de **indirek miyozis** oluşması olup refleksin afferenti **n. opticus, efferenti n. oculomotorius**'dur.
- **Işık** - N. **Opticus** - **Chiasma opticum** - Tractus opticus – **Korpus Genikulatum Laterale** – Nuc. pretectalis

Temel Bilimler 26. soru
Fizyoloji, Histoloji, Emriyoloji Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 259

- **N. oculomotorius lezyon**unda **hasta tarafta direkt** ve **indirekt refleks alınamaz**. Sağlam tarafta, her iki ışık refleksi de alınır.
- **N. opticus lezyon**unda **hasta taraf**ta **sadece indirekt** ışık refleksi alınır. **Sağlam** tarafta **sadece direkt** ışık refleksi alınır.
- **Argyll-Robertson pupilla**'sında (pretekral nükleuslardan her iki Edinger-Westphala giden liflerde patoloji) **her iki göz**ün **pupilla**sında **miyozis** olup **ışık refleksi alınamaz**, ancak akomodasyon refleksi sağlamdır.

Kornea, Pupilla ve Akomodasyon refleksi		
	Afferent Lif	Efferent Lif
Kornea Refleksi	5	7
Pupilla Işık Refleksi	2	3
Akomodasyon Refleksi	2	3

GÖZ DİBİ

- Göz dibinde iki önemli nokta vardır; **papilla** nervi optici **(optik disk)** ve **makula lutea**.
- **Optik disk**ten göze **giren-çıkan damar**lar geçerken **gangliyon** hücre **akson**larının **optik sinir**i oluşturmak üzere retinayı deldiği nokta olup bu alanda **koni** ve **basil bulunmaz**. Bu nedenle skotom (kör nokta) olarak adlandırılır.
- Papilla nervi opticinin 3 mm temporalindeki makula luteanın merkezinde fovea sentralis bulunur. Burada koni fazladır, basil yoktur. Her bir koni, tek bir bipolar hücreyle ve her bir bipolar hücrede tek bir gangliyon hücresiyle sinaps yaparak beyne doğrudan bir yolak oluşturur. Bu nedenle fovea görme keskinliğinin en fazla olduğu bölgedir.



Görme Keskinliği

- **6 mt uzak**taki **standart** bir **yazı net** görülüyorsa keskinlik **20/20** iken **60 mt**'den okunması gereken **yazı 6 mt**'den ancak **okunuyor**sa keskinlik **20/200**'dür.
- **Görme**nin **en iyi** olduğu **fovea**da konilerin çapı ortalama 1,5 µm olup **foveadan perifere** gittikçe **görme keskinliği** 10 kattan fazla **azalır**. Çünkü retina periferinde çok sayıda basil ve konil aynı optik sinir lifine bağlanır.

GÖRME DUYUSU

Görme Moleküler Mekanizması

- **Basil dış segment**inde **ışığa hassas pigment** olan **rodopsin** (görme boyası) bulunmakta olup **rodopsin skotopsin** ile karotenoid pigment **retinal**in (retinen) kombinasyonudur.
- **11-sis retinal skotopsin**e bağlanıp **rodopsin** sentezler.
- **Rodopsin vit**amin **A aldehiti** olan **11-sis retinal** ve **opsin** adlı proteinden oluşur. Bu nedenle **vitamin A eksikliğ**inde **rodopsin sentezlenemez** ve **gece körlüğü** oluşur.
  - ✓ **Opsin G protein** reseptör ailesi üyesidir.
  - ✓ **Retinal G protein** reseptörü **7. transmembran** alanında bulunan **lizin** katlantısına tutunur.

İLGİLİ NOTLAR

Notumuzda net ve bold olarak, 3. kranial sinir hasarında sağlıklı ve patolojinin bulunduğu gözdeki ışık refleksleri belirtilmiştir.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 26

26. Kafa travması geçiren bir hastada sağ gözün direkt ve indirekt ışık refleksleri alınamıyor, sol gözün direkt ve indirekt ışık refleksleri normal bulunuyor.
Bu hastadaki <u>en olası</u> hasar yeri aşağıdakilerden hangisidir?

A) Optik kiazma
B) Sağ 2. kafa çift
C) Sağ 3. kafa çifti
D) Sol 2. kafa çifti
E) Sol 3. kafa çifti

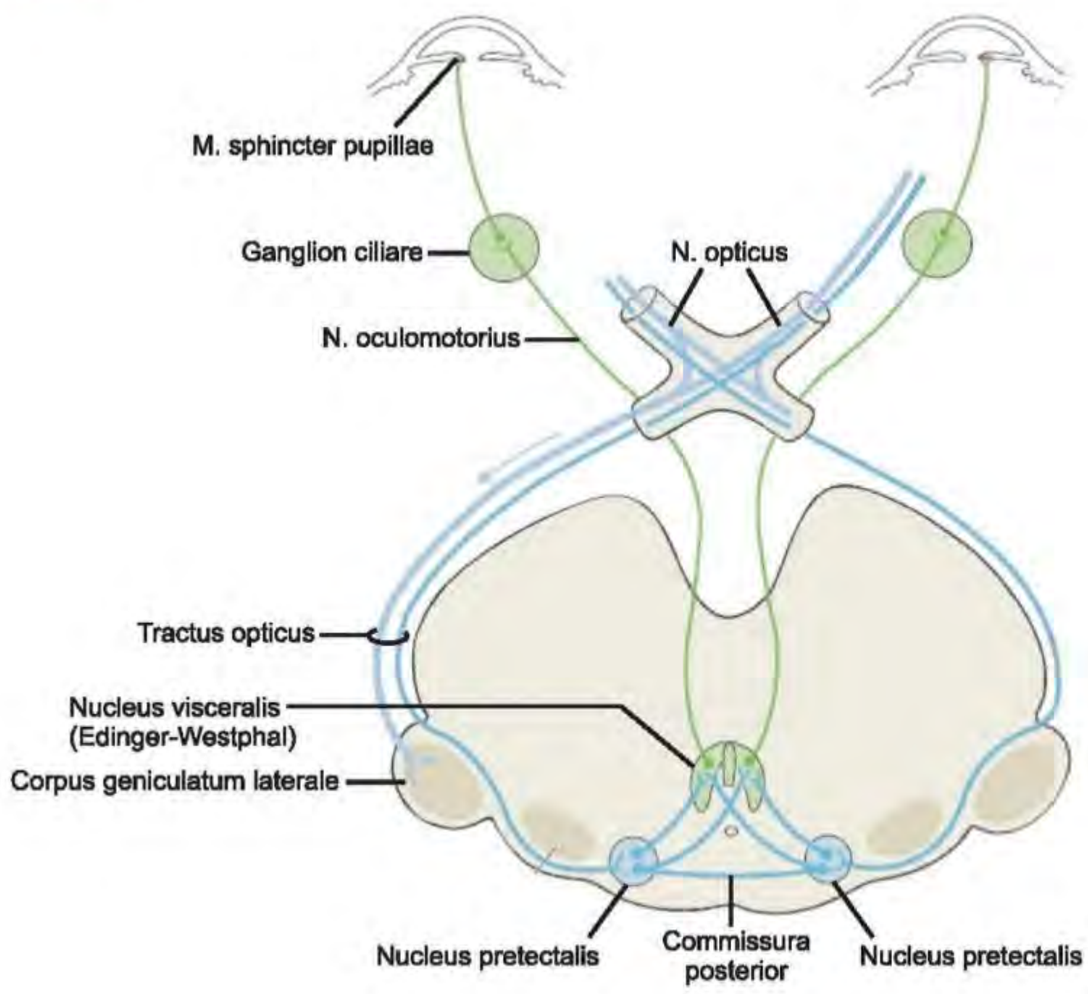
Doğru Cevap:C

İşte klasikleşmiş Tusdata kalitesi, tek bir sayfada pupilla ışık refleksi ile ilgili bilinmesi gereken her şey yazılmış, bu yaklaşım da sizleri güvenle doğru cevaba götürüyor.

Temel Bilimler 26. soru
Anatomi Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 270

VİZÜEL REFLEKSLER

Pupilla ışık refleksi



IŞIK UYARISI
⬇
RETİNA
⬇
N. OPTICUS **(Afferent)**
⬇
TRACTUS OPTICUS **(Afferent)**
⬇
AREA PRETECTALIS (nuc. pretectalis)
(commissura posterior'dan karşı tarafa da geçer)

⬇		⬇
EDINGER-WESTPHAL		EDINGER-WESTPHAL
⬇		⬇
N. OCULOMOTORIUS	**(Efferent)**	N. OCULOMOTORIUS
⬇		⬇
GANGLION CILIARE		GANGLION CILIARE
⬇		⬇
M. SPHINCTER PUPILLAE		M. SPHINCTER PUPILLAE
⬇		⬇
(DİREKT) MİYOZİS		(İNDİREKT) MİYOZİS

- **Okulomotor sinir lezyonunda;**
  Sinir harabiyeti olan taraf gözde direkt ve indirekt pupilla ışık refleksi alınamaz. Sağlam taraf gözde her iki refleks de alınır.
- **Optik sinir / tractus opticus lezyonunda;**
  Lezyonlu taraf gözde direkt, sağlam taraf gözde indirekt pupilla ışık refleksi alınamaz. Lezyonlu taraf gözde indirekt pupilla ışık refleksi, sağlam taraf gözde de direkt pupilla ışık refleksi alınır.
- **Tractus opticus'tan sonraki** görme yollarının ve chiasma opticum lezyonlarında ışık refleksi **sağlam kalır.**

Orijinal Soru: Temel Bilimler 26

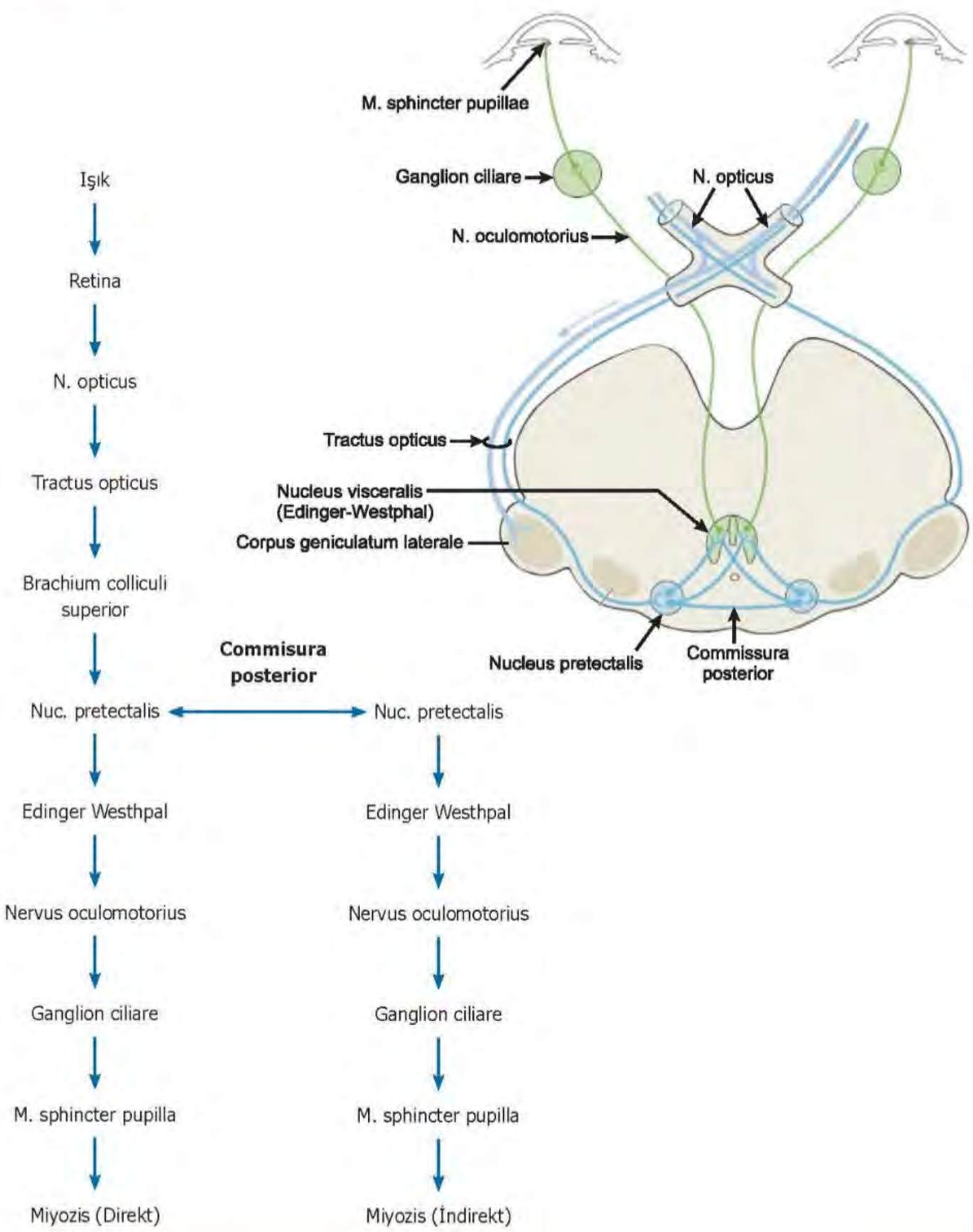
26. Kafa travması geçiren bir hastada sağ gözün direkt ve indirekt ışık refleksleri alınamıyor, sol gözün direkt ve indirekt ışık refleksleri normal bulunuyor.
Bu hastadaki <u>en olası</u> hasar yeri aşağıdakilerden hangisidir?

A) Optik kiazma
B) Sağ 2. kafa çift
C) Sağ 3. kafa çifti
D) Sol 2. kafa çifti
E) Sol 3. kafa çifti

Doğru Cevap:C

Temel Bilimler 26. soru
Anatomi Ders Notu (M) 1. Fasikül Sayfa 125

Direkt ve indirekt ışık refleksi
II → III



Okulomotor felcinde: O göz myozis yapamaz hem direkt hem de indirekt ışık refleksi alınamaz.
Argyll-robertson pupillası: Işık refleksi alınamaz. Ancak **akomodasyon sağlamdır.**
Yakındaki bir cisme bakılırken pupilla konstrükte olurken ışık refleksinde olmaz. **(accommodate but not react)**
Nörosfilizde görülebilir. Hasar yeri: Brachium colliculi superior

Orijinal Soru: Temel Bilimler 27

27. Aşağıdakilerden hangisinin kandaki artışı oksijen hemoglobin disosiyasyon eğrisini sola kaydırır?

A) Hidrojen iyon (H+) konsantrasyonu
B) Sıcaklık
C) CO2 miktarı
D) 2,3 difosfogliserat konsantrasyonu
E) Fetal hemoglobin konsantrasyonu

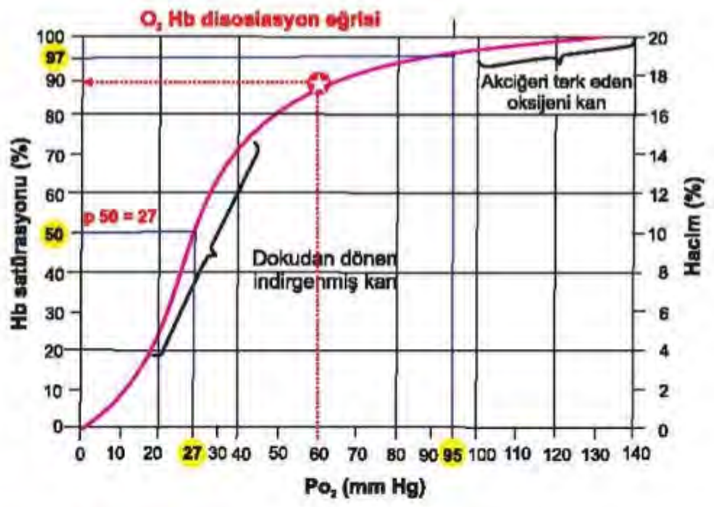
Doğru Cevap:E

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.)

Hb ve O2 Bağlanması

- O_2 molekülü, **Hb**'nin **hem** kısmıyla gevşek ve **reversbl** bağlanır.
- **PO_2 yüksek** (pulmoner kapiller) iken O_2 **Hb'e bağlanır**ken **PO_2 düşük** (doku kapiller) ise O_2 **Hb'den ayrılır**.
- Bir **O_2** molekülü **Hb'e bağlanınca,** tetramerik yapısından dolayı Hb şekil değişikliğine uğrar ve bir **sonraki O2'yi** daha **kolay** bağlar (**Pozitif Allosterik Modifikasyon**). Bu nedenle **Hb-oksijen disosiasyon eğri**si **sigmoidal**dir.
- Fizyolojik koşullarda **pO2 60mmHg**'nin altına inmedikçe **SaO2 %90**'ın **üzerinde** kalır. **60mmHg** fizyolojik koşullarda insanlar için **hipoksi** sınırı kabul edilir.



Hb-O_2 Dissosiasyon Eğrisini Etkileyen Önemli Faktörler

2,3-Difosfogliserik Asit (2,3-DPG)

- **Olgun eritrositde mitokondri olmayıp enerji ihtiyacını glikolitik yoldan karşılarken, yan ürün** olarak **2,3-DPG** sentezi **oluşur. 2,3-DPG** da **Hb-O_2 disosiasyon eğrisi**ni **sağa** kaydırır.
- **2,3-DPG sentez**leyen enzim, **oksiHb** ile **inhibe** edilmekte olup **oksiHb azalır**sa, **2,3-DPG sentez**i **artar**.
- **Hb** miktarı veya **PO_2 azalır**sa (**yüksek irtifa**), **2,3-DPG deoksiHb**'e daha **stabil** bağlanır.
- **Kapiller**lerde Hb O_2 yükünü boşaltınca deoksiHb'e 2,3-DPG bağlanıp ve **eğriyi sağa** kaydırarak **daha fazla O_2 serbestlenme**sini sağlar.
- **Banka kanı**nda **laktik asid artar. Asidoz**da **glikoliz yavaş**ladığı için **2-3 DPG** sentezi **azalır.** Bu her ne kadar eğriyi bir miktar sola kaydırsada, **H^+** konsantrasyonunda **artış**a bağlı **eğri total**de **sağa kayar.**

Temel Bilimler 27. soru
Fizyoloji, Histoloji, Emriyoloji Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 200

Fetal Hb

- **Hb F, beta** zincir **içermediği** için **2,3-DPG bağlayamaz** ve **Hb-O_2** disosiasyon **eğri**si **sola** kayıp **Hb**'nin **O2**'ye olan **afinitesi artar** ve **maternal kan**daki **O_2** daha **fazla bağlan**abilir (Talasemide yüksek HbF).

pCO2 Basıncı

- **pCO_2 basıncı**nın **Hb-O_2 disosiasyon eğrisi** üzerine **net etkisi**ne **Bohr Etkisi** adı verilir.
- **Doku**da **CO_2** ve **H^+**'in **fazla** oluşu, **Hb-O_2 eğrisi**ni **sağa kaydırır.** Böylece **dokuya** daha **fazla O_2 geçer.**
- **Akciğer**de **CO_2, HCO_3^-** ve **H^+** konsantrasyonu **azalıp eğri sola** ve **yukarı** kayar. **O_2 Hb'e kolay bağlan**ır.
- Ek olarak **akciğerde O_2 Hb**'e **bağlan**ınca, **CO_2**'nin kandan **alveole geçiş**i **kolay**laşır (**Haldane** Etkisi). **CO_2** taşınmasını artırmada, **Bohr etkisine** oranla **daha önemli**dir.

İLGİLİ NOTLAR

Fetal Hb'nin Hb-O2 disosiasyon eğrisini sola kaydırdığı sebepleri ile birlikte bold olarak işlenmiştir notumuzda.

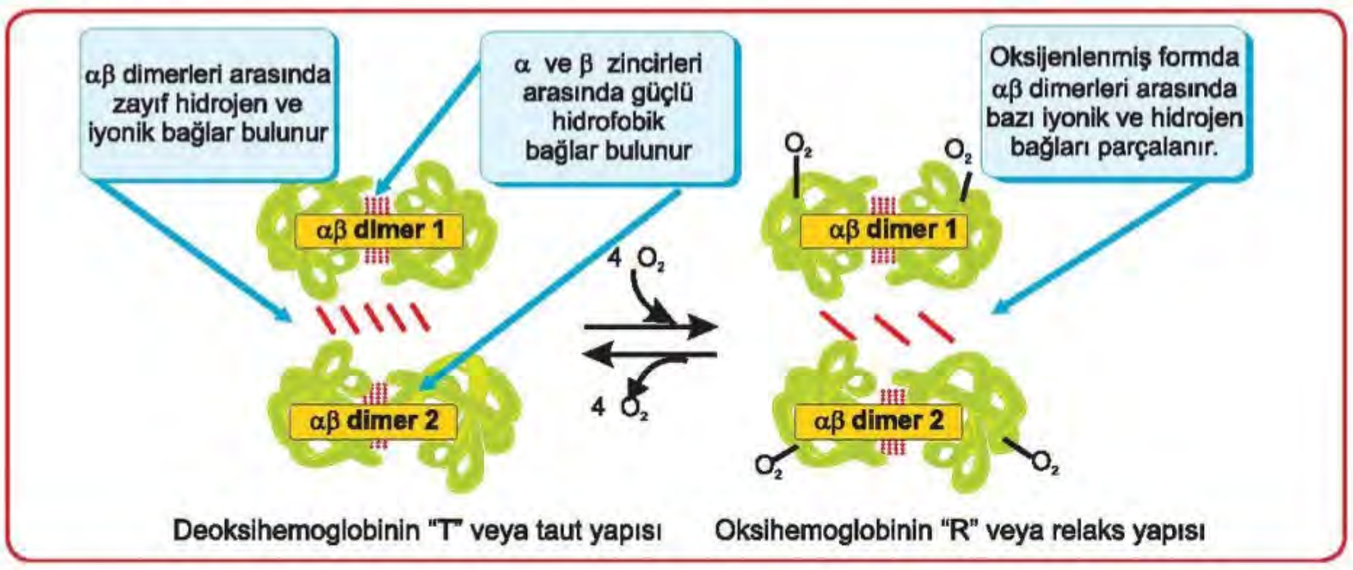
Orijinal Soru: Temel Bilimler 27

27. Aşağıdakilerden hangisinin kandaki artışı oksijen hemoglobin disosiyasyon eğrisini sola kaydırır?

A) Hidrojen iyon (H+) konsantrasyonu
B) Sıcaklık
C) CO2 miktarı
D) 2,3 difosfogliserat konsantrasyonu
E) Fetal hemoglobin konsantrasyonu

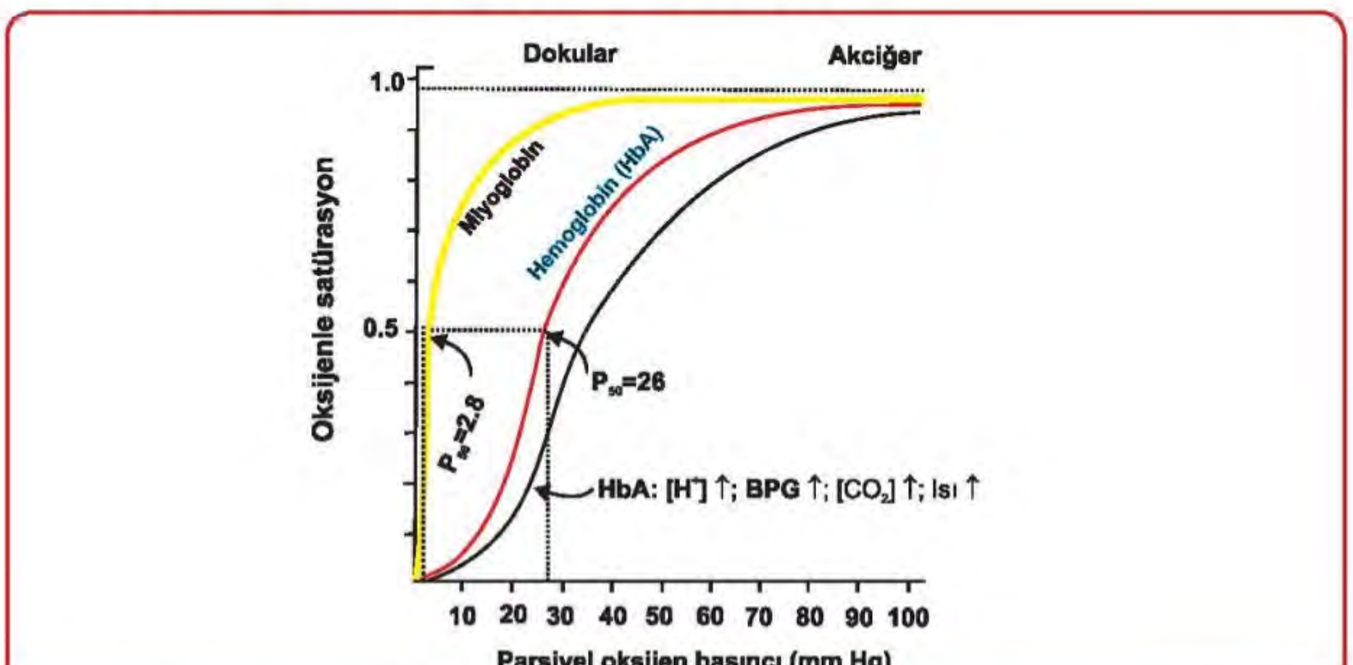
Doğru Cevap:E

- ✓ **Eritrositlerde** bulunan ve **kofaktörü çinko** olan **karbonik anhidraz** enzimi **tamponlamada** görev alan **en önemli enzimdir.**
- ✓ Metabolik aktif hücrelerde üretilen **karbondioksit, karbonik asit/bikarbonat tampon sisteminin öncülüdür.**



- ✓ İki α ve iki β zincirinden oluşan Hb'de **alfa** ve **beta zincirleri hidrofobik bağlarla** bir araya gelip **αβ dimerleri**ni oluşturur.
- ✓ **αβ dimerleri arasında** da **hidrojen bağları** ve **iyonik bağlar (tuz köprüleri)** bulunur.
- ✓ Hb'nin **deoksijene formu "T" taut (gergin)** formdur.
- ✓ Hb'nin T formunun **oksijene ilgisi düşüktür.**
- ✓ T formu, **oksijenin dokulara teslim edilmesini destekler.**
- ✓ Hb'nin **oksijene formu "R" relaks (gevşek)** formdur.
- ✓ Hb'nin R formu **oksijene ilgisi yüksek formudur.**
- ✓ R formu, **oksijenin Hb'e bağlanmasını destekler.**

Temel Bilimler 27. soru
Biyokimya Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 150



Şekil 5-9. Hemoglobin (HbA) ve miyoglobinin oksijen bağlama eğrileri. HbA eğrisi düşük pH, yüksek 2.3-BPG veya CO_2 konsantrasyonlarında sağa kayar.

Önce grafikte, Hb-Oksijen disosiyasyon eğrisini sağa kaydıran etkenleri yazdık.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 27

27. Aşağıdakilerden hangisinin kandaki artışı oksijen hemoglobin disosiyasyon eğrisini sola kaydırır?

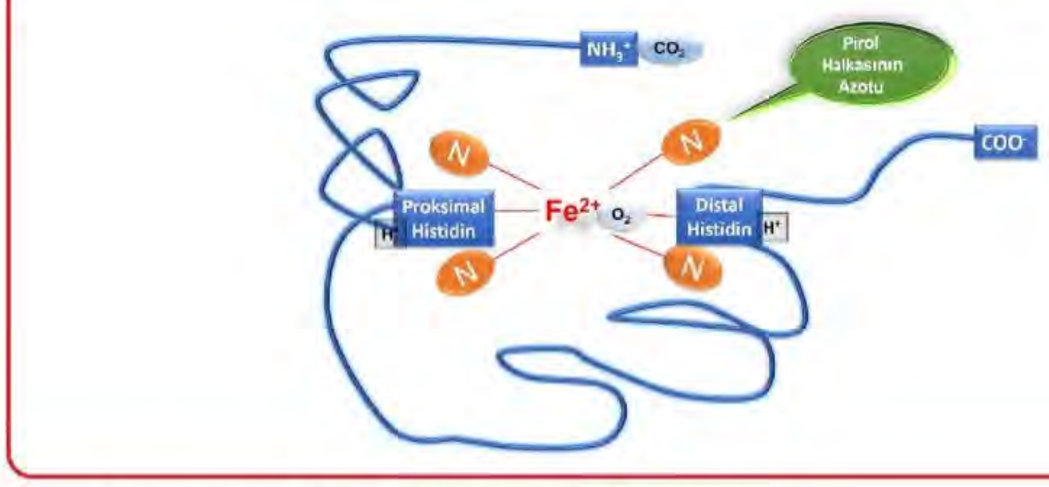
A) Hidrojen iyon (H+) konsantrasyonu
B) Sıcaklık
C) CO2 miktarı
D) 2,3 difosfogliserat konsantrasyonu
E) Fetal hemoglobin konsantrasyonu

Doğru Cevap:E

Temel Bilimler 27. soru
Biyokimya Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 151

- ✓ **Metabolik aktif hücrelerde CO_2** dolayısıyla da **hidrojen iyonları artar**.
- ✓ **CO_2** ve **hidrojen iyonları Hb'e bağlanır** ve **oksijenin Hb'den ayrılması kolaylaşır**.
- ✓ Her iki halde de **Hb'nin oksijene ilgisi azalır** ve **eğri sağa kayar**.
- ✓ Bu etkiye **Bohr etkisi** denir.
- ✓ Bohr etkisi Hb'nin deoksi formunun hidrojen iyonlarına ilgisinin daha fazla olduğunu açıklar.
- ✓ Ortamdaki H^+ iyonlarının artması pH'nın azalması demektir. Sonuç olarak **pH azalmasında da eğri sağa kayar**.
- ✓ **Eğri sağda iken Hb'nin oksijen ile satürasyonu azalmıştır, solda iken artmıştır**.

- ✓ **Anemilerde** ve **kronik hipoksemi**lerde, anaerobik glikoliz metabolizması artar. Glikolizde bir ara ürün olan 1,3-bifosfogliserat (BPG), **2,3-BPG'ye** dönüşür. 2,3-BPG hemoglobin yapısındaki β globin zincirlerinin yüzeyindeki **histidin** ve **lizin** (bazik amino asitler) ve **valine bağlanır.** Sonuç olarak eritrosit içi 2,3-BPG düzeyinin artması ile birlikte Hb'nin **taut formu stabilize** olur. Böylece Hb'nin **oksijene ilgisi azalır,** eğri **sağa kayar**.
- ✓ **Isı artışı** metabolizmayı hızlandırdığı için oksijen ihtiyacını arttırır ve eğri **sağa kayar.**
- ✓ **Yükseğe çıkıldığı zaman** oksijen basıncı düşer ve hemoglobinin oksijene ilgisi azalır, eğri **sağa kayar.**



- ✓ Hem molekülündeki **demir atomu 6 tane bağ** yapar:
  - 4 tanesi **pirol halkası azotu** iledir.
  - 1 tanesi **proksimal histidin**
  - 1 tanesi de **distal histidin** iledir.
- ✓ **Distal histidin** ile **demir atomu arasına** moleküler **oksijen** bağlanır.
- ✓ **Hem demirinin oksijeni tersinir** olarak bağlayabilmesi için **+2 oksidasyon düzeyinde** olması gerekir.
- ✓ **Moleküler oksijenin bağlandığı yere oksijenden daha yüksek bir afiniteyle CO** ve **NO**'de bağlanabilir.
- ✓ **CO_2** ise polipeptit zincirlerindeki **N-terminal amino uçlarına bağlanır**.
- ✓ CO_2 bağlı Hb'e **karbaminohemoglobin** (CO_2Hb) denir.
- ✓ **H^+** atomları Hb yapısındaki **histidin**lere bağlanır.

FLASH BACK



FLASH BACK



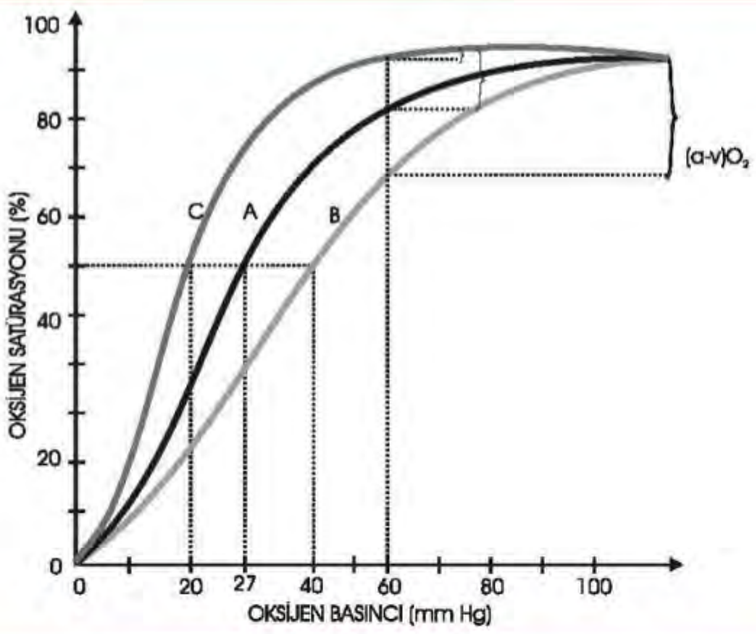
Sonra akabindeki sayfada bunları metin içerisinde nedenleriyle açıkladık. Size kalan ise dostlar hemoglobin disosiyasyon eğrisini sağa kaydıran nedenleri seçeneklerden eleyip hemoglobin disosiyasyon eğrisini sola kaydıran doğru cevaba ulaşmaktır.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 27

27. Aşağıdakilerden hangisinin kandaki artışı oksijen hemoglobin disosiyasyon eğrisini sola kaydırır?

A) Hidrojen iyon (H+) konsantrasyonu
B) Sıcaklık
C) CO2 miktarı
D) 2,3 difosfogliserat konsantrasyonu
E) Fetal hemoglobin konsantrasyonu

Doğru Cevap:E



HEMOGLOBİN-O_2 SATÜRASYONU İLE O_2 BASINCI EĞRİSİ

A. Normal oksijen-hemoglobin dissosiasyon eğrisi
B: Sağa kaymış oksijen-hemoglobin dissosiasyon eğrisi
C: Sola kaymış oksijen-hemoglobin dissosiasyon eğrisi
P_{50}: hemoglobinin yarısının oksijen ile satüre olması için gereken oksijen basıncı

Oksihemoglobin dissosiasyon eğrisini etkileyen faktörler	
Sağa kaydıran (P50 değerini arttıran)	Sola kaydıran (P50 değerini azaltan)
• **pH'nın azalması** • **Vücut sıcaklığının artması** • **pCO2'nin artması** • **2,3-DPG'nin artması** • Kortizol • Aldosteron • Tiroid hormonları • Pirüvat kinaz eksikliği • Genç eritrositler	• pH'nın artması • 2,3-DPG'nin azalması • Vücut sıcaklığının azalması • pCO_2'nin azalması • **Karboksihemoglobin** • **Methemoglobin** • **Hekzokinaz eksikliği** • **Yaşlı eritrositler**

ŞOKUN KLİNİK BULGULARI

- **Şokun klinik bulguları;** ajitasyon, hipotansiyon, taşikardi, zayıf periferik nabızlar, soğuk, nemli ekstremitelerden oluşur.
- **Genç sağlıklı hastalar**, yaşlılara göre daha fazla kan kaybını tolere edebilirler.
- Hastada bariz bir taşikardi veya hipotansiyon varsa bu ciddi bir sıvı kaybı ve dekompansasyon demektir.
- **Şokun ciddiyetini ölçmede laktik asidozun derecesi** dikkate alınır. **Baz açığı**; hafif derece (-3 ile -5 mmol/L), orta derece (-6 ile -9 mmol/L) ve ağır derece (<-10 mmol/L) olarak sınıflandırılır. Baz açığı şokun şiddeti ile ilişkilidir. **Baz açığı -10 mmol/L altında ise ciddi mortalite beklenir.**

Hipovolemik şok klinik bulguları	
Erken Hipovolemik Şok Klinik Bulguları	Yerleşmiş Hipovolemik Şok Bulguları
• **Nabız hızlı** • **Ekstremiteler soğuk ve soluk** (sistemik vasküler direncin artmasına bağlı) • **Solunum hızlı ve yüzeyel** • **Vücut sıcaklığı düşük** • **Susuzluk hissi**	• **Nabız hızlı** ve yüzeyel • Arteryel kan basıncı düşük • Santral ven basıncı düşük • Pulmoner arter köşe basıncı düşük • Kalp debisi düşük • **Arteriyo-venöz oksijen farkı yüksek** • Oksijen tüketimi düşük

Temel Bilimler 27. soru
Genel Cerrahi Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 054

Eğriyi sağa kaydıranlar: Hidrojen iyon (H^+) konsantrasyonu, sıcaklık, CO_2 miktarı, 2,3 difosfogliserat konsantrasyonu

Orijinal Soru: Temel Bilimler 27

27. Aşağıdakilerden hangisinin kandaki artışı oksijen hemoglobin disosiyasyon eğrisini sola kaydırır?

A) Hidrojen iyon (H+) konsantrasyonu
B) Sıcaklık
C) CO2 miktarı
D) 2,3 difosfogliserat konsantrasyonu
E) Fetal hemoglobin konsantrasyonu

Doğru Cevap:E

- Embriyonel dönemde eritrosit içinde farklı Hb zincirleri bulunur. İlk oluşan hemoglobin (Hb) zinciri epsilon zinciridir ve hayatın ilk hemoglobini Hb Gower1'dir. Pratikte epsilon taşıyan hemoglobin trizomi 13'de saptanabilmektedir.
- Fetusun major hemoglobini ve Yenidoğanda en çok bulunan hemoglobin: HbF'dir. Yenidoğanda: %70 HbF, %30 HbA, %1 HbA2 vardır.
- Maternal sirkülasyondaki fetal eritrositler Kleihauer-Betke testi (HbF'i saptama) ile saptanır.
- Erişkinin major Hemoglobini HbA'dır: (%96-97 HbA, %2-3.5 HbA2, HbF<% 2,5). Erişkinde HbA/HbA2 = 30/1'dir.

Hemoglobinler				
Embriyo	→	Hb Gower 1	2 Zeta	2 Epsilon → Major embriyonik Hb İlk üretilen Hb
	→	Hb Gower 2	2 Epsilon	2 Alfa
	→	Hb Portland	2 Gama	2 Zeta
Fetal	→	Hb F	2 Alfa	2 Gama → (Doğumda en çok; Alkaliye dirençli)
Adult	→	Hb A	2 Alfa	2 Beta → (Erişkinlerde en çok)
		Hb A2	2 Alfa	2 Delta → (postnatal saptanır)

Hb F, Hb A ya göre bazı farklı özellikler gösterir. Fetusun major hemoglobini ve yenidoğanda en çok bulunan hemoglobin: HbF'dir. HbF doğumdan sonra giderek azalır ve erişkin tipi Hemoglobin yapısı 1 yaşına kadar oluşur.

Hb F'in **O_2'ye affinitesi fazla**dır (2-3 DPG düzeyi düşük olduğundan). **Alkaliye direnci fazla**dır. Hemoglobinler içerisinde alkaliye karşı en fazla dirençli olan HbF'dir. Bu özelliğinden faydalanılarak HbF miktarı belirlenebilmektedir; **APT testi** ile bebekten gelen kanın (örneğin alt veya üst gastrointestinal sistemden) anneye mi, yoksa bebeğe mi ait olduğu anlaşılabilir. Ayrıca anne kanının asidik boyanması ile yapılan **Kleihauer-Betke testiyle** de fetustan anneye geçmiş Hb F oranı saptanabilir (fetomaternal kanamayı gösterir). Hb F'in **yaşam süresi kısa**dır (70 gün). Fetal dönemde relatif olarak hipoksik ortamda oluşmuş olan eritrositler normoksik şartlarla tanışınca Neositoliz denen bir olayla aktif olarak yıkılarak dolaşımdan uzaklaştırılırlar.

Temel Bilimler 27. soru
Pediatri Ders Notu 3. Fasikül Sayfa 493

daha kolay O_2 vermesini sağlarken, alkaloz (pCO_2 düşüklüğü), hipotermi, ve fetal Hb (eritrosit içi 2-3 DPG düzeyinin düşük olması) varlığında eğri sola kayar yani Hb'nin O_2'ye affinitesi artar ve dokulara zor bırakır.

Ateş, asidoz, hipoksi, hiperkapni, anemi, yüksek rakım gibi dokuların O_2 gereksinimlerinin arttığı durumlarda 2-3 DPG düzeyleri artar ve bu da Hb' deki bağlanma yerlerini bloke ederek affiniteyi azaltır. Eğri sağa kayarak Hb'nin dokulara daha kolay O_2 vermesini sağlar

ANEMİLER (GENEL)

Yenidoğanda normal hemoglobin: 16-17 g/dl, MCV:105-110'dur.

2-3. ayda: Fizyolojik anemi olur: Hemoglobin 9.5-10 g/dl' e kadar düşer.

Yenidoğan döneminde doğumda oksijen saturasyonları birden arttığı için EPO yapımı düşer ayrıca HbF'in de yaşam süresi kısa olduğundan 3.aya doğru hemoglobin düzeyleri en düşük seviyelere iner. Bu arada büyümenin de hızlı olması bu düşüşü hızlandırır ve bu düşüklük **süt çocuğunun fizyolojik anemisi** olarak bilinir.

Yenidoğana kan transfüzyonu yapılmışsa fizyolojik anemi beklenenden daha ağır olur. 1 yaşında: normal Hemoglobin alt sınırı:11 g/dl, MCV:70'in üzeri normaldir.

MCV 1 yaşından itibaren giderek artar ve MCV'nin 80'in üzerine çıkması 10 yaşına doğru olur.

Anemi: Eritrosit sayısı ve/veya hemoglobin düzeyinin yaşa ve cinsiyete göre normal değerlerin altına inmesidir.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 28

28. Aşağıdaki ödeme sebep olan durum ve mekanizma eşleştirmelerinden hangisi yanlıştır?

A) Karaciğer yetmezliği nedeni ile albümin miktarında azalma - Kanın onkotik basıncında azalma
B) Böbrek hastalığına bağlı proteinüri - Kanın onkotik basıncında azalma
C) Kapiller geçirgenliğinde artma - İnterstisyel alanın onkotik basıncında artma
D) Lenf damarının parazit ile tıkanması - İnterstisyel alanın hidrostatik basıncında azalma
E) Kalp yetmezliği - Kanın hidrostatik basıncında artma

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.)

Kapiller Sıvı Hareketi (Starling Kuvvetleri)

- **Plazma Hidrostatik Basınç (PHB):** Sıvının **kapiller**den **dışarı çıkışı**nı sağlar.
- **İnterstisyel Sıvı Hidrostatik Basıncı (ISHB):** Sıvının **kapillere girişi**ni sağlar.
- **Plazma Kolloid Osmotik (onkotik) Basıncı (PKOB):** Sıvıyı **kapillere çeker.**
- **İnterstisyel Sıvı Kolloid Osmotik Basıncı (ISKOB):** Sıvının **kapillerden dışarı çıkışını** sağlar.
- **Plazma Hidrostatik** Basınç + **İnterstisyel Sıvı Osmotik** Basınç sıvıyı **dışarı çıkarma**ya çalışan güçlerdir.
- **İnterstisyel** Sıvı **Hidrostatik** Basıncı + **Plazma Osmotik** Basıncı sıvıyı **damar içinde** tutmaya çalışır.



Net Filtrasyon Basıncı (NFB)

- **Net hidrostatik basınç** ile **net ozmotik basınç farkı**na eşittir.
- **NFB = (PHB –İSHB) – (PKOB – İSKOB)**
- **Kapiller** damar **arteryel uç**ta plazma **hidrostatik basınç**



Temel Bilimler 28. soru
Fizyoloji, Histoloji, Emriyoloji Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 158

- **Arteriyel uç**tan **sıvı interstisyel aralığa süzülür**ken, **venöz uç**tan **geri emilir**. Ancak süzülen sıvının %90'ı geri emilirken, **%10'u interstisyel aralıkta kalır.**

Temel Bilimler 28. soru
Fizyoloji, Histoloji, Emriyoloji Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 158

Ödem Sebepleri

- **Plazma hidrostatik basıncı**nda **artma**
- **Plazma protein**lerinde **azalma (onkotik basınç**ta **azalma)**
- **Kapiller geçirgenliğin artması (Tip 1 hipersensitivite reaksiyonu, anjionöritik ödem vb.)**
- **Lenfatik drenajda obstrüksiyon (filariazis** vb) ya da pompalama eksikliği (İskelet kası hareketi pompalama görevi yapar)
- **Anjiyonörotik ödem** Tip I hipersensitivite reaksiyonu sonucu olur
- **Miksödem** (**ağır hipotiroidi**)

DOKU İHTİYACINA GÖRE KAN AKIMININ KONTROLÜ

Lokal Kan Akımının Akut Kontrolü

Vazodilatatör Teori - Adenozinin Özel Rolü

- Bir **doku**nun **kan akımı**, o dokunun **metabolik ihtiyacı**na göre (**otoregülasyon**) belirlenir.
- Doku **metabolizma hızı yüksek**se, doku sıvısında O_2 **azalır** ve **vazodilatatör** madde yapımı **artarak arteriyol**, **metarteriyol** ve **prekapiller sfinkter**de **dilatasyon** ile dokuya fazla kan gelmesi sağlanır.
- **Adenozin (en önemli), CO_2, laktik asit, adenozin fosfat** bileşikleri, **Histamin, K^+** ve **H^+** vazodilatatördür.
- **Koroner akımı yetersiz** ise az miktarda **adenozin** açığa çıkıp lokal vazodilatasyon ileakım artırılır.

Oksijen İhtiyaç Teorisi

- O_2 miktarı **azaldığında prekapiller sfinkter**ler **dilate** olup kapillerlere daha **fazla** kan gider.
- O_2 miktarı **arttıkça** düz kas yapısındaki **sfinkter**lerin **kasılma gücü artar**.

İLGİLİ NOTLAR

Lenfatik drenajda obstrüksiyonun interstisyel mesafede hidrostatik basıncın artışına neden olacağı, fonksiyonu ile birlikte verilmiştir.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 28

28. Aşağıdaki ödeme sebep olan durum ve mekanizma eşleştirmelerinden hangisi <u>yanlıştır</u>?

A) Karaciğer yetmezliği nedeni ile albümin miktarında azalma - Kanın onkotik basıncında azalma
B) Böbrek hastalığına bağlı proteinüri - Kanın onkotik basıncında azalma
C) Kapiller geçirgenliğinde artma - İnterstisyel alanın onkotik basıncında artma
D) Lenf damarının parazit ile tıkanması - İnterstisyel alanın hidrostatik basıncında azalma
E) Kalp yetmezliği - Kanın hidrostatik basıncında artma

Doğru Cevap:D

Referansımız yanlış seçenekleri eletiyor, doğru seçeneği de yorumlatarak bulmamızı sağlıyor

5 **HEMODİNAMİK HASTALIKLAR**

ÖDEM

- Normal dolaşım döngüsü içinde daima belli miktar sıvı damarlardan **interstisyel** aralığa sızmakta ve gerekli madde alış verişi sağlandıktan sonra yeniden intravasküler aralığa geri dönmektedir.
- Az miktar sıvı interstisyumda kalabilmektedir ki bu da lenfatiklerce toplanarak duktus torasikus yolu ile sistemik kan

Temel Bilimler 28. soru
Patoloji Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 053

- **Ödem oluşumunda rol oynayan mekanizmalar:**

1- Yüksek kan hidrostatik basıncı:

- **Bozulmuş venöz dönüş**
  - o Konjestif kalp yetmezliği
  - o Konstriktif perikardit
  - o Asit (karaciğer sirozu)
  - o Venöz obstrüksiyon ve kompresyon
    - Tromboz
    - Dıştan bası
    - Uzun süreli alt ekstremite inaktivasyonu
- **Arteriyoler dilatasyon**
  - o Isı
  - o Nörohümoral disregülasyon.

2- Düşük plazma protein basıncı (hipoproteinemi): Protein kaybettiren glomerülopatiler (nefrotik sendrom), karaciğer sirozu (asit), malnütrisyon, protein kaybettiren gastroenteropati (Menetrier hastalığı) nedeniyle oluşur. Dolaşımdaki plazma proteinlerinde (özellikle albümin) azalmaya bağlıdır. Azalan kan; aldesteron artışına neden olur, bu da sıvı tutulmasını uyarır ve ödem ağırlaşır.

3- Lenfatik obstrüksiyon (lenfödem): İnflamasyon, neoplastik, postoperatif, postradyasyon nedeniyle oluşur.

4- Sodyum ve su tutulması: Renal hipoperfüzyon, böbrek yetmezliği, artmış renin, anjiyotensin, aldesteron sentezi tuz tutulumu yapıp ödem oluşturur. Uygunsuz ADH sendromunda hiponatremi ve sadece serebral ödem olur. Periferik ödem beklenmez.

5- İnflamasyon: Akut inflamasyon, kronik inflamasyon, anjiyogenezis nedeniyle oluşur.

HİPEREMİ, KONJESYON VE GENEL TERMİNOLOJİ

- **Hiperemi** arteriyel damar ağının genişleyip kanla dolmasıdır. Genelde **aktif** ve lokal bir olaydır.
- **Konjesyon pasif** hiperemi olarak da bilinir, temel neden **bozulmuş venöz drenaj** sonucu venler, venüller ve kapillerlerde kanın göllenmesi ile karakterizedir. Bu alanlarda eritrositlerde ki hemoglobinin indirgenmesi sonucu mavimsi renk değişimi izlenir ki bu **siyanoz** olarak bilinir.
- Bozulan venöz drenaj hidrostatik basıncı arttıracağından ödem sıklıkla konjesyona eşlik eder. Sıklıkla kronik bir tablodur. Lokal ve sistemik olabilir.
- **Lokal pasif hiperemi:** Sıklıkla trombüs veya dışarıdan damara bası olduğu durumlarda o bölgeye giden venin tıkanmasına sekonderdir.
- **Sistemik pasif hiperemi:** Kalp yetmezliğinde görülür.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 29

29. Aşağıdakilerden hangisi eritrositlerde oksidan ajanlara karşı korunmada başlıca metabolik yollardan biridir?

A) Pentoz fosfat yolu
B) Glukoneogenez
C) β - Oksidasyon
D) Lipogenez
E) Glikoliz

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.)

OKSİDATİF OLMAYAN REAKSİYONLAR

- Pentoz fosfat yolunun oksidatif olmayan reaksiyonları; **üç, dört, beş** ve **yedi karbonlu şekerlerin birbirine dönüşümünü sağlar** (Şekil 2-30).
- Bu reaksiyonlar ile oksidatif reaksiyonlar sonucunda oluşan ribüloz-5-fosfattan, nükleotit sentezi için gerekli olan **riboz-5- fosfat** veya glikolizin ara ürünleri olan **fruktoz -6- fosfat** ve **gliseraldehit-3-fosfat** sentezlenir.
- Non-oksidatif yolda gerekli olan tek koenzim **transketolaz** reaksiyonundaki **tiyamin pirofosfattır**.
- İndirgeyici **biyosentetik** reaksiyonları gerçekleştiren birçok hücrede **NADPH'a** riboz 5-fosfattan daha fazla gereksinim vardır.
- Bu durumda transketolaz ve transaldolaz, riboz-5-fosfatı glikolizin ara ürünleri olan gliseraldehit-3-fosfat ve fruktoz-6- fosfata dönüştürür.
- **Transketolaz**, bir **ketozun** 1. ve 2. karbonlarından oluşan **iki karbonlu birimi** bir **aldoz şekerin aldehit karbonuna aktarır.** Böylece, bir ketoz şekerin iki karbon eksik aldoz şekere dönüştürülmesin sağlarken, bir aldoz şekeri iki karbon fazla ketoza dönüştürür. İki karbonlu birim ksilüloz-5-fosfattan riboz-5-fosfata aktararak yedi karbonlu bir ketoz olan sedoheptuloz-7-fosfat ile bir aldoz olan gliseraldehit-3-fosfatı oluşturur. Daha sonra **transaldolaz**, sedoheptüloz-7-fosfattan **üçkarbonlu dihidroksiasetonu** (1 – 3. karbonlar) **ayırarak gliseraldehit-3-fosfata aktarır**. Böylece bir ketoz olan fruktoz-6-fosfat ilk dört karbonlu aldoz olan eritroz-4-fosfat oluşur. Takiben, transketolaz ksilüloz-5-fosfattan gelen iki karbonlu birimi eritroz-4-

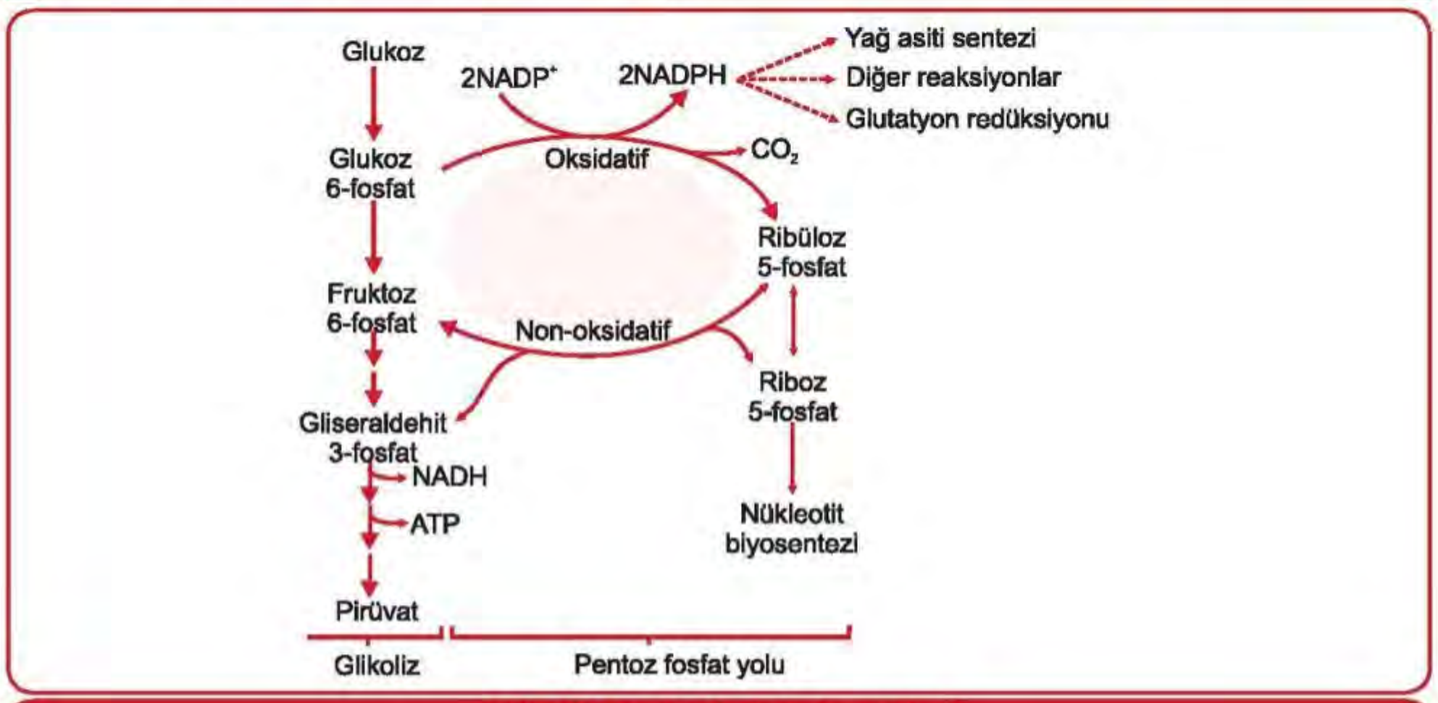




Temel Bilimler 29. soru
Biyokimya Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 052

- **Pentoz fosfat yolunun oksidatif evresi;**
  - ✓ Karaciğer, yağ doku, adrenal korteks, tiroit, eritrositler, testis ve süt veren meme bezinde aktiftir.
  - ✓ Süt vermeyen meme bezi ve **iskelet kasında aktivitesi düşüktür**.
  - ✓ Yolun aktif olduğu dokular yağ asit sentezi, steroit sentezi, glutamat dehidrojenazla amino asit sentezi, redükte glutatyon sentezi vb için **NADPH üretir**.
  - ✓ **İskelet kasında glukoz-6-fosfat dehidrojenaz** ve **6-fosfoglukonolat dehidrojenaz aktiviteleri düşüktür.** İskelet kası diğer dokular gibi **riboz-5-fosfat üretebilir.** Bunu yapabilmek için **fruktoz -6-fosfat üzerinden oksidatif olmayan bölüme girilir** ve oksidatif olmayan bölüm tersine çalışır.

Pentoz fosfat yolunun non-oksidatif evresi, kemik iliği, deri, bağırsak mukozası gibi hızla bölünen hücrelerde ve hemen hemen tüm dokularda aktiftir.



Şekil 2-31. Pentoz fosfat yolunun özeti

İLGİLİ NOTLAR

Yeşil kutucuk içerisinde yazan Pentoz fosfat yolunun eritrositlerde olduğu bilgisi ve redükte glutatyon için NADPH sentezi olduğuna dikkat edelim.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 29

29. Aşağıdakilerden hangisi eritrositlerde oksidan ajanlara karşı korunmada başlıca metabolik yollardan biridir?

A) Pentoz fosfat yolu
B) Glukoneogenez
C) β - Oksidasyon
D) Lipogenez
E) Glikoliz

Doğru Cevap:A

Burada pentoz fosfat yolunda üretilen NADPH'ların antioksidan savunmaya katkıda bulunduğunu kendimize mal edeceğiz.

NADPH'IN KULLANIM ALANLARI

İndirgeyici biyosentez:

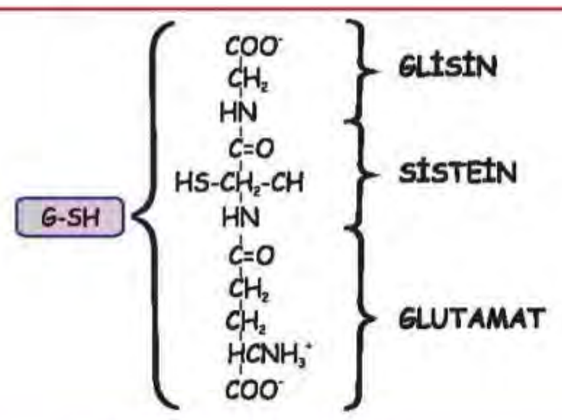
Temel Bilimler 29. soru
Biyokimya Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 053

Hidrojen peroksitin indirgenmesi:

- H_2O_2, moleküler oksijenin indirgenmesi, ilaçlar ve çevresel toksinlerle reaksiyonlar neticesinde sürekli olarak meydana gelen bir **reaktif oksijen ürünüdür**.
- Birçok hücrede bulunan ve bir tripeptit-tiyol olan **(γ-glutamil sisteinil glisin) redükte glutatyon**, H_2O_2'i kimyasal olarak **detoksifiye edebilir**. Bu reaksiyonu **glutatyon peroksidaz** düzenler (Şekil 2-32).
- Ancak bu reaksiyonda okside olarak koruyucu özelliklerini yitiren redükte glutatyonun yerine konması gerekir.
- Hücrelerimiz, indirgeyici elektron kaynağı olarak NADPH'yı kullanan glutatyon redüktazın katalizlediği bir reaksiyon ile tekrardan redükte glutatyonu (Şekil 2-33) sentezler.
- Böylece NADPH, H_2O_2'in indirgenmesinde indirekt elektron kaynağı olarak rol alır ve antioksidan savunmaya katkıda bulunur.



Şekil 2-32. Glutatyon ve NADPH ilişkisi



Şekil 2-33. Glutatyon, γ-glutamilsisteinilglisin

- **Glutatyonun** rol aldığı başlıca olaylar:
  - ✓ **Antioksidan** savunma sistemi
  - ✓ Yabancı bileşik ve ağır metallerin (kurşun, civa ve arseniik vb) **detoksifikasyonu**
  - ✓ **İmmün savunma** sistemi
  - ✓ **Prostaglandin ve lökotrien sentezi**
  - ✓ **γ-glutamil döngüsü ile amino asitlerin** plazma membranından **taşınması** gibi olaylar sayılabilir.

- Glutatyon ile çeşitli bileşiklerin detoksifikasyonunda **glutatyon S-transferaz** enzimi görev alır.

Sitokrom P-450:

- **Karaciğer mikrozomal sitokrom P_{450} monooksijenaz** sistemi için **NADPH varlığı kritiktir**.
- Bu enzim steroitler, alkoller ve bazı ilaçlar gibi aromatik ve alifatik bileşikleri hidroksileyerek (faz-1 reaksiyon) suda çözünebilir şekillerine dönüştürür. Böylece bu maddelerin böbrek yoluyla atılabilir hale getirilip detoksifiye edilmelerinde görev yapar (Şekil 2-34).

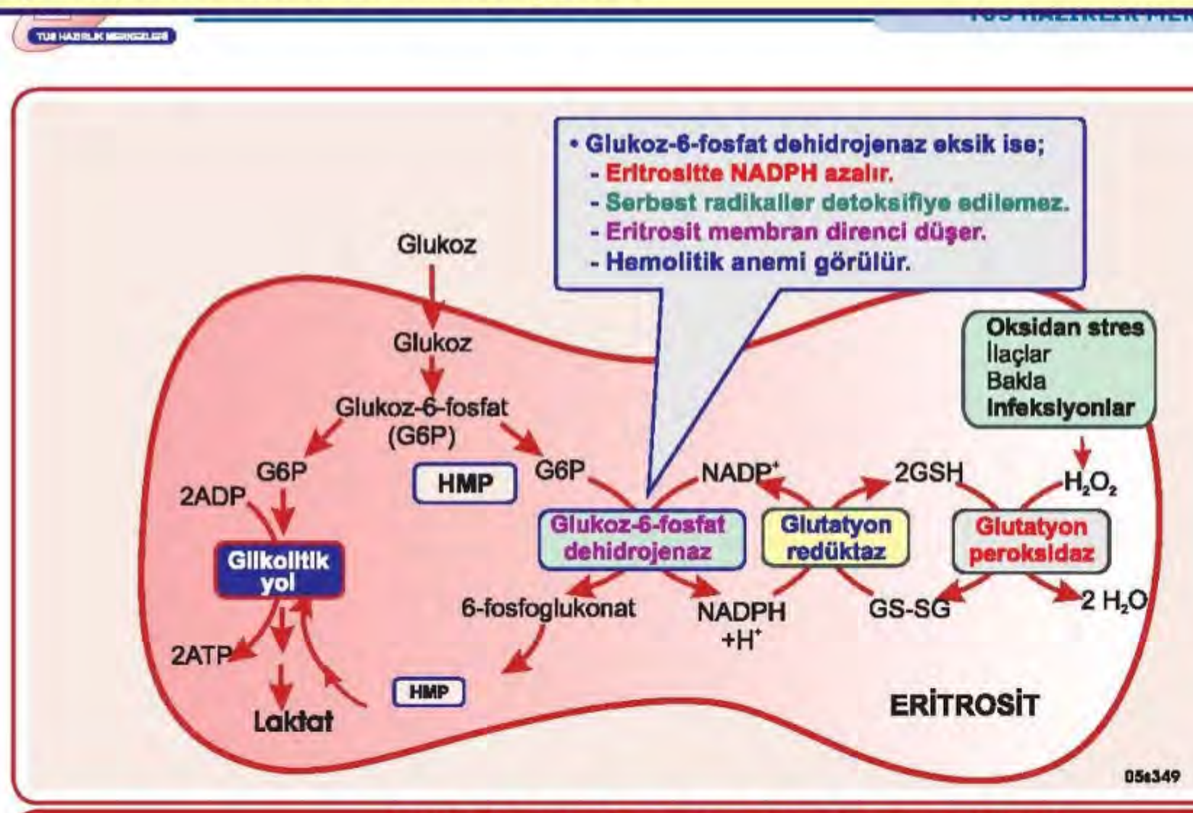
Orijinal Soru: Temel Bilimler 29

29. Aşağıdakilerden hangisi eritrositlerde oksidan ajanlara karşı korunmada başlıca metabolik yollardan biridir?

A) Pentoz fosfat yolu
B) Glukoneogenez
C) β - Oksidasyon
D) Lipogenez
E) Glikoliz

Doğru Cevap:A

Temel Bilimler 29. soru
Biyokimya Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 055



Şekil 2-36. Eritrosit membran direnci ve NADPH ilişkisi

Bu şekil tek başına bu sorunun referansı için yeterlidir.

KLİNİK KORELASYON !!!

GLUKOZ-6-P DEHİDROJENAZ EKSİKLİĞİ

- Glukoz-6-fosfat dehidrojenaz (G6PD) eksikliği oksidan ajanların detoksifiye edilememesi sonucu oluşan **hemolitik anemi ile karakterize doğumsal bir hastalıktır** (Şekil 2-36).
- G6PD eksikliği **insanlarda en sık görülen enzim anomalisidir.**
- Bu **X'e bağlı enzim eksikliğidir.**
- Ağır G6PD eksikliği olan kişilerin çoğunun **hayat süreleri kronik hemolizden kaynaklanan komplikasyonlar nedeniyle kısalır.**
- G6PD eksikliğinin bu olumsuz etkisi yaşamdaki bir avantaj ile dengelenmiştir. Mutasyon, **kadın taşıyıcılarda** görülen **plasmodium falciparumun neden olduğu sıtmaya karşı dirence neden olur.**
- Azalmış G6PDH aktivitesi, hücre içinde oluşan serbest radikallerin ve peroksitlerin detoksifikasyonu için gerekli olan NADPH oluşumunu bozar.
- Bu eksiklik tüm hücrelerde bulunmasına karşın, **NADPH üretiminin tek yolu Heksoz monofosfat yolu olan eritrositlerde en ağır biçimde ortaya çıkar.**
- **Diğer dokular** glutatyonu indirgenmiş halde tutabilmek için NADP bağımlı malat dehidrojenaz **(Malik Enzim) gibi alternatif NADPH üretim kaynaklarına sahiptir.**
- Eritrositte nükleus ve ribozom bulunmadığından enzimi tekrar elde edemez, böylece **eritrositler enzim eksikliğine** karşı özellikle **savunmasızdırlar.**

G6PDH eksikliğinde presipite edici faktörler:

- **Antibiyotikler** (sulfometaksazol)
- **Antimalaryal** (primakin vb.)
- **Antipiretikler** (asetanilit) **gibi oksidan ilaçlar**
- **Akdeniz varyantı** olan hastalarda **baklanın yenilmesi** ile ortaya çıkan **(favizm)**
- **İnfeksiyon,** G6PDH eksikliğinde **hemolitik krizin en sık nedenidir.**

Bu presipite edici faktörler hemolitik krizlerin görülmesine sebep olur.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 29

29. Aşağıdakilerden hangisi eritrositlerde oksidan ajanlara karşı korunmada başlıca metabolik yollardan biridir?

A) Pentoz fosfat yolu
B) Glukoneogenez
C) β - Oksidasyon
D) Lipogenez
E) Glikoliz

Doğru Cevap:A

Kan Kaybına Bağlı Anemiler

- **Akut kan kaybında** birkaç gün içinde (en geç 1 haftada) kemik iliğinde retikülositler sayıca artar.
- **Kronik kan kaybı;** anemilerin sık nedenlerinden biridir. Bunun nedeni zaman içinde demir depolarının boşalmasıdır. En sık kanama alanları sindirim sistemi (peptik ülser, hemoroid, gibi) ve genitoüriner sistemdir.

Hemolitik Anemiler

- **Üç temel karakteristikleri vardır:**
  - Eritrosit (normalde 120 gün olan) ömründe kısalma
  - Hemoglobin yıkım ürünlerinde birikme (bilirubin gibi)
  - Kemik iliğinde eritropoezde belirgin artış ve bunun sonucu retikülositozis.
- Hemolitik anemiler de hemoliz, intravasküler ya da ekstravasküler oluşabilir.
  - **İntravasküler Hemoliz**
    - Nadirdir, eritrositler mekanik yolla hasarlanmış ise (mikroanjiyopatik hemolitik anemi gibi) veya komplemana bağlı lizis gerçekleşmişse (kan transfüzyonu gibi) izlenir.
    - Klinikte, intravasküler hemoliz bulguları: Hemoglobinemi, hemoglobünüri, methemalbüminemi, hemosiderinüri, sarılık (konjuge hiperbilirubinemi) ve karakteristik bulgu azalmış serum haptoglobini (serbest hemoglobine bağlanan bir protein) dir.
  - **Ekstravasküler Hemoliz**
    - Sık rastlanır, mononükleer fagositik sistemin dalak, karaciğer ve kemik iliğinde oluşturduğu fagositoz sonucu izlenir.
    - Hemolizin nedeni eritrositlerin intrensik anormallikleri (Hb ve enzimler gibi), membran bozuklukları, ekstrensek nedenlerle oluşan eritrosit antikorları, travma ve dolaşımda bulunan enfeksiyöz ajanlardır.
    - Dalak sıklıkla etkilenmiştir, hafif anormallik ve hasar taşıyan veya sıcak antikorlarla kaplı eritrositler dalak tarafından dolaşımdan uzaklaştırılır.
    - Ağır hasarlı ya da soğuk antikorlar veya kompleman (C3) ile kaplı eritrositler kan dolaşımında ya da karaciğerde yıkılırlar.

Herediter Sferositoz (HS)

- Sıklıkla **otozomal dominant** geçişli, eritrosit membranında **ankrin** denen membran yapısında bozukluk vardır. Bu intrinsik defekt sonucu eritrositlerde sferik görünüm izlenir.
- Eritrosit membranının esneyebilirliğinde kayıp, sonuçta dalaktan geçerken eritrositlerin yıkımı ve klinikte sarılık, anemi, splenomegali gelişimi ile karakterize bir hastalık.
- Eritrositler küçük ve sentral solukluklarında kayıp (sferosit) izlenir.
- Dalakta anlamlı büyüme (500-1000 gr) ve kırmızı pulpada belirgin konjesyon ve eritrofagositoz saptanır.
- Kemik iliğinde normoblastik hiperplazi görülür.
- Araya giren enfeksiyonların tetiği çekmesi sonucu iki tip kriz oluşur:
  - Massif hemoliz ile beraber **hemolitik kriz,**
  - Eritropoezin geçici baskılanması sonucu **aplastik kriz**
- Hiperbilirubinemiye bağlı **safra taşları** görülebilir.



Temel Bilimler 29. soru
Patoloji Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 148

Glukoz-6-Fosfat Dehidrojenaz Yetersizliği

- **X'e bağlı geçen bir hastalıktır.**
- G6PD; eritrositlerin oksidatif hasardan korunması için gerekli olan glutatyonun redüksiyon prosedüründe rol alan, **heksoz monofosfat şantında** yer alan bir enzimdir.
- Ne zaman G6PD enziminde bir eksiklik oluşursa, eritrositlerde oksidatif stres oluşturan durumlarda (enfeksiyonlar, ilaçlar gibi) hemoglobin oksidize ve denatüre olur.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 29

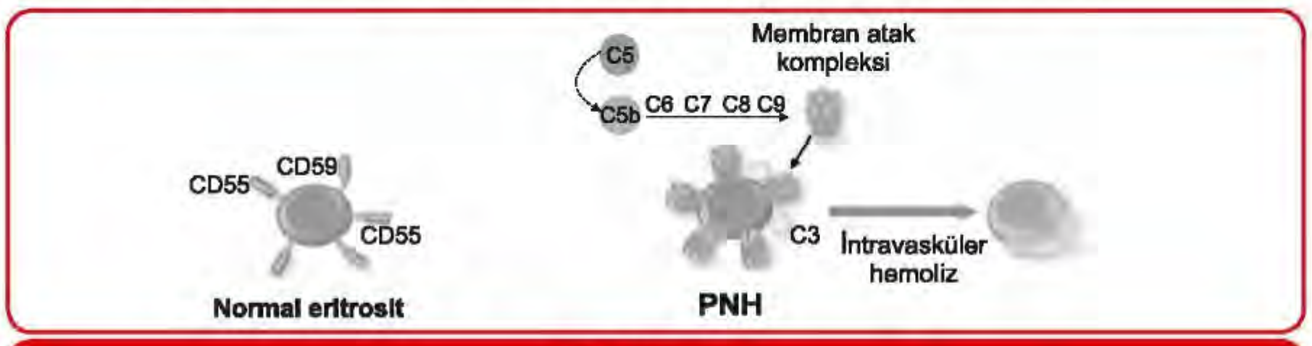
29. Aşağıdakilerden hangisi eritrositlerde oksidan ajanlara karşı korunmada başlıca metabolik yollardan biridir?

A) Pentoz fosfat yolu
B) Glukoneogenez
C) β - Oksidasyon
D) Lipogenez
E) Glikoliz

Doğru Cevap:A

Paroksismal Noktürnal Hemoglobinüri (PNH)

- Hematopoetik kök hücrenin **edinsel** mutasyonu sonucu gelişir **(kalıtsal değildir)**.
- **Triadı:** İntravasküler hemoliz + Pansitopeni + Tromboza yatkınlık
- **Patofizyoloji**
  - ✓ Eritrosit, lökosit ve trombosit membranında **antikompleman etkinliği** olan proteinler **(CD55 ve CD59)** bulunur.
  - ✓ Bu proteinler membrana **glikozil fosfatidil inozitol (GPI) kancalar** ile bağlanır.
  - ✓ PNH'lı hastalarda **PIG A gen mutasyonu** sonucu **GPI kanca eksikliği olur.**
  - ✓ GPI kanca eksikliğinde CD55 ve CD59 proteinleri membrana yerleştirilemez, bu durumda kompleman aktivasyonu engellenmez ve **membran atak kompleksi** sonucu intravasküler hemoliz olur.



PNH patogenez

- **Klinik ve Laboratuvar**
  - ✓ İdrar renginin **sabahleyin koyu** olup **gün içinde açılması** tipik bir bulgudur. (Ancak PNH'da isminin aksine hemoliz sıklıkla paroksismal değil, **devamlıdır**.)
  - ✓ İntravasküler hemolize bağlı **hemoglobinüri, retikülositoz** olur.
    - ➢ Serbest hemoglobin, nitrik oksiti bağlar ve azaltır. Bunun sonucunda karın ağrısı ve vazospazm gelişebilir.
  - ✓ Lökositler ve trombositler de yıkıldığı için **pansitopeni** görülebilir.

> **Pansitopeni ve retikülositoz yapabilen durumlar:**
> • Paroksismal noktürnal hemoglobinüri
> • Hipersplenizm

  - ✓ Trombositlerin intravasküler alanda aktive olmasına bağlı **trombüs** gelişebilir.
    - ➢ **En önemli mortalite** nedeni **trombozlardır,** trombozlar en sık **abdominal venlerde** görülür (Budd-Chiari sendromu vb).
  - ✓ Hastalık ilerleyen dönemlerde **aplastik anemiye ve AML'ye** dönüşebilir.
- **Tanı**
  - ✓ Altın standart yöntem, **akım sitometrisi (flow cytometry)** ile **CD 55** ve **CD 59 eksikliğ**inin gösterilmesidir (FLAER testi).
- **Tedavi**
  - ✓ **Anti C5** monoklonal antikoru olan **ekulizumab** ve **ravulizumab** tedavide kullanılır. Tedavi öncesinde **meningokok aşısı** yapılmalıdır.

Temel Bilimler 29. soru
Dahiliye Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 015

Glukoz 6-Fosfat Dehidrogenaz (G6PD) Eksikliği

- Eritrositlerdeki **en sık** enzim eksikliğidir.
- **X'e** bağlı **resesif** geçer. Sıklıkla erkeklerde hastalığa neden olur.
- G6PD, heksoz monofosfat şantında görev alır ve NADPH sentezinden sorumludur.
- NADPH, eritrositlerin oksidatif hasardan korunmasında çok önemli rol oynar.
- G6PD eksikliğinde **NADPH azalır** ve **eritrositler** oksidatif streslere duyarlı hale gelir.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 30

30. I. Karaciğer dışında pankreas beta hücrelerinde de bulunur.
II. K_m ve V_{max} değeri yüksektir.
III. Glukoz-6-fosfat tarafından allosterik olarak inhibe edilir.
IV. Glukoza ilgisi yüksektir.

Glukokinaz enzimi ile ilgili yukarıdaki ifadelerden hangileri doğrudur?

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

Doğru Cevap:D

DERS NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

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

Temel Bilimler 30. soru
Biyokimya Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 024

Tablo 2-6. Glukokinaz ve heksokinaz enzimlerinin karşılaştırılması

	Glukokinaz	Heksokinaz
Bulunduğu Doku	• Karaciğer ve pankreas β 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

Nota öyle bir tablo koymalısınız ki bütün önermelere net cevap versin.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 31

31. Beş yaşındaki erkek hasta yakın zamanda geçirdiği viral bir enfeksiyon sonrası susama, sık idrara çıkma, iştah artışına rağmen hızlı kilo kaybı şikâyetleriyle kliniğe getiriliyor. Yapılan laboratuvar tetkiklerinde tokluk kan şekerinin 250 mg/dL olduğu, beraberinde idrar strip analizinde keton (+++) olduğu tespit ediliyor.
Bu hastanın <u>en olası</u> tanısı göz önünde bulundurulduğunda, bu hastalığın yağ dokusunda karbonhidrat metabolizmasına etkisi aşağıdakilerden hangisidir?

A) Glukozun GLUT 4 taşıyıcı aracılığı ile hücreye girişinin inhibisyonu
B) Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz enziminin aktivasyonu
C) Glikolizin aktivasyonu
D) Pirüvatın sitrik asit siklusunda oksidasyonunun artması
E) Keton cisimlerinin sentezinin azalması

Doğru Cevap:A

DERS NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

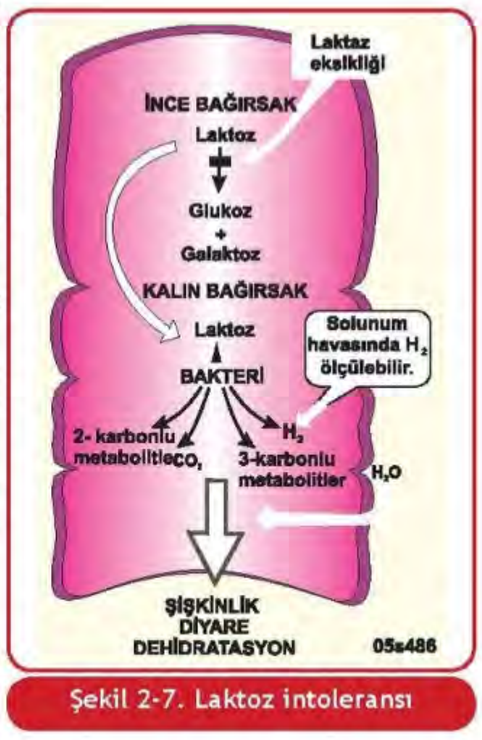
(Bu referanslar; soru kitabı Tüm Tus Soruları, Kamp notlarımız ya da non spesifik slaytlardan DEĞİL, sadece güncel ders notlarımızdan verilmiştir. Bu notları şubelerimizde kolayca edinip, referansları kontrol edebilirsiniz.)

DİSAKKARİTLERİN YIKIMINDA BOZUKLUKLAR

- İnce bağırsaklardan yalnızca monosakkaritler emilebilir. **Disakkaridazların eksikliğinde** sindirim işlemi tamamlanamamış **karbonhidratlar kalın bağırsaklara** geçer.
- Disakkaritlerin bağırsak bakterileri tarafından parçalanması ile ozmotik aktif bileşikler oluşur. Mukoza hücrelerinden su çekilmesi ile **ozmotik diyareye** neden olur (Şekil 2-7).
- Bu karbonhidratlar aynı zamanda kalın bağırsaklarda bakteriler tarafından **fermantasyona** uğrar ve iki karbonlu üç karbonlu ozmotik aktif bileşikler ile CO_2 ve H_2 gazları açığa çıkar.
- Yenidoğan ve çocuklarda disakkaridazların eksiklikleri **"disakkarit intoleransı"** tabloları ile tarif edilmiştir.
- **Dünyada erişkinlerin yarısından fazlasında laktoz intoleransı** vardır.
- **İzomaltaz-sükraz eksikliği** alınan sakkaroza karşı intoleransla sonuçlanır. Sakkarozun diyetten uzaklaştırılması gerekir.

Klinik

Tanı;
- ✓ Her bir **disakkaritle oral tolerans testi** yapılarak ayrı ayrı spesifik enzim eksikliği saptanabilir.
- ✓ **Solunum havasındaki hidrojen gazı** ölçülerek tanı konur.



Şekil 2-7. Laktoz intoleransı

GLUKOZUN HÜCRELERE TAŞINMASI

- **Glukoz hücre içine** direkt olarak giremez, **iki transport mekanizmasından biri ile girebilir**.

1- Kolaylaştırılmış Transport (Tablo 2-4):
- Hücre membranında bulunan bir grup **glukoz taşıyıcı (GLUT)** rol alır.
- Bu taşıyıcıların primer yapıları birbirine benzemekle birlikte, **dokuya özgü** farklılıklar gösterirler.

Temel Bilimler 31. soru
Biyokimya Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 022

Tablo 2-4. Glukozun kolaylaştırılmış transportla taşınması

Glukoz taşıyıcı	Spesifik olduğu doku	Fonksiyonu
GLUT-1	• Eritrosit • Kan-beyin bariyeri • Damar endotel hücreleri • Plasenta	• Bazal glukoz transportu • Glukoz için Km'i düşük
GLUT-2	• Karaciğer • Pankreas • İnce bağırsak • Böbrek proksimal tüp	• Toklukta karaciğerde glukozun hızlı yakalanması • Toklukta pankreas B hücrelerinden insülin salınımı • Bağırsak hücresinden kana glukoz salınımı • Glukoz için Km'i en yüksek • Glukoza ilgisi en düşük, Vmax'ı en yüksek
GLUT-3	• Beyin (nöronlar) • Plasenta	• Glukoza afinitesi en yüksek, Vmax'ı en düşük • Glukoz için Km'i düşük • Glukozun yakalanması ve transportu
GLUT-4	• Yağ dokusu • İskelet ve kalp kası	• İnsülinle uyarılabilen tek taşıyıcı
GLUT-5	• İnce bağırsak • Testis	• Fruktozun bağırsaktan emilimi
GLUT-7	• Karaciğer mikrozomal fraksiyonu	• Endoplazmik retikulumdan serbest glukozun çıkışı

İLGİLİ NOTLAR

Klinik ortanye bir soru. Böyle sorularda analiz yeteneğinizi kullanmanız gerekecektir. Öncelik bu hastanın ön tanısı bulunacak sonrasında bu durumun biyokimyasal mekanizması aranacaktır. Sık idrara çıkma, iştah artışına rağmen hızlı kilo kaybı, laboratuvar tetkiklerinde tokluk kan şekerinin 250 mg/dL olması beraberinde idrar strip analizinde keton (+++) olması bize hastanın olası tanısının diyabet olabileceğini düşündürüyor. O zaman bu kişide insülin defekti söz konusudur. Bu bağlamda soru insülin eksikliğinde ya da yetersizliğinde olası biyokimyasal mekanizmaların bilinip bilinmediğini ölçmektedir. Kas ve yağ dokuda insülin ile uyarılan glukoz taşıyıcının GLUT-4 olduğunun bilinmesi tek başına bu soruyu doğru cevaplamaya yeterlidir.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 31

31. Beş yaşındaki erkek hasta yakın zamanda geçirdiği viral bir enfeksiyon sonrası susama, sık idrara çıkma, iştah artışına rağmen hızlı kilo kaybı şikâyetleriyle kliniğe getiriliyor. Yapılan laboratuvar tetkiklerinde tokluk kan şekerinin 250 mg/dL olduğu, beraberinde idrar strip analizinde keton (+++) olduğu tespit ediliyor.
Bu hastanın <u>en olası</u> tanısı göz önünde bulundurulduğunda, bu hastalığın yağ dokusunda karbonhidrat metabolizmasına etkisi aşağıdakilerden hangisidir?

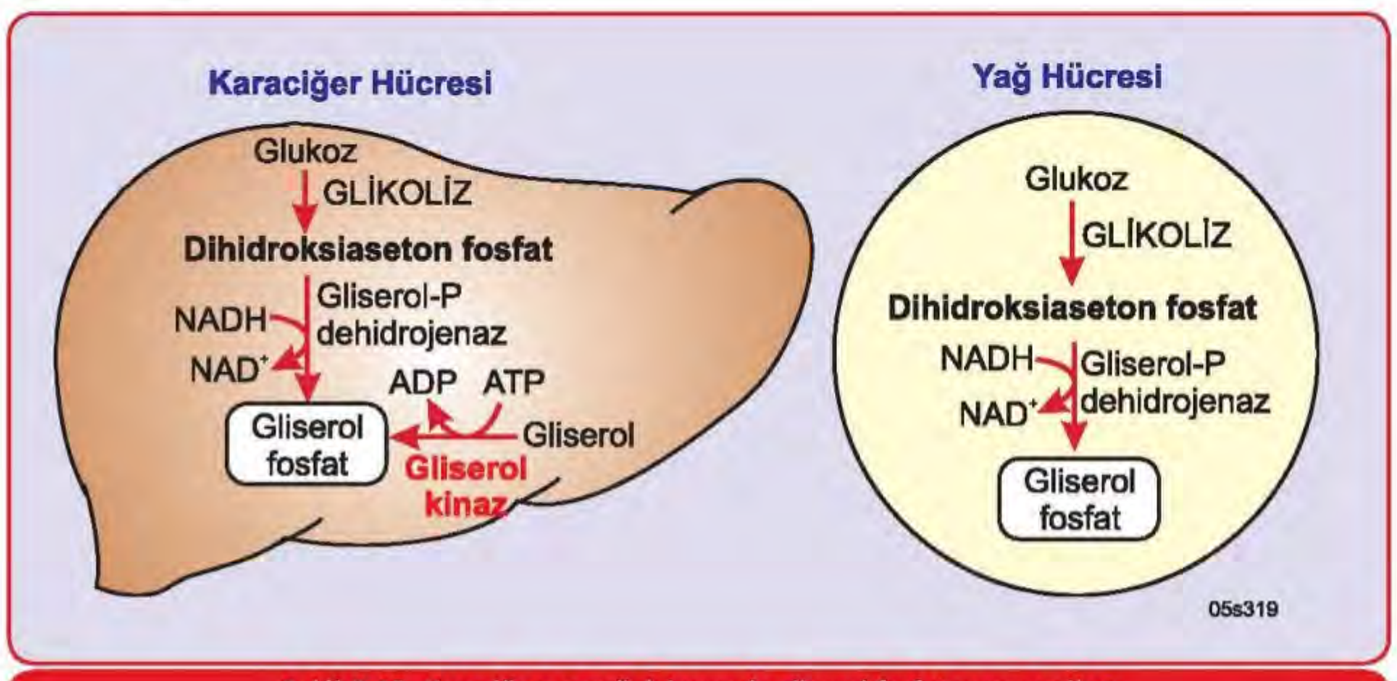
A) Glukozun GLUT 4 taşıyıcı aracılığı ile hücreye girişinin inhibisyonu
B) Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz enziminin aktivasyonu
C) Glikolizin aktivasyonu
D) Pirüvatın sitrik asit siklusunda oksidasyonunun artması
E) Keton cisimlerinin sentezinin azalması

Doğru Cevap:A

Temel Bilimler 31. soru
Biyokimya Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 079

79

- Yağ hücreleri, glukozu ancak insülin varlığında çalışan GLUT-4 ile hücre içine alabilir.
  - ✓ Dolayısıyla **insülin az olduğunda yağ hücreleri**nin gliserol fosfat sentezleme yetenekleri kısıtlanır ve bu hücreler **triaçilgliserol üretemezler**.
- **Gliseroneogenez** glukoneogeneze benzeyen bir yol olup, gliserol-3-fosfatın elde edilmesidir.
  - ✓ **Tokluk** durumunda, gliseroneogenez **yağ dokusunda** aktiftir.
  - ✓ **Açlık** durumunda ise **karaciğer**, yağ asitlerinin bağlanabileceği ve triaçilgliserol sentezi için gerekli olan gliserol- 3-fosfatın %65'ini tek başına sağlar.
  - ✓ **Kortizol** karaciğerde **gliseroneogenezi indükleyen bir hormondur**. **Bunu** gliseroneogenez yolunda önemli ve düzenleyici bir enzim olan **fosfoenol pirüvat karboksikinaz geninin çalışmasını artırarak yapar**. Kortizol adipositlerde karaciğere göre ters etki yapar.
  - ✓ **Tiyazolidindion** ve **rosiglitazon** tipi ilaçlar insüline direnç durumunda kullanılan ilaçlardandır.
  - ✓ Bu ilaçlar **adipositlerdeki fosfoenol pirüvat karboksikinaz genini indükleyerek gliseroneogenezi aktive eder** ve trigliserit sentezlenmesini sağlar.



Şekil 3-15. Karaciğer ve yağ dokusunda gliserol fosfat yapım yolları

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 <u>hiçbir şekilde helal etmeyeceğini</u> ve bir çeşit "hırsızlık" yoluyla elde edilen yayınımızın <u>fayda etmemesini gönülden dilediklerini</u> açıkça deklare etmektedir.

Bu esere <u>gerçekten ihtiyacı olan öğrenci arkadaşlarımızın</u>; 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

Orijinal Soru: Temel Bilimler 31

31. Beş yaşındaki erkek hasta yakın zamanda geçirdiği viral bir enfeksiyon sonrası susama, sık idrara çıkma, iştah artışına rağmen hızlı kilo kaybı şikâyetleriyle kliniğe getiriliyor. Yapılan laboratuvar tetkiklerinde tokluk kan şekerinin 250 mg/dL olduğu, beraberinde idrar strip analizinde keton (+++) olduğu tespit ediliyor.
Bu hastanın <u>en olası</u> tanısı göz önünde bulundurulduğunda, bu hastalığın yağ dokusunda karbonhidrat metabolizmasına etkisi aşağıdakilerden hangisidir?

A) Glukozun GLUT 4 taşıyıcı aracılığı ile hücreye girişinin inhibisyonu
B) Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz enziminin aktivasyonu
C) Glikolizin aktivasyonu
D) Pirüvatın sitrik asit siklusunda oksidasyonunun artması
E) Keton cisimlerinin sentezinin azalması

Doğru Cevap:A

Soru diyabet yani insülin eksikliğinin biyokimyasal sonuçlarını sorgulamaktadır. Tablo da ona gayet açık ve net bir şekilde cevap vermektedir. Her bir seçeneğin karşılığı tabloda görülecektir.

İnsülin salınımını azaltan faktörler:

- İnsülin sentez ve salınımı, **açlık** ve **travma periyodu** boyunca azaltılır. Bu etkiler başlıca **epinefrin aracılığı ile** sağlanır.
- Epinefrin;
  - ✓ **Stres, travma** ve **ağır egzersiz** sonucu **adrenal medulladan** salgılanır.
  - ✓ Epinefrin karaciğerden glukoz, yağ dokusundan yağ asidleri gibi enerji veren yakıtların hızlı bir şekilde mobilizasyonuna neden olur.
  - ✓ Aynı zamanda epinefrin, glukozla uyarılan **insülin salınım yolunu iptal edebilir**.
- Langerhans adacıklarının **delta** hücrelerinden salgılanan **somatostatin, insülin** ve **glukagon** salgılanması üzerine güçlü bir inhibitördür.
- Norepinefrin gibi **α-adrenerjik** nörotransimitterler, **α2-adrenerjik** reseptör **aracılığı ile** salgıyı inhibe ederler.
- **Diazoksit, vinblastin, kolşisin, fenitoin, β-blokörler, kalsiyum kanal blokörleri** gibi bazı ilaçlar insülin

Temel Bilimler 31. soru
Biyokimya Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 302

Tablo 8-4. İnsülinin etki ettiği metabolik yollar

İnsülinle hızlanan anabolik olaylar (= Glukagon ile yavaşlayan olaylar)	İnsülin ile yavaşlayan katabolik olaylar (= Glukagon ile hızlanan olaylar)
• Glikoliz • Glikojen sentezi • Karaciğerde yağ asit sentezi • Yağ dokusunda yağ asit sentezi • Yağ dokusuna glukoz girişi • Yağ dokusunda triaçilgliserollerin depolanması • Kolesterol sentezi • Kas ve karaciğerde protein sentezi • DNA ve RNA sentezi • Büyüme	• Glikoneojenez • Glikojenoliz • Karaciğerde yağ asit yıkımı • Yağ dokusunda lipoliz • Karaciğerden kana serbest glukoz çıkışı • Yağ dokusunda triaçilgliserollerin yıkımı • Karnitin mekiği ile yağ asitlerin mitokondriye taşınması • Protein yıkımı • Karaciğerde keton cisimlerinin sentezi

Tablo 8-5. İnsülinin etki ettiği başlıca enzimler

İnsülinin etkinliğini arttırdığı enzimler (Glukagonla inhibe olan enzimler)	İnsülinin etkinliğini azalttığı enzimler (Glukagonla aktive olan enzimler)
• Glikojen sentaz • Pirüvat dehidrojenaz • Glukokinaz • Fosfofruktokinaz-1 • Fosfofruktokinaz-2 • Pirüvat kinaz • Glukoz-6-fosfat dehidrojenaz • Asetil-KoA karboksilaz • HMG-KoA redüktaz • Lipoprotein lipaz • Gliserol fosfat açiltransferaz • MAP kinaz • Fosfoprotein fosfataz • Fosfodiesteraz • Sitrat liyaz	• Glikojen fosforilaz • Pirüvat karboksilaz • PEP karboksikinaz • Fruktoz-1, 6-bifosfataz • Fruktoz-2, 6-bifosfataz • Glukoz-6-fosfataz • Hormon sensitif lipaz • Karnitin açiltransferaz • Protein kinaz A • Fosforilaz kinaz • HMG-KoA sentaz (mitokondriyal izoenzim)

Orijinal Soru: Temel Bilimler 32

32. Aşağıdakilerden hangisinin yapısında adenozin bulunur?

A) Piridoksal fosfat
B) Koenzim A
C) Askorbat
D) Biotin
E) Lipoik asit

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 32. soru
Biyokimya Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 037

Asetil-KoA'nın yapı taşı olan **koenzim A'nın bileşenleri**

1. **β-merkaptoetilamin**
2. **Riboz-3-fosfat**
3. **Adenin**
4. **Pantotenik asit**
5. **Pirofosfat**

- **Krebs döngüsü** süksinat dehidrojenaz basamağı hariç, tamamen mitokondri **matriksinde yer alır**.
- **Süksinat DH** ise mitokondri **iç zarda** bulunur.

AEROBİK GLİKOLİZİN SON ÜRÜNÜ OLAN PİRÜVATIN OKSİDATİF DEKARBOKSİLASYONU

- Glukozun, glikoliz ile pirüvata yıkımı sitozolde gerçekleşir. Pirüvat DH enzim kompleksi mitokondri içerisinde bulunduğundan **pirüvat**, mitokondri **iç zardan hidrojen iyonları ile** birlikte **simport olarak** mitokondri **matriksine alınır.**

- Bu taşıyıcı sistem, **etilmaleimit** ve **hidroksisinnamat** tarafından inhibe edilir.

- **Pirüvat dehidrojenaz enzim kompleksi;**
  - ✓ **TCA döngüsünün** direkt bir **enzimi değil**dir, ancak bu yolun **düzenleyici** enzimleri arasında kabul edilir (Şekil 2-18).
  - ✓ **Mitokondri matriksinde** yerleşmiş bir multienzim kompleksidir.
  - ✓ Bu kompleks aerobik glikolizin son ürünü olan **pirüvatı, irreversibl** olarak **asetil-KoA'ya çevirir**. Reaksiyonun tek yönlü olması glukoneogenezde asetil-KoA'dan neden glukoz oluşmadığını açıklar.
  - ✓ **Üç enzimden** oluşan multimoleküler bir yapıdır:
    - **Pirüvat dekarboksilaz**
    - **Dihidrolipoil transasetilaz**
    - **Dihidrolipoil dehidrojenaz** (Şekil 2-21)

- **Pirüvat dehidrojenaz** enzim **kompleksi** ve **sitrik asit döngüsünde** rol oynayan beş koenzim:
  1. **Tiyamin (Tiyamin pirofosfat)**
  2. **Riboflavin (FAD)**
  3. **Niasin (NAD)**
  4. **Pantotenik asit (koenzim A)**
  5. **Lipoik asit**

- **Dikloroasetat, pirüvat dehidrojenaz kinaz enzimini inhibe ederek** pirüvat dehidrojenazın fosforilasyonunu engeller. Böylece **pirüvat dehidrojenaz aktive olur**.

İLGİLİ NOTLAR

Metin içerisinde koenzim A'nın yapısında bulunanları görüyoruz.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 32

32. Aşağıdakilerden hangisinin yapısında adenozin bulunur?

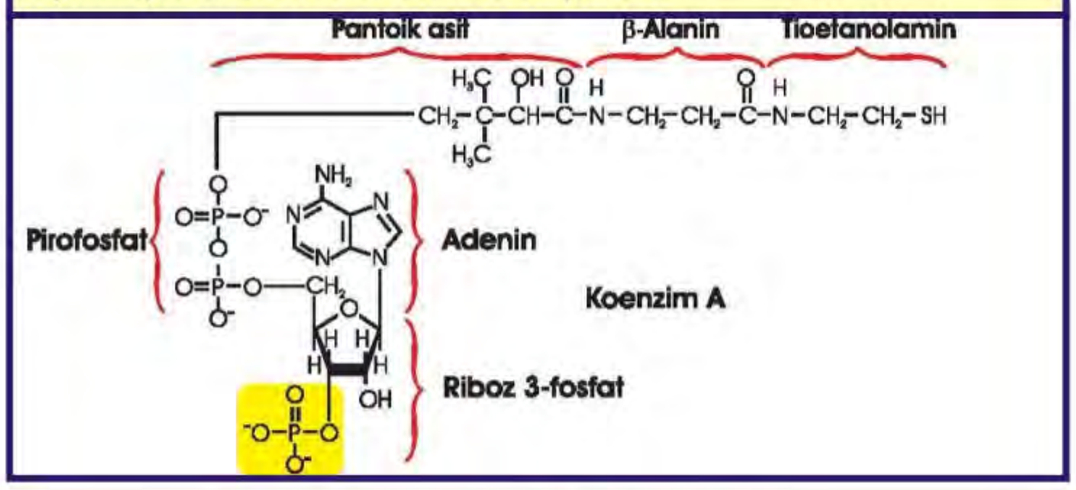
A) Piridoksal fosfat
B) Koenzim A
C) Askorbat
D) Biotin
E) Lipoik asit

Doğru Cevap:B

PANTOTENİK ASİT

Pantotenat
ATP → ADP
4-fosfopantotenat
ATP + Sistein → ADP + P_i
4-fosfopantotenil sistein
→ CO_2
4-fosfopantotein → ACP
ATP → PP_i
Defosfo-koenzim A
ATP

Temel Bilimler 32. soru
Biyokimya Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 260



Şekil 7-4. Pantotenik asitten KoA'nın sentezi

- **Pantotenik asit;**
  - ✓ Açil gruplarının taşınmasını sağlayan **koenzim A'nın bir bileşenidir** (Şekil 7-4).
    - Koenzim A, açil gruplarını taşıyan bir **tiyol grubu içerir**.
    - Bu yapılara örnekler; **süksinil-KoA, yağ açil-KoA** ve **asetil-KoA'dır**.
  - ✓ **Yağ asit sentetazın** açil taşıyıcı protein bölgesinin de yapısal **bileşenidir.**
  - ✓ **Yağ asit sentezi** ve yağ asitlerinin **yıkımında** gerekli olan bir vitamindir.
  - ✓ Ayrıca **α-ketoasitlerin oksidatif dekarboksilasyon r**eaksiyonlarında görev alan beş koenzimden biridir.
- **Koenzim A sentezine katılan** amino asit **sistein**dir.
- **Koenzim A, AMP türevidir.**

FLASH BACK

Sisteinden sentezlenenler...

- **Sistin**
- **Koenzim A**
- **Taurin**
- **Glutayon**

FLASH BACK

β-Alanin içerenler!..

- **Pantotenik asit**
- **Koenzim A**
- **Açil taşıyıcı protein**
- **Karnozin**
- **Anserin**

Şekilde Koenzim A'nın yapısında bulunan (adenin, riboz 3-fosfat, pirofosfat, pantotenik asit ve beta merkaptoetilamin) görüyoruz. Peki soru kökünde yapısında adenozin bulunan diyor. Adenozin nedir biliyor muyuz? Onu da aşağıdaki Nükleik asitler başlığı altındaki tabloda göreceğiz.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 32

32. Aşağıdakilerden hangisinin yapısında adenozin bulunur?

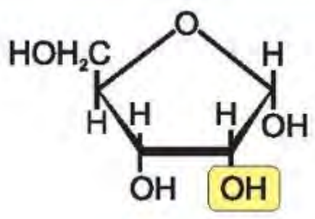
A) Piridoksal fosfat
B) Koenzim A
C) Askorbat
D) Biotin
E) Lipoik asit

Doğru Cevap:B

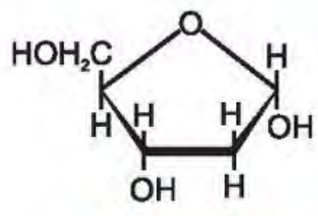
212 Temel Bilimler 32. soru
Biyokimya Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 212

Tablo 6-1. Nükleozit ve Nükleotitlerin isimlendirilmeleri

Baz	Nükleozid (Baz+Şeker)	Nükleotid (Baz+Şeker+Fosfat)
Adenin	Adenozin Deoksiadenozin	Adenilat Deoksiadenilat
Guanin	Guanozin Deoksiguanozin	Guanilat Deoksiguanilat
Hipoksantin	İnozin	İnozin monofosfat
Sitozin	Sitidin Deoksisitidin	Sitidilat Deoksisitidilat
Urasil	Üridin	Üridilat
Timin	Deoksitimidin (Timidin)	Deoksitimidilat (Timidilat)



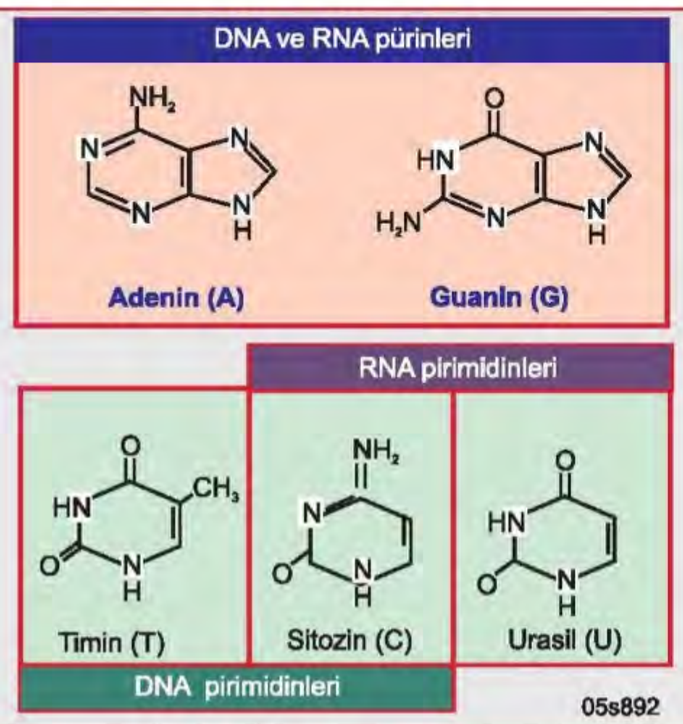
Riboz (RNA'da)



Deoksiriboz (DNA'da)

✓ **RNA'da riboz bulunması RNA'nın daha dayanıksız olmasına neden olur.**

- **Pürin bazları DNA** ve **RNA** için ayırım göstermez:
  - ✓ **Adenin** (A)
  - ✓ **Guanin** (G)
- **Pirimidin bazları:**
  - ✓ **Timin** (T) sadece **DNA**'da
  - ✓ **Urasil** (U) sadece **RNA**'da
  - ✓ **Sitozin** (C) hem **DNA** hem de **RNA**'da bulunur (Şekil 6-2).



Şekil 6-2. Pürin ve pirimidin nükleotitleri

Adenozin= Bir pürin bazı olan adenin ile beş karbonlu şeker olan ribozdan oluştuğunu da buradan kaptık mı, geriye sadece bütün bilgileri birleştirmek kalıyor.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 33

33. Aşağıdaki bozukluklardan hangisinde hiperürisemi ve/veya gut hastalığı görülmesi <u>en az olasıdır</u>?

A) PRPP sentetaz aktivitesinde artma
B) Hipoksantin-guanin fosforibozil transferaz eksikliği
C) Glukoz-6-fosfataz eksikliği
D) Organik asitlerin aşırı yapımı
E) Adenozin deaminaz eksikliği

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.)

AMP ve GMP sentezi

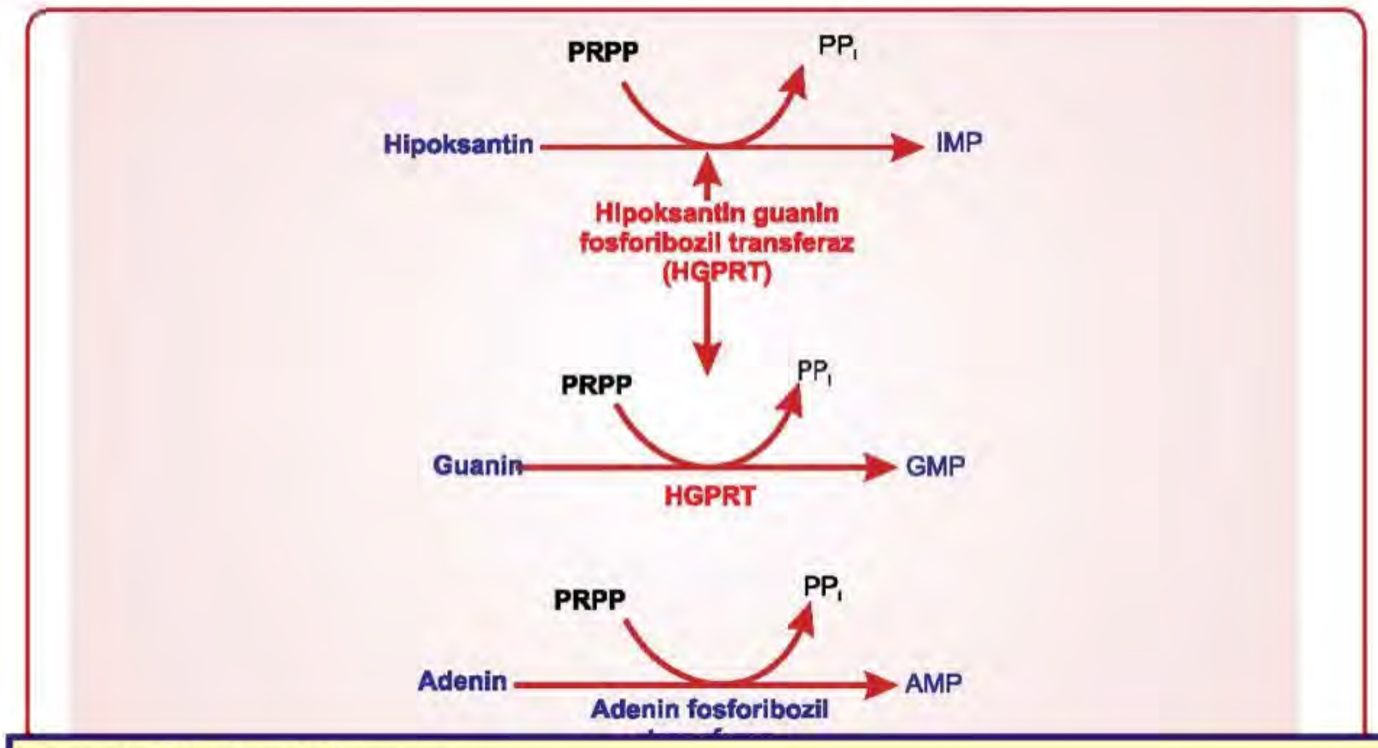
- ✓ İMP'den **AMP sentezlenirken** azot kaynağı olarak **Aspartat** ve enerji kaynağı olarak da **GTP** kullanılır.
- ✓ AMP sentezi esnasında **adenilosüksinat** denilen bir ara ürün oluşur.
- ✓ İMP'den **GMP sentezi için** enerji kaynağı olarak **ATP**, azot kaynağı olarak **Glutamin** kullanılır.
- ✓ GMP sentezi esnasında **ksantin monofosfat** denilen bir ara ürün olur.

FLASH BACK

- ✓ **Fumarat oluşumunu katalizleyen enzimler:**
  - **Süksinat dehidrojenaz**
  - **Arjininosüksinat liyaz**
  - **Adenilosüksinat liyaz**

Pürin Sentezi İçin Yan Yollar (Pürin Kurtar Yolu)

- Hücresel nükleik asitlerin normal turnover'ı sonucu ortaya çıkan pürinler yıkılmak üzere iken tekrar nükleozit monofosfatlara dönüşebilirler ve vücutta kullanılabilirler. Bu pürinlerin sentezinde **"yan yol"**dur. Bu yola **salvaj** veya **kurtarma yolu** da denilir.
- Bu yol özellikle **beyin dokusu** için önemlidir.
- Yan yolda iki enzim görev yapar:
  - ✓ **Adenin fosforibozil transferaz** (APRT)
  - ✓ **Hipoksantin-guanin fosforibozil transferaz (HGPRT)** (Şekil 6-6).
    - Her iki enzim de riboz -5-fosfat grubunu PRPP'den alırlar.



Temel Bilimler 33. soru
Biyokimya Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 215

Lesch-Nyhan Sendromu

- ✓ X'e bağlı kalıtılır.
- ✓ HGPRT enzimi yok.
- ✓ IMP ve GMP seviyeleri azalır.
- ✓ PRPP artar.
- ✓ Hiperürisemi olur.
- ✓ Zeka geriliği gözlenir.
- ✓ Nörolojik belirtiler gözlenir.
- ✓ Kendi kendine zarar verme (self mutilasyon) vardır.
- ✓ Tdv → Allopurinol ve kemik iliği transplantasyonu

İLGİLİ NOTLAR

Hiperürisemi nedenlerinden birisini buradan yakaladık.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 33

33. Aşağıdaki bozukluklardan hangisinde hiperürisemi ve/veya gut hastalığı görülmesi <u>en az olasıdır</u>?

A) PRPP sentetaz aktivitesinde artma
B) Hipoksantin-guanin fosforibozil transferaz eksikliği
C) Glukoz-6-fosfataz eksikliği
D) Organik asitlerin aşırı yapımı
E) Adenozin deaminaz eksikliği

Doğru Cevap:E

PRPP sentetaz aktivitesinin artışı ile görülen GUT ve glukoz 6-fosfataz eksikliğindeki von Gierke de burada

Temel Bilimler 33. soru
Biyokimya Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 217

Hiperürisemi nedenleri

1- Gut Hastalığı

- Gut, kanda üratların (hiperürisemi) ve idrarda ürik asidin arttığı kalıtsal veya kazanılmış olabilen bir grup hastalıktır.
- Klinik semptomlar üratların biyolojik sıvılarda düşük çözünürlüğüne bağlıdır.
- Üratlar bir solüsyonda yüksek konsantrasyonda bulunduğu zaman hızla **monosodyum ürat monohidratı** oluştururlar.
- **Tofüs** olarak bilinen kristallerin eklemler ve etrafında çökelmesi dokuda **steril bir inflamasyon** gelişir.
- Bu reaksiyon ağrı, kızarıklık, şişlik ve ısı artışına neden olur.
- Hastalık akut ataklar şeklinde gider ve özellikle **ayak baş parmağı metatarsofalengeal eklemi** tutulur.
- Tofüsler aynı zamanda subkutan dokuda, kartilajda örneğin kulakta, kemikte ve böbreklerde de oluşur. Sıklıkla böbreklerde ürat taşları (ürolityazis) gelişir.
- **Primer gut:** Genellikle **erkeklerde** görülen genetik geçişli bir hastalıktır. Kadın, çocuk ve adölesanlarda oldukça nadirdir.
  - ✓ Primer gut fazla üretime, eksik atılıma veya her ikisine bağlı olabilir.
  - ✓ **Primer renal gutta** problem ürik asit transportundaki renal tübüler defekte bağlı olarak düşük ürik asit atılım hızıdır.
  - ✓ **Primer metabolik gutta** ise problem fazla üretimdedir.
    - **PRPP fazla üretimi**: Gut hastalığı olan çoğu hiperürisemik hastada hastalık nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte, hiperüriseminin nedeninin, PRPP'ın aşırı üretimine bağlı olması muhtemeldir.
    - Bu durumun, **PRPP sentetaz enziminde** görülen, X'e bağlı olarak kalıtılan **bir mutasyona** bağlı olarak **aşırı kontrolsüz çalışması**ndan kaynaklandığı düşünülmektedir.

Temel Bilimler 33. soru
Biyokimya Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 217

2- Von Gierke:



- ✓ **Glukoz-6-fosfataz eksikliğine** bağlı olarak **hiperürisemi** görülür.
- ✓ Bu hastalarda glukoneogenezin son enzimi olan glukoz-6-fosfataz olmadığından laktik asit değerlendirilemez ve **laktat düzeyleri artar**.
- ✓ Artan **laktik asit**, tübüler sekresyonu azaltarak, **ürik asidin renal klirensini azaltır**.
- ✓ Glukoz-6-fosfataz eksikliğinde, hücrede artan glukoz-6-fosfat, **pentoz fosfat yoluna** girişi arttırır.
- ✓ Bu durum **Riboz-5-fosfatın** ve **pürin nükleotit sentezinin** artmasına yol açar. Dolayısıyla pürinlerin yıkım ürünü olan **ürik asitte** artar.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 33

33. Aşağıdaki bozukluklardan hangisinde hiperürisemi ve/veya gut hastalığı görülmesi <u>en az olasıdır</u>?

A) PRPP sentetaz aktivitesinde artma
B) Hipoksantin-guanin fosforibozil transferaz eksikliği
C) Glukoz-6-fosfataz eksikliği
D) Organik asitlerin aşırı yapımı
E) Adenozin deaminaz eksikliği

Doğru Cevap:E

Temel Bilimler 33. soru
Biyokimya Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 218

3- İV fruktoz uygulanması veya besinlerle fazla fruktoz alımı

4- Atılım bozuklukları:

- ✓ Üratın renal atılımı kompleks bir süreçtir ve glomerüler filtrasyon, tübüler reabsorbsiyon ve tübüler sekresyonu içerir.
- ✓ İdrarda izlenen ürat genelde tübüler sekresyonla atılan ürattır.
- ✓ Organik asitlerin **fazla üretimide** ürik asidin yüksekliğ**ine yol açar.**
- ✓ **Laktat, asetoasetat ve β-OH bütirat, ürik asidin böbrek tübüllerinden sekresyonu için yarışırlar**.
- ✓ Laktik asidemi, glukoz-6-fosfataz eksikliğinde, alkol toksisitesinde, ketonemi ve ketonüride, tedavi edilmemiş diyabet, açlık ve diğer bazı nedenlere bağlı olarak oluşur. Sonuçta bu tip durumlarda hiperürisemi gelişebilir.

Hiperürisemi ve Gut Tedavisinde Kullanılan İlaçlar:

Kolşisin:

- **Mikrotübülleri depolimerize eder**.
- Ağrının giderilmesinde ve atakların azaltılmasında etkilidir.

Allopurinol:

- **Hipoksantin analoğu**dur.
- **Ksantin oksidazı inhibe eder.**
- Ksantin ve **ürik asit oluşumunu azaltır**.

Febuksostat:

- Ksantin oksidazı inhibe **eder**.

Probenesit ve Sülfinpirazon:

- **Ürik asit atılımını** artırırlar.
- Hiperürisemi regülasyonunda, **tofüslerin** oluşumunun **engellenmesinde** ve oluşmuş tofüslerin **rezolüsyonunda** önemlidirler.

Rasburikaz:

- Diğer memelilerden farklı olarak, ürik asidi suda çözünen allantoine çeviren **ürat oksidaz** (ürikaz) enzimi **insanda yoktur**.
- **Tümör lizis sendromu tedavisinde** rekombinan **ürat oksidaz (rasburikaz)** kullanılır.

✓ **Ürik asitin ölçümünde** klasik yöntem, üratın alkali ortamda **fosfotungustik** ile reaksiyonudur.

Adenozin Deaminaz (ADA) ve Pürin Nükleozit Fosforilaz (PNP) Eksikliği

- Her iki hastalık da **otozomal resesif** kalıtılır.
- ADA eksikliğinde; hücresel ve hümoral immünite bozulur **(T ve B lenfosit fonksiyonu)** ve ağır **kombine immün yetmezlik** tablosu ortaya çıkar.
- **ADA** eksikliğinde, T-lenfositlerde **dATP** 50-100 kat artar.
- **PNP** eksikliğinde ise **dGTP artışı** izlenir.
- dATP ve dGTP **ribonükleotit redüktazı inhibe eder** ve diğer deoksiribonükleotitlerin (dCTP vb.) oluşumunu engeller. DNA sentezi ve hücre bölünmesi engellenir.
- **Pentostatin** (2-deoksikoformisin), **adenozin deaminaz** enzimini **inhibe** ederek etki gösteren kemoterapötik ajandır.
- **PNP eksikliğinde** sadece **T lenfosit bozukluğu** görülür.
  - ✓ Hastalarda **hücresel bağışıklık** bozulur ve sık tekrarlayan infeksiyonlar görülür.
  - ✓ PNP eksikliğinde genellikle **hipoürisemi** ve **hipoürikozüri** görülür.
  - ✓ Hastalarda inozin, guanozin, deoksiinozin ve deoksiguanozinin idrarla atılımları artmıştır.

Hiperürisemi yapan bir diğer nedenin de organik asidemiler olduğu açıkça görülmektedir. Geriye seçenekleri eleyerek doğru cevaba ulaşmak kalıyor. Ayrıca doğru cevap olarak verilen adenozin deaminaz enzimi pürin nükleotidlerinin yıkımında kullanılır. Eksikliğinde hiperürisemi mümkün değildir. İmmün yetmezlikler olacağı bilgisi de bu sayfada görülecektir.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 34

34. I. Seruloplazmin
II. C-reaktif protein
III. Haptoglobin
IV. Transferrin

Yukarıdaki proteinlerden hangileri serum protein elektroforezinde alfa-2 bandına göç eder?

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

Doğru Cevap:C

DERS NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

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

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, artısı nöral tüp defekti
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.

Temel Bilimler 34. soru
Biyokimya Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 194

- ✓ **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

Yine **tek bir tablo** ile yine **tüm seçenekleri** açıklayabilmişiz…

Orijinal Soru: Temel Bilimler 35

35. Transplasental geçişi ve opsonizasyon özelliği olmayan, kompleman fiksasyonunda yer almayan, monomerik yapıda ve H zincir yapısı epsilon (ε) ile gösterilen immünoglobulin (Ig) aşağıdakilerden hangisidir?

A) IgA
B) IgD
C) IgG
D) IgE
E) IgM

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.)

Opsonizasyon:

- **İmmünglobülin G** moleküllerinin CH3 kangalları, fagositlerdeki ilgili reseptörlerce **(FcγR)** tanınan bölgelerdir. Böylece bakteri ve mantarların opsonize edilmelerini sağlar. **IgG, opsonin** özelliği gösteren tek antikordur. İzotiplerine yönelik olarak fagositlerde bulunan üç farklı FcγR tanımlanmıştır. FC reseptörleri ve fonksiyonları aşağıdaki tabloda özetlenmiştir:

Fc Reseptörleri ve Bağlanmaları

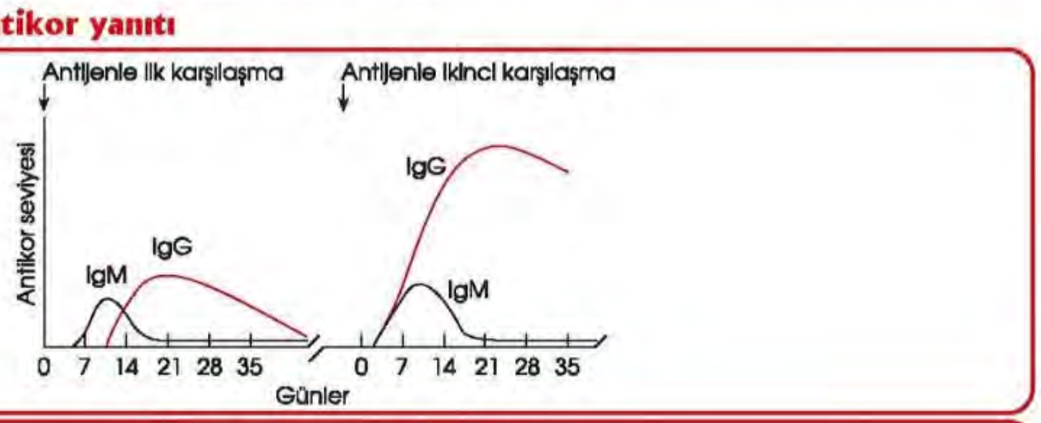
İsim	Subklas bağlanma	Ekspresyon
FcγRI (C464)	IgG 1/3/4	Monositler/Makrofajlar Nötrofil/Dendritik hücre/Mast hücreleri
FcγRIIA (CD32a)	IgG 1/2/3/4 IgG 1/(2)/3/4	Monositler/Makrofajlar Nötrofil/Dendritik hücre/Bazofil/Mast hücreleri/Eozinofil
FcγRIIB (CD32b)	IgG 1/(2)/3/4	B hücre/Dendritik hücre/Mast Hücre/Bazofil
FcγRIIC (CD32c)	IgG 1/(2)/3/4	NK hücreler/ Monositler/Makrofajlar/Nötrofil/
Fcγ RIIIA	IgG 1/(2)/3/4	NK hücreler Monositler/Makrofajlar
Fcγ RIIIB (CD16b)	IgG 1/3/4	Nötrofil/Eozinofil/Bazofil

Temel Bilimler 35. soru
Mikrobiyoloji Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 331

Fcα/μR	IgM ve IgA	Germinal merkez B hücre Foliküler dendritik hücre Mast hücre/Bazofil
FceR1	IgE	Bazofil / Mast hücresi
FcεRII (CD23)	IgE	B hücreler ve makrofaj
FcRn	IgG 1/2/3/4	~~Monosit / Makrofaj~~ Nötrofil / Dandritik hücre/Endotelyum/Sinzityotrofoblast
PIgR	pIgA	Mukozal epitelyum

- **İmmünglobülin M** komplemanın klasik yolunu, **IgA** ise alternatif yolunu aktive ederek **C3b oluşmasına** ve böylece dolaylı olarak C3b aracılı opsonizasyona aracılık eder.

Primer ve sekonder antikor yanıtı



Primer ve sekonder immün yanıt

	Birincil Yanıt	İkincil Yanıt
Aşılama sonrası bekleme	Genellikle 5-10 gün	Genellikle 1-3 gün
Tepe Yanıtı	Küçük	Büyük
Antikor İzotipi	Genellikle IgM>IgG	IgG'de kısmi artış ve bazı durumlarda IgA veya IgE de görülebilir (izotip dönüşümü).
Antikor Afinitesi	Düşük	Daha yüksek (afinite olgunlaşması mevcut)

İLGİLİ NOTLAR

e/epsilon zincir burada

Orijinal Soru: Temel Bilimler 35

35. Transplasental geçişi ve opsonizasyon özelliği olmayan, kompleman fiksasyonunda yer almayan, monomerik yapıda ve H zincir yapısı epsilon (ε) ile gösterilen immünoglobulin (Ig) aşağıdakilerden hangisidir?

A) IgA
B) IgD
C) IgG
D) IgE
E) IgM

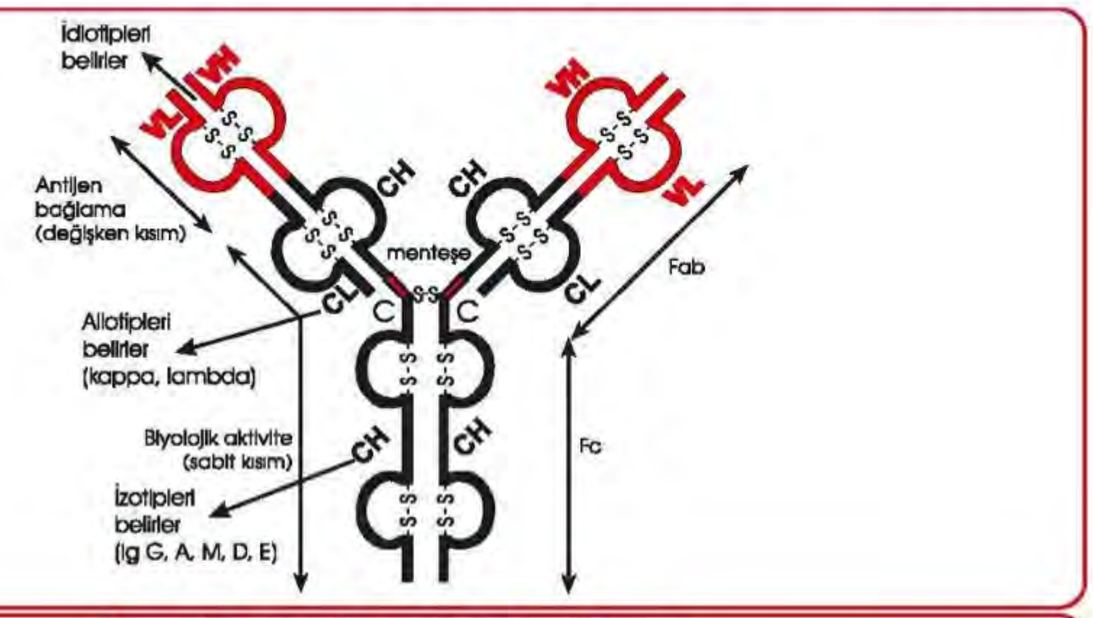
Doğru Cevap:D

IgE'nin opsonin ve kompleman aktivasyonu görevi olmadığı bilgisi burada

ANTİKOR

GENEL ÖZELLİKLER

- Antikorlar kanda gamma-globülin fraksiyonunda yer alırlar. Kendilerini uyaran antijenlere karşı özgül tepkime veren **glikoprotein yapısında** maddelerdir. **Y harfi** şeklinde birbirinin aynı **iki hafif (L)** ve **iki ağır (H)** zincirden oluşan bir yapıdır. Hafif zincirler ya **kappa** ya da **lambda** yapısındadır. **Ağır zincirler** ise alfa, gamma, mü, epsilon ve delta zincirlerinden oluşabilir. Bu yapılarda **değişken** ve **sabit** bölgeler ayrılabilir. Antikorlar **ağır zincirlerinin yapısına** göre sınıflandırılırlar **(izotip).**
- **Değişken** bölgeler antijenin bağlandığı **özgül bölgeleri** oluştururken **sabit bölgeler kompleman** etkinleşmesinde ve **hücre yüzey** reseptörlerine **bağlanmada görev alır.**
- Antikorların **özgüllüğü** bu değişken bölgeler üzerindeki **çok değişken (hipervariabl) bölgelerce sağlanır.**



İmmün Globulinin Sabit ve Değişken Bölgeleri

- Beş farklı immünglobülin tanımlanmıştır **(IgG,A,M,D,E)**. Bu sıralama aynı zamanda **serumdaki miktarlarına göre çoktan aza doğru** bir sıralamayı da belirler.
- IgG, IgD ve IgE mutlaka **monomer (tekli)** olarak bulunur.
- **IgA** serumda monomer ve salgıda **dimer (ikili)**, IgM ise monomer, **pentamer** (beşli) ve hegzamer (altılı) olarak bulunabilir.
- **Dimer** ve **pentamer** olan immün globülinlerde Y şeklindeki moleküller birbirlerine **J zinciri** ile bağlanırlar.
- İmmünglobülinler **izotip, allotip** ve **idiyotip** olarak alt grublara ayrılır.
- **İzotipler** antikorun sabit kısmındaki amino asit farklılaşmasıdır. **İzotipleri belirleyen H (ağır) zincirdir.** Beş immünglobülin sınıfı (G, A, M, D, E)
- **Allotipler** immünglobülinlerin kişide immünglobülin molekülünde allotiple
- **İdiyotipler** hipervariabl bölgede, özgün amino asitler tarafından oluşmuş antijen belirliyicileridir. Sabit bölgesi aynı, değişken bölgesi farklı olan antikorlar birbirlerinin idiyotipleridir. Yani **idiotipleri hafif** ve **ağır zincirin değişken bölgeleri (**sırasıyla **VL ve VH)** belirler. Buna göre her bir etkene yönelik olarak oluşan immünglobülinler örneğin suçiçeği IgM ile kabakulak IgM birbirinin idiyotipidir. İnsanda daha önce karşılaştığı antijen sayısı kadar idiyotip bulunur. **İdiyotip sayısı yaşla birlikte artar.**

Temel Bilimler 35. soru
Mikrobiyoloji Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 330

Antikorların Fonksiyonları

- ✓ **Kompleman aktivasyonu:**
  - **IgM (en güçlü)**, IgG3, IgG1 ve çok az IgG2: Klasik yol
  - IgA: Alternatif yol
- ✓ **Nötralizasyon: IgM, IgG1 ve IgG3**
  - Virüsler
  - Ekzotoksinler
- ✓ **Opsonizasyon:**
  - Opsonin etkinliği: IgG
  - IgM ve IgA ile opsonizasyon: C3b aracılığıyla
- ✓ **Antijen reseptörü: mIgM, mIgD (BCR)**
- ✓ **Tip I hipersensitivite ve helmintlerin öldürülmesi: IgE**

Orijinal Soru: Temel Bilimler 35

35. Transplasental geçişi ve opsonizasyon özelliği olmayan, kompleman fiksasyonunda yer almayan, monomerik yapıda ve H zincir yapısı epsilon (ε) ile gösterilen immünoglobulin (lg) aşağıdakilerden hangisidir?

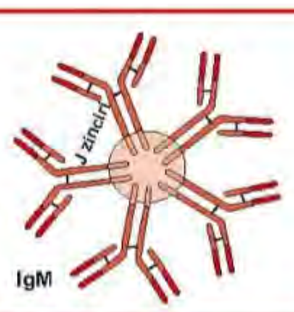
A) IgA
B) IgD
C) IgG
D) IgE
E) IgM

Doğru Cevap:D

IgE'nin esas görevi de burada

İMMÜNGLOBULİN M

- **Birincil** antikor yanıtında rol oynar. Genelde **akut enfeksiyonların teşhisinde** kullanılan bir parametredir. B hücreleri **T hücre cevabı olmaksızın** IgM sentezleyebilirler.
- Serumda **pentamer** halinde bulunduğundan aglütinasyon, kompleman fiksasyonu gibi **serolojik testlerde en etkin** antikordur. En yüksek **aviditeye** sahip antikordur.
- Aglütininlerin ve **nötralizan** antikorların çoğu IgM yapısında (ya da IgA yapısında) antikorlardır.
- Serumdaki izohemaglütininler (anti-A, anti-B), Wasserman antikorları bu sınıftandır.
- Serumdaki IgM sınıfı antikorlar rivanol, merkaptoetanol ile uzaklaştırılabilir.



IgM

Antikor tipi ve Th ilişkisi

- IgM T lenfositlerden bağımsız
- IgG Th1, Th2
- IgE Th2
- IgA Th2, Th3

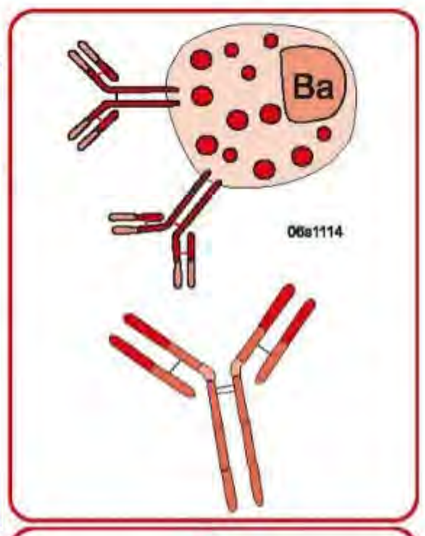
İMMÜNGLOBULİN D (RESEPTÖR)

- Serumda çok az mikarlarda bulunur, **antikor işlevi yoktur.**
- **Reseptör** olarak görev görmekte olduğu düşünülmektedir ve çok sayıda B-lenfositi yüzeyinde bulunmaktadır.
- Asıl olarak **B hücre farklılaşmasında** görevlidir. **Hafıza B** hücreleri için önemlidir.

Temel Bilimler 35. soru
Mikrobiyoloji Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 333

İMMÜNGLOBULİN E (REAGİNİK)

- **Anafilaktik** aşırı duyarlık reaksiyonlarına aracılık eder.
- **Helmint** enfeksiyonlarına karşı savunmada rol oynar.
- Fc bölgesi mast hücreleri ve bazofillerin yüzeyine bağlanarak reseptör görevi görür.
- Antijen bu reseptöre bağlanırsa anafilaktik reaksiyon gelişir.
- Helmint enfeksiyonlarında IgE **eozinofiller** üzerinde yer alan reseptörlere bağlanarak antikora bağımlı hücresel sitotoksisitede **(ADCC)** rol oynar.
- **Omalizumab** IgE'nin Fc kısmına karşı oluşmuş, IgG yapısındaki monoklonal antikordur.



IgE

İmmünglobülin Süperailesi

- ✓ Antikorlar immünglobülin süperailesi içerisinde yer alırlar
- ✓ Hücrelerin yüzeyinde bulunan ve hücrelerin birbirini tanımasını, birbirine tutunmasını ve sıkı adezyonunu sağlayan **uzantılara** verilen genel bir isimdir.
- ✓ Başlıcaları:
  - Antijenlere bağlanan T ve B lenfosit reseptörleri (THR, antikorlar)
  - Antijen sunma molekülleri (büyük doku uygunluk antijenleri; MHC class I ve II)
  - Ko-reseptörler (CD4, CD8, CD19)
  - Ko-stimülatör proteinler (CD28, B7)
  - NK reseptörleri (KIR)
  - Sitokin reseptörleri (IL-1R, IL-6R vb.)
  - Hücre adezyon molekülleri (ICAM, VCAM, CD2 vb.)

KOMPLEMAN SİSTEMİ

- Serumda bulunan yaklaşık 20 proteini kapsayan bir sistemdir. Ana sentez bölgesi karaciğerdir. Bu proteinler ısıya dayanıksızdır ve ısıtılınca (55-60 °C) etkinlikleri kaybolur.
- Kompleman **bakteriyel enfeksiyonlara** karşı korunmada ve kandan immün kompekslerin temizlenmesinde seçici bir rol oynamaktadır. İnflamasyonda en etkin yollardan biridir.

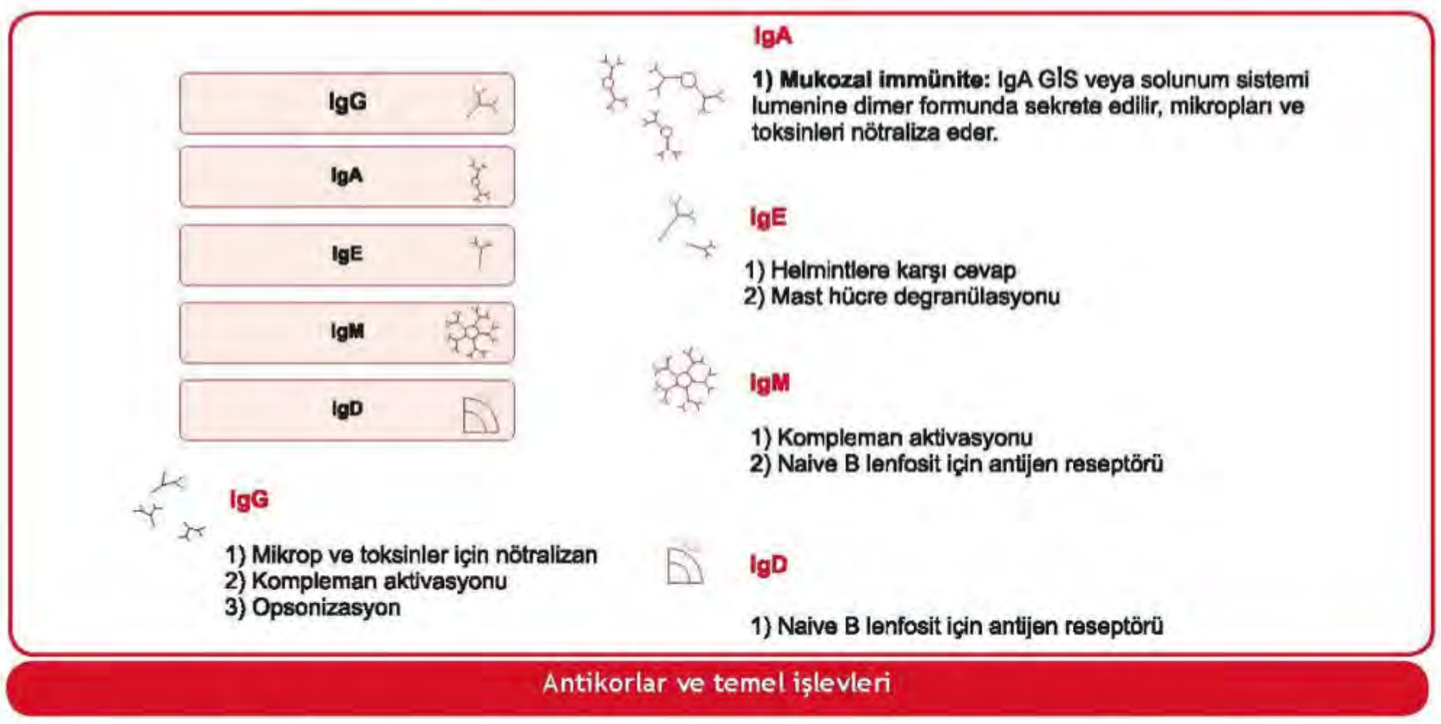
Orijinal Soru: Temel Bilimler 35

35. Transplasental geçişi ve opsonizasyon özelliği olmayan, kompleman fiksasyonunda yer almayan, monomerik yapıda ve H zincir yapısı epsilon (ε) ile gösterilen immünoglobulin (Ig) aşağıdakilerden hangisidir?

A) IgA
B) IgD
C) IgG
D) IgE
E) IgM

Doğru Cevap:D

Temel Bilimler 35. soru
Pediatri Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 374



Antikorlar ve temel işlevleri

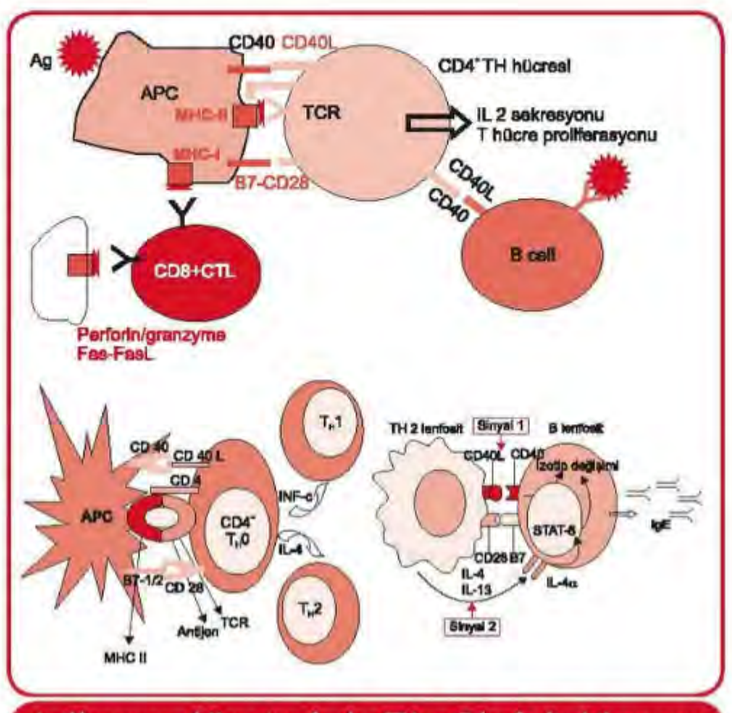
- Antijen sunan hücreler (makrofajlar, dentritik hücreler) antijen ile karşılaştıklarında, fagozomlar içinde antijenleri küçük peptitlere parçalar.
- Antijen sunan hücre (ASH) içerisindeki endoplazmik retikulumda sentezlenen MHC-1 ve MHC-2 molekülleri ile peptitler, Golgi cisimciğinde işlenmiş peptitler ile birleşip hücre yüzeyine eksprese olur ve bu peptitler MHC-1, MHC-2 oluğunun içinde T hücrelerine sunulur.
- Lenf nodlarında T spesifik lenfositlerin, reseptörler kompleksi ile MHC kompleksi karşılıklı ligandlarla birleşir.
- T hücre reseptörü (THR) CD3 kompleksi ile birlikte MHC-peptit kompleksi ile birleşerek, CD4 aktivasyonuna neden olur. Bu da IL-2'yi uyararak, antijen spesifik T hücrelerinin klonal çoğalmasına neden olur. IL-2 hem CD8 lenfositleri hem de CD4 hücreleri uyarır.
- T hücre reseptörü antijenle uyarıldığında, uyarımın iletilmesinde, CD3 molekülü sorumludur.

Antijen sunumu sırasında makrofaj ve B lenfositler üzerindeki B7 reseptörü ile birleşen ve yardımcı T lenfositlerde bulunan adezyon molekülü, CD28'dir. **Bu ikincil eş bağlantı olmazsa, buna anerji denilir.**

- ASH'deki **B7** reseptörü ile T hücresi yüzeyinde bulunan CD28 molekülü birleşerek, IL-2 sentezini uyarır ve T hücre yaşam süresini ve sayısını arttırır. T lenfositlerinin klonal çoğalması ile TH1 veya TH2 yolağının aktivasyonuna neden olur.
- **CD28** aynı zamanda B lenfosit yüzeyindeki B7 reseptörü ile de bağlanarak, B hücre aktivasyonunda rol oynayan CD40L'yi düzenler. CD40L aktivasyonu ile B lenfositlerden antikor yapımı sağlanır.
- Uyarımı sağlayan peptit molekül eğer allerjen ise, IgE tipinde antikor üretilir.

IgE sentezi için iki tip sinyal gerekir:

1. IL-4-13 uyarısı
2. T hücrelerinin CD40L ile B lenfositi uyarması



Antijen sunan hücre tarafından TH ve B lenfosit aktivasyonu (APC: Antijen sunan hücre, TCR: T hücre reseptörü)

Burada IgE'nin monomerik yapsını resmetmişiz kompleman fiksasyonu ve opsonizasyonda görevi olanların altına yazmışız
ama IgE'nin altına yazmamışız
Çünkü yok
Bir sonraki vereceğim referansta da plasentadan geçmediğini yazmışız
Dolayısıyla soruyu yaptırmaya yetiyor

Orijinal Soru: Temel Bilimler 35

35. Transplasental geçişi ve opsonizasyon özelliği olmayan, kompleman fiksasyonunda yer almayan, monomerik yapıda ve H zincir yapısı epsilon (ε) ile gösterilen immünoglobulin (lg) aşağıdakilerden hangisidir?

A) IgA
B) IgD
C) IgG
D) IgE
E) IgM

Doğru Cevap:D

İşte sözünü ettiğim plasentadan geçememe bilgisi

Bazı immün yetmezlik sendromlarının karakteristik özellikleri	
Bulgular	**Tanı**
0-6 ay yenioğan ve infant dönemi	
Hipokalsemi, atipik yüz görünümü, konjenital kalp hastalığı	22q11 delesyonu, DiGeorge sendromu
Gecikmiş umbilikal kord düşmesi, lökositoz, tekrarlayan enfeksiyonlar	Lökosit adezyon defekti
İnatçı pamukçuk, büyüme geriliği, pnömoni, ishal	Ağır kombine immün yetmezlik
Kanlı dışkılama, pürülan otit, atopik egzema	Wiskott-Aldrich sendromu
6 ay-5 yaş arası infant ve çocukluk dönemi	
Tekrarlayan stafilokok abseleri, stafilokok pnömonisi ve pnömatosel, kaba yüz görünümü, kaşıntılı dermatit	Hiper IgE sendromu, PGM3 eksikliği
İnatçı pamukçuk, tırnak distrofisi, endokrinopati	Otoimmün poliendokrinopati, kandidiyazis, ektodermal displazi (APECED)
Boy kısalığı, ince saç, ağır varisella enfeksiyonu	Kıkırdak saç hipoplazisi
Okulokutanöz albinizm, tekrarlayan enfeksyonlar, hemofagositoz	Chediak-Higashi sendromu, Griscelli sendromu, Hermansky-Pudlak sendromu

İmmün yetmezlik tetkiklerinde bazı önemli ipuçları

- Normal mutlak lenfosit sayısı T hücre defekti olasılığını azaltır
- Normal mutlak nötrofil sayısı lökosit adehzyon defekti, konjenital veya edinsel nötropeni tanılarını dışlar
- Normal trombosit sayısı Wiskott-Aldrich tanısını dışlar
- Howell-Jolly cisimciği olması aspleniyi düşündürür
- Normal eritrosit sedimentasyon hızı sonucu kronik bakteriyel enfeksiyon veya mantar enfeksiyonu olasılığını azaltır

Nelson Textbook of Pediatrics, 22. edition kaynağından faydalanılmıştır.

HUMORAL İMMÜN YETMEZLİK (B HÜCRESİ YETMEZLİKLERİ)

GENEL BİLGİLER

Temel Bilimler 35. soru
Pediatri Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 401

- **IgA, IgM, IgD ve IgE ise plasentadan geçemezler.** Bu immünoglobulinler, kordon kanında tespit edilemeyecek kadar düşüktür.
- İlk 4-5 ayda IgG düşer, IgM ve IgA yükselir.
- **CD19-20-21, B hücresine spesifik antijenlerdir.**
- B hücreleri, periferdeki lenfositlerin %10-20'sini teşkil ederler.

...lmasından, tamamen yokluğuna kadar çeşitli derecelerde

...plasenta yolu ile geçer. Doğumda IgG düzeyi genellikle

Orijinal Soru: Temel Bilimler 35

35. Transplasental geçişi ve opsonizasyon özelliği olmayan, kompleman fiksasyonunda yer almayan, monomerik yapıda ve H zincir yapısı epsilon (ε) ile gösterilen immünoglobulin (Ig) aşağıdakilerden hangisidir?

A) IgA
B) IgD
C) IgG
D) IgE
E) IgM

Doğru Cevap:D

Soruda temel ayırt edici ve çözdürücü nokta olan Epsilon zinciri notumuzda özel bir tablo şeklinde verilmiş ve vurgulanmıştır.

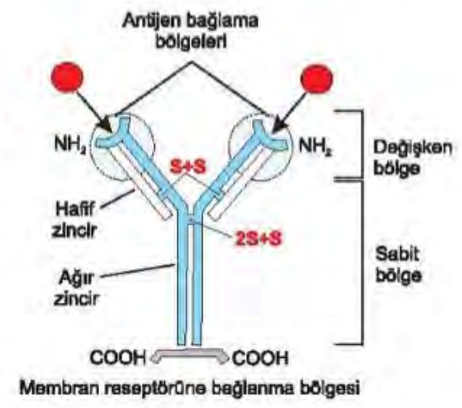
Hapten

- **Tek** başına **antijenik olmayan,** ancak bir **taşıyıcı protein**le **bağlandık**larında **immün cevap** oluşturan küçük moleküllerdir. Birçok ilaç hapten özelliğindedir.
- Hapten **MHC** proteinlerine **bağlanmadığ**ından **Th** hücrelerini **aktifleştirmez** ve immunojenik değildir.

Antikor

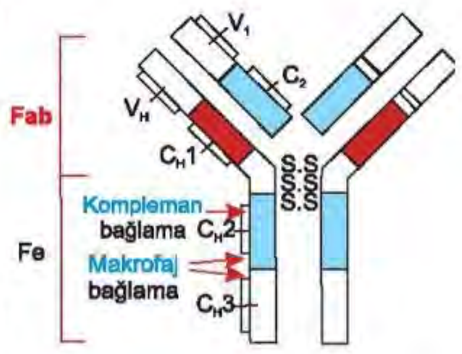
- **B lenfosit farklanma**sıyla oluşan **plazma hücreleri salgı**lar.
- **Antijeni bağlayan değişken bölüm**leri **hafif zincir** ve **ağır zincir**in bir bölümünden oluşmuş olup **NH_2 ucu**na **yakın** yerleşmiştir.
- **Karboksil ucu hücre yüzey reseptörleri** ile **bağlanır.**

Tüm immünoglobülinler hafif ve ağır polipeptid zincirlerinin birleşmesinden oluşur:



IgG

- Serum immünoglobülinlerinin %75'ini (**en fazla**) oluşturur.
- **Kan-plasenta bariyer**ini **aşıp fetus**u ve yenidoğanı enfeksiyonlardan koruyan tek immünoglobülindir.
- **Kompleman aktivasyon**u yapar.
- **Fagositoz**u uyarır ve **antijen**leri **nötralize** eder.



IgA

- **Kanda az** miktarda bulunur.
- **Lamina propria**daki **plazma** hücreleri **sentez**ler **ve sekresyon**larda (gözyaşı, kolostrum, tükürük, burun, bronş, GIS kanal, prostat, vagen) **dimer** olarak bulunur.
- **Proteolize dirençli** olup **mukozal yüzey**leri **korur.**

IgD: IgM ile birlikte, sadece **B lenfosit**lerinin **membran**ında bulunur ve bu hücrelerin **farklanma**sında görevlidir.

IgM

- **Ig M** ve **Ig D** hem **membrana bağlı** (**B lenfosit**) hem de **dolaşan form**da bulunur.
- B Lenfosit membranına bağlı IgM ve IgD, özgül antijenler için reseptör görevi görür. Bu etkileşim sonucunda B lenfosit çoğalıp, plazma hücresine farklanır.
- **Dolaşım**daki **IgM, karaciğer**den sentezlenen **kompleman** sisteminin aktivasyonunda görevlidir.
- **Primer cevap**ta oluşan antikorlardır.

IgE

- **Mast** hücresi ve **bazofil membranı**ndaki **reseptör**lere yüksek **affinite** gösterir. IgE bu hücrelere tutunup dolaşımdan uzaklaşır.
- **Allerjik reaksiyon**, **IgE** ve onun sentezini uyaran antijenler **(allerjen)** ile düzenlenir. **Mast** ve **bazofil**den **histamin**, **heparin**, **LT C4-D4-E4**, anaflaksinin eozinofil kemotaktik faktörü (**ECF-A**) gibi biyolojik aktif madde sentez ve salınmasını uyarır (**Reagin** reaksiyonu).
- **Antiparaziter reaksiyon**larda görev alır.

	Moleküler Özellik	Ek Zincir	Yapı
IgG (%80)	γ1, γ2, γ3, γ4		Monomer
IgE (%0.02)	ε		Monomer

Temel Bilimler 35. soru
Fizyoloji, Histoloji, Emriyoloji Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 127

Antikorun Koruyucu Etkisi

- **Antikor vücud**a giren organizmaya karşı **koruyucu etki**sini **iki** yolla gösterir;
- **Organizma**ya **direkt saldırı**
- **Kompleman sistemi**nin uyarılması
  - ✓ **IgM** veya **IgG**'ye **bağlı antijen**ler, bir plazma proteini grubu olan **kompleman sistemi**ni **uyarır**lar.
  - ✓ **Kompleman** sistemi **mikroorganizma**ların **parçalanma**sına ve bakteri ile diğer **yayılmacı**ların **fagositoz**unu da **uyarır**.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 36

36. Aşağıdaki glukoz taşıyıcılarından (GLUT) hangisi, hücre içi glukoz derişimi arttığında aktive olur ve glikojen yıkımından sağlanan glukozu karaciğer dışına taşır?

A) GLUT 1
B) GLUT 2
C) GLUT 3
D) GLUT 4
E) GLUT 5

Doğru Cevap:B

DERS NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

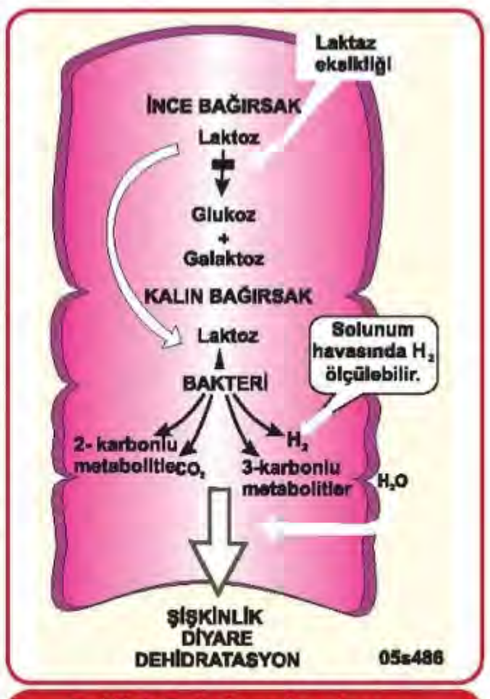
(Bu referanslar; soru kitabı Tüm Tus Soruları, Kamp notlarımız ya da non spesifik slaytlardan DEĞİL, sadece güncel ders notlarımızdan verilmiştir. Bu notları şubelerimizde kolayca edinip, referansları kontrol edebilirsiniz.)

DİSAKKARİTLERİN YIKIMINDA BOZUKLUKLAR

- İnce bağırsaklardan yalnızca monosakkaritler emilebilir. **Disakkaridazların eksikliğinde** sindirim işlemi tamamlanamamış **karbonhidratlar kalın bağırsaklara** geçer.
- Disakkaritlerin bağırsak bakterileri tarafından parçalanması ile ozmotik aktif bileşikler oluşur. Mukoza hücrelerinden su çekilmesi ile **ozmotik diyareye** neden olur (Şekil 2-7).
- Bu karbonhidratlar aynı zamanda kalın bağırsaklarda bakteriler tarafından **fermantasyona** uğrar ve iki karbonlu üç karbonlu ozmotik aktif bileşikler ile CO_2 ve H_2 gazları açığa çıkar.
- Yenidoğan ve çocuklarda disakkaridazların eksiklikleri **"disakkarit intoleransı"** tabloları ile tarif edilmiştir.
- **Dünyada erişkinlerin yarısından fazlas**ında **laktoz intoleransı** vardır.
- **İzomaltaz-sükraz eksikliği** alınan sakkaroza karşı intoleransla sonuçlanır. Sakkarozun diyetten uzaklaştırılması gerekir.

Klinik

Tanı;
- ✓ Her bir **disakkaritle oral tolerans testi** yapılarak ayrı ayrı spesifik enzim eksikliği saptanabilir.
- ✓ **Solunum havasındaki hidrojen gazı** ölçülerek tanı konur.



Şekil 2-7. Laktoz intoleransı

GLUKOZUN HÜCRELERE TAŞINMASI

- **Glukoz hücre içine** direkt olarak giremez, **iki transport mekanizmasından biri ile girebilir**.

1- Kolaylaştırılmış Transport (Tablo 2-4):

- Hücre membranında bulunan bir grup **glukoz taşıyıcı (GLUT)** rol alır.
- Bu taşıyıcıların primer yapıları birbirine benzemekle birlikte, **dokuya özgü** farklılıklar gösterirler.
- **Kolaylaştırılmış difüzyonda** glukoz hareketi konsantrasyon farkı ile meydana gelir ve hücre dışındaki **yüksek** glukoz **konsantrasyonundan**, hücre içindeki **düşük konsantrasyona doğru olur**.
- Hücre dışındaki glukoz taşıyıcıya bağlanır ve taşıyıcının yapısını değiştirir. Böylece glukoz hücre içine bırakılır.

Tablo 2-4. Glukozun kolaylaştırılmış transportla taşınması

Glukoz taşıyıcı	Spesifik olduğu doku	Fonksiyonu
GLUT-2	• Karaciğer • Pankreas • İnce bağırsak • Böbrek proksimal tüp	• Toklukta karaciğerde glukozun hızlı yakalanması • Toklukta pankreas β hücrelerinden insülin salınımı • Bağırsak hücresinden kana glukoz salınımı • Glukoz için Km'i en yüksek • Glukoza ilgisi en düşük, Vmax'ı en yüksek
GLUT-3	• Beyin (nöronlar) • Plasenta	• Glukoza afinitesi en yüksek, Vmax'ı en düşük • Glukoz için Km'i düşük • Glukozun yakalanması ve transportu
GLUT-4	• Yağ dokusu • İskelet ve kalp kası	• İnsülinle uyarılabilen tek taşıyıcı
GLUT-5	• İnce bağırsak • Testis	• Fruktozun bağırsaktan emilimi
GLUT-7	• Karaciğer mikrozomal fraksiyonu	• Endoplazmik retikulumdan serbest glukozun çıkışı

Temel Bilimler 36. soru
Biyokimya Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 022

İLGİLİ NOTLAR

Karaciğerde bulunan glukoz taşıyıcısını sorgulanmaktadır.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 36

36. Aşağıdaki glukoz taşıyıcılarından (GLUT) hangisi, hücre içi glukoz derişimi arttığında aktive olur ve glikojen yıkımından sağlanan glukozu karaciğer dışına taşır?

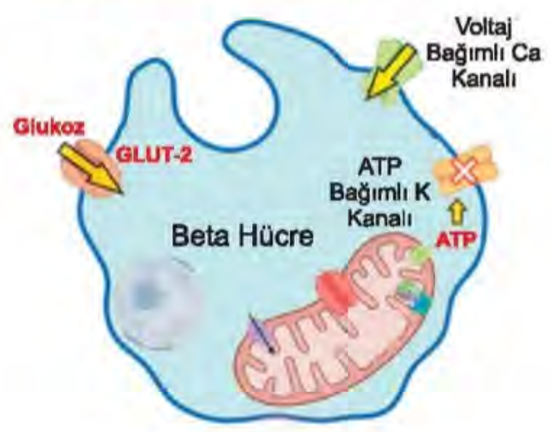
A) GLUT 1
B) GLUT 2
C) GLUT 3
D) GLUT 4
E) GLUT 5

Doğru Cevap:B

Hepatositlerde bulunan glukoz taşıyıcısının GLUT-2 olduğu tablomuzda Bold olarak belirtilmiştir.

- **Glukoz** Langerhans adacık **β** hücresine **GLUT-2** ile alınır. Hücrede glukoz konsantrasyonu artınca **ATP** sentezi artar ve **ATP bağımlı K^+ kanal**ları **kapanıp** depolarizasyon oluşur. Depolarizasyon ile **voltaj kapılı Ca^{+2} kanal**lardan hücre içine **Ca^{+2}** girerek **insülin salınım**ını başlatır.
- Sülfonilüre grubu antidiyabetikler, **β** hücredeki ATP bağımlı **K^+ kanal**ını kapatarak insülin salınımını artırır.
- Dolaşımda hemen **tümü** ile **serbest** halde bulunur.
- **Periferik doku**larda **insülin bağımlı glukoz**u **hücre içine** alan glukoz taşıyıcısı **GLUT-4** (kolaylaştırılmış transport)'tür.
- İnsülinin **reseptör** düzeyindeki **etki**si için ortamda **insülin tolerans faktörü** olan **krom** bulunmalıdır.
- **Hedef hücre**de reseptöre bağlı olan bölümü hariç insülinin tamamı **insülinaz** ile **esas** olarak **karaciğer**de, daha az böbrek, kas ve daha da az diğer birçok dokuda **yıkım**a uğratılır.

İnsülin salınım mekanizması



- **Troglitazon**, rosi**glitazon** gibi **tiazolidinedion** grubu ilaçlar nükleusta bulunan **PPAR gama** reseptörüne bağlanarak **GLUT-4'**ün membrandaki **sayısı**nı **artırır** ve glukozun hücreye alınması kolaylaşır.

Glukoz Transporter		
	Fonksiyon	Önemli ekspresyon bölgesi
Sekonder aktif taşınma (Na^+-Glukoz kotransportu)		
SGLT 1	**Lümenden Glukoz** Emilimi	**İnce bağırsak, Proksimal tübül**
SGLT 2	Lümenden Glukoz Emilimi	Proksimal tübül
Kolaylaştırılmış difüzyon		
		Plasenta, kolon
GLUT 2	**Beta** hücreye glukoz girişi; **enterosit** ve **renal epitel**den **çıkış**	**Beta** hücre, **karaciğer, ince bağırsak epiteli, böbrek**
GLUT 3	**Bazal glukoz** alımı	**Beyin, plasenta,** böbrek
GLUT 4	**İnsülin** ile uyarılan glukoz alımı	**İskelet** ve **kalp** kası, **yağ doku**
GLUT 5	**Fruktoz** taşınımı	**Jejunum, sperm**
GLUT 6	-	Beyin, **dalak, lökosit**
GLUT 7	ER'da **glukoz 6-fosfat** taşıyıcısı	Karaciğer

Temel Bilimler 36. soru
Fizyoloji, Histoloji, Emriyoloji Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 176

Temel Bilimler 36. soru
Fizyoloji, Histoloji, Emriyoloji Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 176

İki özel durumda **kas fazla** miktarda **glukoz tüketir;**

1. **Orta** veya **şiddet**te **ağır egzersiz**de **glukoz tüketimi** büyük miktarda **insülin gerektirmez.** Çünkü **egzersiz**de **kas lifi,** kasılma sürecine bağlı olarak **insülin yok**luğunda bile **glukoza geçirgen**dir.
2. **Postprandial** birkaç **saat**te **kas fazla glukoz tüketir**ler.
   - ✓ Bu sürede **kan glukoz** konsantrasyonu **yüksek** olup pankreas fazla miktarda **insülin** salgılayıp glukozun kas lifine taşınmasına ve kas hücresinin metabolizmasının FFA'ya tercihen glukoz kullanmasına neden olur.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 37

37. I. Tiyolaz
II. b-ketoaçil-KoA transferaz
III. HMG-KOA liyaz
IV. b- hidroksibütirat dehidrogenaz

Yukarıdaki enzimlerden hangileri keton cisimlerinin karaciğerde sentezi ve periferik dokularda yıkımında kullanılır?

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

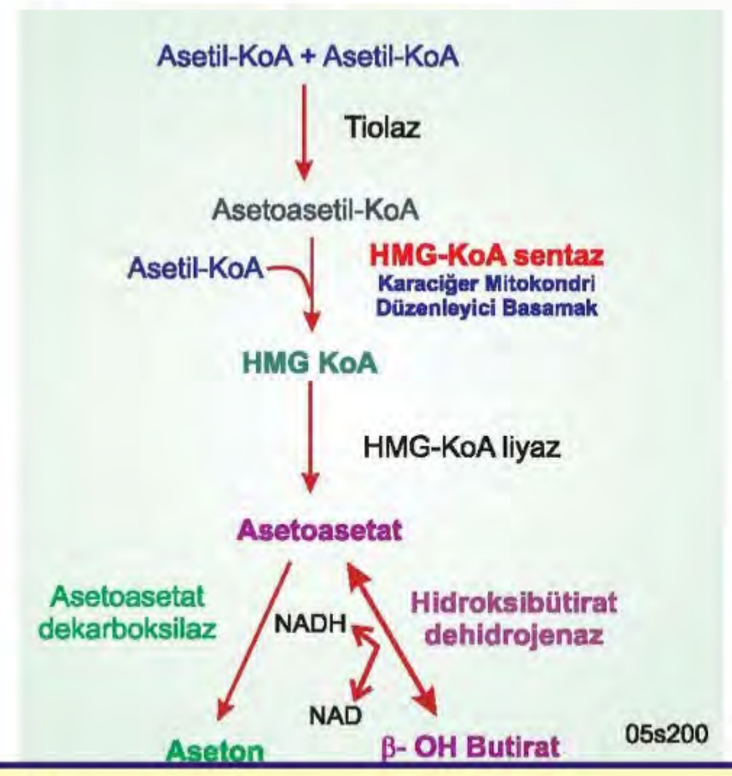
Doğru Cevap:B

DERS NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

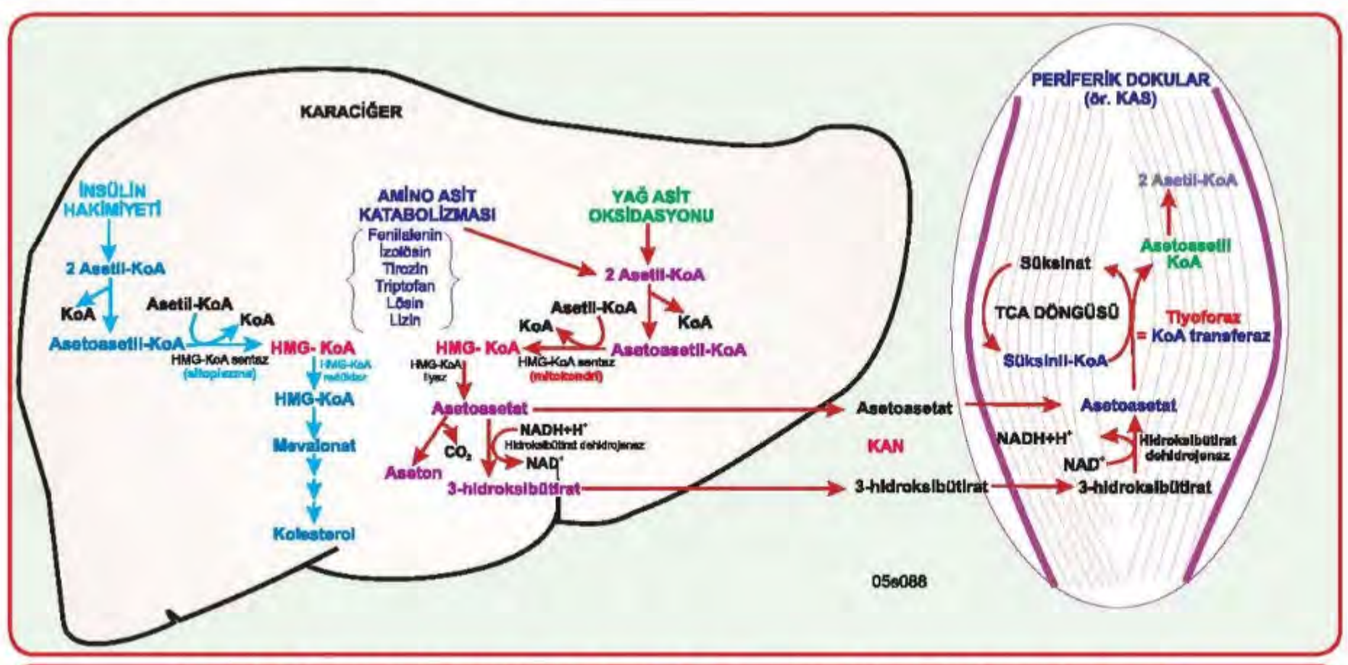
(Bu referanslar; soru kitabı Tüm Tus Soruları, Kamp notlarımız ya da non spesifik slaytlardan DEĞİL, sadece güncel ders notlarımızdan verilmiştir. Bu notları şubelerimizde kolayca edinip, referansları kontrol edebilirsiniz.)

- Keton cisiml… olduğundan … tif enerji kaynağı

Temel Bilimler 37. soru
Biyokimya Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 090



Temel Bilimler 37. soru
Biyokimya Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 090



Şekil 3-24. Ketonların karaciğerde sentezi ve periferik dokular tarafından kullanımı

- Keton cisimlerinin sentez yeri karaciğer iken, karaciğerde **tiyoforaz enzimi** (süksinil-KoA: asetoasetat-**KoA transferaz**) **bulunmadığından**, **karaciğer keton cisimciklerini** yakıt olarak **kullanamaz**.

İLGİLİ NOTLAR

Şekilde keton cisimlerinin sentez basamaklarında görev alan enzimler tiyolaz, HMG-KoA sentaz, HMG-KoA liyaz ve hidroksibütirat dehidrojenaz olarak gösterilmektedir. Kas dokusunda keton cisimlerinin yıkımını gösteren bölümde ise hidroksibütirat dehidrojenaz ve tiyoforaz enzimleri yer almaktadır. Her ne kadar şekilde belirtilmemiş olsa da yıkım sürecinde tiyolaz da görev almaktadır. Bu hususu bir sonraki sayfada notlarımızda ayrıca belirttiğimizi göreceksiniz.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 37

37. I. Tiyolaz
II. b-ketoaçil-KoA transferaz
III. HMG-KOA liyaz
IV. b- hidroksibütirat dehidrogenaz

Yukarıdaki enzimlerden hangileri keton cisimlerinin karaciğerde sentezi ve periferik dokularda yıkımında kullanılır?

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

Doğru Cevap:B

Notumuzun bu kısmında, tiyolaz enziminin keton cisimlerinin yıkımında da görev aldığını özellikle belirtmiş bulunuyoruz.

KREBS DÖNGÜSÜNÜN DİĞER METABOLİK YOLLARDAKİ ÖNEMİ

FLASH BACK

Substrat Düzeyde Fosforilasyonla ATP Üreten Enzimler

Enzim	Katalizlediği reaksiyon
Fosfogliserat kinaz	1,3-bifosfogliserat → 3-fosfogliserat
Pirüvat kinaz	Fosfoenol pirüvat → Pirüvat
Süksinat tiyokinaz	Süksinil KoA → Süksinat

Transaminasyonda Oluşan Keto Asitlerin Krebs Döngüsündeki Önemi

- Amino asitlerin karbon iskeletleri (α-ketoglutarat, okzaloasetat, fumarat) TCA döngüsüne çeşitli noktalardan giriş yapabilirler.

Yağ Asit Sentezindeki Önemi

- Pirüvat dehidrojenaz tepkimesiyle pirüvattan sentezlenen asetil-KoA yağ sentezi için temel substrattır.
- Sitozolde gerçekleşen yağ sentezi için mitokondrial asetil-KoA sitoplazmaya geçmelidir.
- Ancak mitokondri membranı asetil-KoA'nın karbonlarına geçirgen olmadığı için, mitokondrial asetil-KoA'nın karbonları sitoplazmaya **sitrat** şeklinde taşınır.

Yağ Asit Yıkımındaki Önemi

- **Çift karbonlu yağ asitlerinin yıkımında** son ürün olan **asetil-KoA** enerji elde edilmesi amacıyla TCA döngüsüne girer.
- **Tek karbonlu yağ asitlerinin yıkımında** oluşan **asetil-KoA** ve **süksinil-KoA** enerji elde edilmesi amacıyla TCA döngüsüne girer.

Glukoneogenezdeki Önemi

- Karbon iskeleti TCA döngüsündeki glukojenik ara ürünlere yıkılabilen amino asitler karaciğer ve böbrekte glukoz sentezinde kullanılabilir.

Hem Sentezindeki Önemi

Temel Bilimler 37. soru
Biyokimya Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 041

Keton Yıkımındaki Önemi

- Bir keton cismi olan asetoasetata karaciğer dışı dokularda TCA döngüsünde bir ara ürün olan **süksinil-KoA**'dan, süksinil-KoA asetoasetat KoA transferaz (tiyoforaz) enziminin katalizlediği reaksiyonla KoA transfer edilir. Böylece asetoasetat, asetoasetil-KoA'ya dönüştürülür. Bu reaksiyon asetoasetatın oksidasyon öncesi aktivasyon basamağıdır.
- Oluşan asetoasetil-KoA'nın tiyolaz enzimi tarafından bölünmesiyle **asetil-KoA** meydana gelir ve TCA döngüsünde okside olur.

Arsenik Toksisitesi:

- Arseniğin trivalan iyon formu olan **arsenit, lipoik asidin sülfhidril grubu** ile etkileşerek bu koenzimi **inhibe** eder.
- Dolayısıyla lipoik asidi koenzim olarak kullanan dehidrojenaz (DH) enzim kompleksleri, arsenit ile inhibe olur.
- **Arsenitin inhibe ettiği** başlıca üç tane DH enzim kompleksi bulunur:
  - **Pirüvat dehidrojenaz**
  - **α-ketoglutarat dehidrojenaz**
  - **Dallı zincirli α-ketoasit dehidrojenaz**

FLASH BACK

Krebs Döngüsü İnhibitörleri

İnhibitör	İnhibe Ettiği Enzim
Arsenit	Pirüvat dehidrojenaz ve α-ketoglutarat dehidrojenaz
Floroasetat	Akonitaz
Malonat	Süksinat dehidrojenaz

Orijinal Soru: Temel Bilimler 38

38. Mitokondride yağ asidi beta-oksidasyonunda Asetil-KoA oluşumuna kadar görev alan enzimler sırasıyla aşağıdakilerin hangisinde doğru olarak verilmiştir?

A) Dehidrogenaz - Hidrataz - Tiyolaz - Dehidrogenaz
B) Hidrataz - Dehidrogenaz - Tiyolaz - Dehidrogenaz
C) Dehidrogenaz - Hidrataz - Dehidrogenaz - Tiyolaz
D) Dehidrogenaz - Dehidrogenaz - Tiyolaz - Hidrataz
E) Hidrataz - Tiyolaz - Dehidrogenaz - Dehidrogenaz

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

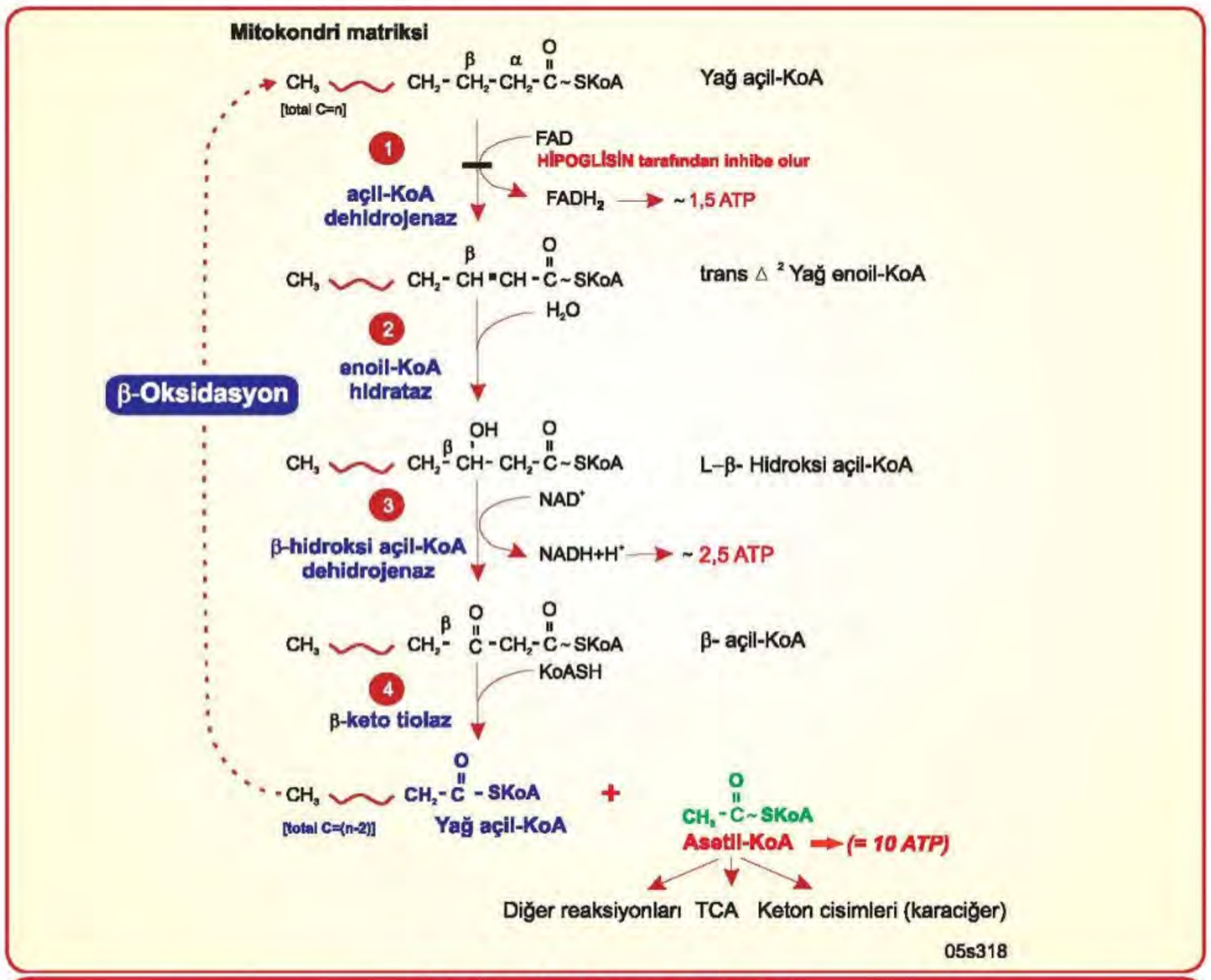
Klinik

Orta Zincirli Yağ Açil-KoA Dehidrojenaz Eksikliği

- ✓ **En sık** görülen yağ asit oksidasyon bozukluğudur.
- ✓ Süt, orta zincirli (6-10C) yağ asitlerinden zengin olduğu için özellikle **süt çocukları** etkilenir.
- ✓ **Hipoketotik hipoglisemi** gözlenir.
- ✓ İdrarda **orta zincirli açil-karnitin** ve **orta zincirli dikarboksilik asit** birikimi olur.

Jamaika Kusma Hastalığı

Temel Bilimler 38. soru
Biyokimya Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 086



Şekil 3-21. β oksidasyon tepkimeleri

Tablo 3-2. Bir molekül palmitoil-KoA'dan sağlanan enerjinin bilançosu

Palmitoil-KoA'dan 8 asetil-KoA'ya:	ATP sayısı
7 NADH, ETZ girdiğinde her birinden 2,5 ATP sağlar.	17,5
7 $FADH_2$, ETZ girdiğinde her birinden 1,5 ATP sağlar.	10,5
8 asetil-KoA'dan	
Her bir asetil-KoA, TCA döngüsü tarafından CO_2 ve H_2O'ya dönüştüğünde 10 ATP sağlar.	80
Bir molekül palmitoil-KoA'dan sağlanan toplam enerji	**108**

Orijinal Soru: Temel Bilimler 39

39. Otuz iki yaşındaki kadın hasta doğum sonrasında âdet düzensizlikleri (hipomenore), pubik ve koltuk altı kıllarında azalma şikâyetleriyle kadın doğum polikliniğine başvuruyor. Laboratuvar incelemelerinde folikül stimule edici hormon (FSH), luteinize edici hormon (LH) ve östradiol (E_2) düzeylerinin düşük olduğu saptanıyor. Progesteron takviye tedavisi sonrası menstrüel kanaması gerçekleşmiyor.
Bu hastada <u>en olası</u> tanı aşağıdakilerden hangisidir?

A) Menopoz
B) Sheehan sendromu
C) Polikistik over sendromu
D) Boş kese sendromu
E) Prematür ovaryan yetmezlik

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

Panhipopitiutarizm tanısında kullanılan testler	
Hormon	Test
Büyüme hormonu	• İnsülin tolerans (hipoglisemi) testi: BH eksikliğinde altın standart testtir • L Dopa testi, L-Arjinin testi • Glukagon testi, GHRH testi *** Bu testler sonucunda BH artmaz.*
ACTH	• İnsülin tolerans (hipoglisemi) testi: ACTH rezervini en iyi ölçen testtir • CRH stimülasyon testi • Metirapon testi *** Bu testler sonucunda ACTH ve/veya kortizol artmaz.*
Prolaktin	• TRH testi
TSH	• Serbest T3, T4 ve TSH düşük çıkar • TRH stimülasyon testi
FSH ve LH	• Bazal FSH, LH, testosteron, östrojen (düşük) • GnRH testi: FSH, LH artmaz

☑ **Tedavi:**
- **Glukokortikoidler: İlk tercih** tedavidir. Mineralokortikoid tedavi **gerekmez.**
- **Levotiroksin:** Dikkat edilmesi gereken bir husus tiroid hormon replasmanı sırasında adrenokortikal yetmezlik

Temel Bilimler 39. soru
Dahiliye Ders Notu 3. Fasikül Sayfa 297

Bazı Özel Hipopitüitarizm Nedenleri

- **Sheehan Sendromu (Postpartum Hipofiz Nekrozu):**
  - ✓ Gebelik sırasında kitlesi ve metabolik ihtiyacı arttığı için hipofiz, **hipoksemiye daha duyarlıdır.**
  - ✓ Doğum sırasında aşırı kanaması olan bir kadında, hipofizde **postpartum nekroz (Sheehan sendromu)** ve buna bağlı hipofiz yetmezliği gelişir.
  - ✓ İlk belirtiler **doğum sonrası laktasyonun olmaması** ve **menstrüel siklusların tekrar başlamamasıdır.**
- **Lenfositik Hipofizit:**
  - ✓ Diffüz **lenfositik infiltrasyona** bağlı gelişen hipofizer yetmezliktir.
  - ✓ Sıklıkla postpartum dönemde kadınlarda açığa çıkmakta ve **hiperprolaktinemi** eşlik etmektedir (ilerleyen dönemde prolaktin düşebilir).
  - ✓ Hipofizde lenfositik infiltrasyona bağlı adenomu andıran **kitle görünümü** vardır.
  - ✓ Birçok hasta kitle etkisine bağlı **baş ağrısı ve görme kaybı** vb. ile başvururlar.
  - ✓ **Sedimentasyon hızında yükselme** sıklıkla görülür.
  - ✓ En erken ve ilk bulgu **ACTH eksikliğidir,** bunu **TSH eksikliği** izler. Ardından sıra ile **LH/FSH, prolaktin ve büyüme hormonu eksiklikleri** görülür. Sonuçta panhipopituitarizm gelişir.
  - ✓ **Glukokortikoidler** tedavide kullanılabilir.
- **Hipofizer Apopleksi**
  - ✓ **Hipofizde** akut gelişen bir kanamadır. Kanama genellikle var olan bir adenomun (genelde makroadenomdur) içine olur.
  - ✓ **Ani başlayan şiddetli** baş ağrısı ve kusma, nörolojik bası bulguları (görme bozukluğu, oftalmopleji, kraniyal sinir paralizisi ve şuur bozukluğu) ve hipofiz yetmezliği bulguları gelişebilir.
  - ✓ **Tedavi:**
    - ➢ Nörolojik bası bulguları **yoksa** → İlk tercih **steroid**
    - ➢ Nörolojik bası bulguları **varsa** → İlk tercih **cerrahi**

Postpartum kadında hipofiz yetmezlikleri	
Sheehan sendromu	Lenfositik hipofizit
Doğum sırasında aşırı kanama sonucu gelişen hipofiz nekrozu	Hipofizin diffüz lenfositik infiltrasyonu (otoimmünite ile ilişkili)
Prolaktin **düşük**	Prolaktin **yüksek**
MR'da **nekroz**	MR'da **adenomu andıran kitle**
İlk bulgu **postpartum laktasyon olmaması**	İlk bulgu **baş ağrısı, görme bozukluğu (bası bulguları)**

Orijinal Soru: Temel Bilimler 39

39. Otuz iki yaşındaki kadın hasta doğum sonrasında âdet düzensizlikleri (hipomenore), pubik ve koltuk altı kıllarında azalma şikâyetleriyle kadın doğum polikliniğine başvuruyor. Laboratuvar incelemelerinde folikül stimule edici hormon (FSH), luteinize edici hormon (LH) ve östradiol (E_2) düzeylerinin düşük olduğu saptanıyor. Progesteron takviye tedavisi sonrası menstrüel kanaması gerçekleşmiyor.
Bu hastada <u>en olası</u> tanı aşağıdakilerden hangisidir?

A) Menopoz
B) Sheehan sendromu
C) Polikistik over sendromu
D) Boş kese sendromu
E) Prematür ovaryan yetmezlik

Doğru Cevap:B

19 ENDOKRİN SİSTEM HASTALIKLARI ve PATOLOJİSİ

Bu bölümde sadece **Tiroid hastalıkları** anlatılacaktır. Ancak tüm endokrinoloji konuları, diğer temel ve klinik derslerle korelasyon kurularak, eksiksiz ve en kapsamlı şekilde, hem TUSDATA online hem de e-TUSDATA mobil uygulamalarında yer alan "**Entegre Temel Endokrinoloji**" dersi içerisinde anlatılmaktadır.

HİPOFİZ

- Hipofiz **adenohipofiz** ve **nörohipofiz**den oluşur.
- Yaklaşık %80'i ön hipofizden oluşur.

Temel Bilimler 39. soru
Patoloji Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 286

Pituiter hormonları belirlemek için spesifik antikorlar vardır.
Somatotrop hücreler: GH salgılar. Asidofiliktir. Hipofiz hücrelerinin yarısını oluşturur.
Laktotrop hücreler (mamotrop): Prolaktin salgılar. Asidofiliktir.
Kortikotrop hücreler: ACTH, POMC, MSH, endorfin, lipotropin sagılar. Bazofiliktir.
Tirotrop hücreler: Bazofiliktir. TSH salgılar.
Gonadotrop hücreler: Bazofiliktir. FSH-LH salgılar.

Posterior hipofiz modifiye glial hücrelerden oluşur (Pituisit). Hipotalamus akson uzantısıdır. **Oksitosin ve ADH hipotalamustan salınır** ve burada depolanır. ADH osmo ve baroreseptörlerce düzenlenir.
Klinik: Hiper-hipofonksiyon veya basıdır (Bitemporal hemianopi)
Hipofiz adenomları immünhistokimyasal olarak boyanmayla ayrılır. Bazıları hormon (GH ve prolaktin en sık kombinasyon) salgılarlar.
Fonksiyonel: Hormon sentezleyen
Non-fonksiyonel: İmmünhistokimyasal olarak boyanıp hormon sentezlemeyen. Hormon sentezlemeyenler genelde büyüktür. Hipofiz adenomlarının % 30'u invazivdir.
Normal hipofiz-neoplazi ayrımı: Monomorfizm varsa ve retikülin yoksa neoplazidir.
Kötü gidişli adenomlar atipik adenomlardır ve mitotik aktivetisi yüksektir. ki-67 ile yüksek proliferasyon indeksine sahiptirler.

ADENOHİPOFİZ HASTALIKLARI

Hipopituitarizme Yol Açan Sebepler

- **Hipofiz adenomu:**
  - **Hipofiz yetmezliğinin en sık nedenidir.** Sekretuvar ya da nonsekretuvar olabilir. Ancak çevresindeki normal hipofizi baskılayacağından hipopituitarizm yapar.
- **Sessiz adenom:**
  - Bazen hücrelerde immünohistokimyasal olarak yüksek miktarlarda hormon tespit edilir (özellikle ACTH) ancak hastada hiperfonksiyon belirtisi görülmez. Bunlara **sessiz adenom** denir.
- **Kraniofaringioma:**
  - 5-15 yaş ve 65 yaş civarında pik yapar. **Rathke kesesinden** kaynaklanır. **Suprasellar yerleşimlidir (hipotalamusun tümörüdür)**. Histolojik olarak benign tümörlerdir.
- Mikroskopide skuamöz ya da ameloid epitelyal (diş kökü epiteli) bir solid tümör görülür. **Vakaların %75'inde, radyolojik olarak da tesbit edilebilen orta hat kalsifikasyonu mevcuttur.**
- Klinikte görsel defektler, endokrin disfonksiyon (kitle etkisine bağlı) ve hidrosefaliye yol açarak intrakraniyal basınç artışı bulgularıyla karşımıza çıkabilir. Baş ağrısı, görme alanı defektleri, GH azalması ile gelirler.
- **Adamantinomatöz tip:** Periferde palizatlaşan skuamöz epitel, süngerimsi retikulum, **kalsifikasyon**, keratinizasyon ve kist yapısı izlenir. Kistler kolesterolden zengin, yoğun, kahve-sarı renkli "makine yağı" benzeri sıvı içerir. **Beta-katenin mutasyonu** izlenir. **Çocuklarda** daha sıktır.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 39

39. Otuz iki yaşındaki kadın hasta doğum sonrasında âdet düzensizlikleri (hipomenore), pubik ve koltuk altı kıllarında azalma şikâyetleriyle kadın doğum polikliniğine başvuruyor. Laboratuvar incelemelerinde folikül stimule edici hormon (FSH), luteinize edici hormon (LH) ve östradiol (E_2) düzeylerinin düşük olduğu saptanıyor. Progesteron takviye tedavisi sonrası menstrüel kanaması gerçekleşmiyor.
Bu hastada <u>en olası</u> tanı aşağıdakilerden hangisidir?

A) Menopoz
B) Sheehan sendromu
C) Polikistik over sendromu
D) Boş kese sendromu
E) Prematür ovaryan yetmezlik

Doğru Cevap:B

Sheehan sendromunun, doğum sırasındaki masif kanamanın neden olduğu hipofiz nekrozu/hipofiz yetmezliği yaptığını vurguluyoruz. Geriye biraz fikir yürütmek kalıyor, hipofiz yetmezliği olunca ne olur? Ön hipofiz hormonları (TSH, ACTH, FSH, LH vb) tek tek eksilir. Zaten hastada da bu hormonların eksikliklerinin klinik yansımalarını görmekteyiz

- **Papiller tip:** Periferde palizatlaşan skuamöz epitel, süngerimsi retikulum, kalsifikasyon, keratinizasyon ve kist yapısı **izlenmez**. **BRAF V600E** mutasyonu izlenir. **İleri yaşta** daha sıktır.
- **Radyasyon alanlarda skuamöz hücreli kansere dönüşüm** olabilir.

Temel Bilimler 39. soru
Patoloji Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 287

- **Sheehan sendromu:**
  - Özellikle **gebelikte postpartum kanama** ile kan basıncının aşırı düşüşleri sonucu hipofiz infarktı oluşmasıdır.
  - Diabetes mellitus, damar hastalıkları ve orak hücreli anemi gibi hastalıklar da sebep olabilmektedir. Adenohipofizin venöz dolaşımı vardır. O yüzden **dolaşım bozukluklarında** (hipotansiyon vs) nekroza gider.
  - **Nörohipofiz** arterden beslenir, o yüzden **dolaşım bozukluklarında etkilenmez.**
- **Pituiter apopleksi:**
  - **Hipofiz içine kanama** olmasıdır. En sık adenomlarda görülür. Kitle boyutunda ani artma olması önemlidir. Acil bir tablodur.
- **Boş sella:**
  - **Primer boş sella:** Diyafram sellada defekt vardır. Araknoid mater ve BOS sellaya herniye olur. Hipofize basar. Klinik genelde obez, multipl gebelik geçiren kadınlarda, endokrin anomalilerle (prolaktinemi) ve görme alanı defektleriyle birliktedir
  - **Sekonder boş sella:** Adenom cerrahi olarak çıkarılır veya nekroza gider.
- **Diğer nedenler:**
  - **Kafa tabanı kırıkları, sella kistleri**
  - **Radyasyon**

Temel Bilimler 39. soru
Patoloji Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 287

Hipopituitarizmin Klinik Etkileri

- Bir ya da daha çok hormonun azalması veya kaybolması ile olur.
- **Hipofonksiyon belirtilerinin çıkması için fonksiyone dokuda %75 kayıp olmalıdır.**
- Yetmezlik **çocuklarda gelişme geriliği, erişkinlerde libido azalması** yapar.
- ACTH azalması hipopigmentasyona neden olur.

Klinikte nadiren panhipopituitarizm görülse de tek bir hormonun etkilenmesi daha sık görülür (selektif hipopituitarizm). En çok Growth hormon etkilenir.

Hiperpituitarizme Yol Açan Durumlar

- **En sık sebebi hipofiz adenomlarıdır.**

Pitüiter Nöroendokrin Tümörler (PitNET) (Eskiden Hipofiz Adenomları)

Hipofiz adenomlarının %25-30'u non fonksiyone adenomlardır.

Adenomların Muhtemel Klinik Etkileri

- Hipofiz bezinin basısına bağlı hipopituitarizm
- Sekresyonu artan hormonun kliniğine bağlı hiperpituitarizm
- Bitemporal hemianopsi (optik kiazma basısına bağlı)
- Hiperprolaktinemi (adenomun kendisi ya da hipotalamik dopamin yolağının blokajına bağlı)
- Kafa içi basınç artışı sendromu (KİBAS)
- Komşuluğundaki kranial sinir basısına bağlı nörolojik defisit

- **Prolaktin Üreten Adenomlar (Laktotrop PitNET):**
  - Sekretuar adenomlar içerisinde **en sık** görülenidir. En sık genç kadınlarda izlenir. Tüm hipofiz adenomları içerisinde stromasında **en fazla amiloid birikiminin** görüldüğü adenomlardır. **Psammoma cisimleri (distrofik kalsifikasyon)** içerir.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 39

39. Otuz iki yaşındaki kadın hasta doğum sonrasında âdet düzensizlikleri (hipomenore), pubik ve koltuk altı kıllarında azalma şikâyetleriyle kadın doğum polikliniğine başvuruyor. Laboratuvar incelemelerinde folikül stimule edici hormon (FSH), luteinize edici hormon (LH) ve östradiol (E_2) düzeylerinin düşük olduğu saptanıyor. Progesteron takviye tedavisi sonrası menstrüel kanaması gerçekleşmiyor.
Bu hastada <u>en olası</u> tanı aşağıdakilerden hangisidir?

A) Menopoz
B) Sheehan sendromu
C) Polikistik over sendromu
D) Boş kese sendromu
E) Prematür ovaryan yetmezlik

Doğru Cevap:B

Konjenital lipoid adrenal hiperplazi

- Otozomal resesif geçiş gösteren bu hastalıkta **kolesterol pregnenolona çevrilemez.** Burada **p450 scc enziminde bir defekt yoktur;** ancak kolesterolün dış mitokondrial membrandan içtekine taşınmasını sağlayan StAR proteininde (steriodogenik akut regülatuvar protein) mutasyon vardır.
- Yenidoğan döneminde **hiponatremi, hiperkalemi** ve **asidoz** görülür. Hem XX hem XY bireyler fenotipik olarak dişidir. **46,XY olgularda uterus bulunmazken 46,XX olgularda uterus bulunur.**

Radyasyon ve Kemoterapi

- ☑ Over üzerine radyasyonun ve kemoterapötik ilaçların etkisi **yaşa** ve **doza** bağlıdır. Overlerin radyoterapinin ve kemoterapinin etkilerine en duyarsız olduğu evre **prepubertal** dönemdir *(E- 07)*. Puberteden önce ciddi ovaryan hasara bağlı olarak sekonder seks karakterleri gelişmeden amenore olabilir.
- ☑ **Olgular ne kadar yaşlıysa ve radyasyon dozu ne kadar yüksekse over harabiyeti de o derecede yüksek olur.** Ovaryan aktiviteyi tamamen sonlandıran radyasyon dozu **800 raddır**. Radyoterapi öncesi **overlerin pelvis dışına taşınması** ile ovaryan hasar azaltılabilir.
- ☑ Kombine kemoterapi alan hastalarda da ovaryan yetmezlik riski yüksektir ve kemoterapötikler içerisinde overe en toksik ajanlar **alkilleyici ajanlardır** (özellikle **siklofosfamid**).
- ☑ Kemoterapi sonrasında ovaryan fonksiyon **geri dönebilirken**, radyoterapi sonrası ovaryan fonksiyon kaybı **geri dönüşlü değildir**.

Enfeksiyonlar

- ☑ **Kabakulak ve HIV enfeksiyonu** primer ovaryan yetmezliğe yol açabilmektedir.

Hipogonadotropik Amenore (FSH < 5 IU/ML): *(E-92, N-95, E-02, E-03)*

- ➢ Olguların çoğu akkiz nedenlerle gelişmektedir ve sekonder amenore ile gelmektedirler. Hastaların seksüel gelişimleri geri ve gonadotropin seviyeleri düşüktür. Hipotalamohipofizer kaynaklı olabilirler *(E-93, E-96, E-04)*.

Fizyolojik (Yapısal) Gecikme

- ☑ Hipogonadotropik amenorenin **en sık** karşılaşılan sebebidir. GnRH pulsatil sisteminin gecikmeli olgunlaşmasına bağlıdır.

Kallmann Sendromu

- ☑ Bu hastalarda **konjenital olarak GnRH yoktur**. **İkinci sıklıktaki hipotalamik primer amenore nedenidir.** Koku alma defekti (**anosmi**) ile birlikte bulunmaktadır. Seksüel infantilizm vardır, çoğunlukla sporadiktir ancak **genetik geçiş de gösterebilir** *(N-99)*. Pulsatil GnRH tedavisine yanıt verirler ve ovulasyon indüksiyonunda en fizyolojik yaklaşımdır. Fertilite arzusu olmayanlarda östrojen ve progesteron verilmelidir.

SSS Tümörleri

- ☑ En sık primer amenoreye yol açan SSS tümörü **kraniofarinjiomalardır** *(E-08)*. Bunun yanı sıra **germinomlar, tüberküler veya sarkoid granülomlar** ve **dermoid kist** de amenoreye yol açabilir.

Hipofizer Lezyonlar

Boş Sella Sendromu

Temel Bilimler 39. soru
Kadın Doğum Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 059

Sheehan Sendromu

- Postpartum atoni kanaması sonucu gelişen **derin hipotansiyon ve hipovolemik şoka bağlı akut hipofizer nekrozdur** *(N-12)*. Postpartum amenore vardır ve genellikle **ilk görülen bulgu laktasyonun olmamasıdır** *(N-14)*. Baş ağrısı ve görme alanında daralma gibi görme bozuklukları eşlik edebilir. **Aksiller ve pubik kıllar dökülür, panhipopitüitarizm** gelişir *(N-96)*. **En sık rastlanılan eksiklikler büyüme hormonu ve gonadotropinlerde olur.** Ayrıca **hipotiroidizmde** izlenir.

Hipofizer apopleksi

- Hipofizde akut gelişen kanama veya infaktüs nedeni ile ani başlayan baş ağrısı, mide bulantısı, görme bozuklukları ve hipofizer hormonal işlev bozuklukları ile karakterize klinik tablodur.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 40

40. Aşağıdaki endokrin tümör ve belirteçleri eşleştirmelerinden hangisi yanlıştır?

A) Nöroblastom - Homovanilik asit
B) Hipofiz adenomu - Büyüme hormonu
C) İnsülinoma C-peptid
D) Karsinoid tümör - Serotonin
E) Tiroid medüller karsinom - Tiroglobulin

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)
Tümör belirteci olan hormonlar	
	kciğer (küçük hücreli)
	i), adrenal korteks
	i)
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 40. soru
Biyokimya Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 210

İLGİLİ NOTLAR

referansımız yanlış seçeneği nokta atış gösteriyor

Orijinal Soru: Temel Bilimler 40

40. Aşağıdaki endokrin tümör ve belirteçleri eşleştirmelerinden hangisi <u>yanlıştır</u>?

A) Nöroblastom - Homovanilik asit
B) Hipofiz adenomu - Büyüme hormonu
C) İnsülinoma C-peptid
D) Karsinoid tümör - Serotonin
E) Tiroid medüller karsinom - Tiroglobulin

Doğru Cevap:E

referansımız yanlış seçeneği nokta atış gösteriyor

KANSER EVRELENDİRİLMESİ VE DERECELENDİRİLMESİ

- Evrelemede en sık kullanılan metod TNM evrelemesidir.
- **T (tümör çapı):** Primer lezyonun boyutu
- **N (lenf mod metastazı):** Bölgesel lenf düğümlerine yayılma olup olmaması- yayılım miktarı.
- **M:** Uzak organlara metastaz
- **T1, T2, T3, T4 :** Artan tümör çapını ifade eder.
- **N0, N1, N2, N3 :** Artan lenf nodu tutulumunu ifade eder.
- **M0, M1 :** Uzak metastaz bulunup bulmadığını ifade eder.

Temel Bilimler 40. soru
Patoloji Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 077

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

Orijinal Soru: Temel Bilimler 40

40. Aşağıdaki endokrin tümör ve belirteçleri eşleştirmelerinden hangisi <u>yanlıştır</u>?

A) Nöroblastom - Homovanilik asit
B) Hipofiz adenomu - Büyüme hormonu
C) İnsülinoma C-peptid
D) Karsinoid tümör - Serotonin
E) Tiroid medüller karsinom - Tiroglobulin

Doğru Cevap:E

Anaplastik (Undiferansiye) Karsinom

- **İleri yaşta** görülür.
- Dev hücreli (osteoklast benzeri), spindle hücreli (sarkoma benzer), mikst tipleri vardır.
- **Sitokeratin** boyanırlar. Yaşlılarda ve endemik guatr bölgelerinde sık olur.
- Majör tiroid tümörlerinin içinde en az görülendir. **İyi diferansiye tiroid kanserlerinden köken aldıkları düşünülür.** Hastaların yaklaşık dörtte biri daha önce iyi diferansiye foliküler neoplazi öyküsüne sahiptir.
- **Çok kötü prognozludur.**
- Tanı anında genelde çevre yapılara invazedir ve akciğer metastazı bulunur.
- P53, siklinD1 ve TERT mutasyonu izlenebilir.

Temel Bilimler 40. soru
Patoloji Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 303

Tiroid Kanserlerinde İmmünohistokimya

- **Tiroid foliküler kanser: Tiroglobülin,** düşük molekül ağırlıklı keratin, EMA, **TTF-1**
- **Tiroid papiller kanser:** CK19, HBME1, CK7, yüksek molekül ağırlıklı keratin, RET, **tiroglobülin** (foliküler kanserlere göre daha az yoğun), **TTF-1**, S100, EMA
- **Tiroid medüller kanser: Kalsitonin**, CEA, düşük molekül ağırlıklı keratin, kromogranin A ve B, sinaptofizin,nöron spesifik enolaz, **TTF-1**, progesterone reseptörü

PARATİROİD BEZİ

- Timusun oluşumuna da katkıda bulunan faringial arktan kaynaklanır. Her tiroid lobunun üst ve alt pollerine yakın yerleşirler, ancak faringial arktan göç yolunda herhangi bir yerde de bulunabilirler (karotis komşuluğu, timus, ön mediasten).
- Sekresyonu iyonize Ca++ seviyeleri ile kontrol edilir.
- Normalde azalmış kalsiyum seviyeleri **chief hücre**lerden **parathormon (PTH) sentez** ve salınımını uyarır. **Bunun sonucunda;**
  - Osteoklast aktivasyonu kalsiyumu kemikten serbestleştirir.
  - Kalsiyumun renal geri alınımı artar.
  - Böbreklerde D vitamininin aktif dehidroksi formuna dönüşünü arttırır.
  - Üriner fosfat atılımı artar.
  - GIS kalsiyum absorbsiyonu artar.

HİPERPARATİROİDİZM

Primer Hiperparatiroidizm

- En sık endokrin hastalıklarından biridir ve **asemptomatik hiperkalseminin en sık nedenidir**. Maligniteler **semptomatik hiperkalseminin en sık nedenidir** (Osteolitik metastazdan veya PTH salınmasından dolayı).
- Primer hiperparatiroidizm **kadınlarda** ve **erişkinlerde** daha sıktır ve **en sık sebebi adenomdur.**
- Hiperplazi ya da karsinomla da olabilir. Sporadik adenomlarda **siklin D1** ve **MEN1** mutasyonlarının rolü vardır. Yüksek PTH artmış kemik rezorpsiyonu, böbrek hastalığı ve hiperkalsemi yapar.
- **Morfoloji:**
  - Adenomlar en sık **chief** hücrelerden köken alır. Çevrede komprese paratiroid dokusu görülür.
  - Normal paratiroid parankiminden farklı olarak yağ dokusu içermez.
  - Primer hiperplazi MEN I - II ve MEN IV ya da sporadik olarak görülebilir. Tüm paratiroidler bir oranda büyümüştür. En sık **chief hücre** hiperplazisi görülür. **Hiperplazilerde de lezyonda yağ dokusu izlenmez. Adenomlar genellikle tek iken, hiperplaziler tüm glandları tutar.**
  - **Karsinomlar** genellikle uniform hücrelerden oluşur. Malignite kriteri metastaz ya da çevreye invazyondur.
  - Paratiroid karsinomlarında CDC73 mutasyonu izlenirken, adenomlarda bu mutasyon nadirdir. Bu mutasyon ayrıca Hiperparatiroidizm çene tümörü sendromunda da izlenir.

Yetmiyor tiroglobulin nerelerde pozitif onu da bize söyleyerek gelecek TUS'lara referans oluyor...

Orijinal Soru: Temel Bilimler 40

40. Aşağıdaki endokrin tümör ve belirteçleri eşleştirmelerinden hangisi yanlıştır?

A) Nöroblastom - Homovanilik asit
B) Hipofiz adenomu - Büyüme hormonu
C) İnsülinoma C-peptid
D) Karsinoid tümör - Serotonin
E) Tiroid medüller karsinom - Tiroglobulin

Doğru Cevap:E

referansımız yanlış seçeneği nokta atış gösteriyor

- 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.

Medüller tiroid kanserinde prognoz (en iyiden en kötüye sıralama)

Temel Bilimler 40. soru
Genel Cerrahi Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 162

~~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.**

Orijinal Soru: Temel Bilimler 40

40. Aşağıdaki endokrin tümör ve belirteçleri eşleştirmelerinden hangisi yanlıştır?

A) Nöroblastom - Homovanilik asit
B) Hipofiz adenomu - Büyüme hormonu
C) İnsülinoma C-peptid
D) Karsinoid tümör - Serotonin
E) Tiroid medüller karsinom - Tiroglobulin

Doğru Cevap:E

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.
  - ✓ Bu ayrım **moleküler testler** ile sağlanabilir (veya cerrahi yapılabilir)
- Daha çok **hematojen** yayılır. Kemik, akciğer ve SSS metastazları görülebilir.

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 40. soru
Dahiliye Ders Notu 3. Fasikül Sayfa 315

- Tümör markeri **kalsitonin** ve CEA'dır.

nle tiroid hormonu **sentezlemez**.
resyonuna bağlı olarak Cushing sendromuna neden olabilir.
g, sulu diyare atakları görülebilir (karsinoid sendrom).

☑ **Anaplastik Tiroid Kanseri**

- > 60 yaş kadın hastalarda daha sıktır.
- **p53 gen** mutasyonu ile ilişkilidir.
- Agresif seyirlidir (çevre dokuya invazyon, bası vb).
- Biyopside; mitoz artışı olan, çok sayıda nükleus içeren, iğsi şekilli atipik hücreler görülür.
- Prognoz çok kötü (ortalama yaşam süresi 3-6 ay)

☑ **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**.

referansımız yanlış seçeneği nokta atış gösteriyor

Orijinal Soru: Temel Bilimler 41

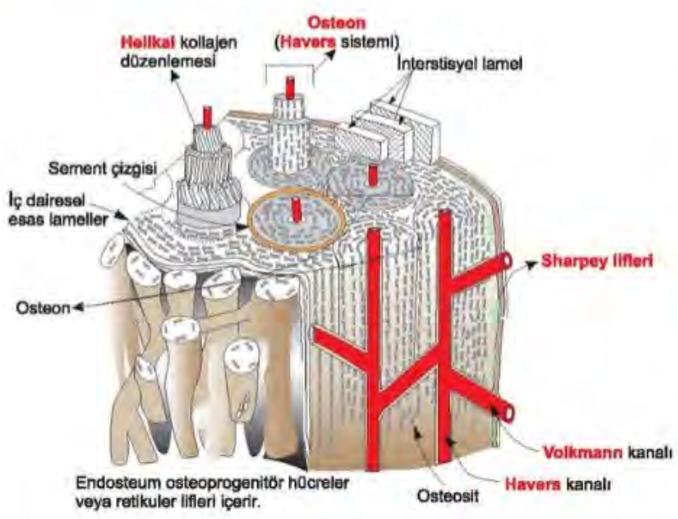
41. Aşağıdakilerden hangisi RANK-ligand'ın RANK'a bağlanmasını azaltarak osteoklast matürasyonunu engeller?

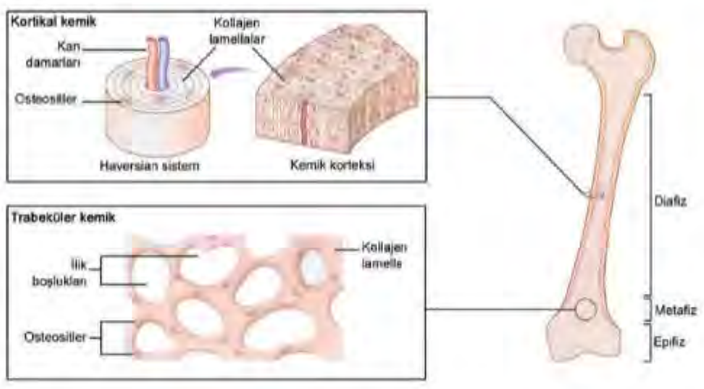
A) Osteoprotegerin
B) Osteokalsin
C) Fibroblast büyüme faktörü-23
D) RANK
E) Makrofaj koloni uyaran faktör (M-CSF)

Doğru Cevap:A

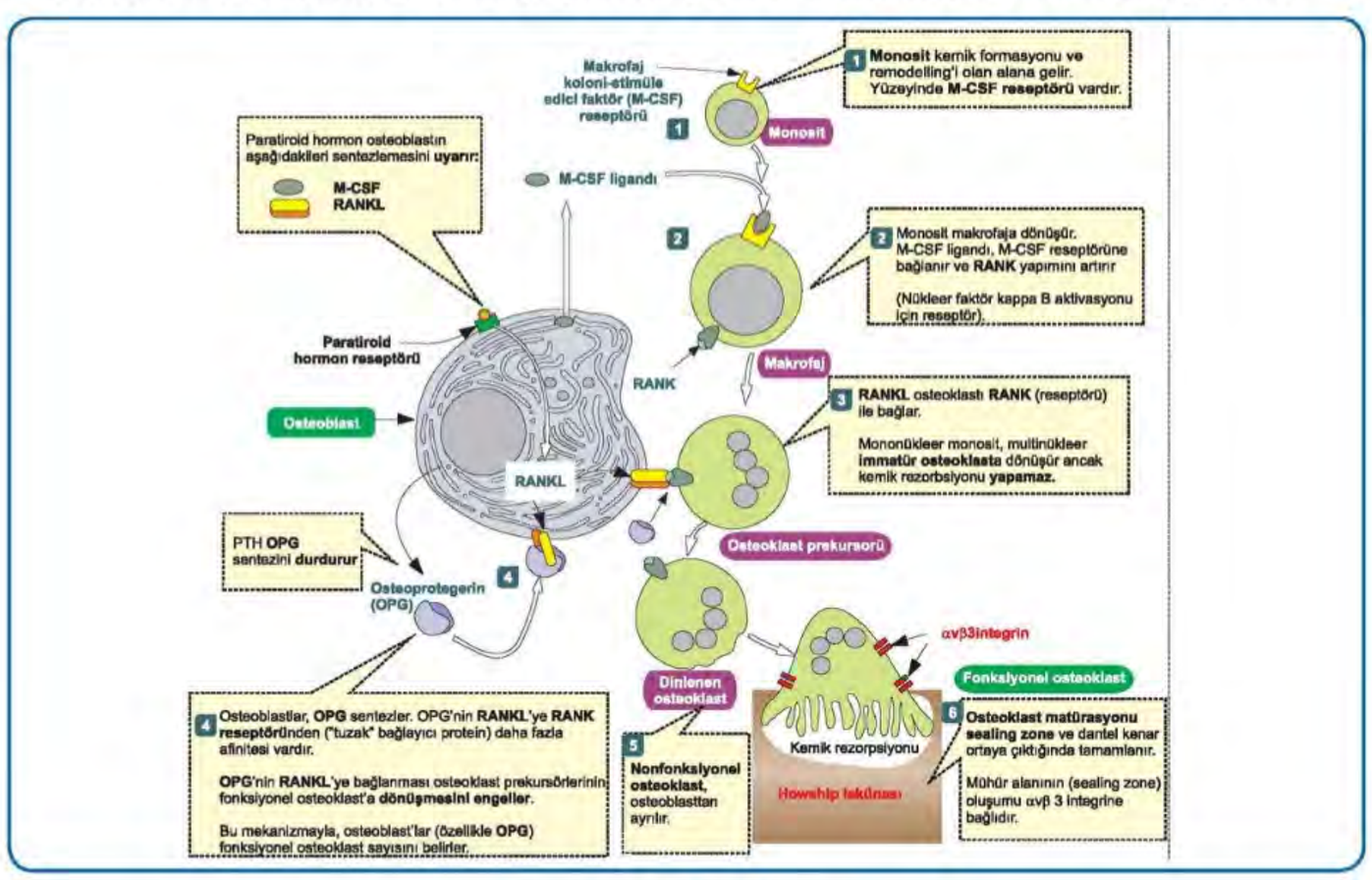
DERS NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

(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.)





- **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 iliğ**indeki **stromal** hücre, **osteoblast** ve T lenfosit **RANK ligand** adlı yüzey molekülünü **ekspresse** eder.
- **PTH reseptörü osteoblast**larda bulunur.

Temel Bilimler 41. soru
Fizyoloji, Histoloji, Emriyoloji Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 026

- **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

OPG'nin RANKL yolunu kapattığı notumuzda Bold olarak belirtilmiş ve vurgulanmıştır.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 41

41. Aşağıdakilerden hangisi RANK-ligand'ın RANK'a bağlanmasını azaltarak osteoklast matürasyonunu engeller?

A) Osteoprotegerin
B) Osteokalsin
C) Fibroblast büyüme faktörü-23
D) RANK
E) Makrofaj koloni uyaran faktör (M-CSF)

Doğru Cevap:A

İlaçlar:

- **Teriparatid**
- **Abaloparatid**
- **Natpara (Rekombinant insan PTH)**

Yan Etkiler:

- Nefrolitiazis
- Ürik asid artışı

KALSİYUMA DUYARLI MİMETİKLER [(KALSİMİMETİKLER-SİNAKALSET) (ORAL) , ETELKALSET (İV)]

Etki Mekanizması:

- Paratiroid bezinde, kalsiyuma duyarlı reseptörleri (calcium-sensing receptor-CaSR) aktive ederek, PTH salgılanmasını inhibe ederler.

Tedavide Kullanım:

- Sekonder hiperparatiroidi
- Paratiroid kanseri

İlaç etkileşimleri:

- Kalsiyum homeostazını etkileyen ve emilimi bozan ilaçlar (D vitamini analoglaı, fosfat bağlayıcılar, bifosfonatlar, kalsitonin, glukokortikoidler galyum, sisplatin)

OSTEOPOROZ TEDAVİSİ

İlaçlar	Önemli özellikler
Bisfosfonatlar: ➢ Etidronat (oral) **(en zayıf)** ➢ Alendronat (oral) ➢ Pamidronat (parenteral) ➢ Risedronat (oral) **(en potent)** ➢ İbandronat (oral) ➢ Tiludronat (oral) ➢ Zolendronat (parenteral): **(en potent)**	• Kemik mineralizasyonunu inhibe etmedikleri dozlarda kemik rezorpsiyonunu yeterince baskılama gücüne sahiptir • **Osteoklastları** etkileyerek kemik **rezorbsiyonunu inhibe** ederler. • **Doku yarı ömürleri çok uzundur (alendronatın vücutta kalış süresi 11.9** yıl). • Kontrendikasyonları: **Peptik ülser, reflü özofajit** • Kemik metastazlarının tedavisinde de kullanılır.
Raloksifen	• **Selektif östrojen reseptör modülatörü**dür. • Kemikte östrojen agonisti • Postmenopozal kullanım
D vitamini (Eldecalcitiol, 1,25 $(OH)_2D$	Eldecalcitiol: Serum kalsiyumunu minimal etkileyen yeni D vitamini preparatıdır.
Florid	
Kalsitonin	
	Paratiroid hormonun rekombinan formu olan, yeni kemik oluşumunu en fazla
Denosumab (SC) 	• Osteoprotegerine benzer, **RANKL antagonisti** (İnsan monoklonal antikoru) • Osteoklast oluşumunu engeller. RANK : NF-KB'yi aktive edici reseptör RANKL (Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand) Osteoklastları aktive eden, osteoklast farklılaşma faktörü ligandıdır.
Tiazid diüretikler • Hidroklorotiazid	• Hiperkalsiüirisi bulunan hastalarda böbreklerden Ca itrahını azaltır ve kemik kaybını engellerler.
Kalsiyum	• Yaşlılıkta kullanım
Romosozumab (SC) / Blosozumab	WNT sinyal yolağını aktive eder. Anti-sklerostin etkili yeni osteoporoz ilacıdır. Kemik yıkımını baskılar. Kemik yapımını arttırır. MI ve stroke geçirenlerde kontrendikedir.

Temel Bilimler 41. soru
Farmakoloji Ders Notu 1. Fasikül
Sayfa 213

RANKL antagonizması yaparak osteoklast matürasyonunu engelleyen ilaç denosumabtır. Peki notumuzda da yer aldığı gibi denosumab hangi ilaca benzer? Cevap, sorumuzun da cevabı olan osteoprotegerin olacaktır... Buyursunlar...

Orijinal Soru: Temel Bilimler 41

41. Aşağıdakilerden hangisi RANK-ligand'ın RANK'a bağlanmasını azaltarak osteoklast matürasyonunu engeller?

A) Osteoprotegerin
B) Osteokalsin
C) Fibroblast büyüme faktörü-23
D) RANK
E) Makrofaj koloni uyaran faktör (M-CSF)

Doğru Cevap:A

Temel Bilimler 41. soru
Patoloji Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 345

- **Osteoklast inhibisyonu:**
  - Diğer bir yol ise **WNT/ Beta-catenin** yoludur. WNT proteinleri stromal hücreler tarafından sentezlenir ve osteoblasttaki **LRP-5 ve LRP-6** reseptörlerine bağlanır.
  - Bu reseptörlerin uyarılması ise **osteoklast inhibitörü** olan **osteoprotegrin (OPG)** salgılanmasını sağlar. Osteoprotegrin osteoblast tarafından salgılanır ve RANK reseptörünü tuzağa düşürüp RANK inhibisyonu, dolayısıylada osteoklast inhibisyonu yapar.

o Osteoklastlar ortamı **karbonik anhidraz enzimi**, klor kanalları ve proton pompasını kullanarak asidik yaparlar ve kemik rezorpsiyonuna neden olurlar. Ayrıca **asit ve nötral proteazlar (ağırlıklı olarak matriks metalloproteazlar)** salgılayarak kemiğin inorganik ve organik komponentlerinin çözünmesini sağlarlar.

Kemik Matriks Proteinleri

Osteoblast Kökenli Proteinler
- Tip I kollajen
- **Kalsiyum-bağlayan proteinler:** Osteonektin, kemik sialoprotein
- **Hücre adezyon proteinleri:** Osteopontin, fibronektin, trombospondin Sitokinler: IL-1, IL-6, RANKL
- **Enzimler:** Kollajenaz, alkalen fosfataz
- **Büyüme faktörleri:** IGF-1, TGF-ß, PDGF
- **Mineralizasyonda yer alan proteinler:** Osteokalsin

Serumdan Toplanan Proteinler
- Albümin
- ß2-mikroglobülin

Kemik Kitle İndeksi

- Kemik yapım ve yıkımı bir denge içindedir. Osteositler, osteoblastlar ve osteoklastlar bir denge içinde çalışırlar. Bu denge ünitesine basic multisellüler unit (BMU) denir. Her yıl BMU'nun % 10'u yenilenir.
- **Kemik kitle indeksine büyümenin durduğu erken erişkinlik döneminde ulaşılır ve 4. dekaddan sonra kemik kitle indeksi azalmaya başlar.**

KEMİK VE KIKIRDAĞIN GELİŞİMSEL HASTALIKLARI

Nükleer Protein ve Transkripsiyon Defektine Bağlı Ortaya Çıkan Kemik Hastalıkları

- Nadir görülürler.
- **Kemik yoklukları:** Konjenital falanks, kosta veya klavikula yokluğu
- **Kemik fazlalıkları:** Kosta veya falanks
- **Parmak anomalileri:** Sindaktili, araknodakti (uzun ince parmaklar)
- Bu anomalilerde en sık suçlanan gen mutasyonu **homebox** genidir. Mesela homebox 13 geni **(HOXD13)** gen mutasyonunda 3. ve 4. parmaklar arasında ekstraparmak oluşur ve **sindaktili**ye neden olabilir.
- Aynı şekilde **RUNX2** gen mutasyonunda ise **kleidokraniyal displazi** ortaya çıkar (OD, açık fontaneller, kraniyal sütürlerde geç kapanma, primitif klavikula, kısa boy).
- **Brakidaktili tip D ve E:** Homeobox HOXD13 geninde mutasyon sonucu oluşur. El ve ayak başparmağındaki terminal falankslarda kısalma görülür.
- **Kamptomelik displazi:** SOX9 mutasyonu vardır.
- **Nail-patella sendromu:** hipoplastik tırnaklar, hipoplastik veya aplastik patellalar, radius başında dislokasyon, progressif nefropati görülür.
- **Waardenburg sendromu tip 1 ve 3:** işitme kaybı, anormal pigmentasyon, kraniofasiyal anormallikler oluşur. **Holt-Oram sendromu**'da meydana gelebilir.

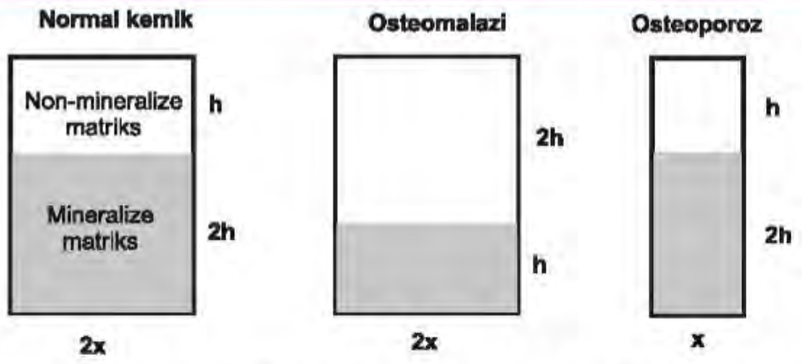
Orijinal Soru: Temel Bilimler 41

41. Aşağıdakilerden hangisi RANK-ligand'ın RANK'a bağlanmasını azaltarak osteoklast matürasyonunu engeller?

A) Osteoprotegerin
B) Osteokalsin
C) Fibroblast büyüme faktörü-23
D) RANK
E) Makrofaj koloni uyaran faktör (M-CSF)

Doğru Cevap:A

METABOLİK KEMİK HASTALIKLARI



Osteomalazide; kemiğin mineralizasyon oranı **azalır,** kemik kitlesi **korunmuştur.**
Osteoporozda; kemiğin mineralizasyon oranı **korunmuştur,** kemik kitlesi **azalır.**

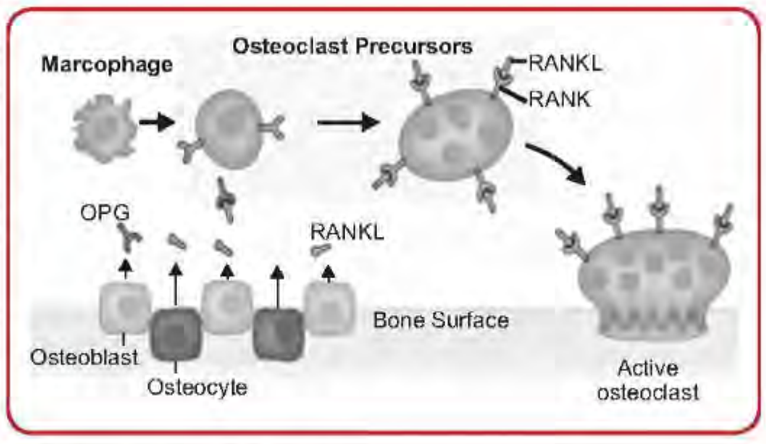
OSTEOPOROZ

- ☑ 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**

Temel Bilimler 41. soru
Dahiliye Ders Notu 3. Fasikül Sayfa 320

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 yer vertebralardır)
- **Fizik aktivite:** Uzamış yatak istirahati ya da paralizi nedeniyle **immobilizasyon**, kemik kaybına yol açar.
- **Sigara:** Osteoblast üzerine toksiktir ve indirek olarak östrojen metabolizmasını değiştirerek etki eder

Osteoporozdan koruyucu bazı faktörler	Osteoporozun primer nedenleri
✓ Obezite ✓ Egzersiz ✓ Tiyazid diüretik	✓ Yaşlanma ✓ Menapoz

Orijinal Soru: Temel Bilimler 43

43. Nükleusta DNA üzerindeki "response element" **ile etkileşime girerek etkisini gösteren vitamin aşağıdakilerden hangisidir?**

A) B1 vitamini
B) B2 vitamini
C) B12 vitamini
D) D vitamini
E) C vitamini

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

D vitaminin aktif formu olan kalsitriol grup I hormonlar içerisinde görülüyor.

8 HORMON METABOLİZMASI

GENEL BİLGİLER

- **Endokrin hücre**lerde sentezlenerek dolaşıma verilen ve hedef hücrelerde etki gösteren maddelere hormon denir.
- Hormonların;
  - **Uzak hücrelerde gösterdikleri** etkiye **endokrin etki**
  - **Komşu hücrelerde** gösterdikleri etkiye **parakrin etki**
  - Sentezlendikleri hücrede etki göstermelerine ise **otokrin etki** denir.
- Parakrin ve otokrin etki gösteren bileşikler **dolaşım ile taşınmazlar**.

Temel Bilimler 43. soru
Biyokimya Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 278

k sınıflandırılabilir.
-25 diOH- kolekalsiferol
e glikoprotein yapılı hormonlar

Tablo 8-1. Hormon sınıflarının gene l özellikleri

	GRUP-1	GRUP-2
	Steroitler, iyodotironinler, kalsitriol, retinoik asit	Polipeptitler, proteinler, glikoproteinler, katekolamin
Çözünürlük	Lipofilik	Hidrofilik
Transport proteinleri	Evet	Hayır
Plazma yarı ömrü	Uzun (saatlerden günlere)	Kısa (dakikalar)
Reseptör	İntrasellüler	Plazma membranı

Temel Bilimler 43. soru
Biyokimya Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 278

HORMONLARIN ETKİ MEKANİZMALARINA GÖRE SINIFLANDIRILMASI

I. Reseptörü Hücre İçinde Olan Hormonlar:

- Androjenler
- Kalsitriol 1,25 [OH]-D3
- Östrojenler
- Glukokortikoitler
- Mineralokortikoitler
- Progestinler
- Retinoik asit
- Tiroit hormonları (T_3 ve T_4)

II. Hücre yüzey reseptörlerine bağlanan hormonlar:

A. İkincil Habercisi cAMP (Gs) Olanlar:

- β-adrenerjik katekolaminler
- Adrenokortikotropik hormon (ACTH)
- Antidiüretik hormon (ADH)
- Follikül uyarıcı hormon (FSH)

Orijinal Soru: Temel Bilimler 43

43. Nükleusta DNA üzerindeki "response element" **ile etkileşime girerek etkisini gösteren vitamin aşağıdakilerden hangisidir?**

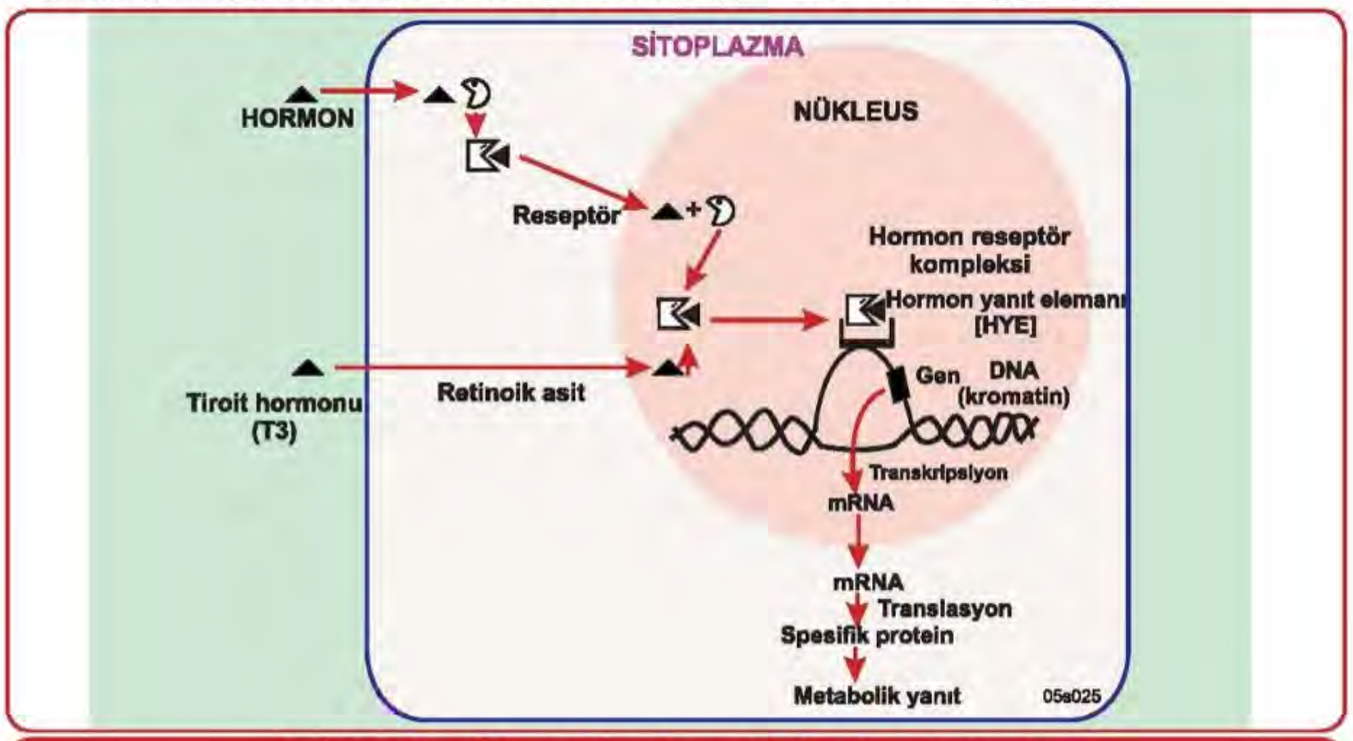
A) B1 vitamini
B) B2 vitamini
C) B12 vitamini
D) D vitamini
E) C vitamini

Doğru Cevap:D

- Sentez ve salgılanma **adrenal korteks** (kortizol, aldosteron), **overler-corpus luteum** (östrojenler, progestinler) ve **testisleri** (testosteron) içerir.
- Steroit hormonlar sentez bölgelerinden hedef organlara kan yolu ile taşınırlar. **Hidrofobik** özelliklerinden dolayı bir **plazma proteinine** bağlanarak taşınırlar.
- **Albümin**, steroit hormonlar için **özgün olmayan** bir **taşıyıcı** olarak rol oynarken, **özgün** plazma **steroit taşıyıcı proteinler** bu hormonları albüminden daha sıkı bir şekilde bağlarlar.
  - ✓ Örneğin **transkortin** kortizol ve kortikosteronun, **seks hormonu bağlayıcı protein** ise cinsiyet hormonlarının taşınmasından sorumludur.
- **Adrenal korteks** hormonlarının salgılanması **hipotalamus** tarafından **kontrol** edilir.
  - ✓ Vücutta **stres** meydana geldiği zaman hipotalamusta üretilen **kortikotropin releasing faktör** salgılanır
  - ✓ Hipofizde **ACTH'nin** sentez ve salgılanmasını uyarır.

Temel Bilimler 43. soru
Biyokimya Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 293

- ✓ **Hormon/reseptör kompleksi** nükleus içerisinde özgün gen ifadesini düzenler (Şekil 8-8).



Şekil 8-8. Steroid hormonların hücre içinde etki mekanizmaları

- **Steroit** hormon reseptörleri**, nükleer reseptör ailesi**nden olup; fonksiyonlarını sağlayan değişik bölgeleri vardır.
- Amino terminalindeki A/B bölgeleri oldukça değişik uzunluklarda olup transkripsiyon elemanları ile etkileşimde rol aldıkları düşünülmektedir.
  - ✓ Reseptörün **C bölgesi, reseptör dimerizasyonu** ve **DNA'ya bağlanmadan** sorumlu olan **iki çinko parmak** içerir.
  - ✓ C bölgesindeki yapının **çinko parmaklar** şeklinde adlandırılmalarının nedeni, 10- 15 amino asitten oluşan bir dizinin birleşerek adeta "parmak" şeklinde bir görünüm oluşturmaları ve içerdiği **dört sistein** amino asidinin yan zincirleri ile **çinko atomu**nu bağlayabilmelerinden kaynaklanır.
  - ✓ **E bölgesi** hem **ligant bağlanması** hem de **reseptörün dimerizasyonu**nda rol oynar.

Steroit Hormon Sentezi

- Steroid hormonlar adrenal kortekste **kolesterolden** sentezlenir.
- Kolesterolün en büyük kaynağı plazmadan gelen kolesteroldür.
  - ✓ Kolesterol genellikle **adrenal hücre sitoplazmasında kolesterol esterleri** halinde ve lipit damlacıkları içerisinde bulunur.
  - ✓ Steroit hormon sentezinin ilk **basamağı** olan **SitP-450 scc** (SitokromP-450 yan zincir parçalayıcı enzim) veya diğer adı ile **20,22-desmolaz** enzim kompleksi **mitokondride** bulunduğundan kolesterolün mitokondriye geçmesi gerekir.

Burada Grup I hormonlarının etki mekanizmalarını gösteren bir şekil yer almaktadır. Şekilde, bu hormonların —D vitamini de dahil olmak üzere— DNA üzerinde hormon yanıt elemanı (response element) aracılığıyla etkilerini gerçekleştirdikleri açıkça görülmektedir.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 43

43. Nükleusta DNA üzerindeki "response element" **ile etkileşime girerek etkisini gösteren vitamin aşağıdakilerden hangisidir?**

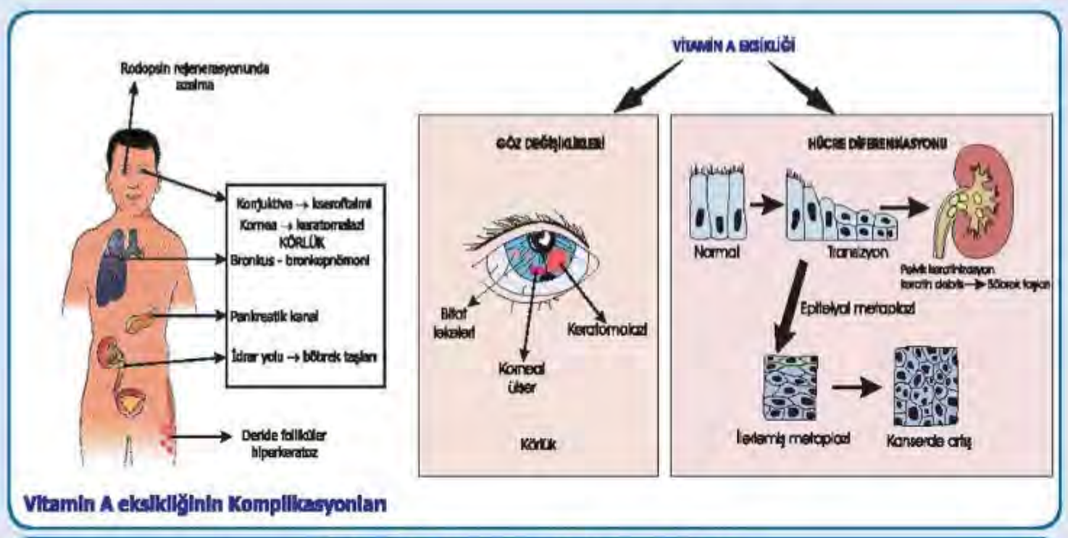
A) B1 vitamini
B) B2 vitamini
C) B12 vitamini
D) D vitamini
E) C vitamini

Doğru Cevap:D

Epitel hücrelerinin sağlamlığı:

- A vitamini, özellikle retinoik asit, epitel dokusunun normal farklılaşması ve mukus salgılanması için gereklidir.

KLİNİK KORELASYON III



Vitamin A eksikliğinin Komplikasyonları

Şekil 7-12. Vitamin A eksikliği ve etkileri

İzotretinoin:

- **Teratojen** bir ilaçtır.
- Standart tedaviye cevap vermeyen şekil bozucu, ciddi kistik akne durumu olmadıkça doğurganlık çağındaki kadınlarda kesinlikle kullanılmamalıdır.
- Tedaviye başlanmadan önce **gebe olmadığı saptanmalı** ve tedavi sırasında etkin bir doğum kontrolü yapılmalıdır.

FLASH BACK

A vitaminin terapötik amaçla kullanımı:

- ✓ **13 cis retinoik asit (İzotretinoin) → akne** ve **nöroblastoma tedavisi**
- ✓ **All-transretinoik asit → Akut promiyelositer lösemi tedavisi**

Beta-karoten:

- Diyetlerinde bol miktarda β-karoten bulunan toplumlarda akciğer ve deri kanseri, kalp hastalığı görülme sıklığı daha azdır.
- β-karoten bakımından zengin gıdaların tüketilmesi, katarakt ve makula dejenerasyonu riskinde azalmayla birliktedir.
- β-karotenin koruyucu etkisi **antioksidan** özelliğinden veya bağışıklık fonksiyonunu artırması gibi başka

Temel Bilimler 43. soru
Biyokimya Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 270

VİTAMİN D

- D vitaminleri, **hormon benzeri** fonksiyonlara sahip olan bir grup sterollerdir.
  - ✓ Aktif molekül olan 1,25-dihidroksikolekalsiferol (1,25-diOHD_3) hücre içi reseptör proteinlere bağlanır.
  - ✓ **1,25-dihidkolekalsiferol-reseptör kompleksi** hedef hücrelerin çekirdeğindeki DNA ile etkileşerek ya seçici olarak gen ifadesini uyarır ya da özgün olarak gen transkripsiyonunu baskılar.
- 1,25-di-OH D_3'in en önemli etkisi, **plazma kalsiyum** ve **fosfor düzeylerini** düzenlemektir.

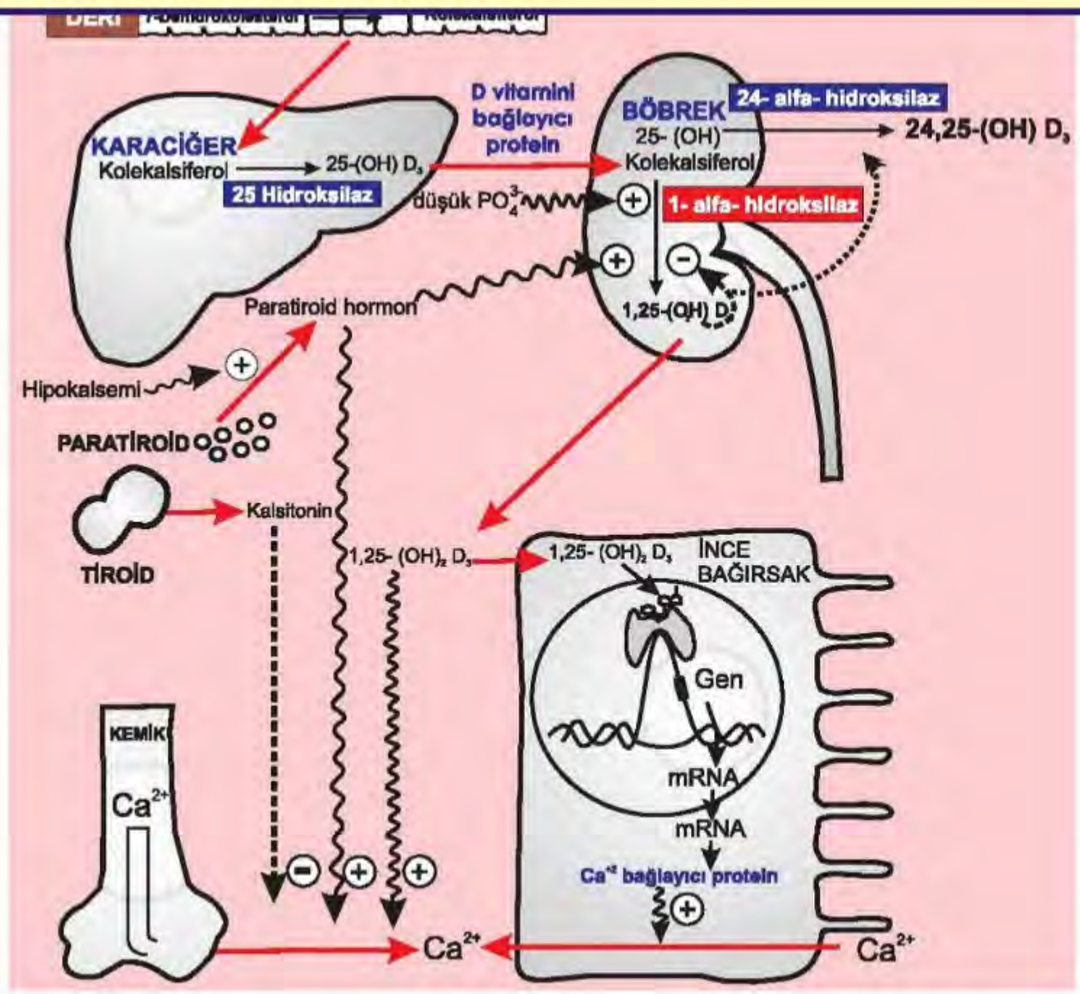
Orijinal Soru: Temel Bilimler 43

43. Nükleusta DNA üzerindeki "response element" **ile etkileşime girerek etkisini gösteren vitamin aşağıdakilerden hangisidir?**

A) B1 vitamini
B) B2 vitamini
C) B12 vitamini
D) D vitamini
E) C vitamini

Doğru Cevap:D

Temel Bilimler 43. soru
Biyokimya Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 271



Şekil 7-15. D vitamini metabolizması

Vitamin D'nin Metabolizması

- Kolesterol sentezinde bir ara metabolit olan **7-dehidrokolesterol**, insanlarda **dermis** ve **epidermiste güneş ışığı** etkisi ile **kolekalsiferole** çevrilir.
  - ✓ D vitamini, sınırlı miktarda güneş ışığına maruz kalan kişilerde diyetsel bir gereksinimdir (Şekil 7-15).
- Bitkilerde bulunan ergokalsiferol (vitamin D_2) ve hayvan dokularında bulunan kolekalsiferol (vitamin D_3) vitamin D kaynaklarıdır.
- Absorbsiyondan sonra Vit D, **şilomikronlarla** duktus torasikusdan genel kan dolaşımına katılarak **karaciğere gelir**.
  - ✓ Orada deriden gelen Vit D_3 ile birlikte 25 (OH) Vit D_3'e dönüşür.
  - ✓ Vit D_3 nin 25. karbon atomunu hidroksile eden **25-hidroksilaz enzimi**, oksijen, NADPH ve magnezyum gerektiren **hepatik mikrozomal** bir enzimdir.
  - ✓ 25 (OH) Vit D_3 insanda dolaşımda bulunan başlıca Vit D_3 metabolitidir.
  - ✓ 25-OH Vit D3, **Vit D-bağlayıcı proteine** bağlanarak kan yolu ile **böbreğe** gider.
  - ✓ 25-OH D_3 böbrek kortikal hücre mitokondrisinde bulunan ve düzenleyici bir enzim olan 25-hidroksikolekalsiferol **1-** α **hidroksilaz** tarafından 1. pozisyonda tekrar hidroksillenir ve **1,25-dihidroksikolekalsiferol** (1,25-di-OH D_3) oluşur.
  - ✓ Her iki hidroksilaz enzimi **sitokrom P450, moleküler oksijen** ve **NADPH** kullanır.

D vitamininin hayat hikayesinin olduğu bu şekilde etkilerinin hücre içi DNA üzerindeki hormon yanıt elemanına bağlanarak yaptığı görülmektedir.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 43

43. Nükleusta DNA üzerindeki "response element" **ile etkileşime girerek etkisini gösteren vitamin aşağıdakilerden hangisidir?**

A) B1 vitamini
B) B2 vitamini
C) B12 vitamini
D) D vitamini
E) C vitamini

Doğru Cevap:D

Reseptörü nükleusta olan hormonumuzun D vitamini olduğu notumuzda bold olarak geçmektedir.

- **İnsülin**, **alfa** alt birimine bağlandığında, sitoplazmik **beta parça**sındaki **tirozin kinaz aktive** olur.
- Bu **tirozin kinaz**, **beta** zincirindeki bir **tirozin rezidü**sünü **fosforile (oto-fosforilasyon)** eder.
- **Beta** kuyruğu **Ras**'ı fosforilleyip aktive eder.
- Ras aktivasyonuyla, **MAP** ve **MAP kinaz aktive** olur. Sonuçta TF (transkripsiyon faktör) aktive olup DNA'ya geçer ve transkripsiyon yaptırılır.

Serin veya Treonin Kinaz Sinyal Iletimi

- Serin/treonin kinaz aktivite artışı mekanizmasına örnek olarak **TGF-beta, inhibin, aktivin** verilebilir.

JAK-STAT Yolu İle Sinyal İletimi

- IFN-gama, IL-6, **GH, PRL, EPO, leptin,** inflamatuar sitokinler JAK-STAT sinyal sistemini kullanır.
- **JAK, tirozin kinaz** aktivitesine sahip olup **STAT** proteini üzerindeki **tirozini fosforil**leyip **STAT**'ı **aktive** eder.
- **STAT** ise **DNA**'ya bağlanarak **transkripsiyon**u sağlar.

STEROİD VE TİROİD HORMONLAR ETKİ MEKANİZMASI

- **Steroid hormon**lar sitoplazmaya diffüze olup **hücre içi**ndeki **spesifik reseptör**üne bağlanır.
- Reseptörde DNA'ya bağlanan domain ortaya çıkar. Bu domain, steroid hormon ortamda yok iken **ısı şok proteini (Hsp-90)** ile örtülüdür. **Hormon reseptöre bağlandığı**nda **Hsp** aktif **domain kısmı**ndan **ayrılır**.

Temel Bilimler 43. soru
Fizyoloji, Histoloji, Emriyoloji Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 007

- **Kortizol, aldosteron** reseptörleri **sitoplazma**da iken, **östrojen, androjen, progesteron tiroid hormonu (T_3), retinoik asit, D vitamini, PPAR** reseptörleri **nükleusta**dır.

Hücrede Etki Mekanizmaları

Gs • Glukagon • LH • TSH • CRH • HCG • Beta reseptör • Kalsitonin • FSH • ACTH • ADH (V2) • PTH • Ang-2 (Epitel)	**JAK-STAT** • Bazı sitokin (INF-gama) • Lenfokin (IL-6) • Growth hormon • Prolaktin • Eritropoietin • Leptin	**Gq** • ADH (V1) • Oksitosin • GnRH • GHRH • TRH • TSH • Ang-2* • α1 reseptör • Glukagon**
Gi • Somatostatin • Alfa-2	**Sitoplazmik Reseptör** • Aldosteron	**Serin Treonin Kinaz** • TGF-Beta • İnhibin
cGMP • NO • ANP • BNP • Guanilin	• Östrojen • Retinoik asit • T3 • Progesteron	• Büyüme faktörleri

*Vazokonstriksiyon, **Karaciğerde **glikojenoliz**

Temel Bilimler 43. soru
Fizyoloji, Histoloji, Emriyoloji Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 007

KONU SONU TABLOLARI;

FLASH BACK

Zarsız organel;
- Ribozom
- Hücre iskelet elemanları
- **Proteozom**

Sinyal Molekül	Hedef Organel
N-terminal sinyal peptit	Endoplazmik Retikulum
Karboksi-terminal KDEL dizisi	
Di-asidik diziler	Golgi
Amino terminal dizi	Mitokondri
Nükleer lokalizasyon sinyali	Nükleus
Peroksizom target sinyali	Peroksizom
Mannoz 6-fosfat	Lizozom

Hastalık & mutasyon;
- **Akondroplazi** → **FGFR3**
- **Ailevi hiperkolesterolemi** → LDL
- **Kistik fibrozis** → **CFTR**
- **Wilson hastalığı** → ATP7B
- **I-Hücre hastalığı** → **GlcNAc** fosfotransferaz
- **Herediter sferositoz** → Spektrin ve **ankirin**
- **Metastaz** → **Oligosakkarit** yan zincir
- **PNH** → **GPI** kanca (**PİG-A** geni)

Orijinal Soru: Temel Bilimler 43

43. Nükleusta DNA üzerindeki "response element" **ile etkileşime girerek etkisini gösteren vitamin aşağıdakilerden hangisidir?**

A) B1 vitamini
B) B2 vitamini
C) B12 vitamini
D) D vitamini
E) C vitamini

Doğru Cevap:D

Şıklar arasında reseptörü nükleusta olan sadece D vitaminimiz var. Şıklarda A vitamini olsa emin olun referans olarak biz de kabul etmezdik. Bazen sorulara karşı basit kalmak sınavda yüzümüzü güldürür.

Normal Hücre Bölünmesi (Hücre Çoğalması) Aşamaları

Ligand-reseptör Bağlanması

- Hücre çoğalması için uyaranın hücre yüzeyindeki spesifik reseptöre bağlanması gerekir.

Büyüme faktörleri intrensek aktivitesi olan tirozin kinaz reseptöre bağlanarak etki gösterir. EGF, TGF-alfa, HGF, PDGF, VEGF, FGF, C-KİT ligand ve insülin, bu resptörler üzerinden etki eder.

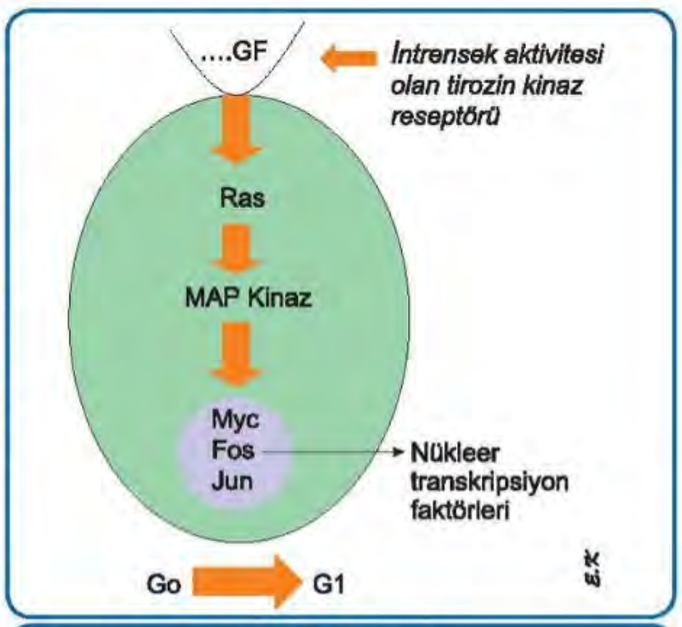
Temel Bilimler 43. soru
Patoloji Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 046

Steroid hormonlar (östrojen), D vitamini ve retinoidler **nükleus reseptörlerine bağlanırlar ve ligand bağımlı transkripsiyon faktörlerini** uyarırlar.

Parathormon ve kemokinler ise **G protein kenetli reseptörler** üzerinden etki ederler. Bu reseptörler üzerinden etki eden diğer maddeler ise vazopressin, serotonin, histamin, adrenalin, noradrenalin, kalsitonin, glukagon, kortikotropin ve rodopsindir.

Reseptör Aktivasyonu

- **İntrinsek kinaz aktivasyonu-Ras kompleksi,** G-protein reseptörü-G protein kompleksi ve intrensek enzimatik aktivite (JAK/STAT (sitoplazmik transkripsiyon faktörü) yolu ile direkt nükleus uyarımı) yolu ile yüzey reseptör aktivasyonu sağlanır.



G_0 - G_1 aşaması

Sinyal iletimi ve sekonder mesajcilar

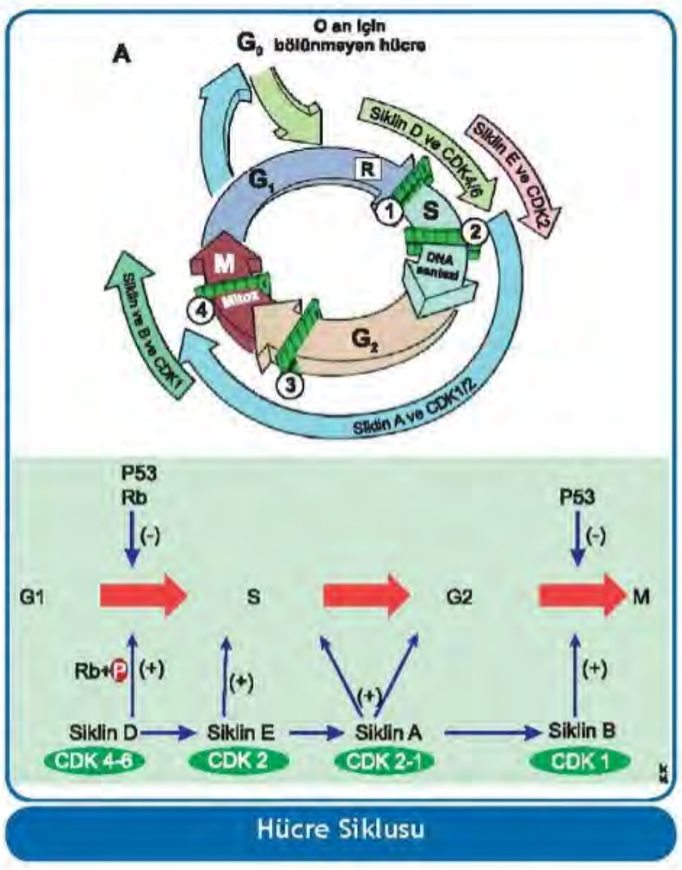
- Bunlar GTP bağlayan proteinlerdir. En çok rastlananları G proteinleri ve Ras proteinleridir.
- Ras aktivasyonu ile **mitoz aktive protein (MAP) kinaz** kaskadı aktive olur. G proteini ise, siklik AMP aktivasyonu ile sinyal çekirdeğe taşınmasında rol oynar.

DNA transkripsiyonu

- İster MAP kinaz ister diğer iletim molekülleri olsun (Ca gibi) uyarı nükleusa gelince bazı genler eksprese olur. Bunlar **Myc, fos, jun** genleridir. Sonuçta hücrede **G0-G1** değişimi olur.

Hücre siklusu ve siklinler

- Hücre siklusu siklin denilen proteinlerle kontol edilir. Örneğin hücrenin G2 fazından M fazına geçebilmesi için CDK-1 ile siklin B' nin birleşmesi gerekir. M fazında da CDK-1/siklin B kompleksinin fosforile olmasına ihtiyaç vardır.
- Mitoz sonrası siklinler yıkılır. Yeni bir büyüme sinyali geldiğinde tekrar sentezlenirler. Böylece hücrenin sürekli mitoza girmesi önlenmiş olur.
- **Siklinlerin oluşma sırası** siklin D, siklin E, siklin A ve siklin B'dir.
- **G1:S geçişini** siklin D ve siklin E, **G2:M geçişini** siklin B sağlar.
- Siklin A, S fazında görevlidir.
- **p53** ve **Rb** tümör süpresör genlerdir. **Rb** sadece **G1-S** geçişini durduruken, **p53** hem **G1-S** hem de **G2-M** geçişini durdurur. **p53** bir cdk inhibitörü olan **p21**'i arttırarak siklusu durdurur. Eğer hasarlı DNA var ise **GADD45** geni ile DNA tamirini sağlar. DNA tamiri sağlanırsa **MDM2** geni ile p53 inhibe edilir ve yeniden mitotik siklus devam eder. Eğer DNA tamiri başarısız olursa **bax** ve **puma** geniyle apoptozu uyarır ve hücre öldürülür.
- **Rb** geni fosforillenince inaktiftir.



Hücre Siklusu

Orijinal Soru: Temel Bilimler 44

44. Uzun süre ışığa maruz kalan idrar örneğinden yapılan incelemelerde aşağıdakilerin hangisinde hatalı sonuç görülmesi en olasıdır?

A) Protein ve nitrit
B) Kan ve lökosit
C) Glukoz ve pH
D) Ürobilinojen ve bilirubin
E) Dansite ve renk

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.)

YENİDOĞAN SARILIKLARINDA TEDAVİ

- İndirekt hiperbilirubinemide günümüzde risk nomogramları ile takip kararı verilir (Bhutani nomogramı). Bebeğin postnatal saatine göre hangi risk grubundaki eğrideyse ona göre tedavi eşik değerine bakılır.
- Yenidoğan bebeklerde fototerapi sınırlarını belirlemede kullanılan parametreler;
  - ✓ Doğum ağırlığı
  - ✓ Doğum haftası

Temel Bilimler 44. soru
Pediatri Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 042

1.

Temel Bilimler 44. soru
Pediatri Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 042

- Fototerapinin iki etkisi vardır;
  - ✓ **Reversibl fotoizomerizasyon;** Toksik indirekt 4Z,15Z bilirubinin, safra ile atılabilen izomeri olan 4Z,15E bilirubine dönüştürülmesi,
  - ✓ **İrreversibl fotoizomerizasyon;** yapısal izomeri olan ve böbreklerden atılabilen indirekt özellikteki **lumirubine** dönüştürülmesi

- En etkili fototerapi cihazı ışık üreten diot/led lambalar iken, etkisi en düşük olan mavi ışık fototerapidir. Ayrıca insensible sıvı kaybının en fazla olduğu cihaz mavi ışık fototerapi iken en az olduğu cihaz led lambalı cihazdır.
- Fototerapinin kontraendike olduğu tek durum **porfiria'dır**. Ayrıca fototerapi bebeklerin gözlerine zarar verebileceği için mutlaka göz bandı ile gözlerin kapalı tutulması gerekmektedir.

Fototerapinin yan etkileri

• Retinada rod ve kon hücreleri kaybı • İnsensibl sıvı kaybı • Deri kan akımının artması • Döküntü (eritematöz raş) • Trombositopeni	• Eritrosit hemolizi • Bronz bebek (melanin sentez artışı) • Sulu yeşil dışkılama (vazoaktif intestinal peptid artışı nedenli ishal) • Hipokalsemi

2. Kan değişimi (Total exchange transfüzyon)

Hangi nedenle olursa olsun, tehlikeli düzeye yükselmiş olan bilirubinin tedavisinde kan değişimini uygulanır.

- İmmünizasyon olan hastalarda doğumda hemoglobin konsantrasyonu **10 g/dL**'nin altında ise,
- Bilirubin saatte **0,5 mg/dL** ya da daha hızlı artıyorsa,
- Kord bilirubin değeri **5 mg/dL**'den yüksek ise,
- İlk 6 saatte bilirubin değerinin **>6 mg/dL** veya ikinci 6 saate **>10 mg/dL** olması
- Doğumda hidrops fetalis bulguları varsa, kord kanı değerlerini beklemeden hemen değişim yapılır.

Kan değişimi komplikasyonları

I. Erken komplikasyonlar:	II. Geç komplikasyonlar:
- Hipokalsemi, hipomagnezemi - Hipoglisemi - Hiperpotasemi - Hava embolisi - Trombüs oluşumu - Asidoz, hipernatremi - Sepsis - Kardiyak arrest - Kalp yetmezliği - Hipotermi - Umbilikal venin kataterle delinmesi - Heparin fazlalığı - İntraventriküler kanama - Aritmi, şok - Graft versus host reaksiyonu	- Serum hepatiti - Nekrotizan enterokolit - Portal ven trombozu - Anemi - Hipo/hipertermi

3. Diğer tedaviler

- **Albümin verilmesi:** Bilirubinin albümin ile bağlanması toksik etkiyi azaltmakta veya ortadan kaldırmaktadır. Fakat kalp yetmezliğine neden olabileceği için rutinde kullanılmamaktadır.
- **Fenobarbital:** UDPGT enzim aktivitesini hızlandırarak bilirubin klirensinin arttırır. Yan etkileri daha fazla olduğu için rutinde kullanılmamaktadır.
- **Kolestiramin, agar ve aktif kömür:** Enterohepatik dolaşımı azaltırlar.
- **Metalloporfirinler:** Kalay protoporfirin, hemoksijenazı inhibe ederek bilirubin oluşumunu azaltır.
- **Yüksek doz İVİG:** Eritrositlerin üzerindeki reseptörleri kapatarak, anneden geçen antikorların yaptığı hemolizi önler ve direkt Coombs testinin pozitif olduğu ağır Rh uygunsuzluğu durumlarında kullanılır.

İLGİLİ NOTLAR

Hiperbilirubinemi tedavisinde fototerapi (ışık) kullanılır, ışık bilirubinin şeklini değiştirir ve bu şekilde atılmasını sağlar.
Notumuzda bu açıkça belirtilmektedir. Bunun yanında bebeklerden alınan kan uzun süre ışıkta kalırsa bilirubin ölçümleri yanlış yanıt verir.
Bu durum idrar içinde geçerlidir.
Bilirubin yüksekliği tedavisinde fototerapi (ışık tedavisi) kullanıldığını bilen birisi birazcık yorum yaparak soruyu doğru yanıtlayabilir :)

Orijinal Soru: Temel Bilimler 45

45. Kilo kontrolü amacıyla uzun süredir çok sıkı diyet uygulamakta olan 25 yaşındaki hasta çift görme, ajitasyon ve konfüzyon nedeniyle getiriliyor. Hastada; taşikardi, nistagmus, kas gücünde azalma ve kardiyomegali tespit ediliyor. Tam kan sayımı, kalsiyum, magnezyum düzeyi normal eritrosit transketolaz aktivitesi, selenyum ve C vitamini değerleri düşük bulunuyor.
Bu hastada görülen kliniğe aşağıdaki durumlardan hangisinin yol açmış olması <u>en olasıdır</u>?

A) D hipervitaminozu
B) Askorbik asit eksikliği
C) Tiamin eksikliği
D) Kobalt toksisitesi
E) A vitamini toksisitesi

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.)

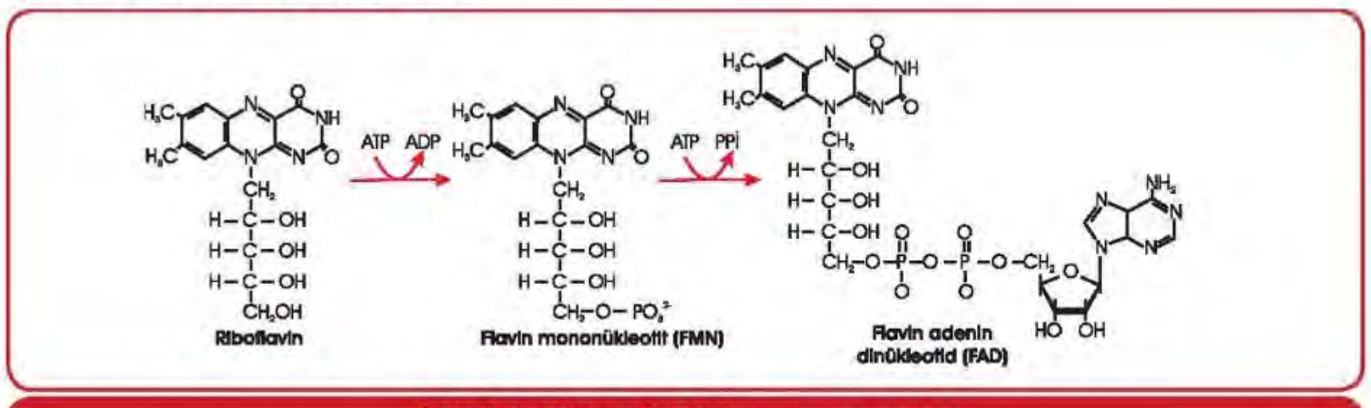
İLGİLİ NOTLAR

- **Tiyamin trifosfat** (TTP), **sinir iletiminde rol** alır. TTP bu olayı sinir hücre zarında bulunan bir klor kanalını, fosforille ederek aktive olmasını sağlayarak gerçekleştirir.

Temel Bilimler 45. soru
Biyokimya Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 258

- **Tiyamin eksikliğinde transketolaz aktivitesi azalır.**

RİBOFLAVİN (VİTAMİN B2)



Şekil 7-2. FMN^{+} ve FAD^{+}'nin yapısı ve sentezi

- İki adet biyolojik **aktif şekli** vardır (Şekil 7-2);
  - ✓ **Flavin mononükleotit (FMN)** ve **flavin adenin dinükleotit (FAD)**.
  - ✓ FAD, ATP'den FMN'ye bir AMP biriminin transferiyle oluşur.
  - ✓ FMN ve FAD, her ikisi de geriye dönüşümlü olarak iki hidrojen atomu alma yeteğindedir. Böylece **$FMNH_2$ ve $FADH_2$ oluşur**.
  - ✓ FMN ve FAD, bir substratın **oksidasyon / redüksiyonunu** sağlayan **flavoenzimlere** sıkıca bağlanır.

FAD'nin rol aldığı reaksiyonlar:

- ✓ Okside glutatyonu (GS-SG) → redükte (GSH) forma çeviren **glutatyon redüktaz**
- ✓ Pürin yıkımında görevli **ksantin oksidaz**
- ✓ TCA döngüsünde görevli **süksinat dehidrojenaz**
- ✓ β-oksidasyonun ilk enzimi olan **açil-KoA dehidrojenaz**
- ✓ Gliserol fosfat mekiğinde görevli **gliserol-3-fosfat dehidrojenaz (mitokondriyal)**
- ✓ Pirüvat dehidrojenaz enzim kompleksinin üç üyesinden biri olan **dihidrolipoil dehidrojenaz** örnek verilebilir.

- **FMN'nin** görev aldığı **en önemli enzim**, ETZ'de kompleks-1 olarak görev yapan **NADH dehidrojenazdır**.
- Ayrıca **FMN** ve **FAD, nitrik oksit sentaz** enziminin kofaktörleri arasındadır.

- **Riboflavin eksikliğinde eritrosit glutatyon redüktaz aktivitesi azalır.**

NİASİN

- Biyolojik olarak aktif olan **koenzim şekilleri:**
  - ✓ Nikotinamit adenin dinükleotit **(NAD^{+})**
  - ✓ Nikotinamit adenin dinükleotit fosfattır **($NADP^{+}$)** (Şekil 7-3).

Orijinal Soru: Temel Bilimler 45

45. Kilo kontrolü amacıyla uzun süredir çok sıkı diyet uygulamakta olan 25 yaşındaki hasta çift görme, ajitasyon ve konfüzyon nedeniyle getiriliyor. Hastada; taşikardi, nistagmus, kas gücünde azalma ve kardiyomegali tespit ediliyor. Tam kan sayımı, kalsiyum, magnezyum düzeyi normal eritrosit transketolaz aktivitesi, selenyum ve C vitamini değerleri düşük bulunuyor.
Bu hastada görülen kliniğe aşağıdaki durumlardan hangisinin yol açmış olması <u>en olasıdır</u>?

A) D hipervitaminozu
B) Askorbik asit eksikliği
C) Tiamin eksikliği
D) Kobalt toksisitesi
E) A vitamini toksisitesi

Doğru Cevap:C

klinik oryante biyokimya sorusundaki vakada geçen "taşikardi, nistagmus, kas gücünde azalma, kardiyomegali ve eritrosit transketolaz aktivitesinde azalma" gibi anahtar kelimelerin hepsi notumuza sizler için yazıldı.

Kronik hastalıkların önlenmesi:

- C vitamini, antioksidan vitaminler olarak bilinen ve E vitamini ve β-karoteni içeren bir grubun üyesidir.
- Bu bileşiklerin besinlerle fazla alınması, koroner kalp hastalığı ve bazı kanserler gibi kronik hastalıkların görülme sıklığını azaltır.
- Askorbik asit alımında, akut toksisite gözlenmemiştir. Ancak askorbik asidin **okside olmuş şekli dehidroaskorbik**

Temel Bilimler 45. soru
Biyokimya Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 266

Tablo 7-2. Suda çözünen vitaminlerle ilgili bazı klinik durumlar

VİTAMİN ADI	HASTALIK ADI
TİYAMİN	➢ **Beri-beri:** ✓ Ağırlıklı olarak beyaz pirinçle beslenenlerde görülür. ✓ **İnfantil Tip:** Akut kalp dilatasyonu, taşikardi, kusma, tedavi edilmezse ölüm görülür. ✓ **Yetişkin Tip:** Ciltte kuruluk, huzursuzluk, düşünce bozukluğu, ilerleyici felçler görülür. ✓ **Fetal Tip:** Kalp dilatedir. Miyokartta yağlı dejenerasyon, jeneralize ödem, periferik sinirlerin akson ve miyelinlerinde dejenerasyon vardır. İlk olarak alt ekstremiteler etkilenir. Beyinde vasküler dilatasyon ve kanama vardır. ➢ **Wernicke - Korsakoff sendromu:** ✓ **Kronik alkoliklerde** tiyamin eksikliğine bağlıdır. ✓ Wernicke ansefalopatisi ve Korsakof psikozundan oluşur. ✓ Progresif ataksi, spastik parapleji, mental konfüzyon, apati, hafıza kaybı ve nistagmusla ilerler. ✓ Ensefalopati tablosu tiyamin verilmesi ile gerilerken, Korsakof psikozu gerilemez. • Tiyamin eksikliği tanısı için, **eritrosit transketolaz** aktivitesine bakılır.
RİBOFLAVİN	• Diyetlerinden **sütü çıkaran vejeteryanlar** yetersiz düzeyde riboflavin alabilirler. • Güneş ışığındaki ultraviyoleden en kolay zarar gören vitamindir. • UV ışından kolay zarar gördüğü için **fototerapi alan yeni doğanlarda** eksikliği gelişebilir. • Riboflavin eksikliğinde daha çok **ektodermal kökenli dokular** etkilenir. ✓ **Eksiklik belirtileri**; büyüme geriliği, keylozis (ağız köşelerinde solukluk, eritem ve çatlaklar), bulanık görme, glossit, magenta dili (mor renkli ve atrofik dil papillaları), seboreik dermatit, anemi, fotofobi ve lakrimasyon (ağlayan vitamin eksikliği) şeklindedir. ✓ Riboflavin **eksikliğinde, eritrosit glutatyon redüktaz aktivitesinin düşük olması** ve riboflavin verildikten sonra bu enzimin aktivitesinin artması **tanı koydurucudur.**
NİASİN	➢ **Pellegra:** ✓ Niasin eksikliğinde görülür. ✓ 3D harfiyle belirtilen **(Dermatit, Diyare, Demans)** + tedavi edilmezse ölümle (4D) bulgusu görülür. - **Dermatit** (keskin sınırlı, simetrik, eritemli, pullanmış, krutlanmış alanlar); **boyundaki görünümü "Casal gerdanlığı"** olarak adlandırılır. - Genel belirtiler büyümenin durması, kilo kaybı ve anemidir. ✓ **Liberkühn kriptalarında kistik genişleme** şeklinde bağırsak lezyonları karakteristiktir. ✓ **Hartnup hastalığı:** Monoamino ve monokarboksilik amino asitlerin emilimi azalmıştır. Bu hastalarda triptofanın da emilimi bozulur. Niasin, tripotofandan sentezlenir. Bu hastalarda niasin eksikliği gelişir ve pellegra benzeri deri lezyonları oluşur. ✓ **Malign karsinoit send**: Triptofanın serotonin sentezine aktarılır. Pellegra benzeri bulgular vardır.
BİYOTİN	➢ **Biyotin eksikliği:** ✓ **Çiğ yumurta akının içerdiği** bir glikoprotein olan **avidin**, biyotine sıkıca bağlanır ve bağırsaktan **biyotin emilimini engeller.** Eksiklik bulguları; - **Halüsinasyon, seboreik dermatit, dil iltihabı (glossit), metabolik asidoz, hipotoni, konvülziyon, iştah kaybı** ve **bulantı** gibi biyotin eksikliği belirtilerine yol açabilir. ➢ **Multipl karboksilaz eksikliği:** ✓ Biyotini, biyotin taşıyıcı proteinin lizin kalıntısına (biyositin) bağlayan **holokarboksilaz sentaz enziminin yokluğu** multipl karboksilaz eksikliğinin nedenidir. Bu enzim biyotinin, biyotin-bağımlı enzimlere bağlanması için gereklidir. ✓ Hastalarda **biyotine bağımlı karboksilaz enzimlerinde eksiklik** ortaya çıkar. ✓ Spesifik olarak **propiyonik asidemi** oluşur. İdrarda laktat, metilkrotonat vb atılımı artmıştır. ✓ Alopesi, perioral cilt lezyonları, işitme kaybı, gelişme geriliği gözlenir Akut ataklar esnasında hiperamonyemi, dehidratasyon ve ketoasidoz görülür. ➢ **Biyotidinaz eksikliği:** ✓ **Biyotinin** serbest halde **mitokondriye giremediği** kalıtsal bir metabolizma hastalığıdır. ✓ Biyotinin besindeki eksikliğine benzer, ancak çok daha **ağır bir klinik tabloya** yol açar.
PANTOTENİK ASİT	➢ **Pantotenik asit eksikliği:** ✓ **Nadiren** görülür. Çünkü hayvansal ve bitkisel gıdalarda yaygın olarak bulunur. ✓ Eksikliğine bağlı olarak **"yanık ayak sendromu"** görülür. ✓ **Parestezi** nedeni ile **ayaklarda yanma hissi**, postural hipotansiyon, taşikardi, epigastrik distress ve derin tendon reflekslerinde artma görülür.

devamı →

Orijinal Soru: Temel Bilimler 45

45. Kilo kontrolü amacıyla uzun süredir çok sıkı diyet uygulamakta olan 25 yaşındaki hasta çift görme, ajitasyon ve konfüzyon nedeniyle getiriliyor. Hastada; taşikardi, nistagmus, kas gücünde azalma ve kardiyomegali tespit ediliyor. Tam kan sayımı, kalsiyum, magnezyum düzeyi normal eritrosit transketolaz aktivitesi, selenyum ve C vitamini değerleri düşük bulunuyor.
Bu hastada görülen kliniğe aşağıdaki durumlardan hangisinin yol açmış olması <u>en olasıdır</u>?

A) D hipervitaminozu
B) Askorbik asit eksikliği
C) Tiamin eksikliği
D) Kobalt toksisitesi
E) A vitamini toksisitesi

Doğru Cevap:C

Önce vakamızda neden kardiyomegali görüldüğünü buradan yakalıyoruz. Dilate KMP hastası ve etiyolojisinde bilin bakalım kim var. Tabii ki de tiamin eksikliği...

KARDİYOMİYOPATİLER

- Klasik anlamda, miyokardın primer anormalliklerinden kaynaklanan kalp hastalığıdır.

Kardiyomiyopati ve Dolaylı Miyokard İşlev Bozukluğu: İşlevsel Görünüm ve Nedenler

İşlevsel görünüm	Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu	Kalp yetmezliği Mekanizmaları	Nedenler	Dolaylı miyokard işlev bozukluğu (kardiyomiyopati olmaksızın)
Dilate	<40%	Sistolik fonksiyon bozuk	Genetik; alkol; peripartum; miyokardit; hemokromatozis; kronik anemi; doxorubisin (Adriyamisin); sarkoidoz; idiyopatik	İskemik kalp hastalığı; kalp kapak hastalığı; hipertansif kalp hastalığı; doğumsal kalp hastalığı
Hipertrofik	%50 ile %80	Diyastolik fonksiyon bozuk	Genetik; Friedreich ataksisi; depo hastalıkları; diyabetik annelerin çocukları	Hipertansif kalp hastalığı; aort darlığı
Restriktif	%45 ile %90	Diyastolik fonksiyon bozuk	İdiopatik; amiloidozis; sarkoidoz, hemokromatozis, ışınlamayla oluşan fibrozis	Perikardiyal sıkışma
*Normali, >%65				

Dilate (Konjestif) Kardiyomiyopati (DKM)

- **En sık görülen kardiyomiyopatidir.**
- Etyolojide Robbins en sık %30-50 genetik olarak geçmekte, Rubinde ise en sık idiyopatik olarak geçmektedir. Ancak Rubin idiyopatik olanların en sık genetik olduğunu yazmaktadır. Genetik bozukluklar **hücre iskeleti,**

Temel Bilimler 45. soru
Patoloji Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 133

- Özellikle **viral** enfeksiyonlara sekonder gelişen miyokardit, kronik **alkol** alımına bağlı tiamin eksikliği (beriberi), gebelik, **sarkoidoz kobalt**, demir (**hemokromatozis**), **doksorubusin** ve daunorubisin gibi kalp kası için toksik maddelere sekonder gelişebilir. **Selenyum eksikliğinde** meydana gelen dilate kardiyomiyopatiye **Keshan Sendromu** denir.
- **Suprafizyolojik stres** dilate kardiyomiyopatiye neden olabilir.
  - Bu, persistan taşikardi ve hipertiroidi ile oluşabilir. Aşırı katekolamin salınması multifokal miyokardiyal bant nekrozuna neden olur ve dilate kardimiyopatiye ilerleyebilir. Bu durum feokromasitoma (katekolamin salınımı) ve kokain kullanımı ile de oluşabilir. Bu durum **takotsubo kardiyomiyopatisi (kırık kalpler sendromu)** olarak bilinir.
  - Fizyolojik stresten sonra sol ventrikülde kontraktil disyonksiyonu tipiktir. Multifokal kontraksiyon bant nekrozu görülebilir. Sol ventrikül apeksi daha çok etkilenir. Katekolaminlerin kardiyotoksisite mekanizması

Temel Bilimler 45. soru
Patoloji Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 133

- M
  - **Kalp büyümüş, ağırlığı artmıştır (normalin 2-3 katına çıkar).** Tüm çemberlerde **dilatasyon** ve hipertrofi vardır.
  - **Mural trombüs ve emboliler sıklıkla izlenir**. Mitral kapakta ventriküler dilatasyona eşlik eden genişleme izlenir ki bunun sonucunda **mitral kapak dilatasyonu** ve fonksiyonel regürjitasyon gelişebilir.
- **Klinik Özellikler:**
  - **DKM,** her yaşta ortaya çıkabildiği gibi **en sık 20-50 yaş arası** görülür.
  - Asıl defekt, **yetersiz kontraksiyondur (sistolik disfonksiyon).**
  - Kliniği yavaş yavaş gelişmiş **konjestif kalp yetmezliğidir**.
  - Ölüm **kardiyak yetmezlikten**, emboliden ya da **aritmiden** olur. Çoğu olguda **kalp nakli** tek ve kesin tedavidir.

Tüm dünya çapında kalp naklinin en sık nedenleri dilate kardiyomiyopati ve iskemik kalp hastalığıdır.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 45

45. Kilo kontrolü amacıyla uzun süredir çok sıkı diyet uygulamakta olan 25 yaşındaki hasta çift görme, ajitasyon ve konfüzyon nedeniyle getiriliyor. Hastada; taşikardi, nistagmus, kas gücünde azalma ve kardiyomegali tespit ediliyor. Tam kan sayımı, kalsiyum, magnezyum düzeyi normal eritrosit transketolaz aktivitesi, selenyum ve C vitamini değerleri düşük bulunuyor.
Bu hastada görülen kliniğe aşağıdaki durumlardan hangisinin yol açmış olması <u>en olasıdır</u>?

A) D hipervitaminozu
B) Askorbik asit eksikliği
C) Tiamin eksikliği
D) Kobalt toksisitesi
E) A vitamini toksisitesi

Doğru Cevap:C

Sonrada hastamızın hem nörolojik hem de oküler semptomlarını açıklıyoruz. Transketolazdan birçoğunuzun yakaladığının farkındayız ama patoloji de aşağı kalacak bir branş değildi r :)

Lökodistrofiler		
Hastalık	Genetik geçiş	Metabolik bozukluk
Metakromatik lokodistrofi	OR	Aril sülfataz A eksikliği
Krabbe hastalığı	OR	Galaktoserebrozit ß galaktozidaz eksikliği
Adrenolokodistrofi	X'e bağlı ve OR	Peroksizomal defekt (addison eşlik eder)
Aleksander Hastalığı		
Canavan Hastalığı		

Temel Bilimler 45. soru
Patoloji Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 281

WERNICKE-KORSAKOFF SENDROMU

- **Tiamin eksikliğ**inden dolayı oluşur.
- Anlamlı periferik nöropati gelişimi ile izlenir.
- Sıklıkla **kronik alkoliklerde** izlenir.
- **Wernicke ensefalopatisi:** Karakteristik olarak hızla başlıyan **konfüzyon, ekstraoküler kaslarda paralizi** (özellikle lateral rektus) ve **ataksi** izlenir. Tablo progressif olarak koma ve ölüme gidebilir, erken stage'lerde tiamine verilmesi tabloyu düzeltir. Beyinde en sık hipotalamusta mammiller body'i etkiler, sonra talamusun dorsal medial alanlarını ve serebral gri maddeyi tutar.
- **Korsakoff psikozu** ise Wernicke ensefalopatisine ek olarak **kalıcı hafıza kaybı** eklenmesidir.

ALKOLİK SEREBELLAR DEJENERASYON

- Alkoliklerde serebellumda özellikle anterior vermiste hasar oluşur.

- Retinal nekroz, bilateral putamen nekrozu ve fokal beyaz cevher nekrozu **metanol toksisitesinde** görülür.
- Purkinje hücre kaybı, serebellar anterior vermis kaybı, bergman gliozis, Wernicke-Korsakof sendromu, polinöropati, ambliyopi ve santral pontin miyelinozis **etanol toksisitesinde** görülür.

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.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 45

45. Kilo kontrolü amacıyla uzun süredir çok sıkı diyet uygulamakta olan 25 yaşındaki hasta çift görme, ajitasyon ve konfüzyon nedeniyle getiriliyor. Hastada; taşikardi, nistagmus, kas gücünde azalma ve kardiyomegali tespit ediliyor. Tam kan sayımı, kalsiyum, magnezyum düzeyi normal eritrosit transketolaz aktivitesi, selenyum ve C vitamini değerleri düşük bulunuyor.
Bu hastada görülen kliniğe aşağıdaki durumlardan hangisinin yol açmış olması <u>en olasıdır</u>?

A) D hipervitaminozu
B) Askorbik asit eksikliği
C) Tiamin eksikliği
D) Kobalt toksisitesi
E) A vitamini toksisitesi

Doğru Cevap:C

Hastanın hem kliniği hem de tanısal yöntemde kullanılan transketolaz aktivitesindeki düşüklük notumuzda açık şekilde yazılmış.
İŞTE referans budur :)

VİTAMİNLER, EKSİKLİKLERİ VE FAZLALIKLARININ ÖZELLİKLERİ, TANI-TEDAVİ (devamı)

Suda çözüner

B1 Vitamini

Karbonhidrat metabolizmasında (NADP ve nükleik asit sentezinde gerekli pentoz oluşumu için gerekli Heksoz monofosfat şantında rol alır) enzim sisteminde önemli fonksiyonları olan bir vitamindir.

- **Sinir iletiminde önemli rolleri olan asetilkolin ve GABA sentezi için gereklidir.**
- Nötral ve alkali ortamda ısı ile kolayca bozulur.
- Emilimi, gastrointestinal sistem hastalıklarında ve karaciğer hastalıklarında azalır.
- Aşırı miktarda karbonhidrat alımı ve ateş, kas aktivitesinde artış, hipertiroidizm, gebelik ve laktasyon gibi metabolizmanın arttığı durumlarda tiamin gereksinimi artar.
- Balık, kümes hayvanları, arpa, buğday, yulaf ve bakla önemli tiamin kaynaklarıdır.
- **Pirincin çok yıkanması ve pişirme**, tiamin miktarını azaltır.
- Fazla miktarda kabuğu alınmış pirinç tüketen toplumlarda

Temel Bilimler 45. soru
Pediatri Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 115

Tanı:

- Biyokimyasal tanısı eritrosit transketolaz aktivitesinin düşüklüğü ve yüksek tiamin pirofosfat etkisinin gösterilmesi ile konur.
- Yüksek doz oral tiamin verildikten sonra kendisinin veya metabolitlerinin (thizol veya primidin) atılım hızına bakılır.
- En önemli tanısal test, tiamin verilerek klinik tablonun düzeldiğinin izlenmesidir.

Tedavi:

- Kalp yetmezliği, konvulsiyon veya koma varsa İM veya İV 10 mg tiamin verilir.
- Beriberide, diğer B kompleks vitamin eksikliği de beraber görülebileceğinden, tüm B grubu vitamin desteği yapılmalıdır.
- Tiaminin aşırı alımına bağlı toksisite bildirilmemiştir.

Tiamin tedavisinden fayda gören hastalıklar;

- Tiamine yanıt veren megaloblastik anemi (TRMA) sendromunda (Megaloblastik anemi, diyabetes mellitus ve sensörinöral işitme kaybı)
- Leigh ensefalomiyelopati
- Tip 1 diyabetes mellitus
- Megaloblastik anemi
- MSUD'de (Maple syrup urine disease)

Temel Bilimler 45. soru
Pediatri Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 115

Eksikliği;

- Erken bulgular nonspesifiktir; Halsizlik, apati, irritabilite, depresyon, baş dönmesi, dikkati toparlayamama, anoreksi, bulantı ve karında rahatsızlık hissi olur.
- Tablo ilerleyince Beriberinin daha spesifik bulguları ortaya çıkar; Periferik nörit (ayaklarda ve ayak parmaklarında yanma, karıncalanma, parestezi şeklinde), derin tendon reflekslerinde azalma, vibrasyon duyusunun kaybolması, bacak kaslarında hassasiyet ve kramplar, kalp yetmezliği ve psikolojik bozukluklar ortaya çıkar.
- Pitozis ve optik sinir atrofisi gelişebilir.
- Laringeal sinir paralizisine bağlı seste kalınlaşma veya afoni, karakteristik bir bulgudur.
- Kas atrofisi ve sinir trunkusları boyunca hassasiyeti, ataksi, koordinasyon kaybı ve DTR kaybı izler.
- Geç bulgular ise intrakraniyal basınç artışı, meningismus ve komadır.
- Klinik tablo genellikle vücuttaki sıvı miktarına göre "Kuru (Nöritik)" ve "Yaş (Kardiyak)" tip olmak üzere ikiye ayrılır
- Yaş beriberide, kardiyak veya renal fonksiyon bozukluğuna bağlı ödem belirgindir. Bazı vakalar her iki tablonun da özelliğini taşır ve bunlar, "Kardiyopati ve periferal nöropati ile giden tiamin eksikliği" olarak adlandırılırlar.
- Ciddi tiamin eksikliği olan infant ve küçük çocuklarda, nadir de olsa, Wernicke ensefalopatisinin klasik triadı olan bulgular (Mental değişiklikler, oküler bulgular, ataksi), da bildirilmiştir.
- Çok düşük miktarda tiamin içeren soya özlü mama ile beslenen bebeklerde kusma, letarji, huzursuzluk, oftalmopleji, abdominal distansiyon, gelişme geriliği, laktik asidoz, nistagmus, ishal, apne, konvulsiyon ve auditer nöropati ile giden ve ölümcül olabilen tiamin eksikliği tablosu gelişebilir.
- Ölüm genellikle kalp tutulumuna bağlıdır. Kalp tutulumu sonrası hızlı bir şekilde dispne, siyanoz, taşikardi, hepatomegali, bilinç kaybı ve konvulsiyonlar gelişir. Kalp (Özellikle sağ taraf) büyümüştür. EKG'de QT aralığında uzama, ters dönmüş T dalgaları ve düşük voltaj görülür.
- Fatal (ölümcül) olan beriberi vakalarında lezyonlar esas olarak, kalp, periferik sinirler, cilt altı doku ve seröz kavitelerdedir. Kalp dilatedir, miyokardda yağlı dejenerasyon vardır. Jeneralize ödem veya ekstremite ödemi, seröz efüzyon ve venöz angorjman vardır.
- Periferik sinirlerin akson ve myelinlerinde çeşitli derecelerden dejenerasyon, vardır (Wallerian dejenerasyon). İlk olarak alt ekstremite sinirleri etkilenir.
- Beyinde vasküler dilatasyon ve kanama olabilir.
- İnfantil beriberide, akut kalp dilatasyonu, konvulsiyon, ses kısıklığı ve ani ölüm görülür. Yaşayan vakalarda epilepsi, mental yetmezlik ve konuşma ve işitme problemleri görülür.

devamı

Orijinal Soru: Temel Bilimler 46

46. Hemolitik-megaloblastik anemiler, lösemi, lenfoma ve onkolojik hastalıklar için klinikte kullanılan, kandaki temel kaynağı kalp, karaciğer, eritrosit, iskelet kası ve lenf nodları olan <u>en olası</u> enzim aşağıdakilerden hangisidir?

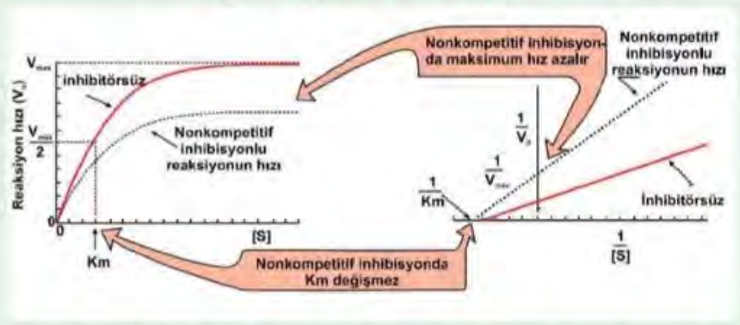
A) Aspartat aminotransferaz
B) Alkalen fosfataz
C) 5'-nükleotidaz
D) Laktat dehidrogenaz
E) Kreatin kinaz

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.)

B) Yarışmasız inhibisyon:



- ✓ İnhibitör enzimin aktif bölgesinin dışında bir yere reversible veya irreversible bağlanır.
- ✓ Km değişmez
- ✓ Vmax düşer
- ✓ Yarışmasız inhibisyon →
- ✓ Kurşun proteinlerdeki→-SH gruplarını bozar.
- ✓ Ferroşelataz + ALA-dehidrataz → Kurşun zehirlenmesine duyarlı enzimlerdir.

C) Ankompetitif inhibisyon:

- ✓ İnhibitör, enzimin aktif bölgesinin dışına ve sadece ES formuna bağlanır, inhibisyon reverzibldır.
- ✓ Bu tür inhibisyonda Km ve Vmax azalır.

KLİNİK ENZİMOLOJİ

- ✓ **Aynı reaksiyonu katalizleyen fakat genetik farklılıklar nedeniyle farklı fiziksel özelliklere sahip enzimler izoenzim** olarak adlandırılır.
- ✓ **LDH** ailesi bunun önemli örneklerindendir.

Temel Bilimler 46. soru
Biyokimya Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 204

Tablo 5-12. LDH izoenzimleri ve bulundukları dokulara göre sınıflandırılması

	Dokulara göre göreceli olarak bulunma miktarı							
Tipleri	Yapısı	Miyokart	Karaciğer	Akciğer	İskelet kası	Beyin	Böbrek	Eritrosit
LDH 1	HHHH	++++	±	+	±	++	+	+++
LDH 2	HHHM	++++	±	++	±	++	+	+++
LDH 3	HHMM	+	+	++++	+	++	++	+
LDH 4	HMMM	±	++	+++	++	++	++	±
LDH 5	MMMM	±	++++	+	++++	±	++	±

İLGİLİ NOTLAR

Orijinal Soru: Temel Bilimler 46

46. Hemolitik-megaloblastik anemiler, lösemi, lenfoma ve onkolojik hastalıklar için klinikte kullanılan, kandaki temel kaynağı kalp, karaciğer, eritrosit, iskelet kası ve lenf nodları olan <u>en olası</u> enzim aşağıdakilerden hangisidir?

A) Aspartat aminotransferaz
B) Alkalen fosfataz
C) 5'-nükleotidaz
D) Laktat dehidrogenaz
E) Kreatin kinaz

Doğru Cevap:D

Tablo 5-13. LDH izoenzimlerinin hastalıklara göre değişimi

		Artmış olan izoenzim fraksiyonu				
Hastalık	Göreceli olarak Total LDH artışı	LDH 1	LDH 2	LDH 3	LDH 4	LDH 5
Miyokart enfarktüsü	++	X	X			
Pulmoner enfarktüs	+				X	X
Konjestif kalp yetmezliği	+				X	X
Viral hepatit	+				X	X
Toksik hepatit	+				X	X
Siroz	+				X	X
Granülositer lösemi	++		X	X		
Pankreatit	+		X	X		
Karsinomatozis	+++		X	X		
Megaloblastik anemi	++++	X	X			
Hemolitik anemi	+	X	X			
Müsküler distrofi	+	X	X			

Tablo 5-14. Enzimlerin kaynaklandığı dokular ve başlıca klinik uygulamaları

Enzim	Kandaki Enzimlerin Başlıca Kaynakları	Başlıca Klinik Uygulamalar
Alanin aminotransferaz	Karaciğer	Hepatik parankimal hastalıklar
Alkalen fosfataz	Karaciğer, kemik, bağırsak mukozası, plasenta, böbrek	Hepatobiler hastalıklar, kemik hastalıkları
Amilaz	Tükrük bezleri, pankreas	Pankreatik hastalıklar
Aspartat aminotransferaz	Kalp, karaciğer, iskelet kası, eritrosit	Hepatik parankimal hastalıklar
Lakat dehidrojenaz	Kalp, eritrosit, iskelet kası, lenf nodları, karaciğer	Hemolitik ve megaloblastik anemiler, lösemi ve lenfomalar, çeşitli kanserler
Lipaz	Pankreas	Pankreatik hastalıklar
5'-nükleotidaz	Karaciğer	Hepatobilier hastalıklar
Lösin aminopeptidaz	Karaciğer	Hepatobilier hastalıklar

Temel Bilimler 46. soru
Biyokimya Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 205

Orijinal Soru: Temel Bilimler 46

46. Hemolitik-megaloblastik anemiler, lösemi, lenfoma ve onkolojik hastalıklar için klinikte kullanılan, kandaki temel kaynağı kalp, karaciğer, eritrosit, iskelet kası ve lenf nodları olan <u>en olası</u> enzim aşağıdakilerden hangisidir?

A) Aspartat aminotransferaz
B) Alkalen fosfataz
C) 5'-nükleotidaz
D) Laktat dehidrogenaz
E) Kreatin kinaz

Doğru Cevap:D

Karaciğer enzimleri

- **Serum glutamik pirüvik transaminaz (SGPT, ALT) ve serum glutamik oksaloasetik transaminaz (SGOT, AST)** düzeylerinde yükselme, hepatoselüler hasarı gösterir. ALT, karaciğer için özgül olmasına rağmen, AST karaciğer, miyokard, böbrek, beyin ve iskelet kasında bulunur. Bu enzimlerde en belirgin artma, viral hepatitler ve Reye sendromunda olur.
- **Alkalen fosfataz (ALP):** Karaciğer, kemik ve bağırsak kökenli olabilir. Karaciğer hastalıklarında ALP'yi belirgin yükselten hastalıklar; safra yolu tıkanıklığı, primer biliyer siroz ve infiltratif hastalıklardır.
- **Gama glutamil transferaz (GGT):** Karaciğer, böbrek tübülüsleri, pankreas, dalak, beyin, meme ve ince bağırsakta aktivitesi yüksektir. Safra yolu tıkanıklığı, karaciğerde yer kaplayan lezyonlar ve metastazlarda yükselir.

Temel Bilimler 46. soru
Pediatri Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 151

- **LDH:**
  - **LDH1;** eritrosit, kalp ve meninkslerde,
  - **LDH2;** eritrosit, meninks ve iskelet kası,
  - **LDH3;** akciğerlerde,
  - **LDH4;** KC ve iskelet kasında,
  - **LDH5;** KC için tanısal değeri daha yüksektir.
- **Pıhtılaşma faktörleri:** Karaciğerde sentezlenen pıhtılaşma faktörleri; fibrinojen (FI), protrombin (FII), FV, FVII, FIX ve FX'dur.
- **Albumin:** Normal serum albümini 2.5-3.5 mg/dl'dir. Albumin seviyesinin azalması için 3 hafta ve daha uzun bir süre geçmelidir. Persistan hipoalbüminemi, hücre harabiyetini ve kötü prognozu gösterir.
- **Globulin:** Gamaglobulinlerin bazıları karaciğer hastalıklarında yükselir. IgG ve nadiren IgA, kronik aktif hepatit veya sirozda yükselir.
- **Amonyak ve üre nitrojeni:** Barsakta oluşan amonyak, portal kan yolu ile karaciğere gelerek üreye çevrilir. Akut ve kronik karaciğer yetersizliği dışında, fazla miktarda intravenöz aminoasit infüzyonu, ornitin transkarbamoilaz eksikliği, portal ve sistemik ven arasında şant ve Reye sendromunda amonyak yükselir.

ÇOCUKLUK ÇAĞININ KOLESTATİK KARACİĞER HASTALIKLARI

Kolestaz ekstra ve intrahepatik olmak üzere iki majör başlık altında incelenmektedir. Erken bebeklik döneminde kolestazın en sık nedenleri biliyer atrezi ve neonatal hepatittir.

Klinik bulgular

- **Kaşıntı, sarılık**
- **DB >2 mg/dL** (veya total bilirubinin %20'sinden fazla)
- **Serum safra asitlerinde yükselme**
- **Koyu idrar, akolik gayta, hepatomegali**
- **Steatore** (bağırsakta safra asitleri azaldığı için, uzun zincirli yağ asitlerinin malabsorbsiyonu vardır), yağda eriyen vitamin malabsorbsiyonu
- PT, PTT uzamıştır, kanamalar olabilir.
- GGT, alkalen fosfataz, kolesterol, lipid artışı

Tanı

- **Ultrasonografi:** KC parankimi (örneğin yağlı infiltrasyonda, glikojen depo hastalıklarında ekojenite artar), safra kesesi ve/veya safra yolları, kan akımı hakkında bilgi verir. Kitle veya taş benzeri durumlarda non-invazif tanı imkanı sağlar.
- **Tc-99m sülfür kolloid sintigrafisi:** Tümör, kist ve abse (2-3 cm'den daha büyük) gibi fokal lezyonların tanısında yararlıdır.
- **Perkutan transhepatik kolanjiyografi:** İnce iğne ile uygulanan bu yöntem, infant ve küçük çocuklarda biliyer duktal sistemin görüntülemesinde tercih edilmesi gereken yöntemdir.
- **Endoskopik retrograd kolanjiyopankreatografi:** Büyük çocuklarda safra kanallarının görüntülenmesinde alternatif bir yöntemdir. Ekstrahepatik safra yollarını gösterir. Endoskopi yardımıyla uygulanır ve tanı yanında tedavide de (taş çıkarılması, stent yerleştirme vb.) kullanılır.
- **Biyopsi:** KC dokusundan alınan örneklerin histolojik incelenmesi ile; neonatal kolestaz, kronik hepatit, non-alkolik yağlı KC hastalığı, metabolik KC hastalığı, intrahepatik kolestaz, konjenital hepatik fibroz tanıları konulabilir. Bunun yanında alınan örnekte enzim analizi ile doğuştan metabolik hastalık olup olmadığı veya biyokimyasal analiz ile demir, bakır veya spesifik metabolit birikimi olup olmadığı anlaşılabilir.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 46

46. Hemolitik-megaloblastik anemiler, lösemi, lenfoma ve onkolojik hastalıklar için klinikte kullanılan, kandaki temel kaynağı kalp, karaciğer, eritrosit, iskelet kası ve lenf nodları olan <u>en olası</u> enzim aşağıdakilerden hangisidir?

A) Aspartat aminotransferaz
B) Alkalen fosfataz
C) 5'-nükleotidaz
D) Laktat dehidrogenaz
E) Kreatin kinaz

Doğru Cevap:D

☑ 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

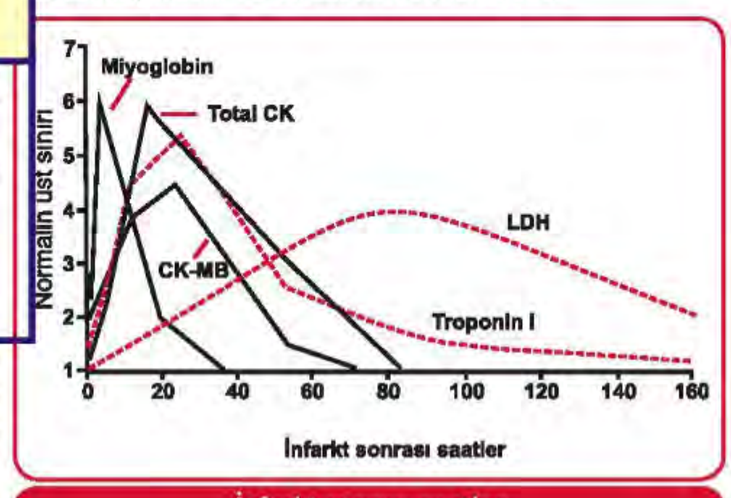
* Bu bir genellemedir ve birçok değişkeni vardır. † Genellikle inferior ve lateral infarktüsle ilişkili. ‡ Genellikle inferior infarktüsle ilişkili. RCA= Sağ koroner arter; LAD= Sol anterior inen koroner arter; CIRC = Sol sirkumfleks koroner arter

Akut Miyokart İnfarktüsünde Laboratuvar Bulguları

- Akut MI şüphesi olan tüm hastalarda artık tanı için **yüksek hassasiyetli troponin (hs-Tn)** öncelikle tercih edilmelidir. Hem hs-Tn T hem de hs-Tn I yüksek sensitivite ve yüksek negatif prediktif değere sahiptir. Tanıda diğer belirteçler öncelikle tercih edilmez.

Temel Bilimler 46. soru
Dahiliye Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 192

- **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
- **Troponinler:** Troponin T ve I'dır. Göğüs ağrısının başlangıcından 3 saat içinde yükselirler. **Troponin-I,** 7-10 günde normale döner. **Troponin-T** 10-14 günde normale döner.



İnfarkt sonrası saatler

Akut miyokart infarktüsünde en spesifik ve en sensitif **Troponin I'dır.**

MI'de, ilk yükselen marker miyoglobindir. Fakat miyoglobin enzim değildir.

Akut Miyokart İnfarktüsünde Tedavi

☑ **Başlangıç tedavisi:**

- Oksijen saturasyonu <%90 olan hastalara **oksijen tedavisi**
- Akut miyokart infarktüsü hastasına **ilk verilmesi gereken ilaç aspirin (asetil salisilk asit)**dir. Antiagregan etkisi nedeniyle 160-325 mg asprin çiğneme şeklinde hasta tarafından alınmalıdır.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 46

46. Hemolitik-megaloblastik anemiler, lösemi, lenfoma ve onkolojik hastalıklar için klinikte kullanılan, kandaki temel kaynağı kalp, karaciğer, eritrosit, iskelet kası ve lenf nodları olan <u>en olası</u> enzim aşağıdakilerden hangisidir?

A) Aspartat aminotransferaz
B) Alkalen fosfataz
C) 5'-nükleotidaz
D) Laktat dehidrogenaz
E) Kreatin kinaz

Doğru Cevap:D

Temel Bilimler 46. soru
Dahiliye Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 013

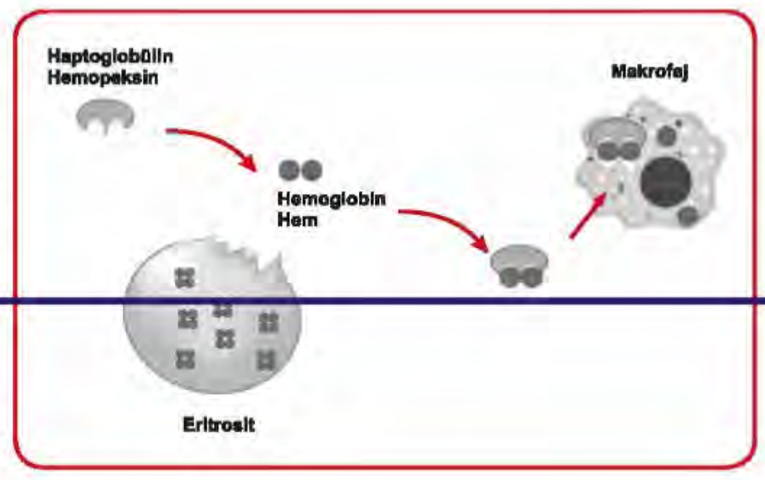
HEMOLİTİK ANEMİLER

GENEL BİLGİLER

☑ Eritrositlerin artmış periferik yıkımı ve kompansatuar kemik iliği cevabı (retikülositoz) ile karakterize hiperproliferatif anemilerdir.

☑ **Genel bulgular:**

- Hastalarda **solukluk** ve **sarılık** görülür.
- Kanda AST, LDH, indirekt bilirubin düzeyleri **artar.**
- Serbest haptoglobin (hemoglobini bağlar) ve hemopeksin (hem molekülünü bağlar) düzeyleri **azalır**.
- En karakteristik bulgu **retikülositoz**dur. Buna bağlı MCV **normal / yüksek** olabilir.
- Periferik yaymada **polikromazi** (retikülositoz nedeni ile), **çekirdekli eritrositler** (hemoliz şiddetli ise) görülebilir.



- Kronik hemolizlerde
  - ✓ İndirekt bilirubin süreğen artışına bağlı **safra kesesinde taş** sıklığı artar.
  - ✓ Folat tüketimine bağlı **megaloblastik kriz,** parvovirüs B19 enfeksiyonuna bağlı **aplastik kriz** olabilir.
  - ✓ **Ayak bileği ülseri** gelişebilir.

☑ Hemolitik anemiler, hemolizin gerçekleştiği yere göre **intravasküler** ve **ekstravasküler** olarak ikiye ayrılırlar.

☑ Ekstravasküler hemoliz damar dışında (**dalak-en sık**, karaciğer, hematom) gerçekleşir ve **splenomegali** ekstravasküler hemoliz lehine bir bulgudur.

☑ **İntravasküler hemoliz bulguları**

- Haptoglobin ve hemopeksin düzeyleri **belirgin** olarak azaldığı (hatta tükendiği) için serbest hemoglobin idrara çıkar ve **hemoglobinüri** görülür. Ağır hemolizlerde **akut tübüler nekroz** gelişebilir (Hemoglobin, tübülotoksiktir).
- İdrarla hemoglobin kaybına bağlı **demir eksikliği** gelişebilir (ekstravasküler hemolizde ise demir kaybı gelişmez, aksine uzun dönemde demir yüklenmesi görülebilir).

Hemolizin geliştiği yere göre sınıflandırılması

İntravasküler Hemoliz	Ekstravasküler Hemoliz
• **Makroanjiyopatik hemolitik anemiler**: March hemoglobinüri, Protez kalp kapağı, aort stenozu vb. • **Mikroanjiyopatik hemolitik anemiler**: HÜS, TTP, DİK, HELLP vb. • **Soğuk** tip otoimmün hemolitik anemi • **Paroksismal noktürnal hemoglobinüri** • **ABO uyumsuz kan transfüzyonu** • **G6PD enzim eksikliği** • Yanıklar, zehirler (yılan, örümcek vb) • Malaria, Babesia, Clostridium perfringens • Wilson hastalığı	• **Talasemiler** • **Orak hücreli anemi** • **Herediter sferositoz** • **Sıcak tip otoimmün hemolitik anemi**

Hemolizin etiyolojiye göre sınıflandırılması

	İntrakorpüsküler defektler (Problem eritrosit yapısında)	Ekstrakorpüsküler defektler (Problem eritrositte değil çevresinde)
Kalıtsal	• Hemoglobinopatiler (Talasemi, Orak hücreli anemi vb) • Enzimopatiler (G6PD eksikliği, Piruvat kinaz eksikliği vb) • Membran-iskelet defektleri (Herediter sferositoz vb)	• Familyal (atipik) HÜS
Edinsel	• Paroksismal noktürnal hemoglobinüri	• Otoimmün • Mekanik (makro/mikroanjiyopatik) • Toksik, ilaçlar, enfeksiyöz

Orijinal Soru: Temel Bilimler 48

48. Aşağıdaki etkenlerden hangisi ile olan enfeksiyonun tedavisinde fekal mikrobiyota transplantasyonu uygulaması <u>en olasıdır</u>?

A) Salmonella enteritidis
B) Helicobacter pylori
C) Escherichia coli
D) Clostridium difficile
E) Shigella dysenteriae

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 ve Korunma

Temel Bilimler 48. soru
Mikrobiyoloji Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 068

Pseudomembranöz enterokolit tedavisi (KLİNİK KORELASYON)

- Ağır vakalarda **ilk seçenek vankomisin**dir; mutlaka **oral** verilmelidir, parenteral vankomisin bağırsaklara geçemediği için etkili değildir. **Metronidazol oral** veya **intravenöz** yoldan verilir.
- **Kolestiramin** ve **probiyotikler** (Lactobacillus, Bifidobacterium, Saccaromyces) toksini bağlayarak etkili olur.
- Monoklonal antikor olan **bezlotoksumab** nüksleri önlemede kullanılır.
- **Fekal transplantasyon** etkili bulunmuş fakat uygulama nahoş olduğu gerekçesiyle çok fazla kabul görmemiştir.

➢ Hastanelerde salgın varlığında çevre 1/10 **çamaşır suyu** ile silinmelidir. **El antiseptikleri sporlara etkili değildir.** Bu nedenle *C. difficile* salgın yaptığında el antiseptikleri yerine su ve medikal sabun kullanılmalıdır.

SPORSUZ GRAM POZİTİF AEROP BASİLLER

CORYNEBACTERIUM DIPHTHERIAE

- Kapsülsüz, hareketsiz, **aerop** gram pozitif basildir.
- Hücre duvarında bulunan **kord faktörü**, proteolitik enzim ve **nöraminidaz** solunum yollarında tutunmada önemli rol oynar.
- Hücre duvarında Mycobacterium tuberculosis gibi **arabinogalaktan** ve **mikolik asit** bulundurur. **Mikolik asit zincirleri kısa** olduğu için **aside rezistan boyanmaz**.
- Metakromatik cisimcikleri (**Babes-Ernst granülleri**) yüksek enerjili **polimetafosfat** granülleridir. Metilen mavisi ile yapılan boyamada **kırmızı renkli** görülürler. Bunlar *Corynebacterium diphteriae* için **spesifik değildir**, diğer *Corynebacterium* türlerinde de görülürler.
- Tek rezervuarı insandır. Sadece **insanda** hastalık yapar.
- Hem toksijenik hem de non toksijenik kökenler üst solunum yollarında bulunur. Damlacıkların solunması ile bulaşır.
- Önceden mevcut olan bir cilt lezyonuna bulaşarak, cildi de enfekte edebilir.
- Bakteri **invazyon yapmaz**, **apse yapmaz**, **ekzotoksini** ile hastalık oluşturur.
- **Toksinin özellikleri**:
  - ➢ **A-B tipi** ekzotoksindir. Toksini kodlayan **tox geni,** kromozoma entegre olmuş, **beta faj** isimli **bakteriyofaj** tarafından kodlanır.
  - ➢ Optimum miktarda **demir** varlığına ihtiyaç duyar. Demir miktarı arttıkça toksin üretimi durur.
  - ➢ **Kalp hücresi** ve **nöronların** yüzeyinde bulunan **heparin bağlayan epidermal büyüme faktörüne (CD9)** tutunur.
  - ➢ Elongasyon faktör–2 **(EF-2)** (tRNA translokaz) **inhibe ederek** protein sentezini önler. Bu etki **P. aeruginosa ekzotoksin A** etkisiyle aynıdır
  - ➢ Toksinin lokal ve sistemik olmak üzere iki etkisi vardır.
- Lokal etkisi ile **pseudomembran** oluşturur. Pseudomembran, nekrotik hale gelmiş epitel hücresi, fibrin, lökosit, eritrosit ve bakterilerden oluşur.
- Sistemik etkisi ile **miyokardit** ve **nöropatiye** neden olur.

Klinik tablolar

➢ **Boğaz difterisi:** En sık görülen şeklidir. Özellikle **2-8 yaş arası çocuklarda görülen, ekzotoksinle** oluşan ve **kısa inkübasyon** süresine sahip (2-4 gün) hastalıktır. Boğazda kaldırılmaya çalışılınca **kanayan, kalın, gri-beyaz, yapışkan, tonsil sınırlarını aşan yalancı membranlar** (pseudomembran) izlenir. Servikal **lenf bezlerindeki büyüme** sonrası **boğa boynu** görüntüsü ortaya çıkar. Hafif bir ateş izlenir ya da **ateş görülmez.** Yumuşak damak felcine bağlı olarak hım hım konuşma, besinlerin ve suyun burundan gelmesi söz konusudur.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 48

48. Aşağıdaki etkenlerden hangisi ile olan enfeksiyonun tedavisinde fekal mikrobiyota transplantasyonu uygulaması <u>en olasıdır</u>?

A) Salmonella enteritidis
B) Helicobacter pylori
C) Escherichia coli
D) Clostridium difficile
E) Shigella dysenteriae

Doğru Cevap:D

Akut mezenter iskemisi

- ✓ **Etiyoloji**
  - ➢ **Akut arteriyel emboli** (en sık neden): AF, MI öyküsü, vasküler kateterizasyon vb sonucu gelişebilir.
  - ➢ **Akut arteriyel tromboz:** Aterosklerotik plak rüptürü sonucu gelişebilir.
  - ➢ **Venöz tromboz:** Herediter trombofili, AFAS, OKS kullanımı vb sonucu gelişebilir.
  - ➢ **Non-oklüzif mezenter iskemi (NOMİ):** Hipovolemi, şok, vazokontriktif ilaç (digoksin, alfa adrenerjik agonist) vb sonucu gelişebilir.
- ✓ **Klinik:** Yukarıdaki risk faktörleri/klinik öyküleri olan bir hastada **ani gelişen, fizik muayene bulguları ile uyumsuz, yoğun** ve **diffüz, narkotik analjeziklere** cevap vermeyen karın ağrısı varlığında akut mezenter iskemi düşünülür. İnfarkt/nekroz gelişince; ağrı artar ve lokalize olur, akut batın tablosu oluşabilir. Belirgin lökositoz gelişir.
- ✓ **Tanı**: BT veya MR anjiyografi kullanılabilir. Altın standart mezenterik **anjiyografi**dir.
- ✓ **Tedavi:** Altta yatan nedene, hastanın klinik tablosuna göre planlanır (medikal - cerrahi)

Anjiyodisplazi (Vasküler ektazi) (AV malformasyon)

- ✓ Çeşitli sistemik hastalıklarda veya yaşlanmayla kolon mukozasındaki kapiller ve venöz yapılar dilate olarak damar duvarı zayıflar. Bunun sonucunda spontan kanamalar görülebilir.
- ✓ GİS'in en sık görülen damar anomalisidir. **Çekum ve çıkan kolonda sık**tır.
- ✓ Geriatrik popülasyonda **en sık alt GİS kanama sebebidir.**

Amibik Kolit

- **Entemoeba histolytica** tarafından kolonda oluşturulan inflamatuvar bir hastalıktır.
- Hastalık; asemptomatik, noninvazif kolit, invazif kolit veya fulminant kolit şeklinde seyredebilir.
- Hastalığın seyri ajanın patojenitesine ve kişinin immünitesine bağlıdır.
- Kanlı diyare, karın ağrısı, bulantı- kusma, iştahsızlık, ateş ve kilo kaybı görülebilir.
- Barsak mukozasında şişe benzeri ülserler gelişebilir, ülseratif koliti taklit edebilir.
- Barsak dışı bulgular; hepatomegali (%50), karaciğer absesi gelişebilir.
- Tanıda ilk yaklaşım, **taze gaitada amip trofozoidi için mikroskopik incelemedir.** Özellikle **eritrosit fagosite etmiş amip trofozoidlerinin** görülmesi tanıda değerlidir. Ayrıca **gayta antijen testi** (ELISA) ya da **PCR tercih edilebilir.** Barsak dışı tutulumda serolojik test yapılabilir.
- Amip tedavisinde hem doku invazyonu yapan **trofozidlerin (doku formu)** hem de bulaştırıcılık ve taşıyıcılıktan sorumlu olan **kistlerin (intestinal form)** tedavisi önemlidir.
- **Aktif hastalığın** ve dolayısıyla trofozoidlerin tedavisinde en önemli ilaç **metronidazoldür**. Metronidazol kist formu üzerine de hafif etkilidir. Metronidazole yanıtsız vakalarda **emetin** kullanılır (sadece doku formuna etkilidir).
- **Taşıyıcılığı** önlemek için intestinal forma etkili ilaçlar kullanılır. Bunlar; **diloksanit furoat, iyodokinol, paramomisin** ve **tetrasiklindir.**
- Amibik kolit klinik olarak ülseratif kolitle karışabilir veya üzerine süperpoze olabilir. **Steroid tedavisi** amipli

Temel Bilimler 48. soru
Dahiliye Ders Notu 3. Fasikül Sayfa 450

Psödomembranöz Enterokolit

- Antibiyotik kullanımı sonrası **Clostrodium difficile**'ye bağlı olarak gelişen ve ağır bir kolit tablosu ile seyreden klinik durumdur.
- En çok sorumlu antibiyotikler **ampisilin, klindamisin ve 3. kuşak sefalosporinler**dir. Antibiyotik alımından hemen sonra veya 8 hafta gibi daha geç dönemde ortaya çıkabilir.
- Hastalarda kötü kokulu, sulu diyare ve kramp tarzında karın ağrısı vardır. Kanlı ishal **beklenmez**, bazen mikroskopik düzeyde olabilir. Yüksek ateş ve lökositoz görülebilir. Kolon ve rektum tutulumu sıktır. Kolonoskopik olarak kolit ve psödomembranların görülmesi tanıya yardımcıdır.
- **Tanı yöntemleri:**
  - ✓ Glutamat dehidrogenaz testi (tarama testi)
  - ✓ Toksijenik C difficile suşunu tespit eden kültür ve PCR
  - ✓ Gaitada toksinin gösterilmesi (sitotoksisite testi, ELİSA)
- **Tedavi:**

Temel Bilimler 48. soru
Dahiliye Ders Notu 3. Fasikül Sayfa 450

- ✓ Multiple nüks eden vakalarda **fekal transplantasyon** veya **bezlotoksumab** uygulanabilir.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 49

49. İshal şikâyetiyle acil servise getirilen ve aynı kreşe gittiği öğrenilen altı çocuktan alınan gaita kültürlerinde; MacConkey ve Hektoen Enterik agar besiyerlerinde oksidaz negatif, laktoz negatif, H_2S negatif, gram negatif basil morfolojisinde bakteriler ürüyor.

Aşağıdaki bakterilerden hangisinin bu tabloya yol açması <u>en olasıdır</u>?

A) Bacillus cereus
B) Listeria monocytogenes
C) Salmonella enterica
D) Shigella sonnei
E) Campylobacter jejuni

Doğru Cevap:D

DERS NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

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

İLGİLİ NOTLAR

Salmonella ve Shigella'nın önemli özelliklerinin karşılaştırılması

Özellikler	Shigella	Salmonella Typhi dışı Salmonellalar	S. Typhi
Rezervuar	**İnsan**	Hayvanlar	**İnsan**
Enfeksiyon dozu (ID50)	**Düşük**	Yüksek	Yüksek
Diyare	Evet	Evet	Seyrek
Kan dolaşımı invazyonu	**Hayır**	Evet	Evet
Kronik taşıyıcılık	**Hayır**	Nadiren	Evet
Laktoz fermentasyonu	Hayır	Hayır	Hayır
H_2S üretimi	**Hayır**	Evet	Evet
Aşı	Hayır	Hayır	Evet
Hareket	**Hayır**	Evet	Evet

SHIGELLA

Patojenik Shigella türleri

Tür	Grup	Mannitol	Ornitin Dekarboksilaz
S. dysenteriae	A	-	-
S. flexneri	B	+	-
S. boydii	C	+	-

Temel Bilimler 49. soru
Mikrobiyoloji Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 086

- Salmonella gibi **laktoz negatif**tir. Glikozdan **gaz yapmaması, H_2S negatif** ve **hareketsiz** olmasıyla **salmonelladan ayrılır**.
- Şigellalar O antijenine göre **A** serogrubu (***S. dysenteriae***), **B** serogrubu (***S. flexneri***), **C** serogrubu (***S. boydii***) ve **D** serogrubu (***S. sonnei***) grubu olmak üzere dört serogruba ayrılırlar. A, B, C serogrupları birbirinden biyokimyasal olarak ayrılamaz. C serogrubu (S. sonnei) ise **ornitin dekarboksilaz** üretmesi**, Laktozu geç de olsa fermentleyebilmesi,** indol pozitif olması ile ayırılırlar.
- En **ağır** klinik tabloyu **Shiga toksin** ürettiği için ***S. dysenteriae***, en **hafif** tabloyu ise ***S. sonnei*** oluşturur.
- Tek **doğal konağı insan**dır. **İnsandan insana fekooral** yolla bulaşır. **Parmaklar (en sık** bulaşma yolu direk temas**), sinekler, besin ve dışkı** dört bulaşma faktörüdür **(4 F: fingers, flies, food, feces).**
- *Vibrio* ve *Salmonella* cinsinden farklı olarak; **Shigella mide asidine dayanıklı** olduğu için, sadece **100 hatta 10** bakteri bulaşıcıdır. Bağırsak bakterileri arasında **virülansı en yüksek** olanıdır.
- **Bağırsak hücresi içerisinde yaşayabilme** yeteneğine sahiptir.
- Mukozal hücrelere tutunup, enfekte edebilmesinde, hücre içi hareketlerinde ve hücreden hücreye yayılmasında "**konak aktininin kullanımı**" söz konusudur. Buna **aktin bazlı hareket** denir. Aynı özellik; **Listeria monocytogenes**, benekli ateş etkeni olan **Rickettsia türleri** ve **Vaccinia virüs**'te de mevcuttur.
- **Bakteriyemi çok nadirdir, taşıyıcılık görülmez** (S. Typhi'den farkı).
- **Basilli dizanteri** etkenidir. 2-4 günlük kuluçka döneminden sonra, **kalın bağırsak** tipi **invazif** ishal yapar. **Ateş, konvülziyon, karın ağrısı, tenezim, lökositoz, CRP** artışı, dışkıda bol **lökosit** ve **eritrosit** görülür. EIEC gibi **Sereny testi pozitiftir.**

Orijinal Soru: Temel Bilimler 50

50. Göğüs hastalıkları polikliniğine yan ağrısı ve öksürük yakınmalarıyla başvuran 62 yaşındaki sigara içen kadın hastadan alınan balgam örneği klinik mikrobiyoloji laboratuvarına gönderiliyor. Posteroanterior akciğer grafisinde lober infiltrasyon görülen hastanın %5 koyun kanlı agar balgam kültüründe alfa hemolitik, S tipinde, ortası çökük ve küçük koloniler saptanıyor. EMB agarda üreme tespit edilmiyor. **Bu hastada olası etkenin tür düzeyinde tanımlanması için aşağıdaki testlerden hangilerinin yapılması uygundur?**

A) Safrada erime, basitrasin duyarlılık testi
B) Safrada erime, optokin duyarlılık testi
C) Safrada üreme, eskülin hidrolizi
D) Safrada üreme, optokin duyarlılık testi
E) Safrada üreme, basitrasin duyarlılık testi

Doğru Cevap:B

DERS NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

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

İLGİLİ NOTLAR

DİĞER BETA HEMOLİTİK STREPTOKOKLAR (C,G; F GRUBU)

Temel Bilimler 50. soru
Mikrobiyoloji Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 055

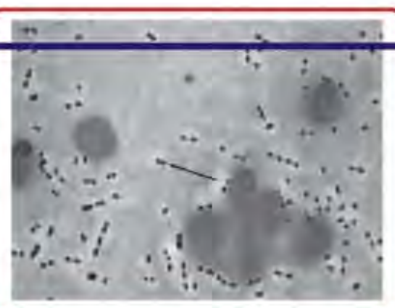
PNÖMOKOK (S.PNEUMONIAE)

- **Doğal konağı insandır**, hayvan konağı yoktur.
- Alfa hemolitik, **kapsüllü,** örneklerde tipik **mum alevi** şeklindeki **diplokoklardır.** İnülini hidrolize ederler.
- **Optokine duyarlıdırlar.**
- **Safra tuzlarında** ve %2'lik sodyum deoksikolatta **erirler.**
- Kapsül şişme reaksiyonu **(quellung)** ile serotipleri belirlenebilir. **En spesifik tanıları** bu yöntemle konur.
- Üremek için **%5-10 CO_2**'li ortamı sever.



Optokin testi

- **Kapsül en belirgin virülans** faktörüdür.
- **Salgısal IgA1 proteaz** önemli bir virülans faktörüdür.
- **Pnömolizin** kemotaksisi önleyerek, **siliyer aktiviteyi bozarak** etkili olan hemolizinidir.
- **Otolizinler** (amidaz) kendi kendini eritmek yanında virülansla da ilişkili bulunmuştur.
- Ayrıca nörominidaz, hyalüronidaz gibi çeşitli proteazlar da üretir.
- Hücre duvarındaki **C maddesi** (C karbonhidratı) bir teikoik asittir. CRP ile reaksiyona girer. **C-reatif protein** adı burada gelir.


Pnomokok Gram boyama

Pnömokokların diğer streptokoklardan ayrımı: Optokin testi
Pnömokok serotiplerinin ayrımı ve kesin tanısında: Quellung testi

Virülansında IgA proteazın rol aldığı bazı bakteriler

- Streptococcus pneumoniae
- Neisseria meningitidis
- Haemophilus influenzae
- Neisseria gonorrhoeae

Klinik tablolar

Tipik pnömoni etkenleri (Gramla boyananlar)

- Streptococcus pneumoniae
- Staphylococcus aureus
- Haemophilus influenzae
- Klebsiella pneumoniae
- Diğer gram negatif basiller
- Anaeroplar

➢ **Pnömoni**

- Pnömoni etkenleri akciğere en çok **orofaringeal sekresyonların aspirasyonu** ile ulaşır. İnsanların %30'unda nazofarinks florasında bulunduğu için pnömokoklar **toplumdan edinilen pnömoninin en sık** etkenidir. Hastaneye yatan hastalarda ise gram negatif basiller nazofarinkse 48 saat içinde kolonize olurlar. Bu nedenle **hastane kökenli** pnömonilerde etkenler **MRSA** veya **gram negatif basillerdir**, **pnömokoklar çok nadir**en etken olabilirler.
- Çoğu olguda **ani başlangıçlı, lober tutulumlu, tipik pnömoni** yapar. Ateşin **titremeyle** yükselmesi ve **dudakta uçuk** çıkması tipiktir. **Vibrasyon torasik** artmış, **solunum sesleri azalmış**tır. **İnce krepitan raller** duyulur. Plörezi ile birlikte olan **lober pnömonide** etken olarak öncelikle pnömokok düşünülmelidir.
- Pnömoni esnasında **hemolitik üremik sendrom** meydana gelebilir.
- Tanıda **PA akciğer grafisi**, **balgam kültürü**, **kan kültürü** alınır ve **idrarda antijen testi** yapılır.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 51

51. I. Romatoid ateş
II. Erizipel
III. Piyoderma

Yukarıdaki streptokokal enfeksiyonlardan hangileri süpüratif değildir?

A) Yalnız I
B) Yalnız II
C) Yalnız III
D) II ve III
E) I, II ve III

Doğru Cevap:A

DERS NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

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

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

Streptokoksik Toksik Şok Sendromu Tanı Kriterleri

- **Klinik kriterler:** Hipotansiyon ve aşağıdakilerden 2 veya daha fazlası;
- Renal etkilenme
- Koagülopati
- Hepatik etkilenme
- Yetişkin respiratuvar distres sendromu (ARDS)
- Jeneralize eritematöz maküler döküntü
- Yumuşak doku nekrozu

- **Kesin vaka:** Klinik kriterler + Steril alandan grup A streptokok izolasyonu

Temel Bilimler 51. soru
Mikrobiyoloji Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 053

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, basitrasine duyarlı 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

İLGİLİ NOTLAR

Başlıktan da anlayacağımız üzere NON-SÜPÜRATİF olanlar bu ikisi: ARA ve APSGN diğerleri süpüratif

Orijinal Soru: Temel Bilimler 51

51. I. Romatoid ateş
II. Erizipel
III. Piyoderma

Yukarıdaki streptokokal enfeksiyonlardan hangileri süpüratif değildir?

A) Yalnız I
B) Yalnız II
C) Yalnız III
D) II ve III
E) I, II ve III

Doğru Cevap:A

Temel Bilimler 51. soru
Dahiliye Ders Notu 4. Fasikül Sayfa 469

edilmemiş AGBHS tonsillit olgularının önemli non-süpüratif komplikasyonları; akut romatizmal ateş (M3, 18 kökenleri) ve akut (diffüz proliferatif) glomerülonefrittir (M12 kökenleri).

Diğer Önemli Farenjitler:

- *Fusobacterium necrophorum*; farenjit, peritonsiller apse ve **internal juguler ven septik trombozu** ile seyreden **Lemierre sendromu** olgularının %80'inden sorumludur.
- Çok şiddetli boğaz ağrısı streptokoktan uzaklaştırmalıdır; özellikle palatal peteşi, çok büyük (öpüşen), membranlarla örtülmüş tonsillalar ve büyük, paketler yapmış (konglomere) lenf nodlarının varlığı, öncelikle **EBV tonsillitini** akla getirmelidir. Lenfositik lökositoz ve transaminaz patolojileri elde edilir.
- Palatal peteşi bulunmasına rağmen **burun tıkanıklılığı, öksürük** ve **göz yaşarması** varlığında ise etken olarak **adenovirüs** düşünülmelidir.
- **Difteride** ise tonsillaları aşmış, **çekince kanayan psödomembranlar** ve **boğa boynu** görülür; genel durum bozukluğuna rağmen, ateş genelde çok yüksek değildir.
- **Kızamıkçıkta** tipik maküler cilt döküntüleri, farenjit olmaksızın yumuşak ve sert damakta peteşiler **(Forchheimer döküntüleri)** ve konglomere servikal LAP **(Theodor arazı)** vardır (Tablo-1).

Tablo-1: Farenjit ve/veya servikal LAP ile seyreden hastalıkların ayırıcı tanısı

	Ateş	Farinks/Klinik	LAP	Damak peteşisi	Laboratuvar
Streptokoksik	Çok yüksek	Hiperemik, noktavi eksüda	Ön servikal, tek tek	Var	Nötrofilik lökositoz
Difteri	Genelde subfebril	Tonsillayı aşan psödomembran	Konglomere, Bull neck	Yok	Belirleyici özellik yok
EBV mononükleoz	Değişken, yüksek	Çok şiş ve çok ağrılı, gri-beyaz membranlar, hepatomegali, splenomegali	Konglomere	Var	Atipik lenfositoz, lökositoz, heterofil antikor pozitifliği, seroloji
Adenoviral	Orta düzeyde	Membranlı; ek olarak konjunktivit, rinore, öksürük	Belirleyici değil	Var	Lökopeni, lenfositoz
Rubella	Subfebril	Farenjit yok; cilt döküntüleri	Konglomere, Theodor arazı	Var, Forchheimer	Lökopeni, lenfositoz, seroloji
Rubeola	Yüksek	Enantemler, Koplik lekeleri	Belirleyici değil	Yok	Lökopeni, lenfositoz, seroloji
Hodgkin lenfoması	Dalgalı, Pel-Ebstein ateşi	Farenjit yok	Konglomere, lastik kıvamlı	Yok	Değişken, yanıltıcı, lenf nodu biyopsisi

LARENJİT:

Etkenler:

- Solunum yolunda enfeksiyonlara neden olabilen bütün virüsler larenjite de yol açabilir. En sık etkenler influenza virüsü, adenovirüs, rhinovirüs, coronavirüs ve parainfluenza virüstür.
- *Chlamydophila pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Bordetella pertussis*, *Corynebacterium diphtheriae* ve farenjit etkeni streptokoklar da akut larenjite yol açabilen bakteriyel patojenlerdir. Akciğer tüberkülozunun kronik bir komplikasyonu olarak ya da primer olarak larinks tüberkülozu görülebilir.

Epidemiyoloji:

- Bütün akut solunum yolu semptomlarının %2'si akut larenjit ile açıklanabilmiştir.
- Kadınlarda erkeklerden daha sık rastlanır.

Klinik Özellikler:

- Akut larenjit; ses kısıklığı, seste boğuklaşma, afoni ve kuru öksürükle giden bir enfeksiyondur.
- Diğer üst solunum yolu enfeksiyonlarıyla birlikte geliştiğinde tabloya nezle ve boğaz ağrısı da eklenebilir.

Tedavi: Semptomlara yöneliktir.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 51

51. I. Romatoid ateş
II. Erizipel
III. Piyoderma

Yukarıdaki streptokokal enfeksiyonlardan hangileri süpüratif değildir?

A) Yalnız I
B) Yalnız II
C) Yalnız III
D) II ve III
E) I, II ve III

Doğru Cevap:A

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).*

Temel Bilimler 51. soru
Dahiliye Ders Notu 4. Fasikül Sayfa 520

***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. Menenjit bulguları saptanan üç aylık bebeğin beyin omurilik sıvısı kültüründe beta-hemolitik koloniler oluşturan gram pozitif kok ürediği tespit ediliyor. Koloniden yapılan katalaz ve PYR testleri negatif bulunuyor.
Bu tabloya yol açması <u>en olası</u> bakteri aşağıdakilerden hangisidir?

A) Streptococcus pyogenes
B) Streptococcus pneumoniae
C) Streptococcus agalactiae
D) Staphylococcus aureus
E) Enterococcus faecalis

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

- **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.

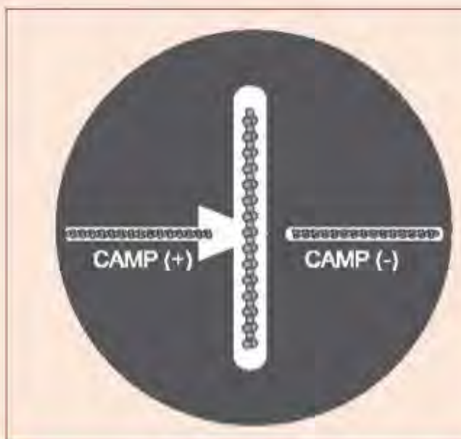
Temel Bilimler 52. soru
Mikrobiyoloji Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 054

B- GRUBU BETA HEMOLİTİK STREPTOKOK (S.agalactiae)

- **Basitrasin** ve **ko-trimoksazole dirençlidir**.
- **CAMP** ve **hippurat testleri** pozitiftir. Kapsülleri **siyalik asit** yapısındadır (Escherichia coli K1 kökeni ve Neisseria meningitidis B serogrubu gibi).
- **CAMP testi** pozitif bakteriler; **B grubu streptokok** ve **Listeria**'dır.
- **Vajina normal florasında** bulunabilmektedir..

CAMP (Christie, Atkins, Munch-Petersen) TESTİ

- **Grup B streptokok** (GBS) ve **Listeria monocytogenes** bakterilerinin tanımlanması amacıyla sıklıkla kullanılan bir testtir. Bu iki bakteri, içerdikleri **CAMP faktörü** aracılığıyla Staphylococcus aureus'un **beta toksini** ile **beta hemoliz yapma yeteneğini artırırlar.**
- Kanlı agara düz bir hat boyunca Staphylococcus aureus ve arkasından bu hatta dik olarak test edilen bakteri ekilir. Normal atmosferde inkübasyon sonrasında her iki çizginin birbirine yanaştığı bölgede test edilen bakteriye doğru beta hemoliz artışı görülür.



CAMP testi

Klinik tablolar

Yenidoğan enfeksiyonları:

En sık yenidoğan menenjiti etkenidir.

- ☑ **Erken başlangıçlı enfeksiyon (İlk 12 saati- İlk altı gün):** Ana neden; annedeki koriyoamniyonit, uzamış membran rüptürü ve prematüre doğum gibi bir obstetrik komplikasyondur. Sepsis (en sık), pnömoni ve menenjit görülür.
- ☑ **Geç başlangıçlı enfeksiyon (1. hafta - 3. ay):** Enfeksiyon kaynağı; vajinal doğumda anne vajinal florası, el yıkama prosedürlerine uymayan **sağlık personeli**, diğer **yenidoğanlar** ya da **kardeşlerdir**. Bakteriyemi (%45-60) ile seyreden menenjit (%25-35), osteomiyelit ve artrit bu döneme ait enfeksiyon tablolarıdır.

Erişkin enfeksiyonları:

- ☑ Postpartum endometrit, sepsis, doğum yarası enfeksiyonu, immünite defekti olanlarda fırsatçı enfeksiyonlar görülür.
- ☑ Doğum öncesi **genital bölgede kolonizasyon** belirlendiğinde doğum sırasında **ampisilin** profilaksisi önerilir. Doğum eylemi hiçbir şekilde başlamadı ise sezaryen de düşünülebilir.

Tedavi

- Penisilin/**ampisilin** kullanılır, ağır tablolarda aminoglikozid kombinasyonu önerilir.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 52

52. Menenjit bulguları saptanan üç aylık bebeğin beyin omurilik sıvısı kültüründe beta-hemolitik koloniler oluşturan gram pozitif kok ürediği tespit ediliyor. Koloniden yapılan katalaz ve PYR testleri negatif bulunuyor.
Bu tabloya yol açması <u>en olası</u> bakteri aşağıdakilerden hangisidir?

A) Streptococcus pyogenes
B) Streptococcus pneumoniae
C) Streptococcus agalactiae
D) Staphylococcus aureus
E) Enterococcus faecalis

Doğru Cevap:C

- Salgıladıkları **IgA1 proteaz** enzimi ile salgısal IgA'yı menteşe bölgesinden koparırlar ve böylece salgısal faktörlerden kendilerini korurlar.
- Yüksek ısıda etkisizleştirilebilen inhibitör bazı maddelerin (yağ asidi, nadir elementler) elimine edildiği Çikolatamsı Agar besiyerinde iyi ürerler.
- Üçü de %5 CO_2'li ortamda iyi ürer.
- Bu üç bakteri de üst solunum yolu florasında veya taş açar.

Epidemiyoloji:

- Menenjit olgularının yaklaşık %75-85'i beş yaşın altındaki çocuklarda görülür. Çocukluk çağı (<15 yaş) menenjitlerinin %95'inden fazlası ilk üç yaş içinde gelişmektedir.
- Hib, aşısız toplumlarda ilk iki ay hariç, ilk bir yaştaki menenjitlerin %60-75'inden sorumludur, en çok 7-11'inci aylarda görülür. Yaş ilerledikçe menenjit gelişme olasılığı azalır. Üç yaşından sonra ise Hib menenjiti gelişme olasılığı git gide azalır, yerini *Mycobacterium tuberculosis* alır (tüm olguların %30'u). **Hib aşılarının** çocukluk dönemi aşıları içerisine alındığı toplumlarda (Türkiye'de 2006'dan itibaren rutin), yaşlara göre akut bakteriyel menenjit etkenleri Tablo-23'te verilmiştir.

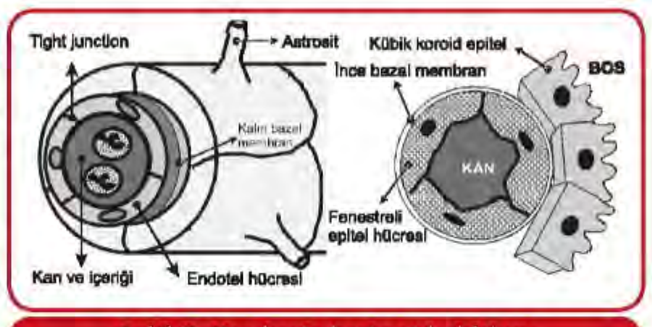
Temel Bilimler 52. soru
Dahiliye Ders Notu 4. Fasikül Sayfa 493

Tablo-23: Hib aşılı toplumlarda yaş gruplarına göre sorumlu etkenler

0-3 AY	3 AY-50 YAŞ	> 50 YAŞ
Grup B streptokok	Pnömokok (bireysel)	Pnömokok
Gram (-) basil (E. coli)	Meningokok (kitlesel)	Gram (-) basil
Grup D streptokok	*H. influenzae* (kapsülsüz)	*L. monocytogenes*
L. monocytogenes		

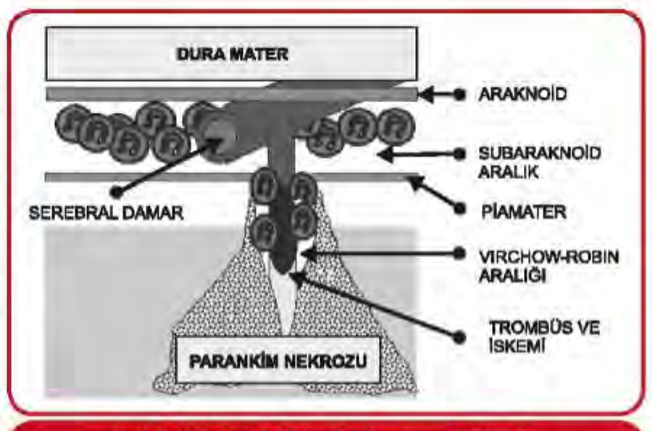
Patogenez:

- **Kan-beyin bariyerini** oluşturan endotel hücreleri arasında iyi kurgulanmış bir tight-junction ve kalın bir bazal membran vardır. Bu nedenle bakteriler bu yapıları ve astrositleri geçerek beyin parankimine ulaşamaz. Sonuç olarak primer bakteriyel ensefalit tablosu görülmez.
- **Kan-BOS bariyeri (KBB)'nde** ise endotel hücreleri fenestrelidir (delikli, porlu). Sıkı yapışma özelliği de göstermez ve bazal membranı da incedir; kandan moleküllerin geçişine izin verecek şekilde kurgulanmıştır. Buradan bakterilerin geçişi daha kolaydır. Bakteriler, salınan bol miktarda **TNF-alfa ve IL-1 beta** gibi proinflamatuvar sitokinlerin ve hücre duvarı yapılarının yardımı ile KBB hücrelerinin sıkılığını daha da bozarak subaraknoid aralığa (SAA) geçerler (Şekil-8).



Şekil-8: Kan-beyin bariyeri (solda) ve kan-BOS bariyeri (sağda)

- BOS içinde antikorlar çok düşük konsantrasyonda bulunur (IgG için BOS/Kan oranı 1/800'dür). Bu nedenle bakteriler SAA'da, BOS ortamında kolayca üreyebilirler. Bu bölgede bakteri sayısı logaritmik olarak artar. Ölen bakteri sayısı da orantısal olarak arttığı için açığa çıkan LPS ve murein tabaka miktarı üst düzeylere çıkar.
- Hücre duvarı yapılarının uyarısı ile yapımı artan IL-8 gibi **kemokin kemoatraktanlar** ve lökotrien B4, komplemanın 5a (C5a) komponenti ve bakteriyel lizis sırasında ortama salınan hücre duvarı yapısı (küçük formil peptit, fMLP) gibi **non-kemokin kemoatraktanlar**, nötrofillerin olay bölgesine birikmesini sağlar.
- Nötrofiller olay bölgesi venüllerine gelince önce yuvarlanarak yavaşlarlar. Daha sonra integrinleri (LFA, kompleman reseptör 1 ve 3) ile endotel hücresindeki hücreler arası adezyon molekülleri (ICAM)'ne bağlanırlar. Böylece durdurulmuş olan nötrofiller, TNF-alfa ve IL-1 beta'nın meninksler üzerindeki sitopatik ve permeabilite artırıcı etkileri ile buldukları aralıklardan endotel dizilerini geçerek SAA'ya ulaşırlar.



Şekil-9: Akut bakteriyel menenjitlerde beyin parankim nekrozu

- Bölgede biriken nötrofiller, reaktif oksijen radikalleri, lizozomal enzimler gibi içeriklerini ortama boşaltırlar. Bunlar da doku destrüksiyonuna yol açar. Nötrofil nedenli destrüksiyon, beyin parankimi gibi ilişkili anatomik yapılarda da geçerlidir. SAA içindeki nötrofiller, parankimi penetre eden damarların çevresinde, içinde BOS dolaşan anatomik Virchow-Robin aralıklarına da girerler. Vasküler yapıları inflame ederler. Bunun sonucunda gelişen trombüsler, parankim nekrozuna yol açarlar (Şekil-9).
- **Sonuç olarak**; KBB permeabilite artışına bağlı olarak **vazojenik ödem**, hücre içi sıvının artışı ve ekstrasellüler hipotonisite nedenleriyle **sitotoksik ödem** ve BOS volümü artışı ve hidrosefali nedeniyle de **interstisyel ödem** gelişir.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 53

53. Isıya duyarlı ve dirençli toksinleriyle etki gösteren, sıklıkla gelişmekte olan ülkelere ziyaret sonrası diyare vakalarında etken olarak bildirilen <u>en olası</u> *Escherichia coli* suşu aşağıdakilerden hangisidir?

A) Enteroaderant Escherichia coli (EAEC)
B) Enteroaderant *Escherichia coli* (EAEC)
C) Enterohemorajik *Escherichia coli* (EHEC)
D) Enteroinvaziv *Escherichia coli* (EIEC)
E) Enterotoksijenik *Escherichia coli* (ETEC)

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

- Hastane enfeksiyonuna yol açabilmektedir.
- **Peritonit, karaciğer apsesi, kolanjit** ve **kolesistitlerin** en sık etkenidir en sık etkenidir.

Temel Bilimler 53. soru
Mikrobiyoloji Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 081

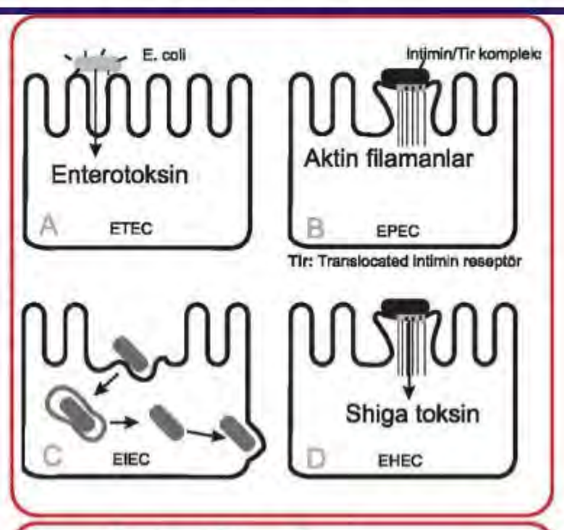
Enterotoksijenik Escherichia coli (ETEC, İnce bağırsak)

- Gelişmekte olan ülkelerde çocuk ishallerinin en önemli nedenidir. **Su kaynaklı salgınlar** oluşturabilir. **Turist ishalinin** en sık etkenidir.
- Plazmitle kodlanan labil toksin (LT) ve stabil toksin (ST) oluşturarak ishal oluşturur. LT adenilat siklaz, ST guanilat siklaz aktivitesiyle sırasıyla **cAMP ve cGMP miktarını arttırarak** ishal oluşturur. LT etkisi ile **kolera toksinine benzer** (adenilat siklaz aktivasyonu, GM1 gangliozide bağlanarak etkinlik). Hastada **bol sulu ishal** vardır, dışkıda **lökosit, eritrosit görülmez**. Ateş, karın ağrısı, tenezim, lökositoz, CRP artışı gibi bulgular yoktur.

Enteroinvazif Escherichia coli (EIEC, Kolon)

- Besin kaynaklı yayılma olabilir. İnvazyon proteinlerini kodlayan plazmit taşırlar.
- **H antijeni bulunmaz** ve çoğunlukla laktoz negatiftir.
- **Shigella benzeri** tablo oluşturur.
- Hastalarda **ateş, karın ağrısı, tenezim, lökositoz, CRP artışı ve dışkıda lökosit, eritrosit** görülür.

Enteropatojen Escherichia coli (EPEC, İnce Bağırsak)



Escherichia coli patogenez

- Bakteri, aderans faktörü ve **intimin proteini** etkinliği ile enterositlere sıkıca bağlanır.
- İnce bağırsak mukozasına tutunarak, mukozada **mikrovilluslarda bozulma** oluşturarak etkili olur. Mikrovilluslarda **pedestal** adı verilen uzantılar gelişmesine, şekil bozukluğuna ve dejenerasyona yol açar.
- Sonuçta bağırsak hücresinde **yapış-boz-dök mekanizması sonucu mikrovillus destrüksiyonu** gelişir. **İnflamatuvar yanıt** oluşturabilir.
- Özellikle bakıcı ya da hemşire kaynaklı **süt çocuğu ishallerinden** sorumludur.



- Gelişmekte olan ülkelerde, infantlarda etkenin alınmasından 2-3 hafta sonra görülen **sulu ishale** neden olabilmektedir.

Enteroagregatif Escherichia coli (EAEC, İnce Bağırsak)

- Bağırsak mukozasına yaygın tutulum, bakterilerin **kümeler oluşturarak** agregasyon oluşturmaları ile karakterizedir.
- **Uzun süreli** ishallere neden olabilmektedir.
- **İnvazyon - inflamasyon oluşmaz.**
- **O104 : H4** serotipi 2011 yılında **erişkin kadınlarda sebze kaynaklı hemolitik üremik sendrom** salgınına neden olmuştur.
- Kimi kökenler diffüz olarak hücreleri etkileyebilirler (Diffüz agregativ, DAEC)

Orijinal Soru: Temel Bilimler 53

53. Isıya duyarlı ve dirençli toksinleriyle etki gösteren, sıklıkla gelişmekte olan ülkelere ziyaret sonrası diyare vakalarında etken olarak bildirilen <u>en olası</u> *Escherichia coli* suşu aşağıdakilerden hangisidir?

A) Enteroaderant Escherichia coli (EAEC)
B) Enteroaderant *Escherichia coli* (EAEC)
C) Enterohemorajik *Escherichia coli* (EHEC)
D) Enteroinvaziv *Escherichia coli* (EIEC)
E) Enterotoksijenik *Escherichia coli* (ETEC)

Doğru Cevap:E

Temel Bilimler 53. soru
Dahiliye Ders Notu 4. Fasikül Sayfa 546

TURİST İSHALİ:

- İshal, seyahat sırasında **en sık görülen hastalıktır** ve bazı yüksek riskli bölgelere seyahat edenlerin %60'ında görülür. Bu açıdan en riskli bölge Güney Asya'dır.
- Turist ishallerinin en sık (%6-70) nedeni enterotoksijenik *Escherichia coli* (ETEC)'dir. Diğerleri: enteroagregatif *Escherichia coli*, non-tifoid *Salmonella* spp., *Shigella* spp. ve *Campylobacter jejuni* (her biri %5-15)'dir. *Vibrio parahaemolyticus* kabuklu deniz ürünleri tüketimiyle ilişkilidir ve Asya'da görülür. Protozoonlar %5-10'unu oluşturur. Yetişkinlerde norovirüs (yolcu gemisi salgınları) ve rotavirüs de diğer sık ishal etkenlerindendir.
  - ETEC nedenli ishaller sekretuvar (sulu) tarzdadır.
  - Non-tifoidal *Salmonella* spp., *Shigella* spp. ve *Campylobacter jejuni* nedenli olanlar ise ani başlangıçlı, invazif, yüksek ateşle seyreden, dizanteriform (kanlı, mukuslu, cerahatli) ishallerdir.
  - Protozoer (*Giardia lamblia* veya *Entamoeba histolytica*) ishaller yavaş başlar. Giardiyazda yağlı, amebiyazda kanlı-mukuslu dışkılama vardır. Ateş, beklenen bir semptom değildir.
- Klasik yöntemlerle tanısı koyulamamış olgular için moleküler multipleks PCR yöntemleri (ör. Film Dizi Tekniği) ile çok sayıda bakteriyel, protozoer ve viral etkenin tanımlanması sağlanabilmiştir.
- Çoğu turist ishali bakteriyeldir. Bu nedenle, seyahat esnasında gelişen hafif hastalık tablolarında oral rehidratasyon solüsyonu, loperamid ve bizmut kullanımı, orta ve şiddetli olgularda ise **siprofloksasin** veya **azitromisin** kullanımı önerilir. ETEC enfeksiyonunda rifaksimin kullanımı onaylanmıştır. Seyahat dönüşünde amipli dizanteri tanısı koyulan olguların tedavisinde ise **metronidazol** ya da **tinidazol** kullanılır.

ENTERİK ATEŞ:

- İnsan etkenleri olan *Salmonella Typhi* ve *Paratyphi* A, B, C tarafından oluşturulan sistemik bir enfeksiyondur. İnsan dışkısı ile kirlenmiş besinlerin oral yoldan alınmasıyla bulaşır. Bakteriler, özellikle aklorhidri, gastrektomi ve antiasit kullanımı durumunda mide asiditesini kolayca aşarlar ve önce Peyer plaklarında yerleşirler, sonra da bakteriyemi ile RES'e ulaşırlar.
- Hastalık intermittant ve ardından remittant ateş ile başlar. Mental konfüzyon, ateş-nabız diskordansı, dikrot nabız ve çoğu olguda konstipasyon vardır. Ateş devamlı hal aldıktan sonra organomegali ve ciltte rozeoller görülür. Bağırsak kanaması ya da perforasyonu ile komplike olabilir. Lökopeni ve lenfomonositozla seyreder.
- Tedavisinde **kinolonlar** ya da **azitromisin** kullanılır.

SİFİLİZ:

- *Treponema pallidum* tarafından oluşturulan bir enfeksiyondur.
- Cinsel temas ile, enfekte insanın spiroket içeren sekresyonlarının hasarlı cilt veya sağlam mukozalara teması ile; ayrıca kan transfüzyonu ya da transplasental olarak bulaşır.
- Bakteri endotel hücrelerinde destrüksiyona yol açar. Giriş yeri mukoza ya da cildinde nekrozlar gelişir. Bütün dönemlere ait lezyonlarda **obliteratif endarterit** gelişimi söz konusudur.
- **Edinsel sifiliz:**
  - **Birinci dönem** cinsel temas bölgesinde ağrısız **şankr** ile başlar.
  - **İkinci dönemde bakteriyemi** ile yayılarak cilt (rozeoller) ve mukozal lezyonlara (kondilomata lata) ve menenjit tablolarına neden olur.
  - **Üçüncü dönemde**, uzunca sürebilen bir latent evreden sonra **merkez sinir sisteminde** kronik aseptik menenjit, genel paraliziler, hemipleji, hemiparezi, fokal belirtiler, kişilik bozuklukları, illüzyonlar, halüsinasyonlar, büyüklük hezeyanları, tabes dorsalis ve Argyll Robertson pupili gelişir **(nörosifiliz)**. **Kardiyovasküler sistemi** tutabilir (assendan aortit ve anevrizmalar). Bu dönemin en ılımlı tablosu, **geç benign (gommatöz) sifilizdir**; organ ve dokularda granülomatöz lezyonlar sonucunda kemik tutulumları ile spontan kırıklar, eklem patolojileri, damak ve burun şekil bozuklukları, granülomatöz hepatit (hepar lobatum) gözlenebilir.
- **Konjenital sifiliz:**
  - Yaşamın **ilk iki yılı** içerisinde gelişen **erken konjenital sifilizde;** burunda septal defekt, kanlı ve inatçı rinit, hepatosplenomegali, yaygın LAP, ikter, karaciğer enzim patolojileri, hemolitik anemi, trombositopeni, tibia proksimali iç tarafta metafiz demineralizasyonu (Wimberger çizgileri), osteokondrit, periostit, nörosifiliz, gelişmede yetersizlik, koriyoretinit, nefrit ve nefrotik sendrom görülür.
  - **Geç konjenital sifiliz** ise iki yaşından sonra, **ilk iki dekatta** gelişir. Alında, skapulada ve klavikulada kemik kalınlaşmaları, eklemlerde ağrısız şişlikler (Clutton eklemi), Hutchinson dişleri, Socrates (semer) burnu, interstisyel keratit, Hutchinson triadı (diş bulgusu + keratit + sağırlık), koroidit, retinit, Argyll Robertson pupili, optik atrofi, periostite bağlı kılıç-kını tibia, ağız ve anüs mukozalarında çatlaklar, nadiren latent meningovasküler patolojiler ve tabes dorsalis, bu dönemde görülebilen başlıca patolojilerdir.
- Tavşan testisi epitelyal hücrelerinde üretilebilirse de rutin tanıda kullanılamaz**. En güvenilir** ve **çabuk tanı yöntemi,** ağızdakiler hariç, gelişmiş lezyonlardan yapılan **karanlık alan mikroskopisidir**. Levaditi yöntemi ile boyama ya da floresan antikor testi (FAT) de diğer direkt tanısal yöntemlerdir. Aktif enfeksiyonları göstermek amacıyla yapılan **non-treponemal serolojik testlerle (VDRL, RPR)**, antilipoidal IgM ve IgA antikorları aranır. BOS'ta yapılan VDRL araştırması, nörosifiliz tanısı açısından önemlidir. Hasta serumundaki **bakteriye spesifik antikorları** gösteren **treponemal testler (FTA-ABS, TPHA vb.)** ise bir kez pozitifleştikten sonra yaşam boyu negatifleşmedikleri için çoğunlukla VDRL pozitifliklerini doğrulamada kullanılırlar.
- Penisiline allerjisi olan bireyler (desensitize edilerek) dahil **penisilinle** tedavi edilir.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 54

54. On yedi gündür yoğun bakım ünitesinde yatan 70 yaşındaki kadın hastada akciğer enfeksiyonu gelişiyor. Hastadan alınan balgamın direkt yaymasında gram negatif kokobasiller ve çok sayıda polimorf nüveli lökositler görülüyor. Balgam kültüründe, kanlı agar besiyerinde 24 saat aerobik inkubasyon sonunda katalaz pozitif, oksidaz negatif, hareketsiz gram negatif kokobasiller ürüyor. **Aşağıdaki etken mikroorganizmalardan hangisinin bu tabloya neden olması <u>en olasıdır</u>?**

A) Pseudomonas aeruginosa
B) Burkholderia cepacia
C) Acinetobacter baumannii
D) Klebsiella pneumoniae
E) Legionella pneumophila

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

BURKHOLDERIA CEPACIA

- Hastane enfeksiyonu etkeni oksidaz ve katalaz pozitif **non-fermentatif** bakteridir.
- **Kistik fibroz** olgularında **terminal dönem** göstergesidir. Bu bulgunun akciğer transplantasyonu şansının kaybolduğu anlamına geldiği düşünülmektedir.
- Tedavisinde **kotrimaksazol** kullanılır.

STENOTROPHOMONAS MALTOPHILIA

- Kontamine dezenfektanlar aracılığı ile **hastane epidemilerine** neden olan nadir fırsatçı bir hastane enfeksiyonu etkenidir.
- **Oksidaz (-)**, DNA'se pozitif, hareketli **non-fermentatif** bir basildir. Kanlı agarda lavanta yeşili pigmentli, amonyak kokulu koloniler oluşturur.
- Tüm kökenler **metalobetalakamaz** sentezlediği için, k**arbapenemlere doğal dirençli** iken **kotrimoksazol**, kloramfenikol, siprofloksasine **duyarlı** bulunması tanıtıcı bir özelliğidir.

Non-fermentatif Bazı Bakteriler
- Pseudomonas aeruginosa
- Acinetobacter baumannii
- Stenotrophomonas maltophilia
- Burkholderia cepacia
- Moraxella cinsi

Temel Bilimler 54. soru
Mikrobiyoloji Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 106

ACINETOBACTER BAUMANNII

- **Oksidaz (-), hareketsiz, non-fermentatif, gram negatif, kokobasil**dir.
- Çevrede ve normal florada bulunabilir.
- **A. baumannii**, giderek artan sıklıkta hastane enfeksiyonu etkenidir. Ventilatör ve invazif monitörler gibi hastane objelerinde kolonize olur. Hastanede, tedavi (ventilatör, periton diyalizi) veya tanı (lomber ponksiyon, miyelografi) amacı ile yapılan girişimlerden sonra gelişen enfeksiyon etkenlerindendir.
- **Antibiyotik direnci** ve **salgınlar** oluşturarak sorun oluşturmaktadır.
- Tedavide **sulbaktamın** tek başına etkili olması önemlidir. **Kotrimoksazol**, **3, 4 ve 5. kuşak sefalosporinler, kinonlar, imipenem** ve **kolistin** kullanılabilir.

ÇEŞİTLİ GRAM NEGATİF BAKTERİLER

LEGIONELLA PNEUMOPHILA

- Gram negatif aerop, hareketli ince basil veya kokobasildir. Gram negatif duvara sahip olmasına ragmen, Gram yöntemiyle boyanmaz. **Dieterle gümüş boyası,** Gimenez, Warthin – Starry boyalarıyla boyanabilir.
- **Havuzlarda** ve **binaların su tesisatlarında** yaygın olarak bulunur, sularda **biyofilm** tabaka oluşturabilir. Sularda bulunan **amip** (*Acanthamoeba castellanii*) trofozoidlerinin içinde çoğalır, olumsuz şartlarda amip kistlerinin içinde varlığını devam ettirir.
- **İnsana bulaşma,** genellikle **insan yapımı su kaynaklarından** (soğutma kuleleri, duşlar, su depoları, klimalar) çıkan **aerosollerin solunması** ile olur. **İnsandan insana bulaşmaz**. Sebzeleri taze tutmak için süpermarketlerde uygulanan **su püskütme** işleminden sonra salgın bildirilmiştir. Nemlendirici olarak **musluk suyu** kullanılan **yenidoğan ünitesinde salgın** yapmış ve bebeklerin ölümüne neden olmuştur. Etkene maruz kalanların %5'inden azında hastalık meydana gelir.
- **Lejyoner hastalığı** yapar. Vakaların %90'ından ***L. pneumophila*** **(**bunların %80'i **serogrup I**), kalan %10'undan *L. micdadei* (aside dirençli boyanır) ve *L. bozemanii* sorumludur.
- Fakültatif hücre içi bakteridir, **amiplerde** ve **makrofajlarda çoğalır.** Virülansından **kompleman** (C3b) reseptörlerine bağlanarak hücreye girmesi ve **Mip proteini** adı verilen ve fagosit içinde çoğalarak makrofajı öldürmeye yardım eden bir yapı sorumludur. Makrofajda **fagozom-lizozom** birleşmesini önler. Diğer gram negatif bakterilerden farklı olarak Tip III sekresyon sistemini değil, **Tip IV sekresyon sistemini** kullanır. **Ekzotoksini yok**tur, **endotoksini** ile hastalık oluşturur.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 55

55. Aşağıdaki viral etkenlerden hangisinin yol açtığı hastalığın inkübasyon süresi diğerlerine göre daha kısadır?

A) İnfluenza virus
B) Rubella virus
C) Epstein-Barr virus
D) Varicella zoster virus
E) Kızamık virusu

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

- Virüsün **füzyon (F) proteini yoktur**. Bu nedenle hücreye reseptör aracılı **endositoz** (**viropeksis**) ile alınır.
- **M1** matriks proteini zarf ile kapsid arasındaki bağlantıyı sağlar. **M2** matriks proteini ise virüsün içi ile dış çevre arasında iyon kanalı oluşturur. Bu iyon kanalı hücre içine giren virüsün kapsidinden soyulmasında görev alır. **Amantadin** ve **rimantadin M2 proteinini** inhibe ederek, hücre içine giren virüsün **soyulmasını** engeller.
- **Replikasyon** diğer RNA virüslerinin aksine **nükleusta** gerçekleşir. Bunun nedeni influenza virüsün kodladığı mRNA'nın, metillenmiş bir **guanozin başlığına (cap)** ihtiyaç duymasıdır. Başlık, konak hücre çekirdek RNA'larından **başlık kapma** ile elde edilir. **Baloksavir** bu basamağı önler. Çekirdekte çoğalan diğer RNA virüsleri **retrovirüsler, Bornavirüsler** ve HBV ile birlikte çoğaldığı için **HDV**'dir.
- İnsan influenza virüsü ile hayvan influenza virüsleri **domuz hücresini** aynı anda enfekte ederlerse, iki ayrı virüsten RNA segmenti alan hibrit bir virüs oluşur. Buna **reassortment** (yeniden karılma, yeniden sıralanma) denir. Bu olayda **domuz, hamur teknesi** görevi görmüştür.
- Hem **hayvanları** hem de insanları **enfekte** edebildiği için **reassortment** sadece **İnfluenza**

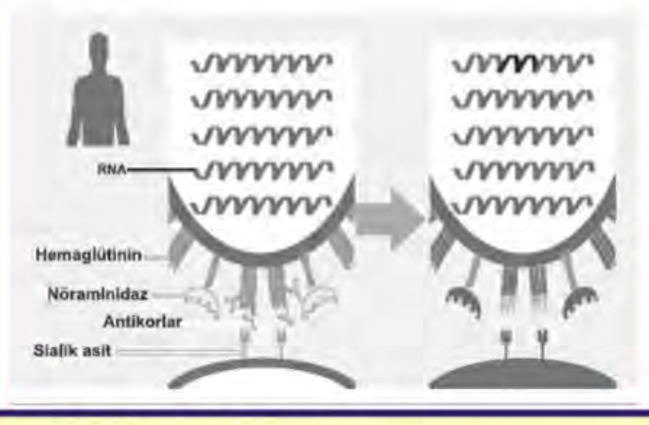
  A'da görülür. Reassortment sonucu virüsün hemaglunitin ve nöraminidaz antijenleri tamamen değişir. Bu çaptaki büyük değişikliklere **antijenik şift** (antijenik kayma) denir. **Pandemilere** yol açar.
- Segmentlerden birinde **nokta mutasyonlar** sonucu oluşan değişiklikler daha küçüktür ve **antijenik drift** (antijenik sapma) adı verilir. Çoğunlukla A tipi, daha az sıklıkla da B tipi virüslerde görülür. **Epidemilere** yol açabilir.

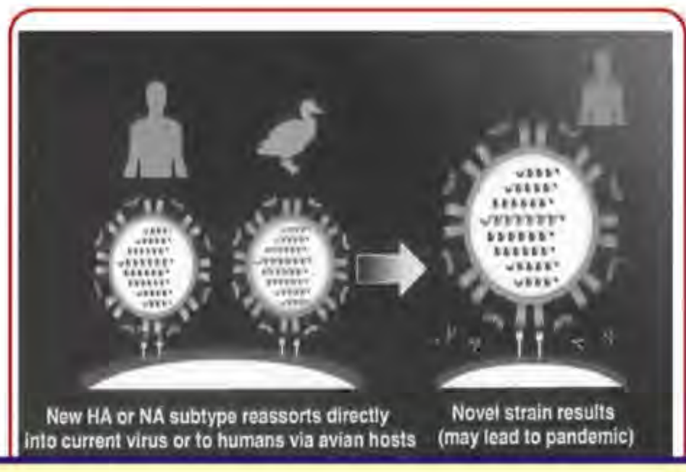
Çekirdekte replike olan RNA virüsleri

- Retrovirüs
- Ortomiksovirüs
- Hepatit delta virüs
- Bornavirüs

İnfluenza tiplerinin salgınlarla ilişkisi

- **İnfluenza A** hem **şift** hem **drift** yapar, **pandemi** ve **epidemilere** yol açar.
- **İnfluenza B** sadece **drift** yapar, **epidemilere** yol açar, pandemiye neden olmaz.
- **İnfluenza C** sadece **sporadik** enfeksiyon yapabilir. Salgın yapamaz.





Temel Bilimler 55. soru
Mikrobiyoloji Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 208

Grip

- Yaklaşık 1-3 gün inkübasyon sonrası 4-5 gün süren bir klinik tablo oluşur. Üst solunum yolları enfeksiyonu bulguları, **yaygın ağrılar, ateş, öksürük** en belirgin tablo olsa da sessiz enfeksiyonlar ya da **ağır ölümcül pnömoniye** de neden olabilir.
- Bu süreçte solunum yollarındaki siliya yapısının bozulması sonucu **doğal direnç kaybolur ve bakterilerin yapışması daha kolaylaşır.**
- Sistemik semptomlara rağmen viremi nadirdir. Miyalji gibi sistemik semptomların nedeni sitokinlerdir (özellik interferon).
- Grip sonrası **bakteriyel pnömoni** olabilir ve genelde ağır seyreder. Grip sonrasında en sık pnömoni etkenleri sırasıyla **S. pneumoniae** ve **S. aureus**'tur.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 55

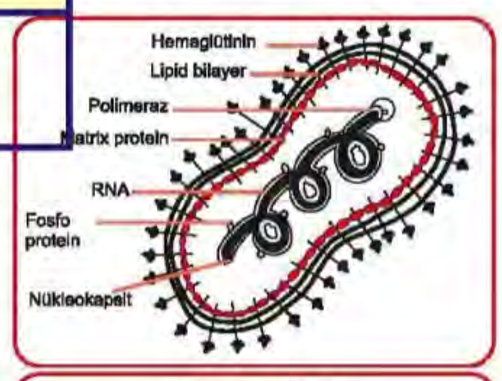
55. Aşağıdaki viral etkenlerden hangisinin yol açtığı hastalığın inkübasyon süresi diğerlerine göre daha kısadır?

A) İnfluenza virus
B) Rubella virus
C) Epstein-Barr virus
D) Varicella zoster virus
E) Kızamık virusu

Doğru Cevap:A

Temel Bilimler 55. soru
Mikrobiyoloji Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 205

- Virüs **damlacık çekirdeği** ile bulaşır. Yaklaşık 7-14 gün inkübasyondan sonra klinik bulgular gelişir. Solunum yollarında bulaşma ve çoğalma sonrası virüs lenfatiklerde yayılır.
- **Sistemik yayılım** ile pek çok bölgeye ulaşır (**konjunktiva,** solunum yolları, gastrointestinal sistem, üriner sistem, deri kapillerleri, lenfatikler, MSS).
- **Virüsün bulaşma ihtimali** prodrom bulgular sonunda artmakla beraber döküntünün bir hafta öncesinden bir hafta sonrasına kadar **saçılmaya devam eder.** Bulaştırıcılığın en fazla olduğu dönem döküntü öncesi **48 saattir**.



Kızamık virüsü

- **Prodrom** dönemi 2-4 gün sürer. **Öksürük, burun akıntısı (coryza), konjunktivit, fotofobidir**. Bu dönemde mukozalarda tipik ortası beyaz, çevresi eritemli döküntüler tuz tanesi görünümlü **koplik lekeleri** oluşur. **Koplik lekeleri** kızamık için **patognomoniktir;** deri döküntülerinden **48 saat önce** çıkar ve döküntülerden sonra kaybolur.
- Döküntü **kulak arkasından** başlar, vücuda ve yüze yayılır. Birleşmeye eğilimlidir (Konfluan döküntüler).
- **T lenfosit** hücre yanıtı ile deride **döküntüler** oluşur. **T-hücre yetmezliği** olanlarda döküntüsüz, **dev hücreli** pnömoni **(Hecht's pnömonisi)** ve **ensefalit** yapar.
- **En sık** komplikasyon **otitis media,** kızamıktan **ölümün** en sık nedeni **pnömonidir.** Kızamık mortalitesi gelişmekte olan ülkelerde, beslenme bozukluğu olan infantlarda yüksektir.
- Makrofajların **CD46** reseptörüne bağlanır, **IL-12** yapımını baskılar, belirgin olarak **anerji** oluşturur. **Tüberküloz reaktivasyonu** ve **PPD negatifleşmesi** gözlenebilir.
- Gebelikte **düşüklere** ve **ölü doğuma** yol açabilir.
- **SSPE (Subakut Sklerozan Panensefalit):** Kızamıktan yıllar sonra gelişen, çok seyrek, genelde **fatal** bir klinik tablodur. Virüsün **M-proteinlerindeki defekt** sorumlu tutulmaktadır. Bu virüs replike olabilir fakat salınamaz. BOS ve kanda yüksek oranda kızamık antikoru belirlenir, beyin dokusunda inklüzyon cisimleri belirlenir. **Aşı** SSPE oluşumunu önlemede en etkin yöntemdir.

Tanı

- **Klinik** bulgular çoğu kere tanıda çok yardımcıdır. Serolojik olarak ELISA ile **IgM pozitifliği** veya **Ig G'de** iki hafta arayla **dört kat** artışın gösterilmesi ile tanı konulur. Kültürü güçtür. Burunda, idrarda **multinükleer dev hücrelerin** ve hem **sitoplazmada** hem **nükleusta** eozinofilik **inklüzyon cisimlerinin** görülmesi tanıda yardımcıdır.

Tedavi

- Etkili antiviral bulunmamaktadır. Tedavide **A vitamini** kullanılmaktadır.

Korunma

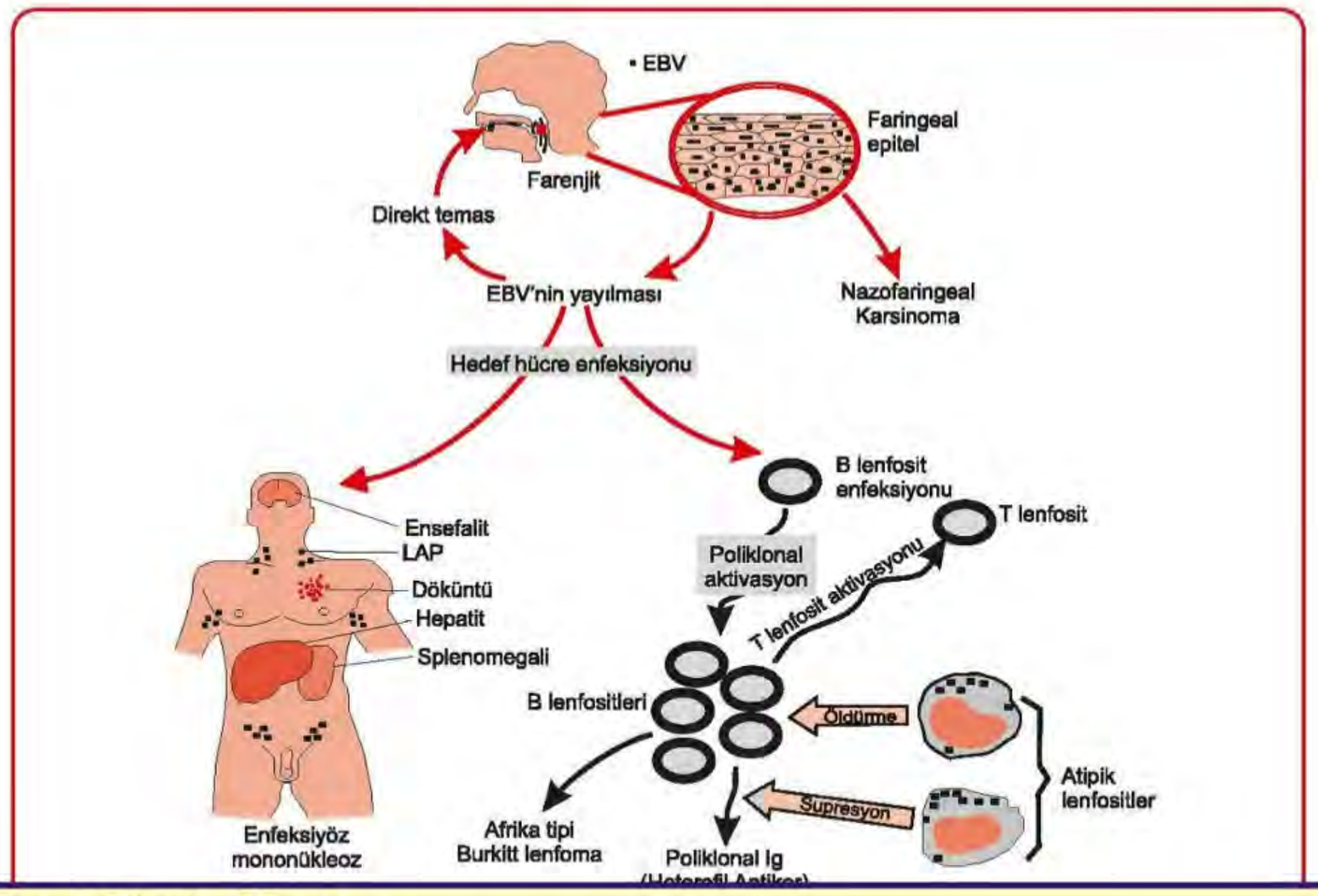
- Kızamık geçiren olgularda ömür boyu bağışıklık gelişir (tek serotipi olduğu için).
- Anneden geçen antikorlar **6 ay** koruyucudur. Maternal antikorların aşı virüsünü nötralize etme riski nedeniyle, canlı atenue aşı **12. ayda** ve **4-6 yaşta** iki doz olarak yapılır. İlk doz aşı %93, ikinci doz aşı ise %97 koruyucudur.
- Salgın nedeniyle daha erken yapılan aşı (bizim ülkemizde salgın zamanlarında 9. aydan itibaren yapılmaktadır, 6. aya kadar da çekilebilir, 6. aydan önce anneden geçen antikorlar nedeniyle aşı etksizdir) **yapılmamış kabul edilerek**, 12. ayda yeniden aşılama yapılır. **Kızamıkçık** ve **kabakulak** aşılarıyla birlikte (MMR) uygulanabilir.
- İmmünsüpresiflerde, **CD4 sayısı <200 olan** AIDS'lilerde ve gebelerde **kontrendikedir.**
- **Temas sonrası profilaksi** için **3 gün** içinde aşı ya da 6 gün içinde **standart immün globülin** verilir. İkisi birden verilmez.
- Aşılanmış bile olsa CD4 sayısı **<200** olan AIDS'lilere standart immün globülin verilmelidir.
- Kızamıklı hasta, **negatif basınçlı** odada **solunum izolasyonuna** alınmalıdır.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 55

55. Aşağıdaki viral etkenlerden hangisinin yol açtığı hastalığın inkübasyon süresi diğerlerine göre daha kısadır?

A) İnfluenza virus
B) Rubella virus
C) Epstein-Barr virus
D) Varicella zoster virus
E) Kızamık virusu

Doğru Cevap:A



Temel Bilimler 55. soru
Mikrobiyoloji Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 191

Klinik tablolar

- **Enfeksiyöz mononükleoz:** Yaklaşık 4 – 7 haftalık inkübasyon sonrası **ateş,** eksüdatif **aşırı ağrılı** farenjit ve **ağrılı lenfadenopati** ile karakterize klinik gözlenir. **Halsizlik** çok kere ön planda olan bir bulgudur. **Hepatit sıktır.** Nadiren ensefalit, pnömoni gelişebilir. Özellikle **ampisilin** kullanımı sonucu **makülopapüler döküntü** oluşabilir. **Splenomegali** belirlenebilir. **Dalak rüptürü riski** nedeniyle sık muayeneden kaçınılmalıdır. **Guillain Barré,** ensefalit, miyelit, hemolitik anemi gibi komplikasyonlar görülebilir.
- **Hemofagositik sendromun (makrofaj aktivasyon sendromu)** en sık nedenidir. Bu sendromda ölüm oranı yüksektir.
- **X'e bağlı lenfoproliferatif hastalığı olanlarda ağır enfeksiyon:** Mutasyona uğramış gen T ve NK hücre fonksiyonu için gerekli sinyal üretim proteinini kodlar. Bu eksiklik nedeniyle hastalık ağır seyreder. **Ölüm oranı 10. yaşta % 75'tir.**
- **Hairy oral lökoplaki:** HIV (+) olgularda ağız içerisinde oluşabilen selim tabiatlı virüs enfeksiyonudur.
- Kronik tekrarlayıcı hastalık oluşturabileceği ve **kronik yorgunluk sendromu** ile ilişkili olduğu da düşünülmektedir.
- **Burkitt lenfoma:** Endemik Burkitt lenfoma, daha çok sahra altı Afrika'da, küçük çocuklarda görülür. Sıtmanın lenfoma gelişimini kolaylaştırdığı düşünülmektedir. Burkitt lenfomalı hastalarda **c-myc onkogeni** translokasyonları patognomoniktir. EBV'nin immün sistemi normal insanlarda tek başına lenfoma yapması beklenmez. Ancak birlikte bulunan HIV enfeksiyonu immün sistemi baskılayınca, EBV'nin etkisiyle lenfomalar gelişir.
- **Hodgkin lenfoma:** B hücre kökenli Reed-Sternberg hücrelerinde EBV bulunur.
- **B hücreli lenfoma:** Diffüz Büyük B hücre lenfoması dahil diğer **B hücre lenfomaları** ile de ilişkili bulunmuştur.
- **Post transplant lenfoma:** En yaygın şekli B hücreli lenfomadır. Lenfomaya zemin hazırlayan ana faktörü **immün süpresyondur.** İmmün süpresif ilacın dozu azalınca lenfoma geriler.
- **Nazofarinks kanseri.** Epitel kaynaklı bir tümördür. Çin'de endemik olması, patogenezde EBV'ye ek olarak çevresel ve genetik faktörlerin de etkili olduğunu düşündürmektedir.

Mononükleoz sendromu

- Sitomegalovirüs
- Epstein-Barr virüsü
- HIV
- Toxoplasma gondii

Orijinal Soru: Temel Bilimler 55

55. Aşağıdaki viral etkenlerden hangisinin yol açtığı hastalığın inkübasyon süresi diğerlerine göre daha kısadır?

A) İnfluenza virus
B) Rubella virus
C) Epstein-Barr virus
D) Varicella zoster virus
E) Kızamık virusu

Doğru Cevap:A

Viral döküntülü hastalıklar		
Lezyon	**Hastalık**	**Ajan**
Makülopapüler döküntü	Kızamık	Kızamık virüsü
	Kızamıkçık	Rubella virüs
	Roseola infantum	Human herpes virüs-6
	Eritema enfeksiyozum	Parvovirüs B-19
	Enfeksiyöz mononükleoz	EBV, CMV
Vezikül	Oral veya genital herpes	HSV I-II
	Su çiçeği, maymun çiçeği	VZV, poks virüs
	El-ayak-ağız hastalığı/Herpangina	Kokzaki A virüs
	Siğil	Human papilloma virüs

Temel Bilimler 55. soru
Mikrobiyoloji Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 189

VARICELLA ZOSTER VIRUS (VZV)

- Primer olarak **su çiçeği,** tekrarladığında **zona** oluşturur. Suçiçeği bir kere geçirilir. **Sadece insanda** hastalık yapar.

Klinik tablolar

Su çiçeği

☑ Bulaşma **solunum** yoluyla (damlacık çekirdekleri) ve lezyonla doğrudan temasla olur. Solunum yoluyla bulaşan tek herpesvirüstür. HSV-1 ve HSV-2'nin aksine VZV, giriş yerindeki ilk replikasyondan sonra **primer viremi** ile lenfatiklere, oradaki üreme sonrasında sekonder **viremi** ile de cildin epidermis tabakasına, **Langerhans hücrelerine** ulaşır ve **suçiçeği** klinik tablosu gelişir. Derideki lezyonlar da bulaştırıcıdır. 14-21 günlük kuluçka süresini takiben görülür. Deride **makül, papül, vezikül, püstül** oluşur. Döküntü **gövdede belirgin** ekstremitelerde daha azdır.

☑ **Tüm evrelerde lezyonların aynı anda görülebilmesi ve daha hafif** seyretmesi ile çiçekten ayrılır. Mukoza lezyonları çok ağrılıdır. Deriden **dorsal kök ganglionlarına** ulaşarak çekirdekte **latent** hale gelir fakat genoma entegre olmaz. Etkilenen ganglionlar sıklık sırasına göre **torasik, servikal, lumbar, fasial** ve **sakral** ganglionlardır.

☑ En önemli iki komplikasyonu **pnömoni ve ensefalittir.** Erişkinlerde ölümcül olabilen pnömoniye sebep olabilir.

☑ Su çiçeği enfeksiyonu geçiren çocuklara **aspirin** verilmesi durumunda **Reye sendromu** görülebilir.

☑ İmmünsüprese kişilerde yaygın tutulumlar, hemorajik ve nekrotik lezyonlar (**retina nekrozu**) yapabilir. Lezyonlar bakterilerle (özellikle **S. aureus, S. pyogenes**) enfekte olabilirler.

☑ **Konjenital Varicella Sendromu:** İlk trimesterde ise bebekte anomali olabilir (**kortikal atrofi,** korioretinit, **ekstremite hipoplazisi**, deri skarları, mikrosefali). Nadir görülür.

☑ **Neonatal Varicella:** Son dönemde geçirilirse bebekte **neonatal varicella** olabilir. Annede doğumdan 5 gün öncesinde ya da 48 saat sonrasında su çiçeği gelişmişse **bebekte çok ağır klinik** tablo gelişebilir. Bu durumda **VZV hiperimmünglobülin** kullanımı önerilir.

Zona

☑ Latent VZV enfeksiyonunun reaktivasyonu ile ortaya çıkar (olguların yaklaşık %10-15'inde).

☑ **Dermatomla sınırlı bölgede** önce **ağrı,** kaşıntı gibi bulgular belirir. **Eritemli zeminde** tipik veziküler lezyonlar belirginleşir. Zona lezyonları olan kişiler çocuklara su çiçeği bulaştırabilirler. Lezyonlar iyileştikten sonra (yaklaşık 7-10 gün) aylarca ağrı sürebilir **(postherpetik nevralji)**. Çocuklarda seyrek iken yaşlılarda önemli bir problemdir.

☑ Kulak zonasına **Ramsay-Hunt sendromu** denir. En sık **7. sinir (fasial)** paralizisi görülür. Hastalar da şiddetli **kulak ağrısı** mevcuttur.

Tanı

➢ Lezyonlardan **dev hücrelerin** gösterilmesi **(Tzanck), Cowdry A** inklüzyonlarının belirlenmesi faydalı olabilir. DFA ile **antijen,** kültürde izolasyon, **PCR** kullanışlı tanı yöntemleridir. PCR doğal virüs ile aşı kökenini ayırabilir.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 55

55. Aşağıdaki viral etkenlerden hangisinin yol açtığı hastalığın inkübasyon süresi diğerlerine göre daha kısadır?

A) İnfluenza virus
B) Rubella virus
C) Epstein-Barr virus
D) Varicella zoster virus
E) Kızamık virusu

Doğru Cevap:A

POZİTİF KUTUPLU RNA VİRÜSLERİ

Virüs ailesi	RNA yapısı	Virüs bağımlı polimeraz	Zarf	Şekil	Çoğalma yeri	Virüs
Picornavirüs	ss (+) RNA lineer, nonsegmente	Yok	**Çıplak**	İkosahedral	Sitoplazma	Polio, Echo, Entero, Rhino, Coxackie, HAV
Calicivirüs	ss (+) RNA lineer, nonsegmente	Yok	**Çıplak**	İkosahedral	Sitoplazma	Norwalk HEV
Flavivirüs	ss (+) RNA lineer, nonsegmente	Yok	Zarflı	İkosahedral	Sitoplazma	San humma HCV Dengue
Togavirüs	ss (+) RNA lineer, nonsegmente	Yok	Zarflı	İkosahedral	Sitoplazma	Rubella Venezuella ensefalit
Coronavirüs	ss (+) RNA lineer, nonsegmente	Yok	Zarflı	**Helikal**	Sitoplazma	Coronavirüs
Retrovirüs	ss (+) RNA lineer, nonsegmente	**RNA bağımlı polimeraz**	Zarflı	İkosahedral veya konik şeklinde	**Nukleus**	HIV HTLV

ID:06s226

Pozitif kutuplu RNA virüsleri

TOGAVİRÜSLER

- Togavirüsler alfavirüsler ve rubivirüsler olmak üzere iki cinse ayrılırlar. Alfavirüsler artropodlarda bulaştığı için

Temel Bilimler 55. soru
Mikrobiyoloji Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 213

RUBİVİRÜS: KIZAMIKÇIK VİRÜSÜ (RUBELLA)

- Zarflı RNA virüsüdür. Hemaglütinin ile hedef dokuya tutunur. Tek serotipi vardır.
- **İnsan** tek konağıdır. **Solunum damlacıkları** yoluyla **plasenta** ile bulaşır. Diğer Togavirüslerden farklı olarak vektörlerle bulaşmaz. Genelde **çocuklukta** ve **hafif** seyreder (Üç gün kızamığı, Alman kızamığı). Klinikte lenfatik yayılım ve geçici viremi ile yayılma önemli rol oynar.
- Yaklaşık 14-21 gün inkübasyondan sonra birkaç gün süren ateşi döküntü izler. **Kızamığın prodrom bulgularına rastlanmaz**. **Makülopapüler döküntü**, ağız içi, yumuşak damakta **enantemler (Forchheimer lekeleri)** görülebilir. **Suboksipital** ve **posterior aurikuler LAP (Theodor fenomeni)** belirgindir.
- Özellikle erişkin kadınlarda immünkompleksler nedeniyle **artrit** gelişebilir. Trombositopeni, postenfeksiyöz ensefalit olabilir.
- **Ömür boyu bağışıklık** bırakır.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 56

56. Aşağıdaki viral replikasyon inhibitörlerinden hangisinin SARS-CoV-2 üzerine etkili olması en olasıdır?

A) Remdesivir
B) Rimantadin
C) Entekavir
D) Gansiklovir
E) Oseltamivir

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

Koronavirüsler	
Alfa koronavirüsler	**Beta koronavirüsler**
• 229E • NL63	• SARS-Cov • MERS-Cov • SARS-Cov2 (Covid 19) • OC43 • HKU1

- 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.
...ar hastalık) neden olur.
...görünümü (atipik pnömoni)
...CR
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.

Temel Bilimler 56. soru
Mikrobiyoloji Ders Notu 2. Fasikül
Sayfa 222

REOVİRÜSLER

- **Çift sarmal** taşıyan **tek RNA** virüsüdür. **Çift kapsidli** ve **segmentlidir.** İnsanda önemli üç tür bildirilmiştir:
  1. Rotavirüs
  2. Ortoreovirüs
  3. Orbivirüs

Orijinal Soru: Temel Bilimler 56

56. Aşağıdaki viral replikasyon inhibitörlerinden hangisinin SARS-CoV-2 üzerine etkili olması <u>en olasıdır</u>?

A) Remdesivir
B) Rimantadin
C) Entekavir
D) Gansiklovir
E) Oseltamivir

Doğru Cevap:A

Temel Bilimler 56. soru
Dahiliye Ders Notu 4. Fasikül Sayfa 556

- Pandemilerde kullanılan hiçbir antiviral kesin sağaltım sağlayamamıştır. Oral **nirmatrelvir/ritonavir** kombinasyonu, **oral molnupiravir** ve **intravenöz remdesivir** tedavilerinin hastaneye yatış ve ölüm olasılığı üzerine olumlu etkisi olduğu ortaya koyulmuştur. Solunum desteği gerektiren olgularda **kortikosteroid** kullanımından iyi sonuçlar alındığı bildirilmektedir. Kritik hastalarda, **düşük molekül ağırlıklı** veya **fraksiyone edilmemiş heparin** ile agresif tromboprofilaksi yapılması, olguların tromboembolik komplikasyonların önlenmesinde etkili bulunmuştur.
- SARS-CoV-2 pandemisinin sonlandırılmasında **en etkili yaklaşım aktif immünizasyon** olmuştur.

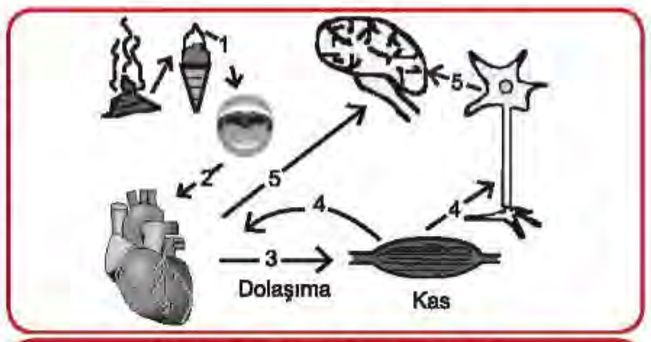
ENTEROVİRÜS ENFEKSİYONLARI:

ENTEROVİRÜSLER

- ✓ Poliovirüsler (3 tip), coxsackie virüs A (24 tip) ve B (6 tip), echovirüsler (34 tip), parechovirüsler (16 tip) ve diğer enterovirüsler (4 tip) içerisinde yer alan en az 90 insan virüsü içerir.
- ✓ Nadiren (echovirüs, coxsackie A24 ve enterovirüs 68-71) gastroenteritlere neden olurlar.
- ✓ Lağım gibi çok karışık ve olumsuz ortamlara hayli dirençlidirler.
- ✓ Fekal-oral yolla bulaşırlar. Giriş kapıları üst solunum yolu, orofarinks ya da üst gastrointestinal mukozalardır. Bu bölgelerdeki ilk replikasyon sonrasında virüsler viremi ile hedefledikleri dokulara ulaşırlar ve tipik hastalık tabloları ortaya çıkar.
  - **Karaciğeri tutan:** Hepatit A virüsü (eski enterovirüs 72, hepatit A)
  - **Deriyi tutan:** Coxsackie A ve B, echovirüs (el-ayak-ağız hastalığı, raş)
  - **Beyni tutan:** Poliovirüs, coxsackie A ve B, echovirüs (menenjit, ensefalit)
  - **Kalbi tutan:** Coxsackie A ve B, echovirüs (miyokardit, plörodini)
  - **Pankreası tutan:** Coxsackie B (pankreatit, tip I diabetes mellitus)
- ✓ Enteroviral enfeksiyonlarda **RT-PCR çabuk ve kesin tanı** sağlar.
- ✓ Maymun böbrek hücre kültürlerine ekilen dışkı ve boğaz örneklerinde etken üretilebilir.
- ✓ İmmünfloresan, EIA ve nötralizasyon ile antijen ve antikorlar saptanabilir.

Poliovirüs Enfeksiyonları:

- Hasta insanların dışkısındaki virüslerle kontamine edilmiş besinlerin oral yoldan alınmasıyla insanlara bulaşır. İlk replikasyonunu ağız içi/özofagus üst ucu mukozasında yapar ve viremi ile hedef doku olan merkez sinir sistemine ulaşır (Şekil-64).
- **Küçük çocuklarda** genellikle asemptomatik veya hafif şiddette hastalık tabloları hakimdir. Yaş arttıkça enfeksiyon şiddeti de artar. Hastalığın dört klinik formu vardır:
  - **Asemptomatik enfeksiyon (%90-95)**
  - **Abortif poliomiyelit (minör hastalık) (%5):** Olgularda 3-4 gün süreli ateş; baş, boğaz, karın ve kas ağrısı, bulantı, kusma, iştahsızlık, uykuya meyil ve halsizlik görülür.



Şekil-64: Poliomiyelitin gelişimi

  - **Non-paralitik poliomiyelit (aseptik menenjit) (%1-2):** Minör hastalık semptomlarına 2-10 gün sonra sırt-boyun ağrısı ve ense sertliği eklenir. Süratle iyileşir.
  - **Paralitik poliomiyelit (majör hastalık) (%0,1-2,0):**
    - ☑ Spinal paralitik poliomiyelit: Önce adale ağrısı, fasikülasyonlar ve **spazmlarla** başlar. Derin tendon refleksleri (DTR) hasta tarafta hiperaktif bulunur. Birkaç gün sonra **flask paraliziler** gelişir. DTR'ler hasta tarafta hipoaktif ya da aboliktir. **Sensoryal bozukluk söz konusu değildir.**
    - ☑ Bulber poliomiyelit: Spinal tutulum olmaksızın farinks, kord vokal ve respiratuvar adaleler etkilenir.
    - ☑ Polioensefalit: Beynin ciddi düzeyde etkilenmesi sonucunda **nöbetler, koma ve spastik paralizilerle** giden nadir bir tablodur.
- **RT-PCR** çabuk ve kesin tanı sağlar. Klinik olarak koyulan tanının doğrulanması, **dışkıdan virüs izolasyonu** ile de yapılabilir.
- Tedavisi destekten ibarettir. Hastalıktan **korunmada** aşı hayati önem taşır. Her üç serotipi de içerir.
  - **Bivalan oral attenüe-canlı aşı (Sabin, bOPV):** Salgısal IgA oluşumu ile gastrointestinal koruyuculuk sağlar. Gerçek hastalık (viremi) riski taşır. Evdeki bir çocuğa uygulanınca çevresindeki bireyleri de fekal-oral yolla enfekte etme olasılığı bulunan tek canlı aşıdır.
  - **Parenteral inaktive-ölü aşı (Salk, IPV):** Paralitik hastalık geliştirme riski yoktur. Yeterli gastrointestinal koruyuculuk sağlayamaz. Zorunlu hallerde erişkinlere, gebelere ve doğumsal immün yetmezliği olan yenidoğanlara sadece Salk aşısı uygulanması en güvenli yaklaşımdır.
  - **İmmün sistem sorunu olmayan çocuklara uygulanan rutin pediatrik aşılama:** Difteri-boğmaca-tetanoz (DBT) ile birlikte 2., 4., 6. ve/veya 18. aylarda ve 4. yaşta IPV aşısı uygulanır. Üçüncü ve 4. aşılamalarda IPV'lere bir doz da bivalan OPV (bOPV) eklenir. Şema: IPV – IPV – (IPV + bOPV) – (IPV + bOPV) ve IPV şeklinde olmalıdır.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 56

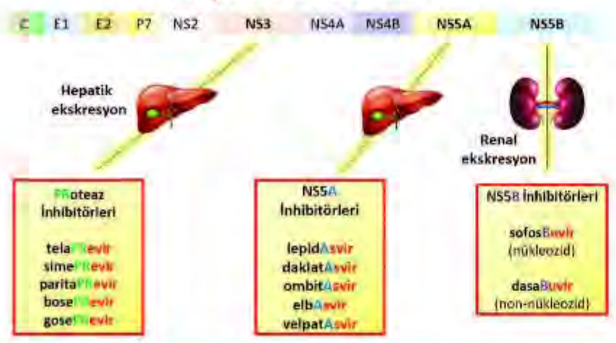
56. Aşağıdaki viral replikasyon inhibitörlerinden hangisinin SARS-CoV-2 üzerine etkili olması <u>en olasıdır</u>?

A) Remdesivir
B) Rimantadin
C) Entekavir
D) Gansiklovir
E) Oseltamivir

Doğru Cevap:A

FLASH BACK

Hepatit C Tedavisi



HEPATİT D TEDAVİSİ

Temel Bilimler 56. soru
Farmakoloji Ders Notu 2. Fasikül
Sayfa 371

KORONAVİRÜS HASTALIĞI (COVID -19)

- **SARSCoV-2**'nin neden olduğu akut, şiddetli bir solunum hastalığıdır.
- İlk olarak Aralık 2019'da Çin'in Wuhan kentinde tespit edilmiştir. Tedavide; **Remdesivir, RNA bağımlı RNA polimeraz** inhibitörüdür ve **intravenöz** yolla kullanılır.
- **Deksametazon;** COVID-19'un **ciddi pulmoner komplikasyonları ("sitokin fırtınası")** için bir miktar fayda sağlar. Tedavide Remdesivir kullanılır.
- Bir nükleotit analoğu olan Remdesivir, RNA'ya bağımlı RNA polimerazı (RdRp) inhibe ederek etki eder.
- Hastaneye yatış gerektiren COVID-19 tedavisi için yetişkinler ve pediyatrik hastalarda (12 yaş ve üzeri ve en az 40 kg ağırlığında) endikedir.
- Nirmatrelvir / Ritonavir, Molnupiravir ve Remdesivir; COVID-19 tedavisinde kullanılabilen antiviral ajanlardır.
- Nirmatrelvir, iki viral poliproteini parçalayarak viral replikasyonda önemli bir rol oynayan bir viral proteaz olan MPRO'ya karşı etkili olan ve oral olarak kullanılabilen bir proteaz inhibitörüdür.
- Molnupiravir: RNA replikasyonunu önler.
- Anakinra, Barisitinib, Tosilizumab ve Vilobelimab (anti-C5a monoklonal antikor) gibi çeşitli immünmodülatörler de COVID-19 tedavisi için onaylıdırlar.

ANTİ-ZAİRE EBOLA VİRÜS AJANLARI

- Inmazeb ve Ebanga, Zaire Ebolavirüsünün tedavisi için onaylı olan monoklonal antikorlardır.
- Inmazeb; atoltivimab, maftivimab ve odesivimab isimli üç farklı monoklonal antikordan oluşan bir kokteyldir.
- Ebanga ise Ebolavirüs tedavisi için onaylı olan ansuvimab isimli tek bir monoklonal antikordur. IgG1K monoklonal antikorudur.

ANTİVİRAL ETKİLİ DİĞER İLAÇLAR

Tekovirimat:

- Viral p37 inhibitörüdür ve virüs partiküllerinin enfekte hücrelerden salıverilmesini engeller.
- Hem oral hem de intravenöz formülasyonlarda mevcuttur.
- Çiçek hastalığı (smallpox virüs) tedavisi için 2018 yılında onaylanmıştır ve ABD'de maymun çiçeği için ilaç protokolü kapsamında mevcuttur.

Plekoranil: **Enterovirüs ve rhinoviruse** bağlı solunum yolu enfeksiyonlarında kullanılır. **Viral kapsid proteinine bağlanır.**

Palivizumab: Respiratuvar Sinsitial Virüs (RSV)'ün F yüzey proteinine bağlanarak etki gösteren monoklonal antikordur.

İmiquimod: **Genital siğil** (condyloma acuminatum), keratoz ve derinin bazal hücreli kanseri tedavisinde kullanılır. Mononükleer hücrelerden **interferon alfa salınımını arttırarak ve TLR7 reseptörlerini etkileyerek** etkinlik gösterir.

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

Orijinal Soru: Temel Bilimler 57

57. • Mukozalardan bulaştıktan sonra bölgesel lenf bezlerinde çoğalır.
• Kana karışarak primer viremiye yol açar.
• İç organlara yayılarak çoğalır.
• Sekonder viremiyle cilde ulaşarak karekteristik lezyonları oluşur.
Yukarıda patogenez özellikleri verilen zarflı, kompleks kapsit yapılı, çift iplikçikli DNA genomuna sahip olmasına rağmen intrasitoplazmik inklüzyon cisimcikleriyle karakterize olan virüs aşağıdakilerden hangisidir?

A) Adenoviruslar
B) Poxviruslar
C) Parvoviruslar
D) Herpesviruslar
E) Papillomaviruslar

Doğru Cevap:B

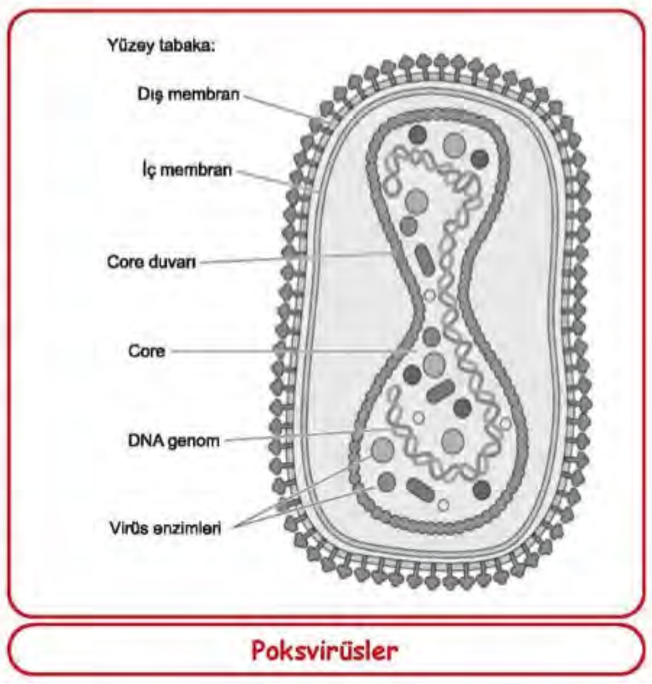
DERS NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

(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 57. soru
Mikrobiyoloji Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 196

POKSVİRÜSLER

- Poksvirüsler **en büyük** ve **en kompleks** yapıya sahiptir.
- **Virionda** replikasyonda kullanılacak **çok sayıda enzim** (DNA bağımlı RNA polimeraz, poli A polimeraz, transkripsiyon faktörü) bulunmaktadır ve bu yüzden DNA virüsleri arasında **sitoplazmada replikasyonunu tamamlayabilen tek virüs** poksvirüslerdir.
- Sitoplazmada asidofil inklüzyon cisimciği **(Guarnieri)** oluşturur.
- İnsanda hastalık yapan poksvirüsler ortopoksvirüsler (**Çiçek virüsü, inek çiçeği virüsü, vaksinya virüsü** ve **maymun çiçeği** virüsü) ve parapoksvirüslerdir (**orf** ve **yalancı inek çiçe**ği virüsleri)



Poksvirüsler

Önemli Poksvirüsler

Cins	Tür	Rezervuar	Özellikler
Orthopoxvirüs	Variola (Çiçek)	İnsan	İnsanda sistemik enfeksiyon. Aşı ile tamamen önlenebilmiştir. Sitoplazmada **Guarnieri** cismi
	Vaccinia (Aşı)	Laboratuvar	Çiçek aşısı virüsü Lokalize deri lezyonu
	Monkeypoxvirüs	Vahşi kemirgenler	Lokalize deri lezyonu
Parapoxvirüs	Orf virüs	Koyun	Orf
	Pseudocowpox virüs	İnek	Sütçü nodülü (Sağmaç nodülü)
Molluscipoxvirüs	Molluscum contagiosum virüs	İnsan	Deride kabarık, ortası göbekli, içinden peynirimsi akıntı gelen lezyonlar
Yatapoxvirüs	Yabapoxvirüs	Maymun?	Deri lezyonu
	Tanapoxvirüs	?	Artropod ısırmasıyla bulaşan deri lezyonu

Çiçek Hastalığı virüsü (Variola virüs)

- Çiçek hastalığı etkenidir. Tek konağı insandır.
- **Aşı** ile **eradike** edilen **tek hastalık**tır. Eradikasyondaki başarının nedeni, virüsün **tek bir antijenik tipinin** olması ve **hayvan konağının bulunmamasıdır. Taşıyıcılık** ya da **asemptomatik enfeksiyonun olmaması** da eradikasyonu kolaylaştırmıştır.

Klinik tablolar

- **A grubu biyolojik silah** olarak kullanılabilme riski mevcuttur.
- **Damlacıkların solunmasıyla** veya hasta ve eşyalarıyla **direkt temasla ciltteki çatlaklardan** bulaşır.
- İnkübasyon dönemi 12 gündür. Üst solunum yollarından girip lenfatiklerde çoğaldıktan sonra primer **viremi** ile iç organlara yayılır. Bu aşamada hasta inkübasyon dönemindedir. RES'de çoğaldıktan sonra sekonder viremi yapar. Bu aşamada ani başlayan **ateş**, baş ağrısı ve diğer **prodrom dönemi** bulguları görülür.


Çiçek hastalığı

İLGİLİ NOTLAR

Orijinal Soru: Temel Bilimler 58

58. Nefes darlığı şikâyetiyle başvuran 68 yaşındaki kadın hastanın öyküsünden 2 yıl önce Hodgkin lenfoma tanısı aldığı, kemoterapi ve radyoterapiye olumlu yanıt verdiği öğreniliyor. Klinik ve radyolojik bulguları sonucu atipik pnömoniden şüphelenilen bu hastadan bronkoalveolar lavaj sıvısından kültür ve solunum yolu patojenlerinin tespitine yönelik multipleks-polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) testi isteniyor. Kültürde üreme olmuyor. Serum (1-3)-b-D-glukan düzeyi yüksek bulunan hastaya, multipleks-PZR test sonucuna göre yüksek doz trimetoprim-sulfametoksazol tedavisi başlanıyor.
Aşağıdaki etkenlerden hangisinin bu hastadaki enfeksiyon tablosuna yol açması <u>en olasıdır</u>?

A) Aspergillus fumigatus
B) Mycobacterium avium kompleks
C) Pneumocystis jirovecii
D) Chlamydophila pneumoniae
E) Stenotrophomonas maltophilia

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

Tanı:

- Biyopsi materyali veya kan ile yapılan kültürlerde üretilebilir. Kültürlerde pamuğumsu, pembe- mor renkte kolonileri tipiktir. Materyalde tıpkı *Aspergillus* gibi **45 derece** açı ile dallanan **septalı** hifler ve **fuziform** (**muz, mekik, kano, hilal** veya **orak** şeklindeki) **makrokonidyumların** görülmesi tanı koydurur.

Tedavi:

- Sistemik tablolarda ilk adım antifungaller; **lipozomal amfoterisin-B, vorikonazol** ve posakonazoldür.
- Birçok kökeninde amfoterisin-B dirençli saptanmıştır. Bu olgularda da vorikonazol veya posakonazol kullanılır.

SCEDOSPORIUM

- *Pseudallescheria boydii*'nin **aseksüel** formudur. Aspergillusa benzer klinik tablolara neden olabilir. Özellikle **miçetoma** etkenidir. Ayrıca göz, kulak, MSS ve solunum yolu enfeksiyon etkilidir.

PSEUDALLESCHERIA BOYDII

- **Miçetoma** dışında fırsatçı mantar enfeksiyonlarında da saptanabilen bir etkendir. **Armuta** benzer konidileri ile Aspergillus'tan ayrılabilir. **Amfoterisin-B'**ye dirençlidir. Ketokonazol veya itrakonazol ile tedavi edilir.

PNEUMOCYSTIS CARINII / JIROVECII

- ***Pneumocystis*** cinsi önceleri bir protozoon olarak sınıflandırılmışken, günümüzde ascomisetlere ait bir mantar olarak kabul edilmektedir.
- Fareleri ve diğer memeli hayvanları enfekte eden türlere ***Pneumocystis carinii***, insanları enfekte eden türe ise ***Pneumoycstis jirovecii*** ismi verilmiştir. Bu isim değişikliğine rağmen yaptığı hastalığa hala **PCP** (pnömosistis pnömosini) denilmektedir.

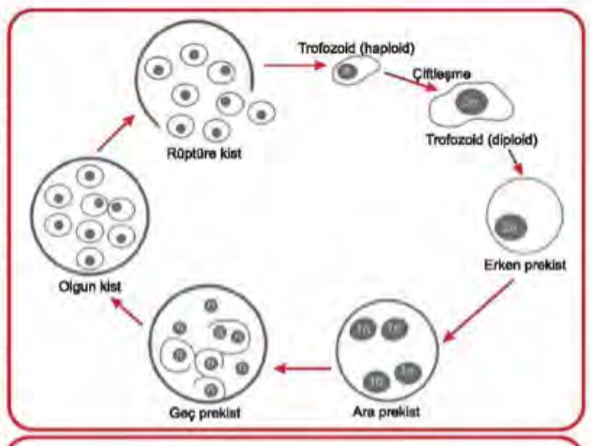
Pneumocytis jiroveci'nin mantarlara benzeyen ve benzemeyen özellikleri	
Mantara benzeyen özellikler	Mantarlara benzemeyen özellikler
• rRNA ve diğer genom dizilimleri • Hücre duvarlarının içeriği (ana yapı beta glukan)	• Hücre zarlarında ergosterol kolesterol bulunmaması • Kist ve trofik (trofozoit) formlarının olması • Mantar besiyerlerinde ürememe si

Temel Bilimler 58. soru
Mikrobiyoloji Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 162

- Bulaşma en sık **solunum yolu** ile olur.
- En önemli antijeni **fibronektin** ve diğer konak reseptörlerine **tutunmadan** sorumlu olan **major yüzeyel glikoproteini**dir (**MSG**).

Klinik Özellikler:

- Alveollerin içindeki **kistler, plazma hücrelerinden** oluşan inflamasyonu uyarır (plazma hücreli pnömoni). Bu da köpüklü bir eksudaya yol açar. ➢Akciğer dokusunu işgal etmez.
- İnsanların %70'i enfektedir ancak immün sistemi normal kişilerde hastalık yapmadan, asemptomatik seyreder.
- Erişkinlerde ve altı yaşından büyük çocuklarda semptomatik hastalık için en önemli risk faktörü **CD4 sayısının 200'ün altında** olmasıdır. Bunun en önemli nedeni **AIDS**'tir.
- AIDS dışı PCP gelişmesinin en önemli nedeni ise özellikle **hematolojik kanserlilerde** yüksek doz **kortizon** kullanımıdır.
- Tipik klinik tablo **kuru öksürük** ve **ağır hipoksi** nedeniyle ortaya çıkan **dispne**dir.
- Alveollerin içi **eozinofillerle** ve **köpüklü bir mayi** ile doludur.



Pneumocystis jirovecii

- Akciğer grafisinde her iki **hilustan** başlayan ve tüm akciğere bilateral yayılan **buzlu cam** görüntüsü gelişir.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 58

58. Nefes darlığı şikâyetiyle başvuran 68 yaşındaki kadın hastanın öyküsünden 2 yıl önce Hodgkin lenfoma tanısı aldığı, kemoterapi ve radyoterapiye olumlu yanıt verdiği öğreniliyor. Klinik ve radyolojik bulguları sonucu atipik pnömoniden şüphelenilen bu hastadan bronkoalveolar lavaj sıvısından kültür ve solunum yolu patojenlerinin tespitine yönelik multipleks-polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) testi isteniyor. Kültürde üreme olmuyor. Serum (1-3)-b-D-glukan düzeyi yüksek bulunan hastaya, multipleks-PZR test sonucuna göre yüksek doz trimetoprim-sulfametoksazol tedavisi başlanıyor.
Aşağıdaki etkenlerden hangisinin bu hastadaki enfeksiyon tablosuna yol açması <u>en olasıdır</u>?

A) Aspergillus fumigatus
B) Mycobacterium avium kompleks
C) Pneumocystis jirovecii
D) Chlamydophila pneumoniae
E) Stenotrophomonas maltophilia

Doğru Cevap:C

Temel Bilimler 58. soru
Mikrobiyoloji Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 163

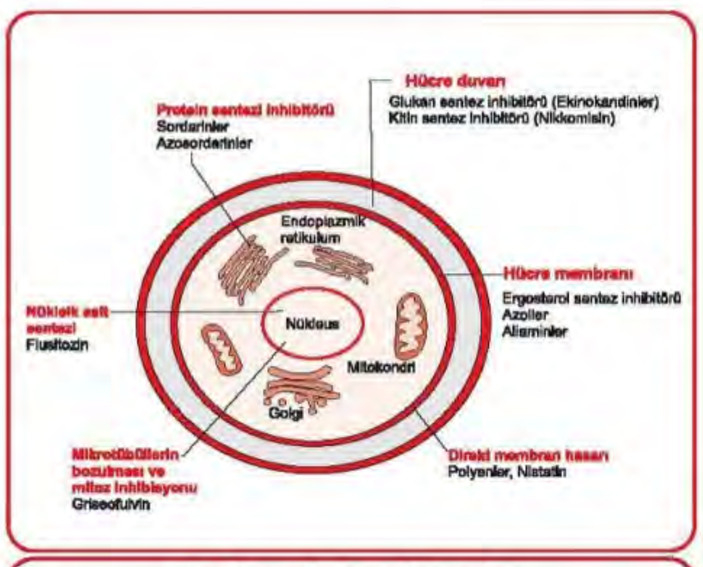
Tanı:

- Altın standart, **bronko-alveoler lavaj (BAL)** ile alınan örnekte P. jirovecii'nin gösterilmesidir (Duyarlılık ve özgüllüğü (%90-100)).
- BAL ve indüklenmiş balgam dışında-akciğerden endoskopik ya da transtorasik biyopsisi ile alınan doku örnekleri mikrobiyolojik boyamalarla boyanarak incelenir:
  - ☑ Kalkoflor Beyazı, Toluidin Mavisi ve Gomori'nin metenamin gümüşleme boyası (GMS) ile **kistler** boyanır.
  - ☑ Giemsa boyama ile **trofozoitler** boyanır.
- Hızlı tanıda, **1,3 ß-D-glukan testi direkt floresan antikor testi** ve **PCR** da kullanışlı yöntemlerdir.
- **Kültürde üremez**, spesifik antijen ve/veya antikorları gösteren serolojik tanısı yoktur.
- Kanda **beta glukan** antijeni saptanabilir ancak spesifik değildir.

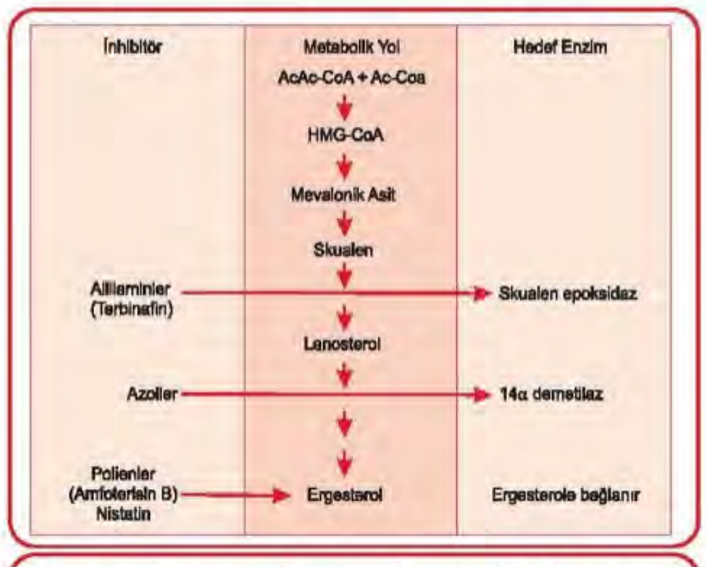
Tedavi ve korunma:

- Tedavi ve profilakside **kotrimoksazol** ilk ilaçtır. Dispnesi olan vakalarda **steroid** eklenmelidir. Alternatif olarak **pentamidin, klindamisin, dapson** ve **atovakuan** çeşitli kombinasyonlar halinde kullanılır.
- CD4 sayısı **<200** olan hastalara kotrimoksazol ile primer **profilaksi** başlanır ve 3 ay boyunca CD>200 oluncaya kadar devam edilir.

ANTİFUNGAL İLAÇLAR



Antifungallerin etki yerleri



Ergosterol sentez yolu ve antifungal etki mekanizması

AZOLLER (İMİDAZOL, TRİAZOL TÜREVLERİ)

- **Ergosterol** sentezini **14 alfa demetilaz enzimi inhibisyonu** ile engellerler. Bu enzim mikrozomda sitokrom p-450'ye bağlıdır.
- **Aspergillus** enfeksiyonlarına etkili olan azol türevleri **itrakonazol, vorikonazol ve posakonazoldür. Flukonazol ve ketokonazol etkisizdir.**
- Candida'lardan **C. tropicalis** ketokonazole, **C. krusei** flukonazole, **C. lusitaniae** amfoterisin B'ye doğal dirençlidir.
- Pseudallescheria boydii enfeksiyonlarında mikonazol kullanılabilir.
- **En toksik** olan azol ketokonazoldür.
- BOS'a en iyi **flukonazol** ve **vorikonazol** geçebilir.
- **Posakonazol ve isavukonazol zigomisetlerin** tedavisinde kullanılabilen **azol grubu** ilaçlardır.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 58

58. Nefes darlığı şikâyetiyle başvuran 68 yaşındaki kadın hastanın öyküsünden 2 yıl önce Hodgkin lenfoma tanısı aldığı, kemoterapi ve radyoterapiye olumlu yanıt verdiği öğreniliyor. Klinik ve radyolojik bulguları sonucu atipik pnömoniden şüphelenilen bu hastadan bronkoalveolar lavaj sıvısından kültür ve solunum yolu patojenlerinin tespitine yönelik multipleks-polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) testi isteniyor. Kültürde üreme olmuyor. Serum (1-3)-b-D-glukan düzeyi yüksek bulunan hastaya, multipleks-PZR test sonucuna göre yüksek doz trimetoprim-sulfametoksazol tedavisi başlanıyor.
Aşağıdaki etkenlerden hangisinin bu hastadaki enfeksiyon tablosuna yol açması <u>en olasıdır</u>?

A) Aspergillus fumigatus
B) Mycobacterium avium kompleks
C) Pneumocystis jirovecii
D) Chlamydophila pneumoniae
E) Stenotrophomonas maltophilia

Doğru Cevap:C

İmmünite problemi ve atipik pnömoni ön tanısı olan bir hastada TMP-SMX tedavisi veriliyorsa burada öncelikle P jirovecii düşünmek gerekir.

- **Tanı:**
- **İdrarda antijen yöntemi** kolay ve hızlı bir tanı yöntemidir. Spesifitesi %100'e yakındır. Sadece L pneumophlia tip 1 serogrubunun tanısında kullanılır. **Altın standart tanı yöntemi legionella kültürüdür.** Nükleik asit bazlı **(PCR ile)** Legionella tespiti, duyarlılığı ve hızı nedeniyle seroloji ve kültürlere göre avantajlar sunar.
- **Tedavisi: Öncelikle makrolidler (azitromisin),** tetrasiklin grubu ajanlar veya florokinolonlar tercih edilmelidir.

☑ **Klamidya Pnömonisi:**

- Etken iki tanedir. **C. pneumoniae** özellikle askerler ve yatılı okullarda epidemiler yapar. **C psitaki** kuşlardan bulaşan etkendir. Atipik pnömoni yapar.
- **Klinik özellikler:**
  - ✓ Primer enfeksiyon çocukluk çağında meydana gelir. Erişkin dönemde reenfeksiyon şeklinde oluşur.
  - ✓ Üst solunum yolu enfeksiyon bulgularını takiben **pnömoni ve hepatosplenomegali** olabilir.
  - ✓ C psitaki enfekte kuşlardan bulaşır. Diğer bulgulara eşlik eden **Kardiyak tutulum ve rölatif bradikardi** yapabilir.
- **Tanı:**
  - ✓ Postero-anterior akciğer grafisinde hilustan perifere uzanan infiltrasyon olabilir.
  - ✓ **Kültür ya da klamidya PCR testi** tanı için kullanılabilir. **Altın standart**, tanı yöntemi MIF testidir

Temel Bilimler 58. soru
Dahiliye Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 282

☑ **Pneumocystis Pnömonisi:**

- Etken **P jirovecii** (eski ismi P carinii) **HIV enfeksiyonu olanlarda en sık** akciğer enfeksiyonu sebebidir. **CD4 sayısı <200 olanlarda risk çok yüksektir.**
- **Klinik özellikleri:**
  - ✓ Genelde hayatın ilk yıllarında alınır ancak immünsüpresyon olduğunda hastalık yapar.
  - ✓ Ateş, gece terlemesi, kilo kaybı, öksürük ve göğüs ağrısı yapar.
  - ✓ Bilateral diffüz infiltrasyonlar sıktır. Apekste **pnömatoseller** ve kaviter lezyon izlenebilir.
- **Tanı:** En kolay tanı provoke balgam ile konur. Bronko-alveoler lavaj duyarlılığı % 85- 100 düzeyindedir. Tranbronşiyal biyopside tanı koydurucudur. **Metanamin gümüş boyama** kullanılır.
- **Proflaksi ve tedavisi:** Transplant hastalarında posttransplant ilk 1 yıl boyunca ve HIV (+) hastalarda CD4 sayısı 200 altında profilaksisi önerilir. Tedavi ve profilaksisinde **TMP/SMX** verilir. Tolere edemeyen hastalarda IV pentamidin kullanılabilir. Hipoksi varsa tedaviye **kotikosteroidlerin eklenmesi** gerekmektedir. Laktat dehidrogenaz **(LDH)** yüksekliği kötü prognozu gösterir.

AKCİĞER APSESİ

☑ Akciğer apsesi, parankimal **nekroz ve kavitasyon** ile giden bir enfeksiyon olarak tanımlanır. Genellde tek bulunurlar ve çapları>2cm dir.

☑ **Etiyoloji:** Akciğer apseleri primer ve sekonder olmak üzere ikiye ayrılır

- **Primer akciğer apsesi**, altta yatan bir akciğer hastalığı olmadan **genelde aspirasyona bağlı** olarak ortaya çıkar. Bu nedenle en sık etken anaeroblardır. Etken anaeroblar olduğu için **pis kokulu balgam** primer akciğer apsesi için karakteristiktir.
- **Sekonder akciğer apsesi** altta yatan patolojilere bağlı olarak gelişir. Bronş obstrüksiyonu yapan durumlar ya da sistemik hastalıklar (HIV enfeksiyonu, transplant hastaları). Sekonder apsede en sık neden **P aurigenosa** ve diğer gram negatif bakterilerdir.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 59

59. Balkan endemik nefropatisine neden olan toksin ve bu toksini sentezleyen mantar eşleştirmesi aşağıdakilerin hangisinde birlikte verilmiştir?

A) Trikoteken - Fusarium spp.
B) Sitrinin - Penicillium spp.
C) Fumonisin - Fusarium moniliforme
D) Okratoksin - Aspergillus spp.
E) Sitreoviridin - Penicillium 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.)

İLGİLİ NOTLAR

Temel Bilimler 59. soru
Mikrobiyoloji Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 142

Mikotoksinler		
Aflatoksin	Aspergillus flavus ve Aspergillus parasiticus	• Karaciğer kanseri
Sitrinin	Penicillium ve Aspergillus türleri	• Akut kardiyak beriberi • Sarı pirinç hastalığı • Okratoksin A ile sinerjik etki • Nefropati
Ergot Alkaloid (Ergotizm)	Claviceps purpurea penicillium Aspergillus Rhizopus	• Gangrenöz tip (ekstremite gangreni)
Fumonizin	Fusarium Alternaria	• **Özefagus kanseri**, pr. kc. kanseri
Okratoksin	Aspergillus Penicillium	• Endemik Balkan nefropatisi • Üroepitelyal tümör, teratojen • Kuru üzüm
Trikoteken	Fusarium	• Alimentary toxic aleukia (ATA) • Süt bebeklerinde akciğer kanaması
Patulin	Penicillium Paecilomyces	• Meyvelerde kontaminasyon (kanserojen)

MANTAR ENFEKSİYONLARINDA TANI YÖNTEMLERİ

Boyama

- Örneklerin **direkt incelenmesi** en önemli rolü oynamaktadır. Özellikle **deri, tırnak** gibi **keratinden zengin örneklerin** direkt değerlendirilmesinde **KOH, dimetil hidroksit** gibi eriticiler kullanılır. Bunlar keratini eriterek mantar elemanlarının görünür hale gelmesini sağlar.
- **Gram yöntemi** ile Candida cinsi mayalar mor olarak boyanabilirse de Gram yöntemi mantarların boyanması için uygun değildir.
- **Gomori metanamin gümüşleme,** hemotoksilen- eozin (HE), periyodik asit schiff (PAS) **doku örneklerinde** mevcut olan maya yapılarının mikroskobik olarak saptanabilmesi için kullanılabilir.
- **Giemsa, hücre içi** yerleşimli mantarların **(Histoplasma capsulatum, Talaromyces marneffei)** boyanmasında faydalıdır.
- **Çini mürekkebi** ve nigrosin kapsüllü bir maya olan **Cryptococcus neoformans** ve **Rhodotorula** türlerinin tanısında ortamı boyayarak kapsülü gösterme yöntemidir **(negatif boyama yöntemi)**.
- **Müsikarmin** ise kapsülü boyamak için kullanılır.
- Ayrıca mantar hücre duvarındaki **kitini** spesifik olarak boyayan **"Calcoflour beyazı"** boyası **fluoresans mikroskobu** varlığında kullanılabilir.
- **Fontana - Masson boyası** Cryptococcus neoformans tanısında melanini göstermek için kullanılır.

Mantarlarda kullanılan boyama yöntemleri
• Gram boyama (Candida, Cryptococcus)
• Giemsa boyama (Histoplasma capsulatum, Talaromyces marneffei)
• Kalkoflour beyazı / floresan boyama (tüm mantarlar)
• Gomori metanamin gümüşleme, Hematoksilen Eosin, PAS (Doku enfeksiyonları, Pneumocystis jirovecii)
• Çini Mürekkebi, Musikarmin (Cryptococcus, Rhodotorula)
• Laktofenol pamuk mavisi (kültürde üreyen küflerin tanımı)

Orijinal Soru: Temel Bilimler 60

60. Aşağıdakilerden hangisine dışkıda makroskopik olarak erişkin formunun görülmesi ile tanı koyulması <u>en az olasıdır</u>?

A) Entamoeba histolytica
B) Taenia solium
C) Ascaris lumbricoides
D) Enterobius vermicularis
E) Taenia saginata

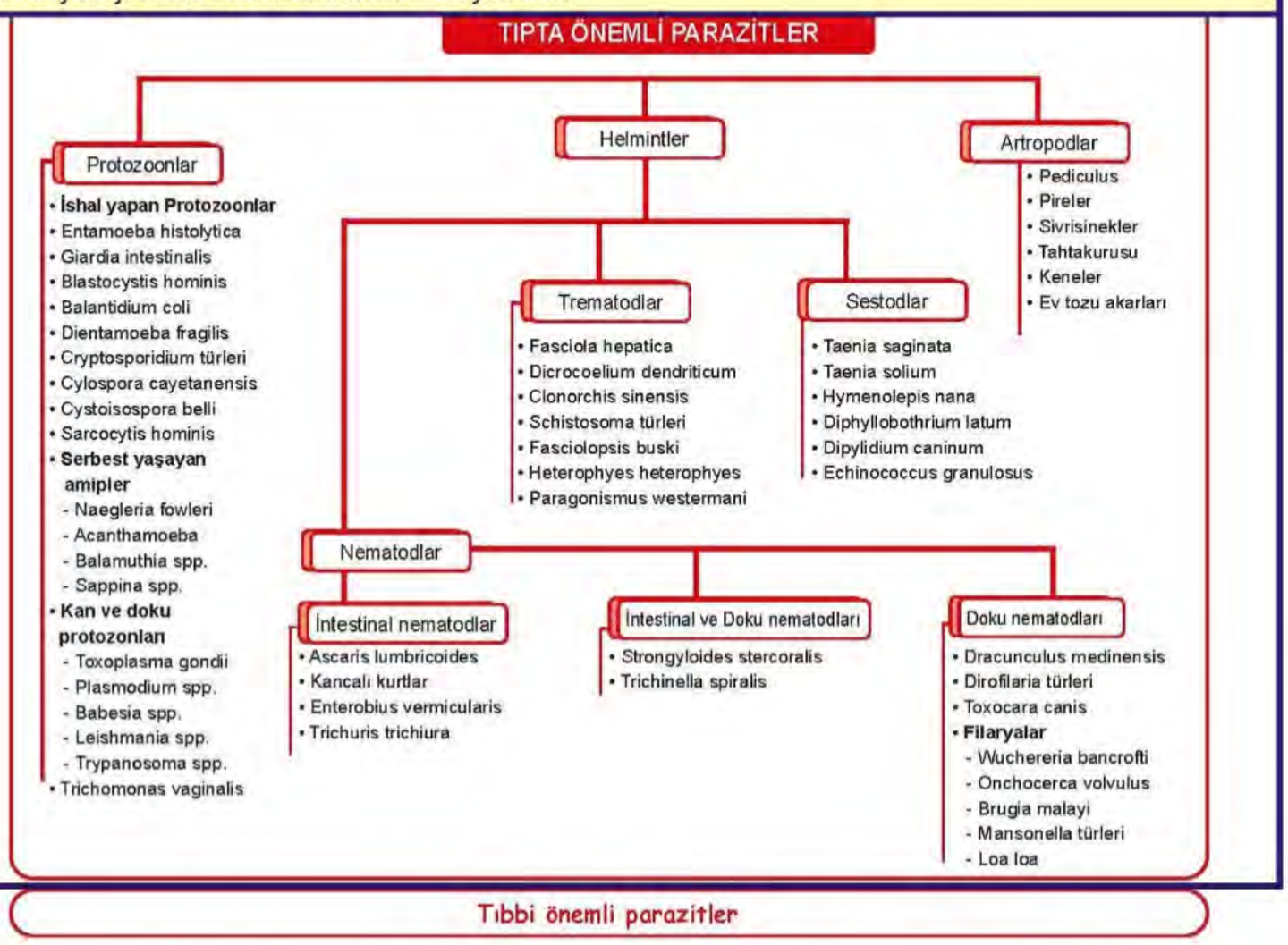
Doğru Cevap:A

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.)

- **Konak:** Bir parazitin üzerinde veya içinde yaşadığı ve ona zarar verdiği canlıya konak denir.
  - **Son konak (kesin konak):** Parazitin **erişkin** dönemini veya **eşeyli üreyen** formunu barındıran konaktır. **Parazitozların çoğunda insan son konaktır** (Taenia saginata, Shistosoma, Diphyllobothrium latum, trematodların tamamı). Bazen de hayvanlar veya artropodlar son konak olur (Echinococcus için köpekler, Toxoplasma için kediler, Plasmodium için sivrisinekler); bu durumda insan ara konaktır.
  - **Ara konak:** Parazitin **larva** ve ara formlarının bulunduğu, **eşeysiz ürediği** konaktır. Örnek olarak, Taenia saginata için sığırlar, Schistosoma için salyangozlar, **Echinococcus granulosus, Plasmodium** ve **Toxoplasma** için **insan** sayılabilir. **Taenia solium** ve **Trichinella spiralis** için insan, **hem ara hem de son konaktır**.
  - **Rezervuar konak:** Parazitin **neslinin doğada devamını sağlayan** ve diğer konaklar için bulaşma kaynağı olan konaktır. Örnek olarak, Balantidium coli'in rezervuarı domuzlar, Leishmania'nın rezervuarı köpekler, Trypanosoma cruzi'nin rezervuarı yabani hayvanlardır.
  - **Paratenik (nakledici) konak:** Helmintlerin yaşam döngüsünde **gerekli olmamakla** birlikte, larval dönemlerinin yerleşip yaşadığı, fakat herhangi bir **gelişme göstermediği**, buna karşın **başka konaklara naklinin mümkün** olduğu konaktır. Toxocara canis'in yumurtaları köpekler tarafından alındığında erişkine dönüşür fakat insan tarafından alındığında, erişkine gelişmez larva durumunda kalır. Bu nedenle insan paratenik konak olur.
- **Monoksen parazit:** Evrimini tamamlaması için bir tek konağın yeterli olduğu parazit (örneğin, Ascaris, Enterobius, Entamoeba, Giardia).
- **Heteroksen parazit:** Evrimini tamamlamak için birden fazla konağa ihtiyaç duyan parazit.
  - **Diheteroksen** parazitlerin evrimi için **tek ara konak ve** ve bir son konak yeterlidir (örneğin Taenia saginata, Plasmodium).
  - **Poliheteroksen** parazitlerin evrimlerini tamamlayabilmek için **iki ara konak** gerekir (örneğin, Diphillobotrium

Temel Bilimler 60. soru
Mikrobiyoloji Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 250



Tıbbi önemli parazitler

İLGİLİ NOTLAR

Seçeneklerdeki Entamoeba histolytica dışında tüm parazitler helmint yani çok hücreli ve dışkı makroskopisinde çıplak gözle bile görülebilirler.Halbuki Entamoeba protozoondur. Ancak 40 büyütmeli mikroskopta morfolojisi incelenebilir.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 60

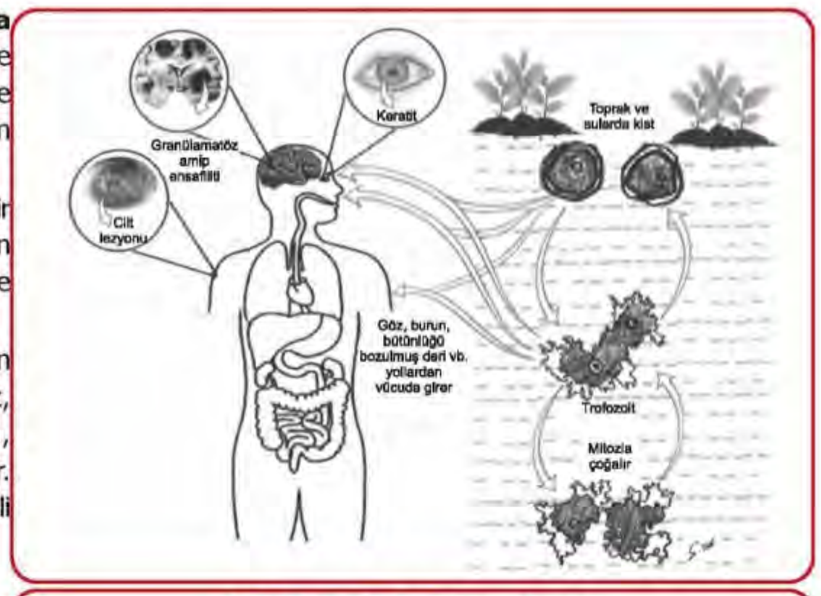
60. Aşağıdakilerden hangisine dışkıda makroskopik olarak erişkin formunun görülmesi ile tanı koyulması <u>en az olasıdır</u>?

A) Entamoeba histolytica
B) Taenia solium
C) Ascaris lumbricoides
D) Enterobius vermicularis
E) Taenia saginata

Doğru Cevap:A

ACANTHAMOEBA CASTELLANİ

- Bu amipler **kontakt lens kullananlarda ağrılı keratit** etkenidir. İmmün süpresiflerde **granülomatöz amip ensefaliti**, akciğer ve deride lezyonlar oluştururlar. Naegleria'dan farklı olarak klorlu sulardan bulaşır.
- Dokuda **trofozoit** ve **kist formu** görülebilir ve **dikensi çıkıntıları ile** diğer amiplerden ayrılabilir. Trofozoid **monofaziktir**, sadece **ameboid** formu vardır.
- **Keratit tedavisinde** topikal polihekzametilen biguanid (PHMB), propamidin izetionat, katyonik antiseptikler, **pentamidin**, polimiksin-B ve azol türevleri kullanılır. Sistemik enfeksiyonlarda ise **miltefosin** etkili olabilir. Kontakt lenslerde yüzülmemelidir.



Acanthamoeba yaşam döngüsü

BALAMUTHIA MANDRILLARIS

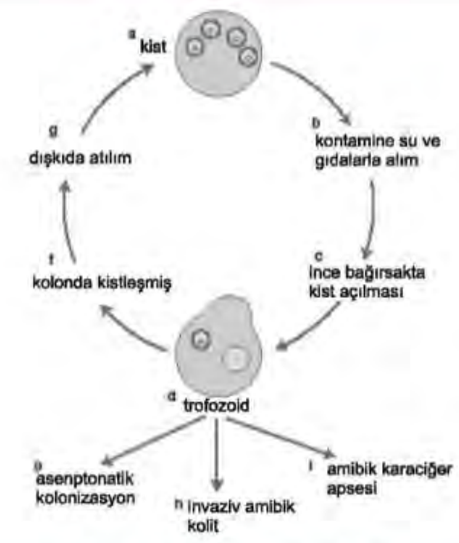
- Serbest yaşayan amiplerdendir. İnsanlara, kist ya da trofozoitlerinin cilt yaralarından ya da inhalasyon ile alınması sonucunda bulaşır. İnsanlarda **granülomatoz amibik ensefalite** neden olabilir. Klaritromisin, flukonazol, sülfadiazin ve flusitozin ile tedavi edilebilir.

SAPPİNA PEDATA

Temel Bilimler 60. soru
Mikrobiyoloji Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 263

ENTAMOEBA HISTOLYTICA

- Amipler (Sarcodina) arasında yer alırlar ve anaeropturlar. Anaerop amiplerde **mitokondri bulunmaz**.
- **Rezervuarı insandır**. Hayvan rezervuarı yoktur.
- Kontamine olmuş su ve gıdalardaki **4 çekirdekli matür kistlerin, feko oral** yolla alınmasıyla bulaşır. **Oral anal** ilişki nedeniyle **homoseksüellerde** sık görülür.
- Trofozoidler hastalık oluşturmadan sorumludur. Trofozoidler yüzeylerinde bulunan galaktoz ve N-asetil galaktozamin **(Gal/GalNAC) spesifik lektin** sayesinde kolon epitelindeki **galaktoz** ve **N-asetil galaktozamin** moleküllerine tutunur.
- **Lektin** hem **tanıda** kullanılmaktadır hem de **aşı çalışmaları** için hedef durumundadır.
- **Temasa bağlı sitotoksisite** ile epitel hücrelerini öldürür. Ayrıca **por oluşturan bir protein** aracılığıyla tübüler lezyonlar da sitolize neden olur. Diğer bir virülans faktörü **sistein proteaz**lar ve **zimodem** enzim sistemidir.



Entamoeba histolytica yaşam döngüsü

Entamoeba histolytica virülans faktörleri

- Adezyon molekülü (lektin)
- Amebapor (Zar geçirgenliğini bozar.)
- Sistein proteaz
- Lipofosfopeptidoglikan (Komplemanı inhibe eder.)

Orijinal Soru: Temel Bilimler 60

60. Aşağıdakilerden hangisine dışkıda makroskopik olarak erişkin formunun görülmesi ile tanı koyulması <u>en az olasıdır</u>?

A) Entamoeba histolytica
B) Taenia solium
C) Ascaris lumbricoides
D) Enterobius vermicularis
E) Taenia saginata

Doğru Cevap:A

Tanısında eritrosit fagosite eden trofozoitlerin gösterilmesi değerlidir. Dolayısı ile bu makroskopik değil, mikroskopik bir tanıdır. Eritrositler çıplak gözle görülemez zira:)))

Akut mezenter iskemisi

- ✓ **Etiyoloji**
  - ➢ **Akut arteriyel emboli** (en sık neden): AF, MI öyküsü, vasküler kateterizasyon vb sonucu gelişebilir.
  - ➢ **Akut arteriyel tromboz:** Aterosklerotik plak rüptürü sonucu gelişebilir.
  - ➢ **Venöz tromboz:** Herediter trombofili, AFAS, OKS kullanımı vb sonucu gelişebilir.
  - ➢ **Non-oklüzif mezenter iskemi (NOMİ):** Hipovolemi, şok, vazokontriktif ilaç (digoksin, alfa adrenerjik agonist) vb sonucu gelişebilir.
- ✓ **Klinik:** Yukarıdaki risk faktörleri/klinik öyküleri olan bir hastada **ani gelişen, fizik muayene bulguları ile uyumsuz, yoğun** ve **diffüz, narkotik analjeziklere** cevap vermeyen karın ağrısı varlığında akut mezenter iskemi düşünülür. İnfarkt/nekroz gelişince; ağrı artar ve lokalize olur, akut batın tablosu oluşabilir. Belirgin lökositoz gelişir.
- ✓ **Tanı**: BT veya MR anjiyografi kullanılabilir. Altın standart mezenterik **anjiyografi**dir.
- ✓ **Tedavi:** Altta yatan nedene, hastanın klinik tablosuna göre planlanır (medikal - cerrahi)

Anjiyodisplazi (Vasküler ektazi) (AV malformasyon)

- ✓ Çeşitli sistemik hastalıklarda veya yaşlanmayla kolon mukozasındaki kapiller ve venöz yapılar dilate olarak damar duvarı zayıflar. Bunun sonucunda spontan kanamalar görülebilir.
- ✓ GİS'in en sık görülen damar anomalisidir. **Çekum ve çıkan kolonda sık**tır.
- ✓ Geriatrik popülasyonda **en sık alt GİS kanama sebebidir.**

Amibik Kolit

- **Entemoeba histolytica** tarafından kolonda oluşturulan inflamatuvar bir hastalıktır.
- Hastalık; asemptomatik, noninvazif kolit, invazif kolit veya fulminant kolit şeklinde seyredebilir.
- Hastalığın seyri ajanın patojenitesine ve kişinin immünitesine bağlıdır.
- Kanlı diyare, karın ağrısı, bulantı- kusma, iştahsızlık, ateş ve kilo kaybı görülebilir.
- Barsak mukozasında şişe benzeri ülserler gelişebilir, ülseratif koliti taklit edebilir.
- Barsak dışı bulgular; hepatomegali (%50), karaciğer absesi gelişebilir.

Temel Bilimler 60. soru
Dahiliye Ders Notu 3. Fasikül Sayfa 450

- Amip tedavisinde hem doku invazyonu yapan **trofozidlerin (doku formu)** hem de bulaştırıcılık ve taşıyıcılıktan sorumlu olan **kistlerin (intestinal form)** tedavisi önemlidir.
- **Aktif hastalığın** ve dolayısıyla trofozoidlerin tedavisinde en önemli ilaç **metronidazoldür**. Metronidazol kist formu üzerine de hafif etkilidir. Metronidazole yanıtsız vakalarda **emetin** kullanılır (sadece doku formuna etkilidir).
- **Taşıyıcılığı** önlemek için intestinal forma etkili ilaçlar kullanılır. Bunlar; **diloksanit furoat, iyodokinol, paramomisin** ve **tetrasiklindir.**
- Amibik kolit klinik olarak ülseratif kolitle karışabilir veya üzerine superpoze olabilir. **Steroid tedavisi** amipli hastalarda fulminant kolit gelişmesine yol açabilir. Bu nedenle ülseratif koliti olan hastalarda steroid verileceği zaman amip ekarte edilmelidir.

Psödomembranöz Enterokolit

- Antibiyotik kullanımı sonrası **Clostrodium difficile**'ye bağlı olarak gelişen ve ağır bir kolit tablosu ile seyreden klinik durumdur.
- En çok sorumlu antibiyotikler **ampisilin, klindamisin ve 3. kuşak sefalosporinler**dir. Antibiyotik alımından hemen sonra veya 8 hafta gibi daha geç dönemde ortaya çıkabilir.
- Hastalarda kötü kokulu, sulu diyare ve kramp tarzında karın ağrısı vardır. Kanlı ishal **beklenmez**, bazen mikroskopik düzeyde olabilir. Yüksek ateş ve lökositoz görülebilir. Kolon ve rektum tutulumu sıktır. Kolonoskopik olarak kolit ve psödomembranların görülmesi tanıya yardımcıdır.
- **Tanı yöntemleri:**
  - ✓ Glutamat dehidrogenaz testi (tarama testi)
  - ✓ Toksijenik C difficile suşunu tespit eden kültür ve PCR
  - ✓ Gaitada toksinin gösterilmesi (sitotoksisite testi, ELİSA)
- **Tedavi:**
  - ✓ Tüm vakalarda (hafif-orta-ağır) tedavide öncelikli tercih **oral vankomisin** veya **fidaksomisin**dir.
    - ➢ Bunların verilemediği **hafif-orta vakalarda** alternatif olarak **metronidazol** kullanılabilir
    - ➢ **Ağır vakalarda** bunlara **ek olarak metronidazol** de kullanılır.
  - ✓ Multiple nüks eden vakalarda **fekal transplantasyon** veya **bezlotoksumab** uygulanabilir.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 61

61. ***Trichomonas vaginalis*** **enfeksiyonları ile ilgili aşağıdaki ifadelerden hangisi yanlıştır?**

A) Erkeklerde genellikle asemptomatiktir.
B) Cinsel temas yoluyla bulaşır.
C) Partnerlerin birlikte tedavi edilmesi gerekir.
D) Reenfeksiyon olasıdır.
E) Bulaşıcı formu kistlerdir.

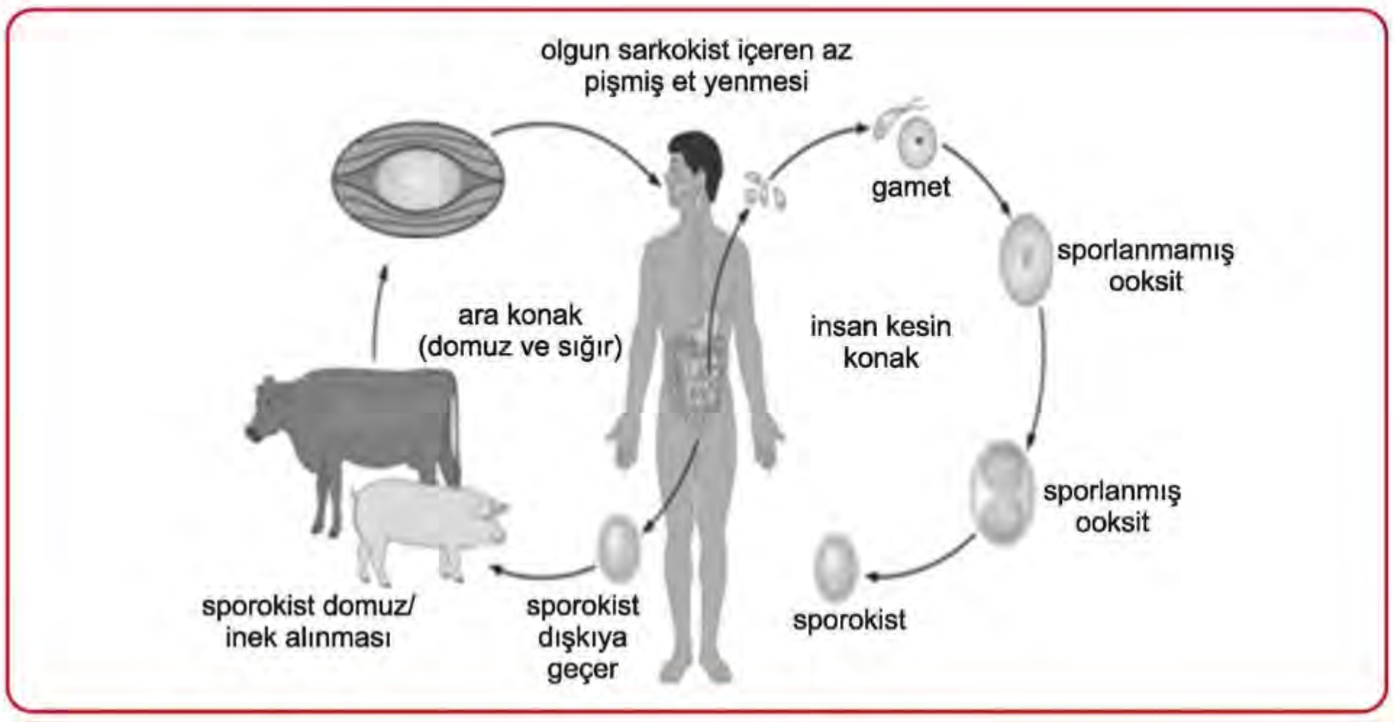
Doğru Cevap:E

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

- **İnsan ara konak** olduğunda, sebze-meyve veya sulardaki **sporokist** içeren **ookistlerin yutulması** ile **bulaşır**. Bağırsakta ookistlerden sporozoitler açığa çıkar. Sporozoitler merozoitlere, **merozoitler** de kan yoluyla **kaslara** giderek **bradizoit** içeren **sarkokistlere** dönüşür. **Yüksek ateş, miyozit, kas ağrıları,** bronkospazm, raş, lenfadenopati, artralji görülür **(invazif enfeksiyon)**. Kanda **kas** ve karaciğer enzimleri (**CPK,** ALT/AST) yükselir, lenfositoz ve **eozinofili** görülür. Bu belirti ve bulgulara neden olan başka bir hastalık yoksa tanı konulur. Kesin tanı **kas biyopsisinde, doku kistlerinin (sarkokist)** görülmesi ile koyulur. Tedavide **ko-trimoksazol** kullanılır. Alternatif olarak albendazol, metronidazol verilebilir.



Temel Bilimler 61. soru
Mikrobiyoloji Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 270

ÜROGENİTAL SİSTEM PROTOZOONLARI

TRICHOMONAS VAGINALIS

- **Kist şekli olmayan** kamçılı parazittir.
- Özellikle **cinsel ilişkiyle** bulaşan bir protozoondur.
- **Vaginit, servisit** ve **üretrit** oluşturabilir. Servikste küçük kanama odaklarına bağlı **çilek görüntüsü** oluşur.
- Erkekler genelde asemptomatik taşıyıcılar olsalar da bazen prostatit, üretrit ve diğer üriner sistem semptomlarına neden olabilir.
- **Tanıda** hemen incelenen örneklerde **hareketli trofozoitler** görülebilir. Özel boyalar (Giemsa, Papanicalau) ile boyanabilir. **Dalgalanan zarı** ve kamçısı tanıda önemlidir.
- **Kültürü** yapılabilir.
- **Eşlerin** bir arada **tedavisi** gereklidir.
- **Tedavide metronidazol**, ornidazol kullanılır.



Trichomonas vaginalis

Vajinal akıntı (KLİNİK KORELASYON)
• **Bakteriyel vajinoz:** Kötü kokulu, vajen duvarına yapışmış, homojen, gri beyaz süt kıvamında akıntı, vajen pH'sı yüksek
• **Candida vajiniti:** Süt kesiği veya peynirimsi akıntı ile birlikte kaşıntı
• **Trikomonas vajiniti:** Köpüklü yeşilimsi akıntı, disparoni, kanama (çilek görüntüsü), eş tedavisi gerekir.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 62

62. Aşağıdaki bakteri toksinlerinden hangisi makrofajlar ve T hücrelerinden çok yoğun sitokin salınımına neden olur?

A) Staphylococcus aureus enterotoksini
B) Bacillus cereus enterotoksini
C) Bacillus anthracis letal toksini
D) Staphylococcus aureus P-V lökosidini
E) Vibrio cholerae toksini

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 62. soru
Mikrobiyoloji Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 047

☑ **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 sık nedenidir. İmmün sistemi baskılanmış hastalarda da aynı tablolara neden olabilir. **Enterotoksin C** ve **D**, süt ürünleriyle ilgili zehirlenmelerde sık bulunur.

☑ **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.

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.
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.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 63

63. Aşağıdakilerden hangisinin ataksi-telanjiektazide eksikliği <u>en fazla</u> görülen immunoglobulin (Ig) olması <u>en olasıdır</u>?

A) IgA
B) IgG
C) IgM
D) IgD
E) IgE

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.)

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).
- Deride seboreik dermatit, okülo-kütanöz 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.**

Temel Bilimler 63. soru
Pediatri Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 410

İLGİLİ NOTLAR

Tekrarlayan sinopulmoner enfeksiyonlar, ciddi anlamda IgA eksikliğini düşündürür.
Dahası, IgA düşük olur demişiz. Hem de %50-70 oran vermişiz.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 64

64. Karaciğer nakli nedeniyle üç aydır yüksek doz kortikosteroid kullanmakta olan 40 yaşındaki hastada, kaviter lezyonlarla seyreden akciğer enfeksiyonu nedeniyle tetkik edilirken ani bilinç değişikliği gelişiyor. Hastanın kraniyal manyetik rezonans incelemesinde sağ hemisferde apse olduğu görülüyor. Beyin apsesinden alınan örneğin Gram boyalı mikroskobik incelemesinde, gram pozitif, yer yer boya almayan filamentöz basiller görülüyor. Kanlı agarda üreyen kolonilerden yapılan incelemelerde bakterinin katalaz ve üreaz pozitif olduğu saptanıyor. Koloniden yapılan Gram boyalı mikroskobik. analizde gram pozitif dallanan basiller, modifiye asit fast boya incelemesinde ise zayıf boyanan, dallanan ARB-pozitif basiller izleniyor.
Bu hastanın tedavisinde aşağıdakilerden hangisinin tercih edilmesi <u>en uygundur</u>?

A) Penisilin G
B) Trimetoprim-sulfametoksazol
C) Amfoterisin B
D) Fusidik asit
E) Siprofloksasin

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 64. soru
Mikrobiyoloji Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 072

NOCARDIA

- **Dallanan, filamantöz (ipliksi), aerop,** gram pozitif çomaklardır.
- **Mikolik asit** içerirler. Kısmen **aside dirençli** boyanırlar. Kord faktör, fagozom lizozom birleşmesini etkileyerek, hücre içi ölümü engeller.
- Çevrede yaygın olarak bulunur. İnsanda hastalık yapan türleri *N. astreoides, N. brasiliensis* ve *N. nova*'dır.
- ***N. asteroides*** özellikle **topraktan inhalasyonla** bulaşarak AIDS'li veya **steroid tedavisi alan hastalarda ekzojen** enfeksiyonlara yol açar. Hastalarda aynı anda hem **akciğer apsesi** hem de **multiloküle beyin apseleri** görülür.



Nocardia

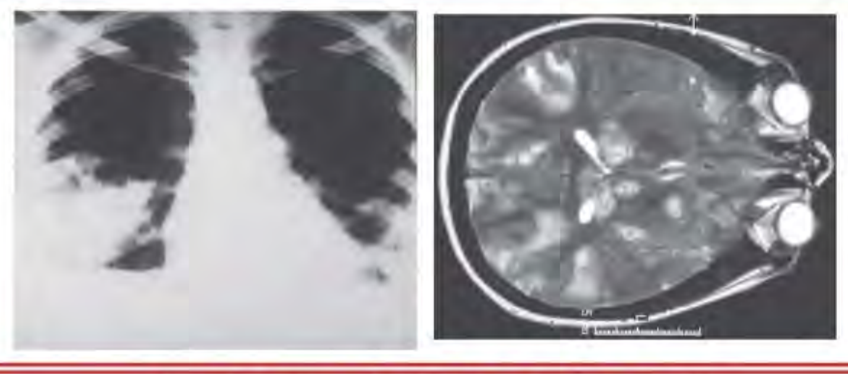
- ***N. brasiliensis*** miçetoma (**madura ayağı)** yapar. Mantarlarla meydana gelen miçetomaya **eumiçeoma**, bakterilerle meydana gelen miçetomaya ise **aktinomiçetoma** denir. Aktinomiçetomanın en sık etkenidir.
- **Tedavide** ağır enfeksiyonlarda **karbapenem + ko-trimoksazol**, miçetomada ise **ko-trimoksazol** kullanılır.

Gram pozitif dalllanan filamentöz (ipliksi) basiller

Nocardia	Actinomyces
• Aerop • EZN pozitif • Çevresel bakteri • Eksojen • İmmün süpresif konak • Fırsatçı patojen • Kotrimoksazol, Karbapenem	• Anaerop • EZN negatif • Flora bakterisi • Endojen • Sağlam konak • Primer patojen • Penisilin

Ko-trimoksazol tedavisi

- Nocardia spp.
- Pneumocystis jirovecii
- Toxoplasma gondii (proflaksi)
- Stenotrophomonas maltophilia
- Cystoisospora spp.
- Burkholderia cepacia



Nocardia asteroides (akciğer ve beyin apsesi)

TROPHERYMA WHIPPLEI

- **Gram pozitif, PAS** (periyodik asit-Schiff) pozitif bir basildir.
- **Whipple** hastalığı etkenidir. **Artraljilerle başlar**, ilerleyen yıllarda kolik tarzında karın ağrısı, aralıklı **ishal**, ciddi bir kilo kaybı, LAP, **ateş** ve deride pigmentasyon artışı vardır.
- **Merkezi sinir sistemi** tutulumu ve **endokardit** yapabilir.
- **İnce bağırsaklardan** yapılan biyopside **lamina propriada infiltre** olmuş **köpüğümsü** (foamy) **makrofajlardaki inklüzyonlar PAS pozitif** boyanma özelliği gösterir. İnvitro kültürde üretilmesi zor ve çok zaman alıcıdır. Moleküler tanı yöntemleri **(PCR)** ile tanı doğrulanır.
- **Tedavide** parenteral **penisilin** veya **seftriakson** ile 2 haftalık tedaviyi takiben bir yıl **trimetoprim-sulfometoksazol** kullanılır.

İLGİLİ NOTLAR

Orijinal Soru: Temel Bilimler 65

65. Kök hücre (stem cell) ile ilgili aşağıdaki ifadelerden hangisi <u>yanlıştır</u>?

A) Embriyonik kök hücreler hiç farklılaşmamış hücrelerdir ve blastokistin iç hücre tabakasında yer alırlar.
B) Erişkin kök hücreler bazı organlarda bulunur, sınırlı farklılaşma ve rejenerasyon yeteneğine sahip hücrelerdir.
C) Embriyonik kök hücreler uygun kültür koşullarında her üç germ yaprağının özelleşmiş hücrelerini oluşturabilirler.
D) Embriyonik kök hücreler zayıf immünojeniktir ve HLA molekülleri ifade etmezler.
E)
Nöron kök hücreleri nöron, astrosit ve oligodendroglial hücrelere dönüşebildikleri için Parkinson ve Alzheimer hastalığı gibi nörodejeneratif hastalıkların tedavisinde kullanılabilirler.

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.)

- Pronükleusların büyümesi sırasında **DNA replikasyonu** olur. Böylece **iki pronükleus**lu **oosite**, **ootid** denilir.

Temel Bilimler 65. soru
Fizyoloji, Histoloji, Emriyoloji Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 064

- Döllenme sonrası **erken gebelik faktörü**, **trofoblastik** hücrelerden salgılanır ve fertilizasyondan **24-48 saat sonra anne serumu**nda ortaya çıkan, **immün sistemi**ni **baskı**layan bir proteindir. **Erken gebelik faktörü**, gelişimin **ilk 10 günü**ndeki gebelik testlerinin en önemlisidir.

- **Fertilizasyon** sonucunda;
  - ✓ **Haploid gamet** hücrelerinden **diploid zigot** oluşur.
  - ✓ Yeni bireyin **cinsiyeti** belirlenir.

YARIKLANMA (CLEAVAGE) (30.SAAT)



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

MORULA (3.GÜN)



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

BLASTOKİST (BLASTOSİST) (4-5. gün)



- Morula, **4. gün uterus içerisi**nde iken **uterus lümeni**nde bulunan ve **progesteron** etkisiyle salınan **sıvı**, zona pelusidayı geçerek iç hücre kitlesi etrafında bir sıvı boşluğu yapar. Bu sıvı dolu boşluğa **blastosel** denir.
- **Blastosel** oluşumu ile morula **blastokist** haline döner.
- **Blastokist** oluştuktan sonra **zona pellusida dejenere** olur **(5. gün). Geç blastokist**te z. pellusida izlenmez.

Temel Bilimler 65. soru
Fizyoloji, Histoloji, Emriyoloji Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 064

- Blastokist oluşumuyla artık **iç hücre** kitlesi**; embriyoblast, dış hücre** kitlesi ise **trofoblast** olarak adlandırılır. **Embriyoblast; embriyo**yu **oluştur**ken, **trofoblast; plasenta** ve **fetal zar**ları meydana getirir.
- 107 hücreli blastokistte (100-140 saatlik), 8 hücre embriyoblastı, 99 hücre ise trofoblastları meydana getirir.

Temel Bilimler 65. soru
Fizyoloji, Histoloji, Emriyoloji Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 064

- **Embriyoblast**lar **pluripotent kök hücre** olup trofoblast dışındaki **tüm embriyonik** hücre ve dokulara farklanma yeteneğine sahiptir.

İLGİLİ NOTLAR

Blastokist iç hücre kitlesinin embriyoblast olduğu, embriyoblastın kök hücre olduğu, embriyoyu oluşturduğu notumuzda belirtilmektedir. Ek olarak zigotun immünojenik olduğu bu nedenle de erken gebelik faktörü ile immün sistemin baskılandığı notumuzda geçmektedir.

Dahası direk yanlış cevaptan da yola çıkabiliriz
Eğer kök hücrenin üzerinde HLA antijenleri olmasaydı, biz neden kök hücre nakillerinde HLA uyumu arayalım ki?
Basit bir yorumla rahatlıkla çözülebilecek bir soru

Orijinal Soru: Temel Bilimler 66

66. Timus gelişimindeki doğumsal defekte bağlı gelişen immün yetmezlik aşağıdakilerden hangisidir?

A) Ağır kombine immün yetmezlik
B) DiGeorge sendromu
C) X geçişli agamaglobulinemi
D) Hiper-IgM sendromu
E) Chediak-Higashi 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.)

İLGİLİ NOTLAR

Temel Bilimler 66. soru
Patoloji Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 040

- **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. 22q11 delesyonu olmayan DiGeorge sendromu vakalarının bir kısmında **TBX1 mutasyonları** saptanmıştır.

LENFOSİT AKTİVASYON VE FONKSİYONUNDA DEFEKT OLAN İMMÜN YETMEZLİKLER

Yaygın Değişken İmmün Yetmezlik

- Hetorojen bir hastalıklar grubudur. Konjenital ya da akkiz, sporadik ya da familyal olabilir. Genel özelliği, tüm Ig sınıflarını etkileyen fakat bazen yalnızca IgG'de azalma ile giden **hipo- gammaglobülinemidir.**
- 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.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 66

66. Timus gelişimindeki doğumsal defekte bağlı gelişen immün yetmezlik aşağıdakilerden hangisidir?

A) Ağır kombine immün yetmezlik
B) DiGeorge sendromu
C) X geçişli agamaglobulinemi
D) Hiper-IgM sendromu
E) Chediak-Higashi sendromu

Doğru Cevap:B

Mikrodelesyon sendromları arasında; en ünlü olan sendromlar Prader Willi ve Angelman sendromlarıdır.

Mikrodelesyon sendromları

Delesyon	Sendrom	Klinik Bulgular
1p36	1p delesyonu	Büyüme geriliği, dismorfik bulgular, yüzde orta hat hipoplazisi, düz ince kaşlar, sivri çene, sensörinöral işitme kaybı, progresif kardiyomiyopati, hipotiroidi, nöbetler ve mental retardasyon
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,
		zellikle pulmoner arter stenozu); oküler bi iskelet defektleri; uzun burun yapısı
22q11.2	Velokardiyofasiyal-DiGeorge sendromu	Timus ve paratiroid bezlerin hipoplazisi veya agenezisi, aurikula ve eksternal auditiuer kanal hipoplazisi, konotrunkal kalp anomalileri, yarık damak, kı a 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

Temel Bilimler 66. soru
Pediatri Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 070

Williams sendromu, Prader Willi sendromu, Angelman sendromu, Potocki-Lupski sendromları aynı zamanda mikroduplikasyonla da ortaya çıkabilir.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 66

66. Timus gelişimindeki doğumsal defekte bağlı gelişen immün yetmezlik aşağıdakilerden hangisidir?

A) Ağır kombine immün yetmezlik
B) DiGeorge sendromu
C) X geçişli agamaglobulinemi
D) Hiper-IgM sendromu
E) Chediak-Higashi sendromu

Doğru Cevap:B

Tartışmasız netlikte, nokta atışı bir referans

Genel Tanı Yöntemleri

- Mutlak lenfosit sayısı (1500/mm³ altı lenfopenidir) normalse T hücre defekti büyük olasılıkla ekarte edilir.
  - **CD4;** 4 ay altında 1000/mm³ altında, 2 yaş üzerinde 500/mm³ altında ise, T hücre yetmezliği düşünülür.
  - **CD3;** total T hücresini gösterir. En az %50 olmalıdır.
  - **CD4;** T helper süt çocukluğunda absolu değeri oldukça yüksektir. %30-50 arasında olmalıdır.
  - **CD8;** T supressor, %20-25 arasındadır.
- **Koyun eritrositi ile T-hücre rozet formasyonu azalmıştır.**
- **Kandida deri testi:** 6 yaş üzerinde 1:1000 oranında sulandırılmış kandida albikans ekstresi kullanılarak yapılan intradermal test ile bakılır.
- **Gecikmiş aşırı duyarlılık testleri (PPD) negatiftir.**

Temel Bilimler 66. soru
Pediatri Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 408

KONJENİTAL TİMİK APLAZİ (DI GEORGE SENDROMU)

- **22q11 delesyonu vardır.** Velo-kardiyo-fasiyal sendrom olarak da bilinir.
- Klinik bulgular 1 yaşından önce ortaya çıkar.

Komplet Di George Sendromu

- CD3 T lenfositlerin sayıları ve fonksiyonları azalmıştır.

İnkomplet Di George Sendromu

- CD3 T hücrelerinin sayıları az ama fonksiyonları normaldir.

...en veya haploidentikal (yarı-uyumlu)

Fenotipik özellikler

- **Anormal yüz görünümü:** Düşük kulaklar, kulak kepçesinde şekil bozukluğu, hipertelorizm, balık ağzı, küçük çene (mandibula hipoplazisi), **mikrosefali, kısa filtrum**
- **Konuşma bozukluğu**
- **Hipoparatroidi;** Ca↓, P↑, ALP normal veya ↓, PTH↓
- **Konjenital kalp hastalıkları** (konotrunkal anomaliler)
  - Büyük arter transpozisyonu

Temel Bilimler 66. soru
Pediatri Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 408

- **Bazı hastalarda GİS malformasyonları** (özefagus atrezisi, bifid uvula), **göz anomalileri, renal anomaliler ve mental gerilik olabilir.**
- Timus hipoplazik (%75) veya aplaziktir (%1). **Hücresel immün yetmezlik vardır.** Değişik viral, bakteriyel, fungal veya protozoal etkenlerle oluşan tekrarlayan veya kronikleşen infeksiyonlar vardır. Pnömoni, mukozalarda kronik kandida infeksiyonu, diyare ve büyüme geriliği görülür.

Konjenital kalp hastalığı + moniliyazis (oral kandida) = Di George sendromu

Temel Bilimler 66. soru
Pediatri Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 408

- **Lateral grafide ön mediastende timus gölgesi saptanamaz.**
- T hücre rozet formasyonu azalmıştır.
- **Hipoparatiroidi tanısı düşük kalsiyum, yüksek fosfor ve paratiroid hormon yokluğu ile konur.**
- Nadiren B ve T hücre immünitesinin tam yokluğu ile ağır kombine immün yetmezlik görülebilir.
- Gecikmiş aşırı duyarlılık deri testlerine yanıtsızlık vardır.
- **Periferik lenfositlerin fitohemaglütinine ve allojenik hücrelere yanıtı yoktur.**

Orijinal Soru: Temel Bilimler 67

67. Aşağıdaki inflamasyon mediatörlerinden hangisinin inflamasyonu azaltıcı etkisi yoktur?

A) IL-8
B) IL-10
C) TFG-beta
D) Lipoksin
E) Resolvin

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

Önemli Sitokinler ve Fonksiyonları

Sitokin	Major aktivitesi
İnterferon	Antiviral etki, makrofaj aktivasyonu, monositten makrofaj, makrofajlardan epiteloid histiosit, **epiteloid histiositlerin kaynaşarak dev hücre oluşumunu sağlar. Granülom oluşumu** ve tip IV hipersensitivitede etkilidir.
IL-1	**Endojen pirojen etki, akut faz reaksiyon ve reaktanlarının oluşumu. Aslında TNF'ye benzer. Ancak ateş oluşmasında daha fazla rolü vardır.**
IL-2	**Lenfosit çoğalmasını/büyümesini artırır, natürel killer ve makrofaj aktivitesini artırır. TNF alfa ve interferona benzer etki.**
IL-3 ve IL-7	**Miyeloid ve lenfoit kolonisi stimülasyonu ve diferansiyasyonu.**
IL-4	Lenfosit artışı, IgE ve IgG1 sentezi, Fc reekspresyonu, adezyon molekül ekspresyonu.
IL-5	**Ki'de eozinofil kolonisini stümüle ederek eozinofil artışı ve B-hücre diferansiyasyonu artışı, IgE sentezi.**
IL-6	Lenfosit artışı, sedimentasyon artışı (fibrinojeni arttırararak), amiloid sentezi, osteoklast aktivasyonu ve akut faz yanıtı
IL-8	**Nötrofil kemotaksisi (nötrofilik kemotaktik faktör)**
IL-9	T-hücre artışı
IL-10	**İmmün cevabın baskılanması IL-1, interferon, IL-12, TNF sentezinin inhibisyonu**
IL-12	İnterferon sentezinin artışı. Natürel killer aktivasyonu, sitotoksik T hücre artışı. Makrofaj artışı.
IL-13	Lenfosit artışı, Ig E sentezi, IL-4 benzer fonksiyonlar.
IL-14	B-hücre artışı
IL-15	IL-2'ye benzer etki
IL-17	Nötrofil ve monosit kemotaksisi
TNF ALFA	Bazı tümör hücreleri için sitotoksik etki. Endotel ve lökositte adezyon moleküllerinin artışı. Fibroblast büyümesinin stimülasyonu, **damar sentezi (anjiyogenez)**

Temel Bilimler 67. soru
Patoloji Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 017

- **İnhibitör olanlar:** IL-4, IL-10, IL-13, TGF-ß, lipoksin, balık yağı (resolvin ve protektin)

Oksijen Kaynaklı Serbest Radikaller

- **NADPH oksidaz yolu** ile sentezlenir. **Nötrofil ve makrofajlardan** salınır.
  - Endotel hasarı sonucu geçirgenlik artışı ve tromboz
  - Proteaz aktivasyonu ve antiproteaz inaktivasyonu ile hücre dışı matrikste azalma
  - Diğer hücrelere (tümör hücreleri, eritrosit, parankim hücreleri) direkt zarar verici etkileri vardır.

Nitrik Oksit (NO)

- **L-arginin, oksijen ve NADPH** yardımıyla **NOS (nitrik oksit sentetaz)** enzimi aracılığıyla sentezlenir.
- Yarı ömrü çok kısadır, bu yüzden ancak bulunduğu yerde etki edebilir (endokrin etkisi yok).
- **Endotelyal, nöronal, inducible NOS** vardır.
- **İNOS,** makrofajlar ve nötrofiller tarafından TNF, IL-1 ve bakteri ürünleri ile sentezlenir. **İnflamasyonu arttırır (serbest oksijen radikali).** Makrofajlarda NO O_2 ile birleşir ve çok reaktif olan peroksinitrit ($ONOO^-$) oluşur.
- **ENOS:** Vazodilatasyon yapar. Aynı zamanda platelet agregasyonunu, mast hücre reaksiyonlarını, lökosit kemotaksisini engeller.
- NO, nötrofil kemotaksisini inhibe ve aktive edebilir. Yani NO hem inflamatuvar hem de anti-inflamatuvardır.

Lizozomal Enzimler

- **Asit proteazlar** asidik pH'tadırlar ve yalnızca fagolizozomlarda etkilidir.
- **Nötral proteazlar** (elastaz, kollajenaz ve katepsin gibi)

Etkileri

- Hücre dışı matrikste etkili olup yıkıma yol açar.
- C3 ve C5'i direkt parçalama etkileri vardır (C3a ve C5a oluşur).
- Kininojenden bradikinin benzeri peptidler üretilmesini sağlarlar.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 67

67. Aşağıdaki inflamasyon mediatörlerinden hangisinin inflamasyonu azaltıcı etkisi yoktur?

A) IL-8
B) IL-10
C) TFG-beta
D) Lipoksin
E) Resolvin

Doğru Cevap:A

IL8; antiinflamatuvar değil, inflamatuvar özelliktedir.

➢ Doğrudan organ hasarı yapabilir.

Temel Bilimler 67. soru
Mikrobiyoloji Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 311

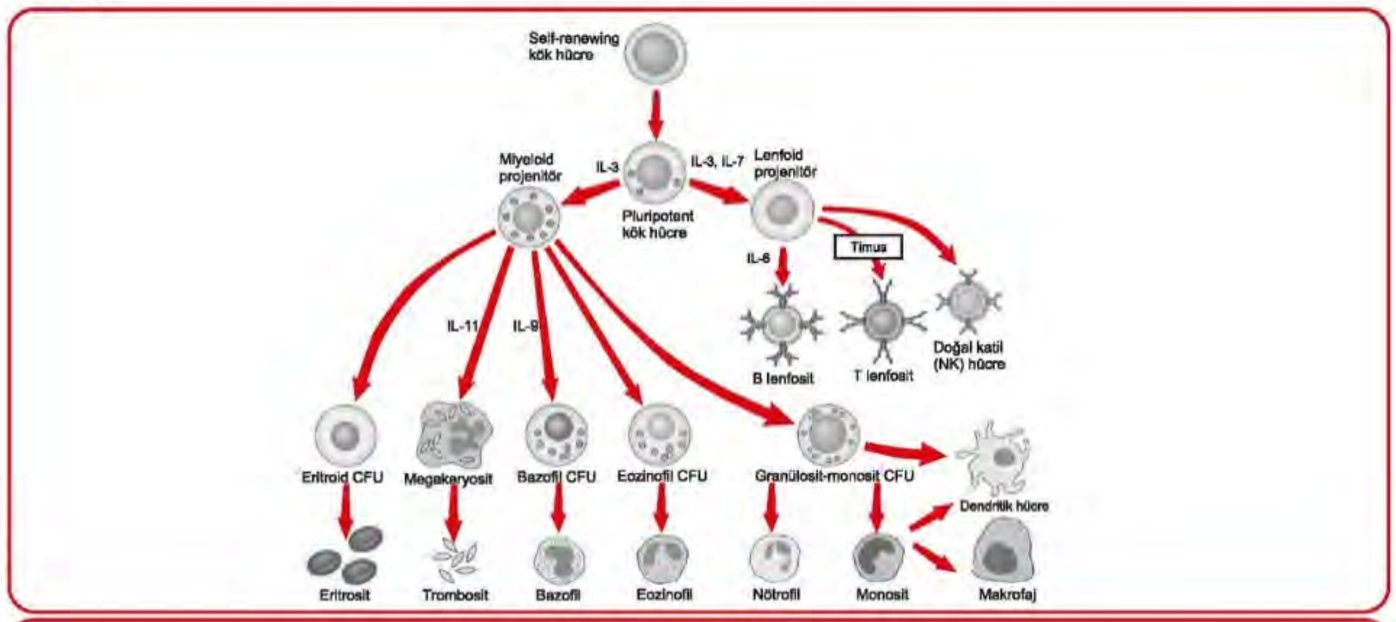
Proinflamatuvar ve Anti-inflamatuvar sitokinler

Proinflamatuvar sitokinler	Anti inflamatuvar sitokinler
· Tümör nekroz faktör (TNF)	· IL-4
· IL-1	· IL-10
· IL-6	· IL-13
· IL-8	· Transforming growth factor-β (TGF-β)
· IL-12	· Solubl IL-1 ve TNF-a reseptör antagonistleri
· IFN-gamma	

BAĞIŞIK YANIT HÜCRELERİNİN OLGUNLAŞMA SÜRECİ

KÖK HÜCRE GELİŞİMİ

- Kök hücreler gestasyonun ilk haftalarında sarı kesede bulunurken sonra karaciğer ve dalağa geçer. Yaklaşık gestasyonel 3. – 7. aylar arası üretim KC ve dalakta belirginleşir.
- Daha sonra kemik iliğinde gerçekleşir. Pluripotent kök hücreler **lenfoid** ve **miyeloid** kök hücreler olarak farklılaşırlar.
- **Lenfoid** kök hücrelerden **B lenfositler, T lenfositler** ve **NK (doğal katil) hücreler** gelişir.
- **Lenfoid kök hücreden** gelişen tek **non spesifik** immün sistem hücresi, **NK hücredir.** NK kendisi non spesifik bir hücre olmakla birlikte, ileride detayları anlatılacak olan **antikora bağlı hücresel sitotoksik etki** yapabilir. Bu durumda spesifik immün sistemde görev yapmış olur.
- **Miyeloid** kök hücrelerden **eritrosit, trombosit** ve **lökositler** (nötrofil, eozinofil, bazofil, mast hücresi, monosit) gelişir.



İmmün sistemin gelişimi

PLURIPOTENT VE UNIPOTENT KÖK HÜCRELER

Ana Kaynak:

➢ Bağışık yanıt hücreleri **pluripotent kök hücrelerden** kaynak alırlar.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 67

67. Aşağıdaki inflamasyon mediatörlerinden hangisinin inflamasyonu azaltıcı etkisi yoktur?

A) IL-8
B) IL-10
C) TFG-beta
D) Lipoksin
E) Resolvin

Doğru Cevap:A

- **C1q yetersizliği:** SLE veya SLE benzeri sendrom, vaskülit ve MPGN sıktır.
- **C1r, C1s, C4, C2, C4 eksiklikleri:** Otoimmün hastalık insidansı artmıştır.
- **C5, 6, 7, 8, 9 eksiklikleri:** Tekrarlayan meningokok menenjitleri görülür.
- **C2 eksikliği: Hayatı tehdit eden pnömokokal sepsis sıktır.**
- **C3 eksikliği:** Ağır ve tekrarlayan pnömokok ve meningokok infeksiyonları görülür.

Temel Bilimler 67. soru
Pediatri Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 416

- **Serozal kompleman kontrol protein** eksikliğinde C5a ve IL-8'in kemotaktik aktivitesi engellenemez ve bu duruma FMF'de rastlanır.
- **Faktör H, I ve protein B eksikliği:** Ailesel (genetik) hemolitik üremik sendrom
- **C2 eksikliği: OR geçer. SLE benzeri bulgular, Anti-DNA (+)'liği, MPGN ve KBY sık bulgulardır.**

Kompleman eksiklikleriyle sistemik hastalık ilişkileri

Eksik Kompleman	İnfeksiyöz ajan	Otoimmün hastalık
Klasik yol		
C1q	Pnömokok (bakteriyemi, menenjit)	**SLE**, glomerülonefrit, vaskülit, diskoid lupus
C1r/s	Pnömokok (bakteriyemi, menenjit) Yaygın gonokok infeksiyonu	**SLE**, glomerülonefrit
C4		**SLE**, glomerülonefrit, diğer otoimmün hastalıklar
C2	**Pnömokok (bakteriyemi, menenjit)** Meningokok (menenjit)	SLE, glomerülonefrit (MPGN) HSP, vaskülit
C3	Pnömokok (bakteriyemi, menenjit) Meningokok (menenjit)	Glomerülonefrit (MPGN), vaskülit diğer otoimmün hastalıklar
C5	**Meningokok (menenjit)** Yaygın gonokok infeksiyonu	
C6	**Meningokok (menenjit)** Yaygın gonokok infeksiyonu	SLE, glomerülonefrit, diğer otoimmün hastalıklar
C7	**Meningokok (menenjit)** Yaygın gonokok infeksiyonu	SLE, diğer otoimmün hastalıklar
C8	**Meningokok (menenjit)** Yaygın gonokok infeksiyonu	
C9	Meningokok (menenjit)	
Alternatif Yol		
Faktör D	Meningokok (menenjit)	
Faktör B	Meningokok (menenjit)	
Kontrol Proteinleri		
C1 İNH	**Herediter anjioödem**	SLE, glomerülonefrit
Faktör I	Pnömokok (bakteriyemi, **menenjit) meningokok (menenjit)**	
Faktör H	Meningokok (bakteriyemi, menenjit)	SLE, glomerülonefrit
Properdin	Pnömokok (bakteriyemi, menenjit) **Meningokok (menenjit)**	Vaskülit, diskoid lupus

Buradan IL-8'in antienflamatuvar değil proenflamatuvar bir sitokin olduğu çok net olarak anlaşılıyor ve soruyu çok net bir şekilde yaptırıyor

Orijinal Soru: Temel Bilimler 67

67. Aşağıdaki inflamasyon mediatörlerinden hangisinin inflamasyonu azaltıcı etkisi yoktur?

A) IL-8
B) IL-10
C) TFG-beta
D) Lipoksin
E) Resolvin

Doğru Cevap:A

Sitokinler ve etkileri

Sitokin	Salgılandığı hücre	Etki
IL-1 (alfa, beta)	Makrofajlar Endotel hücreleri Dentritik hücreler Langerhans hücreleri	Makrofajlarda üretilir. T, B lenfositler, nötrofiller, epitel hücreleri, fibroblastları aktive eder. Ateş yapar, endojen pirojen olarak adlandırılır (Hipotalamusa etki ile) Akut faz reaktanlarını uyarır IL-6'yı uyarır Özgün olmayan direnci arttırır Endojen bir IL-1 reseptör antagonisti ile inhibe olur.
IL-2	TH1 hücreleri	T hücresi büyüme faktörü NK ve B hücrelerini aktive eder İnaktif T hücreleri antijen tarafından uyarıldığında hem IL-2 üretir, hemde yüzeyinde IL-2 reseptörü oluşturur. IL-2 nin reseptörü ile etkileşimi DNA sentezini uyarır.
IL-3	T hücreleri	Hematopoezi uyarır.
IL-4	T helper hücreleri	B hücrelerinin IgE sentezini uyarır, böylece tip1 aşırı duyarlılığa yatkınlık oluşturur. İnterferon-α'yı baskılar IL-4 yardımcı T hücrelerinin alt grubu olan TH2 hücrelerinin sayısını artırarak hümoral bağışıklığı şiddetlendirir.
IL-5	T helper hücreleri	Eosinofillerin büyüme ve farklılaşması (özellikle parazitlere karşı konakçı savunmasında ve alerjik tepkimelerde önemlidir) B hücresi büyüme faktörü IgA sentezini arttırır
IL-8	Monositler Endotel hücreleri Lenfositler Fibroblastlar	Nötrofil ve T hücreleri için kemotaktik faktördür
IL-10	TH2 hücreleri	TH_1 hücrelerinin interferon-γ sentezini inhibe eder Diğer sitokinlerin sentezini inhibe eder
IL-12	Makrofajlar ve B hücreleri	TH_1 hücrelerinin farklılaşması İnterferon-γ sentezini uyarır NK ve CD8+ hücreleri sitoliz için uyarır IL-2 ile sinerjistik etki yapar

Temel Bilimler 67. soru
Pediatri Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 417

Lenfositlerle ilgili immün defekt

Tablo	T hücre sayısı	T hücre fonksiyonları	B hücre sayısı	Serumda antikorlar
Bruton sendromu	N	N	↓↓	IgG, IgA, IgM ↓↓
X-SCID	↓↓	↓	N	↓
Duncan sendromu	N	↓	N	N veya ↓
X'e bağlı hiper IgM	N	↓	N	IgG ↓↓, IgA ↓↓, IgM N
Wiskott-Aldrich sendromu	N	↓	N	IgA, IgE ↑, IgM ↓
ADA eksikliği (SCID)	↓↓	↓↓	↓	↓
PNP eksikliği	↓	↓	N	N
Ataksi Telenjektazi	↓	↓	N	IgE, IgA, IgG2 ↓
Di George Sendromu	↓↓	↓	N	N
IgA eksikliği	N	N	N	IgA ↓

Buradan IL-8'in antienflamatuvar değil proenflamatuvar bir sitokin olduğu çok net olarak anlaşılıyor ve soruyu çok net bir şekilde yaptırıyor

Orijinal Soru: Temel Bilimler 67

67. Aşağıdaki inflamasyon mediatörlerinden hangisinin inflamasyonu azaltıcı etkisi yoktur?

A) IL-8
B) IL-10
C) TFG-beta
D) Lipoksin
E) Resolvin

Doğru Cevap:A

IL8; antiinflamatuvar değil, inflamatuvar özelliktedir.

- **Apopitozisin aşamaları;** hücre daralması, kromatin yoğunlaşması, apopitotik cisim formasyonu ve DNA kırılmasıdır.
- **Nötrofil apopitozisini inhibe edenler: TNF, IL-1, IL-3, IL-6, GM-CSF ve INF-y** gibi inflamatuvar ürünler (proinflamatuvarlar)
- **Aktive makrofajlarda apopitozisi hızlandıranlar: IL-4 ve IL-10** (antiinflamatuvar)
- Deneysel ve postmortem çalışmalarda **artmış lenfosit apopitozisi, artmış mortalite ile ilişkilidir** (muhtemelen interferon gama salınmasındaki azalmaya bağlı)
- Makrofaj apopitozisinin böyle bir etkisi yoktur.

NEKROPTOZİS

- **Nekroz,** plazma membran bütünlüğünün bozulması, sitoplazmik içeriklerin dışarı çıkması, hücre yıkımı bulguları ile birlikte **genelde hücre çekirdeğinin sağlam kalması** ile karakterizedir.
- **Nekroptozis** ise belirli uyarılara cevap olarak **programlı şekilde nekroz** gelişmesidir. TNF veya TLR kökenli uyarılar ile gelişebilir. **İmmün cevap üzerindeki etkileri bilinmemektedir.**

PİROPİTOZİS

- Piropitozis inflamazom ile aktive olan **proinflamatuvar kaspaz enzimlerinin aktivitesine bağlı olarak görülen düzenli hücre ölümüdür.** Kaspaz 1 düzeyi yüksek olanlarda, makrofaj, dentritik hücre ve nötrofillerde görülür. Travma hastalarında artmıştır.

TRAVMAYA İMMÜN CEVAP - SİTOKİNLER

- **Sitokinler**, yara iyileşmesi ve enfeksiyonlara karşı immün cevabın temel unsurlarıdır; endokrin, parakrin ve otokrin yollarla hücreler arasında iletişim sağlarlar. Enfeksiyon ve travmada inflamatuvar cevabı yöneterek **ateş, lökositoz** ve **hemodinamik değişikliklere yol açar, yara iyileşmesini desteklerler**.

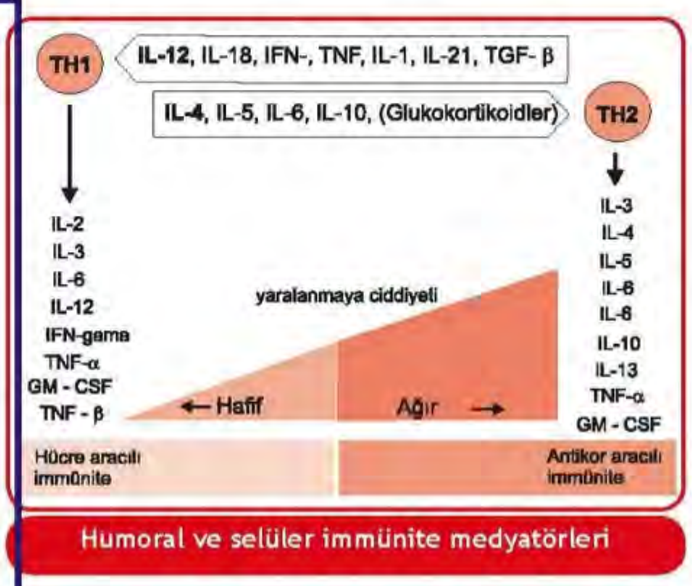
Temel Bilimler 67. soru
Genel Cerrahi Ders Notu 1. Fasikül
Sayfa 038

yetmezliği ve ölüme neden olabilir. **Proinflamatuvar** matuvar sitokinler bu etkileri dengeler. Ancak, uygunsuz i artırabilir. Sitokin sinyalleri, inflamatuar süreçlerde ince sınıflandırılmamalıdır.

Proinflamatuvar ve anti- inflamatuvar sitokinler

Proinflamatuvar	Anti- inflamatuvar
• TNF-α • IL-1- α/β • **IL-2** • IL-6 • IL-8 • IFN-γ • PAF • TNFR I/TNFR II	• **IL-4** • **IL-10** • **IL-13** • **IL-1ra** • **TNF bağlayıcı faktör** • **PGE2** • **TGFβ**

IL : İnterlökin
PAF : Trombosit aktive edici faktör
IL-1ra : İnterlökin reseptör antagonisti
TNFR : Tümör nekrotizan faktör reseptör
IFN-γ : İnterferon gamma
PGE2 : Prostaglandin E2
TGFβ : Transforming growth faktör beta



Humoral ve selüler immünite medyatörleri

TÜMÖR NEKROZİS FAKTÖR-ALFA (TNF-ALFA)

- **En erken salınan ve en güçlü proinflamatuvar** sitokindir.
- Olaydan sonra 30 dakika içinde salınır. Yarı ömrü < 20 dakikadır. Makrofaj, dendritik hücre ve T hücreler tarafından salınır.
- TNF-alfa salınmasını artıran uyarılar, yaralanma ve enfeksiyondur.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 67

67. Aşağıdaki inflamasyon mediatörlerinden hangisinin inflamasyonu azaltıcı etkisi yoktur?

A) IL-8
B) IL-10
C) TFG-beta
D) Lipoksin
E) Resolvin

Doğru Cevap:A

IL8; antiinflamatuvar değil, inflamatuvar özelliktedir.

- Salgıladıkları **IgA1 proteaz** enzimi ile salgısal IgA'yı menteşe bölgesinden koparırlar ve böylece salgısal faktörlerden kendilerini korurlar.
- Yüksek ısıda etkisizleştirilebilen inhibitör bazı maddelerin (yağ asidi, nadir elementler) elimine edildiği Çikolatamsı Agar besiyerinde iyi ürerler.
- Üçü de %5 CO_2'li ortamda iyi ürer.
- Bu üç bakteri de üst solunum yolu florasında veya taşıyıcılarda bulunabilir. Meningokoklar kalabalık yaşanan yerlerde epidemilere yol açar.

Epidemiyoloji:

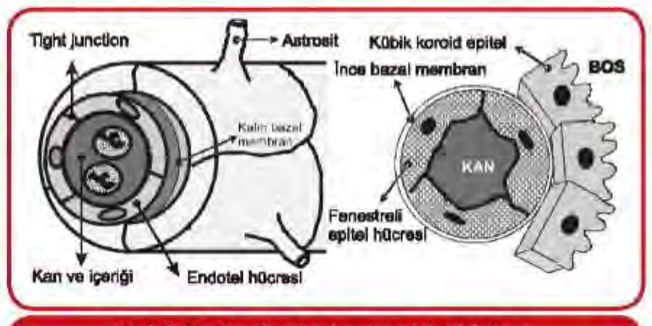
- Menenjit olgularının yaklaşık %75-85'i beş yaşın altındaki çocuklarda görülür. Çocukluk çağı (<15 yaş) menenjitlerinin %95'inden fazlası ilk üç yaş içinde gelişmektedir.
- Hib, aşısız toplumlarda ilk iki ay hariç, ilk bir yaştaki menenjitlerin %60-75'inden sorumludur, en çok 7-11'inci aylarda görülür. Yaş ilerledikçe menenjit gelişme olasılığı azalır. Üç yaşından sonra ise Hib menenjiti gelişme olasılığı git gide azalır, yerini *Mycobacterium tuberculosis* alır (tüm olguların %30'u). **Hib aşılarının** çocukluk dönemi aşıları içerisine alındığı toplumlarda (Türkiye'de 2006'dan itibaren rutin), yaşlara göre akut bakteriyel menenjit etkenleri Tablo-23'te verilmiştir.

Tablo-23: Hib aşılı toplumlarda yaş gruplarına göre sorumlu etkenler

0-3 AY	3 AY-50 YAŞ	> 50 YAŞ
Grup B streptokok	Pnömokok (bireysel)	Pnömokok
Gram (-) basil (E. coli)	Meningokok (kitlesel)	Gram (-) basil
Grup D streptokok	*H. influenzae* (kapsülsüz)	*L. monocytogenes*
L. monocytogenes		

Patogenez:

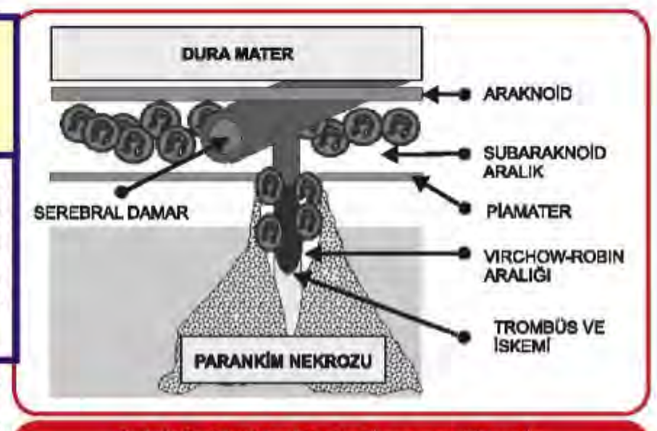
- **Kan-beyin bariyerini** oluşturan endotel hücreleri arasında iyi kurgulanmış bir tight-junction ve kalın bir bazal membran vardır. Bu nedenle bakteriler bu yapıları ve astrositleri geçerek beyin parankimine ulaşamaz. Sonuç olarak primer bakteriyel ensefalit tablosu görülmez.
- **Kan-BOS bariyeri (KBB)'nde** ise endotel hücreleri fenestrelidir (delikli, porlu). Sıkı yapışma özelliği de göstermez ve bazal membranı da incedir; kandan moleküllerin geçişine izin verecek şekilde kurgulanmıştır. Buradan bakterilerin geçişi daha kolaydır. Bakteriler, salınan bol miktarda **TNF-alfa ve IL-1 beta** gibi proinflamatuvar sitokinlerin ve hücre duvarı yapılarının yardımı ile KBB hücrelerinin sıkılığını daha da bozarak subaraknoid aralığa (SAA) geçerler (Şekil-8).



Şekil-8: Kan-beyin bariyeri (solda) ve kan-BOS bariyeri (sağda)

Temel Bilimler 67. soru
Dahiliye Ders Notu 4. Fasikül Sayfa 493

- Hücre duvarı yapılarının uyarısı ile yapımı artan IL-8 gibi **kemokin kemoatraktanlar** ve lökotrien B4, komplemanın 5a (C5a) komponenti ve bakteriyel lizis sırasında ortama salınan hücre duvarı yapısı (küçük formil peptit, fMLP) gibi **non-kemokin kemoatraktanlar**, nötrofillerin olay bölgesine birikmesini sağlar.



Şekil-9: Akut bakteriyel menenjitlerde beyin parankim nekrozu

- Nötrofiller olay bölgesi venüllerine gelince önce yuvarlanarak yavaşlarlar. Daha sonra integrinleri (LFA, kompleman reseptör 1 ve 3) ile endotel hücresindeki hücreler arası adezyon molekülleri (ICAM)'ne bağlanırlar. Böylece durdurulmuş olan nötrofiller, TNF-alfa ve IL-1 beta'nın meninksler üzerindeki sitopatik ve permeabilite artırıcı etkileri ile buldukları aralıklardan endotel dizilerini geçerek SAA'ya ulaşırlar.
- Bölgede biriken nötrofiller, reaktif oksijen radikalleri, lizozomal enzimler gibi içeriklerini ortama boşaltırlar. Bunlar da doku destrüksiyonuna yol açar. Nötrofil nedenli destrüksiyon, beyin parankimi gibi ilişkili anatomik yapılarda da geçerlidir. SAA içindeki nötrofiller, parankimi penetre eden damarların çevresinde, içinde BOS dolaşan anatomik Virchow-Robin aralıklarına da girerler. Vasküler yapıları inflame ederler. Bunun sonucunda gelişen trombüsler, parankim nekrozuna yol açarlar (Şekil-9).
- **Sonuç olarak**; KBB permeabilite artışına bağlı olarak **vazojenik ödem**, hücre içi sıvının artışı ve ekstrasellüler hipotonisite nedenleriyle **sitotoksik ödem** ve BOS volümü artışı ve hidrosefali nedeniyle de **interstisyel ödem** gelişir.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 68

68. Kırk beş yaşındaki kadın hasta öksürük şikâyetleriyle başvuruyor. Hastanın çekilen akciğer tomografisinde ön mediasten yerleşimli 10 cm çapında solid, düzgün sınırlı kitle saptanıyor. Lezyonun eksizyonel biyopsisinde, fibröz bantlar ile ayrılmış nodüller oluşturan tümöral lezyon izleniyor. Tümör veziküler nükleuslu, belirgİn nükleol içeren yuvarlak epitelyal hücreler ve arada çok sayıda lenfosittik hücrelerden oluşuyor.
Bu hasta için <u>en olası</u> tanı aşağıdakilerden hangisidir?

A) Karsinoid tümör
B) Timoma
C) Lenfositik lenfoma
D) Mezotelyoma
E) Soliter fibröz tümör

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.)

TİMUS

TİMUS HİPERPLAZİSİ

- Bu tablo medüllada **lenfoid folikül**lerin görülmesi ile konur. En sık myastenia graveste görülmekle birlikte graves hastalığı, SLE, skleroderma, romatoid artrit ve diğer otoimmün hastalılarda da görülür. Timomayla

Temel Bilimler 68. soru
Patoloji Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 174

TİMOMA

- **Timik epitel hücrelerinden** kaynaklanan tümörlerdir. Ayrıca benign immatür T lenfositleri de içerir (timositler). Malign veya benign olabilirler.
- En sık **antero-superior mediyastenden**, bazen de boyun, tiroid bezi, pulmoner hilustan ortaya çıkabilirler.
- **Sınıflama:**
  - Benign veya kapsüllü timoma: Sitolojik ve biyolojik olarak benign
  - Malign timoma
    - Tip 1: Sitolojik benign fakat infiltratif ve lokal agresif
    - Tip 2 (timik karsinom): Sitolojik ve biyolojik olarak malign
      - En sık **akciğerlere** metastaz yapar.
      - En sık **skuamöz hücreli karsinom**, sonra lenfoepitelyoma benzeri kanser (nazofarenks kanseri ile benzer) tipinde görülür.
      - Lenfoepitelyoma benzeri kanserlerde **EBV genomu** saptanmıştır.
- Timomalarda malignite yönünde en iyi veri **kapsül invazyonunun** bulunuşudur (invaziv timoma). Timik karsinom ise daima malign olan bir timik epitel hücre neoplazmıdır.
- Myastenia gravis ile birlikteliği yüksektir. Timoma çıkarılırsa miyasteni düzelir.

Myestenia Gravis

Sinir - kas kavşağındaki asetil kolin reseptörlerine karşı oto antikorlar gelişen ve bu otoantikorlarla reseptörlerin bloke olması sonucu kas güçsüzlüğü yaratan hastalıktır. İlk olarak ekstraoküler kaslarda tutulum yapar. İlk bulgusu ptozdur.

- **Timoma paraneoplastik olarak Myastenia gravis ve anemi ile birlikte olabilir.**

DALAK

DALAK TÜMÖRLERİ

- Genellikle hematolojik malignitelere sekonder tutulur (Lösemi, lenfoma). Primer tümörleri nadirdir. En sık primer benign **tümör hemanjiyom ve lenfanjiyom**, en sık primer malignite ise **anjiyosarkomdur.**
- **Littoral hücreli anjiyom:** Sadece dalakta görülür. Özelleşmiş endotel hücrelerden köken alır.
- **SANT (sklerotik anjiyomatöz nodüler transformasyon):** Dalağa özgü primer bir benign tümördür.
- **Gamna-Gandy nodülleri** portal hipertansiyon gibi splenomegali durumlarında görülür. Hemosiderin ve kalsiyumdan oluşan fibröz dokudur.Makroskopide sarı-kahverengi renkli olarak görülür.

ÖNEMLİ SPLENOMEGALİ NEDENLERİ

- KML
- Miyelofibrozis
- Saçlı hücreli lösemi
- Polistemia vera
- Gaucher hastalığı
- Lenfoma
- Malarya
- Enfeksiyöz mononükleozis
- Hemolitik anemiler

İLGİLİ NOTLAR

Vakamızda görüldüğü gibi tümör hücreleri epitelyal kökenlidir ve çevresinde lenfositik infiltrasyon vardır. Bu durumda lenfositlerden ve ön mediasten kitlesinden yola çıkarak şıkları ikiye indiriyoruz. Timoma ve lenfositik lenfoma. Ve geldik bitirici vuruşa; timomada neoplastik kısım epitel iken, lenfomada esas neoplastik kısım ise takdir edeceğiniz üzere lenfositlerdir.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 69

69. Ani ölüm nedeniyle otopsi yapılan 40 yaşındaki erkek hastada, kalp sağ ventrikül duvarında ileri derecede incelme saptanıyor. Histopatolojik incelemede miyokard dokusunun yağ dokusu ile yer değiştirdiği tespit ediliyor.
Buna göre <u>en olası</u> tanı aşağıdakilerden hangisidir?

A) Aritmojenik sağ ventrikül kardiyomiyopati
B) Hipertrofik kardiyomiyopati
C) Endomiyokardiyal fibrozis
D) Loeffler endomiyokarditi
E) Hemokromatozis

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 69. soru
Patoloji Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 134

Aritmojenik Sağ Ventriküler Kardiyomiyopati

- Sağ ventrikül yetmezliği ve aritmisi ile karakterizedir.
- Ani ölüm ile sonuçlanabilir. Klasik olarak **OD** geçer.
- Sağ ventrikül miyosit kaybına bağlı incelmiş, **yağlı** ve **fibrotik** görünümdedir.
- Desmozomlardaki defektif hücre adezyon moleküllerinden kaynaklandığı düşünülmektedir.
- **Naxos sendromu**, aritmojenik sağ ventriküler kardiyomiyopati, el ve ayakta hiperkeratozla birlikteliği olan bir hastalıktır. Desmozom ilişkili protein plakoglobin mutasyonu vardır.

Hipertrofik Kardiyomiyopati (Idiopatik Hipertrofik Subaortik Stenoz)

- Miyokard hipertrofisi, ventrikül hacmi azaldığı için anormal diyastolik dolum (diyastolik disfonksiyon) ve olguların 1/3'ünde izlenen aralıklı ventriküler çıkış tıkanıklığı ile karakterizedir.
- Dilate kardiyomiyopatinin tersine kalp kuvvetli kasılır ve ventrikülden kanı kolayca boşaltır. **Genetik geçiş paterni en yüksek kardiyomiyopatidir.**
- **Patogenezde**, çizgili kaslarda sarkomer proteinlerini kodlayan genlerin birindeki nokta mutasyonu rol oynar. En az on iki **sarkomer geninde en sık β-miyozin ağır zinciri**, ardından miyozin bağlayıcı protein C ve troponin T etkilenmiştir. Bu üç gen tüm olguların yaklaşık %80'inde mevcuttur.
- Klasik morfolojik görünüm miyokardın özellikle interventriküler septumda orantısız kalınlaşmasıdır **(asimetrik septal hipertrofi) (muz şeklinde sol ventrikül).** Septum en çok subaortik bölge de kalınlaşmıştır. Bu sistol esnasında çıkışı önemli ölçüde azaltabilir **(idiyopatik hipertrofik subaortik stenoz).**
- Bazen kapak ters dönüp aort ağzını tıkayabilir ve **senkoplara** neden olur. **Miyokard iskemisi** sıklıkla gelişir ve anjinaya benzer klinik tabloya neden olur. **Ventriküler aritmi ve ani ölüm sıklığı artmıştır** ve genç atletlerde görülen açıklanamayan ölümlerin en sık nedenidir.

Restriktif Kardiyomiyopati

- **En az görülen** kardiyomiyopatidir. Ventriküler kompliyansın yetersizliği sonucu **diyastol süresince ventriküler dolumun azalması** ile karakterizedir. Ventrikülün **sistolik fonksiyonu genellikle etkilenmez**. Miyokard lifleri arasında yayılan interstisyel infiltrat miyokard liflerinin fonksiyonunu engeller.
- **Restriktif KMP, idiyopatik** ya da miyokardı etkileyen sistemik hastalıklara **sekonder** olarak ortaya çıkabilir. Radyasyon, amiloidozis, **sarkoidoz, hemokromatozis**, metastatik tümörler ya da doğumsal metabolizma bozukluklarının ürünlerinin birikmesine bağlı ortaya çıkabilir.
- **Endomiyokardiyal fibrozis,** nütrisyonel eksiklikler ve/veya parazitik enfeksiyonlar ile ilgili inflamasyonla (örneğin hipereozinofili) bağlantılıdır; dünya çapında restriktif kardiyomiyopatinin **en yaygın** formudur.
- **Loeffler endomiyokarditi**, tipik olarak büyük duvar trombüsleriyle endokart fibrozisi yapsa da kalp bölgelerinde kısıtlı değildir. Sıklıkla beraberinde hipereozinofili vardır.

> Besinsel eksiklikler ve/veya helmintik infeksiyonlarla (ör: hipereozinofili) ilişkili olan endomiyokardiyal fibrozis, tüm dünya çapında restriktif kardiyomiyopatinin en sık nedenidir.

KONJENİTAL KALP HASTALIKLARI

SOL-SAĞ ŞANTA NEDEN OLANLAR

- En sık görülen gruptur.
- Bu grupta yer alan hastalıklar: **Atriyal septal defekt (ASD), ventriküler septal defekt (VSD), patent duktus arteriosus (PDA)'dur.**
- Sol kalpteki basınç yüksekliğine bağlı olarak, doğumdan sonra sol kalpten sağa doğru şant olur. Bu dönemde siyanoz ve semptom yoktur. Sağ kalbin yükünün ve pulmoner artere giden kan akımı artması, pulmoner hipertansiyon ve sağ ventrikül hipertrofisine yol açar.
- Siyanozun oluşumu için sağ kalp basıncını arttıracak derecede sağ kalp hipertrofisinin gelişmesi gerekir. Bu durumda şantın yönü tersine döner **(Eisenmenger kompleksi)** ve siyanoz oluşur.

> Soldan sağa şant yapan konjenital kalp hastalıkları, şantın yönü terse dönünce bulgu verirler ve genellikle pulmoner hipertansiyon oluştururlar.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 69

69. Ani ölüm nedeniyle otopsi yapılan 40 yaşındaki erkek hastada, kalp sağ ventrikül duvarında ileri derecede incelme saptanıyor. Histopatolojik incelemede miyokard dokusunun yağ dokusu ile yer değiştirdiği tespit ediliyor.
Buna göre <u>en olası</u> tanı aşağıdakilerden hangisidir?

A) Aritmojenik sağ ventrikül kardiyomiyopati
B) Hipertrofik kardiyomiyopati
C) Endomiyokardiyal fibrozis
D) Loeffler endomiyokarditi
E) Hemokromatozis

Doğru Cevap:A

Tartışmasız, çok net, nokta atışı bir referans daha!

- Semptomatik olan çocuklarda **ilk tercih edilecek ajan β bloker olan propranolol veya atenololdür.** Kalp hızını, sol ventrikül kontratilitesini ve duvar stresini azaltarak sempatolitik etki yaparlar, fakat hipertrofi derecesini ve aritimi insidansını azaltmadığı gibi ani ölüm riskini de ortadan kaldırmazlar. Kalsiyum kanal blokerleri sistolik gradiyenti azaltıp, diyastolik dolumu düzeltir. Ayrıca kalp hızı ve tansiyonu da düşürerek miyokard oksijen tüketimini azaltırlar. Semptomatik aritimisi olanlarda **amiodaron** etkilidir. Takılabilen kardiyovertör defibrilatörün (ICD) çocuklarda en sık endikasyonlarından birisi hipertrofik kardiyomiyopatidir.
- Tüm kardiyomiyopatilerde terminal dönemde tek tedavi seçeneği **kalp transplantasyonudur.** Transplantasyon sonrası ölümün en sık sebebi enfeksiyonlardır.

RESTRİKTİF KMP

Çocuklarda son derece nadirdir. Çocukluk dönemindeki KMP'lerin %5'ini oluşturur.

Patoloji

- **Son derece sert katı ventrikül duvarı** nedeni ile diyastolik ventrikül dolumu azalmıştır. Sağ ve sol ventrikül kavitesi ile uyumsuz olarak **biatriyal dilatasyon** vardır. Bu nedenle konstriktif perikarditin klinik bulguları ve hemodinamik anomalilerini andırmaktadır.
- **İnfiltratif restriktif KMP**; idiyopatik, skleroderma, amiloidoz, sarkoidoz, hemokromatozis, glikojen depo hastalığı, Fabry hastalığı (glikosfingolipit), mukopolisakkaridoz, radyasyon tedavisi veya neoplastik infiltrasyon sonucu oluşabilir.

Çocuk ve/veya erişkinlerde restriktif kardiyomiyopati nedenleri	
Miyokardiyal	**Endomiyokardiyal**
• İdyopatik • Ailesel • Skleroderma • Miyokarditis • Kardiyak transplantasyon • Pseudoxanthoma elasticum • Amiloidoz • Sarkoidoz • Gaucher sendromu • Hurler sendromu • Yağ infiltrasyonu • Hemokromatozis • Fabry hastalığı • Glikojen depo hastalığı	• Endomiyokardiyal fibrozis • Hipereozinofili sendromu • (Löffler) • Endokardial fibroelastozis • Karsinoid • Metastatik kanserler • Radyasyon • Serotonin • Metiserjid • Ergotamin • Busulfan

Temel Bilimler 69. soru
Pediatri Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 279

ARİTMOJENİK SAĞ VENTRİKÜL DİSPLAZİSİ

- Sağ ventrikül serbest duvarında diffüz veya segmenter olarak miyokardın kaybı ile beraber bu dokunun yerini fibröz ve yağ dokusunun almasıdır.
- Olgular genellikle kalp yetersizliğinden daha çok aritimi ile başvururlar. OD ve OR geçen iki tipi mevcuttur.

Klinik bulgular

- Bir yaşından sonra her dönemde bulgu verebilirler. Başlangıç bebeklikte, çocuklukta ve ergenlikte çarpıntı öyküsü, senkop atakları veya her ikisiyle birlikte ortaya çıkar.
- **Ani ölüm hastalığın ilk bulgusu olabilir.** Hastaların önemli bölümü 5 yaşından önce konjestif kalp yetersizliği ve tedaviye dirençli ventriküler aritimiler nedeniyle yaşamını yitirir.

EKG'de sinüs ritimi ve sol dal bloku paterninde depolarizasyonlar görülebilir. Erişkin ve 12 yaşından büyük çocuklarda sağ prekordiyal derivasyonlarda epsilon olarak adlandırılan ventriküler posteksitasyon dalgalarının görülmesi ile tanı konur.

Kesin tanı MR ve miyokardiyal biyopsi ile konulur.

Tedavi: Çeşitli antiaritimikler verilebilir, seçilmiş olgularda ICD uygulanabilir.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 69

69. Ani ölüm nedeniyle otopsi yapılan 40 yaşındaki erkrek hastada, kalp sağ ventrikül duvarında ileri derecede incelme saptanıyor. Histopatolojik incelemede miyokard dokusunun yağ dokusu ile yer değiştirdiği tespit ediliyor.
Buna göre <u>en olası</u> tanı aşağıdakilerden hangisidir?

A) Aritmojenik sağ ventrikül kardiyomiyopati
B) Hipertrofik kardiyomiyopati
C) Endomiyokardiyal fibrozis
D) Loeffler endomiyokarditi
E) Hemokromatozis

Doğru Cevap:A

Temel Bilimler 69. soru
Dahiliye Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 210

Aritmojenik Sağ Ventrikül Displazisi/Kardiyomiyopati:

☑ Sağ ventrikül miyokartında fibro-lipomatöz infiltasyonla karakterize bir genetik kardiyomiyopati türüdür. **Tekrarlayan sol dal blok paternli ventriküler taşikardi atakları ve ani ölüm** hastalığın tipik bulgularıdır. Hastalığın ileriki dönemlerinde sağ kalp yetmezliği veya biventriküler yetmezlik (%50 hastada sağ ile beraber sol kalp tutulumu) görülebilir. **Desmozomal proteinler**deki mutasyonlara bağlı olraak geliştiği düşünülmektedir.

Kardiyak MR'ın sağ ventrikül sensitivitesi yüksek olduğu için tanıda birinci basamak tetkiktir.

☑ Gençlerde ani ölüm yapan hastalıklardan biridir. Ani ölüm genelde egzersiz esnasında gözlenir. Elektrokardiyografide **V2-V3 de T negatifliği ve geniş QRS** vardır. Hastaların bir kısmında V1-2-3 de QRS' in son kısmında gecikmiş sağ ventrikül aktivasyonunu gösteren **epsilon dalgası** gözlenebilir. Ani ölüm riski yüksek olanlara koruma amaçlı intrakardiyak defibrilatör (ICD) takılmalıdır. Aritmi yükünü azaltmak için medikal tedavide ilk tercih beta blokörlerdir.

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 yapabilir. Miyokardit yapabilen bazı **ilaçlar;** klozapin, sefalosporinler, antiepileptikler, allopürinol, sülfa bazlı ilaçlar, bazı monoklonal antikorlar (nivolumab, ipilumumab...) ve lityum olarak sıralanabilir. **Kardiyotoksik etki**lerine bağlı sık miyokardit yapan etkenler; alkol, antasiklinler, kokain ve arseniktir.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 71

71. Yirmi iki yaşındaki kadın hasta ekstremitelerde simetrik, ülsere ve eritematöz nodüller nedeniyle polikinliğe başvuruyor. Deri biyopsisinde subkutan yağ doku içerisinde lobüler paternde nekrotizan granülomatöz inflamasyon ve nekrotizan vaskülit bulguları tespit ediliyor.
Bu hasta için <u>en olası</u> tanı aşağıdakilerden hangisidir?

A) Eritema nodosum
B) Lupus paniküliti
C) Weber-Christian hastalığı
D) T hücreli lenfoma
E) Eritema induratum

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

NON-İNFLAMATUVAR BÜLLÖZ HASTALIKLAR

PORFİRİA

- Doğumsal ya da kazanılmış bir grup porfirin metabolizma hastalığıdır.
- Bunlarda deride görülen tablo; **güneş ile artan ürtiker ve veziküllerdir ve skar oluşturmadan da iyileşirler.** Tipik olarak **subepidermal veziküller** ve yüzeyel dermal damarlarda kalınlaşma izlenir.
- Porfirianın diğer anahtar kelimeleri; hekzaklorobenzen ile aktive olmaları, hiperpigmentasyon, hipertrikoza neden olmaları ve nöropati yapmalarıdır.

EPİDERMOLİZİS BÜLLOZA

- Basınç uygulanan alanlar ve travma bölgelerinde vezikül gelişimi ile karakterizedir.
  - **Simpleks tipte:** Epidermis bazal hücre tabakasında dejenerasyon izlenir.
  - **Junktional tipte:** Lamina lusida da kabarcıklanmalar izlenir.
  - **Distrofik tipte:** Lamina densanın altında kabarcıklanma izlenir.

EPİDERMAL EKLERİN HASTALIKLARI

AKNE VULGARİS

- Sık rastlanan, kronik inflamatuvar bir dermatozdur. Tipik olarak adölesan çağda, sıklıkla erkeklerde görülen kıl folliküllerini etkileyen bir tablodur.
- **Etyolojide;** seks hormonları (özellikle androjenler), kortikosteroidler, çevresel etkenler (kömür tozları gibi) veya kıl follikülünün tıkandığı durumlar (pudra kullanımı gibi) vardır.
- Etken genellikle bakteriyel **(Propionibacterium acnes)** lipaz'ın sebaseöz yağları yüksek oranda irritan yağ asitlerine çevirmesi nedenlidir.
- **Tedavide**; antibiyotikler (tetrasiklin gibi) (lipaz aktivitesi kaldırabilirler) ve vitamin A deriveleri (Retinoik asid) kullanılır.
- Makroskopik olarak; non-inflamatuvar akne karakteristik olarak **açık komedonlar** (foliküler papül ile epidermisde siyah keratin tıkaç içerirler) ve **kapalı komedonlar** (folikül papüller ile ortadaki tıkaç epidermisin altındadır bu nedenle görülememektedir) dır.
- Bu folliküller zamanla inflamasyonla rüptüre olurlar. Bu aşamaya **inflamatuvar akne** adı verilir ve eritematöz papül, nodül ve püstüller görünümünde olabilirler.

PANNİKÜLİTLER

- Panniküliter **subkutanöz yağ dokunun inflamasyonudur**, sıklıkla bacaklarda oluşur ve konnektif doku septaları ile ayrılabilirler (septal pannikülit-eritema nodozum) ya da yağ doku lobüllerini etkileyebilir (lobüler pannikülit-eritema induratum), her iki tabloda akut ya da kronik olabilir.

ERİTEMA NODOZUM

- **En sık görülen pannikülit formudur.**
- Tipik olarak akut başlar; ya idiopatiktir ya da spesifik ilaçlar, enfeksiyonlar (β hemolitik streptokok, TBC, sistemik

Temel Bilimler 71. soru
Patoloji Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 395

ERİTEMA İNDURATUM

- Tipik olarak adolesan ve menopozal kadınları etkiler.
- **Etiyolojinin subkutan yağ dokunun primer (küçük orta boy damarların) vasküliti olduğu düşünülmektedir.**
- Zamanla yağ dokuda granülomatöz inflamasyon ve nekroz bir arada izlenir.
- Tüberküloza aşırı duyarlılık cevabı olarak sıklıkla oluşur.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 71

71. Yirmi iki yaşındaki kadın hasta ekstremitelerde simetrik, ülsere ve eritematöz nodüller nedeniyle polikinliğe başvuruyor. Deri biyopsisinde subkutan yağ doku içerisinde lobüler paternde nekrotizan granülomatöz inflamasyon ve nekrotizan vaskülit bulguları tespit ediliyor.
Bu hasta için <u>en olası</u> tanı aşağıdakilerden hangisidir?

A) Eritema nodosum
B) Lupus paniküliti
C) Weber-Christian hastalığı
D) T hücreli lenfoma
E) Eritema induratum

Doğru Cevap:E

ALERJİK KONTAKT DERMATİT

- ☑ Çevresel alerjenlerle temasa bağlı gelişen **gecikmiş tip hipersensitivite** reaksiyonudur.
- ☑ Alerjinin gelişmesi için önceden duyarlanma gerekir.
- ☑ Tipik kliniği egzematöz dermatittir.
- ☑ Erken evrede, genellikle **alerjene temas eden yüzeyle sınırlı** kaşıntılı eritem, ödem ve veziküller görülür.
- ☑ Öyküde **kaşıntı** ve **şişlik** tipiktir.
- ☑ Alerjenle tekrar tekrar karşılaşma, değişen oranlarda hiperkeratozun eşlik ettiği likenifiye eritematöz plakla giden kronik hastalığa yol açar.
- ☑ Eller, ayaklar, yüz ve göz kapakları sık tutulan bölgelerdir.
- ☑ Tanısında **yama testi** kullanılır. ****TUS****
- ☑ Tedavisi alerjenden kaçınmaya dayalıdır.
- ☑ Topikal steroidler kullanılabilir.

PANNİKÜLİTLER

- ☑ Subkutanöz yağ dokusunun inflamasyonudur.

Eritema Nodosum:

- En sık panniküllittir. Akut başlar.
- Ekstansör yüzlerde ve alt bacakta yerleşir.
- Spesifik ilaçlar, enfeksiyonlar (tbc, sistemik mikozlar), sarkoidoz, inflamatuvar bağırsak hastalıkları ve visseral malignitelerde görülebilir.



Eritema Nodosum

Temel Bilimler 71. soru
Küçük Stajlar Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 131

Eritema Induratum:

- Subkutan yağ dokunun primer vaskülitidir.
- Genellikle venöz yetmezlikle ilişkilidir.
- Kronik seyirlidir, ülser ve skar bırakır.

Weber-Christian Hastalığı:

- Tekrarlayıcı febril nodüler pannikülit olarak da bilinir.

Faktisiyöz Pannikülit

- **Travma** veya enjeksiyonu takiben ortaya çıkan yağ dokusu inflamasyonudur.

NUMMULER EGZEMA

Diskoid egzema olarak da bilinir.

- ☑ Etiyolojisi bilinmeyen kronik hastalıktır.
- ☑ Papüller ve papülloveziküller oluşumlar, sızma kabuk ve pullarla birlikte nummular plaklar oluşturmak üzere birleşirler.
- ☑ Üst ekstremiteler, kadınlarda dorsal el yüzü, erkeklerde ise alt ekstremiteler dahil olmak üzere en çok tutulan bölgelerdir.
- ☑ Patolojisinde akut, subakut veya kronik egzema görülebilir.

VİTİLİGO

Genel Bilgiler

- En sık görülen depigmentasyon bozukluğudur. Genel toplumdaki yaygınlığı %0,3 – 0,5 arasındadır.
- Melanositlerin otoimmün mekanizmalarla progressif yıkımı söz konusudur.
- Deri ve bazen kıllarda beyazlaşmanın olduğu pigment içermeyen **iyi sınırlı** maküllerle seyreder. Mukozalar tutulabilir.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 72

72. Aşağıdaki böbrek patolojilerinden hangisinin monoklonal plazma hücre neoplazilerine bağlı gelişmesi en az olasıdır?

A) Bence-Jones nefropati
B) Amiloidozis
C) Hafif zincir birikim hastalığı
D) Nefrokalsinozis
E) Papiller nekroz

Doğru Cevap:E

DERS NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

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

İLGİLİ NOTLAR

Hodgkin Lenfoma	
Klasik tip= CD15 ve CD30 pozitif, CD20 negatif	
• **Nodüler sklerozan:** – **En sık** görülen subtip – **Lakünер** tip Reed Sternberg hücreler – **K=E** – Genellikle **mediyastinal** tutulum – **EBV genellikle negatif** • **Lenfositten zengin:** – Reed Sternberg hücreleri – Erkeklerde sık – EBV %40 pozitif	• **Lenfositten fakir:** – **Pleomorfik tip Reed Sternberg** hücreleri – **HIV** pozitif hastalarda sık – EBV'nin en sık pozitif olduğu alt tip – Çok kötü prognoz • **Mikst sellüler:** – Reed Sternberg hücreleri – EBV %70 pozitif (Dahiliye'ye göre EBV'nin en sık pozitif olduğu alt tip)
Non-klasik Hodgkin lenfoma= CD20 pozitif, CD15 ve CD30 negatif	
• **Nodüler lenfosit predominant** – Lenfohistiyositik tip Reed Sternberg hücreleri (popcorn hücreler) – **EBV negatif** – Çok iyi prognozlu	

Klinik

- En sık **ağrısız lenfadenopati (servikal)** ile gelirler.
- Nodüler sklerozan ve lenfosit predominance tipler **stage 1-2'de** yakalanır ve **sistemik semptomlar eşlik etmez.**
- Lenfosit fakir ve mikst sellüler tipler ise **stage 3-4'te yakalanır** (ileri evre) ve **sistemik semptomlar eşlik eder (Ateş, kilo kaybı, gece terlemesi-B semptomları).** Ayrıca kutanöz anerji de görülebilir. Bu anerjinin nedeni RS hücrelerinin salgıladığı sitokinlerin TH1 hücrelerini baskılamasından kaynaklanmaktadır. Lenfomanın yayılma sırası lenf nodu, dalak, karaciğer ve kemik iliği- diğer dokulardır.
- Sıralı yayılımı sevdiği için **stage bu hastalıkta tedaviyi düzenlemek için NHL ye göre daha önemlidir.** Bu yüzden en önemli prognoz **kriteri hücre tipi değil, stagedir.**
- RT ve KT ile tedavi edilen ilk hastalıktır. RT ve KT'ye sekonder miyelodisplastik sendrom, AML, akciğer kanseri başta olmak üzere NHL, meme kanseri, mide kanseri, sarkom ve melanom gelişebilir.

Plazma Hücre Diskrazileri

- Bu grup hastalıklar immünglobülin yapan hücrelerin monoklonal proliferasyonları ve sonuçta serumda tek homojen immünglobülinin (monoklonal gammopati) veya bunun fragmanlarının artışı ile karakterizedir.
- Bu plazma hücreleri antikor yapacaklarından dolayı antikorlarda protein yapısında olduklarına göre **Russel (intrasitoplazmik) ve Dutcher (intranükleer) cisimleri** bu hastalıklarda izleyebiliriz.

Multiple Miyelom (Plazma Hücreli Miyelom)

- 6. dekad hastalığıdır. **En sık izlenen malign plazma hücre diskrazisidir.**
- Kemik iliğindeki neoplastik plazma hücrelerinin **monoklonal proliferasyonudur** ve genelde tüm iskelet

Temel Bilimler 72. soru
Patoloji Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 167

- Ig ağır zincir monoklonalitesi (M komponenti) olguların **%60'ında IgG'den** oluşur. Bazen plazma hücreleri M komponenti yapmazlar, sadece **hafif zincir** yaparlar (hafif zincir hastalığı). Bu küçük proteinler idrara çıkarlar **(Bence Jones proteinürisi)**. Sıklıkla hem ağır, hem hafif zincir birlikte yapılır. Multiple miyelomda serum M protein (monoklonal Ig) düzeyi 3 gr/dL ve idrar Bence -Jones proteini 6 gr/dL üzerindedir.
- **Mott cell (benekli hücreler)** ve **flame cell (alev hücreleri)** burada görülür.
- Multiple miyelomlarda **hiperkalsemi** tipiktir. **RANKL** uyarılması hiperkalsemiye neden olur. **IL-6**'nın kanda yüksekliği plazma hücrelerinin profilerasyonu için çok önemlidir ve kötü prognoz göstergesidir. Patolojik fraktürler görülebilir.
- **Siklin D** mutasyonu patogenezde önemlidir.
- En az **%50 olguda multifaktöriyel renal yetmezlik gelişir**. M. miyelomda böbrek yetmezliğinin en önemli nedeni **Bence -Jones proteinürisi ve amiloidozdur**. %5-10 olguda amiloidoz gelişir.

- **Smoldering miyelom,** multiple miyelom ile MGUS arasında bir hastalıktır. Kemik iliğinde plazma hücreleri **%10-30 arasındadır.** Serum M protein düzeyi **3 gr/dL üzerindedir** ama hastalar asemptomatiktir.

Soliter Osseöz Plazmasitom

- İskelet sistemi ya da yumuşak dokuda tek lezyon bulunuşu ile karakterizedir. Ekstraosseöz lezyonlar genel olarak üst solunum yolunu (sinüsler, nazofarenks ve larenks) tutar. İyi prognozludur, lokal eksizyon kür sağlar.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 72

72. Aşağıdaki böbrek patolojilerinden hangisinin monoklonal plazma hücre neoplazilerine bağlı gelişmesi <u>en az olasıdır</u>?

A) Bence-Jones nefropati
B) Amiloidozis
C) Hafif zincir birikim hastalığı
D) Nefrokalsinozis
E) Papiller nekroz

Doğru Cevap:E

Buraya da renal papiller nekroz sebeplerini bırakalım. Belki de kendisi bir sonraki TUS'un sorusudur...

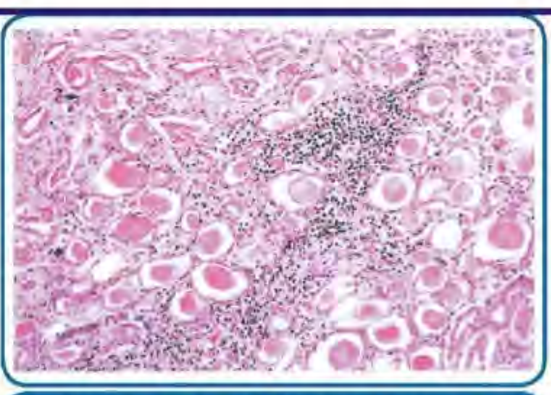
Temel Bilimler 72. soru
Patoloji Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 246

Renal Papiller Nekroz

** **Diabetes mellitus, üriner obstrüksiyon, orak hücreli anemi, analjezikler ve TBC** buna neden olur. Temel mekanizma **hipoksi veya direk toksisitedir.** *COX* inhibitörleri lökotrienlerin artışına neden olarak, diabetes mellitus damarlarda daralmaya neden olarak hasar yapar. Asetaminofen ise direk toksiktir.
** **Diabetes mellitus'ta** çoğu papilla etkilenir ve hepsinde **aynı evrede nekroz** görülür.
** **Analjezik nefropatisi**nde neredeyse tüm papillalar atkilenir ve **hepsi farklı evrede nekroza** sahiptir.
** **Kalsifikasyon** ise **analjezik nefropatisi** ve **obstrüksiyonda** sıktır.
** **Analjezik kullananlarda renal pelvis transizyonel kanser** riski artar.
** Papiller nekroz renal papillaların tepesinde görülür. Patognomonik gros görünümü "piramidlerin tepeye yakın 2/3'ünde keskin sınırlı gri-beyaz-sarı nekroz alanları" izlenmesidir.

Kronik Pyelonefrit (KPN) ve Reflü Nefropati

- Kronik pyelonefrit **obstrüksiyon** veya **reflüye** sekonder ortaya çıkar.
- Böbrekler genellikle **bilateral** ancak **asimetrik** tutulmuştur.
- Skar kaliksleri çeker ve **kalikslerde küntleşme**ye neden olur.
- Genelikle **üst** ve **alt loblar** tutulur.
- Dilate tübüller kolloid silendirle dolar. Buna **tiroidizasyon** denir.
- **FSGS** gelişebilir. FSGS ve proteinüri gelişirse kötü prognozu gösterir.
- Böbrek yüzeyinde lipid yüklü makrofajlar plazma hücreleri ortaya çıkabilir. Bu genellikle Proteus enfeksiyonu ile ilişkilidir. Makroskobik olarak sarı-turuncu renkli görülürler ve RCC ile karışırlar. Buna **ksantogranülomatöz pyelonefrit** denir.



Kronik pyelonefritte tiroidizasyon bulgusu görülmekte

İlaç İle İlişkili İnterstisyel Nefrit

Hipersensitivite Nedenli Nefrit

- İlaca bağlı interstisyel nefrit, akut böbrek hasarının 2. sık nedenidir.
- **Sülfonamidler (ilk bu ilaçta rastlandı)**, penisilinler (metisilin, ampisilin), rifampisin, tiazid grubu diüretikler, NSAİD, allopürinol kullanımından **ortalama 15 gün sonra (2-40 gün)** ortaya çıkar.
- **Ateş, eozinofili (geçici), döküntü, böbrek bulguları** (hematüri, proteinüri, lökositüri **(eozinofil içerir).** Hastaların %50'si akut böbrek yetmezliğine girer (özellikle yaşlılar).
- **Doz ilişkili değildir.**
- **Tip 1 ve tip 4 hipersensitivite olarak kabul edilir.**
- Bazı ilaçlar granülom-dev hücre yapabilir. (Metisilin, tiazid grubu diüretikler).
- **NSAİD haricinde diğer ilaçlar glomerülü tutmaz**. Çünkü NSAİD hem glomerülü (minimal değişiklik, membranöz glomerülonefrit) hem de tübülleri tutar.

Analjezik Nefropatisi

- **Yüksek doz analjezik alanlarda** çoğunlukla **renal papiller nekrozla** beraber tübülointerstisyel nefrit görülür. Çoğunlukla aspirin, parasetamol, fenasetin, kafein, kodein kombinasyonlarının uzun süre kullanımında olur.
- **Morfoloji:** Sarı-kahve nekrotik papillalar görülür. Daha sonra papilla büzüşüp pelvise düşer. Koagülasyon nekrozu morfolojisi görülür. Distrofik kalsifikasyon görülebilir. Nekrotik papillaya açılan tübüllerde atrofi, interstisyel skar ve inflamasyon görülür. **Papilla ve üriner sistem submukozasında karakteristik PAS (+) BM kalınlaşması görülür** (Analjezik mikroanjiyopati).
- En sık klinik bulguları KBY, hipertansiyon ve anemidir. Fenasetin metabolitlerinin eritrositleri hasarlamasından dolayı anemi oluşur. Analjezik alınımının kesilmesi renal fonksiyonu arttırabilir. **Yaşayanlarda renal pelviste transisyonel hücreli karsinoma gelişimi riski artar.**

NSAİD papiller nekroz (akut böbrek yetmezliği), hipersensitivite nedenli tübülointerstisyel nefrit, minimal değişiklik hastalığı ve membranöz glomerülonefrit yapar.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 72

72. Aşağıdaki böbrek patolojilerinden hangisinin monoklonal plazma hücre neoplazilerine bağlı gelişmesi <u>en az olasıdır</u>?

A) Bence-Jones nefropati
B) Amiloidozis
C) Hafif zincir birikim hastalığı
D) Nefrokalsinozis
E) Papiller nekroz

Doğru Cevap:E

Plazma hücre diskrazilerinin sınıflandırılması	
✓ **Premalign monoklonal gammopatiler** • Önemi bilinmeyen monoklonal gammopati (MGUS) (en sık) • Smoldering multipl myelom ✓ **Malign monoklonal gammopatiler** • Multipl myelom (2. en sık) • Plazma hücreli lösemi • POEMS sendromu • Soliter plazmositom • Waldenström makroglobülinemisi	✓ **Ağır zincir hastalıkları (alfa, gamma, mü)** ✓ **Kriyoglobülinemiler (tip 1,2,3)** ✓ **İmmünglobülin hafif zincir amiloidozu**

ÖNEMİ BİLİNMEYEN MONOKLONAL GAMMOPATİ (MGUS)

- **En sık** görülen **monoklonal gammopati**dir.
- **Yaşlı popülasyonda** daha sık görülür.
- **Tanı kriterleri (3 kriter de karşılanmalıdır)**
  - ✓ Kemik iliğinde plazma hücre sayısı **< %10**
  - ✓ Serum monoklonal protein (M protein) **< 3g/dl**
  - ✓ arları) **yok**
- **ström makroglobülinemisine** dönüşebilir.
- ati gelişimi hariç), 6 ayda bir takip gerektirir.

Temel Bilimler 72. soru
Dahiliye Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 041

MULTİPL MYELOM

☑ Kemik iliğinde **plazma hücre artışı** ve bunların ürettiği **monoklonal immünglobülin zincirleri** ile karakterize ve organ hasarlarının geliştiği bir hastalıktır.

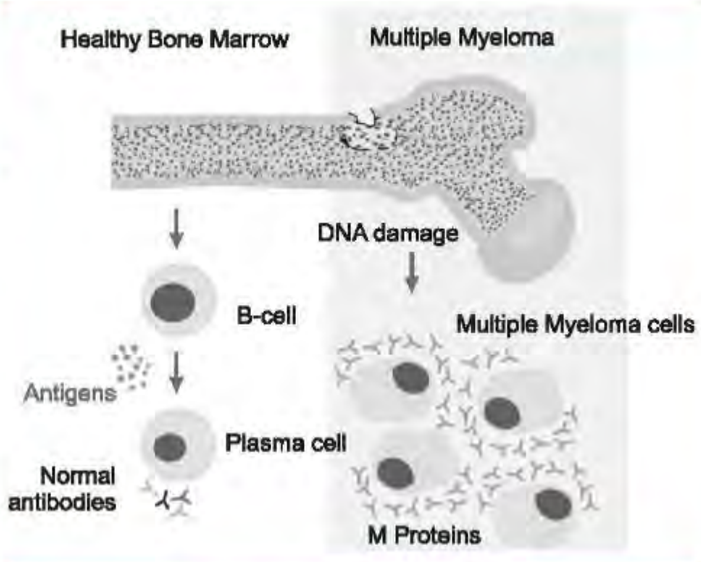
☑ Genellikle **ileri yaş erkeklerde** daha sıktır.

☑ **Patogenez**

- Plazma hücrelerinin çoğalmasından sorumlu major büyüme faktörü **IL-6'**dır.
- Ayrıca **osteoklast aktive edici faktörlere** (RANKL, TNFalfa, IL6 vb) bağlı osteoklastik aktivite artar, osteoblastik aktivite azalır.

☑ **Klinik**

- En sık semptom **kemik ağrısı**dır. Artan osteoklastik aktivite sonucunda kemiklerde **litik lezyonlar, hiperkalsemi, osteoporoz** ve **patolojik fraktürler** gelişir.

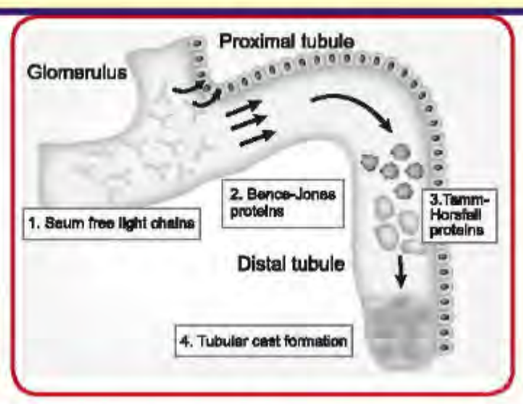


Multipl miyelom patogenezi

Temel Bilimler 72. soru
Dahiliye Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 041

- **Böbrek tutulumu nedenleri:**
  - ✓ İmmünglobülin hafif zincir birikimi **(en sık)**
    - ➢ Cast nefropatisi / miyelom böbreği
  - ✓ Hiperkalsemi (Harrison'a göre en sık)
  - ✓ Fanconi sendromu
  - ✓ Amiloidoz (AL tip) ve buna bağlı nefrotik sendrom
  - ✓ Taşma proteinürisi (Bence-Jones proteinleri)

Multipl miyelomda plazma hücreleri en çok kemik iliği ve kemiği sever, bu sebeple **lenfadenopati ve hepatosplenomegali beklenmez.**



Multiple myelom özelinde böbrek tutulumu bulguları işte karşınızda. Yanlış cevapları tek tek eletiyoruz.
Papiller nekroz ise diğer referansımızda, önemli nedenleri arasında myelom/plazma hücre diskrazileri yok

Orijinal Soru: Temel Bilimler 72

72. Aşağıdaki böbrek patolojilerinden hangisinin monoklonal plazma hücre neoplazilerine bağlı gelişmesi <u>en az olasıdır</u>?

A) Bence-Jones nefropati
B) Amiloidozis
C) Hafif zincir birikim hastalığı
D) Nefrokalsinozis
E) Papiller nekroz

Doğru Cevap:E

Kronik İnterstisyel Nefritin Nedenleri

- İskemi ve glomerülonefritler (en sık)
- Kronik piyelonefrit, vezikoüreteral reflü
- Analjezik nefropatisi
- Kurşun, ağır metaller
- Lityum
- Hiperürisemi
- Hiperkalsemi
- Uzamış ağır hipokalemi
- Sjögren sendromu
- Multipl miyelom
- Orak hücreli anemi
- Aristoloşik asit nefropatisi (Balkan nefropatisi ve Çin bitkisel nefropatisi)
- Radyasyon nefriti
- Kistik böbrek hastalıkları
- Kalsinörin inhibitörleri

☑ Aristolosik asit ve analjezik nefropatisinde uzun dönemde **ürotelyal maligniteye** riski artar.

Temel Bilimler 72. soru
Dahiliye Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 114

Papiller nekrozun önemli nedenleri

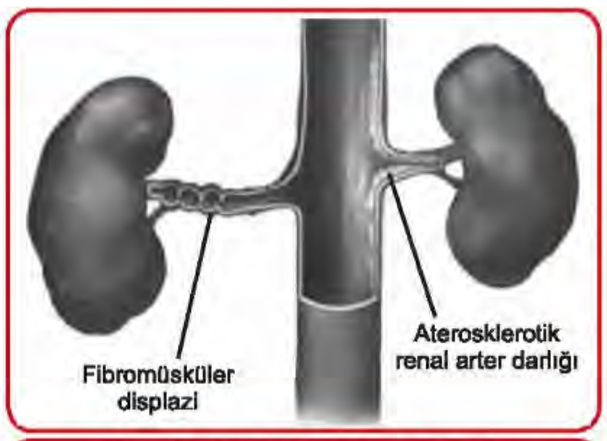
- Analjezik nefropatisi
- Diyabet
- Orak hücreli anemi
- Piyelonefrit

DİĞER RENAL PATOLOJİLER

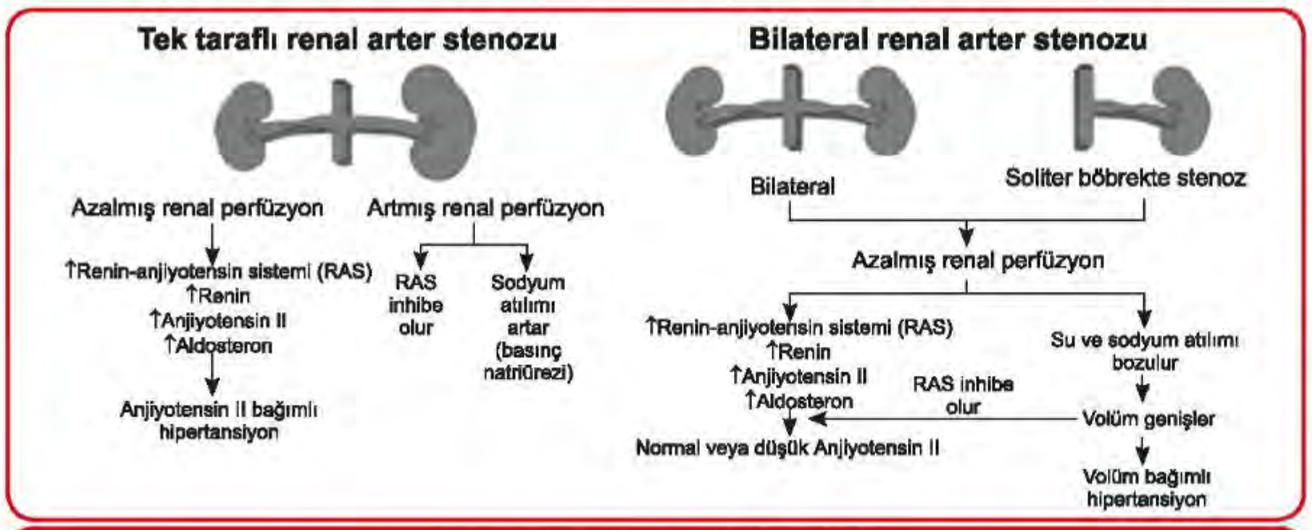
BÖBREĞİN VASKÜLER HASTALIKLARI

Renal Arter Stenozu

- Gençlerde (K>E) en sık neden **fibromüsküler displazi,** yaşlılarda (E>K) ise en sık neden **aterosklerozdur.**
- **Hangi durumlarda renal arter stenozu düşünülür?**
  - ✓ 30-55 yaş aralığı dışında yeni başlayan hipertansiyon
  - ✓ ACE inhibitörü/ARB verilen hipertansif olgularda kreatinin artışı (> %30)
  - ✓ 3 veya daha fazla ilaca yanıt vermeyen dirençli hipertansiyon varlığı
  - ✓ Hipertansiyon ile birlikte metabolik alkaloz ve hipokalemi varlığı
  - ✓ Sol ventrikül normal olmasına rağmen tekrarlayan pulmoner ödem (bu durum darlığın ciddi olduğunu gösterir)
  - ✓ Renal arter trasesi üzerinde üfürüm duyulması
  - ✓ Böbreklerde boyut farkı (tek taraflı darlıkta diğer böbrek kompansatuar büyür)



Renal arter stenozu nedenleri



Renal arter stenozu patofizyolojisi

Orijinal Soru: Temel Bilimler 73

73. Aşağıdakilerden hangisinin vulvanın Human Papilloma Virus (HPV) ilişkili skuamöz lezyonlarının histopatolojik özellikleri arasında <u>yer almaz</u>?

A) Koilositik atipi
B) Eksofitik papiller büyüme
C) Epitelde incelme
D) Tam kat sitolojik atipi
E) Matürasyon kaybı

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.)

WEBER-CHRISTIAN HASTALIĞI

- **Tekrarlayıcı febril nodüler pannikülit** olarak da bilinir. Ön planda çocuk ve erişkinlerin ayaklarını tutan eritematöz plaklar veya nodüllerle karakterizedir.
- Yağ doku içinde lenfohistiositik infiltrasyon ve dev hücreler bulunur.

FAKTİSİYÖZ PANNİKÜLİT

- Travma veya enjeksiyonu takiben ortaya çıkan yağ dokusu inflamasyonudur.

LUPUS ERİTEMATOZUS

- SLE ve DLE olarak iki ayrı tablo izlenir, fakat deri lezyonları benzerdir. SLE'de malar eritem çok karakteristik olarak izlenir, her iki lezyonda da iyi sınırlı, eritematöz, pullanma gösteren plaklar izlenir, üzerlerinde irregüler pigmentasyon ve küçük keratotik tıkaçlar bulunur.
- **Tipik mikroskopi;** dermoepidermal bileşke, perivasküler ve deri ekleri çevrelerinde lenfositik infiltrasyon izlenmesidir. Cilt altı yağ dokuda infiltrasyon izlenirse lupus profundus olarak adlandırılır. Ayrıca bazal tabakada vakuolizasyon, epidermiste atrofi ve hiperkeratoz izlenir.
- **Direkt immünflöresan yöntemle**, dermoepidermal ve dermal-foliküler bileşkelerde **granüler** Ig ve kompleman birikiminin saptanması karakteristiktir **(lupus band testi).**

Temel Bilimler 73. soru
Patoloji Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 396

VERRÜ (WART – SİĞİL)

- Özellikle çocukluk çağı ve adölesanda çok sık görülen lezyonlardır.
- **Etken HPV'dir**. Bulaşma direkt kontakt yoluyladır. Sıklıkla 6 ay – 2 yıl içinde kendiliğinden geçer.
- Birkaç tipi vardır; **en sık görülen tipi verrüka vulgaristir.** Sıklıkla elin dorsal yüzünde görülür. Bunun dışında **verrüka plana** ise sıklıkla yüz ve el sırtında görülür. **Verrüka plantaris** ve **verrüka palmaris** ise avuç içi ve ayak tabanında görülen büyük (1-2 cm) lezyonlardır.
- **Kondüloma aküminata** (veneral wart) penis, kadın genital, üretra ve perianal bölgede izlenir.
- Hepsinde tipik histoloji papillomatöz epidermal hiperplazi ve **koilositozdur** (perinükleer yerleşimli sitoplazmik halolar). Kondanse keratohyalen granülleri içerirler.

MOLLUSCUM CONTAGİOSUM

- Direkt kontakt ile bulaşan, **poxvirüslerin** neden olduğu, sık görülen self limited bir hastalıktır. Kaşıntılı, sert, pembe renkte, 0.2-2 cm boyda papiller yapılardır, en sık gövdede ve anogenital bölgede izlenir.
- Mikroskopide verrüköz epidermal hiperplazi ile patognomonik bulgu olan stratum granülosum veya stratum korneum da büyük eozinofilik sitoplazmik inklüzyonlar **(molluskum cisimleri)** izlenir.
- **Göbekli papüller izlenir.**

İMPETİGO

- Streptokok veya stafilokokların deri lezyonlarıdır. Genellikle üzerlerinde sarı kurut saptanır.

YÜZEYEL MANTAR İNFEKSİYONLARI

- Mantarlar patoloji preperatlarında PAS, gümüş ve Gomori boyası ile görülebilirler.
- Tinea capitis, Tinia barbae, Tinea corporis, Tinea cruris, Tinea pedis, onikomikoz, Tinea versicolor gibi mantar hastalıklarına neden olabilirler. Bu enfeksiyonlardaki mantarların hepsi stratum corneumda bulunurlar.
- Tanı kültür ve kazıntıların mikroskobik incelemesiyle yapılır **(%10 KOH).**

İLGİLİ NOTLAR

Çok basit bir yorum. HPV papillomları patolojik hiperplazi örneği. Hiperplazi ise hücre sayısında artma. Sizce hücre sayısı artan bir dokuda incelme görülür mü ? Bu tarz olumsuz kök kullanılan sorularda bariz bir hata aramak en pratik hareket olacaktır.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 73

73. Aşağıdakilerden hangisinin vulvanın Human Papilloma Virus (HPV) ilişkili skuamöz lezyonlarının histopatolojik özellikleri arasında <u>yer almaz</u>?

A) Koilositik atipi
B) Eksofitik papiller büyüme
C) Epitelde incelme
D) Tam kat sitolojik atipi
E) Matürasyon kaybı

Doğru Cevap:C

PATOLOJİK KALSİFİKASYONLAR

DİSTROFİK KALSİFİKASYON

- **Serum kalsiyumu** normal **olduğu halde** nekrotik, hasarlı, kronik iltihaplı, skarlı ve tümöral dokularda **kalsiyum birikmesidir.**

METASTATİK KALSİFİKASYON

- **Hiperkalsemik** kişilerde histolojik olarak **normal** dokulara kalsiyum çökmesidir. Özellikle damarlarda, böbrekte, akciğer ve mide mukozasında interstisyel dokuyu **(en sık)** tutar.

Distrofik Kalsifikasyon	Metastatik Kalsifikasyon
• Aterosklerozda damar duvarında • Pankreatitte yağ nekrozunda • Tüberküloz granülomlarında • Psammom cisimcikleri (prolaktinoma, papiller tiroid karsinomu, papiller renal hücreli karsinom, seröz over tümörü menenjiom) • Diğer tümöral kalsifikasyonlar	• Primer hiperparatiroidizm (en sık sebebi paratiroid adenomu) • Sekonder hiperparatiroidizm (böbrek yetmezliği; fosfor yüksekliği nedeniyle hiperparatiroidizm olur) • İmmobilizasyon, kemiğin Paget hastalığı gibi kemikten kalsiyum salınımının arttığı durumlar • Kemiğe metastaz yapan bazı tümörler • Multiple miyelom • Ektopik PTH üretimi (akciğer skuamöz, renal hücreli kanser) • Sarkoidoz **(D vitamini prekürsörleri artar)** • Süt - alkali sendromuna yol açan maddelerin alınımı

HÜCRESEL ADAPTASYON MEKANİZMALARI

1- HİPERPLAZİ

- Hiperplazi organ ve dokularda **hücrelerin sayısında bir artıştır.**
- Epitelyal, hematopoetik ve bağ dokusu gibi bölünebilme kabiliyeti olan hücrelerde olur.
- Fizyolojik ve patolojik olarak görülebilir.
- **Fizyolojik hiperplazi, hormonal hiperplazi** (gebelikte ve pubertede meme dokusunda görülen glandüler epitelin

Temel Bilimler 73. soru
Patoloji Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 010

- **Patolojik hiperplazi**, hormonların ya da büyüme faktörlerinin **uzun süreli uyarımından** sonra oluşur. Endometriumda östrojen ve progesteron arasındaki dengenin **östrojen lehine** bozulması **patolojik endometriyal hiperplaziye** ve anormal menstrüel kanamaya neden olur. **Benign prostat hiperplazisi** ve **derideki papillomla**rda hiperplazi örneğidir.
- **Human papillomavirus (HPV)** enfekte keratinositleri **EGFR artışı** yolağıyla hiperplaziye uğratır.

2- HİPERTROFİ

- **Organellerin sayısında ve hücre boyutunda artışla** giden, hücre sayısında artış görülmeyen büyümedir. **Hücre içinde protein artar.**
- Hipertrofi, fizyolojik ya da patolojik olarak görülebilir.
- **Fizyolojik hipertrofi**, hamilelik esnasında uterusta östrojen etkisi ile **düz kas hipertrofisi ve düz kas hiperplazisi** şeklinde görülebilir. Kalpte ve iskelet kaslarında bulunan çizgili kas hücrelerinde sadece **hipertrofi** görülür, çünkü bu iki hücre tipinin **bölünme yeteneği yoktur.**
- İskelet kas hipertrofisinin **en sık** nedeni artmış iş yüküdür.
- **Patolojik hipertrofi,** sistemik hipertansiyon ya da aort kapak hastalıklarında sol ventrikül miyokardında görülür.
- Hipertrofide hücresel büyümeyi asıl sağlayan değişim, organel **(özellikle granüllü endoplazmik retikulum)** sayısında artıştır. Yani hücre içi **protein sentez artışı**dır.
- Bazı **organellerde** ise **selektif hipertrofi** olabilir (barbitürat kullanımında karaciğer düz endoplazmik retikulumunda).
- Kardiyak hipertrofide özellikle ANF (atriyal natriüretik faktör) artışı sorumludur.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 73

73. Aşağıdakilerden hangisinin vulvanın Human Papilloma Virus (HPV) ilişkili skuamöz lezyonlarının histopatolojik özellikleri arasında <u>yer almaz</u>?

A) Koilositik atipi
B) Eksofitik papiller büyüme
C) Epitelde incelme
D) Tam kat sitolojik atipi
E) Matürasyon kaybı

Doğru Cevap:C

Tinea (pitriazis) versicolor:

- ✓ Etken **Malassezia furfur'dur** **TUS** (Pitrosporum orbiculare).
- ✓ Normal deri florasında yer alır. En sık yerleşim yeri gövdedir.
- ✓ **Talaş (yonga) belirtisi (+)'tir. Bulaşmaz.**
- ✓ **Wood ışığında hipopigmente sarı yeşil floresan verir.**



Tinea versicolor

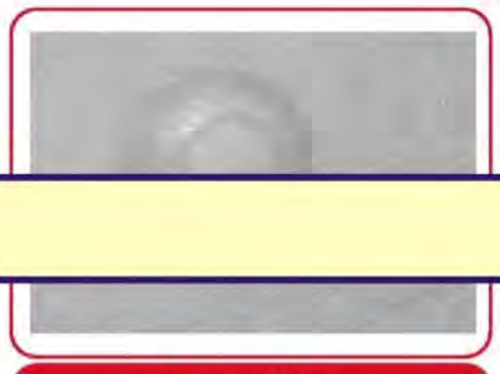
DERİNİN VİRAL HASTALIKLARI

Herpes Zoster (Zona, Gece Yaniği):

- Spinal sinir gangliyonlarında latent kalan Varicella zoster virüs enfeksiyonu ile oluşur.
- Trigeminal sinir gangliyonunun tutulumu en sık görülen formdur.
- Hastadan hastaya bulaşmaz.
- Spinal gangliyonun dermatomunda oluşan ağrılı vezikülobüllöz lezyonlarla karakterizedir.
- Hızlı tanısında **TZANCK testi** **TUSX2** kullanılır.

Molluscum Contagiosum:

- Etken **Poksvirüstür.****TUSX2****
- Üstünde bir tıkaç bulunan göbekli papüller tipiktir.



M. contagiosum

Temel Bilimler 73. soru
Küçük Stajlar Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 119

Verrü (Wart – Siğil)

- **Etken HPV'dir.** (özellikle tip 6-11) Bulaşma direkt **kontakt** yoluyladır. Sıklıkla 6 ay – 2 yıl içinde kendiliğinden geçer.
- Birkaç tipi vardır; en sık görülen tipi **verrüka vulgaristir.** Sıklıkla elin dorsal yüzünde görülür. Bunun dışında **verrüka plana** ise sıklıkla yüz ve el sırtında görülür. **Verrüka plantaris** ve **verrüka palmaris** ise avuç içi ve ayak tabanında görülen büyük (1-2 cm) lezyonlardır.
- **Kondüloma aküminata** penis, kadın genital, üretra ve perianal bölgede izlenir.
- Hepsinde tipik histoloji papillomatöz epidermal hiperplazi ve **koilositozdur** (perinükleer yerleşimli sitoplazmik halolar).

CİNSEL YOL İLE BULAŞAN HASTALIKLAR

Sifiliz

- Etken **Treponema pallidum'dur.**
- İnkübasyon süresi ortalama 21 gündür.
- İlk bulgu ağrısız bir papüldür **(şankr).**

Akkiz Sifiliz:

Primer Sifiliz:

- ✓ Şankr çıktıktan 10 gün sonra LAP oluşur.
- ✓ Sifiliz serolojik testleri şankrdan 15 gün sonra pozitifleşir.
- ✓ Bu evreye seronegatif dönem denir.
- ✓ Şankr ve LAP kendiliğinden 1-2 ay içinde geçer.

Sekonder Sifiliz:

- ✓ Primerden 2 ay sonra oluşur.
- ✓ Bulaştırıcılığın en yüksek olduğu evredir.

Çok basit bir yorum. HPV papillomları patolojik hiperplazi örneği. Hiperplazi ise hücre sayısında artma. Sizce hücre sayısı artan bir dokuda incelme görülür mü ? Bu tarz olumsuz kök kullanılan sorularda bariz bir hata aramak en pratik hareket olacaktır.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 74

74. Meme kanseri gelişiminde rol alan risk faktörlerinden hangisi diğerlerinden daha fazla rölatif riske sahiptir?

A) Erken menarş
B) Birinci derece akrabasında meme kanseri olması
C) Ekzojen hormon tedavisi
D) Postmenopozal obezite
E) Nulliparite

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

Filloides Tümör

- Fibroadenomdan daha nadir görülür. Fibroadenoma benzer ama ondan gelişmez.
  - o Daha ileri yaşlarda (6. dekat) görülür.
  - o Daha büyüktürler.
  - o 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 ve RARA gen mutasyonu** izlenebilir, **malign** olanlara ise **TERT mutasyonu** gibi ek mutasyonlar eklenir.

Benign Stromal Lezyonlar

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

Malign Stromal Tümörler

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

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

MEME KANSERLERİ

- **Meme kanseri kadında melanotik olmayan deri kanseri dışında en sık görülen malign tümördür.** Kadınlarda ölüme yol açma olasılığı yüksektir. Hastaların 1/3'ü tümörü nedeniyle ölür.

Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri

Temel Bilimler 74. soru
Patoloji Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 337

A) Riski >4 kat artıran faktörler
- Kadın cinsiyet
- İleri yaş
- Yüksek dansiteli meme
- Geçmiş meme kanseri öyküsü
- **Yüksek penetranslı** germline mutasyon varlığı
- **Birden fazla** 1. derece akraba, genç yaşta ve multipl kanser soygeçmişi varlığı (kuvvetli aile öyküsü)

B) Riski 2-4 kat artıran faktörler
- **Bir tane** birinci derece akrabada kanser varlığı
- **Orta penetranslı** germline mutasyon varlığı
- **Genç yaşta** toraks bölgesine yüksek doz radyoterapi öyküsü

Sorumlu Risk Faktörleri

C) Riski 1-2 kat artıran faktörler
Bu gruptaki risk faktörlerinin ortak paydası **artmış östrojen düzeyidir.
- **Erken** menarş
- **Geç** menapoz
- İlk gebeliğin **geç yaşta** olması
- Hiç doğum yapmama
- Emzirmeme
- Eksojen östrojen kullanımı
- Postmenapozal obezite
- Yüksek alkol tüketimi
- Fiziksel inaktivite

Orijinal Soru: Temel Bilimler 75

75. Giderek artan egzersiz intoleransı yakınmasıyla doktora başvuran 44 yaşındaki erkek hastanın fizik muayenesinde ekstremitelerde motor kuvvet 4/5 olarak saptanıyor. Bacaklarında gode bırakan ödem, akciğer grafisinde ise kardiyomegali, pulmoner ödem ve plevral efüzyon görülüyor. Çizgili kas biyopsisinin mikroskopik incelemesinde değişik çapta Kas fibrilleri ve bağ dokusu artışı izleniyor. Anti-distrofin antikoru ile yapılan immunohistokimyasal boyamada soluk boyanma gözleniyor.
Bu hasta için <u>en olası</u> tanı aşağıdakilerden hangisidir?

A) Amyotrofik lateral skleroz
B) Myastenia gravis
C) Becker musküler distrofisi
D) Polimiyozit
E) Werdnig-Hoffmann hastalığı

Doğru Cevap:C

DERS NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

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

Temel Bilimler 75. soru
Patoloji Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 371

- **X'e Bağlı Musküler Distrofiler (Duchenne ve Becker Musküler Distrofi):**
  - **Duchenne musküler distrofi en sık** görülen ve **en kötü** prognoza sahip kas distrofisidir. 5 yaş civarında bulgu verip 10 yaş civarında tekerlekli sandalyeye mahkum olurlar.
  - **DMD geni Xp21** bölgesinde bulunan ve **distrofin** proteinini kodlayan bir gendir. Kızlar taşıyıcı, erkekler hasta olurlar. Taşıyıcı kızlarda asemptomatik kreatinin kinaz yüksekliği ve kas biyopsilerinde minimal değişiklik izlenir. Taşıyıcı kızlarda ve erkeklerde dilate kardiyomiyopati gelişme riski vardır.
  - **Distrofin sarkolemmal membranı, aktine bağlar (hücre iskelet proteini) ve kas kontraksiyonu sürecinde miyofibrillerin ve hücre membranının mekanik stabilitesini sağlar.**
  - **DMD'de distrofin proteini yoktur. Western blot testi tanı koydurur.**
  - **Morfolojide** kas liflerinde dejenerasyon, nekroz, kas liflerinin fagositozu, kas fibrillerinde rejenerasyon, dejenerasyon, **nükleer internalizasyonda artış** ve endomisyal bağ doku artışı vardır. **En son dönemde kasların yerini yağ ve bağ dokusu alır (psödohipertrofi).**
  - Klinikte yürümede gecikme, kaslarda psödohipertrofi, kalp yetmezliği, aritmi, mental retardasyon, solunum yetmezliği vardır. Gen tadavisi uygulanabilir.
  - **Becker musküler distrofide** distrofin proteini azalmıştır. Yaşam süresi etkilenmez. Bazı olgularda kardiyak sorunlar olabilir.
- **Limb Girdle Musküler Distrofi:**
  - OD ve OR geçişli formları vardır. Bazı olgularda **sarkoglikan protein kompleksi** bozuktur. Özellikle proksimal kas gruplarında güçsüzlük ile karakterizedir. Proteaz calpain 3 ve lamin A/C genleri de defektif olabilir.
- **Miyotonik Distrofi:**
  - **OD geçer, CTG trinükleotit tekrarı** vardır.
  - Her jenerasyonda tekrar artarak ilerler ve klinik ağırlaşır. Buna **anticipation (tahmin)** denir.
  - Morfolojide **ring fiberler** görülür.
  - **Klinik**te kas güçsüzlüğü, yüz kaslarında atrofiye sekonder **tipik yüz görünümü**, **katarakt**, frontal kellik, gonadal atrofi, demans ve kardiyomiyopati vardır.
  - **Normal kas gevşemesi için gerekli olan klor kanalı olan CLC1 defekti vardır.**
- **Emery-Dreifuss Musküler Distrofisi:** Nükleer lamina proteinlerini kodlayan genlerde mutasyon vardır. Yavaş progressif humeroperoneal güçsüzlük, kardiyomiyopati ve erken kontraktürler ile karakterizedir.
- **Fasioskapulohumeral Distrofi:** Omuz kuşağı ve fasiyal kaslarda belirgin güçsüzlük ile ilişkilidir. OD geçer. DUX4 overekspresyonu içerir.
- **Ullrich Konjenital Musküler Distrofi (Kollajen VI Alfa Genleri) ve Merosin Eksikliği:** Ekstrasellüler matriksi çevreleyen miyofibril defekti vardır.
- **Alfa-Distroglikan Mutasyonu:** Ekstrasellüler matriks reseptörlerinde anormallikler mevcuttur.

İYON KANAL MİYOPATİLERİ (KANALOPATİLER)

- Miyotoni ve/veya hipotonik paralizi (egzersiz, soğuk veya karbonhidratlı yiyeceklerle tetiklenebilir) ile karakterize hastalıklardır.
- **OD geçerler. Hipotoni veya hipertoni ile sonuçlanabilir.**
- Hipotonik varyantları artmış, azalmış veya normal serum potasyum seviyelerine göre adlandırılırlar. **(Hiperkalemik/hipokalemik/normokalemik periyodik paralizi)**
- **Patogenez: Hiperkalemik periyodik paralizi**de iskelet kasında **sodyum kanallarını kodlayan gen (SCN4A)** mutasyona uğramıştır. Bu kanal kontraksiyonda sodyumun kas içine girişini sağlar.
- **Hipokalemik periyodik paralizide voltaj bağımlı L-tipi kalsiyum kanalları bozuktur.**
- **Malign hipertermi** ise taşikardi, taşipne, kas spazmı ve hiperpreksi ile karakterize bir tablodur. Bu hastalıkta klinik **halojenli inhalasyon anestetik maddeler ve süksinil kolin** verilmesiyle ortaya çıkar.
  - Bu hastalık herediter kas hastalıkları, metabolik miyopatisi olanlarda daha sıktır.
  - **Özellikle L tipi voltaj bağımlı kalsiyum kanalı, özelliklede Riyanodin reseptörü mutanttır.** Mutant reseptör kalsiyumun sarkoplazmadan salınımına ve semptomlara neden olur.

İLGİLİ NOTLAR

Vakamızda antidistrofin antikoru ile yapılan işlem sonrası soluk boyanma aslında distrofinin olmadığını gösterir. Çünkü distrofin (antijen), antidistrofin (antikoru) birbirine bağlanarak tepkime verir. Zaten immünohistokimyasal boyamanın da temel mantığı budur.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 75

75. Giderek artan egzersiz intoleransı yakınmasıyla doktora başvuran 44 yaşındaki erkek hastanın fizik muayenesinde ekstremitelerde motor kuvvet 4/5 olarak saptanıyor. Bacaklarında gode bırakan ödem, akciğer grafisinde ise kardiyomegali, pulmoner ödem ve plevral efüzyon görülüyor. Çizgili kas biyopsisinin mikroskopik incelemesinde değişik çapta Kas fibrilleri ve bağ dokusu artışı izleniyor. Anti-distrofin antikoru ile yapılan immunohistokimyasal boyamada soluk boyanma gözleniyor.
Bu hasta için <u>en olası</u> tanı aşağıdakilerden hangisidir?

A) Amyotrofik lateral skleroz
B) Myastenia gravis
C) Becker musküler distrofisi
D) Polimiyozit
E) Werdnig-Hoffmann hastalığı

Doğru Cevap:C

Pediatri notumuzda net olarak yazmışız ki Duchenn ile aynı fakat 40-50 yaşına kadar yaşayabilir, kas biyopsisi yazılmış daha ne olsun :)

- Bazı hastalar 7 yaşında tekerlekli sandayeye bağımlı hale gelirken çoğu hasta **10 yaşına kadar** yürüyebilir. Fizyoterapi ve bazı küçük cerrahi işlemlerle (aşil tendonunun uzatılması) bazı hastalar 12 yaşına kadar yürüyebilir. Tekerlekli sandalyeye bağımlılık sonrası çoğu vakada hızla **skolyoz** gelişir.
- Genellikle 18-20 yaşında ölüm gerçekleşir. Uyku sırasında solunum yetmezliği, kalp yetmezliği, pnömoni ve aspirasyon ölümün sık nedenleridir. %80 olgu, solunum yetmezliğinden, %20 olgu kalp yetmezliğinden ölür.
- Trendelenburg /ördekvari/ lordotik yürüyüş görülür.
- Yürümede gecikme, düşme, parmak ucunda yürüme, koşma ya da düzgün yürümede zorlanma, gelişim geriliği sık başvuru şekliyken nadir olarak anestezi sonrası malign hipertermi ile de başvurabilirler.
- **Baldır kaslarında psödohipertrofi** vardır. Baldırdan sonra en sık hipertrofi **dilde** daha sonrada önkolda görülür. Dilde fasikülasyon yoktur.
- Kaslardaki dejeneratif ve fibrotik değişiklikler ağrısızdır, miyalji ve kas spasmı görülmez.
- Solunum kasları etkilenmesine bağlı olarak tekrarlayan akciğer infeksiyonları
- Anal ve üretral sfinkter kas zayıflığına bağlı inkontinans
- Dizde, omuzda, ayak bileklerinde **kontraktürler**
- Dizde **derin tendon refleksleri** 6 yaşına kadar alınabilir. Ciddi ayak bileği kontraktürleri olmadığı sürece ayak bileği DTR'leri son döneme kadar korunur.
- **Kardiyomiyopati,** özellikle dilate kardiyomiyopati eşlik eder. Taşikardi ve miyokardiyal yetmezlik ile presente olur. İskelet kası güçsüzlüğü ile korelasyon göstermez. Bazı hastalar erken yaşta ciddi kardiyomiyopati nedeniyle kaybedilirken çoğu hastada terminal döneme kadar kardiyomiyopati iyi tolere edilir. Sol ventrikülün **posterobasalinde fibrozis** görülmesi karakteristiktir. **EKG'de** sağ ventrikül hakimiyeti gösteren R dalgası, R/S oranında artış, D1, aVL ve V5-6'da derin Q dalgalarının görülmesidir.
- Gastrointestinal sistemin düz kası da minör düzeyde etkilenebilir.
- **Mental retardasyon:** Distrofinin beyin ve retinada da sentezi vardır. Duchenne musküler distrofide entellektüel etkilenme her hastada olabilir. Fakat olguların sadece %20-30'unda IQ 70'in altındadır. Çok nadiren de ağır mental retardasyon olabilir.
- Epilepsi genel popülasyona göre bir miktar daha sık görülür.

Tanı

Temel Bilimler 75. soru
Pediatri Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 187

- **Kas biyopsisi:** Endomisyal **bağ dokusu proliferasyonu,** parçalanmış dejeneratif ve rejeneratif miyofibriller, mononükleer inflamatuar hücre infiltrasyonu ve kas fibrilleri **nekroz** alanları, hala fonksiyonel olan kas fibrillerinde yapısal değişiklikler ve bir çok dens fiberler.

- Kas MR'ı ile psödohipertrofi, kardiyak MR ile de kardiyak fibrozis gösterilebilir.
- EMG tanı için gerekli değildir. Miyopatik potansiyelleri gösterir.
- Artık genetik yöntemlerin gelişmesi nedeniyle şüphe duyulan hastalardan öncelikle genetik tetkik göndermek eğer anlamlı mutasyon saptanamazsa kas biyopsisi yapılması önerilmektedir. %30 hastada PCR da anormallik bulunamamasına rağmen kas biyopsisinde spesifik bulgular görülür.
- **DMD ile BMD ayırımı esas olarak distrofin analizi ile yapılabilir.** Distrofin proteininin amino terminal ucu aktine, karboksil ucu ise sarkolemmaya bağlıdır. Karboksil ucundaki bağlanma problemlerine bağlı gelişen hastalıkta klinik seyrin daha ağır olduğu görülmüştür.
- Klinik gidişi yavaşlatmak için Prednisolon tedavisine hastalar yürüyebilir dönemdeyken başlanması önerilir. Drisapersen ve eteplirsen gibi distrofin proteininin potansiyel fonksiyonunu gören protein sentezini sağlayan

Temel Bilimler 75. soru
Pediatri Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 187

BECKER MUSKÜLER DİSTROFİ

- Becker musküler distrofi, Duchenne distrofi ile temel olarak aynı hastalık **klinik olarak daha hafiftir, daha geç başlar (5-7 yaş) ve yaşam sü**
- **X'e bağlı geçiş gösterir.**
- Patofizyoloji Duchenne ile aynı, ancak başlangıç daha geç, seyir daha yavaş, ortalama ömrün daha uzun (40-50 yaş) olması ile Duchenne'den ayırt edilir.
- **Distrofin sentezi olmasına rağmen, defektiftir.**

Temel Bilimler 75. soru
Pediatri Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 187

Orijinal Soru: Temel Bilimler 75

75. Giderek artan egzersiz intoleransı yakınmasıyla doktora başvuran 44 yaşındaki erkek hastanın fizik muayenesinde ekstremitelerde motor kuvvet 4/5 olarak saptanıyor. Bacaklarında gode bırakan ödem, akciğer grafisinde ise kardiyomegali, pulmoner ödem ve plevral efüzyon görülüyor. Çizgili kas biyopsisinin mikroskopik incelemesinde değişik çapta Kas fibrilleri ve bağ dokusu artışı izleniyor. Anti-distrofin antikoru ile yapılan immunohistokimyasal boyamada soluk boyanma gözleniyor.
Bu hasta için <u>en olası</u> tanı aşağıdakilerden hangisidir?

A) Amyotrofik lateral skleroz
B) Myastenia gravis
C) Becker musküler distrofisi
D) Polimiyozit
E) Werdnig-Hoffmann hastalığı

Doğru Cevap:C

NÖROMUSKÜLER BİLEŞKE HASTALIKLARI

MYASTENİA GRAVİS

- İmmün aracılı nöromusküler blokajın neden olduğu bir hastalıktır. Sporadiktir. Motor plakta asetilkolin (Ach) reseptör proteinine karşı antikor gelişmiştir. Genç erişkin kadınlarda (20-30 yaş) daha sıktır.
- Solunum kaslarının tutulması sonucunda solunum yetmezliğinden ölürler. Hastalık kendini çeşitli yaşlarda gösterebilir.

Neonatal miyasteni:

- Miyastenia gravisli annedeki antikorların, transplasental olarak fetusa geçmesi sonucu ortaya çıkar. Semptomlar yaşamın ilk saatlerinde başlar. Emmede zayıflık, yaygın kuvvet azlığı, moro refleksinin alınamaması, pitozis, solunum yetmezliği gibi bulguları vardır. **Antikorların kandan temizlenmesi ile 1-4 haftada düzelir.**

Konjenital miyasteni:

- Bu formunda hasta serumunda, **anti-asetilkolin reseptör antikorları gösterilemez.** Esas olarak ekstraoküler ve yüz kaslarında güçsüzlük görülür. Çocukluk çağında başlayanlarda pitozis genellikle ilk semptomdur. Solunum güçlükleri ve gövde kas zayıflığı onu takip eder. **Hastalık hayat boyu devam eder.**
- Hastalık **presinaptik** (kolin asetiltransferaz defekti, Lambert-Eaton myastanik sendrom benzeri hastalık), **sinaptik** (asetilkolin esteraz defekti) ve **postsinaptik** (primer asetilkolin reseptör defekti, yavaş-hızlı ve sodyum kanal defektleri, Dok7 mutasyonu) olarak ortaya çıkabilir. **Asetilkolin esteraz defektinde, yavaş kanal defektinde ve Dok7 mutasyonunda asetilkolin esteraz inhibitörü verilmesi hastalığı kötüleştirir.**
- En sık görülen tipi postsinaptik grupta bulunan Primer AChR eksikliği'dir.

Juvenil miyasteni:

- Bu tip, erişkin tipine benzerdir. **Sadece yaşamın ilk on yılının sonunda veya ikinci on yılında görülmesi açısından farklıdır.**

Klinik bulgular

- Miyastenia graviste **pitozis ve ekstraoküler kas güçsüzlüğü en erken ve en belli başlı** bulgulardır. Hastalar erken yorulur. Tekrarlayan hareketlerde kuvvetin giderek azaldığından şikayet ederler. Günün ilerleyen saatlerinde pitozis ortaya çıkar. Nazolabial olukların silik ve ağız köşesinin düşük olması nedeniyle yüzde **"miyopatik ifade"** vardır. Diplopi, disfaji ve disartri sık gözlenir. İlerlemiş vakalarda hastalar konuşmak için elleriyle çenelerine destek sağlarlar. **Proksimal kaslarda güçsüzlük daha fazladır.** Bu yüzden merdiven çıkmak, sandalyeden kalkmak, ellerini havaya kaldırmak gibi hareketlerde daha fazla güçlük çekerler.
- Prepubertal hastalarda sadece oküler bulgular varken postpubertal hastalarda jeneralize semptomların görülmesi

Temel Bilimler 75. soru
Pediatri Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 191

Tanı

- Miyastenia Gravis'de elektromiyografi **(EMG)**, kas biyopsisinden daha özgün tanı koydurucudur. **Tekrarlayıcı sinir uyarımına azalan yanıt** görülür. Motor sinir ileti hızı normal kalır.
- Miyastenia gravis için klinik bir test, kısa etkili bir kolinesteraz inhibitörünün genellikle de IV **edrofonyum kloridin** verilmesidir. Edrofonyum klor verilince pitozis ve oftalmopleji, birkaç saniye içinde düzelir ve diğer kaslarda yorulma azalır. Edrofonyumun <2 yaş bebeklerde kullanılması önerilmez. 2 yaşından küçük hastalarda test prostigmin

Temel Bilimler 75. soru
Pediatri Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 191

- Plazmada anti-Ach antikorları bakılabilir ancak her zaman gösterilmez. Miyastenia graviste serum kreatin kinaz (CK) düzeyleri normaldir. Kalp tutulumu yoktur, EKG bulguları normaldir.

Tedavi

- **Pridostigmin** ve **neostigmin**
- Kortikosteroid
- **İntravenöz immünoglobulin (IVIG)**
- Plazmaferez ve timektomiden bazı hastalar yarar görmüştür.
- Timektomi en çok serumda yüksek titre anti-Ach reseptör antikorları bulunanlarda ve semptomların süresi <2 yıl olanlarda etkilidir. Konjenital veya ailesel miyastenia gravis olanlarda etkisizdir.

Miyastenia da kas biyopsisi bulguları beklenmez ayrıca kalp tutulumu da beklenmez. Notumuzda açık ve net

Orijinal Soru: Temel Bilimler 75

75. Giderek artan egzersiz intoleransı yakınmasıyla doktora başvuran 44 yaşındaki erkek hastanın fizik muayenesinde ekstremitelerde motor kuvvet 4/5 olarak saptanıyor. Bacaklarında gode bırakan ödem, akciğer grafisinde ise kardiyomegali, pulmoner ödem ve plevral efüzyon görülüyor. Çizgili kas biyopsisinin mikroskopik incelemesinde değişik çapta Kas fibrilleri ve bağ dokusu artışı izleniyor. Anti-distrofin antikoru ile yapılan immunohistokimyasal boyamada soluk boyanma gözleniyor.
Bu hasta için <u>en olası</u> tanı aşağıdakilerden hangisidir?

A) Amyotrofik lateral skleroz
B) Myastenia gravis
C) Becker musküler distrofisi
D) Polimiyozit
E) Werdnig-Hoffmann hastalığı

Doğru Cevap:C

Werdnig-Hoffmann hastalığı 6-12. aydan itibaren bulgu verir ve 40 lı yaşlara ulaşamazlar.

- **EMG'de** düzenli spontan motor ünit aktivitesi vardır. Sinir ileti hızı normal olması motor nöropatiyi ekarte ettirir.
- **Kas biyopsisinde** tip 1 ve tip 2 kas fibrillerinde grup atrofisi görülür. **Glikojen ve lipid depolanması yoktur.** Başlangıç yaşı ve kas fonksiyonlarındaki kaybın derecesine göre hastalık tiplere ayrılır.
- Tedavisi genellikle destekleyici tedavidir. **Nusinersen** isimli ilacın intratekal uygulanmasıyla, Risdiplam'ın ise oral olarak verilmesiyle SMN2 aktivitesinin arttırılması ve hastalığın progresyonunun yavaşlatılması hedeflenmektedir. Zolgensma tedavisi ise adenovirüs ilişkili bir gen tedavisidir. SMN1 genini nöronlara taşıyan bri vektör sayesinde tek bir tedavi ile hastalığın prognozunun tamamen iyileştirilebileceği düşünülmektedir. Tedavinin başarılı olduğu hastalar vardır. Bu tedavilerin hepsi hem çok pahalı hem de etkinlikleri sınırlıdır. Evlenecek çiftlerin SMA taşıyıcılığı açısından taranması ve taşıyıcı çiftlerin gerekirse yardımcı üreme teknikleri ile sağlıklı çocuk sahibi olması önerilmektedir.

Spinal Musküler Atrofinin Klinik Klasifikasyonu

SMA tipi	Diğer adı/ Özelliği	Başlangıç yaşı	Hastalığında doğal seyrinde yaşam süresi	Diğer özellikleri	SMN2 kopya sayısı
Tip 0 (<%1)	Çok ciddi	Yenidoğan döneminde-prenatal	Doğumdan sonra birkaç ayda ölür	• İntrauterin hareketlerde azalma • Artrogryposis • Solunum sıkıntısı • Beslenme problemleri • Kraniyel sinir tutulumu • Fasiyel dipleji • Otonomik disfonksiyon • Kardiyak anormallikler • İnce kostalar	1
Tip IA*	Prenatal-konjenital SMA Werding -Hoffmann hastalığı	Prenatal	< 6 ay	Doğumda ciddi güçsüzlük Hipotoni Arefleksia Erken dönemde solunum sıkıntısı Eklem kontraktürleri	1-2 kopya (hastaların %80'ninde)
Tip IB* Tip IC*	Werding -Hoffmann hastalığı Ciddi SMA (oturamaz)	Tip IB (0-3 ay) Tip IC (3-6 ay)	< 2 yaş (solunum desteği olmazsa)	Güçsüzlük Krubağa pozisyonunda durma Hipotoni Dilde fasikülasyonlar Hipo-Arefleksia Emmede zayıflık Solunum sıkıntısı	1-2 kopya (hastaların %80'ninde)
Tip II (%30)	Orta SMA (oturabilir)	6-18 ay	>2 yaş (%70'i 25 yaşına ulaşır)	Proksimal güçsüzlük Hipotoni Ellerde postural tremor Skolyozis Ortalama veya üzerinde entelektüel beceriler	3 kopya (Hastaların %80'ninden fazlasında)
Tip III (%10)	Kugelberg-Welander hastalığı Hafif SMA (yürüyebilir)	>18 ay Tip IIIA 3 yaşından önce Tip IIIB 3 yaşından sonra	Genellikle normal	Ellerde tremor olabilir Distrofi (?)	3-4 kopya (hastaların %96'sında)

Temel Bilimler 75. soru
Pediatri Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 184

SMA Tip I (Werdnig-Hoffman Hastalığı) (Ağır İnfantil Form)

- En sık görülen SMA tipidir.
- **Semptomlar doğumda veya ilk aylarda başlar.**
- **Anne karnında fetus hareketlerinin** çok az olması önemli bir özelliktir. Artrogriposis, konjenital kontraktürler görülebilir.
- Emme ve yutma fonksiyonları bozuktur.
- Kas güçsüzlüğü simetriktir. Oküler hareketler ve diyafragma korunmuştur.
- Kardiyak fonksiyonlar normaldir.
- **Dilde fasikülasyon sık görülür.**
- Abdominal solunum vardır.
- **Zeka normaldir.**
- Hastaların %65'inden fazlası 2 yaşından önce ölür.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 75

75. Giderek artan egzersiz intoleransı yakınmasıyla doktora başvuran 44 yaşındaki erkek hastanın fizik muayenesinde ekstremitelerde motor kuvvet 4/5 olarak saptanıyor. Bacaklarında gode bırakan ödem, akciğer grafisinde ise kardiyomegali, pulmoner ödem ve plevral efüzyon görülüyor. Çizgili kas biyopsisinin mikroskopik incelemesinde değişik çapta Kas fibrilleri ve bağ dokusu artışı izleniyor. Anti-distrofin antikoru ile yapılan immunohistokimyasal boyamada soluk boyanma gözleniyor.
Bu hasta için <u>en olası</u> tanı aşağıdakilerden hangisidir?

A) Amyotrofik lateral skleroz
B) Myastenia gravis
C) Becker musküler distrofisi
D) Polimiyozit
E) Werdnig-Hoffmann hastalığı

Doğru Cevap:C

Temel Bilimler 75. soru
Küçük Stajlar Ders Notu 2. Fasikül
Sayfa 463

MUSKÜLER DİSTROFİLER

Özellik	DMD	BMD
İnsidans oranı	1/3500 erkek doğum Çocukluk çağında en sık görülen, en ağır seyirli olan ve X'e bağlı kalıtımla (resesif) geçen kas hastalığıdır. Delesyon	Bilinmiyor Patofizyoloji Duchenne ile aynı, ancak başlangıç daha geç, seyir daha yavaş, ortalama ömrün daha uzun olması ile Duchenne'den ayırt edilir.
Kalıtım	X'e bağlı	X'e bağlı
Gen lokasyonu	Xp21 (okuma çerçevesi kaymış)	Xp21 (okuma çerçevesi korunmuş)
Protein	Distrofin	Distrofin
Başlangıç yaşı	2-6 yaş Hastalık erkeklerde görülür. Turner sendromu olan kızlarda görülebilir. 3-4 yaşlarında çocuğun **merdiven çıkarken güçlük** çektiği görülür	4-12 yaş (şiddetli BMD) Ergenlik sonu veya yetişkinlik (hafif BMD)
Şiddet ve seyir	Durmaksızın ilerleyici Motor fonksiyonlarda 2-3 yaşında azalma Güçte sürekli azalma	Yavaş ilerleyici Şiddet ve başlangıç yaşı distrofin düzeyi ile ilişkilidir
Yürüme durumu	7-13 yaş arasında yürüyememe (kortikosteroidsiz) 9-15 yaş arasında yürüyememe (kortikosteroidli)	>16 yaşında yürüyememe
Kas güçsüzlüğü	Proksimal > distal Simetrik Bacaklar ve kollar	Proksimal > distal Simetrik Bacaklar ve kollar
Kardiyak etkilenim	İlk ila ikinci on yılda dilate kardiyomiyopati gelişimi	Kardiyomiyopati (zayıflıktan önce başlayabilir), üçüncü-dördüncü on yılda sık görülür
Solunum sistemi	İkinci on yılda ciddi vital kapasite azalması İkinci on yılda ventilatör bağımlılığı	Hastaların bir kısmında solunum tutulumu Şiddetli olgularda ventilatör bağımlılığı
Kas boyutu	Baldır hipertrofisi	Baldır hipertrofisi
Kas-iskelet sistemi	Kontraktürler: ayak bileği, kalça ve dizlerde Skolyoz: yürüme kaybından sonra başlar Trendelenburg /ördekvari/ lordotik yürüyüş **Gowers arazı:** Çocuk sırt üstü yatarken direkt kalkamayıp, kalkmak için özel pozisyon almasıdır. Karın üzerine döner, bir ayağını fleksiyona getirerek onun üzerinde kolları ile tırmanmaya çalışır.	Kontraktürler: ayak bileği ve erişkinlikte diğer eklemler
Santral sinir sistemi	Bilişsel yetilerde azalma Konuşma yetisinde azalma	Bazı hastalarda bilişsel yetilerde azalma
Kas patolojisi	Endomizyal fibrozis ve yağlı infiltrasyon Farklı boyutta kas lifleri Myopatik gruplanma Kas lifi dejenerasyonu/regenerasyonu Distrofin: yok (sarkoglikanlar: ikincil azalma)	Farklı boyutta kas lifleri Endomizyal bağ dokusu ve yağlı infiltrasyon Lif dejenerasyonu Lif yenilenmesi Distrofin: azalmış (genellikle normalin %10-60'ı kadar)
Kan biyokimyası ve hematoloji	CPK: çok yüksek (10.000-50.000) AST ve ALT yüksek (GGT normal) Aldolaz yüksek	CPK: 5.000-20.000 Yaş ilerledikçe düzeyler azalır
Tedavi	Drisapersen ve eteplirsen gibi distrofin proteininin potansiyel fonksiyonunu gören protein sentezini sağlayan ilaçlar kullanıma girmiştir.	

Orijinal Soru: Temel Bilimler 76

76. Patogenezinde patolojik protein birikimi olan nörodejeneratif hastalıklar ve ilişkili olduğu protein eşleştirmelerinden hangisi <u>yanlıştır</u>?

A) Parkinson hastalığı - Alfa sinüklein
B) Alzheimer hastalığı - Beta amiloid
C) Pick hastalığı - Tau protein
D) Amyotrofik lateral skleroz - Ubikuitin
E) Huntington hastalığı - Huntington

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

Referanslarımız yanlış seçenekleri tek tek eletiyor
(Parkinson, Huntington)

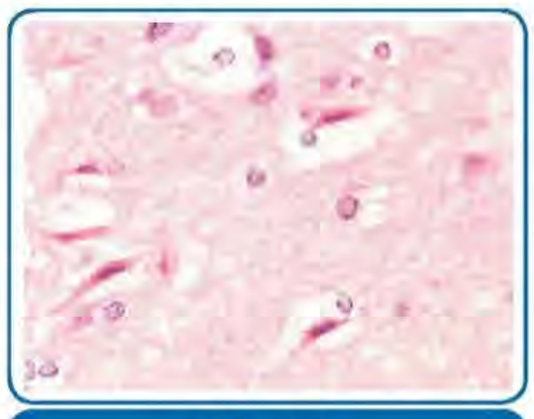
18 SİNİR SİSTEMİ HASTALIKLARI ve PATOLOJİSİ

- **Beyin parankimi şu bileşenlerden oluşur:**
  - Nöronlar
  - Glial hücreler (astrositler, oligodendrositler ve ependimal hücreler)
  - Mikroglialar
  - Kan damarları

BEYİN HÜCRELERİ VE GÖSTERDİKLERİ PATOLOJİK DEĞİŞİKLİKLER

NÖRONLAR

- Standart bir nöronun **gövdesi**, kısa **dentritik uzantıları** ve sinir iletimini sağlayan uzun bir **aksonu** vardır.
- Beyin hastalıklarında nöronların gösterdikleri değişiklikler:
  - **Akut nöronal hasar (red nöron): Nöronun iskemik nekrozudur**. 6-12 saatte ortaya çıkar. Karakteristik olarak hücrelerde büzüşme, karyoreksis ve karyolizis, sitoplazmik eozinofili, Nissl maddesinin dağılması ve nükleollerin yok olması izlenir. **Nöronal ölümün en erken bulgusudur.**
  - **Transsinaptik dejenerasyon:** Uç organ çıkarılınca görülen dejenerasyondur. Göz enükleasyonu sonrası lateral genikulate nöronların dejenerasyonu gibi.
  - **Kromatolizis:** Aksonal hasar sonucu nöronların proksimalinde, gövdede görülen genel reaksiyondur**. Nissl maddesinde (granüllü endoplazmik retikulum)** dağılma ve nöral hücre gövdesinde şişme ile karakterizedir.



Red nöron

Kuduz- sitoplazmik), CMV (nükleer-
nöronları etkilemektedir.

Temel Bilimler 76. soru
Patoloji Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 258

Nörodejeneratif Hastalıklarda Nöronlarda Biriken Protein er ve Görülen Cisimcikler

Hastalık	Protein	Lokalizasyon
Prion hastalığı	Prion protein (PrP)	Ekstrasellüler
Alzheimer hastalığı	Amiloid precursor protein (APP) Nörofibriler tangle	Ekstrasellüler İntrasellüler
Parkinson hastalığı	α-Synuclein Lewy cisimciği	İntrasellüler İntrasellüler
Huntington hastalığı	Huntingtin	Nükleer
Spinoserebellar ataksi	Ataksinler	Nükleer
Miyoklonik epilepsi	Lafora cisimciği	İntrasellüler

Orijinal Soru: Temel Bilimler 76

76. Patogenezinde patolojik protein birikimi olan nörodejeneratif hastalıklar ve ilişkili olduğu protein eşleştirmelerinden hangisi <u>yanlıştır</u>?

A) Parkinson hastalığı - Alfa sinüklein
B) Alzheimer hastalığı - Beta amiloid
C) Pick hastalığı - Tau protein
D) Amyotrofik lateral skleroz - Ubikuitin
E) Huntington hastalığı - Huntington

Doğru Cevap:D

Referanslarımız yanlış seçenekleri tek tek eletiyor (Alzheimer hastalığı)

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.**
  - BOS'ta fosforile tau artışı ve Aß azalması görülür.

Temel Bilimler 76. soru
Patoloji Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 282

  - **Tangle'lar Alzheimer hastalığı için spesifik değildir**, diğer hastalıklarda da bulunabilir.
  - **Senil plaklar amiloidden oluşur (amiloid beta protein-Özellikle Abeta 40 ve Abeta 42). Plazma β-amiloid düzeylerinin ölçümü tanı koymaya yardımcı olabilir.**
  - **Serebral amiloid anjiyopati** Alzheimer hastalığının genellikle değişmez bulgusudur bununla beraber Alzheimer hastalığı haricinde de bulunabilir.
  - **Ayrıca Hirano cisimleri** (**en sık hipokampal** piramidal hücrelerde izlenir) ve **granülovaküoler dejenerasyon** (en sık hipokampus ve olfaktör bulbus'da izlenir) görülebilir.
- **Klinik**
  - Progressif yakın hafıza ve kognitif fonksiyon kaybı ile karakterizedir. **Hipokampüste hafıza olduğu için bu hastalıkta ilk hafıza kaybı olur.**
  - Kognitif bozukluklar 5-15 yıl içinde sürekli artar, sonuçta tam bir dezoryantasyon ve konuşma ve diğer yüksek kortikal yeteneklerde kayıp izlenir.
  - Ölüm sıklıkla bronkopnömoni ya da diğer enfeksiyonlar nedeniyledir.
  - **Subdural hematom** gelişebilir.

FRONTOTEMPORAL LOBER DEJENERASYONLAR (FTLD)

- Frontotemporal lobar dejenerasyonlar **frontal ve/veya temporal lobların fokal dejenerasyonu** ile ilişkili heterojen hastalıklar grubudur.
- **Hafıza kaybından önce kişilik, davranış ve konuşma değişikliklerinin olması ile Alzheimer hastalığından ayrılırlar.**
- Erken başlangıçlı demansın sık sebeplerinden biridir ve 65 yaş altında oluşur.
- En sık 2 hastalık paterni; **FTLD-tau (tau içeren inklüzyonlar vardır) ve FTLD-TDP'dir. (TDP43 içeren inklüzyonlar vardır.)**

Orijinal Soru: Temel Bilimler 76

76. Patogenezinde patolojik protein birikimi olan nörodejeneratif hastalıklar ve ilişkili olduğu protein eşleştirmelerinden hangisi <u>yanlıştır</u>?

A) Parkinson hastalığı - Alfa sinüklein
B) Alzheimer hastalığı - Beta amiloid
C) Pick hastalığı - Tau protein
D) Amyotrofik lateral skleroz - Ubikuitin
E) Huntington hastalığı - Huntington

Doğru Cevap:D

Referanslarımız yanlış seçenekleri tek tek eletiyor
(pick hastalığı)

Temel Bilimler 76. soru
Patoloji Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 283

- **Pick hastalığı:**
  - FTLD-tau kategorisi içindedir.
  - Orta yaşta görülen, 3-10 yıl içinde ölüme götüren ve tek taraflı **fronta**l ya da **temporal lob atrofisi** ile karakterize **(bıçak sırtı atrofi)** hastalıktır.
  - **Pick cisimleri** görülür.

PARKİNSON HASTALIĞI

- **Parkinsonizm triadı: Tremor (istirahatte, para sayar tarzda), rijidite ve bradikinezidir**.
- Ayrıca harekete başlamada güçlük, ifadesiz yüz görünümü olabilir.
- Epidemiyolojik kanıtlara göre pestisitler Parkinson hastalığı için risk faktörü iken, **kafein ve nikotin koruyucudur**.
- Akut parkinson sendromunda substantia nigra'daki nöronların yok eden, opioid türevi olan meperidinin yasadışı olarak sentezlenmiş formu olan MPTP (1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridin) sorumludur. Bu toksin, yeni tedavileri test etmek için hayvan modellerinde Parkionson hastalığı oluşturmak için kullanılmaktadır.
- **İdiopatik, OD veya OR geçişli formları olabilir.**
- OD formunda **α-synuclein** ve **LRRK2 (lösin-rich repeat kinaz** 2) mutasyonları izlenirken, mitokondriyal disfonksiyon OR formunda izlenir.
- Parkinson'da temel bozukluk **substantia nigrada**, **dopamin** sekrete eden nöronların dejeneratif hasarı olmasıdırr.
- En sık etkilenen ikinci bölge locus ceruleus'dur.
- Olguların çoğunda bu alanlarda **depigmentasyon (nöromelanin kaybı)** izlenir.
- Mikroskobik olarak **Lewy cisimleri** izlenir.
- Lewy cisimleri **α-synuclein'den** oluşur.
- Sıklıkla 6.dekadda izlenir.
- Artan yaşla beraber Parkinson hastalarının %10-15'inde **demans** gelişir. Demans motor semptomların başlangıcından 1 yıl içinde ortaya çıkarsa, **Lewy cisimli demans (LBD)** denir.
- Ölüm sıklıkla tekrarlayan enfeksiyonlar veya travma (bozuk postür ve ilk harekete başlamadaki güçlüğe bağlı düşme) nedeniyledir.

Mikrogliaların Aberan Aktivasyonu ile Oluşan Hastalıklar

- Parkinson hastalığı
- Frontotemporal demans

ATİPİK PARKİNSON SENDROMLARI

- **Progressif Supranükleer Palsi:** Progressif trunkal rijidite, sık düşmeler ve istemli göz hareketlerinde zorluk ile karakterize tauopatidir. Globus pallidus, subtalamik nükleus, substantia nigra, colliculi, periaquaduktal gri cevher ve serebellumun dentate nükleusunda yaygın nöronal kayıp vardır. Nöronlar ve glial hücrelerde **tau** birikimi görülür.
- **Kortikobazal Dejenerasyon:** Ekstrapiramidal rijidite, asimetrik motor bozukluklar ve apraksi ile karakterize progressif tauopatidir. Korteksin etkilenmiş bölgelerinde şiddetli nöron kaybı, gliozis ve balonlaşmış nöronlar (nöronal akromazi) vardır. Kümelenmiş astrositler ve sarmal cisimler tau immünoreaktivitesi sonucu bulunur. Tau (+) astrositik plaklar spesifiktir.

MULTIPL SİSTEM ATROFİ

- Oligodendrositlerde sitoplazmik **α-synuclein** inklüzyonları ile karakterize sporadik bir hastalıktır. Striatonigral, olivopontoserebellar yolaklar ve otonom sinir sistemi tutulur.

HUNTINGTON HASTALIĞI

- **Striatal nöronların dejenerasyonu** sonucu oluşan OD bir hastalıktır. Poliglutamin trinükleotit tekrarı hastalıklarının prototipidir **(CAG tekrarı). Huntingtin proteini** birikir. Huntington hastalığının sporadik formu yoktur. Klinikte **kore** ve **demans** vardır.
- Beyin sıklıkla küçülmüş ve 1100 gr'ın altına inmiştir. En tipik özellikleri **kaudat nükleus**, putamen ve globus pallidus'ta atrofidir. **Ventriküller simetrik olarak dilatedir** ve lateral duvarda konkav görünüm, kaudat nükleus atrofisini düşündürür.
- Klinikte 4-5.dekadda bulgular başlar. **İlk bulguları koreiform hareketleridir**. Sonrasında epilepsi ve rijidite gelişir. Nöropsikiyatrik bozukluklar (depresyon, kognitif bozukluklar) tipik olarak bu motor anormalliklerden sonra başlar. 15-20 yıl içinde hastayı tamamen yatağa bağlar. Ölüm nedeni sıklıkla intihardır.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 76

76. Patogenezinde patolojik protein birikimi olan nörodejeneratif hastalıklar ve ilişkili olduğu protein eşleştirmelerinden hangisi <u>yanlıştır</u>?

A) Parkinson hastalığı - Alfa sinüklein
B) Alzheimer hastalığı - Beta amiloid
C) Pick hastalığı - Tau protein
D) Amyotrofik lateral skleroz - Ubikuitin
E) Huntington hastalığı - Huntington

Doğru Cevap:D

Ubiquitin birikiminin aslında nerede olduğunu notumuzda detaylıca yazdık. Böylece yanlış şık direkt olarak kendini ele veriyor

HAREKET BOZUKLUKLARI

HİPOKİNETİK HAREKET BOZUKLUKLARI

- ☑ Bu hastalık grubunda hakim tablo hareketlerin azalması, yavaşlaması ve güçleşmesidir.
- ☑ Bu grubun prototipi Parkinson sendromudur.
- ☑ **Bradikinezi:** Hareketleri başlatmakta güçlük, uygulamada yavaşlık ve zorluk, genel olarak hareketlerin fakirleşmesidir.
- ☑ **Maske yüz:** Mimik ifadesi yavaşlamasıdır.
- ☑ **Göz kırpmada azalma**
- ☑ **Postürel bozukluk:** Genellikle fleksiyon postürü şeklindedir.

Temel Bilimler 76. soru
Küçük Stajlar Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 023

İdiopatik Parkinson Hastalığı

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

Önemli bulgular

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



Parkinson hastalığı

Patoloji

- Substansia nigra'daki pigmente dopaminerjik nöronlarda kayıp
- İntranöronal hyalen madde birikimi **(Lewy cisimciği)**
- Locus serulous nöronlarında dejenerasyon
- **Substantia nigra'dan **TUSX2**** globus pallidus'a dopaminerjik output'un azalması
- Subtalamik nükleus üzerinde inhibitör aktivitenin kaybolması

Orijinal Soru: Temel Bilimler 77

77. I. Senil osteoporozda osteoblastların biyosentez aktivitesinin azalması ve büyüme faktörlerine yanıtsızlık nedeniyle kemik oluşumu azalır.
II. Postmenopozal osteoporozda serum östrojen seviyesinde azalma, osteoblastik aktiviteyi artırarak kemik rezorbsiyonuna yol açar.
III. Kısıtlı fiziksel aktivite, kalsiyum yetersizliği, artmış PTH seviyesi ve D vitamini yetmezliğinin o steoporoz gelişmesinde önemli rolü vardır.

Yukarıdaki ifadelerden hangileri osteoporoz patofizyolojisi için doğrudur?

A) I ve III
B) Yalnız III
C) I ve II
D) Yalnız I
E) I, II ve III

Doğru Cevap:A

DERS NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

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

İLGİLİ NOTLAR

KEMİK VE KIKIRDAĞIN KAZANILMIŞ HASTALIKLARI

Osteoporoz

- Metabolik kemik hastalıklarının **en sık** görülenidir. **Kemik kitlesinde azalma** ve kemik frajilitesinde artma ile karakterizedir.
- Bu tablo lokalize olabilir, bir ekstremite uzun süre immobilize edilirse osteoporoz gelişir, ya da tüm vücudu etkileyebilir. Generalize osteoporoz primer hastalık olabilir ya da sekonder gelişebilir.
- **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.**

Temel Bilimler 77. soru
Patoloji Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 348

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, H
  - **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.**

Temel Bilimler 77. soru
Patoloji Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 348

- **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.**

Orijinal Soru: Temel Bilimler 77

77. I. Senil osteoporozda osteoblastların biyosentez aktivitesinin azalması ve büyüme faktörlerine yanıtsızlık nedeniyle kemik oluşumu azalır.
II. Postmenopozal osteoporozda serum östrojen seviyesinde azalma, osteoblastik aktiviteyi artırarak kemik rezorbsiyonuna yol açar.
III. Kısıtlı fiziksel aktivite, kalsiyum yetersizliği, artmış PTH seviyesi ve D vitamini yetmezliğinin o steoporoz gelişmesinde önemli rolü vardır.

Yukarıdaki ifadelerden hangileri osteoporoz patofizyolojisi için doğrudur?

A) I ve III
B) Yalnız III
C) I ve II
D) Yalnız I
E) I, II ve III

Doğru Cevap:A

KAS İSKELET SİSTEMİNDEKİ DEĞİŞİKLİKLE

- 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 77. soru
Dahiliye Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 122

- 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.

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.

Lütfen referanslarımızı bir bütün halinde inceleyin.

Çünkü bu referansımız ile 1. öncülü doğruluyoruz.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 77

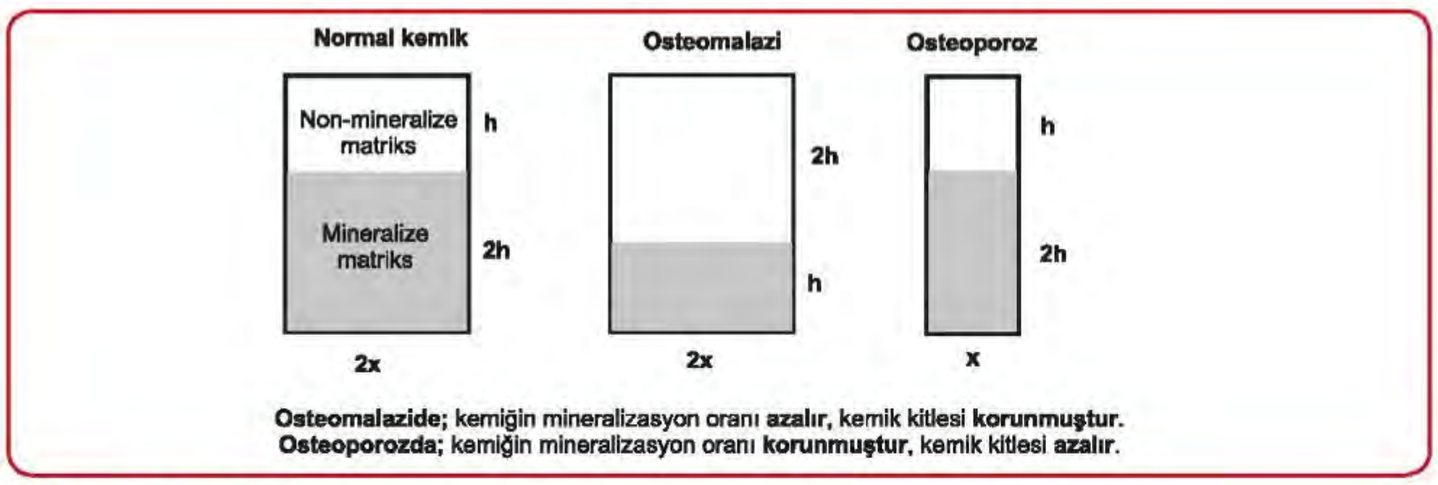
77. I. Senil osteoporozda osteoblastların biyosentez aktivitesinin azalması ve büyüme faktörlerine yanıtsızlık nedeniyle kemik oluşumu azalır.
II. Postmenopozal osteoporozda serum östrojen seviyesinde azalma, osteoblastik aktiviteyi artırarak kemik rezorbsiyonuna yol açar.
III. Kısıtlı fiziksel aktivite, kalsiyum yetersizliği, artmış PTH seviyesi ve D vitamini yetmezliğinin o steoporoz gelişmesinde önemli rolü vardır.

Yukarıdaki ifadelerden hangileri osteoporoz patofizyolojisi için doğrudur?

A) I ve III
B) Yalnız III
C) I ve II
D) Yalnız I
E) I, II ve III

Doğru Cevap:A

METABOLİK KEMİK HASTALIKLARI



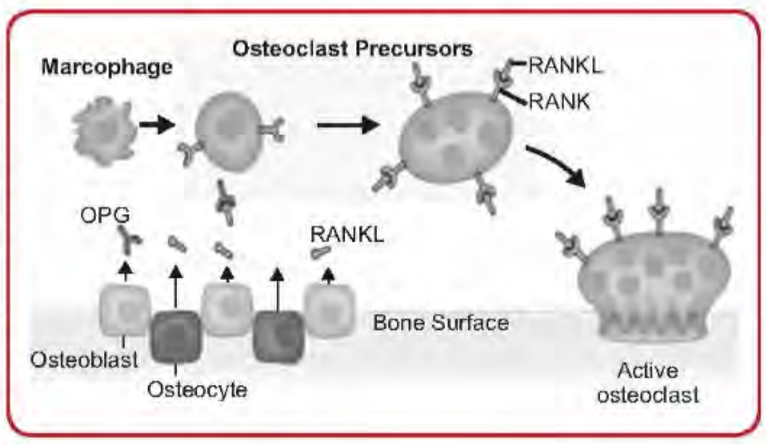
Osteomalazide; kemiğin mineralizasyon oranı **azalır,** kemik kitlesi **korunmuştur.**
Osteoporozda; kemiğin mineralizasyon oranı **korunmuştur,** kemik kitlesi **azalır.**

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.

Temel Bilimler 77. soru
Dahiliye Ders Notu 3. Fasikül Sayfa 320

- **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 yer vertebralardır)
- **Fizik aktivite:** Uzamış yatak istirahati ya da paralizi nedeniyle **immobilizasyon,** kemik kaybına yol açar.
- **Sigara:** Osteoblast üzerine toksiktir ve indirek olarak östrojen metabolizmasını değiştirerek etki eder

Osteoporozdan koruyucu bazı faktörler	Osteoporozun primer nedenleri
✓ Obezite ✓ Egzersiz ✓ Tiyazid diüretik	✓ Yaşlanma ✓ Menapoz

Lütfen referanslarımızı bir bütün halinde inceleyin.

Çünkü bu referansımız ile 2. öncülü yanlışlıyoruz.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 77

77. I. Senil osteoporozda osteoblastların biyosentez aktivitesinin azalması ve büyüme faktörlerine yanıtsızlık nedeniyle kemik oluşumu azalır.
II. Postmenopozal osteoporozda serum östrojen seviyesinde azalma, osteoblastik aktiviteyi artırarak kemik rezorbsiyonuna yol açar.
III. Kısıtlı fiziksel aktivite, kalsiyum yetersizliği, artmış PTH seviyesi ve D vitamini yetmezliğinin o steoporoz gelişmesinde önemli rolü vardır.

Yukarıdaki ifadelerden hangileri osteoporoz patofizyolojisi için doğrudur?

A) I ve III
B) Yalnız III
C) I ve II
D) Yalnız I
E) I, II ve III

Doğru Cevap:A

Osteoporotik hastanın laboratuvar değerlendirmesi

Tüm osteoporoz/osteopeni hastalarında istenecek testler	Klinik olarak endike ise istenecek testler
✓ Serum kreatinin ✓ Kalsiyum, fosfor ✓ Total protein, albumin ✓ Karaciğer fonksiyon testleri, Alkalen fosfataz ✓ Tam kan sayımı	✓ Serum ve idrar protein elektroforezi (total protein/albümin oranı > 2 ise) ✓ PTH ✓ 24 saatlik idrarda kortizol ✓ Antigliadin ve anti-endomisyal antikorlar

Temel Bilimler 77. soru
Dahiliye Ders Notu 3. Fasikül Sayfa 322

OSTEOPOROZ TEDAVİSİ

- Hastalara yeterli kalsiyum ve vitamin D desteği sağlanmalıdır.
- Ağırlık taşıyıcı egzersizler önerilmelidir.

Osteoporozun farmakolojik tedavisi

- **Kimler tedavi edilmelidir?**
  - ✓ Kalça ve vertebrada **frajilite kırıkları** olan hastalar
  - ✓ KMD **T-skoru ≤ -2.5** olan hastalar
  - ✓ **FRAX skoruna** göre; majör kırık riski > %20, kalça kırığı riski > %3 olan hastalar

Osteoporoz Tedavisinde Kullanılan İlaçlar		
Antirezorbtif etkililer	**Anabolik etkililer**	**Miks etkililer**
✓ Östrojen ✓ Raloksifen ✓ Bazodoksifen + Östrojen ✓ Kalsitonin ✓ Bifosfonatlar ✓ Denosumab	✓ Teriparatid ✓ Abaloparatid	✓ Romosozumab

Bifosfonatlar (Alendronat, Risedronat, İbandronat, Zoledronat)

- Bifosfonatlar, **pirofosfat analoğudur** ve kemik matriksi içerisine girerek hidroksiapatit kristallerine bağlanırlar.
- Özellikle osteoklast fonksiyonunu bozarlar ve osteoklast sayısını azaltırlar **(apoptozu indükleyerek).**
- **Bifosfonat yan etkileri**
  - ✓ Tüm bifosfonatlar **kas-iskelet ve eklem ağrısı** yapabilirler.
  - ✓ IV zoledronat infüzyonu sonrasında **akut faz reaksiyonu semptomları** (ateş, miyalji, baş ağrısı, kırgınlık vb.) ortaya çıkar.
  - ✓ Tüm oral bifosfonatlar **özofageal irritasyon ve özofajit** yapabilir.
    - ➢ Özofageal boşalması yeterli olmayan hastalarda ve striktür varlığında kontrendikedir.
    - ➢ İlaç bol su ile alınmalı ve ilaç aldıktan yarım saat sonraya kadar dik postürde kalınmalıdır.
  - ✓ **Renal toksisite** potansiyeli mevcuttur (GFR < 30-35 mL/dakika kontrendike)
  - ✓ **Hipokalsemi** gelişebilir.
  - ✓ **Çene osteonekrozu (BRONJ)**
  - ✓ **Atipik femur kırığı** (> 5 yıl kullanım)

Kalsitonin

- Kalsitonin osteoklast üzerindeki reseptörüne direk bağlanarak osteoklast aktivitesini bloke eder.
- Analjezik etkisi vardır.
- **Kanser riskinde genel artış** ile ilişkilidir.

Denosumab

- **RANK Liganda** karşı geliştirilen monoklonal antikordur.
- Osteoklast gelişim ve aktivitesi üzerinde inhibitör etkilidir.
- Bifosfonatlara benzer şekilde **çene osteonekrozu ve atipik femur kırığı** oluşturabilir.

Lütfen referanslarımızı bir bütün halinde inceleyin.

Çünkü bu referansımız ile 3. öncülü doğruluyoruz.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 78

78. Kanser tedavisinde tümörün oluşumunda rol oynayan onkoproteinlere yönelik terapi modellerinin uygulandığı hastalık ve ilişkili mutasyon eşleştirmelerinden hangisi yanlıştır?

A) Malign melanom - BRAF mutasyonu
B) Endometriyum kanseri - Rb mutasyonu
C) Kronik miyeloid lösemi - BCR-ABL füzyonu
D) Küçük hücreli dışı akciğer kanseri - EGFR mutasyonu
E) Akut promiyelositik lösemi - PML-RARA füzyonu

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

Onkogenler, Aktivasyon Şekilleri, İlişkili Tümörler

Kategori	Protoonkogen	Aktivasyon Şekli	İlgili Tümör
Büyüme faktörleri			
FGF	FGF-3	OE AMP	Osteosarkom Mide kanseri Meme kanseri **Mesane kanseri** Melanom
EGF RESEPTÖR AİLESİ	ERB-B1 (EGFR)	Mutasyon	Akciğer adenokanseri
	ERB-B2 (HER)	AMP	Meme kanseri
FMS benzeri tirozin kinaz 3	FLT-3	NM	Akut miyeloid lösemi
Nörotrofik faktör reseptörü	RET	NM	MEN 2A-B, ailesel tiroid medüller kanseri
PDGF reseptör	PDGFRB	OE, TL	Gliomlar, lösemi
KIT ligand reseptörü	KIT	NM	Gastrointestinal stromal tümör, seminom, lösemi
ALK reseptörü	ALK	TL, füzyon gen formasyonu, NM	Akciğer adenokanseri, anaplastik büyük hücreli lenfoma, ailevi nöroblastom, inflamatuvar miyofibroblastik tümör
Kategori	Protoonkogen	Aktivasyon Şekli	İlgili Tümör
Sinyal iletim proteinleri			
GTP bağlayanlar	K-RAS	NM	Kolon, akciğer, pankreas kanseri
	H-RAS	NM	Mesane ve böbrek tümörleri
	N-RAS	NM	Melanom, hematolojik maligniteler
	GNAQ	NM	Üveal melanom
	GNAS	NM	Hipofiz adenomu, endokrin tümörler
RAS sinyal transdüksiyonu	BRAF	NM, TL	Malign melanom, saçlı hücreli lösemi, langerhans hücreli histiyositoz, papiller tiroid karsinomu, kolon kanseri
JAK/STAT sinyal transdüksiyonu	JAK2	TL	Myeloproliferatif hastalıklar, ALL
Nükleer Regülatör Proteinler			
Transkripsiyon aktivatörleri	MYC NMYC	TL AMP	Burkit lenfoma Nöroblastom
Hücre Siklus Regülatörleri			
Siklinler	Siklin D1	TL	Mantle hücreli lenfoma
		AMP	Meme ve özofagus kanseri

OE: Overexpresyon, AMP: Amplifikasyon. NM: Nokta mutasyon. TL: Translokasyon

Temel Bilimler 78. soru
Patoloji Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 072

Orijinal Soru: Temel Bilimler 78

78. Kanser tedavisinde tümörün oluşumunda rol oynayan onkoproteinlere yönelik terapi modellerinin uygulandığı hastalık ve ilişkili mutasyon eşleştirmelerinden hangisi <u>yanlıştır</u>?

A) Malign melanom - BRAF mutasyonu
B) Endometriyum kanseri - Rb mutasyonu
C) Kronik miyeloid lösemi - BCR-ABL füzyonu
D) Küçük hücreli dışı akciğer kanseri - EGFR mutasyonu
E) Akut promiyelositik lösemi - PML-RARA füzyonu

Doğru Cevap:B

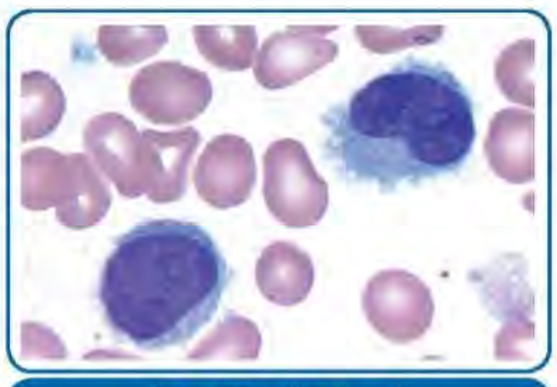
AML sınıflaması

Sınıf	Prognoz	Morfoloji / Diğer Özellikler
I. Spesifik Genetik Anomalilere Sahip AML Alt Tipleri		
t(8;21) (q22;q22); **RUNX1: RUNX1T1** füzyon	İyi	Geniş myelositik maturasyon; Auer çubukları kolaylıkla görülür; sitoplazmik granül anomalileri
		Myelositik ve monositik farklılaşma; eozinofilik prekürsörlerde bazofilik granül anomalileri
t(15;17) (q22;11-12); **PML: RARA** füzyon geni içeren AML	Çok iyi	Bireysel progranülositlerde sıklıkla demet halinde Auer çubukları; primer granüller genellikle belirgin, mikrograüler varyantta daha silik; yaygın DİK riski
t(11q23;v); **KMT2A** yeniden düzenlenmesi içeren AML	Kötü	Genellikle belirli düzeyde monositik farklılaşma
NPM1 mutasyonlu AML	İyi	DNA dizileme ile saptanır
Myelodisplazi ile ilişkili genetik anormallik taşıyan AML	Kötü	5q veya 7q kromozom delesyonu ya da aşağıdaki gen mutasyonları ile ilişkilidir: **SRSF2, SF3B1, U2AF1, ZRSR2, ASXL1, EZH2, BCOR, STAG2**
Sınıf	**Prognoz**	**Morfoloji / Yorumlar**
II. Farklılaşmaya Göre Tanımlanan AML		
Minimal farklılaşmiş AML	Orta düzey	Myeloperoksidaz negatif; myeloid antijenler akım sitometrisi ile gösterilebilir
Matürasyon göstermeyen AML	Orta düzey	%3'ten fazla blast myeloperoksidaz pozitif
Matürasyon gösteren AML	Orta düzey	Geniş myelositik maturasyon
Miyelomonositik maturasyon gösteren AML	Orta düzey	Myelositik ve monositik farklılaşma
Monositik maturasyon gösteren AML	Orta düzey	Nonspesifik esteraz pozitif monoblastlar ve promonositler kemikte baskındır; kanda monosit veya blastlar görülebilir
Eritroid maturasyon gösteren AML	Orta düzey	Eritroid/myeloid alt tip: %50'den fazla displastik eritroid prekürsör ve >%20 myeloblast; saf eritroid alt tip: %80'den fazla eritroid prekürsör ve myeloblastsız
Megakaryositik maturasyon gösteren AML	Orta düzey	Megakaryositik kökenli blastlar hakimdir; GPIIb/IIIa antikorları ile saptanır; kemik iliği fibrozisi ile ilişkili olabilir, Down sendromunda sık

Temel Bilimler 78. soru
Patoloji Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 170

Saçlı Hücreli Lösemi

- Nadir izlenen, kronik B hücreli lösemilerdir. Görüldüğü yaş **ortalama 55**'tir ve erkeklerde daha sık görülür.
- Saçlı hücreli denilmesinin nedeni faz-kontrast mikroskobunda lökositlerin saç şeklinde sitoplazmik çıkıntılarının olmasıdır. Bu hücreler kemik iliğinde ekstrasellüler matriks ile birleşir ve kemik iliğinin aspirasyonu zorlaşır **(Dry tap).**
- Neoplastik hücrelerde tartarata dirençli asit fosfatazın **(TRAP)** pozitifliği oldukça karakteristiktir.
- **Vakaların çoğunda serin/treonin kinaz BRAF gen mutasyonu vardır.**
- **CD 19, CD 20**, yüzeyel Ig G ve diğer malignitelerden farklı olarak **anneksin A1, CD 11c, CD 25 ve CD 103 (+)**'tirler.
- **Klinik:** Klinik bulgular neoplastik hücrelerin kemik iliği ve dalak infiltrasyonu sonucudur. **Splenomegali sıklıkla massiftir.** Splenik sekestrasyon (hipersplenizm) olguların yarıdan fazlasında izlenir. En sık splenomegali, daha az oranda hepatomegali ve kemik iliği tutulumuna bağlı olarak **pansitopeni** görülür. Prognoz iyidir.



Saçlı Hücreli Lösemi
Periferik yaymada tümör hücrelerinin saç şeklinde çıkıntıları görülmektedir

Orijinal Soru: Temel Bilimler 78

78. Kanser tedavisinde tümörün oluşumunda rol oynayan onkoproteinlere yönelik terapi modellerinin uygulandığı hastalık ve ilişkili mutasyon eşleştirmelerinden hangisi yanlıştır?

A) Malign melanom - BRAF mutasyonu
B) Endometriyum kanseri - Rb mutasyonu
C) Kronik miyeloid lösemi - BCR-ABL füzyonu
D) Küçük hücreli dışı akciğer kanseri - EGFR mutasyonu
E) Akut promiyelositik lösemi - PML-RARA füzyonu

Doğru Cevap:B

Miyeloproliferatif Hastalıklar Genel Özellikler

- Erken dönemde kemik iliği hiperselüler
- Ektramedüller hematopoez (özellikle dalak)

Temel Bilimler 78. soru
Patoloji Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 172

Kronik Miyeloid Lösemi

- 25-60 yaş arası erişkinlerde izlenir. Olguların %90'ında **Philadelphia kromozomu t(9;22)** pozitiftir. Bu genetik anomali sonucu **bcr-abl** füzyon geni oluşmaktadır.
- Akut lösemilerin aksine kök hücrenin matürasyonunda bir blok izlenmez bunun sonucunda da periferik kanda çok sayıda granülosit bulunur.
- KML olgularında başlangıç semptomları genelde nonspesifiktir: güçsüzlük, zayıflama, kilo kaybı gibi. Çoğunlukla ilk bulgu ileri düzeyde büyümüş dalağın neden olduğu batın hassasiyetidir.
- Lökosit sayısı genellikle 100.000'in üstündedir. %50 olguda trombositoz izlenir. Kemik iliği hipersellüler, granülositik ve megakaryositik seride hiperplazi dikkat çekicidir.
- Umulmadık bir dönemde akselere faza girerler, anlamlı anemi ve trombositopeni gelişir. Akselere fazda **%70 oranda AML**'ye transformasyon izlenir. Diğer kısmı ise **lenfoid blast**a dönüşür. **Bu durum KML'nin hem miyeloid hem lenfoid kök hücrelerden geliştiğini gösterir.**

Lökomoid Reaksiyon ile KML nin Ayrımında En Önemli Kriterler

Filadelfiya kromozomu, periferik kanda bazofillerin bulunuşu, KML'nin granülositlerinde alkaline fosfat bulunmamasıdır.

Miyeloid Metaplazi, Miyelofibroz

- Temel bozukluk **miyeloid kök hücrenin neoplastik proliferasyonudur**. Hastalar 60 yaş üstündedir. Kemik iliğinde **miyelofibrozis** ile hematopoez baskılanır, periferik kanda sitopeniler gelişir ve neoplastik ekstramedüller hematopoez **dalak (sıklıkla), nadiren karaciğer** ve lenf nodunda izlenir. Son aşamada osteoskleroz gelişir. Lenf nodları genellikle etkilenmez. Subkapsüler dalak infarktları (aşırı büyümeye bağlı) görülebilir.
- Periferik kanda anormal eritrositler, (poikilositoz, ve tear drop **(göz yaşı)** tipinde), immatür lökositler (miyelosit ve metamiyelosit) izlenir.

Esansiyel Trombositoz

- Bir miyeloproliferatif hastalıktır. Kemik iliğinde megakaryositlerde aşırı artış ve anormal büyük görünüm ve periferde **600.000'den fazla trombosit** bulunur. Periferik yaymada anormal büyük trombositler ve sıklıkla hafif lökositosis varlığı tipiktir.

Polistemia Vera

- Artmış Hb konsantrasyonu ve eritrosit miktarı ile karakterize bir idiyopatik kronik miyeloproliferatif hastalıktır. **JAK2** nokta mutasyonu yüksek oranda görülür.
- Gerçekte kemik iliğinde (eritrosit progenitörleri, granülosit ve megakaryosit) hiperplazi ve hipersellülarite mevcut olup, yağ doku minimaldir. Kan volümünde artış ve hiperviskozite semptomları bulunabilir.
- Hepatosplenomegali, peptik ülser hastalığı, trombozlar, buna bağlı infarktlar (en sık kalp, dalak, böbrek), Budd-Chiari sendromu ve kemik ağrıları izlenir. Ek olarak hiperürisemi komplikasyonları (gut, böbrek taşı gibi) görülebilir.
- Periferik kanda **bazofillerin** ve **anormal büyük trombositler**in sayısı artmıştır. Dalakta ekstramedüller hematopoez bulunabilir.
- Zamanla **kemik iliğinde %10 oranında fibrozis** izlenir. Bu aşamada anemi ve trombositopeni gelişebilir.
- %1 oranında **AML**'ye dönüşebilir.

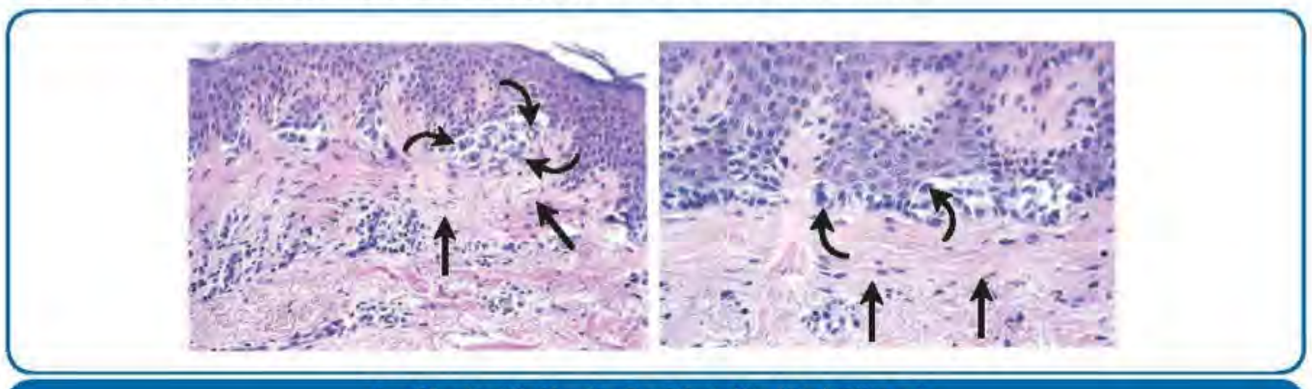
Orijinal Soru: Temel Bilimler 78

78. Kanser tedavisinde tümörün oluşumunda rol oynayan onkoproteinlere yönelik terapi modellerinin uygulandığı hastalık ve ilişkili mutasyon eşleştirmelerinden hangisi yanlıştır?

A) Malign melanom - BRAF mutasyonu
B) Endometriyum kanseri - Rb mutasyonu
C) Kronik miyeloid lösemi - BCR-ABL füzyonu
D) Küçük hücreli dışı akciğer kanseri - EGFR mutasyonu
E) Akut promiyelositik lösemi - PML-RARA füzyonu

Doğru Cevap:B

- Morfolojik olarak **displastik nevüsler** büyük sıklıkla **kompaund nevüslerdir**. Nevüse ait yuvalar epidermis içinde büyüyebilir ve birbirleriyle birleşebilir ve büyük intraepitelial adalar oluşturur, **sitolojik atipi** taşırlar. Çevrelerinde genellikle lenfositik infiltrasyon bulunur. Bu tablonun bir parçası olan çevre normal bazal hücre tabakası içinde, dermo-epidermal bileşke boyunca sayıca artmış tek hücreler halinde duran melanositler izlenir bu yapı lentiginöz hiperplazi olarak adlandırılır.
- Ölü nevüs hücrelerinden dermise melanin salınımı **melanin inkontinansı** olarak adlandırılır.
- Atipik hücrelerin altındaki dermiste **lineer veya lameller fibrozis** bulunur.



A= Displastik Nevüs B= Sitolojik Atipi Gösterir

DERİ TÜMÖRLERİ

MALİGN MELANOM

- Lezyonların çok büyük kısmı deride olsa da, nadiren **oral** ve **anogenital mukoza özofagus, meninksler** ve **gözde** de izlenebilir.
- **En sık ölüme neden olan deri kanseridir.**
- **Risk faktörleri:**
  - Güneş ışığı (en önemli)
  - Genetik yatkınlık (önemli)
  - Displastik nevüs varlığı
  - Kseroderma pigmentozum
  - Dev konjenital nevus
  - İmmünsüpresyon
  - Bazı karsinojenler

Temel Bilimler 78. soru
Patoloji Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 381

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.

- **Şu beş klinik bulgu uyarıcı olmalıdır:**
  1. **A**simetri,
  2. Düzensiz sınırlar (**b**order)
  3. Değişik renk (**c**olor)
  4. Artan çap (**d**iameter)
  5. Zamanla hızlı değişim (**e**volution) = **ABCDE**

Orijinal Soru: Temel Bilimler 78

78. Kanser tedavisinde tümörün oluşumunda rol oynayan onkoproteinlere yönelik terapi modellerinin uygulandığı hastalık ve ilişkili mutasyon eşleştirmelerinden hangisi <u>yanlıştır</u>?

A) Malign melanom - BRAF mutasyonu
B) Endometriyum kanseri - Rb mutasyonu
C) Kronik miyeloid lösemi - BCR-ABL füzyonu
D) Küçük hücreli dışı akciğer kanseri - EGFR mutasyonu
E) Akut promiyelositik lösemi - PML-RARA füzyonu

Doğru Cevap:B

Notumuz tüm şıkları buldurmakla kalmayıp, yanlışın doğrusunu da gösteriyor..

Tümör süpresör genler

- Normal hücre büyümesinde görevlidirler. Mutasyonlarında tümörler oluşur.
- **Retinoblastom geni (Rb), ilk** keşfedilen tümör süpresör gendir. Diğer tümör süpresör genlerde olduğu gibi her iki allelin de mutasyona uğraması gerekir.
- **TP53**, p53 proteinini kodlayan tümör süpresör gendir. İnsan kanserlerinde **en sık** mutasyona uğrayan gendir. Tümörlerin %70'inde biallelik mutasyon görülür.
  Li-fraumeni sendromunda TP53'te tek allel defekti vardır. Diğer allelde de defekt oluşması birçok tümörün gelişmesine neden olur.
- **P53**, BAX ve PUMA genleri üzerinden **apoptozise** neden olur. P53 hücre siklusunu durdurma, DNA tamiri, hücresel yaşlanma ve apoptoziste rolü vardır. DNA hasarı p53'ü fosforlayarak aktifleştirir. P53, p21 ile hücre siklusunu durdurur. P21 ayrıca RB geninin fosforlanmasını engellller.

Translokasyon Sonrası Aktive Olan Onkogenlere Örnekler

Kanser	Translokasyon
Kronik Miyeloid Lösemi	(9;22) (q34;q11)
Akut Lösemi (AML ve ALL)	(8;21) (q22;q22) (15;17) (q22;q21)
Burkitt Lenfoma	(8;14) (q24;q32)
Mantle Hücreli Lenfoma	(11;14) (q13;q32)
Foliküler Lenfoma	(14;18) (q32;q21)
Ewing Sarkomu	(11;22) (q24;q12)

Önemli Tümör Süpresör Genler ve Özellikleri

Gen	Fonksiyon	Ailevi sendrom	Sporadik kanser
Mitojenik Sinyal Yolu İnhibitörleri			
APC	WNT sinyal inhibitörü, adezyon, embriyolojik gelişimde hücre polaritesi	Ailevi kolon polibi ve kanserleri	Kolon, mide, pankreas kanserleri, melanom
NF1	RAS/MAPK sinyal inhibitörü	Nörofibromatozis Tip 1	Nöroblastom, juvenil myeloid lösemi
NF2	Hücre iskelet stabilizatörü, hippo sinyal yolağı	Nörofibromatozis Tip 2	Schwannoma, meningioma
PTCH	Hedgehog sinyal inhibitörü	Gorlin sendromu	Bazal hücreli kanser, medülloblastom
PTEN	PI3K/AKT sinyal inhibitörü	Cowden sendromu	Çeşitli kanserler, özellikle karsinom ve lenfoid tümörler
RB	G_1/S geçiş durdurucusu	Ailevi retinoblastom sendromu	Retinoblastom, osteosarkom, meme kanseri, kolon ve akciğer kanseri
CDKN2A	p16: CDK inhibitörü, p14: p53'ün indirekt aktivatörü	Ailevi melanom	Pankreas, meme ve özofagus kanseri, melanom, bazı lösemiler
Metabolizma ve Anjiyogenez İnhibitörleri			
VHL	Hipoksi ile indüktenen transkripsiyon faktör inhibitörü (örnek HIF1 alfa)	Von Hippel Lindau sendromu	Renal hücreli kanser
STK11	AMPK kinaz ailesi aktivatörü, enerji ve besin seviyeleri azaldığı zaman hücre büyümesini durdurur.	Peutz-Jeghers sendromu	Çeşitli kanserler
SDHB, SDHD	TCA siklusu, oksidatif fosforilasyon	Ailevi paraganglioma, ailevi feokromositoma	Paraganglioma
İnvazyon ve Metastaz İnhibitörü			
CDH1	Hücre adezyonu,	Ailevi mide kanseri	Mide kanseri, lobüler meme kanseri
Genomik Stabilite Etkinleştiricisi			
TP53	Hücre siklus durdurucusu, apoptozis	Li-Fraumeni sendromu	Birçok kanser
DNA Tamir Faktörleri			
BRCA1, BRCA2	DNA çift sarmal kırık onarımı	Ailevi meme ve over kanseri, erkek meme kanseri, kronik lenfositik lösemi (BRCA-2)	Nadir
MSH2, MLH1, MSH6	DNA yanlış eşleşme onarımı	Ailevi non-polipozis kolon kanseri	Kolon ve endometrium kanseri
Bilinmeyen Mekanizmalar			
WT1	Transkripsiyon faktörü	Ailevi Wilms tümörü	Wilms tümörü, bazı lösemiler
MEN1	Transkripsiyon faktörü	Men-1 sendromu	Hipofiz, paratiroid ve pankreas endokrin tümörleri

Temel Bilimler 78. soru
Patoloji Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 073

Orijinal Soru: Temel Bilimler 78

78. Kanser tedavisinde tümörün oluşumunda rol oynayan onkoproteinlere yönelik terapi modellerinin uygulandığı hastalık ve ilişkili mutasyon eşleştirmelerinden hangisi yanlıştır?

A) Malign melanom - BRAF mutasyonu
B) Endometriyum kanseri - Rb mutasyonu
C) Kronik miyeloid lösemi - BCR-ABL füzyonu
D) Küçük hücreli dışı akciğer kanseri - EGFR mutasyonu
E) Akut promiyelositik lösemi - PML-RARA füzyonu

Doğru Cevap:B

Notumuz yanlış seçeneği net olarak gösteriyor

Osteosarkom	Ewing sarkom
• Çocuklarda en sık kemik tümörü (ort. 15 yaş) • Metafiz yerleşimi (en sık femur) • Sun-burst paterni • Radyoterapiye dirençli (RT'ye sekonder gelişebilir) • Akciğer ve kemik metastazı yapar • Kemik iliği metastazı yapmaz • Serum ALP yüksek • PET ile tarama yapılmaz	• 10 yaş altında osteosarkomdan daha sık • Diyafiz yerleşimi (en sık femur) • Soğan zarı görünümü • Radyoterapiye duyarlı (RT ile ilişkisi yok) • Akciğer ve kemik metastazı yapar • Kemik iliği metastazı yapar • t(11;22) ve CD 99 pozitif • PET ile tarama var

DİĞER ÇOCUKLUK ÇAĞI TÜMÖRLERİ

DESMOPLASTİK KÜÇÜK YUVARLAK HÜCRELİ TÜMÖR

- Agresif seyirli, adolesan genç erkeklerde, **Ewing tümör geni ile Wilms tümörü geninin birlikte** katılımı ile oluşan **t (11;22)** (p13;q12) abdominal malign mezankimal tümör.

RETİNOBLASTOM

- Embriyonik retinal hücrelerden (nöroektodermal) köken alır (sıklıkla **5 yaş altı**).
- **alıtsal geçiş özelliği en fazla olan tümördür. tinoblastomlu hastalarda 13q14 (RB-1 geni)**

Temel Bilimler 78. soru
Pediatri Ders Notu 3. Fasikül Sayfa 554

- **RB-1 geninde mutasyon olanlarda artan tümör riskleri:**
  1. Osteosarkom (en sık)
  2. Leiyomyosarkom (ikinci sık)
  3. Malign melanom
- Bilateral retinoblastom bazen pineal bölgede tümörle birlikte olabilmektedir. **Buna "trilateral retinoblastom" ismi verilir.**
- Sıklıkla posterior retinadan gelişir. Küçük, paket tarzında, rozet formasyonu gösteren hücrelerdir. Retinoblastomun metastaz yapma özelliği düşüktür.
- **Lökokori sık görülen bulgusudur.** Propitozis, glokom, ağrılıkırmızıgöz, strabismus diğer bulgulardır. **Hastaların %75'ten fazlasında intraoküler kalsifikasyon ve vitröz mayi sızıntısı vardır ve patogonomiktir.**
- **Retinoblastom tanısında direk biyopsi kontrendikedir.** Tanı tipik oftalmolojik bulguları ve USG-MR gibi görüntüleme ile konur.
- **Tanı anında genellikle plazma karsinoembriyonik antijen (CEA) ve AFP artmıştır. Retinoblastomada tedavi yöntemleri:**
  - Kemoterapi
  - Radyoterapi
  - Brakiterapi (episkleral plak radyoterapisi), Kriyoterapi
  - Enokülasyon

Lökokori (Beyaz Pupil) Ayırıcı Tanısı

- Retinoblastom
- Astrositik hamartom
- Coats hastalığı
- Persistan primer vitreus
- Konjenital katarakt
- Koroidal kolobom
- Prematür retinopati (ROP)
- Visseral larva migrans

GERM HÜCRELİ TÜMÖRLER

A) Ekstragonadal (çoğu sakrokoksigeal; kabızlık erken bulgu): İnfant kızlarda daha sıktır. 12 yaşın üzerindekiler kötü prognozludur.
Klinefelter sendromunda mediastinal tümör riski artmıştır.

B) Gonadal (over veya testis)
Testis tümörü riskini arttıran etkenler: Down sendromu, İnmemiş testis (13 yaşından önce opere olursa risk azalır ancak halen yüksektir), inguinal herni, testiküler mikrolithiazis, infertilite, birinci derece akrabada testis tümörü.

- **Teratom:** en sık
- Germinom
- **Endodermal sinüs tümörü*** ** : AFP yüksek (Yolk sak tümör)
- **Koryokarsinoma:** B-HCG yüksek
- **Gonadoblastoma:** Östrojen salgılayabilir. Turner sendromu gibi anormal karyotiplerde sıktır. Disgenetik gonadlılarda bu nedenle profilaktik gonadektomi önerilir.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 78

78. Kanser tedavisinde tümörün oluşumunda rol oynayan onkoproteinlere yönelik terapi modellerinin uygulandığı hastalık ve ilişkili mutasyon eşleştirmelerinden hangisi yanlıştır?

A) Malign melanom - BRAF mutasyonu
B) Endometriyum kanseri - Rb mutasyonu
C) Kronik miyeloid lösemi - BCR-ABL füzyonu
D) Küçük hücreli dışı akciğer kanseri - EGFR mutasyonu
E) Akut promiyelositik lösemi - PML-RARA füzyonu

Doğru Cevap:B

Antineoplastikler - Toksik etki - Antidot/Tedavi

- Siklofosfamid (hemorajik sistit) → **Mesna**
- Sisplatin (nefrotoksisite) → **Amifostin**
- Metotreksat
  - Hızlı bölünen hücre toksisitesi → **Folinik asit**
  - Renal tübüllerde kristalizasyon → **Glukarpidaz**
- Antrasiklin (kardiyotoksisite) → **Deksrazoksan**
- Dosetaksel (sıvı retansiyonu, alerji) → **Steroid**
- İrinotekan (akut kolinerjik sendrom) → **Atropin**

L-Asparajinaz

- Sadece ALL tedavisinde kullanılır.
- Asparajin içeren proteinleri yıkar.
- Asparajin içeren önemli proteinlerimiz; fibrinojen, insülin ve pankreatik enzimlerdir.
- Bu nedenle yan etki olarak; hiperglisemi, pankreatit ve kanama/tromboz yapabilir.

HEDEFE YÖNELİK TEDAVİLER

Genel bilgiler

- Bir hücrenin bölünmesi için; büyüme faktörü, reseptörüne bağlanır. Reseptörün altında yer alan tirozin kinaz sinyal üretir. Üretilen sinyal, çekirdeğe ulaşır ve hücre bölünür.
- Hedefe yönelik tedavide bu mekanizmalar inhibe edilmeye çalışılır:
  - ✓ **Monoklonal antikorlar (-mab)** → Büyüme faktörü veya büyüme faktörü reseptörünü hedefler
  - ✓ **Tirozin kinaz inhibitörleri (-inib)** → Reseptörün altındaki tirozin kinaz enzimini hedefler

Tirozin Kinaz İnhibitörleri

- **İmatinib**
  - ✓ BCR-ABL ve c-kit tirozin kinazları inhibe eder.
  - ✓ **CD117 (c-kit) pozitif** gastrointestinal stromal tümörde ve **KML** tedavisinde kullanılmaktadır.

c KİT (+) tümörler

- GİST
- Sistemik mastositoz
- Seminom
- Disgerminom

- **Sunitinib**
  - ✓ VEGFR tirozin kinazı inhibe eder.
  - ✓ **Renal hücreli karsinom**, gastrointestinal stromal tümör tedavisinde kullanılır.

Temel Bilimler 78. soru
Dahiliye Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 066

- **Vemurafenib, Dabrafenib**
  - ✓ Bir serin – treonin kinaz olan **BRAF mutant formunu inhibe** eder.
  - ✓ BRAF V600E mutasyonu olan **metastatik malign melanom** tedavisinde kullanılır.
  - ✓ Ciltte **keratoakantom ve skuamöz hücreli kanser** gelişimine neden olabilmektedir.
  - ✓ Bu nedenle **MEK inhibitörleri (trametinib, cobimetinib)** ile kombine kullanımı tercih edilmektedir.

- Hairy cell lösemi
- Papiller tiroid kanseri
- Bazı kolon kanserleri
- Langerhans hücreli histiyositoz

- **Erlotinib, Gefitinib, Afatinib, Osimertinib**
  - ✓ EGFR hedefli tirozin kinaz inhibitörleridir.
  - ✓ **Küçük hücreli dışı akciğer kanseri**nde kullanılırlar.
  - ✓ **T790M mutasyonu** varlığında sadece osimertinib etki gösterir.
- **Krizotinib**
  - ✓ **ALK** (anaplastik lenfoma kinaz) mutasyon varlığında **akciğer adenokarsinom** tedavisinde kullanılır.

KHDAK yönetiminde bakılacak testler ve kullanılan ilaçlar

- **EGFR mutasyonu:** Erlotinib, gefitinib, afatinib, osimertinib, lazertinib
- **ALK mutasyonu:** Krizotinib, alektinib, seritinib, brigatinib, lorlatinib
- **ROS1 mutasyonu:** Krizotinib, seritinib
- **PD-L1 ekspresyonu:** İmmünoterapi

- **Lapatinib**
  - ✓ **HER1 (ErbB1-EGFR) ve HER2 (ErbB2)** reseptörlerinin tirozin kinazını inhibe eder.
  - ✓ **HER2 pozitif** metastatik meme kanserinde kullanılır.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 78

78. Kanser tedavisinde tümörün oluşumunda rol oynayan onkoproteinlere yönelik terapi modellerinin uygulandığı hastalık ve ilişkili mutasyon eşleştirmelerinden hangisi yanlıştır?

A) Malign melanom - BRAF mutasyonu
B) Endometriyum kanseri - Rb mutasyonu
C) Kronik miyeloid lösemi - BCR-ABL füzyonu
D) Küçük hücreli dışı akciğer kanseri - EGFR mutasyonu
E) Akut promiyelositik lösemi - PML-RARA füzyonu

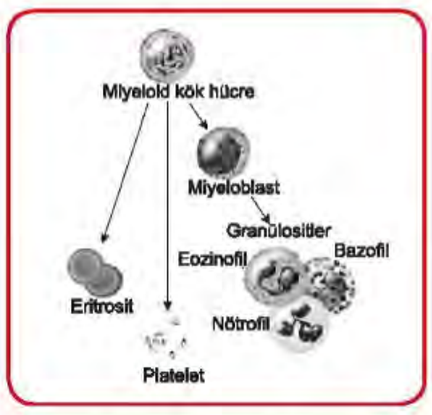
Doğru Cevap:B

MİYELOPROLİFERATİF HASTALIKLAR

SINIFLAMA

- ☑ **Kronik miyelositik lösemi (KML)**
- ☑ **Polisitemia vera (PV)**
- ☑ **Primer miyelofibrozis (PMF)**
- ☑ **Esansiyel trombositoz (ET)**
- ☑ Mastositoz
- ☑ Kronik nötrofilik lösemi
- ☑ Kronik eozinofilik lösemi

NOT: Mastositoz, bazı kitaplarda (güncel sınıflamada) bu gruptan çıkarılmıştır.



En Sık Görülen Miyeloproliferatif Hastalık

- **Hoffman Hematology:** Kronik Miyelositik Lösemi
- **Harrison:** Polisitemia Vera

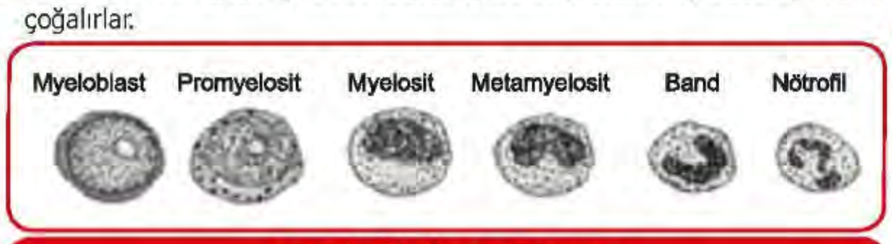
Ortak Özellikler:

- Miyeloid seride **artmış proliferasyon** ile karakterize hastalıklardır.
  - ✓ Tümünde miyeloid kökenli pek çok hücre tipi artabilmesine rağmen, bu hastalıklar baskın olarak artan hücre tipine göre isimlendirilir.
- Bu proliferasyondan sorumlu bazı mutasyonlar;
  - ✓ KML'de Ph kromozomu t(9;22): **BCR-ABL** füzyon geni hastaların neredeyse tamamında bulunur, diğer tiplerde negatiftir ve ayrımda çok önemlidir.
  - ✓ Polisitemia vera'da **JAK2** aktive edici mutasyon neredeyse hastaların tamamında pozitiftir
  - ✓ Esansiyel trombositoz ve primer myelofibroziste ise sıklık sırasına göre **JAK2 (en sık), CALR** (kalretikülin) ve **MPL** mutasyonları görülebilir.
- Hastalarda **splenomegali** sıktır (erken doyma, sol üst kadranda dolgunluk hissi vb) → Ekstramedüller hematopoez
- Ortak komplikasyonları:
  - ✓ **Tromboz** (arteryel/venöz) ve/veya kanama
  - ✓ Aşırı hücre sayısı artışına bağlı **hiperviskozite ve vazooklüzif olaylar**
  - ✓ **AML**'ye dönüşüm

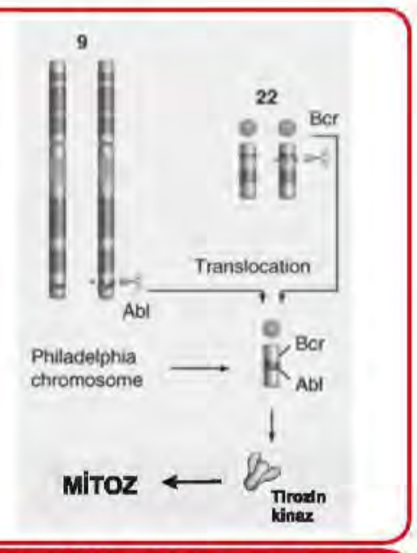
Temel Bilimler 78. soru
Dahiliye Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 035

KRONİK MİYELOSİTİK LÖSEMİ (KML)

- ☑ Kemik iliğinde "**granülositer seri kökenli hücrelerin**" kontrolsüz aşırı çoğalması ve periferik kana çıkması ile karakterizedir. Olgunlaşma ve farklılaşma kusuru olmayıp bir **proliferasyon kusurudur.**
- ☑ Hastalığın en önemli bulgusu **t(9;22) Philadelphia kromozomudur. Bcr-abl** füzyon geni oluşur.
- ☑ Bu gen otonom **tirozin kinaz** aktivitesi ile sürekli proliferasyon sinyali üretir. Bu nedenle kemik iliğinde esas olarak **granülositer** seri aşırı çoğalır.
- ☑ **Matür – immatür granülositler** (nötrofil, eozinofil, bazofil) klonal çoğalırlar.



Granülositlerin matürasyonu



Philadelphia kromozom gelişimi

Orijinal Soru: Temel Bilimler 78

78. Kanser tedavisinde tümörün oluşumunda rol oynayan onkoproteinlere yönelik terapi modellerinin uygulandığı hastalık ve ilişkili mutasyon eşleştirmelerinden hangisi <u>yanlıştır</u>?

A) Malign melanom - BRAF mutasyonu
B) Endometriyum kanseri - Rb mutasyonu
C) Kronik miyeloid lösemi - BCR-ABL füzyonu
D) Küçük hücreli dışı akciğer kanseri - EGFR mutasyonu
E) Akut promiyelositik lösemi - PML-RARA füzyonu

Doğru Cevap:B

Tüm referansları incelediğimizde sorunun tüm doğru seçeneklerini görüyoruz. Geriye kalan tek seçenek de yanlış seçenek :)

- **Hematolojik hastalıklar:**
  - ✓ Paroksismal noktürnal hemoglobinüri **(AML)**
  - ✓ Miyelodisplastik sendrom **(AML)**
  - ✓ Polisitemia vera, esansiyel trombositoz, primer miyelofibrozis **(AML)**
  - ✓ **Kronik miyeloid lösemi (AML ve ALL)**
- **Kromozom anomalileri:** AML'de en sık **t(8:21)**, yetişkin ALL'de en sık **t(9:22)** görülür.
- **Virüsler: HTLV-1** (T hücreli lösemi/lenfoma), **EBV** (Burkitt, ALL-L3)

☑ Sınıflama

- Günümüzde ALL ve AML'nin **sınıflaması** ve **prognozu, mutasyonlara** göre yapılmaktadır (**WHO sınıflaması**).
  - ✓ Fakat artık çok sık kullanılmasa da patoloğun hücrelerin morfolojisine göre yaptığı FAB sınıflaması (AML M0-M7 / ALL L1-L3) da mevcuttur.
- WHO Sınıflamasına göre önemli bazı akut lösemi tipleri:

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) Akut Lösemi Sınıflaması	
Bazı Önemli Akut Miyeloid Lösemi (AML) Tipleri	**Bazı Önemli Akut Lenfoblastik Lösemi (ALL) Tipleri**
• t(8;21) RUNX1-RUNX1T1 ilişkili AML • t(15;17) PML-RARA ilişkili akut promiyelositer lösemi • inv(16) veya t(16;16) CBFB-MYH11 ilişkili AML • NPM1 mutasyonu ilişkili AML • CEBPA mutasyonu ilişkili AML	• t(9;22) BCR-ABL1 ilişkili B-LL/L • t(12;21) ilişkili B-LL/L • Hiperdiploidi ilişkili B-LL/L • Hipodiploidi ilişkili B-LL/L

☑ Akut lenfoblastik lösemi sınıflaması (FAB sınıflaması)

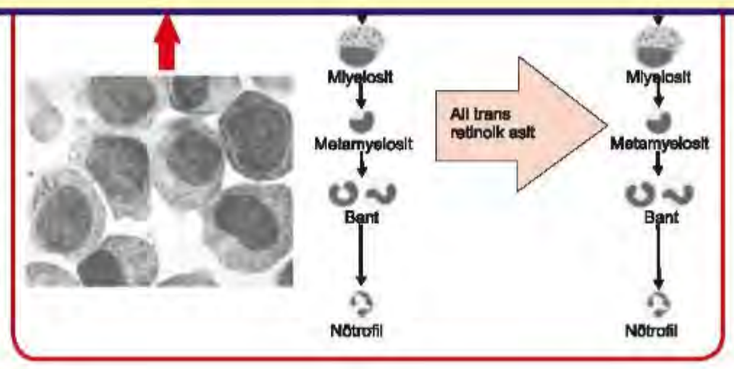
- **L1:** Küçük uniform hücreler, PAS (++)
- **L2:** Büyük heterojen hücreler, PAS (+)
  - ✓ Günümüzde klinik ve prognostik açıdan L1-L2 ayrımının **önemi yoktur.**
- **L3:** Bazofilik sitoplazmalı, lipid vaküolleri içeren hücreler, **PAS (-)**
  - ✓ **Burkitt lenfomanın** lösemi formudur.

☑ Akut miyeloblastik lösemi sınıflaması (FAB Sınıflaması)

- **M0 (Minimal Diferansiye Lösemi)**
- **M1 (Matürasyonsuz Miyeloblastik Lösemi)**
- **M2 (Matürasyonlu Miyeloblastik Lösemi):** t(8;21) ile ilişkilidir, miyeloid sarkom (özellikle spinal tutulum) görülebilir.

Temel Bilimler 78. soru
Dahiliye Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 026

- **M3 (Akut Promiyelositik Lösemi): PML-RARa** (retinoik asit reseptörü) füzyonuna neden olan **t(15;17)** mutasyonu sonucunda hücreler olgunlaşma için **retinoik asit** molekülüne bağımlı hale gelerek **promiyelosit aşamasında tıkanır ve birikir**. Çok yoğun **Auer rod** içeren "**faggot**" hücreleri görülebilir. Bu hücreler yıkıldığında koagülasyonu tetiklediğinden **DİK** (kanama, tromboz) sık görülür. Prognozu **en iyi** AML tipidir.



Orijinal Soru: Temel Bilimler 79

79. Kırk altı yaşındaki kadın hastanın sağ parotis bezinde lokalize, yavaş büyüyen ve 4 cm çapındaki ağrısız kitle eksize ediliyor. Makroskopik olarak kapsüllü ve yuvarlak görünümlü kitlenin kesit yüzü gri-beyaz renkli, parlak ve yer yer miksoid alanlar içeriyor. Mikroskopik incelemede miksoid stroma içinde irreguler tübüller, duktuslar, asiner yapılar ve tabakalar oluşturan epitel ve miyoepitel hücreleri ile yer yer kondroid adalar izleniyor.

Bu tümör için <u>en olası</u> tanı aşağıdakilerden hangisidir?

A) Adenoid kistik karsinom
B) Mukoepidermoid karsinom
C) Bazal hücreli adenom
D) Warthin tümörü
E) Pleomorfik adenom

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

TÜKÜRÜK BEZİ HASTALIKLARI

Sialadenit

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

Tükürük Bezi Tümörleri

- Warthin hariç **kadınlarda** sık görülürler.
- En sık **parotisten** çıkarlar ve bunların çoğu benigndir.
- **Malignite riski en fazla minör tükürük bezlerinde**

Benign Tükürük Bezi Tümörleri

- Pleomorfik adenom (mikst tümör)
- Warthin tümörü (papiller kistadenoma lenfomotozum)
- Kanaliküler adenom
- Bazal hücreli adenom

Temel Bilimler 79. soru
Patoloji Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 180

Mikst Tümör (Pleomorfik Adenom)

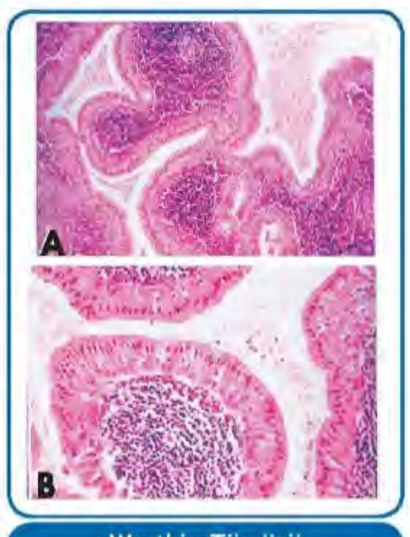
- Tükürük bezlerinin **en sık** görülen tümörüdür.
- En sık parotise yerleşir. **Radyasyon** riski arttırır.
- **30-50 yaş arası** izlenir. **Benign** seyirli, yavaş büyür ve kapsüllüdür. Ancak kapsül etrafına **mikroinvazyonları** vardır. Bu yüzden kapsülden çıkarmak yeterli olmaz. Yüzeyel parotiste, ağrısız şişlik olarak görülür. Kolayca çıkarılır (fasiyal sinire dikkat edilerek), nüks gelişebilir.
- **Histolojide miksoid bir stroma ve kondroid görünümlü alanlar içinde epitelyal diferansiyasyon alanları görülür**.
- Malign transformasyon uzun süreli tümörlerde %10 görülebilir. Parotis dışı mikst tümörlerde bu oran artar. En sık metastazını lenf nodlarına yapar. **En agresif tükürük bezi tümörü malign miks tümördür, 5 yıllık survivali % 30- 50'dir. (Rubin patolojiye göre yüksek dereceli adenoid kistik kanserin 5 yıllık survivali % 15'dir).**
- **PLAG1 overekspresyonu** çoğu vakada görülür. Diğer sık görülen mutasyon HMGA2'dir.

Warthin Tümörü (Papiller Kistadenolenfomatosum)

- **İkinci sık** görülen benign tükürük bezi tümörüdür. **Erkeklerde** daha fazla görülür.
- İleri yaşta, **sadece parotis glandında** görülen, 2-5 cm çaplı, kapsüllü, benign tümördür.
- **Sigara kullanımı** gelişme riskini arttırır.
- Boyun lenf nodlarında Warthin tümörü görülebilir, bu metastaz olarak değerlendirilmez.
- **%10 bilateral ve multipl odaklıdır.**
- Epitelyal komponent neoplastiktir.
- **Histolojide lenfoid follikül içermesi** ve **onkositik çift sıra epitelle** döşeli olması tipiktir.

Malign Tükürük Bezi Tümörleri

- Mukoepidermoid karsinom
- Adenoid kistik karsinom
- Asinik hücreli karsinom
- Adenokarsinom, spesifik tiplendirilmeyen
- Skuamöz hücreli karsinom
- Malign mikst tümör



Warthin Tümörü
A. Epitel ve Lenfoid Elemanlar
B. Kistik Boşluklar Neoplastik Epiteli Lobullere Ayırır

Orijinal Soru: Temel Bilimler 79

79. Kırk altı yaşındaki kadın hastanın sağ parotis bezinde lokalize, yavaş büyüyen ve 4 cm çapındaki ağrısız kitle eksize ediliyor. Makroskopik olarak kapsüllü ve yuvarlak görünümlü kitlenin kesit yüzü gri-beyaz renkli, parlak ve yer yer miksoid alanlar içeriyor. Mikroskopik incelemede miksoid stroma içinde irreguler tübüller, duktuslar, asiner yapılar ve tabakalar oluşturan epitel ve miyoepitel hücreleri ile yer yer kondroid adalar izleniyor.

Bu tümör için <u>en olası</u> tanı aşağıdakilerden hangisidir?

A) Adenoid kistik karsinom
B) Mukoepidermoid karsinom
C) Bazal hücreli adenom
D) Warthin tümörü
E) Pleomorfik adenom

Doğru Cevap:E

Tükürük Bezi Tümörleri

- **% 80'i parotiste** görülür.
- Parotis tümörlerinin %20'si maligndir.
- Minör ve sublingual bezin % 65'i maligndir.

Temel Bilimler 79. soru
Küçük Stajlar Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 198

Pleomorfik adenom

- ✓ **Benign mikst tümör** olarak bilinir.
- ✓ Pleomorfik adenom **en sık parotis bezinde** gelişir. Radyasyon riski artırır.
- ✓ Histolojik olarak tümörde **psödopodlar** vardır. Ayrıca **miksoid bir stroma** ve kondroid görünümlü alanlar içinde epitelyal diferansiyasyon alanları görülür.
- ✓ **En sık tükürük bezi tümörü**
- ✓ **PLAG1** overekspresyonu çoğu vakada görülür.

Whartin tümörü

- ✓ **Papiller kistadenoma lenfomatosum**
- ✓ Pleomorfik adenomdan sonra en sık görülen tümördür.
- ✓ Erkekte 4 kat daha sıktır. Sigara ile ilişkilidir (diğer tükürük bezi tümörleri kadında daha sık).
- ✓ **En sık bilateral tükürük bezi tümörüdür.**
- ✓ **En sık parotiste** görülür.
- ✓ **Histolojide lenfoid follikül içermesi** ve **onkositik çift sıra epitelle** döşeli olması tipiktir.

Onkositom

- ✓ **İleri yaşta görülen, mitokondriden zengin** tükürük bezi tümörüdür.

Hemanjiyom

Malign Tümörler

Mukoepidermoid karsinom

- ➢ **En sık malign tümör ve en sık parotiste yerleşir.**
- ➢ **T (11;19):** CRTC1-MAML2 füzyon proteini saptanabilir.

Adenoid kistik karsinom

- ➢ **Submandibuler ve minor tükürük bezlerinin en sık malign tümörüdür. **TUS****
- ➢ Silindirik hücrelerden dolayı "silindiroma" denir.
- ➢ Hastaların % 50'sinde **perinöral invazyon** görülür.
- ➢ Perinöral invazyon, cerrahi sonrası sık nüks eder.
- ➢ **Sinir yoluyla ilerleyen** tükürük bezi tümörüdür.**TUS**

Malign mikst tümör

- ➢ **Bening pleomorfik adenoma + malign tümör dokusu** birlikte bulunur.
- ➢ Uzun yıllar (10 yıldan sonra) ameliyat edilmeyen pleomorfik adenom zemininden gelişir.
- ➢ Diğer ismi: **Carsinoma ex pleomorfik adenoma**

Frey Sendromu

- Parotis bezinin üzerinde cilt sempatik sinirlerle innerve edilir.
- Parotis bezi ise parasempatik innervasyona (aurikulotemporal sinir) sahiptir.
- Parotis cerrahisi sonrası parasempatik lifler cilde uzanır, cildi innerve edebilir.
- Bu durumda yemek sırasında **ciltte terleme ve kızarıklık** oluşur. **TUS**
- Buna **Frey sendromu** denilir.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 80

80. Duodenal polipoid lezyon ön tanısı ile endoskopik biyopsi yapılan hastanın hemotoksilen-eozin boyalı kesitlerinde duodenum mukozası yanı sıra iyi sınırlı oksintik tip mide glandları dikkati çekiyor.
Bu hasta için <u>en olası</u> tanı aşağıdakilerden hangisidir?

A) Gastrik metaplazi
B) Gastrik hamartom
C) Gastrik heterotopi
D) Gastrik karsinom
E) Gastrik polip

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

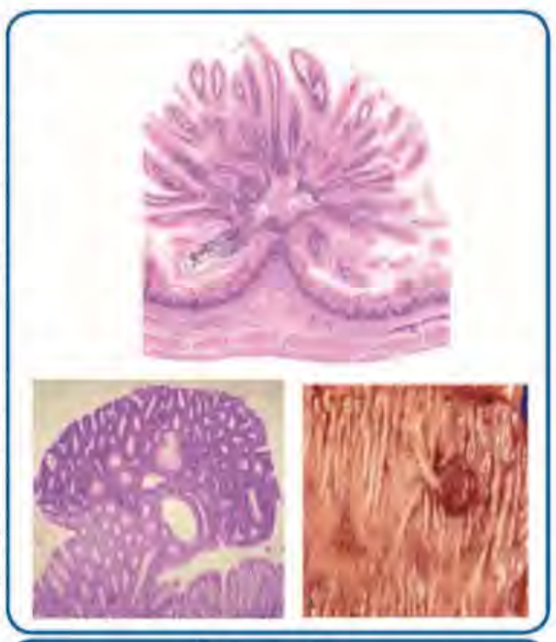
6 NEOPLAZİ

- Tüm tümörler iki komponentten oluşur:
  - **Neoplastik hücreler;** yani **parankim,**
  - **Destek doku**, yani **stroma**. Destek dokunun yoğun fibrozisten oluşması **desmoplazi (skiröz tümör)** olarak adlandırılır. Kanserler için geçerli bir terimdir.

TÜMÖRLERİN İSİMLENDİRİLMESİ

- Tümörler genellikle köken aldıkları dokuya göre adlandırılırlar.
- **Adenom:** Benign epitelyal bir neoplazm olup; glandüler doku kaynaklıdır.
- **Kistadenom:** Büyük kistik boşluklar içeren adenomdur.
- **Papillom: Skuamöz epitelyal yüzeylerden** mikroskopik ve makroskopik olarak **parmaksı** projeksiyonlar oluşturan benign neoplazmlardır.
- **Polip:** Mukozal yüzeylerden makroskopik olarak görülebilen **kubbe ya da çilekvari** projeksiyonlardır.
- **Malign tümör**ler, **karsinomlar** (epitelyal kökenli) ve **sarkomlar** (mezenkimal kökenli) olarak iki gruba ayrılır.
- Glandüler dokunun malign tümörü **adenokarsinomdur**. Yassı epitelin malign tümörü, **yassı epitel hücreli** karsinomdur.
- Benign tümörler genellikle **-oma** eki ile biterler. Ancak bunun hariçleri de vardır.
- **"-Oma" ile bitip benign olan tümörler:** Osteom, fibrom, adenom, leiyomiyom, rabdomiyom, hemanjiyom, matür kistik teratom
- **"-Oma" ile bitip malign olan tümörler:** Melanom, mezotelyoma, hepatoma (hepatoselüler kanser), nefroblastoma (Wilm's tümörü), nöroblastom, lenfoma, seminom, immatür teratom, glioblastom, retinoblastom
- **Mikst tümör**; **tek germ** hücre tabakasından kaynaklanan, **fakat birden fazla parankimal hücre** tipi içeren tümörlerdir. Önemli örnekleri pleomorfik adenom ve Wilms tümörüdür.
- **Teratom**lar **birden fazla germ hücre tabakasından** kaynaklanır ve genellikle her **üç germ** tabakasının parankimal hücrelerini de içerir. Bu tümörler totipotansiyel hücrelerden kaynaklanır ve sıklıkla testis ve overde izlenir.
- **Tümör primordial (ilkel)- fetal hücrelerden oluşuyor ise** genellikle **-blastom** ile biter. Bu tümörler sıklıkla çocukluk çağında görülürler ve kötü prognozludurlar. Retinoblastom, nöroblastom, hepatoblastom, nefroblastom (Wilms tümörü) gibi. Erişkinde görülen -blastom ile biten tümör glioblastom ve kondroblastomdur.

Tümör (Şişlik)		
	Epitelyal	Mezenkimal
Benign	Polip Adenom Kistadenom Papillom	Leiyomiyom Rabdomiyom Osteom Fibrom Hemanjiyom Kondrom Lipom
Malign	Kanser=Karsinom=Ca	Sarkom



Üstte Papillom
Altta Polip görülmektedir

- **Bazı tümörler** ise **bulan kişilerin isimleri** ile adlandırılır: Hodgkin lenfoma, Burkitt lenfoma, Wilms tümörü ve Kaposi

Temel Bilimler 80. soru
Patoloji Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 063

- **Koristoma (Heterotopi):** Bir organda **normalde bulunmayan histolojik elemanların**, organize tarzda, normal doku görünümde bulunmasıdır. İnce bağırsak mukozasındaki nodüler pankreatik hücre adaları ve adrenal hücrelerinin böbrek kapsülü altında bulunması gibi.
- **Hamartom:** Bir malformasyondur, **bir dokuda bulunması gereken ögelerin disorganize ve kitle oluşturacak tarzda** bulunmasıdır (akciğerde; kan damarları, bronşlar ve kartilajın disorganize şekilde nodül oluşturarak bir arada bulunması-**kondroid hamartom**).

Orijinal Soru: Temel Bilimler 81

81. Aşağıdakilerden hangisi tiroidin folikül epitel kökenli tümörlerinde <u>sık</u> görülen mutasyonlarından biri <u>değildir</u>?

A) PAX8/PPAR
B) BRAF
C) TERT
D) RAS
E) RET

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 Özellikler:**
  - o Ağrısız kitlelerdir. Büyük olanları lokal semptomlara yol açabilirler.

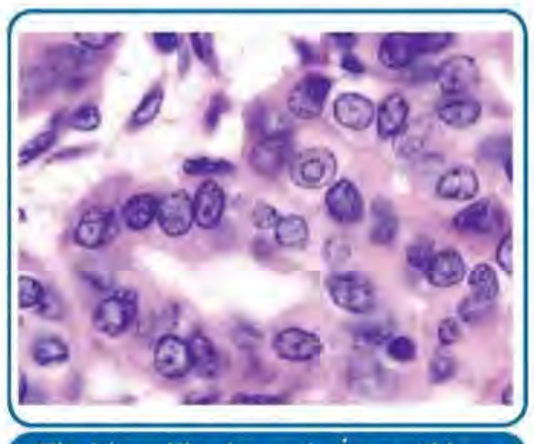
Temel Bilimler 81. soru
Patoloji Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 301

Karsinomlar

- **Gençlerde kadın cinsiyette**, ileri yaşta K = E' de görülür.
- **Medüller kanseri hariç** kanserler **follikül epitelinden köken** alırlar.
- Çoğu tiroid kanseri iyi diferansiyedir.
- **Major tipleri ve sıklıkları**
  - o Papiller karsinom (%75-85)
  - o Foliküler karsinom (%10-20)
  - o Medüller karsinom (%5)
  - o Az diferansiye ve anaplastik karsinom (<%5)
- **Patogenez:**
  - o Foliküler hücre kaynaklı 3 malignitede genetik değişiklikler de tirozin kinaz reseptör yolağında mutasyon ile karakterizedir.
  - o **Genetik yatkınlık:**
    - **Papiller karsinom:** RET/PTC translokasyonu var, RET/NTRK1 mutasyonu görülebilir. BRAF mutasyonu metastaz ve kötü prognoz ile birliktedir. MAP kinaz yolağı bozuktur.
    - **Foliküler karsinom:** RAS ve PI-3K/AKT mutasyonu sıktır. (Foliküler ve anaplastik kanserlerde var) t (2;3) 1/2-1/3 ünde vardır. Ayrıca PAX8: PPARG füzyon geni vardır.
    - **Anaplastik karsinom:** RAS-PIK3CA, p53/beta catenin, TERT mutasyonu görülebilir.
    - **Medüller karsinom:** RET mutasyonu görülebilir.
    - **PTEN mutasyonu** foliküler ve anaplastik kansere neden olur.
  - o **İyod eksikliğinde** foliküler kanser olur.
  - o **Radyasyon** ile en ilişkili kanser **papiller kanser**dir.
  - o **Tiroid karsinomları için** prekürsör lezyon; nonfonksiyonel foliküler adenomdur. Foliküler karsinom için prekürsördür.

Papiller Karsinom

- İyonize **radyasyonla** en ilişkili tiroid kanseridir.
- **En sık** görülen tiroid kanseri
- 25-50 yaş arası sık görülür.
- **Familial adenomatöz polipozis** sendromuna eşlik edebilir.



Tiroid papiller kanseri - İntranükleer inklüzyon

- **Morfoloji:**
  - o **Soliter ya da multifokal** lezyonlar halinde olabilir.
  - o Mikroskopide papiller yapıların bulunmasından ziyade **çekirdek özellikleri teşhis koydurucudur**.
  - o Çekirdekler kenarları kalın, ortaları şeffaf görünümlüdür **(buzlu cam görünümü- Orphan Annie)**.
  - o Çekirdek içlerinde, sitoplazmik invajinasyonlardan kaynaklanan **intranükleer inklüzyonlar,** çentiklenmeler (**grooving**) görülebilir.
  - o Çekirdeklerin yayılmış oyun kağıdı destesi gibi üstüste binmeleri **(overlapping)** bu tümörün tipik özelliklerindendir.
  - o Çoğu vakada papiller bir yapı vardır. Bazıları ise foliküllerden oluşur.
  - o **Psammoma cisimleri** denilen yuvarlak konsantrik kalsifikasyonlar izlenebilir. **Lenfatik tutulum sıktır,** kan damarları da invaze edilebilir. Vakaların yarısında çevre lenf nodlarına metastaz görülür. Nadiren uzak metastaz da yapabilirler.
- **Prognoz çok iyidir.** Hatta boyun lenf düğümü metastazı bile olsa iyidir. >50 yaş, büyük tümör, erkek hasta, çevre dokulara invazyon ve metastaz kötü prognoz kriterleridir.

İLGİLİ NOTLAR

Madem en az görülen anaplastik kanser, o zaman soru bize şunu soruyor: Anaplastik tiroid kanseri ile ilgili mutasyonu bulun.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 82

82. Aşağıdakilerden hangisi radyasyon hasarının erken dönem sonuçlarından biri değildir?

A) Akciğer ödemi
B) Vasküler subintimal fibrozis
C) Granülositopeni
D) Germ hücrelerinde hasar
E) Kolonda ülserasyon

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.)

- o Hücrenin, hücre siklusunun hangi fazında radyasyona maruz kaldığı
  - **En yüksek duyarlılık G2 ve mitoz aşamasındadır.**
- o Hücrenin radyasyona bağlı hasarı onarabilme kapasitesi
  - Ek bir DNA hasarı varsa (Kseroderma pigmentozum ve karsinomlarda) onarma şansı çok azalır.
- o Dokunun vaskülarizasyon ve oksijenasyonu
  - Oksijenasyon radyasyonun etkisini arttırır. Bu nedenle tümör radyoterapisinde tümörün ortasındaki az oksijenlenen bölge, tedaviden en az etkilenir.

- Radyasyonun akut hasarı DNA üzerinedir. DNA içi ve DNA-protein bağlantılarında oksidasyon ve yıkım, şeker-fosfat bağlarının yıkılması ve çift iplikli DNA'nın tek iplikli hale geçişi izlenir. Genetik materyelde çok farklı hasarlar gelişebilir.

Temel Bilimler 82. soru
Patoloji Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 097

Akut Radyasyon Sendromları

Kategori	Total Doz (sv)	Semptom	Ölüm Zamanı
Subklinik	1-2	Bulantı, kusma	
Hematopoetik sistem (ilk etkilenen)	2-10	+ 3 haftada lenfosit <1000	
GIS	10-20	Diyare, ateş, kusma, lenfosit<500	5-14 gün
Santral Sinir Sistemi (en son etkilenen)	>50	Ataksi, konvülsiyon, koma, lenfosit yok	1-4 saat

Radyasyonun yaptığı maligniteler

- Lösemi (özellikle akut lösemiler gelişir, **KLL gelişmesi beklenmez**)
- Tiroid (özellikle papiller kanser)
- Meme kanseri
- Karaciğerde anjiyosarkom (thorium dioksit)
- Beyin tümörleri
- Akciğer (uranyum madeni işçileri)
- Deri

Temel Bilimler 82. soru
Patoloji Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 097

Radyasyonun Etkileri

Organ	Akut etki	Geç komplikasyon
Kemik iliği	Atrofi	Hipoplazi, lösemi
Deri	Eritem	Epidermiste atrofi, dermiste fibrozis; radyodermit; kanser
Kalp	--	İnterstisyel fibrozis, konstriktif perikardit
Akciğer	Ödem, endotel ve epitel hücre ölümü	İnterstisyel ve intraalveolar fibrozis ve kanser
Gastrointestinal	Ödem, mukozada ülser	Ülser, fibrozis, striktür, adezyon, kanser
Karaciğer	Veno-oklüziv hastalık	Siroz, karaciğer tümörleri
Böbrek	Vazodilatasyon	Kortikal atrofi, interstisyal fibrozis
Mesane	Mukozal erezyon	Submukozal fibrozis, kanser
Beyin	Ödem, nekroz	Beyaz maddede nekroz, gliozis, kanser
Testis	Nekroz	Tübüler atrofi (sterilite)
Over	Foliküler atrezi	Stromal fibrozis (sterilite)
Tiroid	--	Hipotiroidi, kanser
Meme	--	Fibrozis, kanser
Timus, lenf nodu	Atrofi	Lenfoma

İLGİLİ NOTLAR

Fibrozis = KRONİK SÜREÇ

Orijinal Soru: Temel Bilimler 83

83. Üniversite öğrencisi olan 19 yaşındaki hasta yaklaşık 2 haftadır süren uykuya dalamamayla karakterize insomnia şikâyetiyle başvuruyor.
Bu hastada bağımlılık potansiyeli olmayan, ertesi güne etki bırakmayacak, rebound anksiyete veya devam eden sedasyona neden olmayacak <u>en uygun</u> tedavi aşağıdakilerden hangisidir?

A) Fenobarbital
B) Zolpidem
C) Klonazepam
D) Kuazepam
E) Remimazolam

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 83. soru
Farmakoloji Ders Notu 2. Fasikül
Sayfa 231

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

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 84

84. Triptan grubu ilaçların migren baş ağrısı üzerindeki etkisi aşağıdaki mekanizmaların hangisiyle açıklanır?

A) Beta adrenerjik reseptörler aracılığı ile menenjial damarların vazodilatasyonu
B) Alfa adrenerjik reseptörler aracılığı ile menenjial damarların vazokonstriksiyonu
C) 5-HT reseptörleri aracılığı ile menenjial arterlerin vazokonstriksiyonu
D) Kolinerjik muskarinik reseptörler aracılığı ile sistemik vazodilatasyon
E) Menenjial arterlerin histamin aracılı vazodilatasyonu

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.)

2 Temel Bilimler 84. soru
Farmakoloji Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 296

SEROTONERJİK SİSTEM ÜZERİNDEN ETKİ GÖSTEREN İLAÇLAR

Sumatriptan / Almotriptan / Zolmitriptan

- **5-HT1B / 1D reseptör agonisti** etkileri ile beyindeki arteriyovenöz şantları kapatır.
- Migren baş ağrısının **akut atak** tedavisinde kullanılır. **Profilakside kullanılmazlar.**
- **İskemik bağırsak hastalığı, iskemik** veya **vazospastik koroner** arter hastalığı, serobrovasküler hastalık, periferik vasküler hastalık ve kontrolsüz hipertansiyon durumlarında kontrendikedirler.
- SSRI ve MAO inhibitörleriyle alınırsa **serotonin sendromu** yaparlar.
- **Etkisi en çabuk başlayan sumatriptan, etkisi en uzun süren frovatriptan** ve biyoyararlanımı en fazla olan rizotriptandır.

Triptanların farmakokinetik özellikleri

İlaç	Uygulama yolu	Etki başlangıcı (saat)	Yarı ömür (saat)
Almotriptan	Oral	2.6	3.3
Eletriptan	Oral	2	4
Frovatriptan	Oral	3	27
Naratriptan	Oral	2	5.5
Rizatriptan	Oral	1 - 2.5	2
Sumatriptan	Oral / Nazal / Subkutan / Rektal	1.5 (0.2 subkutan)	2
Zolmitriptan	Oral / Nazal	1.5-3	2.8

Migren tedavisi

Akut atak	Profilaksi
• Triptanlar • Ergotamin • NSAİİ (Parasetamol gibi) • Metoklopramid (Antiemetik + Prokinetik) • Parenteral opiyatlar • Kafein • Lasmiditan • Olcegepant / Telcegepant / Ubrogepant / Rimegepant	• Propranolol / Timolol **(İlk tercih)** • Metiserjid / Pizotifen • Amitriptilin **(İlk tercih)** • Kalsiyum kanal blokörleri (Verapamil) • Valproik asit **(İlk tercih)** • Topiramat **(İlk tercih)** • Flunarizin (Antihistaminik / Antiserotonerjik / Kalsiyum kanal blokörü) • Siproheptadin • Gabapentin • Erenumab / Galsanezumab / Fremanezumab / Eptinezumab

Kronik Migren Tedavisi

İlk Tercih İlaçlar	İkinci Tercih İlaçlar
• Propranolol • Amitriptilin • Topiramat • Valproik asit	• CGRP antagonist antikorları • Botulinum toksin enjeksiyonu • Venlafaksin • Beta blokörler • Kalsiyum kanal blokörleri

İLGİLİ NOTLAR

Bir referans işte **tam da böyle kapı gibi** dimdik durmalıdır…Herşeyi **açıkça göstermeli ve içinize huzur** vermelidir…

Orijinal Soru: Temel Bilimler 84

84. Triptan grubu ilaçların migren baş ağrısı üzerindeki etkisi aşağıdaki mekanizmaların hangisiyle açıklanır?

A) Beta adrenerjik reseptörler aracılığı ile menenjial damarların vazodilatasyonu
B) Alfa adrenerjik reseptörler aracılığı ile menenjial damarların vazokonstriksiyonu
C) 5-HT reseptörleri aracılığı ile menenjial arterlerin vazokonstriksiyonu
D) Kolinerjik muskarinik reseptörler aracılığı ile sistemik vazodilatasyon
E) Menenjial arterlerin histamin aracılı vazodilatasyonu

Doğru Cevap:C

Tedavi

Çocuklarda migren tedavisi

İlaç	Mekanizma	Yan etki
AKUT MİGREN		
Analjezikler		
Triptanlar - Rizatriptan (6-17 yaş) - Almotriptan (12-17 yaş) - Sumatriptan	5-$HT_{1b/1d}$ agonist	Vasküler konstruksiyon, Serotonerjik semptomlar (flushing gibi), parasteziler, somnolans
PROFİLAKSİ		
Kalsiyum kanal blokerleri		
Flunarizin	Kalsiyum kanal blokajı sersemlik	Başağrısı, letarji
Antihipertansif		
Propranolol	Nonselektif ß-adrenerjik blokör	Başdönmesi, letarji
Antikonvülzanlar		
Valproat	Beyinde GABA artışı	Bulantı, pankreatit, fatal hepatotoksisite
Topiramat	GABA aktivitesinde artış	Yorgunluk, sinirlilik
Levetirasetam	Bilinmiyor	İrritabilite, yorgunluk
Gabapentin	Bilinmiyor	Somnolans, yorgunluk, agresyon, kilo kaybı
Antihistaminikler		
Siproheptadin	H1 reseptör ve serotonin agonisti	Uyuşukluk, bronşial sekresyonlarda yoğunlaşma
Antidepresanlar		
Amitriptilin	Santral sinir sisteminde seratonin ve nörepnefrin artışı	Ağız kuruluğu, konstipasyon, uyuşukluk, konfuzyon, kardiyak etkiler
Coenzim Q, Riboflavin, Mg, Onabotulinum toksini A'da profilakside kullanılabilir.		
DİRENÇLİ MİGREN		
Proklorperazin	Dopamin antagonisti	Ajitasyon, kaslarda katılık, akinezi ve akatizi, uyuşukluk
Metoklopramid	Dopamin antagonisti	Ürtiker, ajitasyon, akinezi ve akatizi, uyuşukluk
Ketorolak	Anti-inflamatuar analjezik, beyinde GABA artışı	Gastrointestinal sistem kanaması
Valproat, sodyum, IV		Bulantı, kusma, somnolans, trombositopeni
Dihidroergotamin (IV veya Nasal sprey)	5-$HT_{1a-1b-1d-1e}$ agonist	Bulantı, kusma, vasküler konstruksiyon, flebit

Temel Bilimler 84. soru
Pediatri Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 218

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

Orijinal Soru: Temel Bilimler 84

84. Triptan grubu ilaçların migren baş ağrısı üzerindeki etkisi aşağıdaki mekanizmaların hangisiyle açıklanır?

A) Beta adrenerjik reseptörler aracılığı ile menenjial damarların vazodilatasyonu
B) Alfa adrenerjik reseptörler aracılığı ile menenjial damarların vazokonstriksiyonu
C) 5-HT reseptörleri aracılığı ile menenjial arterlerin vazokonstriksiyonu
D) Kolinerjik muskarinik reseptörler aracılığı ile sistemik vazodilatasyon
E) Menenjial arterlerin histamin aracılı vazodilatasyonu

Doğru Cevap:C

Migren tedavisi	
A. AKUT TEDAVİ **Basit analjezikler:** Aspirin, parasetamol, naproksen, ibuprofen	Sık alındığında gastrik şikayetler ve rebound baş ağrısına yol açar
Temel Bilimler 84. soru Küçük Stajlar Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 003	Belirgin bulantı-kusma yapar, tedaviye antiemetik eklenmelidir
5-HT agonist: Sumatriptan, zolmitriptan	**Gebelik**, koroner hastalık, periferik vasküler hastalık, MAO inhibitör kullanımında kontrendikedir
B. PROFLAKTİK TEDAVİ **Beta blokerler (propranolol, atenolol, timolol, metoprolol...)** **Trisiklik antidepresanlar (amitriptilin)** Antikonvülzan (topiramat, valproat vb.) Kalsiyum kanal blokerleri (verapamil)	
Antiinflamatuvar ilaçlar (indometazin) Siproheptadin Botilinum toksini Metiserjid (tarihsel)	**Metiserjid:** Fibrosis, özellikle retroperitoneal fibrosis yapar.

Trigeminal-otonomik Tip Baş ağrısı

a) Küme (cluster tipi baş ağrısı)

- ✓ Migren ve gerilim baş ağrısından sonra en sık görülen baş ağrısıdır.
- ✓ 20-40 yaş arası **erkeklerde** ve **sigara** içenlerde daha sık görülür.
- ✓ Ağrının özelliği, **tek taraflı** çok şiddetli ve kısa süreli olmasıdır.
- ✓ Trigeminal parasempatik refleksin aktive olarak sempatik disfonksiyona neden olduğu düşünülmektedir.
- ✓ **Orbital,** supraorbital, temporal tek taraflı **15-180 dk** süren gün aşırı veya günde 8 defa görülebilen şiddetli baş ağrısıdır.



Otonomi

Otonomik Bulgular;

- ➢ Parsiyel Horner sendromu (miyoz, pitoz)
- ➢ Burun tıkanıklığı, akıntısı
- ➢ Göz yaşarması
- ➢ Konjuktival kanlanma
- ➢ Alın ve yüzde terleme artışı
- ➢ Sistemik olarak; **bradikardi, hipertansiyon,** gastrik salgı üretiminde artış olur.
- ➢ Ataklar aylar veya yıllar süren düzelme dönemleriyle, haftalar veya aylar süren atak dönemiyle ayrılır (ağrılar belirli zaman dönemlerine KÜME yapmıştır).
- ➢ Tedavi: Akut atakta **5-8 Lt oksijen** inhalasyonu, triptan, dihidroergotamin, kortikosteroidler kullanılabilir.
- ➢ Profilaktik olarak en sık **verapamil,** lityum ve steroidler denenebilir.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 85

85. Aşağıdaki ilaçlardan hangisinin sikloplejiye neden olması <u>en olasıdır</u>?

A) Prazosin
B) Propranolol
C) Pilokarpin
D) Fizostigmin
E) Homatropin

Doğru Cevap:E

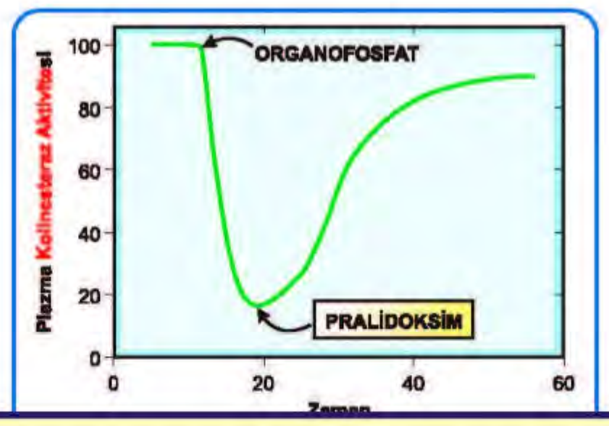
DERS NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

(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.)

Kolinesteraz Reaktivatörleri

- Özellikle henüz irreversibl etkinin başlamadığı **ilk 2-4 saat içinde** etkilidirler.
- **Kolinesteraz reaktivatörleri,** organofosfatların üzerinde fosfor atomuna yüksek afiniteyle bağlanırlar.
- **Pralidoksim / Obidoksim,** santrale geçemez.
- **Diasetilmonoksim,** santrale geçebilir.

Antikolinerjik Etki Oluşturmak İçin



Temel Bilimler 85. soru
Farmakoloji Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 073

PARASEMPATOLİTİKLER

PARASEMPATOLİKLERİN SINIFLANDIRILMASI

1) Belladon alkaloidleri: Atropin / Skopolamin (hiyozin)
2) Sentetik belladon alkaloidleri: Tropikamid / Homatropin / Solifenasin / Darifenasin / Fesoterodin / Tolterodin
3) Selektifler: Pirenzepin / Telenzepin
4) Kuvaterner amin türevleri: İpratropiyum / Hiyosin-N-butil bromür / Propantelin / Glikopirolat
5) Santral etkili antikolinerjikler: Biperiden / Benztropin

- Kuvaterner amin türevleri haricindeki ilaçlar; **sadece muskarinik reseptörleri bloke ederler.**
- Çeşitli dokuların bloke olma hızları farklıdır. **En kolay bloke olanlar; tükürük ve ter bez**leridir. **En dirençli olanlar ise; mideden asit salıverilmesi**, pankreas ekzokrin salgısıdır.

1) Belladon Alkaloidleri

- **Tersiyer amin** türevi oldukları için **santrale geçerler.**
- Karaciğerde psödokolinesteraz tarafından parçalanırlar.
- Bu ilaçlar, **muskarinik reseptörlerin kompetitif blokörleridir.**
- **Atropinin;** kalp, gastrointestinal sistem ve bronşlar üzerine etkisi daha belirgindir. **Midriyatik etkisi 24 saat, sikloplejik etkisi 1 hafta** devam eder, sistemik etkileri ise 4. saatte biter.
- **Skopolamin;** ter, tükürük, dış salgı bezleri ve göz üzerine daha belirgin etki gösterir.

Muskarinik reseptörler üzerinde ilaç etkisi (Asetilkolin ve Atropin)	
Muskarinik Reseptör Uyarısı (Asetilkolin)	**Muskarinik Reseptör Blokajı (Atropin)**
• Miyozis • Akomodasyon • Bronkokonstriksiyon • Gastrointestinal sistem motilite artışı • Miksiyonda artış • Terlemede artış • (negatif) Kronotropi • (negatif) Dromotropi • Sfinkter gevşemesi • Vazodilatasyon	• Midriyazis • Akomodasyon felci • Bronkodilatasyon • Gastrointestinal sistem motilitede azalma • Miksiyonda azalma • Terlemede azalma • (pozitif) Kronotropi • (pozitif) Dromotropi • Sfinkter kasılması • Vazodilatasyon*
*: Histamin salıverilmesine bağlı	

İLGİLİ NOTLAR

Birer sayfa arayla önce ilaç ismi daha sonra da yaptığı sikloplejik etki karşınızda... İşte referans budur !!!

Orijinal Soru: Temel Bilimler 85

85. Aşağıdaki ilaçlardan hangisinin sikloplejiye neden olması <u>en olasıdır</u>?

A) Prazosin
B) Propranolol
C) Pilokarpin
D) Fizostigmin
E) Homatropin

Doğru Cevap:E

Atropin etkileri

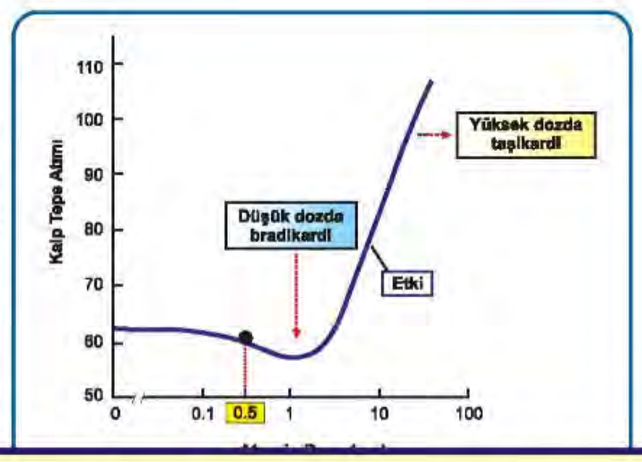
Damarlar

- **Histamin salıverilmesine** bağlı **yüzeyel damar**larda **flushing** oluşturur.
- Atropinle zehirlenenlerde ciltte yaygın kızarma ve **hipertermi** oluşur.



Kalp

- **Taşikardi** asıl etkisidir.
- Düşük dozda (0.5 mg) presinaptik M_1 reseptörünü baskılayarak geçici bradikardi oluşturur.
- **AV iletimi hızlandırır** ve bu nedenle EKG'de **PR aralığı kısalır**.
- **Bradikardi** ve **AV blok** durumlarının **tedavisinde** kullanılır.
- Atropin; **digoksin**, **süksinilkolin**, **noradrenalin** ve **fenilefrin** tarafından oluşturulan bradikardide



Temel Bilimler 85. soru
Farmakoloji Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 074

Göz

- Sirküler kası gevşeterek **midriyazis** ortaya çıkar (uzun süreli midriyazis nedeniyle **fotofobi** oluşur).
- **Midriyatik etkilerinin uzun** sürmesinden **dolayı** en önemli kullanım yerlerinden birisi; **üveit** ve **iritte oluşan sineşiyi (adezyonu) önlemektir**.
- Siliyer kasta gevşeme (**akomodasyon felci** / **sikloplej**i) ve böylece yakın görmeye odaklanma bozuktur (**hipermetropi**).

Parasempatik ve sempatik sistem ilaçlarının gözdeki etkileri

	Miyozis	Midriyazis	Akomodasyon spazmı	Akomodasyon felci
Parasempatomimetikler	+	-	+	-
Parasempatolitikler	-	+	-	+
Sempatomimetikler	-	+	-	-*
Sempatolitikler	+	-	-	-

* Sempatomimetikler, akomodasyondan sorumlu siliyer kası hafifçe gevşetirler. Atropinden farkı gevşemede felç olmamasıdır. Atropin, siliyer kası felç edici şekilde bloke eder ve buna "sikloplej" denir.

Dış Salgı Bezleri

- Ter ve tükürük bezlerinin salgısını inhibe ederler
- **Mukozalarda kuruma** ve hipertermi oluşturur.
- Sempatik sistem tarafından innerve edilen **apokrin ter bezlerinin salgısını etkilemezler.**
- Ekrin terlemeyi baskılar.
- Bronş mukozasında mukus salgılayan bezleri de inhibe ederler.
- Bu nedenle **preanestezik medikasyon**da kullanılırlar.



Atropin'in doza bağlı etkileri-2

TUS neye önem verip soruyorsa, gördüğünüz gibi **biz bir adım öndeyiz**. Sizi işte **tam da böyle hazırlıyoruz.**

Orijinal Soru: Temel Bilimler 85

85. Aşağıdaki ilaçlardan hangisinin sikloplejiye neden olması <u>en olasıdır</u>?

A) Prazosin
B) Propranolol
C) Pilokarpin
D) Fizostigmin
E) Homatropin

Doğru Cevap:E

KERATOKONUS

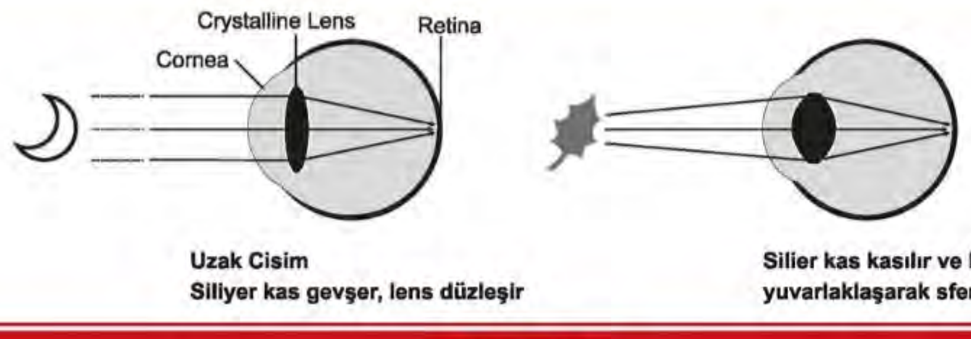
- Kornea merkezinin ve çevresinin **incelerek konik biçimde öne uzaması**na keratokonus denir.
- **Vogt's stria** (descemet membranında rüptür), **Fleischer's ring** (epitelde demir birikimi) korneal bulgularındandır.
- Hastalarda **düzensiz astigmatizma** ve miyopi vardır.
- **Atopik dermatit, vernal konjunktivit** gibi hastalıklarla ilişkilidir.
- Erken dönemde gözlük veya kontakt lens (**sert kontakt lensler** ön planda ***TUS***) görme kusurunu düzeltebilir. Bu yeterli olmadığında refraktif cerrahi seçenekleri düşünülebilir. İlerlemiş hastalıkta progresyon kontrol altına alınamıyor ise **keratoplasti** yapılır.



Keratokonus-yandan görünümü

AKOMODASYON (UYUM)

- Emetrop bir gözde **6 metre ve daha uzağında** yer alan cisimlerin görüntüleri, gözün kırıcı ortamlarının etkisi ile retina üstünde odaklaştırılır.
- Cisimler 6 metreden daha yakına geldikçe görüntüleri retina arkasına düşmeye başlar.
- Uyum mekanizması ile lensin kırıcılık gücü arttırılır ve görüntü tekrar retina üzerine getirilir.
- Uyumda korpus siliyer kasılır. Lensi tutan **Zinn lifleri gevşer, lens küreselleşir** ve **kırma gücü artar.**
- Akomodasyon (uyum) aslında bir **triaddır**:
  1. Korpus siliyerin kasılması ile **lensin kırıcılığının artırılması**
  2. **Konverjans:** Cisimler yakına geldiğinde binoküler görmenin devamlılığı için gözlerin içeri doğru kayması
  3. **Miyozis**



Akomodasyon

UYUM BOZUKLUKLARI

Presbiyopi:

- **Yaşla birlikte lens liflerinin elastisitesinde azalma,** yani uyum gücünün bozulmasıdır.
- Genellikle 40 yaşından sonra meydana gelir ve fizyolojiktir.
- Hipermetroplarda **ERKEN,** miyoplarda **GEÇ yaşlarda** ortaya çıkar. ***TUS***
- Tedavisinde +D'li (konveks) camlar kullanılır.

Uyum felci:

- Temel Bilimler 85. soru
- Küçük Stajlar Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 207
- **Sikloplejik göz damlaların kullanımında** (atropin, siklomid vb.), **atropin zehirlenmeleri gibi durumlarda görülür.**

Ha atropin ha homATROPİN... İşte referansımız...

Orijinal Soru: Temel Bilimler 87

87. Aşağıdaki beta adrenerjik reseptör blokörü ilaçlardan hangisi intrinsik sempatomimetik (parsiyel agonist) etki ve membran stabilize edici (lokal anestezik) aktiviteye sahiptir?

A) Pindolol
B) Atenolol
C) Metoprolol
D) Timolol
E) Propranolol

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.)

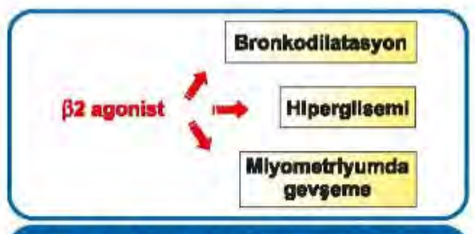
Beta Blokörlerin Sınıflandırılması

Reseptör Selektivitelerine Göre Sınıflandırma

Non-selektifler (birinci nesiller)		Beta-1 selektifler (ikinci nesiller)	
• Propranolol*	• Levobunolol	• Metoprolol	• Esmolol
• Nadolol	• Metipranolol	• Atenolol	• Bisoprolol
• Pindolol	• Labetalol	• Asebutolol	• Betaksolol
• Sotalol	• Karteolol	• Nebivolol	• Seliprolol
• Tertatolol	• Karvedilol		
• Oksprenolol	• Bopindolol		
• Timolol	• Busindolol		
• Penbutolol			

Non-Selektif Beta Blokörlerin Genel Etkileri

- Beta-2 reseptörleri de bloke ettikleri için **bronş, uterus, gastrointestinal sistem düz kaslarında** ve **damarlarda vazokonstriksiyon** ortaya çıkartırlar.
- Astım-KOAH'lılarda ve gebelerde uygun değildirler.
- Koroner arterleri kastıkları için **varyant anjinada kullanmaları kontrendikedir.**
- Hipoglisemik atak geçiren **tip 2 diyabetik hastalarda tercih edilmemelidirler.**
- Hem hipoglisemi yaparlar hem de hipoglisemi bulgularını maskelerler.
- Kardiyoselektif (beta-1) beta blokörlerin, non-selektif beta blokörlere bazı üstünlükleri vardır:
  - ➢ **Astım / KOAH'lı** hastalarda daha az bronkokonstriksiyon oluştururlar.
  - ➢ **Diyabetli** hastalarda daha güvenlidirler.
  - ➢ **Gebelerde** uterusta kasılma oluşturmazlar.



Beta-2 agonistlerin etkileri

Lipofilite ve Hidrofilitelerine Göre Sınıflandırma

Lipofilikler		Hidrofilikler	
• **Labetalol**	• Penbutolol	• **Atenolol**	• Bisoprolol
• **Propranolol**	• Metoprolol	• **Nadolol**	• Karteolol
• Pindolol	• Timolol	• Sotalol	• Seliprolol
		• Butoksolol	• Terbutalol

Temel Bilimler 87. soru
Farmakoloji Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 115

Parsiyel Agonistik Etkilerine Göre Sınıflandırma

- Bazı beta blokörler, intrensek sempatomimetik aktivite **(ISA / Parsiyel agonist / Agonist - Antagonist)** gösterirler.
- **Bradikardi** ve **taşikardi** oluşturabilirler, **lipit profil** bozukluğunu diğer beta blokörlere göre daha az oluştururlar.

ISA (pozitif)		ISA (negatif)	
• **Pindolol (en fazla)**	• Penbutalol	• Propranolol	• Timolol
• **Asebutolol**	• Karteolol	• Atenolol	• Tertatolol
• Labetalol	• Seliprolol	• Metoprolol	• Betaksolol
	• Oksprenolol	• Nadolol	• Esmolol
		• Sotalol	

İLGİLİ NOTLAR

İşte referansımız olan iki tablo üst üste... Haydi inceleyelim...

Orijinal Soru: Temel Bilimler 87

87. Aşağıdaki beta adrenerjik reseptör blokörü ilaçlardan hangisi intrinsik sempatomimetik (parsiyel agonist) etki ve membran stabilize edici (lokal anestezik) aktiviteye sahiptir?

A) Pindolol
B) Atenolol
C) Metoprolol
D) Timolol
E) Propranolol

Doğru Cevap:A

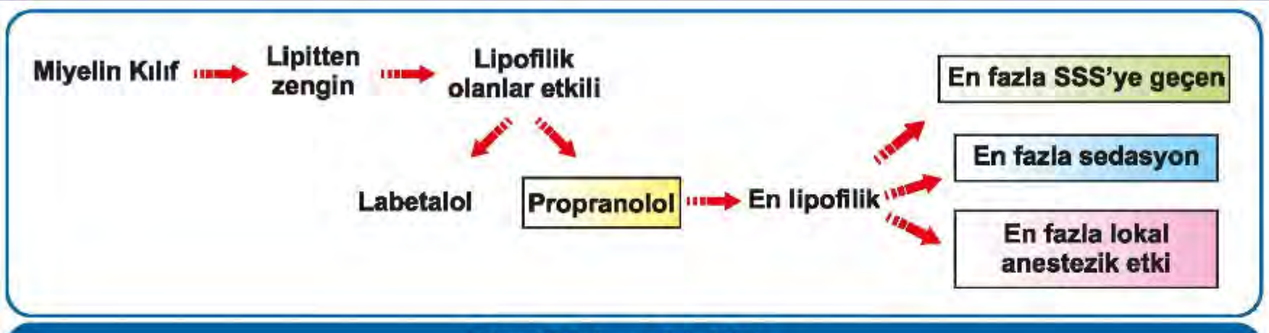
İşte referansımız olan iki tablo üst üste... Haydi inceleyelim...

Temel Bilimler 87. soru
Farmakoloji Ders Notu 1. Fasikül
Sayfa 116

Lokal Anestezik Etkiye (Membran Stabilizasyonu) Göre Sınıflandırma

- Beta reseptör blokajına bağlı değil; **sodyum kanal blokajına** bağlı lokal anestezik etki oluşturabilirler.

LA (pozitif)		LA (negatif)	
• **Labetalol**	• **Asebutolol**	• **Nadolol**	• Esmolol
• **Propranolol**	• Metoprolol	• **Atenolol**	• Seliprolol
• **Pindolol**	• Karvedilol	• Sotalol	• Karteolol
		• Timolol	• Bisoprolol
		• Penbutolol	



Lipofilik beta blokörler

Beta Blokörlerin Biyoyararlanımı

- **Propranolol** ve **labetalol**; gıdalarla birlikte alınırlarsa **biyoyararlanımları artan** beta blokörlerdir.
- Alüminyum tuzları ve kolestiramin; beta blokörlerin emilimlerini azaltırlar.



Yüksek biyoyararlanım	Düşük biyoyararlanım
• **Penbutolol** (> % 90)	• **Propranolol**
• **Pindolol** / Betaksalol / Sotalol (%90)	• Karvedilol
	• Labetalol

Üçüncü Nesil Beta Blokörler (Vazodilatörler)

NO salıverilmesi	Beta-2 agonizm	Alfa-1 antagonizm	Ca kanal blokajı	K kanal aktivasyonu	Antioksidan / Antiproliferatif
• **Nebivolol**	• **Seliprolol**	• **Karvedilol**	• **Karvedilol**	• **Tilisolol**	• **Karvedilol**
• **Seliprolol**	• **Karteolol**	• **Labetalol**	• Betaksolol		
• **Karteolol**	• Bopindolol	• Bucindolol	• Bevantolol		
• Bopindolol		• Bevantolol			
• Nipradilol		• Nipradilol			

Beta Blokörlerin Kardiyovasküler Sistem Üzerine Genel Etkileri

- **(-) inotrop / (-) kronotrop / (-) dromotrop etki**
- Otomatisite inhibisyonu
- **Renin salıverilmesinde azalma**

Orijinal Soru: Temel Bilimler 88

88. Aşağıdakilerden hangisi diabetes mellitus tedavisinde kullanılan bir proksimal tübül sodyum/glukoz kotransporter 2 (SGLT2) inhibitörüdür?

A) Empagliflozin
B) Saksagliptin
C) Kolesevelam
D) Eksenatid
E) Akarboz

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.)

Farmakokinetik

- Emilimleri iyidir.
- Plazma proteinlerine bağlanmadan genel olarak **büyük oranda idrarla değişmeden** atılırlar.
- **Böbrek yetmezliğinde doz kısıtlaması** gerektirirler (İstisna linagliptin).
- Farklar:
  - **Saksagliptin:** CYP3A4/5 tarafından metabolize olup aktif metabolitine döner.
  - **Linagliptin:** Safrayla atılır. Böbrek yetmezliğinde doz kısıtlaması gerektirmez.

Etkileri

- GLP-1 seviye artışına bağlı olarak, **glukoz bağımlı insülin sekresyonunu arttırırlar, glukagon sekresyonunu baskılarlar,** açlık ve tokluk kan şekerini azaltırlar.

Klinik kullanım

- **Tip-2 diyabetes mellitus** tedavisinde monoterapide veya diğer ilaçlarla kombine olarak oral yolla kullanılırlar.
- GLP-1 agonistleri ile kombine edilmemeleri gerekir.

Diabet İlaçlarının Özellikleri

İlaç	Glukagon Seviyesi	İştah/ Kilo	Mide Boşalma Hızı	GLP-1 / GIP Seviyesi	Klinik Kullanım
GLP-1 Rsp Agonistleri (Eksenatid / Liraglutid-sc)	Azalma	Azalma	Azalma	Etki Yok	Tip 2 DM
DPP-4 Enzim İnhibitörleri (Staglipitin / ....liptin'ler-oral)	Azalma	Etki Yok	Etki Yok	Artış (2 kat)	Tip 2 DM
Amilin Hormon Analoğu (Pramlintid-sc)	Azalma	Azalma	Azalma	Etki Yok	Tip 1-2 DM

Yan etkileri

- **Pankreatit,** pankreasta premalign intraepitelyal lezyon artışı

Temel Bilimler 88. soru
Farmakoloji Ders Notu 1. Fasikül
Sayfa 207

SODYUM-GLUKOZ KO-TRANSPORTER 2 (SGLT2) İNHİBİTÖRLERİ

Kanagliflozin **Dapagliflozin** **Empagliflozin**
İpragliflozin **Ertugliflozin**



- Böbrek **proksimal tübüllerinde,** Sodyum-Glukoz Ko-transporter 2'yi **(SGLT2) inhibe** ederek glukoz reabsorbsiyonunu baskılayan ilaçlarıdır.
- **Tip 2 diyabetes mellitus** tedavisinde **oral** olarak kullanılırlar.
- SGLT2 inhibitörleri glukozüriye neden olurken eş zamanlı kan glukozunu azaltırlar.
- Böbrek yetmezliğinde etkinlikleri azalır.
- Dapagliflozin'in, diyabetin varlığı veya yokluğundan bağımsız olarak, **kronik böbrek hastalığı olan hastalarda** böbrek fonksiyonundaki bozuklukların tedavisinde yararlı olduğu kanıtlanmıştır.
- Dapagliflozin, **azalmış ejeksiyon fraksiyonu olan kalp yetmezliğinin** tedavisinde de kullanılmaktadır.
- Empagliflozin, hem düşük hem de korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği tedavisinde onaylıdır.
- Yapılan çalışmalarda kanagiflozinin tip 2 diabetes mellitus tanılı hastalarda kardiyovasküler nedenlere bağlı ölümü azalttığı gösterilmiştir (hipotansiyon ve kilo kaybı ile).

İLGİLİ NOTLAR

ÖSYM, bu soruyu **bizim notlarımızdan** hazırlamış olabilir mi???

Orijinal Soru: Temel Bilimler 88

88. Aşağıdakilerden hangisi diabetes mellitus tedavisinde kullanılan bir proksimal tübül sodyum/glukoz kotransporter 2 (SGLT2) inhibitörüdür?

A) Empagliflozin
B) Saksagliptin
C) Kolesevelam
D) Eksenatid
E) Akarboz

Doğru Cevap:A

Tartışmasız, çok net, nokta atışı bir referans daha!

Beta adrenerjik agonistler

Düşük kardiyak debili kritik hastaların tedavisinde önemli yer tutarlar. Taşikardi, aritimi, vazokonstriksiyon ve artmış miyokard oksijen ihtiyacı yan etkileridir. Renal fonksiyon bozukluğu olan KKY'li kritik bebeklerde ve postoperatif KKY'li olgularda kısa ve hızlı etkili inotropik ajanların kullanılması gereklidir.

- **Dopamin**
- **Dobutamin**
- **Epinefrin**

Kalsiyum duyarlaştırıcılar

- **Levosimendan ve pimobendan**

Fosfodiesteraz inhibitörleri

- **Amrinon ve Milrinon**
- Pozitif inotrop ve vazodilatördürler

Diüretikler

- **Furosemid**
- **Klorotiazid**
- **Spiranolakton**

Vazodilatörler (afterload azaltanlar)

Bu grupta en sık dengel vazodilatatörler kullanılır: **Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri** (kaptopril, enalapril en sık), nitroprussid vardır.

Beta blokerler

- Metoprolol,
- Karvedilol

Konjestif kalp yetersizliğinde yeni tedavi seçenekleri

- Nesiritid
- Plazma natriüretik peptit konsantrasyonunu artıracak ilaçlar ve peptitler: **Kandoksatril**
- Antiendotelin ajanlar

Girişimsel tedavi: ECMO, VAD ve kalp nakli uygulanabilir.

Konjestif Kalp Yetersizliğinde Yeni Tedavi Seçenekleri

İvabradin

Temel Bilimler 88. soru
Pediatri Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 264

SGLT2 inhibitörleri

Proksimal renal tübülde glukozun yeniden emilmesini bloke eden sodyum-glikoz ortak taşıyıcı 2 (SGLT2) inhibitörleri (dapagliflozin, empagliflozin), yetişkinlerde kullanılıyor olsa da çocuk hastalarda kullanımı için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Soluble Guanil Siklaz Stimulatörleri

Kılavuza dayalı tıbbi tedaviye rağmen kalp yetersizliği kötüleşen hastalarda, oral çözünebilir guanil siklaz uyarıcısı (örneğin vericiguat) gibi yeni ilaçların bir rolü olabilir. Bu ilaç, çözünebilir guanil siklazı doğrudan bağlar ve uyarır ve vazodilatasyon, endotel fonksiyonunda iyileşme, fibrozis azalması ve kalbin pozitif yeniden modellenmesi gibi potansiyel yararlı etkilerle cGMP üretimini arttırır.

Kardiyojenik Şok

Kardiyojenik şok, (1) kalp cerrahisinden önce veya sonra ciddi kalp fonksiyon bozukluğu, (2) septisemi, (3) ciddi yanıklar, (4) anafilaksi, (5) kardiyomiyopati, (6) miyokardit, (7) miyokardiyal enfarktüs veya fibrozis (stunning) ve (8) akut merkezi sinir sistemi bozukluklarına bağlı gelişebilir. **Düşük kardiyak output ile karakterizedir ve yetersiz doku perfüzyonuyla sonuçlanır.**

Orijinal Soru: Temel Bilimler 88

88. Aşağıdakilerden hangisi diabetes mellitus tedavisinde kullanılan bir proksimal tübül sodyum/glukoz kotransporter 2 (SGLT2) inhibitörüdür?

A) Empagliflozin
B) Saksagliptin
C) Kolesevelam
D) Eksenatid
E) Akarboz

Doğru Cevap:A

☑ **Dijital İntoksikasyonunda Tedavi:**

- ✓ **İlaç kesilir** (ilk yapılacak)
- ✓ Potasyum düşük ise replese edilmelidir
- ✓ Ventriküler ekstrasistollerin tedavisinde **lidokain** ve **fenitoin** verilir.
- ✓ Dijital bağlayıcı pürifiye **Fab antikorları** (en etkin tedavi) verilir.

Temel Bilimler 88. soru
Dahiliye Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 176

- **Dapagliflozin/Empagliflozin (SGLT-2 inhibitörü):** Glukozun %90 oranında geri emiliminin sağlandığı böbrek proksimal tübüllerinde glukoz reabsorbsiyonunu engelleyerek etkisini gösterir. Böylece üriner glükoz atılımı ile beraber sodyum atılımını arttırırlar. Osmotik diürez ve natriürezle beraber sıvı atılımı da artar. Böylece adeta bir diüretik gibi ekstravasküler ve intravasküler volümde azalmaya neden olurlar. Kan basıncında ve vücut ağırlında azalma ortaya çıkar. Diüretiklerden farklı olarak renal fonksiyonlar üzerine olumsuz etkisi olmadığı gibi renal klinik kötüleşme ile ilgili sonlanımları anlamlı düzelttiği gösterilmiştir.Bu faydalı etkilerinden dolayı Kalp yetmezliğinde mortaliteyi azaltan bir ilaçtır.
- **Omega-3 Yağ Asitleri:** Kronik kalp yetmezliğinde az da olsa mortaliteyi ve hastaneye yatış sıklığını azalttığı gösterilmiştir. Takviye amaçlı tedaviye eklenebilir.
- **Demir eksikliği tedavisi:** IV demir tedavisi (Ferrik karboksimaltoz), kalp yetmezliğinde semptomları iyileştirir ve hastaneye yatış sıklığını azaltır.
- **Pozitif İnotropik Ajanlar:** Kronik kalp yetmezliğinde **son evrede (Evre D)** kullanımları gerekebilir. Akut alevlenme düzelene kadar, kalp tranplantasyonu gibi kesin bir tedaviye kadar köprü amacıyla ya da kardiyojenik şok durumunda dolaşım desteği sağlamak amacıyla dopamin, dobutamin, levosimendan ya da milrinon gibi ajanlar kullanılırlar.

☑ **Kronik Kalp Yetmezliğinde Cihaz Tedavisi:**

- **İmplante edilebilir kardiyoverter defibrilatör (ICD):** Malign aritmilere bağlı **ani ölümü engellemek için** implante edilen pil benzeri cihazdır. Cihaz malign aritmi algıladığında kalbe elektriksel şok dalgası gönderir. Kronik kalp yetmezliğinde **semptomları devam eden hastada ejeksiyon fraksiyonu %35' in altında olup (ya da asemptomatik hastada EF <%30 ise)** yaşam beklentisi 1 yıldan fazla ise ICD endikasyonu vardır. Bir diğer önemli nokta, endikasyon varlığında akut miyokart infarktüsünden en az 40 gün sonra uygulanmalıdır.
- **Kardiyak Resenkronizasyon Tedavisi (CRT):** Her iki ventrikülün **eş zamanlı kasılması**nı sağlayarak kalbin daha etkin bir pompalama yapmasına olanak veren pil benzeri cihazdır. Kronik kalp yetmezliğinin primer tedavisine rağmen **semptomları devam eden hastalarda; ejeksiyon fraksiyonu %35'in altında olup ritim sinüs iken eşlik eden sol dal bloğu ve geniş QRS (≥130 msn)** varsa CRT implantasyonu endikasyonu vardır. Semptomatik hastada ejeksiyon fraksiyonu %35 altı aynı zamanda intrakardiyak defibrilatör (ICD) endikasyonu olduğu için, günümüzde ICD özelliği olan CRT cihazları implante edilmektedir.

☑ **Kalp transplantasyonu:**

- Kalp transplantasyonu, **medikal tedavi, cihaz tedavisi ve palyatif cerrahi tedaviye cevapsız son evre (Evre D)** kronik kalp yetmezliği hastalarında düşünülmesi gereken bir tedavi yöntemidir.

☑ **Kalp yetmezliğinde önerilmeyen ilaçlar:** Tiazolidinedionlar, kalsiyum kanal blokörleri, NSAİİ, Grup Ia Ic III antiaritmik ilaçlar.

Kalp yetmezliğinde mortaliteyi azaltan ilaçlar

- ACE inhibitörleri
- Anjiyotensin reseptör blokörleri
- Valsartan - neprilisin inhibitörü (sacubitril) kombinasyonu
- Aldosteron antagonistleri
- Beta blokörler(karvedilol, bisoprolol, metoprolol süksinat)
- Hidralazin ve isosorbid dinitrat kombinasyonu
- SGLT-2 inhibitörleri
- Omega-3 yağ asitleri (Bazı çalışmalarda)

Orijinal Soru: Temel Bilimler 88

88. Aşağıdakilerden hangisi diabetes mellitus tedavisinde kullanılan bir proksimal tübül sodyum/glukoz kotransporter 2 (SGLT2) inhibitörüdür?

A) Empagliflozin
B) Saksagliptin
C) Kolesevelam
D) Eksenatid
E) Akarboz

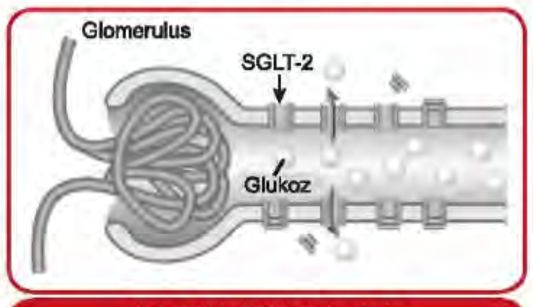
Doğru Cevap:A

- ✓ **DPP – IV (dipeptidil peptidaz - IV) inhibitörleri (Vildagliptin, sitagliptin, saksagliptin, linagliptin vb.)**
  - ➢ Endojen inkretinlerin (GLP-1, GIP) yıkılmasını önlerler.
  - ➢ Oral kullanılırlar.

GLP-1 analogları ve DPP4 inhibitörleri kombine edilmemelidir.

Temel Bilimler 88. soru
Dahiliye Ders Notu 3. Fasikül Sayfa 329

- **Sodyum glukoz ko-transporter 2 (SGLT-2) inhibitörleri (Canagliflozin, dapagliflozin, empagliflozin vb.):**
  - ✓ Renal proksimal tübüllerde **SGLT-2 inhibisyonuna** yol açarak, böbrekten glukoz reabsorpsiyonunu azaltır ve **idrar yolu ile glukoz atılımını artırırlar.**
  - ✓ İnsülinden bağımsız olarak etki gösterirler, insülin sekresyonunu veya duyarlılığını etkilemezler.
  - ✓ Başlıca avantajları; **kilo kaybı** sağlamaları, **hipoglisemi riskinin düşük** olması, **kan basıncında** (3-6 mmHg) düşme sağlamalarıdır.
  - ✓ **Empagliflozin ve canagliflozin**; Tip 2 DM hastalarında kardiyovasküler olay ve genel kardiyak mortaliteyi azaltır.



SGLT-2 inhibitörlerinin etki mekanizması

  - ✓ Tüm SGLT-2 inhibitörleri, **kalp yetmezliği ilişkili hastane yatışlarını** ve **diyabetik nefropati progresyonunu** önler.
  - ✓ Pankreas adacık alfa hücrelerinde SGLT-2 inhibisyonu sonucu **glukagon artışı** ve buna bağlı karaciğerde glukoz ve keton sentezi artışı olabilir.
    - ➢ Hastalık veya stres durumunda **öglisemik diyabetik ketoasidoz** gelişebilir.
    - ➢ Tip 1 DM ve insülin eksikliği olan pankreatik diyabette bu ajanların **kullanımları önerilmez**.
  - ✓ **Yan etkileri:**
    - ➢ Genitoüriner (özellikle kadınlarda) infeksiyon riskinde artış
    - ➢ Poliüri, sıvı kaybı, hipotansiyon
    - ➢ **Canagliflozin** ile osteoporotik kemik fraktürleri ve diyabetik ülser, ampütasyon oranı artabilir.
    - ➢ **Dapagliflozin**, mesane kanseri gelişme riskini artırabilir.

- **Amilin analoğu (Pramlintid):**
  - ✓ Bir beta hücre hormonu olan amilin'in sentetik analoğu olan pramlintid, insülin tedavisine destek amacıyla kullanılmaktadır.
  - ✓ Glukagon sekresyonunu **azaltır**, mide boşalmasını **yavaşlatır**, doygunluk hissini **artırır** ve bir miktar **kilo kaybı** sağlar.
  - ✓ **Subkutan** kullanılır.

Subkutan kullanılan antidiyabetik ilaçlar:
- GLP1 analogları
- Amilin analoğu

  - ✓ HbA1c düzeyini **en az** düşüren antidiyabetik ilaçtır (HbA1c düzeyini **en çok** düşüren ilaç ise **insülin**dir [sınırsız]).
- **Diğer tedaviler:**
  - ✓ **Kolesevelam:** Safra asit sekestranıdır.
  - ✓ **Bromokriptin:** Dopamin reseptör agonistidir.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 89

89. I. Rotigotin
II. Pramipeksol
III. İstradefilin
IV. Pimavanserin
Yukarıdakilerden hangileri D_2 ve D_3 reseptör agonisti olup tetik bacak sendromunda da endike olan antiparkinson ilaçlardandır?

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

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 89. soru
Farmakoloji Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 265

DOPAMİN RESEPTÖR AGONİSTLERİ

Dopamin reseptör agonistleri	
Ergot	**Non-ergot**
• Bromokriptin (D_2 reseptör) • Kabergolin (Uzun etki / D_2 reseptör) • Pergolid • Lisurid	• Pramipeksol (D_3 / Oral) • Ropirinol (D_2 / Oral) • Rotigotin (D_1, D_2 / Transdermal) • Apomorfin (Subkutan) • Kinagolid • Pribedil

Bromokriptin

- **Hiperprolaktinemi, akromegali ve tip 2 diabetes mellitus** tedavilerinde kullanılır.
- **Fizyolojik laktasyonu** baskılamak için kullanılır.
- **Eritromelalji** (ekstremitelerde ağrılı kırmızı lezyon) ve retroperitoneal fibrozis oluşturabilir.
- **Bulantı-kusma ve davranışsal tepkiler** (öfori, halüsinasyon, depresyon) oluşturabilir.

Ropirinol / Pramipeksol / Rotigotin

- **Ergot türevi olmayan dopamin reseptör agonistleri**dir.
- Nöroprotektif etkilidirler. Pramipeksol'ün biyoyararlanımı yüksektir, etki süresi uzundur.

MAO-B İNHİBİTÖRLERİ (Selejilin / Rasajilin / Safinamid)

- **MAO-B** enziminin irreversibl **inhibitörleridir.**
- Selejilin ve rasajilin; MAO-B enzimini irreversibl inhibe ederken, safinamid ise reversibl MAO-B inhibitörüdür.
- Parkinson tedavisinde levodopa ile birlikte kullanılırlar.
- L-DOPA'nın tedavide düşük doz kullanılmasını sağlar, aynı zamanda levodopa tedavisinde oluşabilen azalmış tedavi yanıtlarını ve tedavideki dalgalanmaları önler.
- Selejilin'in **oral biyoyararlanımı ihmal edilebilir düzeydedir.**
- Selejilin, metabolize olunca amfetamine dönüşür ve uykuyu azaltabilir.
- **Nöroprotektif etkilidirler. (Rasajilin; daha uzun, daha güçlü ve daha nöroprotektiftir)**
- **Tramadol, meperidin,** metadon, dekstrometorfan gibi opiyat ilaçlarla birlikte kullanılmaz.
- **SSRI** ve **TAD** ile birlikte alınırlarsa **serotonin sendromuna neden olurlar.**

- **Dopamin;** SSS'de MAO ve aldehit dehidrogenaz enzimi tarafından DOPAC'a yıkılırken, hidrojen peroksid (H_2O_2) açığa çıkar.
- H_2O_2; demir iyonu varlığında hidroksil serbest radikaller oluşturur (Fenton reaksiyonu).
- Striatum'daki dopaminin oksidatif metabolizmasını sağlayan **MAO-B enziminin inhibisyonu**; hem dopamin düzeyini yükseltir hem de serbest radikal oluşumunu engelleyerek dopaminerjik nöron kaybını azaltır.
- Yani nöronal dejenerasyonun seyrini yavaşlatır.

COMT İNHİBİTÖRLERİ (Entakapon / Tolkapon / Opikapon)

- **Periferik etkili COMT inhibitörleridir. Tolkapon** daha lipofiliktir ve **santralde de etkilidir.**
- L-DOPA, COMT enzimi tarafından **3-O-Metildopa'ya çevrilir.**
- Entakapon ve tolkapon; **3-O-Metil Dopa oluşumunu baskılayarak, L-DOPA'nın santrale geçişini artırır.**
- Hipotansiyon, **kusma, halüsinasyon, erotik rüyalar** yan etkileri arasında yer alır.
- Tolkapon, hepatotoksiktir. Entakapon, turuncu idrar oluşturur.
- Levadopa ile birlikte kullanılırlar.

İLGİLİ NOTLAR

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

Orijinal Soru: Temel Bilimler 90

90. Aşağıdakilerden hangisi interlökin-5'e karşı etkili olup eozinofilik şiddetli astım tedavisinde kullanılır?

A) Lebrikizumab
B) Omalizumab
C) Basiliksimab
D) Mepolizumab
E) Dupilumab

Doğru Cevap:D

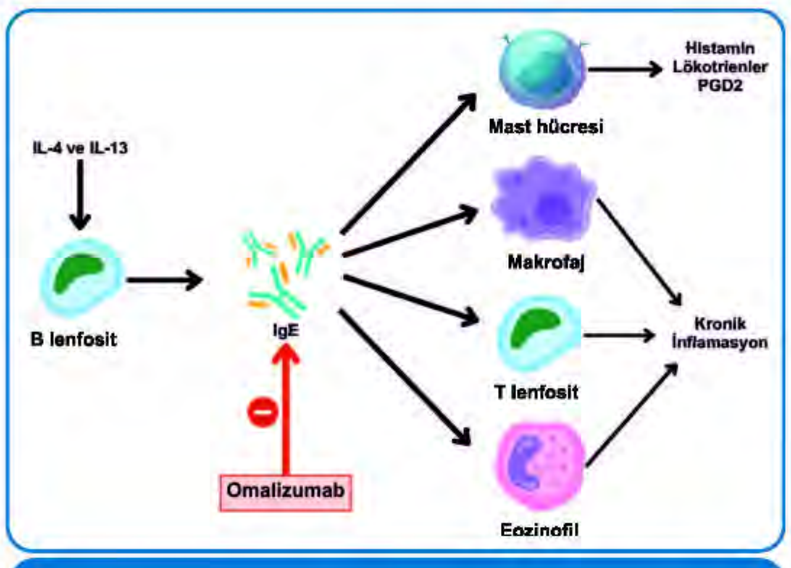
DERS NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

(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 90. soru
Farmakoloji Ders Notu 2. Fasikül
Sayfa 433

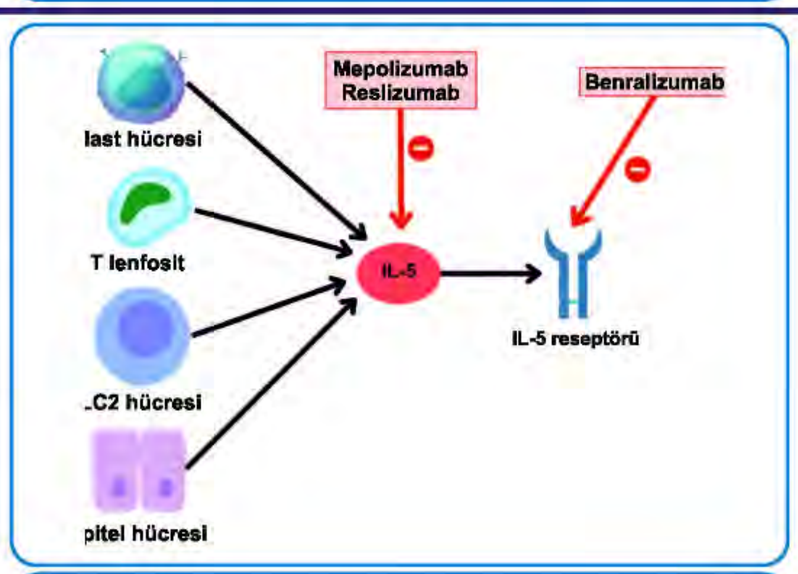
İMMÜNMODÜLATÖR İLAÇLAR

- **Omalizumab:** Şiddetli **alerjik astım**ın önleyici tedavisinde kullanılır. İnsan monoklonal **anti-IgE** antikorudur. IgE 'nin mast hücrelerinde bulunan reseptörlerine bağlanmasını inhibe ederek, mast hücrelerinin degranülasyonunu önler. B lenfositlerde IgE üretimini de baskılar.



- **Mepolizumab (SC) / Reslizumab (İV)**: IL5' e, **Benralizumab (SC)** ise IL5 reseptörü **(CD125)'ne** bağlanan ve eozinofilik astımın önleyici tedavisinde kullanılan monoklonal antikorlardır. Anti-IL-5 tedavileri, kan eozinofillerinde artış olsa bile KOAH hastalarında alevlenmeleri azaltmada etkili olmamıştır.

- **Dupilumab: IL-4 reseptör** alfa zincirine bağlanan bir monoklonal antikordur. **Hem IL-4 hem de IL-13** reseptörü aynı alfa zincirini paylaştığından; IL-4 ve IL-13'ün **etkilerini engeller**. Eozinofilik **astım**, Nazal polipozisi olan kronik rinosinüzit, 12 yaşın üzerindeki hastalarda **atopik dermatit** tedavisinde kullanılır.
- IL-13 antikoru **lebrikizumab,** IL-13 reseptör antikoru **tralokinumab** ve IL-4 antikoru **paskolizumab** ve MAP kinaz inhibitörü **losmapimod** ise astım tedavisinde **deneme** aşamasında olan monoklonal antikorlardır.
- **Tezepelumab;** timik stromal lenfopoietin (TSLP) blokörü, IL5 ve IL4/13 inhibitörü olan şiddetli astım tedavisinde kullanılan antikordur.



Akut astım krizinde kullanılan ilaçlar	Akut astım krizinde yeri olmayan ilaçlar
• **Beta2 agonistler (ilk tercih)** • **Steroidler (parenteral)** • **Metil ksantinler (aminofilin IV infüzyon)** • İpratropiyum	• Kromolin ve nedokromil • Aspirin • Beta-blokörler • Salmeterol • Antihistaminik • Zafirlukast ve diğer lökotrien antagonistleri

KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALIĞI (KOAH) TEDAVİSİ

KOAH ALEVLENME TEDAVİSİ

- **Kısa etkili beta2 agonist** (terbutalin, salbutamol...)
- **Kısa etkili antikolinerjik** (ipratropiyum)
- **İntravenöz kortikosteroidler ve teofilin**
- İnhaler kortikosteroid, uzun etkili beta agonist ve uzun etkili muskarinik agonistlerin üçlü kombinasyonları KOAH ataklarını azaltır.

İLGİLİ NOTLAR

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

Orijinal Soru: Temel Bilimler 90

90. Aşağıdakilerden hangisi interlökin-5'e karşı etkili olup eozinofilik şiddetli astım tedavisinde kullanılır?

A) Lebrikizumab
B) Omalizumab
C) Basiliksimab
D) Mepolizumab
E) Dupilumab

Doğru Cevap:D

Kurtarıcı ilaçlar	Kontrol edici ilaçlar
• Kısa etkili beta-2 agonistler • Sistemik steroid • Teofilin (aminofilin) • Antikolinerjikler (İpratropium bromid)	• İnhale ve sistemik kortikosteroidler • Anti IL5 (Mepolizumab)

Temel Bilimler 90. soru
Pediatri Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 388

- **Çocuklarda ilk tercih edilecek ilaç inhaler kortikosteroiddir.**
- Bu tedaviye yanıt yoksa doz 2 katına çıkılır ve/vea **bir uzun etkili β2 agonist veya lökotrien reseptör antagonisti eklenebilir.**
- Monoterapide sadece inhaler kortikosteroid veya lökotrien reseptör antagonisti tek ilaç olarak kullanılabilir.
- **Uzun etkili β2 agonistler tek başına kullanılmamalıdır.**
- **Uzun etkili antikolinerjik ajanlar (tiotropium):** 6 yaş ve üzerinde kullanılır. İnhale kortikosteroidler ile kombine kullanımında uzun etkili beta agonsitlerle eşit etkinlikte bulunmuştur. Atak tedavisinde yeri yoktur ancak atak sıklığı azaltır.
- Alerjen immünoterapi: sublingual ya da subkutan olarak yapılır. Subkutan uygulamalar daha etkin bulunmuştur

Temel Bilimler 90. soru
Pediatri Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 388

...oklonal anti IgE dolaşımdaki serbest IgE'yi bağlar. Erken ...altır. İnhaler kortikosteroidlerle kontrol altına alınamayan

- **Mepolizumab ve Reslizumab (Anti-IL5 Antikor):** Mepolizumab 6 yaş ve üzerinde kullanılır. Reslizumab 18 yaş ve üzerinde kullanılır.
- ~~Benralizumab (Anti-IL-5Rα Antikor)~~
- Tezepelumab (Anti-timik stromal lenfopoietin [TSLP antikor]
- Dupilumab (Anti IL-4 reseptör alfa antikoru)

Okul öncesi yaş grubunda Astım riski yönünden ölçütler

Majör ölçütler

- Anne ve babada astım
- Doktor tarafından tanı konmuş atopik dermatit
- İnhalen allerjen duyarlılığı

Minör ölçütler

- Doktor tarafından tanı konmuş alerjik rinit
- Soğuk algınlığı olmadan hışıltı
- Eozinofili (>%4)
- Gıda allerjen duyarlılığı

- **1 Majör veya 2 minör kriterin bulunması pozitif kabul edilir. Bu hastaların 6 yaşından sonra astım tanısı alma olasılığı %76**
- **Kriterler negatif ise 6 yaşından sonra astım gelişmeme olasılığı = %97**

Tartışmasız, çok net, nokta atışı bir referans daha!

Orijinal Soru: Temel Bilimler 90

90. Aşağıdakilerden hangisi interlökin-5'e karşı etkili olup eozinofilik şiddetli astım tedavisinde kullanılır?

A) Lebrikizumab
B) Omalizumab
C) Basiliksimab
D) Mepolizumab
E) Dupilumab

Doğru Cevap:D

b) **Sistemik steroidler:** **Ağır astım hastalarında** kontrol edici tedavide mümkün olan en düşük dozda oral steroid kullanılabilir. **Atak tedavinde** de oral ya da IV steroid verilmektedir.

c) **Uzun etkili beta-2 agonistler (salmaterol, formoterol):** Özellikle düz kas relaksasyonu sağlayarak **bronkodilatör etki gösterirler**. Ayrıca mast hücrelerini inhibe ederler ve plazma eksudasyonunu azaltırlar. Hava yolu hipersensitivitesi üzerine etkileri yoktur. Salmaterol ve formoterol **etki süreleri 12 saat** olan beta 2 agonistlerdir. **Formoterol hızlı bir etki başlangıcı**na sahiptir (Kısa etkili beta2 agonistler gibi) **(İndakaterol, olodaterol ve vilanterol 24 saat etki eden uzun etkili beta2 agonistlerdir)**. Kontrol edici tedavide tek başına kullanılmazlar. İnhale steroidler ile birlikte kullanıldıkları zaman alevlenmeleri azaltırlar.

d) **Lökotrien reseptör antagonistleri (zafirlukast, montelukast):** **Lökotrienler güçlü bronkokonstrüktör** ajanlardır. Bronkokonstrüksiyonun yanında kapiller geçirgenliği ve eozinofil infiltrasyonunu arttırıcı etkileri bulunmaktadır. Lökotrien antagonistleri (montelukast, pranlukast) bu mekanizmaları azaltıcı etkileri ile astımda iyileşme sağlayabilir. **Alevlenmeleri azaltırlar.**

Çocuklarda inhale steroidlerin yerine kontrol edici olarak verilebilir. **Allerjik rinit** semptomlarını belirgin azaltırlar. Egzersize bağlı bronkospazmı azaltır ve **samter sendromunda** etkindir. Depresyon önemli bir yan etki olarak bildirilmiştir.

e) **Kromolin sodyum:** Mast hücrelerini inhibe ederek etki gösterir. Güvenli ilaçlar oldukları için çocukluk çağı astımında **inhale kortikosteroidlerin yerine** kullanılabilirler. Ancak kontrol edici etkileri inhale kortikosteroidlerden azdır.

f) **Tiotropium:** Maksimal doz inhale steroid ve uzun etkili beta2 agonist tedavisine (Basamak 4 tedavisi) rağmen kontrol altına alınamayan hastalarda kontrol edici olarak tedaviye eklenebilir.

g) **Azitromisin:** Maksimal doz inhale steroid ve uzun etkili beta2 agonist (Basamak 4 tedavisi) tedavisine rağmen kontrol altına alınamayan hastalarda kontrol edici olarak tedaviye eklenebilir.

h) **İmmünmodülatörler:**

1. **Omelizumab: Dolaşımdaki Ig E lere bağlanan monoklonal antikordur.** Ağır astım hastalarında

Temel Bilimler 90. soru
Dahiliye Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 254

2. **IL-5 antagonistleri** (Mepalizumab, reslizumab, benralizumab):Ağır astım hastalarında **orta-yüksek doz inhale KS + uzun etkili beta 2 agonist tedavisine yanıt yoksa ve** oral KS kullanımı gerektirecek **alevlenme öyküsü ile birlikte eozinofil düzeyi yüksekse** (> 300/microL) tedaviye eklenirler. FEV 1 ve semptomları düzeltirler.
3. **Anti IL-4/13 (Dupilumab):** Yüksek doz İnhale KS+uzun etkili Beta 2 agonist tedavisine rağmen atakları devam eden hastalarda, **anti-IL-5 tedavisine iyi yanıt verip FeNO düzeyi** >25 **ppb olanlarda ek yarar için** tedaviye eklenebilir. Atakları %50'den fazla azaltır, semptomları azaltır. FEV1 üzerine etkisi anti-IL-5 lerden daha iyidir. NO ve Ig E düzeyini belirgin azaltır.
4. **Tezepelumab**: Timik stromal lenfopoietin monoklonal antikoru **(anti-TSLP).** Orta ila yüksek dozda inhale KS ve uzun etkili beta2 agonist tedavi edilen hastalarda, astım alevlenmelerini azaltır. Kandaki **eozinofil düzeyine** ve hastanın sistemik steroid kullanımına bakılmaksızın kontrol edici olarak kullanılabilir.

ı) **Bronşiyal termoplasti:** Bronkoskopik yöntemle hava yollarına termal enerji verilerek düz kas hücrelerinin azaltılmasına dayanan non-farmakolojik bir kontrol edici tedavi yöntemidir. Maksimal inhaler tedaviye rağmen kontrol edilemeyen astım hastalarında düşünülebilir.

i) Astım hastasına, yıllık inflüenza, pnömokok ve cOVİD 19 aşısı yapılmalıdır.

- **Atak tedavisi:** Astım atakta geleneksel tedavide kısa etkili **beta 2 agonistler** tercih edilmelidir. Tedaviye yardımcı olmak için **inhale KS, dozu 4-5 kat arttırılarak** verilebilir. Eğer bu tedavi 6 kez tekrarlanmasına rağmen hasta düzelmiyorsa ya da hızla kötüleşme varsa ya da ağır atak kriterleri taşıyorsa acil tıbbi bakıma yönlendirilmeldir. Acilde **kısa etkili beta (Nebülizer ile), sistemik steroid verilmeli** ayrıca; ipratropium, oksijen tedavisi düşünülmelidir.

Astımda atak tedavisinde, **İKS+formoterol** (MART) tek ilaç kombinasyonunun kısa etkili beta 2 agonistlerden daha etkili olduğu gösterilmiştir.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 92

92. Aşağıdaki ilaçlardan hangisinin miyokard kasılma gücünü artırması <u>en az olasıdır</u>?

A) Dobutamin
B) İzosorbid dinitrat
C) Glukagon
D) Levosimendan
E) Dopamin

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.)

Fosfodiesteraz İnhibitörleri (Bipiridin Türevleri)

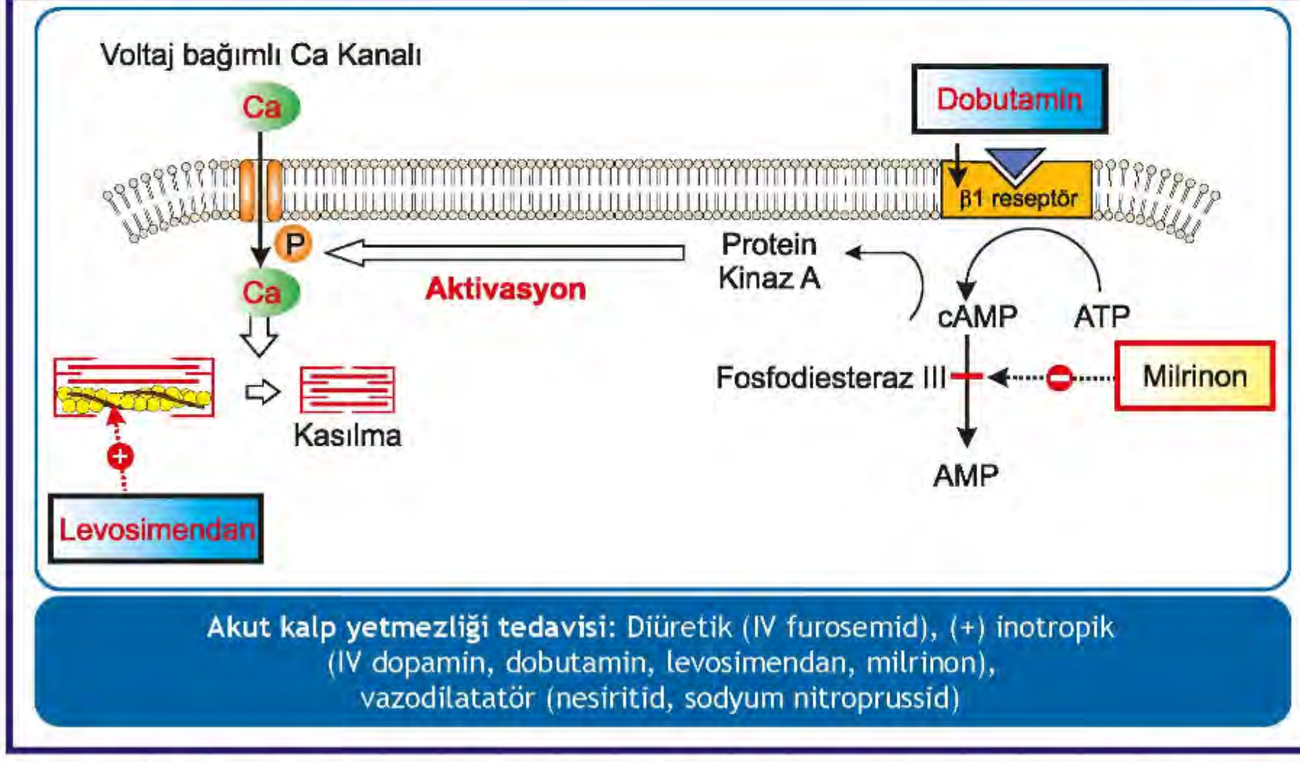
- **Milrinon / Amrinon / Enoksimon / Vesnarinon**
- **Fosfodiesteraz III enzimini inhibe** ederler.
- Böylece cAMP, cGMP düzeyi artar; hücre içi kalsiyum düzeyi artar ve **pozitif inotrop etki** oluşur.

Miyokardın Kalsiyuma Duyarlılığını Artıranlar

Levosimendan / Pimobendan

- **(+) inotropik, vazodilatatör** ve **fosfodiesteraz enzim inhibitörleridir.**

Temel Bilimler 92. soru
Farmakoloji Ders Notu 1. Fasikül
Sayfa 105



Akut kalp yetmezliği tedavisi: Diüretik (IV furosemid), (+) inotropik (IV dopamin, dobutamin, levosimendan, milrinon), vazodilatatör (nesiritid, sodyum nitroprussid)

KALP YETMEZLİĞİNDE DAMAR DİSFONKSİYONUNU HEDEFLEYEN TEDAVİLER

Allopürinol

- **Ksantin oksidaz inhibitörüdür.**
- Ürik asit seviyelerinin artışı, kalp yetmezliğinde egzersiz kapasitesinin bozulması ile koreledir.
- Ksantin oksidaz enzimi ayrıca pürin katabolizması sırasında superoksid oluşumuna neden olur.
- Allopürinol, **serbest oksijen radikali oluşumunu baskılar** ve periferik arterlerde vazodilatasyonu artırır.

Statinler

- **HMG-CoA redüktaz enzimini inhibe** ederler ve **kolesterol sentezi bloke** olur.
- Kolesterol, mevalonat yolağını aktive eder.
- Bu yolak, hem oksijen radikallerini artırarak hem de nitrik oksit sentezini azaltarak vasküler reaktiviteyi bozmaktadır.

Sildenafil

- Akciğerdeki **fosfodiesteraz-5 inhibisyon**u ile pulmoner arterlerde gevşeme oluşturur ve sağ kalbin yükünü azaltır.
- Sol kalp yetmezliğine bağlı **pulmoner hipertansiyon gelişen** hastalarda kardiyoprotektif etkili olduğu da gösterilmiştir.

İLGİLİ NOTLAR

Referansımız olan bu mükemmel görsel, 3 tane seçeneğin (DOPAMİN, DOBUTAMİN, LEVOSİMENDAN) elenmesini sağlıyor...

Orijinal Soru: Temel Bilimler 92

92. Aşağıdaki ilaçlardan hangisinin miyokard kasılma gücünü artırması <u>en az olasıdır</u>?

A) Dobutamin
B) İzosorbid dinitrat
C) Glukagon
D) Levosimendan
E) Dopamin

Doğru Cevap:B

İnsülin Reseptörü:

- "Hücre içi enzimle ilişkili transmembranal reseptör" ailesi alt grubunda yer alan **tirozin kinaz reseptör**lerini kullanır.
- İnsülin reseptörü tek bir gen ürünü olan birbirine bağlanmış **α/β dimer alt ünitelerden** oluşur. Bu dimerler disülfid bağlarla birbirine bağlanmıştır. 2 adet α-alt ünitesi hücre dışında, 2 adet β-alt ünitesi ise hücre içindedir.
- Normalde hücre dışındaki alfa alt üniteleri, içerdeki beta alt ünitelerin doğal tirozin kinaz aktivitelerini inhibe etmektedir.
- İnsülinin alfa alt birime bağlanması bu inhibisyonu ortadan kaldırır ve **reseptörün fosforilasyonu**na yol açar.

Temel Bilimler 92. soru
Farmakoloji Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 197

GLUKAGON

- Pankreasın alfa hücreleri tarafından salgılanır.
- Glukagon biyosentezi preproglukagon ile başlar.
- Preproglukagon, hücreye özgü bir şekilde glukagon, **GLP-I** (glukagon benzeri peptid-1) ve **GLP-2** (glukagon benzeri peptid-2) gibi biyolojik olarak aktif peptidlere dönüştürülür.
- Genel olarak glukagon ve insülin salınımı karşılıklı bir şekilde regüle edilir; yani **insülin salınımını uyaran ajanlar glukagon salınımını inhibe eder**.
- Önemli istisnalar arginin ve somatostatindir. **Arginin her iki hormonun salınımını uyarırken, somatostatin her ikisinin de salınımını inhibe eder**.
- Hiperglisemi, glukoneogenez, glikojenoliz oluşturur. Pozitif inotropik, kronotropik ve dromotropik etki gösterir.
- Bağırsak düz kaslarını gevşetir ve radyolojik görüntülemeyi kolaylaştırmak için kullanılır.

DİYABETES MELLİTUS TEDAVİSİ

Bazı ilaçlar hiperglisemiye neden olur ya da, insülin sekresyonu veya insülin etkisini bozarak diyabete öncülük edebilir.

Hiperglisemik etkili ilaçlar	Hipoglisemik etkili ilaçlar
• **Fenitoin** • **Diazoksid** • **Glukokortikoidler** • Furosemid • Tiazid • Verapamil • Diltiazem • **Terbutalin** • Salbutamol • **Proteaz inhibitörleri (indinavir, lopinavir vb.)** • **Siklosporin /** takrolimus • Pentamidin • **Atipik antipsikotikler (klozapin vb.)** • **Nikotinik asid** • Opioidler • İnterferonlar • Amfoterisin B • Akamprosat • Basiliksimab • **Asparajinaz** • Epinefrin • Beta reseptör agonistleri	• **Beta blokörler** • **Salisilatlar** • **Teofilin** • **Etanol** • NSAİİ • Lityum • ACE inhibitörleri • Pentamidin • Bromokriptin • Mebendazol

Ve glukagonun pozitif inotropik etkisi de notumuzda bu şekilde yer alıyor...

Orijinal Soru: Temel Bilimler 92

92. Aşağıdaki ilaçlardan hangisinin miyokard kasılma gücünü artırması <u>en az olasıdır</u>?

A) Dobutamin
B) İzosorbid dinitrat
C) Glukagon
D) Levosimendan
E) Dopamin

Doğru Cevap:B

Dopamin ve dobutamini buradan eleyebiliyoruz

Temel Bilimler 92. soru
Pediatri Ders Notu 3. Fasikül Sayfa 624

- **Dopamin:** kontraksiyonları güçlendirir, düşük/orta dozda renal kan akımını arttırır, yüksek dozda vazokonstriksiyon
- **Epinefrin:** kontraksiyonları güçlendirir, kalp hızını arttırır
- **Norepinefrin:** güçlü vazokonstriktör
- **Dobutamin:** kontraksiyonları güçlendirir, periferik vazodilatör
- **Fenilefrin:** güçlü vazokonstriktör, refleks kardiyak yavaşlama
- **Milrinon:** kontraksiyonları güçlendirir, periferik vazodilatör, diyastolik fonksiyonu iyileştirir.
- **Diğer vazodilatörler;** nitroprussit, nitrogliserin ve prostaglandin E1

ÇOCUKLARDA YANIK YARALANMASINA YAKLAŞIM

- **Yanık yaralanmalarında** uygun triyaj ve tedavi için hasarın yaygınlığı ve derinliğinin değerlendirilmesi gerekir.
- **Birinci derece yanıklar** yalnız epidermisi etkiler ve şişme, eritem ve ağrı ile karakterizedir. Doku hasarı genellikle minimaldir ve bül oluşumu gözlenmez.
- **İkinci derece yanık,** tüm epidermisi etkiler ve çeşitli derecelerde dermal tabakayı içerir (vezikül ve bül oluşumu tipiktir). Yüzeyel bir ikinci derece yanık bu bölgede halen birçok canlı sinir ucu bulunduğundan **aşırı ağrılıdır.**
- **Tam kalınlıkta veya üçüncü derece yanıklar** tüm epidermisi ve dermisi yıkıma uğratır ve hasar gören alanda yeniden çoğalacak epitel hücresi bırakmaz. Yara epitelize olamaz ve yalnız kontraksiyon veya deri grefti ile iyileşebilir. **Ağrı hissinin olmaması** ve kapiller dolumun görülmeyişi sinir ve kapiller elemanların kaybı anlamına gelir.
- Resüsitasyonda gereken sıvı hacmi, yanık yüzeyinin derinliği ve yaygınlığının özel vücut yüzeyi skalaları kullanılarak hesaplanır. **Erişkinlerde kullanılan 'dokuzlar kuralı', yalnız 14 yaşından büyük çocuklarda kullanılır.**
- %10'dan az yanık vücut yüzey alanı olan birinci ve ikinci derece yanıklarda tetanoz profilaksisi veya **profilaktik antibiyotik kullanımı önerilmez.** Büller intakt bırakılmalıdır ve basitrasin veya gümüş sülfodiyazin kremle kapatılmalıdır.
- **Buz uygulamasının** skar gelişimi üzerine etkisi yoktur.
- Derin görünen, üçüncü derecede, vücut yüzey alanının %10'dan fazla etkilendiği geniş yanıklarda veya 21 gün içinde iyileşme göstermeyen yaralarda **greftleme** yapmak gerekebilir.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 92

92. Aşağıdaki ilaçlardan hangisinin miyokard kasılma gücünü artırması <u>en az olasıdır</u>?

A) Dobutamin
B) İzosorbid dinitrat
C) Glukagon
D) Levosimendan
E) Dopamin

Doğru Cevap:B

Levosimendanı buradan eleyebiliyoruz

Beta adrenerjik agonistler

Düşük kardiyak debili kritik hastaların tedavisinde önemli yer tutarlar. Taşikardi, aritimi, vazokonstriksiyon ve artmış miyokard oksijen ihtiyacı yan etkileridir. Renal fonksiyon bozukluğu olan KKY'li kritik bebeklerde ve postoperatif KKY'li olgularda kısa ve hızlı etkili inotropik ajanların kullanılması gereklidir.

Temel Bilimler 92. soru
Pediatri Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 264

Kalsiyum duyarlaştırıcılar

- **Levosimendan ve pimobendan**

Fosfodiesteraz inhibitörleri

- **Amrinon ve Milrinon**
- Pozitif inotrop ve vazodilatördürler

Diüretikler

- **Furosemid**
- **Klorotiazid**
- **Spiranolakton**

Vazodilatörler (afterload azaltanlar)

Bu grupta en sık dengel vazodilatatörler kullanılır: **Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri** (kaptopril, enalapril en sık), nitroprussid vardır.

Beta blokerler

- Metoprolol,
- Karvedilol

Konjestif kalp yetersizliğinde yeni tedavi seçenekleri

- Nesiritid
- Plazma natriüretik peptit konsantrasyonunu artıracak ilaçlar ve peptitler: **Kandoksatril**
- Antiendotelin ajanlar

Girişimsel tedavi: ECMO, VAD ve kalp nakli uygulanabilir.

Konjestif Kalp Yetersizliğinde Yeni Tedavi Seçenekleri

İvabradin

İvabradin sinüs düğümündeki If akımının seçici bir inhibitörüdür ve miyokardiyal kontraktiliteyi azaltmadan kalp atış hızını düşürür.

SGLT2 inhibitörleri

Proksimal renal tübülde glukozun yeniden emilmesini bloke eden sodyum-glikoz ortak taşıyıcı 2 (SGLT2) inhibitörleri (dapagliflozin, empagliflozin), yetişkinlerde kullanılıyor olsa da çocuk hastalarda kullanımı için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Soluble Guanil Siklaz Stimulatörleri

Kılavuza dayalı tıbbi tedaviye rağmen kalp yetersizliği kötüleşen hastalarda, oral çözünebilir guanil siklaz uyarıcısı (örneğin vericiguat) gibi yeni ilaçların bir rolü olabilir. Bu ilaç, çözünebilir guanil siklazı doğrudan bağlar ve uyarır ve vazodilatasyon, endotel fonksiyonunda iyileşme, fibrozis azalması ve kalbin pozitif yeniden modellenmesi gibi potansiyel yararlı etkilerle cGMP üretimini arttırır.

Kardiyojenik Şok

Kardiyojenik şok, (1) kalp cerrahisinden önce veya sonra ciddi kalp fonksiyon bozukluğu, (2) septisemi, (3) ciddi yanıklar, (4) anafilaksi, (5) kardiyomiyopati, (6) miyokardit, (7) miyokardiyal enfarktüs veya fibrozis (stunning) ve (8) akut merkezi sinir sistemi bozukluklarına bağlı gelişebilir. **Düşük kardiyak output ile karakterizedir ve yetersiz doku perfüzyonuyla sonuçlanır.**

Orijinal Soru: Temel Bilimler 92

92. Aşağıdaki ilaçlardan hangisinin miyokard kasılma gücünü artırması <u>en az olasıdır</u>?

A) Dobutamin
B) İzosorbid dinitrat
C) Glukagon
D) Levosimendan
E) Dopamin

Doğru Cevap:B

Beta blokör ajan kullanan hastalarda yaşanan anafilaksi tedavisinde adrenalin yanıtsız hastalarda alternatif inotropik ajanın glukagon olduğu özellikle vurguladığımız bilgilerden...

- Kortikosteroidler hücre membranlarını stabilize eder, araşidonik asit metabolizmasını önler.
- Eozinofil, mast hücreleri ve dendritik hücrelerin sayılarını azaltır.
- T lenfosit ve makrofajlardan sitokin salınımını azaltır.
- Epitelyal hücrelerden sitokin ve mediyatör salınımını azaltır.
- Endotel hücrelerinden sıvı kaçağını azaltır, mukus sekresyonunu azaltır ve solunum yolundaki düz kaslarda β2 reseptörlerinin sayılarını artırır.

- **Epinefrine cevap vermeyen "wheezing" varlığında, hastaya inhale β2-agonist verilebilir.** Hasta beta-bloker alıyor ve bronkospazm, epinefrin ve inhale beta agoniste rağmen düzelmiyorsa **aminofilin** kullanılır. Her iki grup ilaç da mast hücrelerinden mediyatör salınımını önler. Mediyatör salınımı için cAMP düzeyinin azalması

Temel Bilimler 92. soru
Pediatri Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 379

- **Beta-adrenerjik bloker** alan hastalarda inotropik ve kronotropik baskılanmaya bağlı olarak refrakter hipotansiyon, bradikardi ve semptomların tekrarlaması söz konusudur. Bu hastaların tedavisinde **ilk ilaç olarak epinefrin** kullanılmalı ama yanıt alınamadıysa atropin ve **glukagon** kullanılmalıdır. Tedaviye dirençli bronkospazm varsa aminofilin kullanılır. Atropin sadece bradikardiye etkilidir.

Anafilaksi tedavi - kullanılan ilaçlar		
Epinefrin	1/1,000 0.5 mL IM (erişkin) 1/1,000 0.01 mg/kg/doz (Bir defalık maksimum doz 0.5 mg) IM (çocuk) 0.01 mL/kg/doz 1/10.000 epinefrin IV yavaş puşe	**Tüm epizodlarda ilk tercih edilecek ilaçtır** ve hemen verilmelidir. 5-15 dakikada bir 3 defa tekrarlanabilir.
Antihistaminikler		
Difenhidramin	25-50 mg IM veya IV (erişkin) 12.5-25 mg PO, IM veya IV (çocuk)	Uygulanış yolu atağın şiddetine göre değişir, simetidin hipotansiyon etkisi nedeniyle yavaş verilmelidir. Çocuklar için ranitidin ve simetidin dozları tam olarak kesinleşmemiştir.
Ranitidin, simetidin	4 mg/kg simetidin IV 1 mg/kg ranitidin IV	
Kortikosteroidler		
Metil prednizolon	1-2 mg/kg IV veya IM	Prednizon da kullanılabilir
Dirençli bronkospazm için		
İnhale beta- agonist	0.15 mg/kg (çocuk), 0.25-0.5 mL (erişkin)	Epinefrine yanıt vermeyen bronkospazm için
Aminofilin		Nadiren gereklidir.
Hacim genişleticiler		
Kristalloidler (salin veya Ringer laktat) Kolloidler	Erişkinlerde 1,000-2,000 mL hızlı infüzyon. Çocuklarda ilk saatte 30 mL/kg. 500 mL hızlıca verilip ardından yavaş infüzyon.	Kan basıncına göre infüzyon hızı belirlenir, gerekebilir.
Vazopresörler		
Dopamin	2-20 µg/kg/dakika (400 mg %5 dekstroz içinde) infüzyon	**Kan basıncına göre doz ayarlanır, IV infüzyon yoğun bakım ünitesinde uygulanır.**
Beta-bloker kullanan hastalarda uygulanan ilaçlar		Adrenalin ilk seçilecek ilaçtır. Glukagon en etkili ilaçtır. **Atropin bradikardi varsa verilir.** **İpratropium "wheezing" için beta-agonistlere alternatif veya ilave ilaçtır**
Atropin sülfat	0.3-0.5 mg IV (toplam 2 mg'a kadar)	
Glukagon	Başlangıçta 1-5 mg IV, ardından 5-15 µg/dakika infüzyon	
Ipratropium		

İzlem

- **Anafilakside ölümün en sık nedeni** akut üst solunum yolu obstruksiyonu, 2. en sık neden, uzamış ve derin hipotansiyondur.
- **Bifazik reaksiyonların %90'ı ilk 4 saatte oluştuğu için, hastalar acil serviste en az 4 saat gözlenmelidir.**

Orijinal Soru: Temel Bilimler 92

92. Aşağıdaki ilaçlardan hangisinin miyokard kasılma gücünü artırması <u>en az olasıdır</u>?

A) Dobutamin
B) İzosorbid dinitrat
C) Glukagon
D) Levosimendan
E) Dopamin

Doğru Cevap:B

☑ Akut KY hastaları **en sık**, perfüze **(sıcak)** ve konjesyone **(Yaş=ödemli)** tabloya uyan akciğer ödemi tablosu ile gelirler. Klinikte şiddetli dispne, ortopne, siyanoz vardır. Fizik muayenede orta-üst zonlara kadar raller ve pembe köpüklü balgam karakteristiktir.

☑ **Akciğer ödeminin (Konjesyonun) tedavisi**

Temel Bilimler 92. soru
Dahiliye Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 178

- **IV Vazodilatörler** (Hipotansiyon olmadığında diüretiklerle birlikte birinci basamak tedavide kullanılabilirler)
  - ✓ IV Morfin (Özellikle preload azaltıcı etkisi ile)
  - ✓ Nitratlar (nitrogliserin, isosorbid dinitrat, sodyum nitroprusid)
  - ✓ Nesiritide (BNP analoğu)
- **Ultrafiltrasyon:** Diüretik tedaviye yanıt yoksa alternatif nonfarmakolojik tedavi

Temel Bilimler 92. soru
Dahiliye Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 178

☑ **Hipoperfüzyon veya hipotansiyonu olan hastada tedavi**

- **IV pozitif inotroplar**
  - ✓ **Dobutamin** (Beta reseptör agonisti olup vazodilatör etkiye sahiptir. Kardiyojenik şokun tedavisinde **öncelikle** tercih edilir). Dopamin orta dozlardan itibaren vazokonstrüktör etkiye sahip bir pozitif inotropik bir ajandır.
  - ✓ **Vazopressör ajanlar** (Epinefrin, norepinefrin, dopamin), kardiyojenik şokta **dobutamin tedavisinde yanıt yoksa** eklenmelidir.
  - ✓ **Fosfodiesteraz inhibitörleri** (PDE inhibitörleri): Hem pozitif inotrop olup hem de sistemik ve pulmoner vazodilatör etki gösterirler (Milrinon, enoksimon). **Levosimendan**, kalsiyum duyarlılaştırıcı olarak bilinen aynı zamanda fosfodiestraz inhibitörü etkisi olan pozitif inotropik ve vazodilatör etkili bir ajandır.
- İntraaortik balon pompası uygulanabilir.
- Kalp yetmezliği kliniğinin alevlenmesi ile gelen hastalarda, kalp yetmezliği için kullandıkları oral ilaçlar, **beta blokörler hariç**, akut kalp yetmezliğinde devam edilebilir.

Akut KY' de yeni ajanlar; guanilat siklaz stimülatörü (**vericiguat**), pozitif inotropik etkili olarak sarkoplazmik retikulumda kalsiyum arttırıcı (**istaroxime**)

HİPERTANSİYON

RİSK FAKTÖRLERİ ve ETİYOLOJİ

Avrupa ESC Arteriyel Hipertansiyon Klavuzu (2024)		Amerika AHA Arteriyel Hipertansiyon Kılavuzu (JNC 8)	
Yükselmemiş tansiyon	<120 ve <70 mm/Hg		
Yükselmiş tansiyon	120-139 ve/veya 70-89 mm/Hg	Normal	<120 ve <80 mm/Hg
		Yükselmiş Tansiyon	120-129 ve <80 mm/Hg
Hipertansiyon	140-159 ve/veya 90-99 mm/Hg	Evre 1	130-139 ve/veya 80-89 mm/Hg
Hipertansiyon	160-179 ve/veya 100-109 mm/Hg	Evre 2	≥140 ve/veya ≥90 mm/Hg
Hipertansiyon	≥180 ve/veya ≥110 mm/Hg		
İzole sistolik Hipertansiyon	≥140 ve <90 mm/Hg	İzole sistolik Hipertansiyon	≥130 ve <80 mm/Hg

Her ne kadar glukagon ile ilgili bilgi olmasa da dopamin/dobutamin ve levosimendanın (+) inotropik etkili olduğu, nitratların ise vazodilatasyon üzerinden kalp yetmezliği tedavisinde kullanıldığını net olarak vurguluyoruz. Farklı olan zaten kendiliğinden çıkıyor.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 93

93. Aşağıdaki kinolon grubu antibiyotiklerden hangisinin hepatik yetmezliği olan kişilerde sistemik kullanımı <u>en az olasıdır</u>?

A) Moksifloksasin
B) Levofloksasin
C) Siprofloksasin
D) Ofloksasin
E) Norfloksasin

Doğru Cevap:A

DERS NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

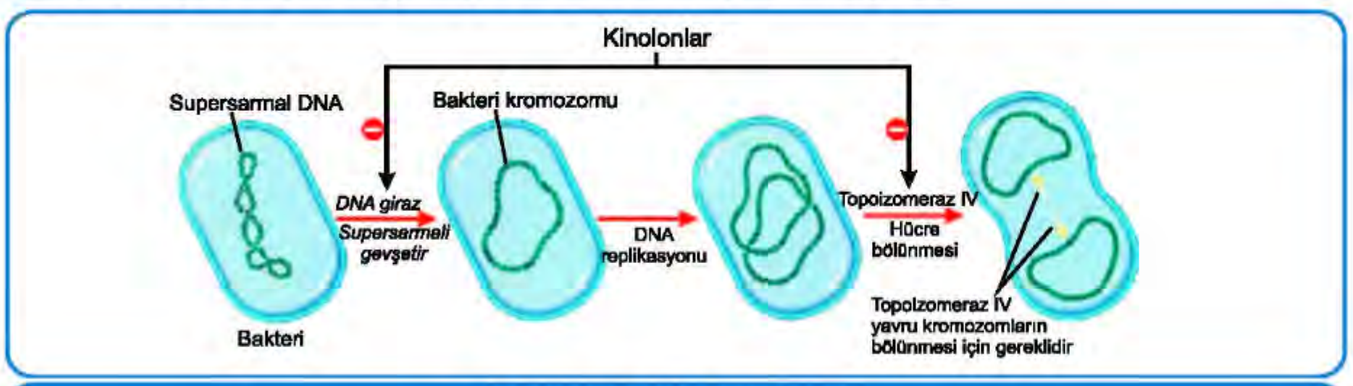
(Bu referanslar; soru kitabı Tüm Tus Soruları, Kamp notlarımız ya da non spesifik slaytlardan DEĞİL, sadece güncel ders notlarımızdan verilmiştir. Bu notları şubelerimizde kolayca edinip, referansları kontrol edebilirsiniz.)

FLUOROKİNOLONLAR

- **Enoksasin**
- **Lomefloksasin**
- **Siprofloksasin**
- **Gemifloksasin**
- **Moksifloksasin**
- **Ofloksasin**
- **Pefloksasin**
- **Levoflosasin**

Etki mekanizması

- Bakterideki **DNA giraz (bakteriyal topoizomeraz II)** enzimini ve **topoizomeraz IV enzimini baskılayarak sırasıyla gram negatif ve gram pozitif** bakterilere karşı etkinlik sağlarlar.



Kinolonların etki mekanizması

Direnç Gelişimi

Temel Bilimler 93. soru
Farmakoloji Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 351

Farmakokinetik

- Santral dahil dokulara yaygın oranda dağılırlar. Kinolonlar **renal yolla** atılırlar.
- **Böbrek yetmezliğinde, moksifloksasin ve pefloksasin hariç** doz ayarlaması gerekir.
- Moksifloksasin non-renal yolla atılan tek kinolondur. Karaciğer yetmezliğinde doz ayarlaması gerektirir.
- Yarılanma ömrü **en uzun kinolon moksifloksasin,** en kısa olan siprofloksasindir.

Fluorokinolonların özellikleri

	Yarı ömür (saat)	Oral biyoyararlanım	Pik serum konsantrasyonu	Atılım organı
Siprofloksasin	**3-5**	70	2.4	Renal
Delafloksasin	4-8	59	7.5	Renal / Non-renal
Gemifloksasin	8	70	1.6	Renal / Non-renal
Levofloksasin	5-7	95	5.7	Renal
Moksifloksasin	**9-10**	>85	3.1	**Non-renal**
Norfloksasin	3.5-5	80	1.5	Renal
Ofloksasin	5-7	95	2.9	Renal

İLGİLİ NOTLAR

Non-renal yolla atılan kinolon olan moksifloksasine çok dikkat...

Hem tablo hem de metin içerisinde vurguladığımız güzel bir bilgi...

Orijinal Soru: Temel Bilimler 93

93. Aşağıdaki kinolon grubu antibiyotiklerden hangisinin hepatik yetmezliği olan kişilerde sistemik kullanımı <u>en az olasıdır</u>?

A) Moksifloksasin
B) Levofloksasin
C) Siprofloksasin
D) Ofloksasin
E) Norfloksasin

Doğru Cevap:A

İdrara geçmeyen bir antibiyotik nerede metabolize edilip uzaklaştırılacak, tabii ki karaciğerde. Bu yüzden de karaciğer yetmezliğinde kullanılması en az olası olan kinolon moksifloksasin olacaktır...

☑ **Gram negatif** bakteriler, endojen eflüksleri nedeniyle **doğal olarak dirençlidirler.**

Peptidoglikan sentezi

- Peptidoglikan sentezi (1) hücre içinde (sitoplazmada), (2) hücre zarında ve (3) hücre dışında (hücre duvarında) olmak üzere üç ayrı bölgede gerçekleşir.

1- Sitoplazmada; NAGA'dan NAMA sentezi ve NAMA'ya pentapeptitlerin bağlanması.

- **Enol pirüvil transferaz** (MurA) enzimi aracılığıyla UDP-NAGA'dan UDP-NAMA sentezlenir. **Fosfomisin** bu enzimi inhibe eder.
- L-alanin, D-glutamik asit, L- lizin, D-alanil-D-alanin sırayla UDP-NAMA'ya bağlanırlar. Böylece UDP-NAMA-pentapeptidi oluşur.
- Pentateptidin yapısındaki 2 adet D-alanin, **alanin rasemaz** enzimi ile L-alaninden sentezlenir. Daha sonra iki alaninin birbirine **alanin ligaz** enzimiyle bağlanır. **Sikloserin** alanin rasemaz ve alanin ligazı **inhibe eder**.

2- Hücre zarında; NAGA ile NAMA birleşmesi, pentaglisin eklenmesi, baktoprenol ile duvara taşınma

- UDP-NAMA-peptapeptide lipid yapılı taşıyıcı (baktoprenol, undokaprenol) bağlanır, UDP ayrılır ve NAMA-peptapeptid ile NAGA birleşir.
- NAGA ile birleşmiş NAMA'ya penta**glisin** eklenir (Gram pozitiflerde).
- NAGA-NAMA-pentapetid baktoprenol ile hücre duvarına taşınır. Böylece işi biten baktoprenol, sitoplazmadan yeni bir NAGA-NAMA-peptapeptidini hücre duvarına taşımak üzere serbestleşir. **Basitrasin** baktroprenolün serbestleşmesini inhibe eder.

Hücre içi mikroorganizmalara etkili bazı antibiyotikler

- Tetrasiklin (Riketsiya, Klamidya, Plasmodium)
- Streptomisin (Brucella, F. tularensis, Y. pestis, M. tuberculosis)
- Gentamisin
- Makrolid (gebe, emziren, küçük çocuk)

Temel Bilimler 93. soru
Mikrobiyoloji Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 039

NÜKLEİK ASİT METABOLİZMASINA ETKİLİ OLANLAR

DNA sentezinin bozulması

Nalidiksik asit, novobiosin, kinolonlar (siprofloksasin, ofloksasin, enoksasin, pefloksasin, levofloksasin, moksifloksasin)

- ☑ Süpersarmal oluşturan DNA jiraz (topoizomeraz II) ve topoizomeraz IV'ü (pönomokoklarda) inhibe ederler. Bakteri DNA'sının sentezi yapılamaz.
- ☑ Gram negatifler, Stafilokok, Bacillus ve atipik pnömoni etkenlerine etkilidirler.
- ☑ **Siprofloksasin** Pseudomonas'a en etkili olandır. Gastrointestinal enfeksiyonlarda ve hücre içi bakterilerde etkinlidir. Tifoda kinolon direnci için **nalidiksik** asit direnci bakılır. **Levofloksasin** pnömokok, **moksifloksasin** pönomokok ve anaeroplara da etkilidir. **Moksifloksasin idrara geçmez.**
- ☑ **Kartilaj dejenerasyonu** nedeniyle çocuklarda kullanılmaları önerilmez. Son yıllarda **tendinit, aort diseksiyonu** yaptığı dikkat çekmektedir.
- ☑ **Delafloksasin** MRSA'ye etkili kinolondur.

Nitroimidazol türevleri (Metronidazol, Ornidazol)

- ☑ Metronidazol; amibiyaz, giyardiyaz, trikomoniyazis, ciddi **anaerobik bakteriyel enfeksiyonlar** ve **antibiyotik ishali** tedavisinde kullanılır.
- ☑ DNA sentezini inhibe eder ayrıca nitroredüktaz enzimine etki ederek **DNA**'da **oksidatif hasar** oluştururlar.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 94

94. Aşağıdakilerden hangisi *Aspergillus* türlerinin neden olduğu invaziv aspergillozis tedavisinde <u>kullanılmaz</u>?

A) Vorikonazol
B) Kaspofungin
C) Mikafungin
D) Posakonazol
E) Nistatin

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.)

Triterpenoidler (oral)

- **İbreksafungerp**, triterpenoid sınıfı bir antifungaldir.
- Ekinokandinlere benzer şekilde, mantar hücre duvarında β(1-3) glukan sentezini inhibe ederek mantar hücre duvarının stabilitesini bozar ve hücre ölümüne neden olur.
- **İbreksafungerp**, yetişkinlerde ve menarş sonrası çocuklarda vulvovajinal kandidiyazis tedavisi için FDA onayı almıştır.
- Oral olarak kullanılır ve gebelerde kontrendikedir.

Griseofulvin (oral)

- Griseofulvin oral kullanılır ve **keratin içeren** hücrelerde **depolanır,** bu nedenle **etkisi geç** başlar.
- Saç, deri ve tırnaklarda oluşan **dermotofit** enfeksiyonlarının sistemik tedavisinde kullanılan **fungustatik** ilaçtır. Kandida'ya etkili değildir.

Etki Mekanizması

- Mantar hücrelerinde mikrotübüler proteinlere bağlanarak mitoz iğciklerini ve **mitozu inhibe** eder.

Yan Etkiler

- Disülfiram benzeri reaksiyon

Terbinafin (oral - krem - sprey)

- **Alilamin** yapısındadır.
- Mantar hücresindeki **squalen epoksidaz** enzimini bloke ederek mantar için toksik olan skualen birikimine neden olur ve **ergosterol sentezini baskılar.**
- Keratinize dokularda griseofulvin benzeri depolanır. **Dermatofitlerden** özellikle tırnak **onikomikozis** tedavisinde

Temel Bilimler 94. soru
Farmakoloji Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 375

TOPİKAL KULLANILAN MANTAR İLAÇLARI

- **Azol grubu antifungaller:** Mikonazol, Klotrimazol, **Ketokonazol,** Ekonazol, Terkonazol, Butokonazol, Tiokonazol, Oksikonazol, Sulkonazol, Sertakonazol.
- **Mikonazol** ve **klotrimazol** topikal olarak vulvovajinal kandidiazis tedavisinde kullanılır.
- **Nistatin: Amfoterisin B benzeri etki ile membranda porlar açar. Keratinize,** kalınlaşmış deri ve tırnaklara etkisizdir. Çok toksik olduğu için topikal kullanılır. **Dermatofit ve sistemik mantar enfeksiyonu tedavisinde kullanılmaz. Sadece orofarengeal ve vajinal candidadiazisin lokal** tedavisinde kullanılır.

- **Haloprogin**
- **Tolnaftat**
- **Siklopiroks olamin:** Mantar için gerekli olan metale bağımlı enzimleri inhibe eden esansiyel metal katyon şelatörüdür.
- **Terbinafin:** Krem formu tinea pedis, cruris ve onikomikoz tedavisinde kullanılır.
- **Naftifin:** Squalen 2, 3-epoksidaz enzimini inhibe ederek topikal mantarların tedavisinde fungusit etki sağlar. Kutanöz candidiazis tedavisinde de kullanılır.
- **Butenafin:** Terbinafine benzer etki mekanizması ve spektrumu vardır.
- Undesilenik asid
- Benzoik asid - salisilik asid
- **Tavaborol:** Oksaborol türevidir. Lözil-tRNA sentazı ve **protein sentezini baskılayarak** fungusit etki oluşturur. Onikomikoz tedavisinde topikal kullanılır.

Candida auris, kandidemi ve diğer invazif kandidal enfeksiyonlar dahil olmak üzere ciddi enfeksiyonlara neden olan ve **nozokomiyal** salgınlarla ilişkilendirilen, ortaya çıkan **çoklu ilaca dirençli** (MDR) bir patojendir. azol grubu antifungallere ve amfoterisin B'ye dirençlidir. Tedavi de direnç tanımlanmasına rağmen **ekinokandinler** kullanılır.

İLGİLİ NOTLAR

Sistemik mantar enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılmayan nistatin, elbette ki invaziv aspegillus tedavisinde verilemez... Tıpkı notumuzda da yazdığı gibi...

Orijinal Soru: Temel Bilimler 94

94. Aşağıdakilerden hangisi *Aspergillus* türlerinin neden olduğu invaziv aspergillozis tedavisinde <u>kullanılmaz</u>?

A) Vorikonazol
B) Kaspofungin
C) Mikafungin
D) Posakonazol
E) Nistatin

Doğru Cevap:E

Flukonazol direnci

- **Candida krusei (doğal)**
- Candida glabrata (%10)
- **Aspergillus (etkisiz)**
- Fusarium (etkisiz)
- Zygomycetes (etkisiz)

Vorikonazolün etkili olduğu mantarlar

- Candida spp
- Cryptococcus neoformans
- Trichosporon
- Aspergillus (primer endikasyon)
- Fusarium
- Dimorfik mantarlar
- **Zygomycetes (etkisiz)**

ALLİLAMİNLER (NAFTİFİN, TERBİNAFİN)

- **Skualen oksidasyonunu inhibe** ederek ergosterol sentezini bozarlar. **Onikomikoz** tedavisinde kullanılırlar.

AMFOTERİSİN-B (POLYEN)

- Ergosterole bağlanarak hücre zarı yapısını bozar.
- Fonsecea pedrosi, Cladosporium carronii, **Aspergillus terreus**, **Pseudallescheria boydii**, **C. lusitaniae** amfoterisin-B'ye **doğal dirençlidir**.

Temel Bilimler 94. soru
Mikrobiyoloji Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 164

NİSTATİN (POLYEN)

- **Deri ve mukozal** yüzeylerdeki **Candida** enfeksiyonlarında topikal olarak kullanılan hücre zarına etkili bir polyendir. Dermatofitlere (Microsporum, Trichophyton ve Epidermophyton) etkili değildir. Sindirim sisteminden emilmez. Sistemik kullanımı hayatla bağdaşmaz.

GRİSEOFULVİN

- Hücre bölünmesi aşamasında **kromozom ayrılmasını önleyerek** (antimitotik) etkili olur.
- **Keratinize** dokuda birikme özelliği vardır.
- **Dermatofit** enfeksiyonlarında oral tedavide kullanılmıştır.
- **Toksik etkileri** nedeniyle artık çok tercih edilmemektedir.

PENTAMIDIN

- Bilinmeyen bir mekanizma ile DNA sentezini inhibe eder. Pneumocystis jirovesi tedavi ve profilaksisinde kullanılır.

FLUSİTOZİN

- Bir nükleozid analoğudur.
- Nükleik asit sentezini inhibe eder.
- Tek başına kullanılmaz.
- Candida türleri ve **Cryptococcus neoformans** nedenli ciddi enfeksiyonlarda, özellikle de menenjit olgularında amfoterisin-B ile kombinasyonu önerilmektedir.

GLUKAN SENTEZ İNHİBİTÖRLERİ (EKİNOKANDİNLER)

- Glukan sentez inhibitörleri **1,3-beta glukan sentetaz enzimini inhibe** ederek mantar hücre duvarının önemli bir komponenti olan 1-3-beta-D-glukan sentezini önlerler.
- Bu grupta **kaspofungin** (pnömokandin), **mikafungin** ve **anidulafungin** yer almaktadır.
- Kaspofungin esas olarak dirençli **invazif aspergilloz** ve **kandidozların** sistemik tedavisinde kullanılmaktadır.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 94

94. Aşağıdakilerden hangisi *Aspergillus* türlerinin neden olduğu invaziv aspergillozis tedavisinde <u>kullanılmaz</u>?

A) Vorikonazol
B) Kaspofungin
C) Mikafungin
D) Posakonazol
E) Nistatin

Doğru Cevap:E

ASPERGILLUS

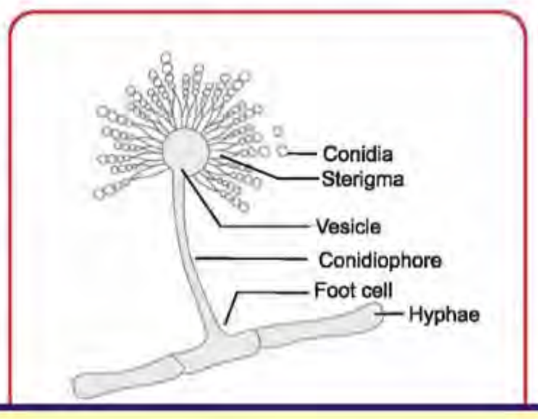
- Aspergillus cinsi mantarlar doğada yaygın olarak bulunurlar. **İnhalasyon** yoluyla ya da travma ile ciltten bulaşırlar. En sık **fungal akciğer enfeksiyonu ve allerjik reaksiyon** da bu mantar tarafından gerçekleştirilir.
- Klinik izolatlarda belirlenen en sık türler (sıklık sırasıyla):
  - Aspergillus fumigatus **(insan enfeksiyonlarında en sık (%90) tür)**
  - Aspergillus flavus **(aflatoksin ile karaciğer kanseri)**
  - Aspergillus niger **(otomikozun en sık etkeni)**
  - Aspergillus terreus **(amfoterisin-B'ye dirençli)**
  - Aspergillus nidulans **(insan enfeksiyonlarında en nadir tür)**
- Havadaki **konidyalar** aracılığıyla bulaşır.

Klinik tablolar

- **Allerjik fungal sinüzit: Aspergillus en sık sinüzit** yapan mantardır. En sık etken **A.fumigatus**'tur.
- **Otomikoz:** Dış kulağın mantar enfeksiyonudur. En sık etken **A. niger**'dir.
- **Allerjik bronkopulmoner aspergilloz.** Havadaki **konidyaların solunması** ile bulaşır. **Hif içeren** kahverengimsi **bronş tıkaçları** balgamla atılır. Doku invazyonu yoktur. Aspergillus antijenleri özgül yüksek **Ig E** düzeyleri görülür.
- **Fungus topu (Aspergilloma):** Özellikle tüberküloz, tümör sonucu oluşmuş **kavitelerde gelişen mantar** kitleleridir. **Hemoptizi** ve **ciddi kanama** oluşabilir.
- **Akciğer tutulumu:**
- **Aspergillus fumigatus** konidyumları insan fibrinojeninin yanı sıra alveol bazal membranındaki laminine bağlanırlar.
- **İnvazif asperjilloz; nötropeni** ve nötrofil fonksiyon bozukluğu ile oldukça ilişkilidir. Aspergillus konidyumları nötrofiller tarafından öldürülmeye dirençlidir; ancak germinasyon gösteren hif ve konidyumlar kolayca öldürülebilir.
- Kronik gidişli bir pnömoni yanında özellikle **nötropenik**, hematolojik maligniteli hastalarda, **intravenöz katater enfeksiyon**u yapabilir, **hızlı ilerleyici, hızla damar duvarı** invazyonu ile karakterize ve mortalitesi yüksek (> % 50) bir klinik tablo da oluşturabilir **(invazif aspergilloz).** Bilgisayarlı tomografide akciğerde **"halo bulgusu"** gözlenir. Bu hastalarda **en sık etken A. fumigatus**'tur.

Tanı

- Örneklerde **45° açı ile dikotom çatallanan septalı hifler** ve hiflerden çıkmış düz konidyoforların görülmesi ile tanı konur.
- Duvarları **paraleldir** (*Mucor* ve *Rhizopus* duvarları düzensizdir.)
- Aspergillus konidyaları **ışınsal zincir** oluşturur (*Mucor* ve *Rhizopus*'un sporanjiyospor denen sporları sporanjiumun içine yerleşmiştir.)
- Kültürden **(Czapek Dox agar)** üretildiğinde kontaminasyon olabileceği hatırlanmalı ve kültür tekrarı yapılmalıdır.



Temel Bilimler 94. soru
Mikrobiyoloji Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 160

Tedavi

- Aspergillomda tedavi tartışmalıdır. Belirtili hastalık tablolarında **itrakonazol** ile, gereğinde amfoterisin-B ile tedavi edilebilir. Yoğun ve tekrarlı hemoptizi var ise cerrahi gerekebilir.
- Allerjik olgularda steroid ve gereği halinde uzun süreli itrakonazol kullanılır.
- Ciddi pulmoner, ekstrapulmoner, **dissemine ve invazif asperjilloz** olgularında tercih edilecek **ilk ilaç, vorikonazoldür.** Amfoterisin-B, posakonazol, isavukonazol ve kaspofungin diğer seçeneklerdir.
- ***Aspergillus terreus*** **amfoterisin-B'ye dirençlidir**.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 95

95. Aşağıdakilerden hangisi multiple myeloma tedavisinde kullanılan bir 26S proteozom inhibitörüdür?

A) Pazopanib
B) Panitumumab
C) Karfilzomib
D) Setuksimab
E) Bosutinib

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.)

Yeni PD-1 immün checkpoint inhibitörleri:

Cemiplimab ve Dostarlimab

Dostarlimab, mismatch onarımı eksikliği olan kemoterapiye dirençli endometriyum kanseri olan hastaların tedavisinde kullanılan ve PDi1 bloke edici özelliği olan bir IgG4 monoklonal antikordur.

Modern farmakolojide hedef odaklı tedaviler - 5: Diğer hedeflere yönelik inhibitörler

Poly (ADP-Ribose) polymerase inhibitörü		
Olaparib, Niraparib, Rucaparib, PARP (poly (ADP-Ribose) polymerase inhibitörü) Talazoparib*	• 3 veya daha fazla basamak tedavi almış BRCA mutant over kanserli hastalarda * Talazoparib, BRCA mutasyona uğramış, HER2 negatif, lokal olarak ilerlemiş veya metastatik meme kanseri olan hastaların tedavisi için 2018'de onaylanan, oral yoldan biyolojik olarak temin edilebilen bir PARP1 ve PARP2 inhibitörüdür.	• Yan etkiler: bulantı-kusma, iştah kaybı, kas ve eklem ağrısı, anemi, • CYP3A4 ile yıkılır
BCL2 (anti-apoptotik protein) oral inhibitörü		
Venetoklaks	• 17p delesyonu olan KLL (kötü prognoz)	• Nötropeni, trombositopeni, diyare, • Yemekle emilim 3-5 kat artar • CYP3A4 ile yıkılır
Talidomid ve lenalidomid		
Talidomid / Pomalidomid	• Yeni tanı myelom • Relaps veya refrakter önceden tedavi almış myelom	• Çok ciddi yan etki: sensöriyal nöropati • MM hücrelerini direkt öldürür. NF-κB, IL-6'yı baskılar, IL-2 ve IFN-γ'yı aktive eder
Proteozom inhibitörleri		
Bortezomib (1. Jenerasyon)	• Multipl myelomda başlangıç tedavisi veya relaps sonrası • Mantle hücreli lenfoma	• Trombositopeni (%28), yorgunluk (%12), periferal nöropati (%12), Nötropeni
Carfilzomib / İksazomib (2. Jenerasyon)	• Multipl myeloma tedavisi • İksazomib 20S proteazom subunit beta tip 5'e bağlanır	• Hipertansiyon, pulmoner toksisite (Carfilzomib) • Periferik nöropati, diare (iksazomib)
Omacetaksin (2. Jenerasyon)	• KML tedavisi • Elongasyonu durdurur, protein translasyonunu baskılar.	
Hücre yüzey antijenlerini hedefleyen antikorlar		
Rituksimab (kimerik murin/insan IgG1 anti CD20)	• Non-hodgkin lenfoma • KLL • Romatolojik ve otoimmün hastalıklar (Multipl skleroz dahil)	• İnfüzyon ilişkili toksisite (ateş, raş ve dispne ile birlikte), B hücre azalması, • Tümör lizis sendromu riski • HBV ve JC polyoma virüs reaktivasyon riski artar
Ofatumumab (insan IgG1 anti CD20)	• Tedavi yanıtsız KLL	• İmmünsupresyon ve fırsatçı enfeksiyonlar, myelosupresyon
Obinutuzumab (humanize IgG1 anti CD20)	• Kemoterapi ile kombine edilerek KLL'de verilir	• Sık yan etkiler: sitopeni, ateş, öksürük,
Alemtuzumab (humanize IgG1 anti CD52)	• KLL • Multipl skleroz	• İnfüzyon ilişkili toksisite, T hücre azalması, pansitopeni ve myelosupresyon
Dinutuksumab (kimerik fare/ insan anti GD2*)	• Yüksek risk nöroblastom	• İnfüzyon reaksiyonu • Sinir hasarı
Daratumumab (insan IgG1 anti CD38)	• Multipl myelomda lenalidomide veya bortezomib ile kombine	• İnfüzyon reaksiyonu • Periferal sensöryel nöropati,
Elotuzumab (humanize IgG1 anti CD319)(SLAMF7)	• 1-3 basamak sonrası multipl myelom	• İnfüzyon reaksiyonu
Blinatumomab (bispesifik anti CD-19 ve anti CD-3)	• Ph (-) relaps veya refrakter B hücreli prekürsör ALL • T hücresi (CD3) ile lösemi hücresini (CD19) birbirine yaklaştırır	• Sitokin salınım sendromu, nörolojik toksisite, nötropenik
Amivantamab (bispesifik antikor) (anti-EGFR ve anti-MET)	Küçük hücre dışı akciğer kanserinde kullanılır	

* Gangliozid

Temel Bilimler 95. soru
Farmakoloji Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 402

İLGİLİ NOTLAR

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

Orijinal Soru: Temel Bilimler 95

95. Aşağıdakilerden hangisi multiple myeloma tedavisinde kullanılan bir 26S proteozom inhibitörüdür?

A) Pazopanib
B) Panitumumab
C) Karfilzomib
D) Setuksimab
E) Bosutinib

Doğru Cevap:C

☑ **Multipl Myelomda Tedavi**

- Hastalara öncelikle indüksiyon amacıyla en sık proteozom inhibitörleri ve immünmodülatör ajanların kombinasyonu başlanır. Bu amaçla en çok **Deksametazon + Lenalidomid + Bortezomib** verilir.
- Eğer hastanın performans durumu iyi ise **otolog kök hücre nakli** yapılır (değilse kombine ajanlarla devam edilir)
- **İmmünomodülatör ilaçlar (-İMİD'ler)**
  - ✓ Bu grupta **talidomid, lenalidomid** ve **pomalidomid** yer alır. Plazma hücre proliferasyonunu ve anjiyogenezi inhibe eden oral ilaçlardır.

Temel Bilimler 95. soru
Dahiliye Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 043

- **Ubiquitin proteozom inhibitörleri**
  - ✓ Bu grupta **bortezomib** (en çok kullanılan), **karfilzomib** ve **iksazomib** (oral kullanılan tek üye) yer alır.
  - ✓ **Periferik nöropati** (en çok bortezomib) ve **herpes zoster reaktivasyonu** en önde gelen yan etkileridir.
- **Hedefe yönelik ilaçlar**
  - ✓ **Daratumumab, Isatuximab:** Anti CD38 monoklonal antikoru
  - ✓ **Elotuzumab:** SLAMF-7 (CD319)'yi hedefleyen monoklonal antikor
  - ✓ **Panobinostat**: Histon deasetilaz inhibitörü
  - ✓ **Belantamab:** B hücre matürasyon antijeni BCMA'nın antikoru
  - ✓ **Selinexor:** Nükleer export bileşiğinin oral seçici bir inhibitörüdür.

Plazma hücreleri CD20(-) oldukları için **ritüksimab kullanılmaz.**

- Osteoklastik aktiviteyi baskılamak için **bifosfonatlar** (zoledronik asit, pamidronat) kullanılır. Özellikle bu hastalarda **bifosfonat ilişkili çene nekrozu (BRONJ)** gelişme riski artmıştır.
- Hiperviskozite semptomları varlığında **plazmaferez** uygulanır.

☑ **Soliter Plazmositom**

- Kemik iliğinde plazma hücre sayısı normal iken, **vücudun tek bir yerinde** plazma hücre artışı ile karakterizedir.
- En sık yerleşim
  - ✓ **Kemik (en sık)** → En sık **aksiyel iskelet**
  - ✓ Kemik dışı doku → En sık **nazofarinks**
- **Tanı kriterleri (4 kriter de sağlanmalıdır)**
  - ✓ Soliter lezyonda plazma hücre artışının gösterilmesi
  - ✓ Kemik iliğinde plazma hücre artışı **olmaması**
  - ✓ Kemik görüntülemede başka yerde lezyon **olmaması**
  - ✓ Myelom tanımlayıcı bulgu (CRAB ve SLiM) **olmaması**
- Soliter bir tutulum olduğu için sistemik tedavi verilmez, tedavinin esasını **radyoterapi** oluşturur.

WALDENSTRÖM MAKROGLOBÜLİNEMİSİ

- Patogenezden monoklonal **IgM sentezleyen lenfoplazmositer hücrelerin artışı** sorumludur.
  - ✓ **MYD88 mutasyonu** pozitiftir ve tanıda çok önemlidir.
- IgM pentamer yapıdaki ağır bir zincir olduğundan, major klinik bulgusu **hiperviskozite sendromu**dur (baş dönmesi, kulak çınlaması, bulanık görme, burun kanaması vb).
- **Multipl myelomdan farkları:**
  - ✓ Sıklıkla **lenfadenopati** ve **hepatosplenomegali** görülür.
  - ✓ Kemiklerde litik lezyonlar, hiperkalsemi **beklenmez**
  - ✓ Böbrek yetmezliği **beklenmez.**
- **Tedavi:**
  - ✓ Yavaş seyirlidir ve lenfomalar gibi ritüksimab içeren kombinasyonlar kullanılır, ayrıca ek olarak ibrutinib de etkilidir.
  - ✓ Eğer hiperviskozite semptomları varsa ilk tercih **plazmaferez tedavisidir**.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 96

96. Gonadal hormonlar ve inhibitörleri ile ilgili aşağıdaki ifadelerden hangisi <u>yanlıştır</u>?

A) Tamoksifen tromboemboli riskini artırır.
B) Anastrozol, uzun dönem kullanımda osteoporoz riski oluşturur.
C) Fulvestrant, aromataz inhibitörlerine rezistansı olan kadınlarda kullanılır.
D) Toremifen, postmenopozal kadınlarda osteoporozu önlemek için kullanılır.
E) Ulipristal asetat, progesteron reseptörlerinin parsiyel agonistidir.

Doğru Cevap:D

DERS NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

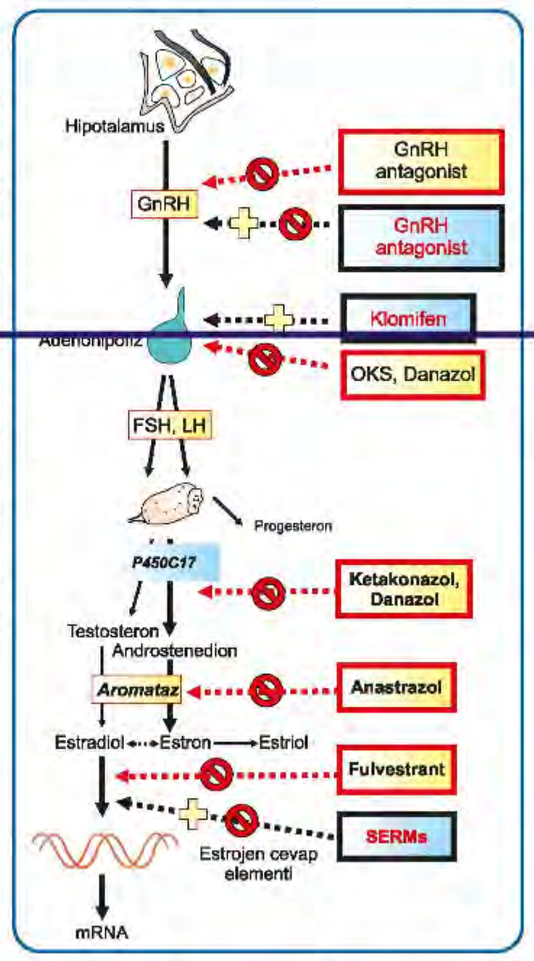
(Bu referanslar; soru kitabı Tüm Tus Soruları, Kamp notlarımız ya da non spesifik slaytlardan DEĞİL, sadece güncel ders notlarımızdan verilmiştir. Bu notları şubelerimizde kolayca edinip, referansları kontrol edebilirsiniz.)

Temel Bilimler 96. soru
Farmakoloji Ders Notu 1. Fasikül
Sayfa 188

SELEKTİF ÖSTROJEN RESEPTÖR MODÜLATÖRLERİ (SERM) VE ANTİÖSTROJENLER (SERM)

- Tamoksifen • Raloksifen • Toremifen • Bazedoksifen • Droloksifen
- İdoksifen • Lasofoksifen • Arzoksifen • Miproksifen • Levormeloksifen

- Doku selektif östrojenik (agonist, parsiyel agonist, antagonist) aktiviteye sahip ilaçlardır.
- **Kemik, beyin, karaciğer** gibi dokularda yararlı **östrojenik** etkiler oluşturarak postmonopozal hormon tedavisinde yer alırlar.
- **Meme ve endometrium** gibi dokularda ise tam tersine **antiöstrojenik** aktiviteler oluşturabilirler.
- **Ortak özellikler:** Oral yolla kullanım, bulantı, **sıcak basması, tromboemboli**



Östrojen Aksı

Tamoksifen:

- **Memede anti-östrojenik, endometriumda ise östrojenik** etkiler gösterir.
- **Östrojen pozitif meme kanserinin tedavisinde** cerrahi sonrası kullanılır.
- Buna karşın endometrial kalınlaşma ve endometrial hücrelerde proliferasyonu tetikler. **Endometrial kanser riskini yaklaşık 2 kat arttırır.**
- Diğer memede kanser gelişme riskini de azaltır.
- Meme kanseri riski yüksek olanlarda meme kanseri **profilaksisinde (hem premenopozal, hem de postmenopozal dönemde)** kullanılır.
- Profilaktik tedavi 5 yıl ile sınırlıdır çünkü daha sonra etkililik azalır.
- **Kemik yoğunluğunu koruyucu** etkisi vardır.



- **Vazomotor semptomlar** ve **tromboemboli** riskinde artış yaratabilir.
- Karaciğer CYP enzimleri (CYP2D6) tarafından metabolize edilir. Potent **antiöstrojen metaboliti** olan **4-hidroksitamoksifen**e döner.
- CYP2D6 inhibitörleri (fluoksetin, paroksitin gibi) ile alınması önerilmez.

Raloksifen:

- **Kemikte östrojen agonistidir**.
- **Postmenopozal osteoporozis profilaksisinde** kullanılır.
- Vertebral kırıkları %30-50 oranında azaltır
- Östrojen pozitif meme kanserinde antiproliferatif etki gösterir ve meme kanseri profilaksisinde de kullanılır.
- Endometriumda stimülan etkiye sahip değildir.



Toremifen:

- Kimyasal olarak tamoksifene benzeyen ve benzer şekilde **meme kanseri tedavisinde** kullanılan bir başka östrojen modülatörüdür.

Bazedoksifen, Ospemifen

- Meme ve endometriumda antagonist, kemikte agonistik etki gösteren ve raloksifene benzeyen SERM'lerdir. Bazedoksifen, **postmenopozal osteoporoz**; Ospemifen ise vaginal atrofi tedavisinde kullanılır.

İLGİLİ NOTLAR

Referansımız yanlış olan bir seçeneği eletiyor...

Orijinal Soru: Temel Bilimler 96

96. Gonadal hormonlar ve inhibitörleri ile ilgili aşağıdaki ifadelerden hangisi yanlıştır?

A) Tamoksifen tromboemboli riskini artırır.
B) Anastrozol, uzun dönem kullanımda osteoporoz riski oluşturur.
C) Fulvestrant, aromataz inhibitörlerine rezistansı olan kadınlarda kullanılır.
D) Toremifen, postmenopozal kadınlarda osteoporozu önlemek için kullanılır.
E) Ulipristal asetat, progesteron reseptörlerinin parsiyel agonistidir.

Doğru Cevap:D

Referansımız yanlış olan seçeneği eletiyor...

Temel Bilimler 96. soru
Farmakoloji Ders Notu 1. Fasikül
Sayfa 191

ANTİPROGESTİNLER VE PROGESTİN RESEPTÖR MODÜLATÖRLERİ

- Mifepriston • Onapriston • Ulipristal

Mifepriston:



- **Progesteron reseptör modülatörüdür.** Belli durumlarda bir miktar agonistik etkinliğe sahip olabilse de, esasen her iki progesteron reseptörü için de kompetetif antagonist olarak etki eder.
- **Gebeliği sonlandırma** için kullanılır.

Ulipristal:



- **Selektif progeston reseptör modülatörüdür. (Progesteron reseptör parsiyel agonisti)**
- Zayıf glukokortikoid antagonistidir.
- **Acil kontrasepsiyonda** kullanılır. Korunmasız ilişkiden sonra 72 saate kadar etkilidir.

ÖSTROJEN VE PROGESTİNLERİN TERAPÖTİK KULLANIMI

Hormonal Kontrasepsion



- **Kombine preperatlar**: Bir östrojen (genellikle **etinil östradiol**) ve progestin (örneğin **norelgestromin** veya **etonogestrel**) içeren kombinasyonlar LH ve FSH düzeylerini baskılayarak ovülasyonu önlerler.



- **Yalnız progestin içerenler: noretindron, norgestrel, etonorgestrel, medroksiprogesteron** gibi preperatlar servikal mukusu kalınlaştırır ve sperm penetrasyonunu bozar.



- **Kombine oral kontraseptiflerin istenmeyen etkileri:** Hipertansiyon, miyokard enfarktüsü, inme, venöz tromboz ve emboli, hepatosellüler ve servikal kanser, yüksek dozlarda glukoz toleransında ve lipid profilinde bozulma, depresyon

- **Kombine oral kontraseptiflerin kontrendikasyonları**: Tromboembolik hastalık, serebrovasküler hastalık, miyokart enfarktüsü, koroner arter hastalığı, hiperlipidemi; bilinen ya da şüpheli meme kanseri, kadın üreme yolu karsinomu; anormal, tanı konmamış vajinal kanama; bilinen ya da şüpheli gebelik; geçmiş ya da mevcut karaciğer tümörleri ya da karaciğer işlev bozukluğu
- Kombine oral kontraseptifler özellikle 6 aylık kullanım süresi içinde over ve endometriyum kanseri sıklığını anlamlı olarak azaltır. İki yıllık kullanımda %50 oranında azalma tanımlanmıştır. Over kistleri ve memenin fibrokistik hastalığında da azalma izlenir.

Postkoital Kontrasepsion



- Ulipristal
- Mifepriston
- Konjuge östrojenler
- Etinil östradiol
- Dietilsitilbesterol
- L-norgestrel (daha etkili)
- Bakırlı RIA (daha etkili)

Ovülasyonun İndüksiyonu

İnfertilite tedavisinde kullanılanlar:

- Klomifen
- Aromataz inhibitörleri (letrozol gibi)
- Gonadotropinler

Orijinal Soru: Temel Bilimler 96

96. Gonadal hormonlar ve inhibitörleri ile ilgili aşağıdaki ifadelerden hangisi yanlıştır?

A) Tamoksifen tromboemboli riskini artırır.
B) Anastrozol, uzun dönem kullanımda osteoporoz riski oluşturur.
C) Fulvestrant, aromataz inhibitörlerine rezistansı olan kadınlarda kullanılır.
D) Toremifen, postmenopozal kadınlarda osteoporozu önlemek için kullanılır.
E) Ulipristal asetat, progesteron reseptörlerinin parsiyel agonistidir.

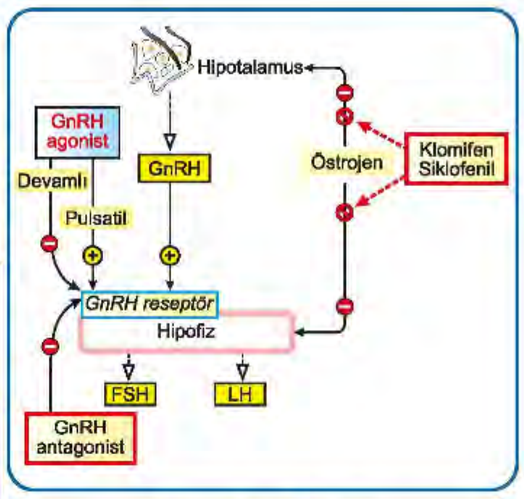
Doğru Cevap: D

Dirençli vakalarda verilen ilaç olan fulvestrant, notumuzda bu şekilde kendine yer buluyor... Ve referansımız bir seçeneği daha eletiyor...

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.



Klomifen Sitrat

Temel Bilimler 96. soru
Farmakoloji Ders Notu 1. Fasikül
Sayfa 189

Fulvestrant:



- **Tam antiöstrojenik ilaç**tır.
- Tamoksifen sonrasında ilerleme gösteren östrojen reseptörü pozitif **meme kanserinin tedavisinde parenteral** yolla kullanılır. Proflakside verilmez.

Östrojen Sentez (Aromataz Enzim) İnhibitörleri:

- **Anastrazol, Letrozol, Fadrozol, Vorizol** (reversibl, nonsteroid yapı)
- **Eksemestan / Formestan** (irreversibl, 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.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 96

96. Gonadal hormonlar ve inhibitörleri ile ilgili aşağıdaki ifadelerden hangisi yanlıştır?

A) Tamoksifen tromboemboli riskini artırır.
B) Anastrozol, uzun dönem kullanımda osteoporoz riski oluşturur.
C) Fulvestrant, aromataz inhibitörlerine rezistansı olan kadınlarda kullanılır.
D) Toremifen, postmenopozal kadınlarda osteoporozu önlemek için kullanılır.
E) Ulipristal asetat, progesteron reseptörlerinin parsiyel agonistidir.

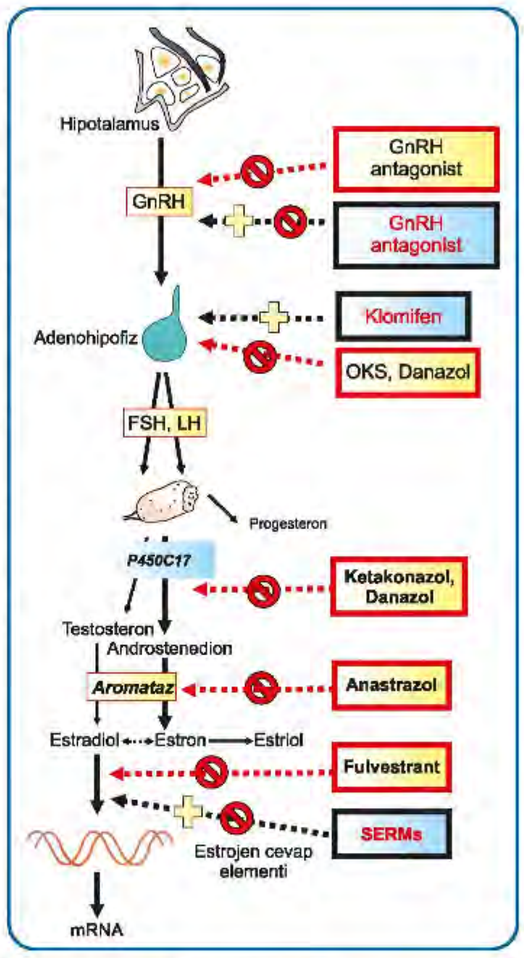
Doğru Cevap:D

Ve gelelim doğru cevaba... Toremifen, tamoksifene benzeyen ve meme kanseri tedavisinde kullanılan bir östrojen modülatörüdür. Postmenopozal kadınlarda osteoporozu önlemek için kullanılmaz... Buyursunlar...

SELEKTİF ÖSTROJEN RESEPTÖR MODÜLATÖRLERİ (SERM) VE ANTİÖSTROJENLER (SERM)

- Tamoksifen • Raloksifen • Toremifen • Bazedoksifen • Droloksifen
- İdoksifen • Lasofoksifen • Arzoksifen • Miproksifen • Levormeloksifen

- Doku selektif östrojenik (agonist, parsiyel agonist, antagonist) aktiviteye sahip ilaçlardır.
- **Kemik, beyin, karaciğer** gibi dokularda yararlı **östrojenik** etkiler oluşturarak postmonopozal hormon tedavisinde yer alırlar.
- **Meme ve endometrium** gibi dokularda ise tam tersine **antiöstrojenik** aktiviteler oluşturabilirler.
- **Ortak özellikler:** Oral yolla kullanım, bulantı, **sıcak basması, tromboemboli**



Östrojen Aksı

Tamoksifen:

- **Memede anti-östrojenik, endometriumda ise östrojenik** etkiler gösterir.
- **Östrojen pozitif meme kanserinin tedavisinde** cerrahi sonrası kullanılır.
- Buna karşın endometrial kalınlaşma ve endometrial hücrelerde proliferasyonu tetikler. **Endometrial kanser riskini yaklaşık 2 kat arttırır.**
- Diğer memede kanser gelişme riskini de azaltır.
- Meme kanseri riski yüksek olanlarda meme kanseri **profilaksisinde (hem premenopozal, hem de postmenopozal dönemde)** kullanılır.
- Profilaktik tedavi 5 yıl ile sınırlıdır çünkü daha sonra etkililik azalır.
- **Kemik yoğunluğunu koruyucu** etkisi vardır.



- **Vazomotor semptomlar** ve **tromboemboli** riskinde artış yaratabilir.
- Karaciğer CYP enzimleri (CYP2D6) tarafından metabolize edilir. Potent **antiöstrojen metaboliti** olan **4-hidroksitamoksifen**e döner.
- CYP2D6 inhibitörleri (fluoksetin, paroksitin gibi) ile alınması önerilmez.

Raloksifen:

- **Kemikte östrojen agonistidir.**
- **Postmenopozal osteoporozis profilaksisinde** kullanılır.



Temel Bilimler 96. soru
Farmakoloji Ders Notu 1. Fasikül
Sayfa 188

Toremifen:

- Kimyasal olarak tamoksifene benzeyen ve benzer şekilde **meme kanseri tedavisinde** kullanılan bir başka östrojen modülatörüdür.

Bazedoksifen, Ospemifen

- Meme ve endometriumda antagonist, kemikte agonistik etki gösteren ve raloksifene benzeyen SERM'lerdir. Bazedoksifen, **postmenopozal osteoporoz**; Ospemifen ise vaginal atrofi tedavisinde kullanılır.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 97

97. Aşağıdaki ilaçlardan hangisi doğum indüksiyonu amacıyla kullanılır?

A) Oksitosin
B) Mifepriston
C) L-norgestrel
D) Desogestrel
E) Klomifen

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.)

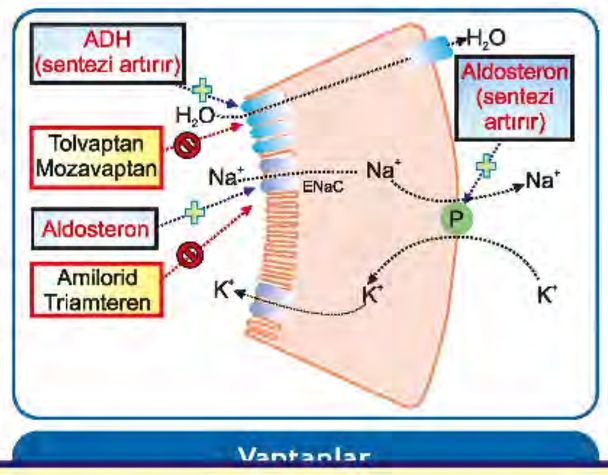
İLGİLİ NOTLAR

Çok çok net, öyle değil mi? Afiyetler olsun...

ADH Reseptör Blokörleri

Tolvaptan (oral)	**Relcovaptan (oral)**	**Nelivaptan**
Konivaptan (iv)	**Satavaptan**	
Mozavaptan	**Liksivaptan**	

- Vazopressinin renal etkilerini engelleyerek elektrolit atılmasını artırmaksızın sadece su atılımını sağlayanlara "**akuaretikler**" adı verilmektedir. Uygunsuz ADH sendromu, hiponatremi, polikisitk böbrek hastalığı (tolvaptan) tedavisinde kullanılırlar.
- **Tolvaptan**, mozavaptan, liksivaptan ve satavaptan V2 selektivitesi yüksek olan reseptör blokörleridir.
- **Relkovaptan, V1a selektivitesi** yüksek olan reseptör blokörüdür.
- **Nelivaptan, V1b selektivitesi** yüksek olan reseptör blokörüdür.
- **Konivaptan, nonselektif (V1a/V2)** reseptör blokörüdür ve peptid yapıda olduğu için iv yolla kullanılır.



Vaptanlar

Temel Bilimler 97. soru
Farmakoloji Ders Notu 1. Fasikül
Sayfa 173

OKSİTOSİN

- Doğum eylemi ve emziren annelerde süt akışını başlatan peptit yapıda bir hormondur.
- Güven duygusu, anksiyete ve korku ile ilişkili otonom sistemlerde düzenleyici görevleri vardır.
- G proteini kenetli reseptörleri (Gq) kullanır.
- Oksitosin salgılanması estradiol tarafından uyarılırken, over kaynaklı relaksin tarafından inhibe edilir.

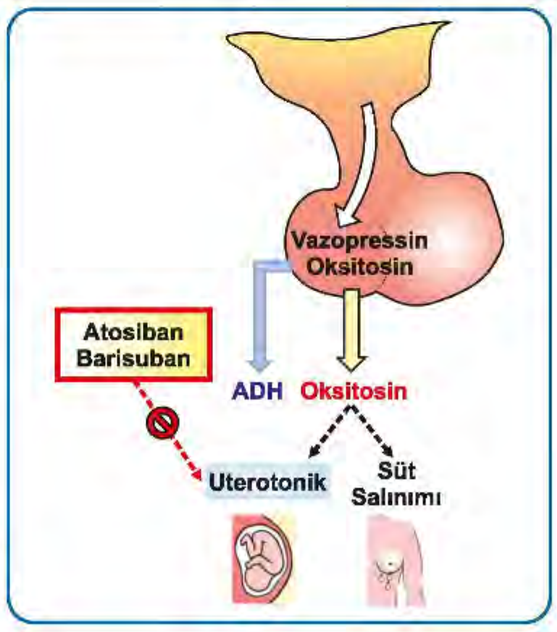
Klinik Kullanım:

- Doğum indüksiyonu
- Doğum veya sezaryen sonrası uterin kanama kontrolü

Oksitosin Antagonistleri:

Atosiban
Barusiban

Preterm eylemi durdurmak için kullanılırlar.



Oksitosin Etki Mekanizması

TİROİD VE ANTİTİROİD İLAÇLAR

TİROİD HORMONLARI (TH)

- Tiroid hormon reseptörleri, nükleer yerleşimlidir. Ayrıca hücre membranında ve mitokondride de bulunabilir.
- Yapısında iyot içeren tiroid hormonları (T4 ve T3), tiroidin **folliküler** hücreleri tarafından sentezlenip, **tiroglobulin** şeklinde tiroid bezinde depolanır. Tripeptid yapılı TRH ve glikopeptid yapılı TSH kontrolünde üretilirler.
- Tiroidin **parafolliküler** hücreleri (C hücreleri) tarafından da **kalsitonin** üretilir.



Orijinal Soru: Temel Bilimler 97

97. Aşağıdaki ilaçlardan hangisi doğum indüksiyonu amacıyla kullanılır?

A) Oksitosin
B) Mifepriston
C) L-norgestrel
D) Desogestrel
E) Klomifen

Doğru Cevap:A

- **Bishop skoru ≥ 8** ise, indüksiyonda başarılı olma olasılığı yüksektir. **Skorun ≤ 6** olması durumunda ise indüksiyon

Temel Bilimler 97. soru
Kadın Doğum Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 266

Servikal Olgunlaşma ve İndüksiyon Yöntemleri

Farmakolojik Yöntemler

- **Prostaglandin E_2 (Dinoproston)** *(N-93)*: İntraservikal olarak lokal uygulanması sık kullanılan bir yöntemdir.
- **Prostaglandin E_1 (Misoprostol):** Oral veya vajinal olarak kullanıldığında servikal olgunlaşmayı arttırır ve doğumu indükler. Vajinal PgE_1, PgE_2'ye göre doğum indüksiyonu ve servikal olgunlaşmada daha etkilidir.
- **Oksitosin:** En etkili ve en çok kullanılan doğum indüksiyon yöntemidir ve aynı zamanda düşük dozlarda kullanıldığında da efektif bir servikal olgunlaştırma ajanıdır. Oksitosinin yarılanma ömrü **3-5 dakika** olup, iv infüzyon ile kullanılır. Oksitosinin aminoasit yapısı arginin vasopressine benzer. Bu nedenle belirgin bir **antidiüretik etkisi** bulunur. Yüksek dozlarda kullanıldığında (20 mU/dk) suyun renal klirensi azalır ve **su entoksikasyonu** ve buna bağlı konvülsiyonlar hatta ölüm dahi olabilir. Nadiren dilüe edilmeden iv kullanılırsa **hipotansiyon, miyokardiyal iskemi** ve **göğüs ağrısına** yol açmaktadır. Fetal kalp atım değişiklikleri ve fetal distres gelişirse kesilir ve tablo normale dönerse yeniden başlanabilir.

Mekanik Yöntemler

- **Transservikal Kateter:** Servikal kanal içine yerleştirilen bir foley sondanın aşağıya doğru traksiyon uygulanması işlemidir. Hem servikal olgunlaştırmada hem de doğum indüksiyonunda kullanılır.
- **Higroskopik Dilatörler:** Servikal sekresyonları emerek şişerler ve mekanik dilatasyon sağlarlar. Doğal **(laminaria)** ya da sentetik (polivinil alkol polimer, hidrojel) formları bulunur.
- **Amniotomi:** Membranların artifisiyel olarak yırtılmasını takiben endojen prostaglandinlerde artış olmakta ve bu da doğumu indüklemektedir.
- **Membranların Sıyrılması:** Doğum indüksiyonu için sık kullanılan bir yöntemdir. Membran rüptürü, enfeksiyon ve kanama sıklığını arttırmaz.

OPERATİF DOĞUMLAR

Epizyotomi

- Epizyotomi perineye uygulanan insizyon olup aslında ikinci derece perine laserasyonudur. Rutin kullanılmamalıdır. **Epizyotomi sadece anterior perineal yaralanmayı azaltır, anal sfinkter yaralanması, rektal yaralanma ve gaz/gaita inkontinans riskini ise arttırır.**
- Endikasyonları arasında **omuz distosisi, makat doğum, makrozomik fetus, oksiput posterior doğum, forceps** ve **vakum uygulaması, perineal uzunluğun çok kısa olması** bulunur. **Mediolateral** veya **median** olarak uygulanır.

Epizyotomi farkları

	Median	Mediolateral
Cerrahi onarım	Kolay	Zor
Hatalı iyileşme	Nadir	Sık
Postoperatif ağrı	Az	Çok
Anatomik sonuçlar	Çok iyi	Kötü
Kan kaybı	Az	Çok
Disparoni	Nadir	Bazen
Epizyonun uzaması	Sık	Nadir

Epizyotomi dehisensinin en sık sebebi **enfeksiyonlardır**. Diğer risk faktörleri ise koagülasyon bozuklukları, sigara, HPV enfeksiyonudur.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 97

97. Aşağıdaki ilaçlardan hangisi doğum indüksiyonu amacıyla kullanılır?

A) Oksitosin
B) Mifepriston
C) L-norgestrel
D) Desogestrel
E) Klomifen

Doğru Cevap:A

Melanosit Uyarıcı Hormon (MSH)

- Öncül madde pro-opiomelanokortin peptitlerdir.
- Bu öncülden alfa ve beta olmak üzere iki türlü MSH üretilir.
- İnsanda bulunan **alfa-MSH**'dır.
- **MSH,** melanin yapımını uyararak pigmentasyonu artırır.
- Melanosit stimüle edici hormon intrasellüler melanin granüllerinin dağılımını düzenleyerek **melanogenezi** etkiler.

Adrenokortikotropik Hormon (ACTH)

- Adrenal korteksin gelişmesini ve fonksiyonlarını düzenleyen hormon, ön hipofizde sentezlenir.
- Tek bir polipeptit zincirinden meydana gelmiştir.
- **ACTH, TSH** ve **IgM plasentadan geçemeyen** başlıca maddelerdir.
- ACTH kolesterolün **pregnenolona** çevrilmesini hızlandırarak adrenal **kortikosteroitlerin sentezini** uyarır.
- ACTH sentezinde ve salgılanmasında kortikotropin salgılatıcı hormon **(CRH)** etkisi önemlidir.
- ACTH salgısı aynı zamanda **vazopressin** tarafından da uyarılır.
- **Kortikosteroitler** hipofiz bezine negatif feed-back etki göstererek ACTH sentez ve salgısını durdururlar.
- **ACTH etkileri arasında;**
  - ✓ Negatif azot, potasyum ve fosfor dengesi
  - ✓ Sodyum retansiyonuna bağlı hipertansiyon ve ödem
  - ✓ Glukoz intoleransı
  - ✓ Plazma yağ asitlerinde artış
  - ✓ Dolaşımda eozinofil ve lenfositleri azaltırken, polimorf nüveli lökositleri arttırır.

ARKA HİPOFİZ HORMONLARI

- **Oksitosin** ve **vazopressin** arka hipofizden salgılanan hormonlardır.
- **Vazopressin** ve **oksitosin,** hipotalamusun **supraoptik** ve **paraventriküler** çekirdeklerinin nöronlarında sentezlendikten sonra nöronların aksonları boyunca arka hipofize taşınır.
- Bu hormonlar **nörofizin-1** ve **2** adlı spesifik taşıyıcı proteinleri ile birlikte sentezlenip dolaşıma verilir.

Oksitosin

- Oksitosin halkasal bir nonapeptittir.

Temel Bilimler 97. soru
Biyokimya Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 289

- ✓ **Doğum sırasında** oksitosin salınması **uterusun kasılmasını** artırarak fetüsün çıkmasını sağlar.
- ✓ Oksitosin sıklıkla **doğumu hızlandırmak** amacıyla verilir.
- ✓ Doğumdan sonra oksitosin sütün gelmesi için de önemlidir.**Bebeğin** anne göğsünü **emmesi** sonucu oluşan sinir uyarıları oksitosin salıverilmesinin **primer uyarıcısı**dır.

- **Östrojen,** oksitosin ve nörofizin-1 yapımını uyarırken, **progesteron** inhibe eder.
- Oksitosin meme alveollerinin çevresindeki miyoepitelyal hücrelerin kasılmasına ve **alveoler kanallara süt akımını başlatır.**
- Meme bezleri ve uterusta bulunan oksitosin reseptörleri, **östrojen** tarafından arttırılırken, **progesteron** tarafından azaltılmaktadır.

Vazopressin

- Diğer adıyla antidiüretik hormon (ADH) halkasal bir nonapeptiddir.
- Bu hormonun salgılanmasının **primer uyaranı** plazma ozmolalitesinin artmasıdır (Şekil 8-6).

Orijinal Soru: Temel Bilimler 98

98. Akromegali tedavisinde kullanılan pegvisomant ile ilgili aşağıdaki ifadelerden hangisi doğrudur?

A) GH reseptörlerine karşı etkisizdir.
B) Büyüme hormonu analoğudur.
C) GH sekresyonunu inhibe eder.
D) JAK-STAT sinyalini tetikler.
E) Serum IGF-1 seviyelerini artırır.

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 98. soru
Farmakoloji Ders Notu 1. Fasikül
Sayfa 171

Akromegali Tedavisi:

Oktreotid / Lanreotid / Pasireotid: Somatostatin analoglarıdır. GH salıverilmesini azaltırlar ve IGF-1 düzeyini normalize ederler.
Bromokriptin / Kabergolin: Dopaminerjik etkili ergot alkaloidleridir. GH sekresyonunu azaltırlar. IGF-1 düzeyini normalize ederler.
Pegvisomant: GH reseptör antagonistidir. GH salgılanmasını artırır ve adenomun büyümesine neden olur. IGF-1'i azaltır. Karaciğer enzimlerini yükseltir.



PROLAKTİN

- Daha çok geceleri salgılanır (ACTH, GH, melatonin gibi).
- Sekresyonu dopamin D2 tip reseptörler tarafından inhibe edilir.
- Kendine özgü bir salıverici hormonu yoktur ancak TRH tarafından uyarılır.
- Emzirme prolaktin salgısını artırır. Periferik hormonlar tarafından geri-beslemeli kontrol altında değildir.

Prolaktinoma Tedavisi:



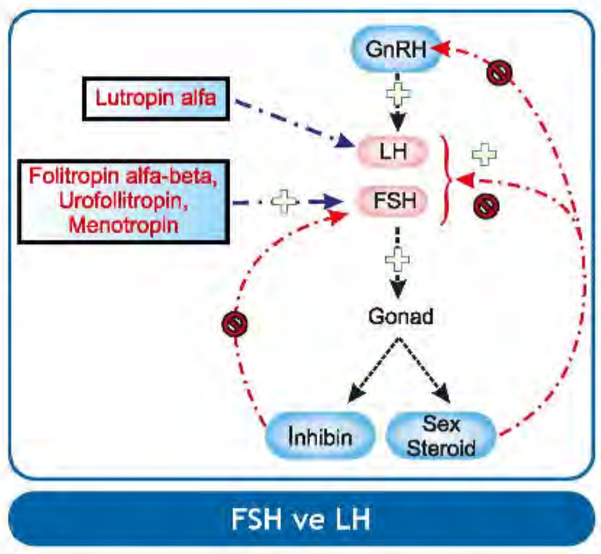
Dopamin Reseptör Agonistleri: DA2 reseptörlerini uyarırlar. Prolaktinin ovulasyon üzerindeki inhibitör etkisini ortadan kaldırır ve prolaktinoması olan pek çok hastanın gebe kalmasını sağlarlar.

- **Bromokriptin:** Ergo türevi olup yarı ömrü 2-8 saattir.
- **Kabergolin:**
  - Ergo türevi olup yarı ömrü 65 saattir.
  - Kalpte non klasifik fibröz plak yapar. EKO takibi gerekir.
- **Kinagolid:**
  - Ergo türevi olmayıp yarı ömrü 22 saattir.
  - Cushing sendromunda da kullanılabilir.



GONADOTROPİNLER (FSH, LH, hCG)

- Üreme endokrinolojisinde hem tanı hem de tedavi amacıyla kullanılırlar.
- FSH ve LH reseptörleri Gs proteini ile kenetlidir. hCG de LH reseptörünü kullanır. Gonadotropinler yüksek konsantrasyonlarda Gq yolağını da aktive edebilirler.
- **FSH preparatları** (folitropin alfa-beta, urofollitropin, menotropin)
- **LH preparatları** (lutropin alfa)



Tanısal Amaçla Kullanım:

- Gebelik testi (hCG ölçümü)
- Ovülasyon zamanlaması (LH ölçümü)
- Hipogonadotropik hipogonadizm (Düşük LH ve FSH)
- Birincil gonadal hastalık (Yüksek LH ve FSH)

Tedavide Kullanım:



- **Ovülasyonun indüksiyonu** (FSH, LH) (Hipogonadotropik hipogonadizm veya polikistik over gibi nedenlere yönelik)
- **Erkek infertilitesi** (hCG)
- **Prepübertal kriptorşitizm** (hCG): Etkisi cerrahiden az bulunduğu için çok önerilmiyor.

Yan Etkiler:



- Ovarian hiperstimülasyon sendromu (aşırı over genişlemesi, asid, karaciğer fonksiyon bozukluğu, pulmoner ödem vb.)
- Çoklu gebelik

İLGİLİ NOTLAR

Referansımız ile seçenekleri tek tek eletebiliyoruz... Eğer ufacık da bir yorum katabilirsek bu iş tamam...

Pegvisomant, eğer bir büyüme hormonu reseptör antagonisti ise bunu büyüme hormonu analoğu olarak yapacaktır. Bir analog olarak reseptöre bağlanacak ve reseptörde antagonizma fonksiyonu üstlenecektir.

Ek olarak JAK-STAT sinyalini etkileyen büyüme hormonudur. Bir büyüme hormonu reseptör antagonisti olan pegvisomant, JAK-STAT sinyalini etkilemez...

Orijinal Soru: Temel Bilimler 98

98. Akromegali tedavisinde kullanılan pegvisomant ile ilgili aşağıdaki ifadelerden hangisi doğrudur?

A) GH reseptörlerine karşı etkisizdir.
B) Büyüme hormonu analoğudur.
C) GH sekresyonunu inhibe eder.
D) JAK-STAT sinyalini tetikler.
E) Serum IGF-1 seviyelerini artırır.

Doğru Cevap:B

Pegvisomant, eğer bir büyüme hormonu reseptör antagonisti ise bunu büyüme hormonu analoğu olarak yapacaktır. Bir analog olarak reseptöre bağlanacak ve reseptörde antagonizma fonksiyonu üstlenecektir.

☑ **Laboratuvar:**

- **Hipertrigliseridemi, hiperglisemi, hiperfosfatemi, hiperkalsemi** ve **hiperkalsiüri** görülür.
- Büyüme hormonu renal 1 alfa hidroksilaz enzim aktivitesini artırarak, serumda 1,25 dihidroksi D3 vitaminin konsantrasyonunu arttırır.

☑ **Tanı:**

- **Bazal büyüme hormonu:** Pulsatil salgılandığı için tanı veya dışlamada tek başına kullanılmaz.
- **Bazal IGF-I:** İlk bakılması gereken testtir. Bazal değerlerinin yüksek olması tanı açısından anlamlıdır, ama kesin tanı koydurmaz.
- **Glukoz süpresyon testi veya OGTT:** 75 gr glukoz verilmesi ile BH düzeyi, normalde baskılanır (< 0,4 µg/dl). Ancak akromegalik hastalarda ise BH düzeyi baskılanamaz. **Akromegali** hastalarında **en güvenilir** laboratuvar testidir.
- **Tümör lokalizasyonu:** Kraniyal MR istenir. Eğer hipofizer adenom tespit edilemezse, ektopik bir tümör olasılığı için **GHRH düzeyi ve toraks/abdomen BT görüntüleme** istenmelidir.

☑ **Tedavi:**

- **Cerrahi:** Transsfenoidal cerrahi **ilk tercihtir.**
- **Somatostatin analoğu:**
  - ✓ **Oktreotid ve lanreotid** cerrahi başarısızlıkta **medikal tedavide ilk tercihtir.**
  - ✓ Tümör boyutunu, BH ve IGF-1 düzeylerini **azaltır.**
  - ✓ Oktreotid/lanreotid direnci varlığında **pasireotid**

Somatostatin analoglarının yan etkileri

- Karın ağrısı, diyare, yağ malabsorbsiyonu vb. GİS yan etkileri
- Asemptomatik bradikardi

Temel Bilimler 98. soru
Dahiliye Ders Notu 3. Fasikül Sayfa 301

- **Pegvisomant:**
  - ✓ BH reseptör antagonistidir.
  - ✓ IGF-1 düzeyini azaltır, ancak BH düzeyini düşürmez.
  - ✓ Yan etki olarak **adenom boyutunda artış** olabilir.
  - ✓ **Toksik hepatit**e yol açabilir.

	Somatostatin analoğu	Pegvisomant
Adenom	Küçülür	Büyür
BH düzeyi	Azalır	Azalmaz
IGF1 düzeyi	Azalır	Azalır

- **Dopamin agonistleri (Kabergolin):** Akromegali ile birlikte hiperprolaktinemisi olan hastalarda daha etkilidir.
- **Radyoterapi:** Cerrahi ve medikal tedaviye dirençli hastalarda yapılır.

TSH SEKRETE EDEN HİPOFİZ ADENOMU (TSHoma)

☑ **Klinik:** Hipertiroidizm varken TSH normal veya yüksek bulunur. Diffüz guatr vardır.

☑ **Laboratuvar ve Tanı: T3, T4 yüksekliği, normal veya yüksek TSH** (alfa subünit yüksekliği) ve **hipofiz MR'da adenomun** gösterilmesi ile tanı konur.

- TSHoma ayırıcı tanısında en önemli patoloji **tiroid hormon rezistans** sendromudur **(Refetoff sendromu)**:
  - ✓ Ailesel geçişli bir hastalık olup **tiroid hormon reseptörü mutasyonu** ile karakterizedir.
  - ✓ Mutasyonun ağırlıklı olarak görüldüğü dokuya göre (hipofizer veya periferik doku) hastalarda **hipertiroidizm** veya **hipotiroidizm** klinik bulguları gelişebilir.
  - ✓ Tiroid hormon reseptör direnci nedeniyle pitüiter negatif feedback yapılamadığı için hastalarda **T3 ve T4 yüksek, TSH normal veya yüksek** beklenir.

TSHoma-Refetoff sendromu ayrımı

	TSHoma	Refetoff Sendromu
MR'da hipofiz adenomu	Var	Yok
Alfa subünit oranı	Yüksek	Normal
TRH sonrası TSH yanıtı	Yok	Belirgin yüksek
T3 supresyonu ile TSH düzeyi	Baskılanamaz	Baskılanır

☑ **Tedavi:** TSHomada tedavi **cerrahidir,** gerekirse oktreotid kullanılabilir.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 99

99. Aşağıdakilerden hangisi etkisini GABA reseptör kompleksi üzerinden <u>gerçekleştirmeyen</u> bir hipnotik ilaçtır?

A) Suvoreksant
B) Zolpidem
C) Klordiazepoksit
D) Remimazolam
E) Tiyopental

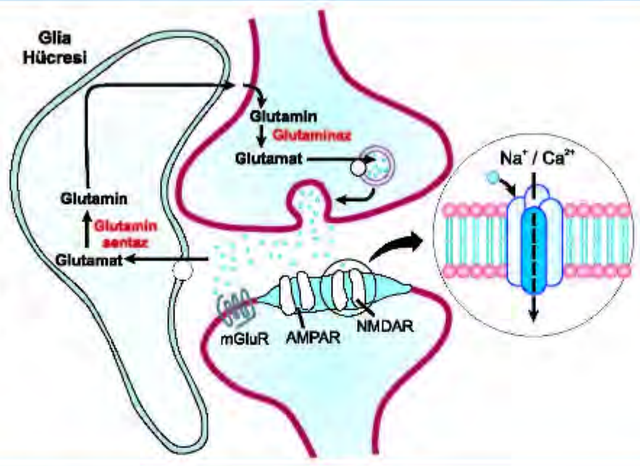
Doğru Cevap:A

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.)

Glutamat'ın Sentezi ve Reseptörleri

- Glutamat, presinaptik uçta glutaminden **glutaminaz** enzimi aracılığı ile oluşur.
- Sinaptik aralıktan glia hücresine alınan glutamat, **glutamin sentetaz** ile tekrar glutamine dönüşür.



Glutamatın reseptörleri

NMDA (N-metil-D-aspartat) reseptörü

- **Hipoksi, hipoglisemi** ve **yüksek nitrik oksit seviyeleri**; glutamat miktarında artışa ya da **NMDA reseptör** uyarısına neden olur.
- Bu durum, **NMDA reseptörlerini aşırı uyararak** hücre içine **kalsiyum** girişine ve **nöronal hasara** neden olur.
- Aspartat da bir NMDA reseptör agonistidir.



NMDA reseptörü

NMDA reseptör antagonistleri

- **Magnezyum** (Preeklampsi tedavisi / Antiaritmik, Laksatif / Tokolitik / Antikonvülzan / Nöroprotektif / Vazodilatatör)
- **Fensiklidin** (Deneysel psikoz ilacı)
- **Dizosilpin** (Deneysel psikoz ilacı)
- **Ketamin** (Genel anestezik)
- **Biperiden** (Ekstrapiramidal yan etki tedavisi)
- **Memantin** (Alzheimer tedavisi)
- **Felbamat** (Antiepileptik)
- **Valproik asit** (Antiepileptik)
- **Metadon** (Opioid)
- **Dekstrometorfan** (Opioid)
- **Levorfanol** (Opioid)

...davisi)
...linerjik,

Temel Bilimler 99. soru
Farmakoloji Ders Notu 2. Fasikül
Sayfa 220

OREKSİNLER

- **Peptit** yapıda olan nörotransmitterlerdir. **Hipokretinler** olarak da adlandırılırlar.
- **OX1 ve OX2** adlı G protein kenetli reseptörleri mevcuttur.
- Glutamat salıverilmesinden sorumludurlar, **eksitasyon** ve **uyanıklık** durumuna neden olurlar.
- Ayrıca ghrelin ve nöropeptit Y gibi **iştahı artırırlar.**
- Oreksin reseptörleri eksik olan hayvanlarda **narkolepsi** oluşur.
- **Almoreksant**, **suvoreksant** ve **lemboreksant**; oreksin **reseptör antagonistleridir.**
- Oreksin reseptör antagonistleri, **uyku oluşturucu** ilaç olarak kullanılırlar.
- Suvoreksant'ın en sık yan etkisi, uzun yarı ömüre bağlı artık etkilerdir.
- Oreksin antagonistlerinin; antikonvülzan, anestezik ve kas gevşetici etkileri yoktur.

İLGİLİ NOTLAR

Suvoreksant... O, GABA ile çalışan bir adam değil, o bir oreksin reseptör antagonisti... Tıpkı notumuzda da yazdığı gibi...

Orijinal Soru: Temel Bilimler 100

100.Aşağıdakilerden hangisinin zehirlenmesinde serotonerjik toksidrom görülmesi <u>en az olasıdır</u>?

A) Selektif serotonin geri alım inhibitörleri
B) Monoamin oksidaz inhibitörleri
C) Etanol
D) Trisiklik antidepresanlar
E) Amfetaminler

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.)

Noradrenalin'in sentezi ve salıverilmesi

- **Tirozin hidroksilaz,** noradrenalin sentezinde **hız kısıtlayıcı basamaktır. Metitrozin,** bu enzimi bloke eder.
- Dopa, dopamine **dopa dekarboksilaz (L-aa dekarboksilaz)** enzimi ile dönüşür.
- **Dopamin beta hidroksilaz, veziküle** sınırlı enzimdir. Veziküle giren dopaminden **noradrenalin sentezler**.
- Noradrenalin, veziküllerde; ATP, dopamin beta hidroksilaz ve **kromogranin A** ile kompleks oluşturarak depolanmaktadır.
- Kalsiyum, uyarı gelince kolinerjik nöronlarda sinaptobrevin gibi füzyon proteinlerine bağlanır.
- Vezikülden; noradrenalin, kromogranin A ve dopamin beta hidroksilaz salıverilir.

Temel Bilimler 100. soru
Farmakoloji Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 064

Etkinin sonlandırılması

Nöronal geri alım (Uptake-I)

- Noradrenalin, dopamin, serotonin gibi amin yapılı nörotransmitterlerin eliminasyonunda en önemli mekanizma; salıverildikleri sinir ucuna **sitoplazmik amin kapısı ile geri alınmalarıdır.**
- Bu bir aktif transport olayıdır.
- **Uptake-I inhibitörleri** yani **sitoplazmik amin kapısını kapatan ajanlar etkiyi artırırlar.**

Uptake-I inhibitörleri
- Trisiklik antidepresanlar
- Kokain
- Amfetamin
- Fenoksibenzamin

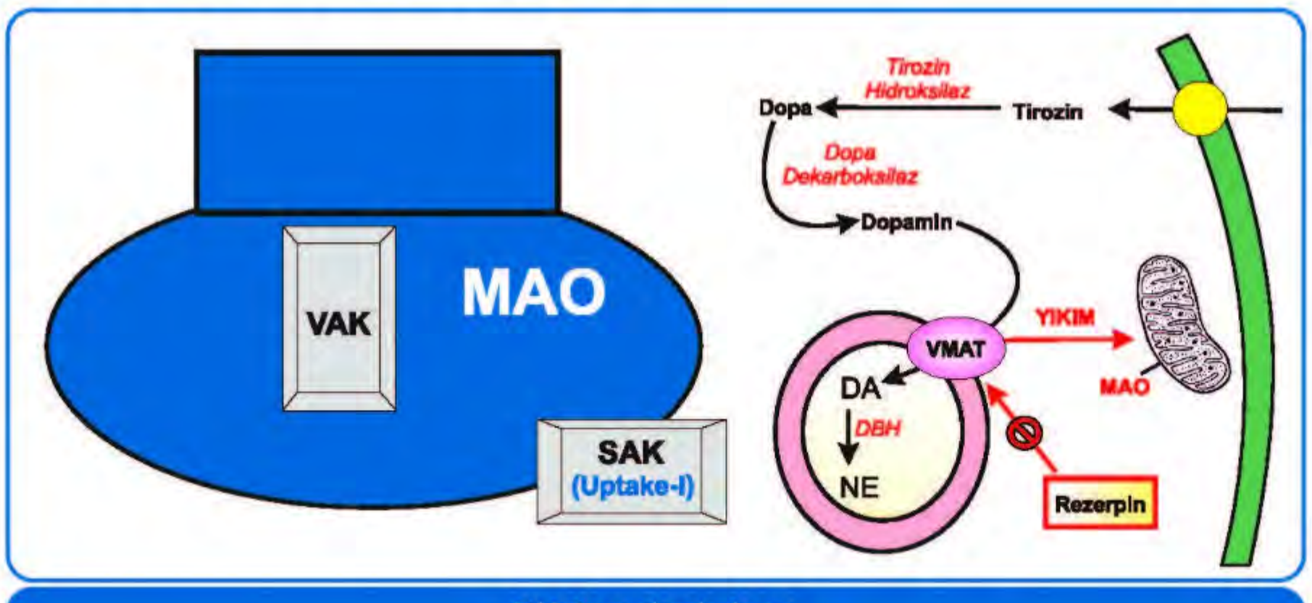
Ekstranöronal geri alım (Uptake-II)

- Katekolaminlerin etkileri; nöron dışında (endotel) da geri alıma uğrayarak sonlandırılabilir.
- Bu bir kolaylaştırılmış diffüzyon olayıdır.
- **Uptake-II inhibitörleri** de **etkiyi artırır.**

Uptake-II inhibitörleri
- Glukokortikoid
- Mineralokortikoid
- Östrojen
- Fenoksibenzamin

Veziküler transportun inhibisyonu

- **Rezerpin,** veziküler transport proteinlerini irreversibl olarak bloke eder yani **veziküler amin kapısını kapatır.**
- Noradrenalin, dopamin ve serotonin gibi amin yapılı nörotransmitterler nöronun içinde birikir fakat veziküle giremezler.
- Bu durumda nöronal enzim monoamin oksidaz, amin yapılı nörotransmitterleri hızla yıkar.
- **Veziküler amin kapısını kapatmak etkiyi azaltır.**



Etkinin sonlandırılması

İLGİLİ NOTLAR

Uptake-I inhibisyonu sonucunda biriken nörotransmitterlerden biri de serotonindir. Dolayısıyla bu referansımız ile seçeneklerde bulunan trisiklik antidepresan ve amfetamin ilaçlarını eleyebiliyoruz...

Orijinal Soru: Temel Bilimler 100

100.Aşağıdakilerden hangisinin zehirlenmesinde serotonerjik toksidrom görülmesi <u>en az olasıdır</u>?

A) Selektif serotonin geri alım inhibitörleri
B) Monoamin oksidaz inhibitörleri
C) Etanol
D) Trisiklik antidepresanlar
E) Amfetaminler

Doğru Cevap:C

Ve bu referansımız ile de SSRI ve MAO inhibitörlerinin olduğu seçenekler elenmiş oluyor ve cevabımız kendiliğinden açığa çıkmış oluyor...

Sibutramin

- **Obezite tedavisi** için kullanılırken piyasadan çekilmiştir.
- Kardiyak yan etkileri nedeniyle artık kullanılmamaktadır.

Vilazodon

Temel Bilimler 100. soru
Farmakoloji Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 252

Serotonin Sendromu

- Serotonin aktivitesini değiştiren iki ilacın birlikte alınmasıyla gerçekleşir.
- **Serotonin geri alım blokörleri** ile **MAO inhibitörlerinin** birlikte kullanılmasıyla ortaya çıkar.
- Hayati tehlike yaratan bir durumdur. Bu iki ilaç arasında **en az 2 hafta aralık** bırakılmalıdır.
- Ajitasyon, ataksi, terleme, hipertansiyon, taşikardi, **ateş,** hiperrefleksi, miyoklonus, **titreme** ve **mental bozukluklar** meydana gelir.

MONOAMİN OKSİDAZ (MAO) ENZİM İNHİBİTÖRLERİ

Non-Selektif MAO İnhibitörleri (Tranilsipromin / Pargilin / Fenelzin / İsokarboksazid /Nialamid)

- MAO-A ve MAO-B enzimini irreversibl olarak inhibe ederler.
- Antidepresanlar içinde **SSRI'lar ile birlikte en belirgin seksüel disfonksiyon** oluşturan gruptur.
- T**iramin içeren yiyeceklerle** (beyaz peynir, tavuk ciğeri, ringa balığı, kırmızı şarap) **beraber kullanılmamalıdırlar.**
- Noradrenalin, serotonin ve tiramin seviyelerinde artışa ve tiramin reaksiyonuna (**hipertansif kriz**) neden olabilirler.

Yan Etkiler

- **Serotonin sendromu** riskini artırdığı için SSRI, SNRI, TAD, -triptan, opiyat agonistler (meperidin, tramadol) ve bupropion ile birlikte kullanılmazlar.
- Kilo alımı
- **Ortastatik hipotansiyon**

Selektif MAO-A İnhibitörleri (Moklobemid / Brofaramin / Eprobemid / Pirlindol / Toloksaton)

- Selektif MAO-A inhibitörleridir. Reversibl inhibisyon oluştururlar.
- **Etkileri daha çabuk başlar** (10 gün içinde).
- **Atipik depresyon** tedavisinde kullanılırlar.
- Sağlam kişilerde kullanılırsa **psişik stimülasyon** yapabilirler.
- **Antikolinerjik yan etkileri** yoktur.
- Non-selektif MAO inhibitörlerinden farklı olarak **tiramin reaksiyonuna** yol açma **ihtimali** son derece **düşüktür.**

Selektif MAO-B inhibitörü (Selejilin)

- Selejilin, irreversibl MAO-B enzim inhibisyonu oluşturur.
- Yüksek dozlarda, MAO-A enzim inhibisyonu da oluşturur.
- **Parkinson ve depresyon tedavilerinde** kullanılır.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 100

100.Aşağıdakilerden hangisinin zehirlenmesinde serotonerjik toksidrom görülmesi <u>en az olasıdır</u>?

A) Selektif serotonin geri alım inhibitörleri
B) Monoamin oksidaz inhibitörleri
C) Etanol
D) Trisiklik antidepresanlar
E) Amfetaminler

Doğru Cevap:C

- ✓ SSGİ'ler Psikiyatri pratiğinde en fazla kullanılan ilaçlardır.

Temel Bilimler 100. soru
Küçük Stajlar Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 075

- ✓ **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
  - ➢ **Otonom düzensizlik** (vital bulgularda dalgalanma)
  - ➢ Miyokloniler, epileptik nöbetler
  - ➢ Deliryum, koma

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.

Temel Bilimler 100. soru
Küçük Stajlar Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 075

- ✓ 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

Orijinal Soru: Temel Bilimler 100

100.Aşağıdakilerden hangisinin zehirlenmesinde serotonerjik toksidrom görülmesi <u>en az olasıdır</u>?

A) Selektif serotonin geri alım inhibitörleri
B) Monoamin oksidaz inhibitörleri
C) Etanol
D) Trisiklik antidepresanlar
E) Amfetaminler

Doğru Cevap:C

- ✓ **İnsomnia ***
- ✓ **Bulantı kusma ***
- ✓ Halüsinasyonlar
- ✓ **Anksiyete ***
- ✓ Grand mal konvülsiyonlar
- ✓ **Rinore OLMAZ** **TUS**
- ✓ **Deliryum Tremens Tedavisi**
  - ➢ Çevresel uyaranlardan uzak tutulmalı
  - ➢ Sıvı- elektrolit dengesi
  - ➢ Tiamin verilir
  - ➢ **Diazepam** gibi benzodiyazepinler nöbet geçirmeyi önlemek için verilir.
  - ➢ Ağır ajitasyonda → haloperidol

Alkol Bağımlılığında Kullanılan İlaçlar

- ✓ **Disülfriam:** Aldehit dehidrojenaz inhibitörüdür. Alkolle birlikte kullanımı toksik etkilere yol açar.
- ✓ **Akamprosat:** NMDA antagonisti ve GABA – A aktivatörüdür. Alkol alım isteğini azaltır.

Temel Bilimler 100. soru
Küçük Stajlar Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 095

Amfetaminler

- Presinaptik terminalden katekolamin (özellikle **dopamin**) salımını artırılar.
- Sentetik **uyarıcı** ve **sempatomimetik** ilaçlardır.

Amfetamin intoksikasyonu	Amfetamin yoksunluğu
• Öfori • Konsantrasyon artışı • Tremor • Konfüzyon • **Kan basıncı ve nabız artar** • **Beden ısısı artar** • Kas güçsüzlüğü • Solunum depresyonu • **Midriyatik pupil** • Halüsinasyonlar • Konvülziyonlar • Paronoid şizofreniye benzer tablo **TUS**	• Bitkinlik, • Uykusuzluk, aşırı uyku • Canlı hoş olmayan rüyalar • Psikomotor retardasyon, ajitasyon

Kannabis

Kannabis Kullanımı	Kannabis intoksikasyonu
• **Esrar** veya marihuana olarak bilinir. • Beyindeki kanabinoid reseptörü tip 1 (CB 1) e bağlanarak **adenilat siklaz** sistemini inhibe eder. • **Bonzai, Jamaika** adı ile bilinen maddeler, sentetik esrar türevleridir. • **Kısa süreli belleği bozar.** • **İştah artışına** yol açar. • Kalp krizi riskini artırır. • Erkeklerde feminizasyona yol açar. • Deliryum ve psikoza yol açabilir.	• Taşikardi • Salgıda azalma • Cilt sıcaklığında artma • Ortostatik hipotansiyon • Bronkodilatasyon • Panik belirtileri • Konjunktival hiperemi

Orijinal Soru: Temel Bilimler 100

100.Aşağıdakilerden hangisinin zehirlenmesinde serotonerjik toksidrom görülmesi <u>en az olasıdır</u>?

A) Selektif serotonin geri alım inhibitörleri
B) Monoamin oksidaz inhibitörleri
C) Etanol
D) Trisiklik antidepresanlar
E) Amfetaminler

Doğru Cevap:C

Postpartum Psikoz

- Sıklığı yaklaşık 1000 doğumda 1-2'dir.
- Vakaların yaklaşık yarısı ilk doğumda görülür.
- Hemen her zaman doğumdan sonraki 2 ay içinde ortaya çıkar.
- Depresif bulgular, şüphecilik, bebeğin sağlığıyla ilgili obsesif uğraşlar, bebeğin öldüğü ya da kendisinin hiç doğum yapmadığı şeklinde sanrılar görülebilir.
- Hastanın kendisine ya da bebeğe zarar vermesini söyleyen işitsel halüsinasyonlar olabilir.
- Psikiyatrik bir acildir. Tedavide antipsikotikler, antidepresanlar ve lityum kullanılır.

MADDE KULLANIM BOZUKLUKLARI

Alkol Kullanım Bozukluğu

- Etil alkol, **GABA – A** reseptörlerini uyarır.
- Başlangıçta anksiyeteyi baskılayarak rahatlamaya yol açabilir.
- İlerleyen dönemde anksiyete ve depresyonun derinleşmesine yol açar.
- Beslenme bozukluğuna bağlı → folik asit eksikliği anemi

Temel Bilimler 100. soru
Küçük Stajlar Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 094

Alkol kullanımına bağlı klinik tablolar	Alkol İntoksikasyonu
• İntoksikasyon • Yoksunluk • İntoksikasyon deliryumu • Yoksunluk deliryumu • Demans • Amnestik bozukluk • Psikotik bozukluk • Duygu durum bozukluğu • Anksiyete bozukluğu • Cinsel işlev bozukluğu • Uyku bozukluğu	• **50-100 mg'da** • Motor aktivitede konuşmada bozulma • Yargılama ve denge bozukluğu • **200 mg üstünde intoksikasyon** • Ataksi, konuşma peltek • Refleksler bozulur • Ağır hipoglisemi • **300 mg üstünde** stupor • **400 mg üstünde** potansiyel öldürücüdür

Alkol Intoksikasyonu Tedavisi

- ✓ Solunum depresyonu açısından → **ventilasyon**
- ✓ 2 saatten sonra kömür ve mide lavajı etkisiz
- ✓ Sıvı – elektrolit dengesi sağla
- ✓ **Tiamin** ver
- ✓ Polivitamin ver – folat ver
- ✓ Ajitasyonda → haloperidol
- ✓ Hipoglisemi ve hipomagnezemiyi düzelt
- ✓ **Diyaliz gerekebilir**

Alkol Yoksunluğu

- ✓ **Yoksunluğuyla ölüme yol açabilen tek madde alkoldür.**
- ✓ Alkolün GABAerjik etkisinin aniden ortadan kalkmasına bağlı belirgin santral sinir sistemi hiperaktivitesi olur.
- ✓ Tedavi edilmediği taktirde deliriyum tremenste mortalite %10'dur.
- ✓ **Otonom hiperaktivite ***
- ✓ Ellerde tremor

Alkol intoksikasyonunda gözlenen bulgular arasında serotonin sendromu yok ancak diğer şıklara baktığımızda TCA, MAO inh, SSRI ve amfetamin var. Amfetaminlerin de katekolamin deşarjını arttırdığını yazdık. Şıkları da eleten bir referans

Orijinal Soru: Temel Bilimler 100

100.Aşağıdakilerden hangisinin zehirlenmesinde serotonerjik toksidrom görülmesi <u>en az olasıdır</u>?

A) Selektif serotonin geri alım inhibitörleri
B) Monoamin oksidaz inhibitörleri
C) Etanol
D) Trisiklik antidepresanlar
E) Amfetaminler

Doğru Cevap:C

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
	Ajitasyon,	Hipertansiyon,					Antihistaminikler trisiklik
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 re-uptake inhibitörleri, lityum, monoamin oksidaz inhibitörleri, linezolid, tramadol, meperidin
						Bulantı,	
Salisilatlar	Ajitasyon, konfüzyon, koma	Takipne, hiperpne, taşikardi, hipertermi	Normal	Normal	Diaforetik	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.

Temel Bilimler 100. soru
Pediatri Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 420

Burada şıklardaki SSRI ve MAO inhibitörlerinin serotonin sendromu yaptığını görüyoruz
Ayrıca sempatomimetik zehirlenmenin kliniğine bakarsak toksidrom anlamında serotonin sendromuyla son derece örtüştüğünü görüyoruz.
Ki amfetamini de yazımışız zaten.
Bir diğer sayfada vereceğim referansta ise trisiklik antidepresan zehirlenmesinde serotonin geri alımının da inhibe olduğunu görüyoruz.
Dolayısıyla ufak bir fikir yürütme ile mevcut bilgileri harmanladığımızda Yanlış seçenek olan etanol kolayca işaretlenebiliyor.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 100

100.Aşağıdakilerden hangisinin zehirlenmesinde serotonerjik toksidrom görülmesi <u>en az olasıdır</u>?

A) Selektif serotonin geri alım inhibitörleri
B) Monoamin oksidaz inhibitörleri
C) Etanol
D) Trisiklik antidepresanlar
E) Amfetaminler

Doğru Cevap:C

Burada da bir önceki referansta bahsettiğim trisiklik antidepresan zehirlenmesiyle iligili bilginin referansını görmekteyiz.

Tedavi

- Yüksek doz akut oral alım sonrası antidot tedavisine ihtiyaç olması durumunda tedavi en kısa zamanda, tercihen alımdan 1-2 saat sonrasında başlanmalıdır.
- **Asetaminofen intoksikasyonunda antidot N-asetilsisteindir.**

SALİSİLATLAR

- Alternatif antipiretiklerin kullanımındaki artışa bağlı olarak, salisilat zehirlenmesi insidansı azalmıştır.

Patofizyoloji:

- Salisilatlar, **oksidatif fosfosilasyonu bozarak, Krebs siklüsü enzimlerini inhibe ederek** ve **aminoasit sentezini inhibe** ederek birçok organ sistemini direkt ya da indirekt olarak etkilerler.
- Sonuçta çeşitli metabolik bozukluklar ortaya çıkar. Salisilatların **akut toksik dozu genellikle >150 mg/kg** olarak kabul edilir.

Klinik ve Laborauar Bulgular

- Akut salisilat zehirlenmesinden sonra, gastrik irritasyona bağlı olarak **bulantı, kusma, diaforezis** ve **tinnitus** gerçekleşir.
- Salisilatlar direkt olarak solunum merkezini stimüle ederek **hiperventilasyon** ve **hiperpneye** yol açarlar.
- Artmış solunum hızı, **solunumsal alkaloz** ile sonuçlanır.
- İdrarda hem potasyum hem de sodyum atılır; bununla birlikte, erken maruziyet sonrası serum potasyum konsantrasyonu normal sınırlarda olabilir. Böbreklerden yeteri kadar potasyum kaybedilince, hidrojen iyonu ile potasyum değişimi gerçekleşir ve idrar nispeten asidik olur. Solunumsal alkalozun devam etmesi ile birlikte, **"paradoksal asidüri"** ortaya çıkar. Sonuçta laktik asit ve diğer metabolik asitlerin birikimine bağlı **dehidratasyon** ve **progresif metabolik asidoz** oluşur.
- Ajitasyon, huzursuzluk ve konfüzyon çocuklarda sık görülür. Serebral ödeme bağlı olarak koma gelişir. Ağır vakalarda pulmoner ödem ve hemoraji ortaya çıkar. Özellikle küçük bebeklerde **hiperglisemi ya da hipoglisemi** görülebilir. Pulmoner ödem ve solunum yetersizliği, serebral ödem, kanama, ağır elektrolit dengesizliği ve kardiyovasküler kollapsa bağlı ölüm gerçekleşebilir. (Pediatri kaynaklarında erken dönemde hiperglisemi, geç dönemde hipoglisemi yaptığı belirtilmektedir. Farmakoloji kaynaklarında Hiperglisemi (çocuklarda ise hipoglisemi) yaptığı belirtilmektedir.

Tedavi

- Eğer hasta akut alımdan hemen sonra gelmişse, ilk olarak tercihen **aktif kömür** ile gastrik dekontaminasyon yapılmalıdır. Salisilat tabletleri bazen **bezoarlar şeklinde kitleler** oluştururlar.
- Başlangıç tedavisinde rehidratasyona ve elektrolit bozukluklarının düzeltilmesine odaklanılmalıdır. Akut alımlardan sonra veya bazı durumlarda kronik salisilat zehirlenmelerinde semptomlar uzun bir süre devam ediyorsa, **büyük miktarlarda potasyum** ve **bikarbonat** gerekebilir; çünkü bu elektrolitlerin vücuttaki depoları tükenmiş olabilir.
- **İdrar pH'ı artırılarak daha çok miktarda salisilat iyonize forma dönüştürülerek idrarla atılımı sağlanır.** İdrar pH'ındaki her bir ünite artış, idrar salisilat klirensini 4 kat artırır. **İdrar pH'ı bikarbonat verilerek en azından 7, 5-8'e çıkarılmalı**dır. Kan pH'ı 7,45 - 7,55 aralığında tutulmalıdır.

Temel Bilimler 100. soru
Pediatri Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 425

TRİSİKLİK ANTİDEPRESANLAR

Patofizyoloji

- Bu ajanlar norepinefrin, serotonin ve dopaminin hem santral hem de periferik sinir sistemindeki nöronal uptake'ini (geri alınım) bloke eder.
- Ayrıca çeşitli derecelerde sedasyona, antikolinerjik etkilere de neden olurlar. Miyokarddaki hızlı sodyum kanallarının inhibisyonu kardiyak disritmilerin gelişimine ve miyokard depresyonuna neden olur.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 101

101. Boğaz ağrısı ve ateş şikâyetleriyle başvuran 24 yaşındaki erkek hastaya 4x500 mg eritromisin başlanıyor. Tedavinin 4. gününde üşüme, titreme ile yükselen ateş, boynunda artan şişlik, çene kaslarında sertlik ve ağız içinde kötü koku nedeniyle tekrar başvuruyor. Boyun Doppler ultrasonografisi ile değerlendirildiğinde jugüler vende tromboflebit olduğu saptanıyor.
Bu hasta için <u>en olası</u> tanı ve bu tanıya yol açması <u>en olası</u> etken aşağıdakilerin hangisinde birlikte verilmiştir?

A) Difteri - Corynebacterium diphtheriae
B) Peritonsiller apse - Streptococcus pyogenes
C) Boyunda kas içi apse - Peptococcus spp.
D) Vincent anjini - Prevotella melaninogenica
E) Lemierre sendromu - Fusobacterium necrophorum

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

- Streptokoksik farenjitin **otitis media (en sık)**, peritonsiller ve parafarenjial apse, lenfadenit, mastoidit, sinüzit gibi **lokal komplikasyonlarının** yanı sıra, nadiren beyin apsesi, menenjit, artrit (farenjit sonrası <10 günde), osteomiyelit, nekrotizan

Klinik Bilimler 101. soru
Dahiliye Ders Notu 4. Fasikül Sayfa 469

Diğer Önemli Farenjitler:

- *Fusobacterium necrophorum*; farenjit, peritonsiller apse ve **internal juguler ven septik trombozu** ile seyreden **Lemierre sendromu** olgularının %80'inden sorumludur.

- Çok şiddetli boğaz ağrısı streptokoktan uzaklaştırmalıdır; özellikle palatal peteşi, çok büyük (öpüşen), membranlarla örtülmüş tonsillalar ve büyük, paketler yapmış (konglomere) lenf nodlarının varlığı, öncelikle **EBV tonsillitini** akla getirmelidir. Lenfositik lökositoz ve transaminaz patolojileri elde edilir.
- Palatal peteşi bulunmasına rağmen **burun tıkanıklılığı, öksürük** ve **göz yaşarması** varlığında ise etken olarak **adenovirüs** düşünülmelidir.
- **Difteride** ise tonsillaları aşmış, **çekince kanayan psödomembranlar** ve **boğa boynu** görülür; genel durum bozukluğuna rağmen, ateş genelde çok yüksek değildir.
- **Kızamıkçıkta** tipik maküler cilt döküntüleri, farenjit olmaksızın yumuşak ve sert damakta peteşiler **(Forchheimer döküntüleri)** ve konglomere servikal LAP **(Theodor arazı)** vardır (Tablo-1).

Tablo-1: Farenjit ve/veya servikal LAP ile seyreden hastalıkların ayırıcı tanısı

	Ateş	Farinks/Klinik	LAP	Damak peteşisi	Laboratuvar
Streptokoksik	Çok yüksek	Hiperemik, noktavi eksüda	Ön servikal, tek tek	Var	Nötrofilik lökositoz
Difteri	Genelde subfebril	Tonsillayı aşan psödomembran	Konglomere, Bull neck	Yok	Belirleyici özellik yok
EBV mononükleoz	Değişken, yüksek	Çok şiş ve çok ağrılı, gri-beyaz membranlar, hepatomegali, splenomegali	Konglomere	Var	Atipik lenfositoz, lökositoz, heterofil antikor pozitifliği, seroloji
Adenoviral	Orta düzeyde	Membranlı; ek olarak konjunktivit, rinore, öksürük	Belirleyici değil	Var	Lökopeni, lenfositoz
Rubella	Subfebril	Farenjit yok; cilt döküntüleri	Konglomere, Theodor arazı	Var, Forchheimer	Lökopeni, lenfositoz, seroloji
Rubeola	Yüksek	Enantemler, Koplik lekeleri	Belirleyici değil	Yok	Lökopeni, lenfositoz, seroloji
Hodgkin lenfoması	Dalgalı, Pel-Ebstein ateşi	Farenjit yok	Konglomere, lastik kıvamlı	Yok	Değişken, yanıltıcı, lenf nodu biyopsisi

LARENJİT:

Etkenler:

- Solunum yolunda enfeksiyonlara neden olabilen bütün virüsler larenjite de yol açabilir. En sık etkenler influenza virüsü, adenovirüs, rhinovirüs, coronavirüs ve parainfluenza virüstür.
- *Chlamydophila pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Bordetella pertussis*, *Corynebacterium diphtheriae* ve farenjit etkeni streptokoklar da akut larenjite yol açabilen bakteriyel patojenlerdir. Akciğer tüberkülozunun kronik bir komplikasyonu olarak ya da primer olarak larinks tüberkülozu görülebilir.

Epidemiyoloji:

- Bütün akut solunum yolu semptomlarının %2'si akut larenjit ile açıklanabilmiştir.
- Kadınlarda erkeklerden daha sık rastlanır.

Klinik Özellikler:

- Akut larenjit; ses kısıklığı, seste boğuklaşma, afoni ve kuru öksürükle giden bir enfeksiyondur.
- Diğer üst solunum yolu enfeksiyonlarıyla birlikte geliştiğinde tabloya nezle ve boğaz ağrısı da eklenebilir.

Tedavi: Semptomlara yöneliktir.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 101

101. Boğaz ağrısı ve ateş şikâyetleriyle başvuran 24 yaşındaki erkek hastaya 4x500 mg eritromisin başlanıyor. Tedavinin 4. gününde üşüme, titreme ile yükselen ateş, boynunda artan şişlik, çene kaslarında sertlik ve ağız içinde kötü koku nedeniyle tekrar başvuruyor. Boyun Doppler ultrasonografisi ile değerlendirildiğinde jugüler vende tromboflebit olduğu saptanıyor.
Bu hasta için <u>en olası</u> tanı ve bu tanıya yol açması <u>en olası</u> etken aşağıdakilerin hangisinde birlikte verilmiştir?

A) Difteri - Corynebacterium diphtheriae
B) Peritonsiller apse - Streptococcus pyogenes
C) Boyunda kas içi apse - Peptococcus spp.
D) Vincent anjini - Prevotella melaninogenica
E) Lemierre sendromu - Fusobacterium necrophorum

Doğru Cevap:E

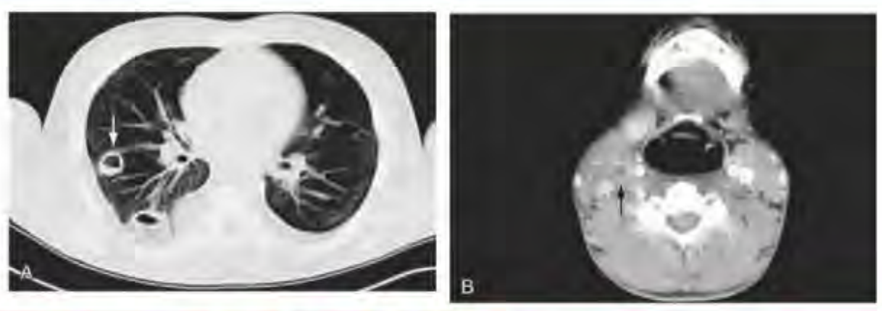
Etkeni, hastalığı, kliniği, tedavisi
herşeyini açıkça vermişiz
Çok net bir şekilde soruyu yaptırıyor

Klinik Bilimler 101. soru
Pediatri Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 325

LEMIERRE HASTALIĞI

- Parafaringeal boşluk hastalığıdır. Orofarenksteki enfeksiyonun uzamasıyla, **internal juguler vende septik tromboflebit ve akciğerlerde metastatik apseler** oluşur.
- Tipik olarak adölesanda ani başlangıçlı ateş ve solunum sıkıntısına neden olur.
- Etken **Fusobacterium necrophorum'dur.**

Tedavi, uzun süreli intravenöz antibiyotik tedavisini içerir; piperasilin-tazobaktam/imipenem/meropenem/seftriakson + metronidazol; yüksek MRSA prevalansının olduğu bölgelerde vankomisin eklenmelidir. Ekstrapulmoner metastatik apselerin cerrahi drenajı gerekebilir.



A. Metastatik apse, B. Sağ internal jugular vende tromboz

AKUT OTİTİS MEDİA

- **Genellikle bir üst solunum yolu enfeksiyonu sırasında ortaya çıkar.**
- En sık süt çocuklarında ve küçük çocuklarda görülür. 6 yaşından sonra görülme sıklığı giderek azalır.
- **Akut otitis medianın patogenezinde rol oynayan en önemli mekanizma, östaki borusunun anatomik ve fonksiyonel sorunlarıdır.** Östaki borusunun kısa olması, horizontal durumda olması ve destekleyici kıkırdak dokusunun gevşek olması predispozandır.
- **Otitis media, çocuklarda edinsel işitme kaybının en sık nedenidir.**



Çocuk ve erişkinde östaki borusunun gelişimi

Patoloji

- Östaki normalde kapalı durumdadır, yutkunma ile açılır. Atmosfer ile orta kulak basıncı arasındaki denge sağlanır. Nazofarenksteki sekresyonun orta kulağa geçmesini önler.

Etiyoloji

- En sık etkenler **S. pneumoniae** (%30), H. influenzae (%20), M. catarrhalis'tir.
- Kronik süpüratif otitis mediada en sık etkenler **P. aeruginosa** ve **S. aureus**'tur
- **Konjunktivit-otit sendromuna** yol açan etken **H. influenzae** (%20).
- Üst solunum yolu enfeksiyonunu takiben bir hafta sonra huzursuzluk, yüksek ateş ile kulak ağrısı başlar, işitme azalır.

Risk faktörleri

Akut Otitis Media Risk Faktörleri:

1. Yaş: En sık 6 ay-2 yaş arası görülür.
2. Erkek cinsiyet
3. Bazı ırklar (nativ Amerikalı gibi)
4. Genetik (monozigot ikizlerde, dizigotlara göre daha sık)
5. Düşük sosyoekenomik düzey
6. Formula mama ile beslenme
7. Sigara dumanına maruziyet
8. Çok sayıda çocuk ile temas
9. Kış mevsimi
10. Konjenital anomaliler: Onarılmamış yarık damak, kraniyofasiyal anomaliler, Down sendromu (östaki tüp disfonksiyonu yapan anomaliler)
11. Aşılanmama

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 101

101. Boğaz ağrısı ve ateş şikâyetleriyle başvuran 24 yaşındaki erkek hastaya 4x500 mg eritromisin başlanıyor. Tedavinin 4. gününde üşüme, titreme ile yükselen ateş, boynunda artan şişlik, çene kaslarında sertlik ve ağız içinde kötü koku nedeniyle tekrar başvuruyor. Boyun Doppler ultrasonografisi ile değerlendirildiğinde jugüler vende tromboflebit olduğu saptanıyor.
Bu hasta için <u>en olası</u> tanı ve bu tanıya yol açması <u>en olası</u> etken aşağıdakilerin hangisinde birlikte verilmiştir?

A) Difteri - Corynebacterium diphtheriae
B) Peritonsiller apse - Streptococcus pyogenes
C) Boyunda kas içi apse - Peptococcus spp.
D) Vincent anjini - Prevotella melaninogenica
E) Lemierre sendromu - Fusobacterium necrophorum

Doğru Cevap: E

Torakotomi

- Değişik hastalıkların tedavisi için farklı toraks insizyonları kullanılır, örnek olarak;
  - ✓ **Mediyan sternotomi** kalp perikard ve ön mediyasten yapılarına erişmek için
  - ✓ **Posterolateral torakotomi** akciğer özofagus ve arka mediyastene erişmek için
  - ✓ **Aksiller torakotomi** sempatektomi veya üst lob biyopsisi gibi üst toraksın kısıtlı işlemleri için
  - ✓ **Anterolateral torakotomi** toraks travmalı hastalarda toraksa hızlı girmek için veya kardiyovasküler durumu stabil olmadığı için lateral insizyonu tolere edemeyen hastalarda uygulanır. Bu insizyon yapılırken hava yolunun kontrolünü sağlamak mümkündür.
  - ✓ **Anterior parasternal mediyastinostomi** 2-3 cm'lik parasternal bir insizyondur. Buradan mediyastinoskop sokularak veya daha sık olarak direkt bakı altında mediyastinal lenf nodlarından biyopsi yapılır.

AKCİĞER ENFEKSİYON VE APSELERİ

- ☑ Akciğer dokusunun mikrobiyal enfeksiyon nedeniyle nekrozu ve nekrotik debris veya sıvı içeren kavite formasyonu olarak tanımlanır.
- ☑ Olay genellikle lokalize pnömoni şeklinde başlar.
- ☑ Akciğer dokusunun likenifikasyon nekrozu sonunda bronşiyal ağaç ile birleşir. Bu parsiyel drenaj hava-sıvı seviyesi olan klasik kavite oluşumu ile sonuçlanır.
- ☑ Çoklu küçük (<2cm) apseler sıklıkla nekrozitan pnömoni veya akciğer gangreni olarak refere edilir. Akciğer apsesi ve nekrozitan pnömoni benzer patolojik proçesin tezahürleridir.
- ☑ **Enfekte materyalin aspirasyonu akciğer apselerinin en sık etyolojik oluşum mekanizmasıdır.** SVO, koma gibi bilinçsizlik durumu ve özefageal hastalıklar aspirasyon için predispozan faktörlerdir.
- ☑ Kötü ağız hijyeni, dental enfeksiyonlar ve gingival enfeksiyonlar akciğer apseli hastalarda sıktır.
- ☑ Sekonder akciğer apseleri; hematojen kaynaklı, tümör, striktür, yabancı cisim nedeniyle bronşiyal obstruksiyon, mediastinal, subdiyafragmatik veya hepatik apse gibi ekstrapulmoner alandan yayılım ile meydana gelebilir.
- ☑ **Akciğer apseleri için en sık lokalizasyonlar; sağ üst lob posterior segment ve sağ alt lob superior segmenttir.**
- ☑ Temel patojenler; peptostreptokoklar, bakterioides, prevotella ve fusobakteriumdur.
- ☑ Primer akciğer apseleri pnömokoklar viridan streptokoklar K pneumoniae ve H influenzae tarafından meydana getirilir.

Klinik Bilimler 101. soru
Küçük Stajlar Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 327

- ☑ Akciğer apselerinin gelişimi için benzersiz bir mekanizma da **Lemierre sendromunda** veya juguler ven süpüratif tromboflebitinde görülür.
  - Bu enfeksiyon farenksten (tonsiller-peritonsiler apse) başlar fakat internal juguler venide içeren boyun ve karotid kılıftaki boşluklara yayılır.
  - Fusobacterium necrophorum bakteriyemisi ve akciğerlere septik emboli sonrası kavitasyon karakteristik komplikasyonlardır.
  - Staf. aureus nedenli triküspit kapak endokarditi de tipik olarak her iki akciğere yayılan septik emboliye sebep olur. Bu durum endokarditin ilaç enjeksiyonu sonrası ortaya çıkan septik venöz tromboz şeklindeki nadir bir komplikasyonudur.

Klinik

- Hastaların çoğu subakut başlangıçlı bir hastalık halinde prezente olurlar ve bu durum 2 hafta kadar dikkat çekmez.
- Erken semptomlar pnömoniye bağlı keyifsizlik, halsizlik, anoreksi, balgamlı öksürük, terleme ve ateştir.
- Başlangıçta kötü kokulu balgam yokken, kavitasyon oluşumu sonrası kötü kokulu balgam ortaya çıkar.
- Kötü kokulu nefes ve balgam uyarıcı olmalıdır ve takiben hemoptizi ortaya çıkabilir.
- Balgam gangrenöz akciğer dokusu içerebilir.
- Göğüs ağrısı varlığı plevral tutulu olduğunu gösterir
- FM'de pnömoni ile uyumlu raller gibi bulgular yer alır.
- Eğer kavite geniş ise timpanik ve amforik solunum sesleri alınabilir.
- Pulmoner süpürasyon bulguları antibiyoterapi ile kaybolabilir ancak tamame n iyileşme olduğu anlamına gelmez.
- Apse kronikleşirse; kilo kaybı, anemi ve hipertrofik pulmoner osteoartropati meydana gelebilir.
- Kronik fazda FM bulgu göğüs bulguları omayabilir ama sıklıkla ral ve ronküs vardır.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 101

101. Boğaz ağrısı ve ateş şikâyetleriyle başvuran 24 yaşındaki erkek hastaya 4x500 mg eritromisin başlanıyor. Tedavinin 4. gününde üşüme, titreme ile yükselen ateş, boynunda artan şişlik, çene kaslarında sertlik ve ağız içinde kötü koku nedeniyle tekrar başvuruyor. Boyun Doppler ultrasonografisi ile değerlendirildiğinde jugüler vende tromboflebit olduğu saptanıyor.
Bu hasta için <u>en olası</u> tanı ve bu tanıya yol açması <u>en olası</u> etken aşağıdakilerin hangisinde birlikte verilmiştir?

A) Difteri - Corynebacterium diphtheriae
B) Peritonsiller apse - Streptococcus pyogenes
C) Boyunda kas içi apse - Peptococcus spp.
D) Vincent anjini - Prevotella melaninogenica
E) Lemierre sendromu - Fusobacterium necrophorum

Doğru Cevap: E

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 periodontal dokuyu enfeksiyonunun komplikasyonu olarak meydana gelir.

Klinik Bilimler 101. soru
Mikrobiyoloji Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 135

Fusobacterium necrophorum

Lemierre sendromu:

➢ **Vena jugularis interna septik trombozuna Lemierre sendromu** denir. Farenjit, peritonsiler apse, mastoidit, otit, diş enfeksiyonları ve enfeksiyoz mononükleoz sonrasında gelişebilir. Oral streptokoklar ve Gram negatif basillerle birlikte gelişen polimikrobiyal bir enfeksiyondur. **Kökenlerin %25'i betalaktamaz** ürettiği için penisilin tedavide yetersizdir. Bu nedenle tedavide metronidazol + seftirakson verilir. Alternatif olarak da piperasilin-tazobaktam veya karbapenemler verilebilir.

Noma (cancrum oris, gangrenöz stomatit):

➢ Diş eti ülseri şeklinde başlar ve hızla ağız, yüz dokularına yayılan, oral mukoza ve yüzde akut, fulminant ve **gangrenlerle** seyreden bir enfeksiyondur. Diş ve kemik kaybı görülür.

➢ Çocuklarda, altta yatan ciddi bir hastalığı olanlarda ve malnütrisyone hastalarda görülür.

➢ En sık etken F. necrophorum'dur ancak polimikrobiyaldir. Klinik durumun ağırlığına göre Amoksisilin klavulanat, Penisilin G + metronidazol, Piperasilin-tazobaktam veya karbapenemler verilebilir.

Anaeroplarda Tedavi

➢ 4. Kuşak kinolonların (**moksifloksasin**) sınırlı etkisi varken, **aminoglikozidler ve aztreonam etkili değildir.**

➢ Gazlı gangren ve Aktinomikoz enfeksiyonlarının tedavisinde **Penisilin G** seçkin tedavidir.

➢ Actynomyces ve P.acnes 5-nitroimidazol türevlerine **(metronidazol)** çoğunlukla dirençlidir.

➢ Sefamisinler (**sefoksitin, sefotetan, sefmetazol**) en çok tercih edilen sefalosporin grubu ilaçlardır.

➢ Anaerobik enfeksiyonlarda en sık kullanılan ilaç **metronidazol**dür.

➢ **Bacteroides fragilis** tedavisinde bakterinin sıklıkla penisilinaz ürettiği ve son yıllarda artan **klindamisin** direnci göz önünde bulundurulmalıdır.

➢ Empirik tedavide **Metronidazol** seçkin tedavidir. Ayrıca **karbapenemler** ve **betalaktamaz inhibitörlü betalaktam** kombinasyonları da oldukça etkilidir. İstisna olarak **avibaktam + seftazidim anaeroplara etkili değildir**.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 102

102.Aşağıdakilerden hangisinin kan ve kan ürünü transfüzyonu ile bulaşması en az olasıdır?

A) Herpes simpleks virus tip 1
B) Parvovirus B19
C) Trypanosoma cruzi
D) Sitomegalovirus
E) Plasmodium falciparum

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 102. soru
Dahiliye Ders Notu 4. Fasikül Sayfa 549

AMERİKAN TRİPANOZOMİYAZİ (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 ile DNA araştırması yapılabilir.
- Sadece **akut dönemde**; **nifurtimoks** veya **benznidazol** ile tedavi edilebilir. **Allopurinol** alternatif ilaçtır. **Kronik tablo** için kanıtlanmış etkin bir tedavi yoktur; **posakonazol** denenmektedir.

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).
- 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)**.



Şekil-57: *Fasciola hepatica* evrimi

- 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

İLGİLİ NOTLAR

T. Cruzi'yi eliyoruz

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 102

102.Aşağıdakilerden hangisinin kan ve kan ürünü transfüzyonu ile bulaşması <u>en az olasıdır</u>?

A) Herpes simpleks virus tip 1
B) Parvovirus B19
C) Trypanosoma cruzi
D) Sitomegalovirus
E) Plasmodium falciparum

Doğru Cevap:A

Plazmodium'u eliyoruz.

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.)

Klinik Bilimler 102. soru
Dahiliye Ders Notu 4. Fasikül Sayfa 538

SITMA BULAŞI

- ✓ **Dişi anofelden bulaş:** Sporozoit
- ✓ **Kan transfüzyonu sonucu insan-insan bulaşı:** Merozoit (Hepatik şizogoni yoktur.)

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 102

102.Aşağıdakilerden hangisinin kan ve kan ürünü transfüzyonu ile bulaşması <u>en az olasıdır</u>?

A) Herpes simpleks virus tip 1
B) Parvovirus B19
C) Trypanosoma cruzi
D) Sitomegalovirus
E) Plasmodium falciparum

Doğru Cevap:A

CMV ve Parvovirüs B19'u eliyoruz

- ✓ **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.

Klinik Bilimler 102. soru
Dahiliye Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 059

itlerinin saldırısına bağlı gelişir.
nsiyonu kullanılabilir.

- **Transfüzyonla Geçen Enfeksiyonlar**
  - ✓ Bakteriyel enfeksiyonlar, viral enfeksiyonlardan daha sık görülür.
  - ✓ **Bakteriler**
    - ➢ **Eritrosit süspasiyonu** soğuk şartlarda saklandığı için enfeksiyon riski düşük olmakla birlikte; Y. ve E.coli ile enfeksiyon gelişebilir.
      landığı için en sık **koagülaz negatif stafilokoklar**

Klinik Bilimler 102. soru
Dahiliye Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 059

  - ✓ **Virüsler**
    - ➢ HBV, HCV, CMV, HIV, HTLV-1, Parvovirüs vb
- **Masif Banka Kanı Transfüzyonu Komplikasyonları:** 24 saatte 10 üniteden fazla eritrosit süspansiyonu transfüzyonu yapılması olarak tanımlanır.
  - ✓ Trombosit ve koagülasyon faktörleri dilüe olacağı için **kanama**
  - ✓ Hipervolemi
  - ✓ Hipotermi
  - ✓ Hipokalsemi
  - ✓ **Hiperpotasemi:** Beklemiş kanda potasyum düzeyleri artar.
  - ✓ **Metabolik alkaloz:** Sitratın, bikarbonata metabolize olması ile gelişir.
  - ✓ **Metabolik asidoz:** Beklemiş kandaki potasyum ve laktik asit artışına bağlıdır.

HEMAFEREZ

- ☑ Aferez **"ayırmak, uzaklaştırmak"** anlamlarına gelen bir sözcüktür.
- ☑ **Hemaferez**, hasta veya dönorün kanının içindeki **hücrelerin (sitaferez)** veya **plazmanın (plazmaferez)** ayrıştırılması işlemidir.

Sitaferez endikasyonları	Plazmaferez endikasyonları
• **Eritrositaferez** ✓ Orak hücreli anemi ✓ Hiperparazitemi (malarya, babesyoz) ✓ Hemokromatozis • **Lökaferez** ✓ Hiperlökositoz sendromu (lösemiler) ✓ Periferik kök hücre toplaması • **Trombositaferez** ✓ Semptomatik trombositoz ✓ Trombosit bağışı	• **Hematolojik hastalıklar** ✓ Trombotik trombositopenik purpura ✓ Hiperviskozite (plazma hücre diskrazileri) ✓ İdiyopatik trombositopenik purpura ✓ Posttransfüzyon purpura ✓ Soğuk aglütinin hastalığı • **Antikor aracılı otoimmün hastalıklar** (Goodpasture sendromu vb.)

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 102

102.Aşağıdakilerden hangisinin kan ve kan ürünü transfüzyonu ile bulaşması <u>en az olasıdır</u>?

A) Herpes simpleks virus tip 1
B) Parvovirus B19
C) Trypanosoma cruzi
D) Sitomegalovirus
E) Plasmodium falciparum

Doğru Cevap:A

Ve son vuruşu yapıyoruz

Notumuz HSV-1'in viremi yapmadığını, HSV-2'nin viremi yaptığını yazıyor. Viremi yapmayan bir virüsün nasıl kan transfüzyonu ile bulaşması beklenebilir ki...

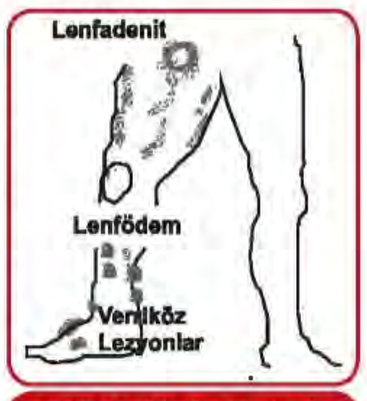
- **Maduromikoz (miçetom):**
  - Miçetomların yarısının etkeni mantarlardır **(ömikotik miçetom, ömiçetom)**. ***Madurella mycetomatis*** miçetomun en sık fungal etkenidir. *Curvularia*, *Phaeoacremonium*, *Fusarium*, *Exophiala*, *Mediacopsis*, *Biathrophia*, *Falciformispora*, *Pseudallescheria* türleri 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).



Şekil-40: Ayakta miçetom

  - 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:**
  - 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).



Şekil-41: Alt ekstremitede kromomikoz ve lenfödem

  - 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.

Klinik Bilimler 102. 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 veziküller 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 serviksteki veziküler, ağrılı lezyonlar ve bilateral ağrılı inguinal LAP belirlenir. Olguların %15'inde **aseptik menenjit** görülür.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 102

102.Aşağıdakilerden hangisinin kan ve kan ürünü transfüzyonu ile bulaşması <u>en az olasıdır</u>?

A) Herpes simpleks virus tip 1
B) Parvovirus B19
C) Trypanosoma cruzi
D) Sitomegalovirus
E) Plasmodium falciparum

Doğru Cevap:A

Klinik Bilimler 102. soru
Mikrobiyoloji Ders Notu 2. Fasikül
Sayfa 178

Önemli viral patojenlerin ana bulaşma yolları

Giriş Kapısı	Virüs	
Solunum yolu	• Rhinovirüs • **Coronavirüs** • İnfluenza virüs • Parainfluenza virüs • Respiratuvar sinsityal virüs • Epstein-Barr virüs • Kızamık virüsü • Kabakulak virüsü	• Kızamıkçık virüsü • Varicella Zoster virüs • Hantavirüs • **Adenovirüs** • Kokzaki virüs • Ekovirüs • Parvovirüs
Sindirim kanalı	• **Hepatit E virüs** • **Hepatit A virüs** • **Coronavirüs** • Enterovirüsler	• **Adenovirüs** Tip 40,41 • **Rotavirüs** • Calicivirüs (Norovirüs) • Astrovirüs
Deri	• Kuduz virüsü • Sarı humma virüs	• Deng virüs • İnsan papillomavirüs

Klinik Bilimler 102. soru
Mikrobiyoloji Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 178

Kan	• **Hepatit B virüs** • Hepatit C virüs • Hepatit D virüs	• İnsan T-hücre lösemi virüs • İnsan immünyetmezlik virüsü • **Sitomegalovirüs**
Transplasental	• **Sitomegalovirüs (en sık)**	• Kızamıkçık (en teratojen)

Kan dolaşımı ile yayılan (viremi yapan) virüsler

Yayılım yolu	DNA virüsleri	RNA virüsleri
Lenfositler	EBV, CMV, HBV, JC ve BK virüs	Kızamık, kabakulak, kızamıkçık (rubella) virüsleri, HIV
Monosit/makrofajlar	CMV	Poliovirüs, HIV, kızamık virüsü
Nötrofiller	-	Influenza virüs
Eritrositler	Parvovirüs B19	Colorado kene ensefaliti virüsü
Plazmada serbest	-	Togavirüsler, pikornavirüsler

Konjenital ve perinatal enfeksiyonlara neden olan etkenler ve bulaşma yolları

Bulaşma yolu	Virüs	Bakteri	Parazit
Transplasental	CMV HIV, HTLV Parvovirüs B19 Kızamıkçık virüsü Zikavirüs	Treponema Leptospira	Toxoplasma
Doğum sırasında	CMV HBV, HCV HIV, HTLV HSV-2, HPV	Gonokok Chlamydia B grubu streptokok	
Emzirmeyle	CMV HIV, HTLV		

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 102

102.Aşağıdakilerden hangisinin kan ve kan ürünü transfüzyonu ile bulaşması <u>en az olasıdır</u>?

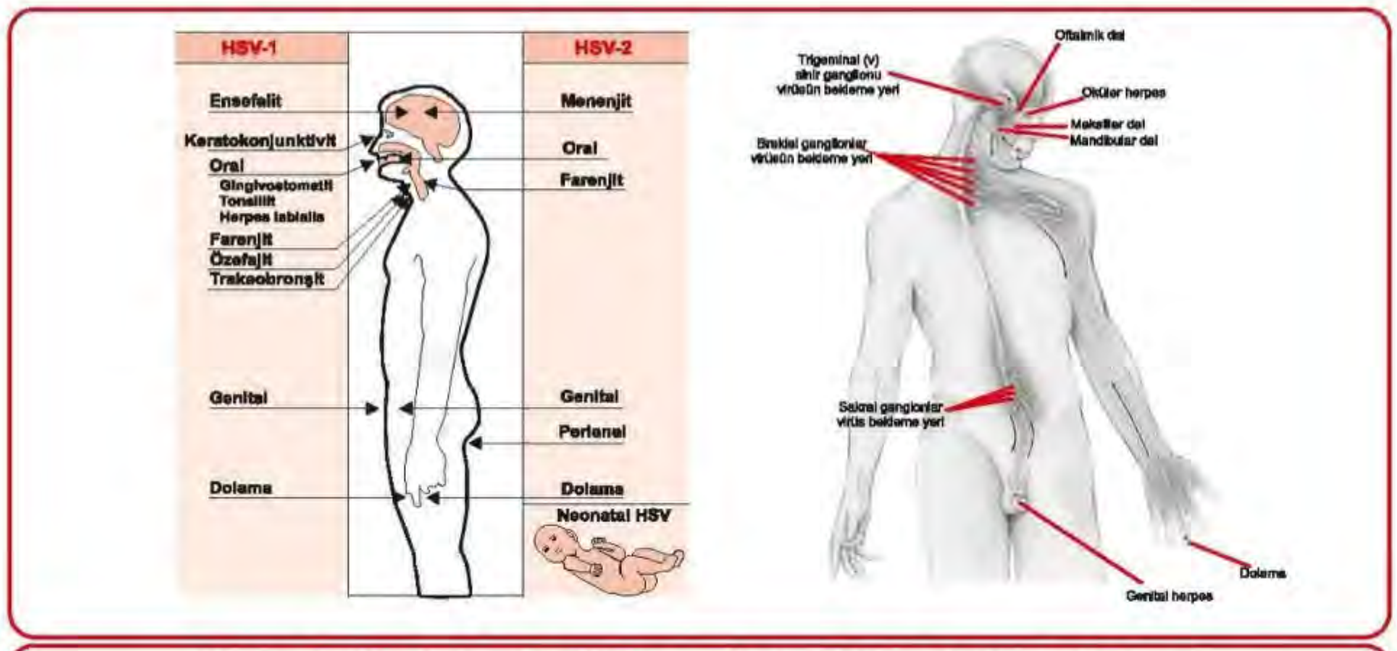
A) Herpes simpleks virus tip 1
B) Parvovirus B19
C) Trypanosoma cruzi
D) Sitomegalovirus
E) Plasmodium falciparum

Doğru Cevap:A

Klinik Bilimler 102. soru
Mikrobiyoloji Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 187

HERPES SİMPLEKS VİRÜS (HSV TİP 1 VE 2)

- Antjenik özellikleri ve lezyonların lokalizasyonuna göre **HSV-1** ve **HSV-2** tipi vardır.
- **HSV-1** esas olarak **tükrükle** ve veziküler lezyona temas ile; **HSV-2** ise hem **cinsel temasla** hem de **doğum sırasında** anneden bebeğe bulaşır.
- Bulaşma en sık **aktif lezyon** varlığında gerçekleşir ancak, hem HSV-1 hem de HSV-2 asemptomatik saçılma yoluyla da bulaşır.
- Genelde **HSV1'in** lezyonları **belden yukarıda** iken**, HSV-2 lezyonları belden aşağıdadır.**
- Dudak, göz, burun, genital bölge gibi **deri-mukoza** bileşkelerinde enfeksiyonlar yaparlar.
- **Veziküler** lezyonlar oluştururlar.
- HSV-1, akut gingivostomatit, rekürran herpes labialis, keratokonjunktivit ve ölümcül ensefalit yapar.
- HSV-2 genital herpes, neonatal herpes ve selim seyirli aseptik menenjit yapar.
- Oral genital ilişkiler nedeniyle HSV-1 genital bölgede, HSV-2'de oral bölgede enfeksiyon yapabilir (% 10-20).
- Her iki tip virüs de **eritema multiformenin en sık** etkenidir. Eritema multiforme major'a **Stevens-Jhonson sendromu** denir.
- İlk enfeksiyon sonrası retrograd aksonal transportla duyusal **nöral ganglionlarda latent** olarak kalırlar **(HSV-1 trigeminal, HSV-2 lumbar ve sakral ganglionlarda).**
- İleriki zamanlarda travma, güneş ışığı, **ateş** ve **stres** gibi etkenlerle latent kaldığı ganglionun dermatomunda yeniden reaktive olarak hastalık oluşturabilir. Tekrarlayan enfeksiyonlar **sıklıkla aynı yerde** belirlenir.
- Bağışıklık tipe özgüdür ancak bir miktar çapraz bağışıklık söz konusudur. Bu nedenle HSV-1 geçiren kişilerde, HSV-2 asemptomatik seyredebilir.
- İyileşme hücresel immün sistemle olur. **Hücresel immün sistemin baskılanması, ağır enfeksiyonlara** neden olur.



Herpes simpleks virüs enfeksiyonları Latent herpes simpleks enfeksiyonu

Klinik tablolar

- **Oral herpes:** Primer enfeksiyon genellikle **asemptomatik** olur. Ancak semptomatik olacaksa çocukta **gingivostomatit,** erişkinde **faringotonsillit** şeklinde belirlenir. Yaptığı en sık sekonder enfeksiyon **herpes labialis**'tir. Çoğunlukla dudak veya burunda **deri-mukoza sınırında** ağrılı veziküler lezyon grupları şeklinde görülür. Primer enfeksiyon, sekonder enfeksiyona göre daha şiddetli ve daha uzun sürelidir.
- **Keratokonjunktivit:** Klasik **dendritik ülserasyonlar** ile belirir, tekrarlayarak **harita** şeklinde nedbeleşmeye ve **körlüğe** yol açabilir.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 103

103.Aşağıdaki mikroorganizmalardan hangisinin HIV pozitif olgularda basiler anjiyomatozise neden olması en olasıdır?

A) Pseudomonas aeruginosa
B) Bartonella henselae
C) Cryptococcus neoformans
D) Histoplasma capsulatum
E) Leishmania donovani

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

Glomus Tümörü (Glomanjiyoma)

- Benign, **çok ağrılı**, 1 cm.den küçük tümörlerdir. Glomus cismindeki **modifiye düz kas hücrelerinden** (nöro-miyo-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.**

Klinik Bilimler 103. soru
Patoloji Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 146

Basiller Anjiyomatozis

- Bartonella henselae, endotele yapışır ve **hipoksi inducible faktör-1 (HIF-1)** sentezine neden olur. Bu ise **VEGF**'ye dönüşür. Sonuçta yeni damar oluşur. Tüm lezyonlar makrolid grubu antibiyotikler ile düzelir.
- Deri, kemik ve beyinde sık görülür.

BORDERLINE TÜMÖRLER

Hemanjiyoendoteliyoma

- **Epiteloid tip** herhangi bir yerden ortaya çıkabilir. Erişkinlerde görülür.
- **İnfantil tip** ise çocukta karaciğere yerleşen ve **yüksek debili kalp yetmezliğine** neden olabilen bir tümördür.

Kaposi Sarkomu (KS)

- **Damar endotelinden köken alır.**
- **Etiyolojisinde HHV-8 vardır ve AIDS'te en sık rastlanan tümördür.**
- Hastalık klasik olarak küçük yama tarzı nonspesifik bir lezyonla başlar ve sıklıkla alt ekstremite tutulur. Takiben daha proksimale, yayılarak ve yüzeyden hafifçe kabararak plak aşamasına geçer. Son durumda ise nodüler aşama izlenir.
- HHV8 endotelyal hücrelerde litik ve latent enfeksiyonlara neden olur. Virüsün kodladığı G proteini **VEGF** üretimini indükler, endotelyal büyümeyi stimüle eder. Latent olarak enfekte hücrelerde HHV8'in kodladığı proteinler normal hücresel proliferasyon kontrollerini bozar (örneğin **siklin D**'nin viral homologunun sentezi aracılığıyla) ve **p53** inhibisyonuyla apoptozu önler.

Kaposi sarkomu ve Mikozis fungoides: Yama / plak / nodül aşamaları görülür.

- **Dört formu bulunur:**
  - **Klasik KS: Yaşlılarda** multipl olarak izlenir. Sıklıkla **alt ekstremite derisi** tutulur, iç organ tutulumu nadirdir. Sıklıkla deri ve subkutanöz dokuya sınırlı kalır.
  - **Afrika KS (endemik / lenfadenopatik): Genç** erkek ve **çocuklarda** endemik olarak görülür. Lokalize veya generalize lenfadenopati ile **agresif** seyreder, sık iç organ tutulumu izlenir.
  - **Transplantasyona eşlik eden KS:** İmmünsupresyona bağlıdır. Lenf nodu ve iç organları tutar.
  - **AIDS'e eşlik eden (epidemik) KS:** Lenf nodu ve iç organları tutar.
- Histolojik görünüm **atipik iğsi hücreler** (kimi zaman damar yapıları oluşturur) ve **ekstravasküler eritrositler,** hemosiderin yüklü makrofajlar, lenfositler ve plazma hücreleri içermesidir. Arada pembe hyalini globüller bulunur.

MALİGN TÜMÖRLER

Anjiyosarkom

- Hızlı gidişli fatal lezyonlardır. En sık izlendiği yerler deri, yumuşak doku, meme ve karaciğerdir.
- Kötü diferansiye tümörlerde endotelyal orijin immünhistokimyasal olarak **CD31** veya **von Willebrand faktör** ile gösterilebilir.

Etiyoloji

- Kimyasallar (Arsenik, polivinil klorid ve Thorotrast; özellikle karaciğer)
- Meme kanseri nedeni ile radikal mastektomi olmuş kişilerde lenfödeme bağlı **(Steward-Treves sendromu)**
- Vücutta kalan yabancı cisimler ve radyoterapi

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 103

103.Aşağıdaki mikroorganizmalardan hangisinin HIV pozitif olgularda basiler anjiyomatozise neden olması <u>en olasıdır</u>?

A) Pseudomonas aeruginosa
B) Bartonella henselae
C) Cryptococcus neoformans
D) Histoplasma capsulatum
E) Leishmania donovani

Doğru Cevap:B

Klinik Bilimler 103. soru
Mikrobiyoloji Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 108

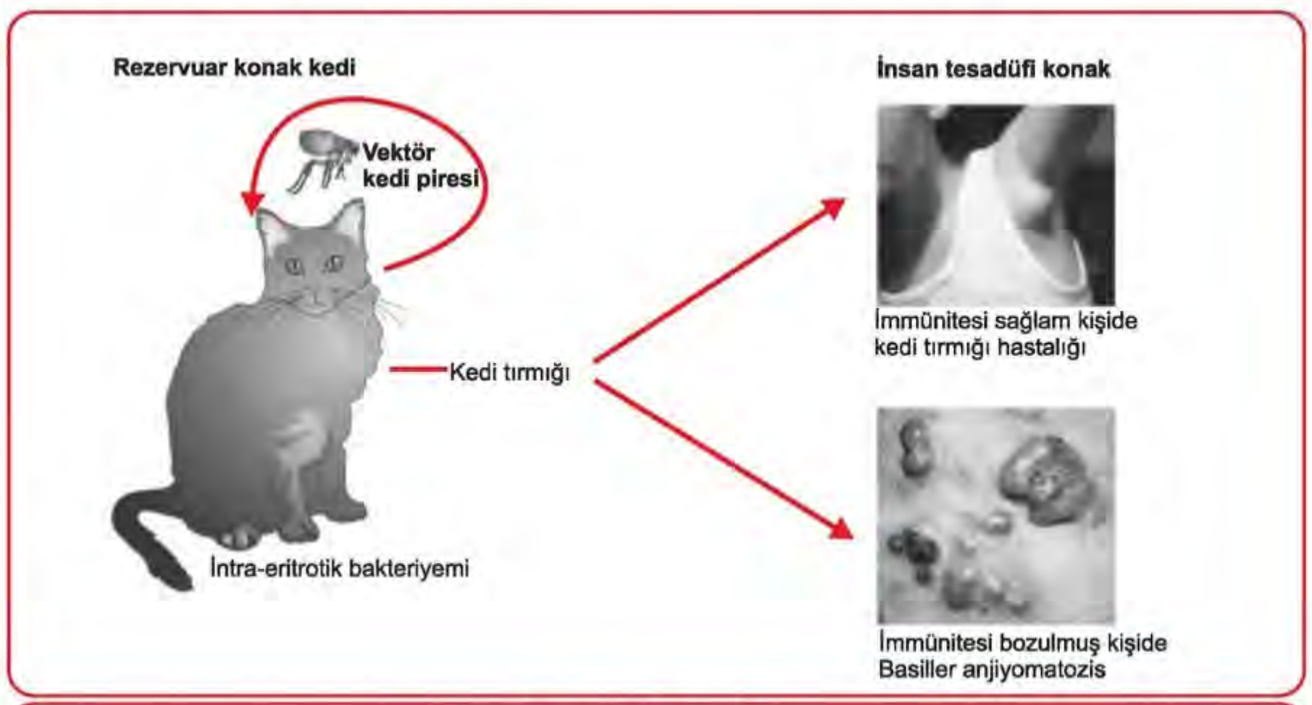
Bartonella henselae

Başlıca üç hastalık tablosuna yol açar;

(1)Kedi tırmığı hastalığı: Kedilerin tırmalaması veya kedi pireleriyle bulaşır. Kendi kendini sınırlayan **makülopapüler döküntüler**, uzun süreli ateş, **epitroklear (sifilizde** de görülür**), aksiller** ve **posterior servikal LAP** görülür. Kendiliğinden iyileşir tedaviye gerek yoktur. Ağır vakalarda azitromisin verilebilir.

(2)Basiller anjiyomatoz ve **basiller peliosis hepatis:** HIV (+) olgularda görülür. Azitromisinle tedavi edilir.

(3)Endokardit. Kedi tırmalamasından sonra **endokardit** yapabilir. **Doksisiklin + gentamisinle** tedavi edilir. Sıklıkla **kapak değişimini** gerektirir.



Afipia felis

- ✓ Gram negatif, aerop, non-fermentatif, oksidaz pozitif, fakültatif intrasellüler bir basildir. Tıbbi karbonlu maya ekstreli agarda, nadiren de MacConkey agarda ürer.
- ✓ İnsan lökositlerini enfekte eder ve fagozom-lizozom füzyonunu engeller.
- ✓ **Kedi tırmığı hastalığının** nadir bir etkeni olarak bilinir.
- ✓ Aminoglikozitlerle tedavi edilir.

HACEK GRUBU BAKTERİLER

- Bu grupta insanın normal oral florasında bulunan, özellikle **endokardit etkeni** olarak saptanan, kanlı-çikolatamsı agarda üreyen fakat **MacConkey besiyerinde üremeyen**, üremek için CO_2'e ihtiyaç gösteren, **gram negatif kokobasiller** bulunur. Kültürde üretilmeleri çok zor olduğundan **kültür negatif endokardit** etkenleri arasındadır.
- **Eikenella corrodens** besiyerinde tipik, **çukur koloniler** oluşturarak ürer. Çamaşır suyuna benzer karakteristik koku üretir. **İnsan ve hayvan ısırığı sonrası ve yumruk yaralarında** oluşan enfeksiyonlarda sık rastlanan etkendir. **İğneyi yalayan damar içi ilaç bağımlılarında sepsis** ve **baş boyun** bölgesinde **yumuşak doku** enfeksiyonları yapar.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 104

104. Yirmi sekiz haftalık gebe olan 24 yaşındaki kadın hasta ani başlayan nefes darlığı ve göğüs ağrısı şikâyetleri ile acil servise başvuruyor. Akciğer grafisi normal olan hastanın perfüzyon sintigrafisinde sağ akciğer alt lobda perfüzyon defekti izleniyor.
Bu hasta için <u>en uygun</u> tedavi seçeneği aşağıdakilerden hangisidir?

A) Rivaroksaban
B) Apiksaban
C) Enoksaparin
D) Edoksaban
E) Dabigatran

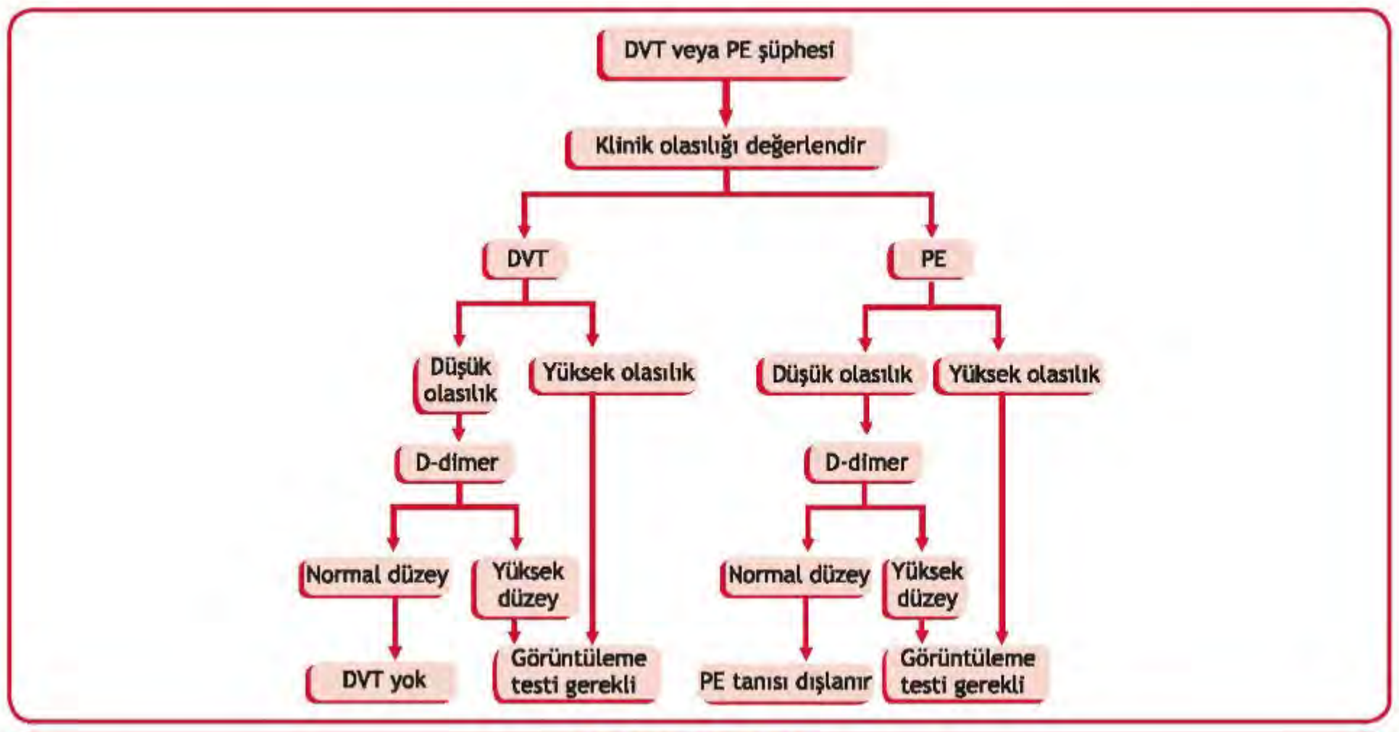
Doğru Cevap: C

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.)

Pulmoner embolide klinik olasılığı değerlendirmek için Wells Skorlaması	
Değişkenler	**Puan**
• Predispozan faktörler	
- Geçirilmiş venöz tromboemboli	1,5
- Cerrahi ya da immobilizasyon öyküsü	1,5
- Kanser varlığı	1
• Semptomlar	
- Hemoptizi	1
• Bulgular	
- Kalp hızı >100/dakika	1,5-
- DVT bulguları	3
• Klinik karar	
- Alternatif tanı PE' den daha az olası	3

İki kademeli modele göre total wells skoru 4 ve altında ise pulmoner emboli için düşük olasılık; total skor >4 ise pulmoner emboli için yüksek olasılık düşünülmelidir.



PE tanı algoritması

Klinik Bilimler 104. soru
Dahiliye Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 268

- **Öncelikle risk değerlendirmesi yapılmalıdır.** Pulmoner embolide hemodinamik instabilite varsa (hipotansiyon), ekokardiyografide sağ kalp yetmezliği eşlik ediyorsa ve troponin seviyesi yükselmişse kötü prognozu gösterir. Sağ ventrikül fonksiyonları normal ve hemodinamik açıdan stabil olan hastalarda **tek başına** antikoagülan tedavi yeterlidir.
  - ✓ **Antikoagülan tedavi:** Öncelikle **paranteral heparin** sonrasında warfarin (ya da yeni oral antikoagülan=dabigatran, apiksaban) şeklinde verilebilir.
  - ✓ **Paranteral heparin sınıfında yer alanlar;** Unfraksiyone heparin, düşük molekül ağırlıklı heparin, fondaparinux
  - ✓ **Antikoagülan tedavinin süresi:** Eğer tromboemboli üst ekstremite kökenli ise ya da cerrahi-travma veya östrojen kullanımına bağlı ise en az 3 ay devam etmelidir. Eğer tromboemboli DVT' ye bağlı oluştuysa 3-6 aya kadar antikoagülan tedavi almalıdır.

İLGİLİ NOTLAR

Gebelik gibi hiperkoagülabilite riski taşıyan bir hasta ani başlayan göğüs ağrısı, ani başlayan nefes darlığı ile geliyorsa öncelikle pulmoner emboli düşünülmelidir. Pulmoner embolide tedavi kararı hemodinamik duruma göre verilir. Stabil hastada ilk tercih **antikoagülandır**. Hastanede verilen acil tedavide öncelikle **parenteral heparin** tercih edilmelidir.
Dahası heparin grubunun (unfraksiyone/DMAH) gebelerde güvenli olduğu, varfarinin ise gebelerde kontraendike olduğu bilgisi de takip eden diğer referanslarımızda da yer almaktadır.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 104

104. Yirmi sekiz haftalık gebe olan 24 yaşındaki kadın hasta ani başlayan nefes darlığı ve göğüs ağrısı şikâyetleri ile acil servise başvuruyor. Akciğer grafisi normal olan hastanın perfüzyon sintigrafisinde sağ akciğer alt lobda perfüzyon defekti izleniyor.
Bu hasta için <u>en uygun</u> tedavi seçeneği aşağıdakilerden hangisidir?

A) Rivaroksaban
B) Apiksaban
C) Enoksaparin
D) Edoksaban
E) Dabigatran

Doğru Cevap: C

IgG4 İLİŞKİLİ HASTALIK

- IgG4 ilişkili hastalık, **kitlemsi lezyonlar** oluşturmaya eğilimli **fibroinflamatuvar** bir hastalıktır.
- Hemen her organ sistemini tutabilir. Ancak **beyin parankimi, kemik iliği, eklemler ve barsak mukozasını** tutması beklenmez.
- Hastalık en sık **orta yaş ve yaşlı erkeklerde** görülür.

Patoloji

- **Bu hastalığın tuttuğu tüm organlardaki temel patolojik özellikler;**
  - ✓ Yüksek oranda IgG4 (+) plazma hücresi içeren lenfoplazmositik infiltrasyon
  - ✓ **"Storiform"** adı verilen (sepet örgüsü benzeri) karakteristik fibrozis
  - ✓ Kan damarlarını hedef alma eğilimi (özellikle **venlerde obliteratif flebit**)
  - ✓ Tutulan bezin (lakrimal, tükürük ve pankreas) kanallarının etrafını çevrelemeye meyilli inflamasyon
  - ✓ Hafif-orta derecede **doku eozinofilisi**

Klinik bulgular

- IgG4 sistemik hastalığının **iki sık görülen karakteristiği**;
  - ✓ **Allerjik hastalık:** Hastaların pek çoğunda atopi, egzema, astım, sinüzit ve eozinofili mevcuttur
  - ✓ **Maligniteyi taklit eden kitlemsi lezyonlar:** Hastalar yanlışlıkla malignite tanısı alabilirler

IgG4 ilişkili hastalık tutulumları	
Orbita ve periorbital dokular	Göz kapağı ve periorbital ödem, orbital psödotümör, dakriyoadenit, dakriyosistit
Kulak, burun ve sinüsler	Allerjik fenomenler (bronşiyal astım, allerjik rinit, sinüzit), nazal obstrüksiyon, rinore, anosmi ve bazen kemik destrüksiyonu
Tükrük bezleri	Submandibular/parotis büyüme
Meninksler	Baş ağrısı, radikülopati, kraniyel sinir felci, dural kalınlaşma
Hipotalamus ve pitüiter bez	Pitüiter yetmezlik, santral diabetes insipidus, pitüiter stalkta kitle görünümü
Tiroid bezi	Riedel tiroiditi
Lenf nodları	Yaygın/lokal lenfadenopati
Akciğerler	Öksürük, hemoptizi, dispne, plevral efüzyon, inflamatuvar psödotümör, lokalize/diffüz interstisyel pnömoni, santral havayolu hastalığı, plevrit
Aorta	Aort diseksiyonu, periaortit, inflamatuvar abdominal aort anevrizması
Retroperiton	Bel ağrısı, alt karın bölgesinde ağrı, hidronefroz
Böbrekler	Tübülointerstisyel nefrit, membranöz nefropati, hipokomplementemi
Pankreas	Tip I otoimmün pankreatit, pankreasta kitle görüntüsü, obstrüktif sarılık
Safra yolları ve karaciğer	Obstrüktif sarılık, karın ağrısı, steatore, kilo kaybı, yeni başlayan diabetes mellitus, primer sklerozan kolanjiti taklit eden bulgular

Serolojik bulgular

- Hastaların çoğunluğunda serum IgG4 düzeyi yüksektir.
- Serum IgG4 düzeyi, hastalık aktivitesi ve tedavi gereksinimi ile iyi **korelasyon göstermez**.

Tedavi

- **Glukokortikoidler** birinci sıra tedavi seçeneğidirler.

nab ikinci sıra tedavi seçeneğidir.

Klinik Bilimler 104. soru
Dahiliye Ders Notu 3. Fasikül Sayfa 384

Gebelik ve Emzirmede Kullanılabilen Romatolojik Ajanlar	Gebelik ve Emzirmede <u>KULLANILMAYAN</u> Romatolojik Ajanlar
• Hidroksiklorokin • Sulfasalazin • IVIG • Standart heparin, DMAH • NSAII • Prednizon, prednizolon • Azatioprin, 6-merkaptopürin • Siklosporin, takrolimus • Anti TNF ilaçlar • Kolşisin	• Metotreksat • Leflunamid • Siklofosfamid • Mikofenolat mofetil • Varfarin

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 104

104. Yirmi sekiz haftalık gebe olan 24 yaşındaki kadın hasta ani başlayan nefes darlığı ve göğüs ağrısı şikâyetleri ile acil servise başvuruyor. Akciğer grafisi normal olan hastanın perfüzyon sintigrafisinde sağ akciğer alt lobda perfüzyon defekti izleniyor.
Bu hasta için <u>en uygun</u> tedavi seçeneği aşağıdakilerden hangisidir?

A) Rivaroksaban
B) Apiksaban
C) Enoksaparin
D) Edoksaban
E) Dabigatran

Doğru Cevap:C

Klinik Bilimler 104. soru
Dahiliye Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 055

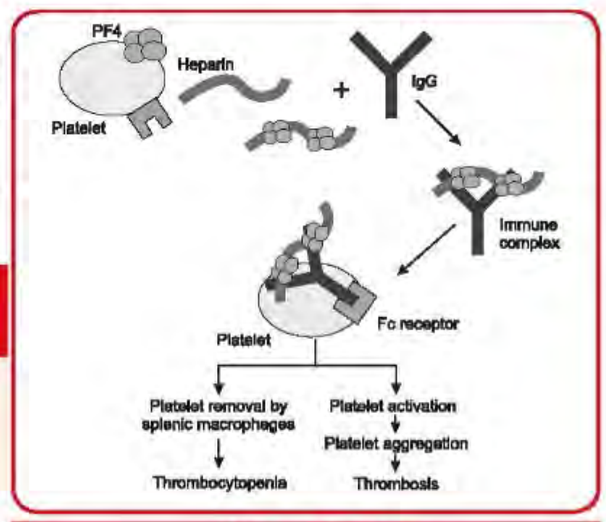
ANTİ-KOAGÜLAN AJANLAR

☑ **Heparin**

- Heparin **antitrombin**'i **aktive** eder, antitrombin de **Faktör 2** ve **Faktör 10** başta olmak üzere birçok koagülasyon faktörünü inhibe eder.
- Heparinin etkisini **monitörizasyon** için **aPTT** veya **Anti-Faktör Xa düzeyi** kullanılır.
- Plasentayı geçmediği için **gebelerde güvenlidir.**
- **Yan etkileri**
  - ✓ **Kanama (en sık)**: Antidotu **protamin sülfat**tır. Her **100 ünite** heparin için 1 mg protamin sülfat verilir.
  - ✓ İzole trombositopeni
  - ✓ **HIT sendromu (heparin ilişkili trombositopeni)**
    - ➢ Patogenezde **heparin/platelet faktör 4 kompleksine** karşı gelişen IgG tipi antikorlara bağlı intravasküler trombosit aktivasyonu rol oynar.
    - ➢ Sonuçta **trombositopeni** ve **arteriyel** ve/veya **venöz tromboz**lar gelişir.

HIT sendromunun ilaç ilişkili diğer trombositopenilerden farkları

- Trombositopeni ciddi değildir (< 20.000/m^3 olması beklenmez).
- Kanamadan ziyade trombozla ilişkilidir.



HIT - 4T skoru

- **T1 → Trombosit düşüşü:** >%50 düşüş ve >20.000 /mm^3
- **T2 → Timing:** Heparinden 5-14 gün sonra
- **T3 → Tromboz:** Yeni tromboz veya cilt nekrozu
- **T4 → Trombositopeninin diğer sebepleri:** YOK

    - ➢ Genellikle tedavinin 5-14. günlerinde görülür. Son 100 gün içinde heparin kullanan hastalarda daha erken de gelişebilir.
    - ➢ Tanısında **heparin/platelet faktör 4 antikoru (en duyarlı)** veya **serotonin salınım testi (en özgün)** kullanılır.
    - ➢ Tedavide derhal heparin (klasik veya düşük moleküler ağırlıklı heparin) kesilir. Esas korkulan tromboz olduğu için mutlaka başka bir antikoagülan verilir:
      - **Direkt trombin inhibitörleri:** Hirudin, bivaluridin, lepuridin ve argatroban
      - **İndirek FXa inhibitörü:** Fondaparinuks (Antikorlarla etkileşmez).
      - **Yeni oral antikoagülanlar:** Dabigatran, rivaroksaban vb
    - ➢ Profilaktik trombosit süspansiyonu **verilmez** (sadece kanama varsa verilir).
    - ➢ HIT gelişen hastalarda heparin veya düşük moleküler ağırlıklı heparin yaşam boyu bir daha **verilmemelidir**.

Trombositopeniye rağmen tromboz yapabilen durumlar

- Heparin ilişkili trombositopeni
- Mikroanjiyopatik hemolitik anemiler (DİK, HÜS, TTP)
- Paroksismal noktürnal hemoglobinüri
- Anti fosfolipid antikor sendromu
- Vaskülitler (SLE vb)

☑ **Düşük Moleküler Ağırlıklı Heparin (DMAH)**

- Heparin gibi **antitrombini aktive** eder, ancak trombin inhibisyonundan **daha fazla Faktör Xa inhibisyonu** yapar. Heparinden üstünlükleri:
  - ✓ Kanama riski **daha az**
  - ✓ HIT riski **daha az**
  - ✓ Biyoyararlanım **daha iyi**, yarı ömrü **uzun**
  - ✓ **Daha tahmin edilebilir** antikoagülan etki
  - ✓ Tedavi için her zaman monitörizasyon ve hastanede yatmaya **gerek yok**
- Monitörize edilecekse **anti-Faktör Xa düzeyi** bakılır. (aPTT üzerine etki minimal)

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 104

104. Yirmi sekiz haftalık gebe olan 24 yaşındaki kadın hasta ani başlayan nefes darlığı ve göğüs ağrısı şikâyetleri ile acil servise başvuruyor. Akciğer grafisi normal olan hastanın perfüzyon sintigrafisinde sağ akciğer alt lobda perfüzyon defekti izleniyor.
Bu hasta için <u>en uygun</u> tedavi seçeneği aşağıdakilerden hangisidir?

A) Rivaroksaban
B) Apiksaban
C) Enoksaparin
D) Edoksaban
E) Dabigatran

Doğru Cevap: C

☑ 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**

Varfarine Bağlı INR Yüksekliğine Yaklaşım

- TDR, ancak varfarine bağlı ciddi kanama ve/veya (>10) **vitamin K** verilir.

Klinik Bilimler 104. soru
Dahiliye Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 056

(PK) dir.

  - ✓ 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)

☑ 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:

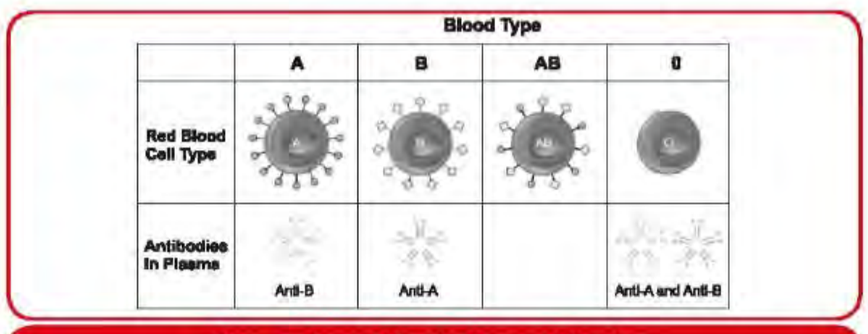
- Valvüler (protez kapak, ciddi mitral stenoz) atrial fibrilasyon
- Antifosfolipit antikor sendromu

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 105

105. Yirmi sekiz yaşındaki kadın hasta öksürük, balgam çıkartma ve hemoptizi şikâyetleriyle acil servise başvuruyor. Çocuklukta ağır bir pnömoni geçiren ve o dönemden bu yana sık sık öksürük ve balgam çıkartma şikâyetleri olan hastanın son 2 gündür, günde bir kahve fincanı kadar hemoptizisi olduğu tespit ediliyor. Fizik muayenesinde, bilateral bazallerde kaba raller duyuluyor ve her iki el parmaklarında çomak parmak saptanıyor.
Bu hastada tanısal amaçlı olarak aşağıdaki tetkiklerden hangisinin yapılması <u>en uygundur</u>?

A) Bilgisayarlı tomografi pulmoner anjiyografi
B) Toraks manyetik rezonans görüntüleme
C) Akciğer perfüzyon sintigrafisi
D) Toraks yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi
E) Pozitron emisyon tomografi

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.)

Astımda kontrol edici tedavide ikincil kontrol ediciler (Her iki tedavi yolunda da kullanılabilirler)
- **Lökotrien antagonistleri** (Basamak 2 tedavisinin yerine, basamak 3-4-5 te tedaviye ekleme),
- HDM-Slit-Ev tozu akarına oral immünoterapi (basamak 2-3-4 te tedaviye ekleme

Klinik Bilimler 105. soru
Dahiliye Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 256

☑ Tekrarlayan akciğer enfeksiyonu ve inflamasyonu nedeniyle bronş ve bronşiyollerin anormal kalıcı genişlemesidir.

Bronşiektazide etiyoloji		
Fokal bronşiektazi	Hava yolu obstrüksiyonu (yabancı cisim aspirasyonu, tümör)	
Diffüz bronşiektazi	Enfeksiyon (Geçirilmiş **nekrotizan** pnömoni)	• Viral solunum yolu enfeksiyonları • Boğmaca • Bakteriyel (Klebsialla, S aureus) • Asperillus (ABPA) • Mikobakteriler (non tbc, MAC)
	Sistemik otoimmün hastalıklar	• Romatoid artrit • Chron hastalığı
	Genetik hastalıklar	• Kistik fibrozis • Kartagener sendromu • Alfa-1 anttripsin eksikliği
	İmmünyetmezlik	• Hipogamaglobulinemi • HIV
	Fibrozis	• RT sonrası • İPF
	Tekrarlayıcı aspirasyon	

☑ **Patoloji:** Bronşektazi gelişiminde obstrüksiyona yol açan nedenler ya da kronik enfeksiyonlar duvarda zayıflamaya ve dilatasyona neden olur. Genelde **üst akciğer tutulumu** kistik fibrozis ile ilişkili bronşiektazide görülürken; **alt akciğer tutulumu** rekürren aspirasyon, fibrotik akciğer hastalığı ya da immünyetmezlikle ilişkili tekrarlayıcı enfeksiyonlarda görülür. **Orta akciğer alanlarının tutulduğu** bronşiektazide, nontüberküloz mikobakteriler ya da immotil siliya sendromu akla gelmelidir. **Santral hava yollarının etkilendiği bronşiektazi** özellikle; allerjik bronkopulmoner aspergillozisde ve doğuştan kıkırdak yokluğu ile karakterize trakeabronkomegalide görülür.

Klinik Bilimler 105. soru
Dahiliye Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 256

☑ **Klinik:**
- Genellikle **persistan öksürük ve sabahları bol pürülan balgam** karakteristiktir. Akut alevlenmelerde balgam miktarında ve pürülansında artış görülürken çoğu zaman ateş, grafide infiltrasyon gibi enfeksiyon belirtileri gözlenmez.
- Hemoptizi, çomak parmak, kor pulmonale görülebilir.
- Fizik muayenede hasta bronşlar üzerinde inspriyumda başlayıp ekspiryumda da duyulan **kaba raller** alınır. Bazı olgularda beraberinde **ronküsler** de duyulabilir.

Bronşektazideki kanamanın sebebi kronik inflamasyona sekonder bronşiyal arter hipertrofisidir.

İLGİLİ NOTLAR

Sık akciğer enfeksiyonu geçirme öyküsü olan bir hasta sabahları bol miktrada pürülan balgamla geliyorsa önceliikle bronşiektazi düşünülmelidir.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 105

105. Yirmi sekiz yaşındaki kadın hasta öksürük, balgam çıkartma ve hemoptizi şikâyetleriyle acil servise başvuruyor. Çocuklukta ağır bir pnömoni geçiren ve o dönemden bu yana sık sık öksürük ve balgam çıkartma şikâyetleri olan hastanın son 2 gündür, günde bir kahve fincanı kadar hemoptizisi olduğu tespit ediliyor. Fizik muayenesinde, bilateral bazallerde kaba raller duyuluyor ve her iki el parmaklarında çomak parmak saptanıyor.
Bu hastada tanısal amaçlı olarak aşağıdaki tetkiklerden hangisinin yapılması <u>en uygundur</u>?

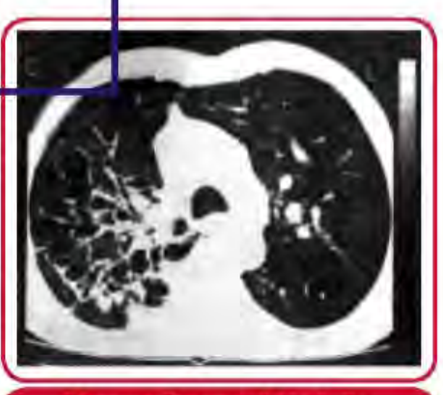
A) Bilgisayarlı tomografi pulmoner anjiyografi
B) Toraks manyetik rezonans görüntüleme
C) Akciğer perfüzyon sintigrafisi
D) Toraks yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi
E) Pozitron emisyon tomografi

Doğru Cevap: D

Klinik Bilimler 105. soru
Dahiliye Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 257

☑ **Tanı:**

- **Yüksek rezolusyonlu bilgisayarlı tomografi (HRCT): En güvenilir** tanı yöntemi HRCT (high resolution)'dir. Tomografide hava yolu genişlemeleri izlenir. Karakteristik görüntüsü **taşlı yüzük** görüntüsüdür. Diğer BT bulguları; hava yolu dilatasyonunu gösteren tramway rayı bulgusu, hava yolu ve yanındaki arter oranının >1,5 olması, plevra altında hava bronşların gözlenmesi, hava yolu duvarının kalınlaşması sayılabilir.
- **Solunum fonksiyon testleri:** Obstruktif patern ile uyumludur (FEV1, FEV1/FVC azalması)
- Fokal bronşiektaziler hava yolu obstrüksiyonuna bağlı oldukları için mutlaka **bronkoskopi** ile değerlendirilmeleri gerekmektedir.
- Tüm hastalardan balgam kültürleri alınmalıdır. Baskın organizmalar **P. aeruginosa ve Haemophilus influenzae**'dir. P. aeruginosa'nın varlığı kötü prognozun ve sık alevlenmelerin habercisidir. S aureus bronşektazinin nedeni olarak kistik fibrozisi düşündürebilir.



Yaygın bronşektazinin tomografik görüntüsü

☑ **Tedavi:**

- Bronşiektazide tedavide hedef akut enfeksiyöz atakların azaltılması ve yaşam kalitesinin arttırılmasıdır. Tedavide aktif enfeksiyonların tedavisi, sekresyonların temizlenmesi ve bronşial hijyen önemlidir.
- **Antibiyotik tedavisi:** Sık alevlenme olan hastalarda rutin idame antibiyotik kullanımı düşünülebilir. Kronik **düşük doz oral makrolid tedavisi**i hastalarda alevlenmeleri azaltabilir. Tüberküloz dışı mikobakterilerle enfekte hastalarda makrolid kullanılmamalıdır. Pseudomonas ile enfekte hastalarda **nebülize gentamisin** bir seçenek olabilir.
- **Bronşial hijyen açısından** sekresyonun uzaklaştırılması için hidrasyon, mukolitik ajanlar, yardımcı cihazlar (Acapella), solunum fizyoterapisi, inhale hipertonik salin kullanılabilir. **Mukolitik dornaz (DNaz),** kistik fibrozis ilişkili bronşiektazi tedavisinde rutin olarak önerilmektedir. Yeni bir nötrofil elastaz inhibitörü olan **brensocatib**, kistik fibrozis dışı bronşektazisi olan hastalarda, klinik sonuçları iyileştirmek için kullanılabilir.
- **Aniinflamatuar tedavi:** Semptomları azaltmak için beta-2 agonist ve inhale kortikosteroidler kullanılabilir.
- **Cerrahi:** Rezeksiyonel cerrahi fokal bronşiektazi varsa ya da hemoptizinin kontrol edilemediği durumlarda düşünülmelidir.

RESTRİKTİF AKCİĞER HASTALIKLARI

☑ **Akciğer volümlerinde azalma ile karakterize patolojilerdir.** Total akciğer kapasitesinin azalması tipiktir. Plevral, alveolar, interstisyel, nöromuskuler ve toraks dışı sebeplere bağlı olabilir.

☑ Restriktif akciğer hastalıkları akut veya kronik olabilir. **Akut** restriktif akciğer hastalıkları **ARDS'dir.** Kronik restriktif akciğer hastalıkları için en iyi örnek interstisyel akciğer hastalıklarıdır.

Restriktif Akciğer hastalıkları	
Plevral	• Kronik plevral efüzyon
Alveolar	• Ödem (ARDS)
Parankimal (İnterstisyel)	• İdiyopatik pulmoner fibrozis • Asbestozis • Sarkoidozis • Deskuamatif interstisyel pnömonitis
Nöromusküler	• Guillain Barré Sendromu • Amiyotrofik lateral skleroz
Toraks	• Kifoskolyoz • Ankilozan spondilit
Toraks dışı	• Gebelik

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 105

105. Yirmi sekiz yaşındaki kadın hasta öksürük, balgam çıkartma ve hemoptizi şikâyetleriyle acil servise başvuruyor. Çocuklukta ağır bir pnömoni geçiren ve o dönemden bu yana sık sık öksürük ve balgam çıkartma şikâyetleri olan hastanın son 2 gündür, günde bir kahve fincanı kadar hemoptizisi olduğu tespit ediliyor. Fizik muayenesinde, bilateral bazallerde kaba raller duyuluyor ve her iki el parmaklarında çomak parmak saptanıyor.
Bu hastada tanısal amaçlı olarak aşağıdaki tetkiklerden hangisinin yapılması <u>en uygundur</u>?

A) Bilgisayarlı tomografi pulmoner anjiyografi
B) Toraks manyetik rezonans görüntüleme
C) Akciğer perfüzyon sintigrafisi
D) Toraks yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi
E) Pozitron emisyon tomografi

Doğru Cevap: D

Soruda verilen tüm anahtar kelimeleri (Hemoptizi, çomak parmak vs.) klinik bulgularda anlatmışızı Bronşektazi mi acaba dedirtmişiz
altın satandart için de doğru şıkta verilen yüksek çözünürlüklü BT'yi de vermişiz
Tartışmasız net bir şekilde soruyu yaptırıyor.

Diğer:
- Allerjik Bronkopulmoner aspregilloz

Klinik Bilimler 105. soru
Pediatri Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 341

Klinik Bulgular

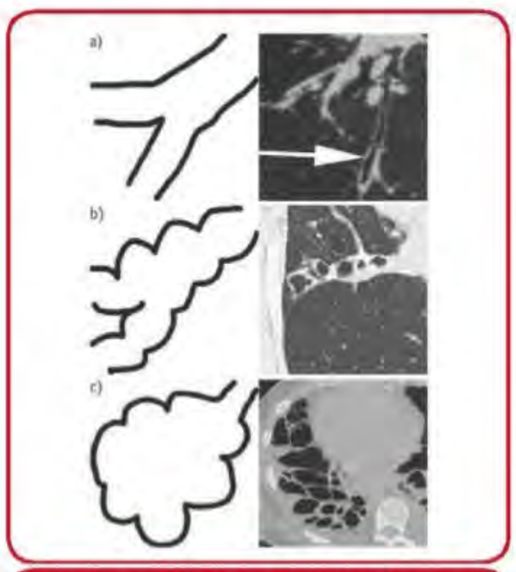
- **Bronşiektazi bulguları sessiz olabilirse de çoğunlukla prodüktif öksürük, ateş, hemoptizi, parmaklarda çomaklaşma ve hastalıklı bölgeler üzerinde** kronik **yaş raller vardır.**
- Hastalıklı bölgelerde bronşiyal kan akımı arttığı için, **hemoptizi sık** karşılaşılan bir komplikasyondur. **Atelektazi sık** görülür ve tutulan bronşun tıkanmasına bağlıdır. **Wheezing seyrektir.**



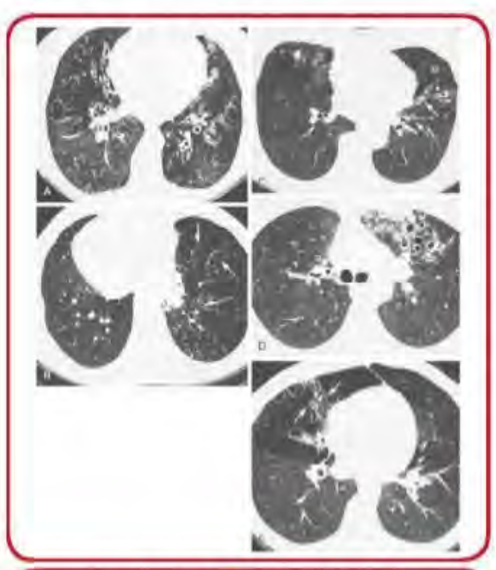
Akciğer grafisinde tren yolu ve bal peteği görüntüsü

Tanı

- Akciğer filminde genişlemiş havayollarına ait "tramvay yolu"nu andıran paralel dansiteler, bal beteği görüntüsü, ekmek içi manzarası görülebilir.
- **Yüksek rezolüsyonlu BT'de (bronşiektazi tanısında altın standart) genişlemiş havayolları, yuvarlak gölgeler şeklinde görülebilir.**
- Önceleri bronşiektaziyi tanımlamak üzere bronkografi kullanılmakta ise de, yerini hızlı ince kesit alan BT'ye bırakmıştır.
- **Hastalık aktif bir şekilde tedavi edilirse, fuziform genişleme (silindirik bronşektazi) geri dönüşlü olabilir. Fakat sakküler, kistik genişleme, genellikle geri dönüşsüzdür.**



Bronşiektazi tipleri; silindirik (a), variköz (b), sakküler (kistik) (c) bronşiektazi



Yüksek rezolüsyonlu BT (taşlı yüzük görüntüsü)

Tedavi

- Bronşiektazi tedavisinde antibiyotik ve akciğer fizyoterapisi önemlidir. Yapılabilirse altta yatan faktörler tedavi edilmelidir. Geri dönüşsüz bronşiektazi lokalize ise, diğer etkilenmemiş akciğer alanlarını enfeksiyonun yayılımından korumak amacı ile pulmoner rezeksiyon düşünülmelidir. Cerrahi girişim için diğer endikasyonlar, kanama ve tıbbi tedaviye yanıt vermeyen gelişme geriliği ve çıkartılabilir bir patolojinin bulunmasıdır.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 106

106. Düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği tanısıyla takip edilen hasta, rutin kontrol amacıyla polikliniğe başvuruyor. Herhangi bir şikâyeti olmadığını belirten hastanın nabzı disritmik saptanıyor. EKG'sinde R-R aralıklarının düzensiz olduğu, P dalgalarının gözlenmediği ve kalp atım hızının 90/dakika olduğu izleniyor. Hastanın ekokardiyografisinde sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun %30 olduğu görülüyor.
Bu hastanın kullanmakta olduğu aşağıdaki ilaçlardan hangisinin kesilmesi <u>en uygundur</u>?

A) Empagliflozin
B) Metoprolol
C) İvabradin
D) Spironolakton
E) Trandolapril

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 106. soru
Dahiliye Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 175

- ✓ **İvabradin:** Sinüs nodu If kanal blokörüdür. Sinüs nodundan daha az uyarı çıkmasına ve böylece nabız hızının azalmasına neden olur. **Maksimal doz beta blokör kullanmasına rağmen nabız hızı >70/dk** olan hastalarda semptomları azaltmak ve sonuçları iyileştirmek için tedaviye eklenebilir.

- **Digoksin:**
  - ✓ Na-K-ATPaz inhibisyonuyla hücre içi kalsiyum miktarını arttırır ve **pozitif inotropik** etki sağlar. Ayrıca kardiyak vagal aktiviteyi arttırarak nabız hızını düşürür **(Bradikardi).**
  - ✓ Kronik kalp yetmezliğinde primer tedaviye (ACEİ/ARB + aldosteron antagonisti + beta blokör) yanıt vermeyen **semptomatik hastalarda** semptomları ve hastaneye yatış sıklığını azaltmak, egzersiz kapasitesini arttırmak için tedaviye eklenebilir.
  - ✓ Ayrıca, kalp yetmezliğine **atriyal fibrilasyonun eşlik ettiği durumda**, kalp hızını kontrol altına almak için digoksin tedaviye eklenebilir.
  - ✓ **Digoksinin mortalite üzerine etkisi yoktur.**
  - ✓ Bir çok ilacın kan seviyesini arttırabilir. Kalsiyum kanal blokörleri, antiaritmikler (Amiodaron, propafenon...), karvedilol, spironolakton bunlardan bazılarıdır.

Dijital İntoksikasyonu

☑ **Dijital İntoksikasyonunu Kolaylaştıran Faktörler:**
- Genel: İleri yaş, kaşektik vücut yapısı
- Böbrek yetmezliği
- **Metabolik anormallikler:**
  - ✓ Hipokalemi
  - ✓ Hiperkalsemi
  - ✓ Hipomagnezemi
  - ✓ Kinidin kullanımı
  - ✓ Hipotiroidizm (tiroid hormonları dijitalin cevabını azaltırlar)
- **Kardiyak amiloidozis:** Amiloid fibrillerinin dijitali bağlamasına bağlıdır.

☑ **Dijital intoksikasyonunun semptomları:**
- **Gastrointestinal semptomlar:** (ilk ortaya çıkan semptomlardır)
  - ✓ **İştahsızlık** ve **bulantı-kusma (en sık)**
  - ✓ Diyare
- **Nörolojik semptomlar:** Baş ağrısı ve baş dönmesi, konfüzyon, deliryum, sarı-yeşil görme
- **Kardiyak bulgular:**
  - ✓ **PR uzaması:** Dijital kullanımın **en sık** EKG bulgusu
  - ✓ **Bigemine ventriküler ekstra sistoller: En sık aritmi**
  - ✓ Bloklu atriyoventriküler taşikardi (2.sıklıkta)
  - ✓ AV bloklar

☑ **Digoksin Tedavisinin Kontrendikasyonları:**
- ✓ Wolf - Parkinson - White sendromu
- ✓ Hipertrofik obstrüktif kardiyomiyopati
- ✓ Konstriktif perikardit, akut miyokardit
- ✓ Elektif kardiyoversion tedavisi öncesi
- ✓ Hasta sinüs sendromu
- ✓ 2. ve 3. derece arteriyoventriküler blok

İLGİLİ NOTLAR

Soruda verilen kalp yetmezliği hastasında, p dalgalarının olmadığı düzensiz bir ritim gelişiyor ki bu hep vurguladığımız gibi atriyal fibrilasyondur. İvabradin notta da belittiğimiz gini snüs nodu üzerine etki ederek nabız yavşşaltan bir ilaç olduğu için atriyal fibrilasyon gelişen bu hastaya artık etki etmeyecektir.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 107

107. Kırk sekiz yaşındaki erkek hasta arteriyel kan basıncı yüksekliği nedeniyle başvuruyor. Yapılan ambulatuvar kan basıncı ölçümünde hastanın arteriyel kan basıncının hastane ortamındayken normal, hastane dışındayken yüksek olduğu saptanıyor.
Bu hastada arteriyel kan basıncı açısından <u>en olası</u> tanı aşağıdakilerden hangisidir?

A) Beyaz önlük hipertansiyonu
B) Maskeli hipertansiyon
C) "Dipper" hipertansiyon
D) "Nondipper" hipertansiyon
E) Psödohipertansiyon

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.)

- ✓ **Yükselmiş tansiyon hastalarına** risk faktörlerinden (KV hastalık tanısı, orta-ileri kronik böbrek hastalığı, DM, Ailesel hiperkolesterolemi) biri eşlik ediyorsa ya da SCORE-2 ile hesaplanan 10 yıllık KV mortalite riski >%10 ise önce 3 ay yaşam tarzı değişikliği yapılmalı, sonuç alınamazsa ilaç tedavisi başlanmalıdır.

- **Tedavinin Amacı:** Hipertansif hastalarda tedavinin birinci amacı uzun dönemdeki kardiyovasküler morbidite ve mortalitenin azaltılmasıdır.
  - ✓ Tedavi hedefi genel olarak **<130/80 mmHg** olarak belirlenmiştir (Sistol 120-129, diyastol 70-79).
  - ✓ Özel durumlarda da hedef aynıdır. Ancak **>85 yaş olan hastalarda** <140/90 olarak belirlenmiştir.
- Hipertansiyonda ilk basamak tedavide 5 ilaç grubu önerilir. Bunlar ACE inhibitörleri, ARB'ler, dihidropridin-KKB ve tiyazid diüretikleridir. Beta blokörler, hastada eşlik eden MI, angina, KY yada taşiaritmi yoksa ilk basamakta önerilmez.
- **Tedaviye başlama,** Avrupa klavuzlarına göre hipertansiyon grubundaki hastalara **ikili ilaç** kombinasyonu şeklinde tedaviye başlanması önerilir. **Tek ilaçla (Monoterapi)** tedavi önerilenler, yükselmiş tansiyon grubu, 85 yaş üstü olanlar, ortostatik hipotansiyonu olanlar ve frajil hastalardır.

☑ **Özel Durumlarda Antihipertansif Tedavi:**

- **Diyabet:** ACE inh/ARB'li kombinasyon (KKB, diüretik)
- **KBH:** ACE inh/ARB'li kombinasyon (KKB, diüretik)
- **Geçirilmiş MI:** ACE inh/ARB + BB
- **Angina:** BB veya KKB
- **Düşük EF'li KY:** ACE inh/ARB + BB + Diüretik (tiazid/loop/MRA)
- **Yaşlı hasta:** KKB veya tiazid diüretik
- **Genç hasta:** BB veya ACEinh/ARB
- **Gebe:** Metildopa / Labetalol / KKB (nifedipin)

Dirençli Hipertansiyona yaklaşım
Ölçümleri doğruluğu ve reçeteli ilaçların alındığının kontrol **Beyaz önlük Hipertansiyonu dışlanması**
Katkıda bulunan yaşam tarzı faktörlerinin (Obezite, aşırı tuz tüketimi, fiziksel inaktivite gibi) belirlenip düzenlenmesi
Tansiyonu yükselten maddelerin (NSAİİ, oral kontraseptifler,dekonjestanlar gibi) kesilmesi
Sekonder HT araştırılması

Klinik Bilimler 107. soru
Dahiliye Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 181

Beyaz Önlük Hipertansiyonu	Maskeli Hipertansiyon
• **Ofis kan basıncı ölçümü yüksek** (>140/90, ESC) • **Ev kan basıncı ölçümü normal** (<135/85, ESC) veya • **Ambulatuvar tansiyon takibinde gündüz tansiyon ortalaması normal** (<135/85, ESC)	• **Ofis kan basıncı ölçümü normal** (< 140/90, ESC) • **Ev kan basıncı ölçümü yüksek** (≥135/85, ESC) veya • **Ambulatuvar tansiyon takibinde gündüz tansiyon ortalaması yüksek** (≥135/85, ESC)
• Prevelansı %30-40 • Yaşlılarda, kadınlarda ve sigara içmeyenlerde daha sık • Sempatik aktivite artış, metabolik risk faktörlerinde (DM, hiperlipidemi) ve KV riskte artış gözlenir	• Prevelansı %10-15 • Genç, erkek, sigara içen, alkol kullanan, yüksek fiziksel aktivitesi olan, stres ve anksiyetesi olanlarda daha sık • Sempatik aktivite artış, metabolik risk faktörlerinde (DM, hiperlipidemi) ve KV riskte artış gözlenir

İLGİLİ NOTLAR

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 107

107. Kırk sekiz yaşındaki erkek hasta arteriyel kan basıncı yüksekliği nedeniyle başvuruyor. Yapılan ambulatuvar kan basıncı ölçümünde hastanın arteriyel kan basıncının hastane ortamındayken normal, hastane dışındayken yüksek olduğu saptanıyor.
Bu hastada arteriyel kan basıncı açısından <u>en olası</u> tanı aşağıdakilerden hangisidir?

A) Beyaz önlük hipertansiyonu
B) Maskeli hipertansiyon
C) "Dipper" hipertansiyon
D) "Nondipper" hipertansiyon
E) Psödohipertansiyon

Doğru Cevap:B

Maskeli HT için notumuzda Muayenede normal demişiz ama totalde yüksek demişiz E demek ki muayene dışında yüksek O yüzden çok net bir şekilde soruyu yaptırıyor

SİSTEMİK HİPERTANSİYON

- Hipertansiyonun prevalansı yaşla artar: Gençlerde görülme sıklığı % 15 iken, 65 yaş üstü oran % 60'a çıkar.
- Yenidoğanlarda ve çocukluğun erken dönemlerinde sistemik hipertansiyon pek sık görülmez, ancak görüldüğünde genelde altta yatan bir hastalığın göstergesidir (sekonder hipertansiyon).
- Adolesanlarda primer veya esansiyel hipertansiyon görülebilir (altta yatan hastalık olmadan); hipertansiyon erişkin dönemde fark edilebilir.
- Hipertansiyonun erken dönemde saptanması için, 3 yaş ve üstü bütün çocuklarda uygun kan basıncı ölçümleri yıllık fiziksel muayenenin bir parçası olmalıdır.
- 3 yaşından küçük çocuklarda; prematürelik öyküsü (umbilikal arter kateterizasyonu, bronkopulmoner displazi, renal ven trombozu gibi), yoğun bakım gerektiren koşullarda, konjenital kalp hastalığı, renal hastalık (ailede konjenital böbrek hastalığı varsa, tekrarlayan idrar yolu infeksiyonu, hematüri, proteinüri, ürolojik anomali), solid organ transplantasyonu, kanser, kan basıncını yükselttiği bilinen ilaçların kullanımı, hipertansiyon yapan hastalıkların varlığı (nörofibromatozis, tüberoskleroz, diğerleri) veya intrakraniyal basıncı arttıran hastalıklar varsa muayene sırasında mutlaka tansiyon ölçümü yapılmalıdır.
- **Aort koarktasyonunu saptayabilmek için kan basıncının dört ekstremiteden de ölçülmesi gerekir.**
- Hipertansiyon tanımı; en az üç ölçümde yaş, cinsiyet ve boya göre belirlenmiş sistolik ve/veya diyastolik basınç değerlerinin %95'inden fazla ≥ 13 yaştaki adölesanlarda ≥ 130/80 mmHg olmasıdır.
- Prehipertansiyon kan basıncı seviyelerinin yaş ve cinse göre %90-95 arasında olmasıdır.
- Kan basıncı ölçümleri %95'in üzerinde ise hipertansiyon aşağıdaki gibi iki evreye ayrılabilir:
  a. Eğer kan basıncı ölçümleri 95 persantil ve 95 persantil + 11 mm Hg arası ise evre1 hipertansiyondur.
  b. Eğer kan basıncı ölçümleri 95 persantil + 12 mm Hg ve üstü ise evre 2 hipertansiyondur.
- Kan basıncı standart civalı manometre, stetoskop ve uygun manşon ile ölçülür. Kan basıncı ölçümü beş dakikalık dinlenme

Klinik Bilimler 107. soru
Pediatri Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 281

- **Beyaz önlük hipertansiyonunda** muayene sırasında kan basıncı yüksek, 24 saatlik ambulatuvar kan basıncı ise normaldir. **Maskeli hipertansiyonda** ise muayene sırasında kan basıncı normal, 24 saatlik ambulatuvar kan basıncı ise yüksektir. Beyaz önlük hipertansiyonunun iyi huylu bir durum olmadığı ve beyaz önlük hipertansiyonu olan çocukların gelecekte sürekli hipertansiyon gelişme riskinin yüksek olabileceği unutulmamalıdır.

Etiyoloji ve patofizyoloji

- Hipertansiyon, bir başka hastalığın mekanizması sonucu oluşuyorsa **sekonder hipertansiyon** olarak adlandırılır. Eğer altta yatan bir sebep saptanamazsa **primer** veya **esansiyel hipertansiyon** olarak tanımlanır. Esansiyel hipertansiyonun oluşmasında, heredite, diyet, stres ve obezitenin de dahil olduğu pek çok faktör rol alabilir.
- **Sekonder hipertansiyon en sık bebek**lerde ve **erken çocukluk dönemi**nde görülür. Birçok çocukluk hastalığı, kan basıncının hem akut hem de kronik artışından sorumlu olabilir. **Yenidoğanda, umbilikal arter kateterizasyonu** ve **renal ven trombozu,** hipertansiyonun en sık sebebidir. **Erken çocukluk dönemi**nde, hipertansiyon, renal bir hastalığa, aort koarktasyonuna, endokrin bozukluklara veya ilaçlara bağlı olabilir. **Adolesanlarda** esansiyel hipertansiyon artan şekilde sık görülmektedir.
- **Renal ve renovasküler hipertansiyon**, sekonder hipertansiyonu olan çocukların çoğunda mevcuttur. **Nefriti** olan hastalardaki azalmış glomerüler filtrasyon oranı, su ve tuz retansiyonu ile sonuçlanır, bununla birlikte yer kaplayan lezyonlar (kistler, solid tümörler, hematom) renal perfüzyonu azaltabilirler ve jukstaglomerular apparattan renin salınımını uyarabilirler.
- **Renal arter stenozu** gibi lezyonlar renin-anjiotensin-aldesteron sisteminin uyarılması ile hipertansiyona yol açarlar.
- Birçok **endokrinopatide** hipertansiyon görülür ve genellikle tiroid, paratiroid ve adrenal bezlerle ilişkilidir. Sistolik hipertansiyon ve taşikardi **hipertiroidide** sık görülür, ancak diastolik basınç genellikle artmamıştır. **Hiperkalsemide**, kan basıncında hafif bir yükselme görülür. **Adrenokortikal bozukluklar (aldosteron salgılayan tümörler, konjenital adrenal hiperplazi, Cushing sendromu),** artmış minerelokortikoid salınımına bağlı olarak hipertansiyona neden olabilirler. Feokromositoma, hipertansiyona neden olabilen, katekolamin salgılayan tümörlerdir. Feokromositoma nörofibramatozisi olan hastaların yaklaşık % 5'inde saptanmıştır.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 108

108. Altmış iki yaşındaki erkek hasta göğüs ağrısı şikâyetiyle başvuruyor. Fizik muayenede arteriyel kan basıncının 80/50 mmHg ve nabzının 45/dakika olduğu, jugüler venlerde dolgunluk bulunduğu, akciğerlerin dinlemekle normal olduğu saptanıyor. EKG'de üçüncü derece atriyoventriküler blok ve II, III ve aVF derivasyonlarında ST yükselmesi izleniyor.
Bu hastada aşağıdaki tedavi yaklaşımlarından hangisi <u>en az uygundur</u>?

A) İntravenöz nitrogliserin verilmesi
B) Erken revaskülarizasyon
C) İntravenöz sıvı yüklemesi
D) Geçici pil takılması
E) Dopamin infüzyonu

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.)

- ✓ **Statin tedavisi:**
  - Akut miyokart infarktüsü hastalarına özellikle ilk 24 saatte, **kolesterol düzeyleri ne olursa olsun** 80 mg atorvastatin veya 40 mg rosuvastatin tedavisi başlanmalıdır. Bu tedavi antioksidan etkisi ile (pleotropik etki) endotel fonksiyonunu düzeltir.
- ✓ **GP IIb/IIIa inhibitörleri (abciximab, tirofiban):** Primer PCI esnasında koroner damarda yeterli kan akışı sağlanamayan hastalarda kullanılabilir.

Akut miyokart infarktüsünde, ilk verilecek ilaç aspirindir.

Akut miyokart infarktüsünde mortaliteyi azaltan tedaviler

- Aspirin
- Trombolitik tedavi
- $P2Y_{12}$ inhibitörleri
- ACE inhibitörleri, ARB
- Beta blokörler
- Erken antilipidemik tedavi
- Perkütan koroner girişim
- Aldosteron antagonistleri

☑ **Aritmi tedavisi:** Miyokart infarktüsünde profilaktik antiaritmik önerilmez. Aritmi varlığında lidokain, prokainamid ve

Klinik Bilimler 108. soru
Dahiliye Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 195

☑ **Sağ ventrikül infarktüsünde tedavi:**
- Sağ MI en sık **inferior MI** ile birlikte görülür.
- Klinikte hipotansiyon, bradikardi ve sağ kalp yetmezliği bulguları vardır. Kussmaul belirtisi gözlenir.
- Sol kalp ve akciğer muayenesi normaldir.
- EKG'de **V3R** ve **V4R'de ST** yükselmesi görülür.
- Tedavide, **izotonik sıvı** ile kan basıncı yükseltilir.
- **Vazodilatör (nitrat)** ilaçlar kontrendikedir. Morfin ve diüretiklerden kaçınılmalıdır.

☑ **Akut Miyokart İnfarktüsü'nün Komplikasyonları:** Mİ'da komplikasyonlar erken ve geç olmak üzere 2'ye ayrılır. Erken komplikasyonlar, aritmilerdir. **En sık görülen aritmi ventriküler ekstrasistol**dür. **En sık ölüm**e neden olan aritmi, **ventriküler fibrilasyon**dur.

AMİ'nün mekanik komplikasyonları (4-10. günlerde görülür)

Patoloji	İlişkili koroner damar	Klinik	Eşlik eden bulgu	Tanı	Tedavi
Serbest Duvar rüptürü	Sol koroner arter	Anterior ya da lateral duvarda sık Tamponad belirtileri ve ölüm	Ciddi durum, akut sağ kalp yetmezliği (boyun venöz dolgunluğu). hipotansiyon venöz dolgunluk, pulsus paradoksus, kalp sesleri derinden gelir. EKG'de voltaj kaybı.	EKO	Acil cerrahi
Septum rüptürü	Hem inferior hem de anterior MI da	Mezokardiyak odakta pansistolik üfürüm	Sağ kalp yetmezliği bulgusu, venöz dolgunluk, asit, ödem, hepatomegali	EKO	Cerrahi
Papiller kas rüptürü	Özellikle inferior MI' da (PM papiiler kas sadece RCA'dan kanlanır)	Yeni başlayan erken sistolik üfürüm, apekste	Akciğer ödemi bulguları	EKO	Cerrahi
Sol ventrikül anevrizması	En sık anterior MI' da	Apeks ve anterior duvarda sıktır. 2 haftadan daha uzun süren STyüksekliği	Aritmi, emboli, kalp yetmezliği	EKO (yetersizse kardiyak MR)	Cerrahi
Psödoanevrizma: İnkomplet duvar rüptürüne bağlı gelişir. Yırtık bölgesini trombüs ve perikart kapatmış ve anevrizmaya dönüşmüştür. Tabanı dar olup yırtılma riski çok yüksektir.					

İLGİLİ NOTLAR

Hadi bir kaç bilgiyi bir araya getirelim. Göğüs ağrısı ile gelen bir hasta D2 D3 ve aVF de ST yükselmesi var. Tabi ki inferior MI düşünmeliyiz. Bir de hipotansiyon ve bradikardisi var. Hipotansiyon ve bradikardi bir arada özellikle bir akut MI hastasında bize eşlik eden sağ ventriküler MI düşündürmelidir. Bakın yine sordular. Daha da soracaklar. Sağ MI'da nitrat ve morfin ölümcül olabilir.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 109

109. Elli beş yaşındaki kadın hasta 8 aydır olan bulantı ve kusma şikâyetiyle başvuruyor. Yaklaşık 15 kilo verdiğini belirten hastanın her yemekten sonra kustuğu öğreniliyor. Fizik muayenesinde özellik saptanmayan hastanın laboratuvar tetkiklerinde demir eksikliği anemisi ile uyumlu sonuçlar elde ediliyor.
Bu hastaya aşağıdaki tanılardan hangisinin konulması <u>en az olasıdır</u>?

A) Gastroparezi
B) Pilor kanali obstrüksiyonu
C) Anoreksia nervoza
D) Narkotik ilaç kullanımı
E) İrritabl bağırsak 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.)

- Semptom ve bulguları **şiddetli bir kanamayı** düşündüren veya mortalite açısından **yüksek riskli durumda** bulunan hastalarda zaman kaybedilmeden hemen **acil tedavi basamakları** uygulanmaya başlanmalıdır.

GİS kanamasında acil yaklaşım basamakları
• IV kateter, %0.9 NaCl veya Ringer laktat • Kan örneği (kan bankası, tetkikler) • Nazal oksijen • Gerekirse N/G irrigasyon • Parenteral PPI ile asit süpresyonu (üst GİS kanaması düşünülen her hastaya) • Kan transfüzyonu (Hb 7g/dl'nin altında veya semptomatik ise)

- Üst GİS kanaması düşünülen her hastada **endoskopi endikasyonu** vardır. Endoskopi, kanamanın nedenini gösterebileceği gibi tedavi imkanı da sunar.
- Hastaya vital bulguları değerlendirilip acil yaklaşım basamakları uygulandıktan ve **hasta stabilize edildikten sonra**, endoskopi yapılır. Endoskopi zamanlaması:
  - ✓ Genel olarak **ilk 24 saat** içerisinde, ancak şiddetli kanama bulgusu olan veya yüksek riskli vakalarda ise hasta stabilize edilerek **ilk 12 saat** içerisinde yapılır.
- Üst GİS kanamalarında şiddetli kanama/yüksek riski **Glasgow-Blatchford skoru** ile de değerlendirilebilir.

Glasgow-Blatchford skorunda yer alan parametreler	
• BUN • Hemoglobin • Sistolik kan basıncı • Kalp hızı	• Melena • Senkop • Karaciğer hastalığı • Kalp yetmezliği

- Endoskopide ülser kanaması **Forrest klasifikasyonuna** göre değerlendirilir:
  - ✓ **FI:** Aktif kanayan ülser (Ia: fışkıran, Ib: sızıntı şeklinde)
  - ✓ **FII:** Aktif kanamayan ülser (IIa: görünen damar, IIb: yapışkan taze pıhtı, IIc: ülser tabanında hematin)
  - ✓ **FIII:** Tabanı fibrinle kaplanmış ülser
- FIIc ve FIII lezyonlar **tedavisiz izlenir**, diğer lezyonlarda (FIa, FIb, FIIa, FIIb) ise **endoskopik tedavi** yapılır.
- Endoskopik tedavi ile kanaması kontrol edilemeyen veya izlemde tekrar kanayan hastalara **cerrahi** tedavi uygulanır.

İNTESTİNAL HASTALIKLAR

Klinik Bilimler 109. soru
Dahiliye Ders Notu 3. Fasikül Sayfa 435

IRRITABLE BAGIRSAK SENDROMU

- ☑ İrritabl bağırsak sendromu (İBS) organik (yapısal) nedenlere bağlı olmayan karın ağrısı, rahatsızlık hissi ve değişen bağırsak alışkanlıklarıyla karakterize **fonksiyonel** bir bağırsak hastalığıdır. Genellikle şikâyetler **45 yaşından önce** başlar. **Kadınlarda** daha sık görülür.
- ☑ İBS tanı ve sınıflandırması **ROMA IV kriterleri**ne göre **semptomlar** esas alınarak yapılır.

ROMA IV kriterleri

- Son 3 ayda haftada en az bir gün olan **karın ağrısı**na eşlik eden en az 2 parametre olmasıdır.
  - ✓ **Defekasyon ile ilişki**
  - ✓ **Dışkılama sıklığında değişiklik**
  - ✓ **Dışkı şeklinde değişiklik**
- Şikâyetlerin **en az 6 ay önce** başlaması ve son 3 aydır tanı kriterlerini doldurması şartı aranır.
- ROMA IV kriterlerini sağlayan, öykü ve fizik muayenede **alarm bulgusu olmayan** ve sınırlı laboratuvar tetkikleri (Hemogram, CRP, TSH ve ishal ise Çölyak antikorları) normal olan hastalar İBS tanısı alır.

İLGİLİ NOTLAR

İBS fonksiyonel bir hastalıktır.
Organik bir hastalık düşündürecek alarm bulguların dışlanması gerekir.
Vaka içinde birçok alarm bulgu tariflenmiş olup, İBS' yi en az olası tanı haline getirmektedir.

NOT: Takip eden iki referansımızı da bir bütün halinde inceleyiniz.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 109

109. Elli beş yaşındaki kadın hasta 8 aydır olan bulantı ve kusma şikâyetiyle başvuruyor. Yaklaşık 15 kilo verdiğini belirten hastanın her yemekten sonra kustuğu öğreniliyor. Fizik muayenesinde özellik saptanmayan hastanın laboratuvar tetkiklerinde demir eksikliği anemisi ile uyumlu sonuçlar elde ediliyor.
Bu hastaya aşağıdaki tanılardan hangisinin konulması <u>en az olasıdır</u>?

A) Gastroparezi
B) Pilor kanali obstrüksiyonu
C) Anoreksia nervoza
D) Narkotik ilaç kullanımı
E) İrritabl bağırsak sendromu

Doğru Cevap: E

İBS fonksiyonel bir hastalıktır.
Organik bir hastalık düşündürecek alarm bulguların dışlanması gerekir.
Vaka içinde birçok alarm bulgu tariflenmiş olup, İBS' yi en az olası tanı haline getirmektedir.

NOT: Takip eden iki referansımızı da bir bütün halinde inceleyiniz.

Klinik Bilimler 109. soru
Dahiliye Ders Notu 3. Fasikül Sayfa 436

Alarm bulgular:

- >50 yaş yeni başlayan semptomlar
- Kilo kaybı
- Gece semptomları
- Hematokezya veya melana
- Gaytada gizli kan pozitifliği
- Anemi
- Ailede kolorektal kanser öyküsü
- Ailede inflamatuvar bağırsak hastalığı (İBH) öyküsü

İBS-ishal, İBS-kabız ve İBS karışık tip olmak üzere üç farklı klinik tablo vardır.

Tedavi:

- Tedavide yüksek lifli diyet ve egzersiz önerilir. Ayrıca fermante edilebilen oligo-, di, mono-sakkaridlerin (**FODMAP**) diyetten uzaklaştırılması faydalıdır. Semptomatik tedaviler hastanın baskın yakınmasına göre seçilir.
  - ✓ **Karın ağrısı:** Antispazmodikler (disiklomin, otilonyum, mebeverin), nane yağı, trisiklik antidepresanlar veya SSRI
  - ✓ **İshal:** Loperamid, kolestiramin veya 5-HT3 antagonistleri (alosetron)
  - ✓ **Kabızlık:** Psylilium, polietilen glikol (PEG), lubiproston (Cl kanal aktivatörü), linaclotid (guanilat siklaz C agonisti)
  - ✓ **Gaz ve şişkinlik:** FODMAP diyeti, rifaksimin veya probiyotikler.

İSHAL

☑ **Tanım:** Bağırsakların absorbsiyon ve/veya sekresyon fonksiyonundaki dengenin bozulması sonucunda gaitanın sıvı oranında ve sıklığında artış olmasıdır. Günde ≥3 kez sulu veya gevşek dışkılama olması şeklinde tanımlanır.

☑ **Patofizyolojiye göre ishallerin sınıflandırılması**

Ağırlıklı mekanizmasına göre ishaller	
Sekretuvar diyare	**Motilite bozuklukları**
• Laksatif alışkanlığı (ozmotik olmayanlar)	• Irritabl bağırsak sendromu
• İlaçlar ve toksinler	• Hipertiroidi
• İnflamatuvar bağırsak hastalığı	• Prokinetik ilaçlar
• Divertikülit, vaskülit	• Viseral nöromyopatiler
• Kronik alkol alımı	• Postvagotomi
• Bağırsak rezeksiyonu	**Yağlı diyare**
• Nöroendokrin tümörler	• Malabsorpsiyon sendromları
• Kanser (kolon Ca, lenfoma, villöz adenom)	• Lenfatik obstrüksiyon
• Addison hastalığı	**İnflamatuvar diyare**
• İdiyopatik sekretuvar diyare	• Enfeksiyonlar
• İleal safra asidi malabsorpsiyonu	• İnflamatuvar bağırsak hastalığı
Ozmotik diyare	• Maligniteler (kolon karsinomu, lenfoma)
• Magnezyum, fosfat, sülfat tuzları içeren ilaç alımı	• Divertikülit ve iskemik kolit
• Karbonhidrat malabsorpsiyonu	• Eozinofilik gastroenterit
• Ozmotik laksatifler (laktuloz)	• Radyasyon koliti
• Gluten enteropati, Whipple hastalığı, kronik pankreatit	• Lenfositik ve kollajenöz kolit

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 109

109. Elli beş yaşındaki kadın hasta 8 aydır olan bulantı ve kusma şikâyetiyle başvuruyor. Yaklaşık 15 kilo verdiğini belirten hastanın her yemekten sonra kustuğu öğreniliyor. Fizik muayenesinde özellik saptanmayan hastanın laboratuvar tetkiklerinde demir eksikliği anemisi ile uyumlu sonuçlar elde ediliyor.
Bu hastaya aşağıdaki tanılardan hangisinin konulması <u>en az olasıdır</u>?

A) Gastroparezi
B) Pilor kanali obstrüksiyonu
C) Anoreksia nervoza
D) Narkotik ilaç kullanımı
E) İrritabl bağırsak sendromu

Doğru Cevap: E

irritable bağırsak sendromunda kilo kaybının, dehidratasyonun malabsorbsiyonun olmadığı notumuzda açıkça yazıyor :)

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, yumusak, mukuslu,

Klinik Bilimler 109. soru
Pediatri Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 174

İrritable bağırsak sendromu

- Süt çocukluğu çağında kronik ishalin en sık rastlanan nedenidir.

Klinik Bilimler 109. soru
Pediatri Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 174

- 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 110

110. Elli yaşındaki erkek hasta ödem yakınmasıyla başvuruyor. İlk değerlendirmesinde hipoproteinemi saptanan hastada proteinürinin kronik karaciğer hastalığı, malnütrisyon ve böbrek hastalığından kaynaklanmadığı belirleniyor. İntestinal kayıptan şüpheleniliyor.
Bu hastanın tanısına yönelik aşağıdaki testlerden hangisinin yapılması <u>en olasıdır</u>?

A) Alfa-1 antitripsin klirens ölçümü
B) Fekal kalprotektin ölçümü
C) Kapsül endoskopi
D) Lenfanjiyografi
E) Gaitada parazit incelemesi

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

☑ **Tanı**

- Emilimi bozulan her maddenin kandaki düzeyleri azalmış bulunabilir ve bunlar tanı amacıyla kullanılabilir. **Hipokalsemi, hipoalbüminemi; kalsiyum, fosfor, magnezyum ve çinko eksikliği, PTZ'de uzama, mikrositer anemi (demir eksikliği), makrositer anemi (folat ve B12 eksikliği)** saptanabilir.
- Malabsorbsiyon varlığında **tarama testi** olarak **serum karoten ölçümü** ve **gaitada kalitatif yağ tayini** kullanılabilir. Bunlar sensitiftir, ancak spesifik değildir.
  - ✓ **Serum karoten düzeyi ölçümü:** Karoten ince bağırsak epitel hücrelerinden emilir. Bu test ince bağırsak mukoza bütünlüğünü yansıtır. Pankreatik bozukluklarda genellikle **normal**, ince bağırsak mukozal hastalıklarında **bozuk** beklenir.
  - ✓ **Kalitatif yağ tayini:** Yağ malabsorbsiyonu için **en pratik test**tir, ancak **subjektif**tir. Gaita örneği lama yayılıp Sudan III ile boyanarak mikroskopta incelenir ve yağ damlacıkları değerlendirilir.
- **Kantitatif yağ absorbsiyon testi:** Hastalardan normal diyet altında üç günlük gaita toplanır. Gaita yağ miktarı ortalaması **7 gr/gün**'den fazla olmamalıdır. (> 7g/gün = steatore). Yağ emilim bozukluğunu göstermek için **en iyi test**tir.
- **D-Ksiloz testi**
  - ✓ D-Ksiloz basit bir şekerdir, ince bağırsaktan hızla emilir. Yani pankreas enzimlerine gerek yoktur.
  - ✓ Normalde 25 gr D-Ksiloz oral alındıktan sonra 5 saatlik idrarda D-Ksiloz düzeyi 5 gr'dan fazla olmalıdır.
  - ✓ Bu test ince bağırsak mukoza bütünlüğünü yansıtır. Pankreatik bozukluklarda genellikle **normal**, ince bağırsak mukozal hastalıklarında **bozuk** beklenir.
- **Bentiromid testi**
  - ✓ Pankreas yetersizliği tanısı için **en kolay ve spesifik test**tir.
  - ✓ Bentiromid, PABA (para amino benzoik asit) ve sentetik peptidin bileşimidir. Aradaki bağ sadece pankreatik kimotiripsin ile yıkılır.
  - ✓ Test için hastaya oral bentiromid verilir ve daha sonra idrar PABA düzeyleri ölçülür. İdrarda **PABA'nın azlığı ekzokrin pankreas yetmezliğini** düşündürür.
- **Sekretin testi**
  - ✓ Pankreas ekzokrin fonksiyonlarını değerlendirmede **en duyarlı ancak komplike bir test**tir.
  - ✓ Sekretin ile uyarılan pankreatik salgı, duodenal bir tüp ile toplanır ve analiz edilir.
- **Schilling testi**
  - ✓ Vitamin B12 eksikliğinin **etiyolojisi** için yapılır.
  - ✓ İlk aşamada hastaya oral yoldan radyoaktif işaretli siyanokobalamin verilir ve 24 saatlik idrar toplanır. Bu madde idrarda düşük ise test bozuktur (B12 emilimi bozuktur). Sebebi bulmak için testin diğer aşamaları yapılır:
  - ✓ İntrinsik faktör verilmesi ile test düzeliyorsa tanı **pernisiyöz anemi**dir.
  - ✓ Pankreatik ekstre verilince düzeliyorsa **kronik pankreatit**, antibiyotik tedavisi ile düzeliyorsa **aşırı bakteri çoğalması** vardır.
  - ✓ B12 eksikliğinin sebebi **ileal hastalık** ise hiçbir şekilde test **düzelmez**.
  - ✓ Vejeteryanlarda ve aklorhidride test **ilk aşamada normaldir.**
- **H2 solunum testi**
  - ✓ Karbonhidrat emilim bozukluğu (özellikle laktoz intöleransı) değerlendirilir.
  - ✓ **Laktaz enzimi eksikliği**nde kolona geçen ve orada fermente olarak fazla miktarda hidrojen oluşumuna yol

Klinik Bilimler 110. soru
Dahiliye Ders Notu 3. Fasikül Sayfa 440

- **Fekal alfa-1 antitiripsin klirensi ve kimotripsin:** Protein kaybını değerlendirmede kullanılırlar. **Protein kaybettiren enteropatilerde**, fekal alfa-1 antitripsin klirensi **artmıştır.**

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 110

110. Elli yaşındaki erkek hasta ödem yakınmasıyla başvuruyor. İlk değerlendirmesinde hipoproteinemi saptanan hastada proteinürinin kronik karaciğer hastalığı, malnütrisyon ve böbrek hastalığından kaynaklanmadığı belirleniyor. İntestinal kayıptan şüpheleniliyor.
Bu hastanın tanısına yönelik aşağıdaki testlerden hangisinin yapılması <u>en olasıdır</u>?

A) Alfa-1 antitripsin klirens ölçümü
B) Fekal kalprotektin ölçümü
C) Kapsül endoskopi
D) Lenfanjiyografi
E) Gaitada parazit incelemesi

Doğru Cevap: A

☑ **Aşırı bakteri çoğalması**

- İntestinal flora bakterileri genelde distal ince bağırsaklarda ve kolonda yerleşirler.
- Anatomik veya fonksiyonel nedenlerle bakterilerin proksimal ince bağırsakta yoğunlaşmasına **aşırı bakteri çoğalması** adı verilir.
- Kör loop sendromları, hipoasidite veya aklorhidri, bağırsak motilitesinde azalma, hipogammaglobulinemi, gastrokolik ya da jejunokolik fistül bu duruma neden olabilir.
- Aşırı bakteri çoğalması **yaşlılarda** malabsorbsiyonun en sık sebebidir.
- Bu bakteriler **safra asitlerini dekonjuge ederek** yağ emilimini bozarlar, **malabsorbsiyon, diyare ve steatoreye** yol açarlar.
- Ayrıca bakteriler vitamin B12'yi kullanıp, folat bileşikleri üretirler. Bu nedenle serum vitamin B12 düzeyi **azalır**, folat düzeyi **normal veya yüksek** bulunabilir.
- Tanı için **14C-Ksiloz solunum testi** veya **Schilling testi** kullanılabilir.
- Tanıda altın standart test ise **jejunal aspirat materyali kültürü**dür.
- Tedavide **rifaksimin (ilk tercih)**, neomisin, metronidazol vb antibiyotik verilir.

☑ **Lenfanjiektazi**

- İntestinal lenfatiklerin konjenital (primer) veya sekonder dilatasyonu ve lenf sıvısının intestinal lümene sızması sonucu gelişen;
  - ✓ **Protein kaybı**, hipoproteinemi, **ödem** (en önemli klinik bulgu)
  - ✓ **Hipokolesterolemi, lenfopeni, hipokalsemi** ile karakterizedir.
- Biyopside **aşırı dilate lenfatik kanallar** izlenerek tanı konulur.
- Tedavide uygun diyet ve replasman verilir. Oktreotid yararlı olabilir.

☑ **Disakkaridaz eksikliği**

- Disakkaridler fırçamsı kenarda bulunan disakkaridazlar tarafından monosakkaridlere parçalanarak emilirler.
- Bu enzimlerin eksikliğinde emilemeyen disakkaridler bağırsaklarda **ozmotik yük oluşturur** ve bakteriler tarafından parçalanarak aşırı gaz oluşumuna yol açarlar.
- Erişkinlerde **en sık** görülen disakkaridaz eksikliği laktaz eksikliğidir. Süt ve süt ürünleri alımı sonrası **karın ağrısı, gaz** ve **ishal tipik**tir.
- Tanıda **H2 solunum testi** kullanılır.

☑ **Pankreas yetmezliği**

- En sık nedeni **alkolizme bağlı kronik pankreatit**tir.
- En önemli bulgusu **steatore**dir. Kalitatif ve kantitatif yağ malabsorbsiyon testleri bozuk, **D-Ksiloz testi ve serum karoten düzeyi** genellikle **normal**dir.
- Gaitada **elastaz düşüklüğü** tanıda yardımcıdır.

Klinik Bilimler 110. soru
Dahiliye Ders Notu 3. Fasikül Sayfa 443

☑ **Protein kaybettiren enteropatiler**

- Karaciğer-böbrek patolojisi yok iken **serum albumin ve globülinde düşme, periferik ödem** ile karakterizedir.
- **Patofizyolojisine göre** 3 alt tipe ayrılır:
  - ✓ **Mukozal erozyon:** Ülseratif kolit, GİS kanserleri, peptik ülser vb
  - ✓ **Mukozal geçirgenlik artışı**(mukozal erozyon yok): Çölyak hastalığı, Menetrier hastalığı vb
  - ✓ **Lenfatik obstrüksiyon:** Lenfanjiektazi, kardiyak nedenler vb
- Albümin ile birlikte globülinin de düşük olması hipoalbüminemi ile karakterize olan siroz, nefrotik sendrom gibi diğer hastalıklardan ayrımında yararlıdır.
- Tanı için **gaitada alfa-1 antitripsin klirensi** değerlendirilir.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 111

111. On sekiz yaşındaki kadın hasta hâlsizlik ve yorgunluk şikâyetleriyle başvuruyor. Öyküsünden hipoparatiroidi nedeniyle aktif D vitamini ve kalsiyum kullandığı ancak boyuna yönelik bir cerrahi girişim yapılmadığı ve radyoterapi almadığı öğreniliyor. Fizik muayenesinde yaygın oral mukokutanöz kandidal beyaz plaklar, hipotansiyon ve deri turgor-tonusunda azalma saptanıyor. Laboratuvar incelemelerinde hipoglisemi ve hiponatremi tespit edilen hastanın ACTH düzeyi yüksek ve kortizol düzeyi çok düşük olarak belirleniyor.
Bu hastada <u>en olası</u> tanıyı desteklemek için aşağıdakilerden hangisinin yapılması <u>en uygundur</u>?

A) Tiroid peroksidaz antikoru bakılması
B) 21-hidroksilaz antikoru bakılması
C) FOXP3 mutasyonu bakılması
D) CTLA-4 inhibitörü kullanımının sorgulanması
E) AIRE gen mutasyonu bakılması

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 111. soru
Dahiliye Ders Notu 3. Fasikül Sayfa 346

POLİGLANDÜLER OTOİMMÜN SENDROMLAR

Poliglandüler otoimmün sendromların (PGO) özellikleri	
PGO 1 (APECED* Sendromu)	**PGO 2**
Epidemiyoloji	
• OR • AIRE gen mutasyonu • Çocuk • Kadın=Erkek • Asplenizm görülebilir	• Poligenik kalıtım • HLA DR3 ve DR4 • Yetişkin • Kadınlarda daha sık • İmmün yetmezlik beklenmez
Klinik	
• **Mukokutanöz kandidiyazis** • **Hipoparatiroidizm** • **Addison hastalığı** • Hipogonadizm • Graves hastalığı/otoimmün tiroidit • Tip 1 Diabetes Mellitus • Dişte enamel hipoplazisi (ektodermal displazi) • Alopesi • Kronik aktif hepatit • Vitiligo • Pernisiyöz anemi	• **Addison hastalığı** • **Graves hastalığı/otoimmün tiroidit** • **Tip 1 Diabetes Mellitus** • Hipogonadizm • Çölyak hastalığı • Myastenia gravis • Vitiligo • Alopesi • Pernisiyöz anemi • IgA eksikliği • İdiyopatik trombositopeni
**APECED: Autoimmune Polyendocrinopathy - Candidiasis - Ectodermal Dystrophy*	

HİPERLİPİDEMİLER

☑ **Genel bilgiler ve sınıflama**

- Hiperlipidemiler, **primer (familyal)** veya **sekonder** olabilir.

Primer Dislipoproteinemiler			
Genetik hastalık	**Protein defekti**	**Bozuk lipoprotein**	**Klinik bulgu**
ŞİDDETLİ HİPERTRİGLİSERİDEMİLER			
Lipoprotein lipaz (LPL) eksikliği	LPL	Şilomikron, VLDL ↑	Erüptif ksantomlar, Hepatosplenomegali, Pankreatit
Familyal ApoC-II eksikliği	ApoC-II	Şilomikron, VLDL ↑	Erüptif ksantomlar, Hepatosplenomegali, Pankreatit
ApoA-V eksikliği	ApoA-V	Şilomikron, VLDL ↑	Erüptif ksantomlar, Hepatosplenomegali, Pankreatit
Ailesel parsiyel lipodistrofi		Şilomikron, VLDL ve LDL ↑ (HDL düşük)	İnsülin direnci, yağlı karaciğer hastalığı, pankreatit, santral obezite, ekstremitelerde subkutan yağ dokunun azalması
HİPERKOLESTEROLEMİLER			
Familyal hiperkolesterolemi***	LDL reseptör	LDL ↑	Tendon ksantomları, Erken yaşta koroner kalp hastalığı
Familyal ApoB-100 eksikliği	ApoB-100	LDL ↑	Tendon ksantomları, Erken yaşta koroner kalp hastalığı
Otozomal dominant hiperkolesterolemi, tip 3	PCSK9	LDL ↑	Tendon ksantomları, Erken yaşta koroner kalp hastalığı
Otozomal resesif hiperkolesterolemi (ARH)	ARH	LDL ↑	Tendon ksantomları, Erken yaşta koroner kalp hastalığı
Sitosterolemi	ABCG5, ABCG8	LDL ↑	Tendon ksantomları, Erken yaşta koroner kalp hastalığı

devamı

İLGİLİ NOTLAR

Hipoparatiroidi, kandidiazis, primer adrenal yetmezlik (Addison hastalığı) = Tip 1 OPG

Genetik mutasyon: AIRE

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 111

111. On sekiz yaşındaki kadın hasta hâlsizlik ve yorgunluk şikâyetleriyle başvuruyor. Öyküsünden hipoparatiroidi nedeniyle aktif D vitamini ve kalsiyum kullandığı ancak boyuna yönelik bir cerrahi girişim yapılmadığı ve radyoterapi almadığı öğreniliyor. Fizik muayenesinde yaygın oral mukokutanöz kandidal beyaz plaklar, hipotansiyon ve deri turgor-tonusunda azalma saptanıyor. Laboratuvar incelemelerinde hipoglisemi ve hiponatremi tespit edilen hastanın ACTH düzeyi yüksek ve kortizol düzeyi çok düşük olarak belirleniyor.
Bu hastada <u>en olası</u> tanıyı desteklemek için aşağıdakilerden hangisinin yapılması <u>en uygundur</u>?

A) Tiroid peroksidaz antikoru bakılması
B) 21-hidroksilaz antikoru bakılması
C) FOXP3 mutasyonu bakılması
D) CTLA-4 inhibitörü kullanımının sorgulanması
E) AIRE gen mutasyonu bakılması

Doğru Cevap:E

Tedavi:

- Hipotiroidi bulguları var ise replasman verilir. Haşitoksikoz geçicidir ve genellikle tedavi gerektirmez.

Ağır hipotiroidide komplikasyonlar:

- Kalp yetmezliği
- Solunum yetmezliği
- Hiponatremi
- İleus
- Bazı ilaçların klerensinde azalma ve onlara olan duyarlılıkta artış
- Hipotermi
- Sepsiste ateş yanıtının olmaması
- Deliryum-demans-stupor-nöbet-koma
- Adrenal yetmezlik

Klinik Bilimler 111. soru
Pediatri Ders Notu 3. Fasikül Sayfa 437

isi ile geriler.

Otoimmün poliglandüler sendromlar (OPS)	
Tip-I OPS	**Tip-II OPS**
• **OR (AIRE geni)** • **Hipoparatiroidi** • **Adrenal yetmezlik** • **Kronik mukokutanöz kandidiyazis** • Otoimmün tiroidit • Hipogonadizm • Tip 1 diyabet • Alopesi • Vitiligo • Kronik aktif hepatit • Pernisiyöz anemi • Ektodermal displazi	• **Poligenik** • **Adrenal yetmezlik** • **Otoimmün tiroidit** • **Tip 1 diyabet** • Hipogonadizm • Alopesi • Vitiligo Tip-II OPS'de mukokütanöz kandidiyazis, hipoparatiroidi ve ektodermal displazi görülmez.
Tip-I OPS (HAM sendromu): Üç klinik özelliğin 2 tanesinin bulunması ile tanı konur. En erken klinik bulgu **mukokütanöz kandidiyazis**tir.	

Endemik İyot Eksikliği:

Endemik guatr dünyada en sık görülen tiroid hastalığıdır.

Klinik:

Fetus ve yenidoğan:

- **Endemik kretenizm iyot eksikliğinin en ağır sonucudur ve iki tipi vardır:**
  - **Nörolojik tip:** Zeka geriliği, sağırlık, konuşamama, spastik displeji, şaşılık, piramidal belirtiler (klonus, DTR'lerde artma, Babinski pozitifliği) önemli özellikleridir. **Guatr vardır** ama tiroid fonksiyonları normal veya hafif bozuktur. Puberte normal gelişir ve erişkin boyları normaldir.
  - **Miksödematöz tip:** Zeka geriliği, cücelik, sağırlık, konvulsiyon, klonus ve piramidal belirtiler. **Guatr yoktur** (tiroid bezi atrofiktir), hipotiroidi ve miksödem vardır. Seksüel gelişim geriliği ve büyüme geriliği vardır.

Çocukluk çağı:

- **En sık klinik bulgu guatrdır, daha az oranda hipotiroidi gözlenir.**

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 111

111. On sekiz yaşındaki kadın hasta hâlsizlik ve yorgunluk şikâyetleriyle başvuruyor. Öyküsünden hipoparatiroidi nedeniyle aktif D vitamini ve kalsiyum kullandığı ancak boyuna yönelik bir cerrahi girişim yapılmadığı ve radyoterapi almadığı öğreniliyor. Fizik muayenesinde yaygın oral mukokutanöz kandidal beyaz plaklar, hipotansiyon ve deri turgor-tonusunda azalma saptanıyor. Laboratuvar incelemelerinde hipoglisemi ve hiponatremi tespit edilen hastanın ACTH düzeyi yüksek ve kortizol düzeyi çok düşük olarak belirleniyor.
Bu hastada <u>en olası</u> tanıyı desteklemek için aşağıdakilerden hangisinin yapılması <u>en uygundur</u>?

A) Tiroid peroksidaz antikoru bakılması
B) 21-hidroksilaz antikoru bakılması
C) FOXP3 mutasyonu bakılması
D) CTLA-4 inhibitörü kullanımının sorgulanması
E) AIRE gen mutasyonu bakılması

Doğru Cevap:E

Soruda verilen net bir APECED sendromudur
Ama onu da değil genini soruyor
Müthiş zor bir soru
Fakat notumuzda en ayrıntı kliniğini ve hatta genini dahi net olarak yazmışız
TUSDATA farkının, sağladığı konforun çok net bir ispatı daha

	OD Hiper IgE (Job)	OR Hiper IgE
Gen	STAT3	DOCK8
Bakteriyel enfeksiyon	S.aureus, S.pnemoniae, H.influenzae	S.aureus, S.pnemoniae, H.influenzae
Pnömotosel	Sık	-
Mantar enfeksiyonu	Aspergillus	-
Kandidiyazis	Sık	Sık
Viral enfeksiyon	Yok	HPV, HSV, VZV, molluscum
Yenidoğanda püstüller	Sık	-
Egzema	Sık	Sık
Astım	-	Sık
Alerji/anaflaksi	-	Sık
Kaba yüz, osteopeni	Sık	-
Lenfoma	Var	Daha sık
Deri kanseri	-	Var
Mortalite	Erişkin dönemi	Çocukluk dönemi

3- İNTERFERON-γ RESEPTÖR 1-2 ve IL-12 RESEPTÖR β1 MUTASYONLARI

- Doğal immünite defektidir.
- **Disemine BCG enfeksiyonu tipik başvuru şeklidir.**
- Ayrıca hücre içi mikroorganizmalardan özellikle Salmonella, Listeria ve Histoplasma'ya yatkınlık vardır.

NOT: STAT1 mutasyonunda da aynı klinik bulgular görülür.

Klinik Bilimler 111. soru
Pediatri Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 412

- **Natural killer (NK)** eksikliklerinde Herpes ve İnsan Papilloma Virüs (HPV) enfeksiyonları sıklığı artmıştır.

İMMÜN DİSREGÜLASYON VE İMMÜN YETMEZLİK HASTALIKLARI

Bu hastalıklarda T regülatuvar hücrelerin sayısında veya işlevinde defekt vardır. Tipik ve çoğunda ortak olan bulgular otoimmün hastalıklar, tekrarlayan enfeksiyonlar, non-malign lenfoproliferasyon, enteropati ve egzamadır. Tedavilerinde kök hücre nakli veya kemik iliği nakli yapılır.

1. **Otoimmün lenfoproliferatif sendrom:** Fas, FasL veya kaspaz 10 genlerinde mutasyonlar sonucu oluşur. CD3+ T hücrelerinin yüzeyinde CD4 ve CD8 ko-reseptörü yok. Sonuçta bu T hücreleri antijen veya mitojenlere yanıt vermez (Apopitoz bozukluğu). Periferik kanda CD4 ve CD8 negatif (double negatif) T hücrelerinin artması ile karekterizedir. B12 vitamini, IL-10, IL-18 ve FASL düzeyleri artmıştır. 6 aydan uzun süredir persiste eden hepatosplenomegali ve lenfadenopati tipiktir. Tüm immündisregülasyonlarda olduğu gibi otoimmün hastalıklar ve tekrarlayan enfeksiyon birliktedir.
2. **APECED (Otoimmün poliendokrinopati-kandidiazis-ektodermal displazi) sendromu:** otoimmün regülatör protein (AIRE) gen defekti var. Bu protein self antijenlerin timusta ektopik ekspresyonunu sağlayan bir transkripsiyon faktörüdür. Bu mutasyon sonucunda pek çok antijene tölerans bozulur ve otoimmün hastalıklar meydana gelir.

   Klasik bulgular;
   - Kronik mukokutanöz kandidiazis
   - Adrenal yetmezlik
   - Hipoparatroidi
   - Otoimmün hastalıklar: IDDM, tiroidit, over yetmezliği, hepatit, hipergonodotropik hipogonadizm
3. **IPEX** (İmmündisregülasyon-Poliendokrinopati (Tip 1 DM, Hashimato vb.)-Enteropati-Egzama-X'e bağlı geçiş). FOXP3 mutasyonu vardır.
4. **CD25 eksikliği** (İnterstisyel akciğer hastalığı görülebilir)
5. **LRBA eksikliği** (İnterstisyel akciğer hastalığı görülebilir)
6. **CTLA-4 eksikliği**
7. **STAT5b eksikliği** (Büyüme hormonu eksikliği ve JİA sıktır)

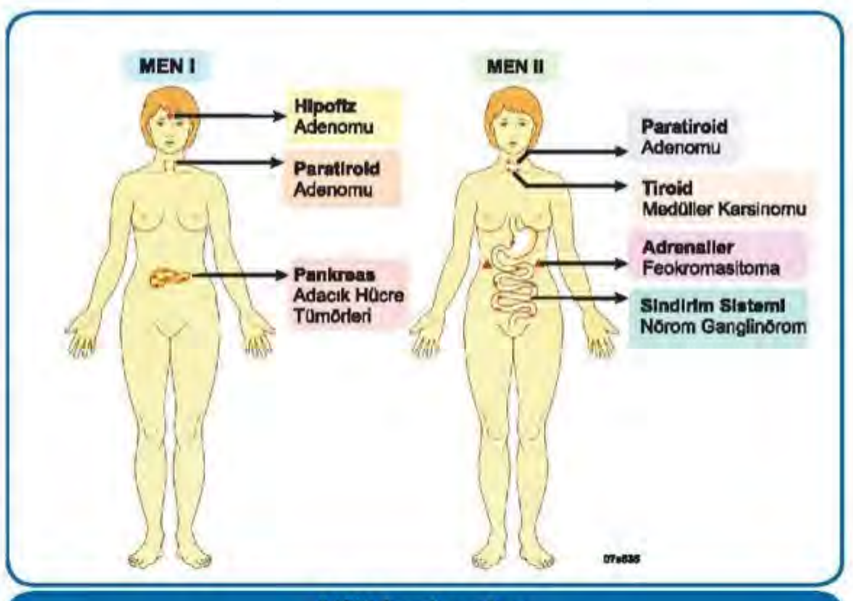
Orijinal Soru: Klinik Bilimler 111

111. On sekiz yaşındaki kadın hasta hâlsizlik ve yorgunluk şikâyetleriyle başvuruyor. Öyküsünden hipoparatiroidi nedeniyle aktif D vitamini ve kalsiyum kullandığı ancak boyuna yönelik bir cerrahi girişim yapılmadığı ve radyoterapi almadığı öğreniliyor. Fizik muayenesinde yaygın oral mukokutanöz kandidal beyaz plaklar, hipotansiyon ve deri turgor-tonusunda azalma saptanıyor. Laboratuvar incelemelerinde hipoglisemi ve hiponatremi tespit edilen hastanın ACTH düzeyi yüksek ve kortizol düzeyi çok düşük olarak belirleniyor.
Bu hastada <u>en olası</u> tanıyı desteklemek için aşağıdakilerden hangisinin yapılması <u>en uygundur</u>?

A) Tiroid peroksidaz antikoru bakılması
B) 21-hidroksilaz antikoru bakılması
C) FOXP3 mutasyonu bakılması
D) CTLA-4 inhibitörü kullanımının sorgulanması
E) AIRE gen mutasyonu bakılması

Doğru Cevap:E

- MEN-I sendromunda en sık görülen tümör **paratiroid adenomu**dur.
- MEN-I sendromunda pankreas tümörlerinden en sık **PP** salgılanır, semptomatik olan tümörlerinden en sık **gastrinoma** ve **insülinoma** görülür.
- MEN-I sendromunda pitüiter bezde en sık **prolaktinoma** görülür.
- MEN-I sendromunda karsinoid tümör, tiroid ve adrenal bez adenomları ile vücutta lipomların görülme sıklığı artmıştır.
- MEN-I sendromunda gastrinoma en sık **duodenumda** görülür. Sporadik gastrinomalar da en sık **duodenumda** izlenir.
- MEN-I sendromunda pankreasta karsinom görülme sıklığı da artmıştır.



MEN Sendromları

- MEN-I sendromunda ölümün en önemli nedeni sıklıkla **agresif** ve **metastatik** bulgularla seyreden **pankreasın endokrin tümörleri**dir.
- MEN II-A sendromunda en sık **medüller tiroid kanseri** görülür.
- MEN II-B sendromunda feokromasitoma sıklığı, MEN II-A'dan daha fazladır.
- MEN II-B sendromunda görülen medüller tiroid kanseri MEN IIA'dan **daha kötü prognozlu** ve multifokaldir.
- MEN IIB'de hiperparatiroidi olmadığına dikkat edin.
- **Ailevi medüller tiroid kanser:** Germline RET mutasyon olup MEN II b özellikleri taşımayan tiroid kanseridir. Artık MEB IIb altında incelenmektedir.

Klinik Bilimler 111. soru
Patoloji Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 306

- **Tip I: AIRE gen defekti** vardır.
  - Otoimmün adrenalit
  - Otoimmün hipoparatiroidizm
  - Kandidiyazis
  - Ektodermal distrofi (kronik mukokutanöz kandidiyazis deri, diş, tırnak anomalileri)
  - İdiopatik hipogonadizm
- **Tip II:** Erken çocuklukta başlar.
  - Otoimmün adrenalit
  - Otoimmün tiroid
  - Tip 1 DM

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 112

112. Otuz dokuz yaşındaki erkek hasta son 2 aydır çok su içme ve sık idrara çıkma şikâyetleriyle başvuruyor. Öyküsünden santral hipotiroidi ve retroperitoneal fibrozisi olduğu öğrenilen hastanın fizik muayenesinde tiroid bezi sert palpe ediliyor. Laboratuvar incelemelerinde açlık kan şekeri ve HbA1c seviyeleri normal, prolaktin düzeyi yüksek, FSH, LH ve testosteron düzeyleri düşük olarak ölçülüyor. Hipofiz bezi MR görüntülemesinde sellar yerleşimli kitle ve stalkta kalınlaşma saptanıyor.
Bu hasta için <u>en olası</u> tanı aşağıdakilerden hangisidir?

A) Pitüiter apopleksi
B) Empty sella sendromu
C) Kraniyofarenjiyom
D) İmmunoglobulin-G4 ilişkili hipofizit
E) Rathke kleft kisti

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 112. soru
Dahiliye Ders Notu 3. Fasikül Sayfa 384

IgG4 İLİŞKİLİ HASTALIK

- IgG4 ilişkili hastalık, **kitlemsi lezyonlar** oluşturmaya eğilimli **fibroinflamatuvar** bir hastalıktır.
- Hemen her organ sistemini tutabilir. Ancak **beyin parankimi, kemik iliği, eklemler ve barsak mukozasını** tutması beklenmez.
- Hastalık en sık **orta yaş ve yaşlı erkeklerde** görülür.

Patoloji

- **Bu hastalığın tuttuğu tüm organlardaki temel patolojik özellikler;**
  - ✓ Yüksek oranda IgG4 (+) plazma hücresi içeren lenfoplazmositik infiltrasyon
  - ✓ "**Storiform**" adı verilen (sepet örgüsü benzeri) karakteristik fibrozis
  - ✓ Kan damarlarını hedef alma eğilimi (özellikle **venlerde obliteratif flebit**)
  - ✓ Tutulan bezin (lakrimal, tükürük ve pankreas) kanallarının etrafını çevrelemeye meyilli inflamasyon
  - ✓ Hafif-orta derecede **doku eozinofilisi**

Klinik bulgular

- IgG4 sistemik hastalığının **iki sık görülen karakteristiği**:

Klinik Bilimler 112. soru
Dahiliye Ders Notu 3. Fasikül Sayfa 384

IgG4 ilişkili hastalık tutulumları	
Orbita ve periorbital dokular	Göz kapağı ve periorbital ödem, orbital psödotümör, dakriyoadenit, dakriyosistit
Kulak, burun ve sinüsler	Allerjik fenomenler (bronşiyal astım, allerjik rinit, sinüzit), nazal obstrüksiyon, rinore, anosmi ve bazen kemik destrüksiyonu
Tükrük bezleri	Submandibular/parotis büyüme
Meninksler	Baş ağrısı, radikülopati, kraniyel sinir felci, dural kalınlaşma
Hipotalamus ve pitüiter bez	Pitüiter yetmezlik, santral diabetes insipidus, pitüiter stalkta kitle görünümü
Tiroid bezi	Riedel tiroiditi
Lenf nodları	Yaygın/lokal lenfadenopati
Akciğerler	Öksürük, hemoptizi, dispne, plevral efüzyon, inflamatuvar psödotümör, lokalize/diffüz interstisyel pnömoni, santral havayolu hastalığı, plevrit
Aorta	Aort diseksiyonu, periaortit, inflamatuvar abdominal aort anevrizması
Retroperiton	Bel ağrısı, alt karın bölgesinde ağrı, hidronefroz
Böbrekler	Tübülointerstisyel nefrit, membranöz nefropati, hipokomplementemi
Pankreas	Tip I otoimmün pankreatit, pankreasta kitle görüntüsü, obstrüktif sarılık
Safra yolları ve karaciğer	Obstrüktif sarılık, karın ağrısı, steatore, kilo kaybı, yeni başlayan diabetes mellitus, primer sklerozan kolanjiti taklit eden bulgular

Serolojik bulgular

- Hastaların çoğunluğunda serum IgG4 düzeyi yüksektir.
- Serum IgG4 düzeyi, hastalık aktivitesi ve tedavi gereksinimi ile iyi **korelasyon göstermez**.

Tedavi

- **Glukokortikoidler** birinci sıra tedavi seçeneğidirler.
- Sık nüks eden ya da steroide dirençli hastalarda **ritüksimab** ikinci sıra tedavi seçeneğidir.

GEBELİK - EMZİRME VE ROMATOLOJİ

Gebelik ve Emzirmede Kullanılabilen Romatolojik Ajanlar	Gebelik ve Emzirmede <u>KULLANILMAYAN</u> Romatolojik Ajanlar
• Hidroksiklorokin • Sulfasalazin • IVIG • Standart heparin, DMAH • NSAİİ • Prednizon, prednizolon • Azatioprin, 6-merkaptopürin • Siklosporin, takrolimus • Anti TNF ilaçlar • Kolşisin	• Metotreksat • Leflunamid • Siklofosfamid • Mikofenolat mofetil • Varfarin

İLGİLİ NOTLAR

IgG4 ilişkili hastalığın; belirttiğimiz 4 organ hariç neredeyse tüm organları tutabileceği (multisistemik tutulum), fibrozisle seyretmesi (retroperitoneal fibrozis, sert tiroid bezi [Riedel tiroidit]), hipofiz yetmezliği yapabilmesi gibi ipuçlarından yola çıkarak referansımız soruyu net olarak cevaplandırıyor.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 112

112. Otuz dokuz yaşındaki erkek hasta son 2 aydır çok su içme ve sık idrara çıkma şikâyetleriyle başvuruyor. Öyküsünden santral hipotiroidi ve retroperitoneal fibrozisi olduğu öğrenilen hastanın fizik muayenesinde tiroid bezi sert palpe ediliyor. Laboratuvar incelemelerinde açlık kan şekeri ve HbA1c seviyeleri normal, prolaktin düzeyi yüksek, FSH, LH ve testosteron düzeyleri düşük olarak ölçülüyor. Hipofiz bezi MR görüntülemesinde sellar yerleşimli kitle ve stalkta kalınlaşma saptanıyor.
Bu hasta için <u>en olası</u> tanı aşağıdakilerden hangisidir?

A) Pitüiter apopleksi
B) Empty sella sendromu
C) Kraniyofarenjiyom
D) İmmunoglobulin-G4 ilişkili hipofizit
E) Rathke kleft kisti

Doğru Cevap:D

Orta yaş erkek hasta, retroperitonunda fibrozisle beraber tiroid bezi sert (Riedel tiroiditi) palpe ediliyor. Dahası referansımızda bu hastalığın birçok doku ve organı tutabileceği bilgisi de yazıyor. Yani hastamızdaki hipofizer patolojiyi bir IgG4 ilişkili hastalık aydınlatacak.

MİKST KONNEKTİF DOKU HASTALIĞI

- SLE, polimiyozit ve skleroderma özelliklerini kısmen taşır.
- **Ribonükleoproteinlere (U1 RNP)** karşı yüksek ANA titresi saptanır (Anti-SM ve çift iplikli DNA antikorları içermez).

Klinik Bilimler 112. soru
Patoloji Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 039

IGG_4 İLE İLİŞKİLİ HASTALIK

- IgG4 üreten plazma hücreleri, fibrosis, obliteratif flebit ile karakterize bir hastalıktır.
- Birçok organ tutulabilir.
- Orta-ileri yaş **erkeklerde** daha sıktır.
- **Mikulicz sendromu, Riedel tiroiditi, idiopatik retroperitoneal fibrozis, otoimmün pankreatit tip 1, orbitanın inflamatuvar psödotümörü, primer sklerozan kolanjit** bu grup hastalıklardandır.
- Etyolojisi bilinmemektedir.
- Tedavide anti-B hücre ajanı olan rituximab kullanılır.

PRİMER İMMÜN YETMEZLİK SENDROMLARI

LENFOSİT MATÜRASYONUNDA DEFEKT OLAN İMMÜN YETMEZLİKLER

Ağır Kombine İmmün Yetmezlik Hastalığı

- **Otozomal resesif ve X'e bağlı** geçiş olabilir. Sıklıkla T hücre defekti ve buna sekonder gelişmiş hümoral defekt izlenir; sonuçta hastalar T ve B hücre fonksionlarında defekt ve lenfopeni ile karakterizedir. Timus hipoplaziktir. Lenf nodlarında germinal merkezler ve parakortikal T hücre alanları boştur.
- Candida, P.carinii, psödomonas, CMV ve varisella sık etkenlerdir. Etkilenen hastalar ilk 1 yıl içinde fırsatçı enfeksionlar nedeniyle ölür. Ayrıca **belirgin pamukçuk, diaper rush** ve gelişme geriliği vardır. Bazı bebeklerde doğumdan hemen sonra **morbiliform rush** oluşur. Kemik iliği transplantasyonu ve gen tedavisi ile tedavi edilirler.
- Vakaların yaklaşık **yarısı X'e bağlı geçer**. Bu hastalarda IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-11 ve IL-15 reseptörlerinde yer alan **ortak γ zincirinde mutasyon** izlenir. Bunların içinde **en önemlisi IL-7** sinyalindeki defekttir. Çünkü bu sitokin immatür T ve B hücrelerin uyarılması ve yaşaması için gereklidir.
- **Otozomal resesif** formdaki ağır kombine immün yetmezlik hastalarının (**Swiss type**) %50'sinde, eritrositler ve lenfositlerde **adenozin deaminaz (ADA)** enzimi yoktur. Bu yüzden lenfositlerde, deoksiadenozin ve deoksi-ATP metabolitleri gibi toksik maddeler birikir. T ve B hücre matürasyonu bozulur.

Bruton'un X'e Bağlı Agammaglobülinemisi

- 8-9 aylık çocuklarda tekrarlayan bakteriyel enfeksiyonlar (stafilokok, H.influenzae) ile başlayan; B hücre prekürsörlerinin yetersizliği ile karakterize bir hastalıktır.
- Temel defekt kemik iliğinde **pre-B lenfositlerden matür B hücresi oluşamamasıdır**.
- Bu dönüşümü sağlayan BTK geni **(Bruton tirozin kinaz)** eksiktir.
- Kemik iliğinde normal sayıda pre-B hücresi bulunur, fakat lenf nodu ve dalakta germinal merkezler yoktur ve plazma hücresi görülmez **(lenfoid hipoplazi).**
- Kemik iliğindeki pre-B hücrelerinin sitoplazma membranlarında immünglobülin bulunmaz, CD19 ise normal olarak bulunur.
- **Serumda Ig (tüm sınıflar) yoktur; fakat hücresel (T hücreleri) immün fonksiyon normaldir,** bunun sonucunda pek çok viral ve fungal enfeksiyon önlenir.
- Bakteriyel ajanlar (Özellikle Streptokok, Stafilokok, H.İnfluenzae), enterovirüsler, giardia, mikoplazma (artrit gelişimine neden olur) enfeksiyonları sıktır.
- Canlı aşı kontraendikedir.
- **Otoimmün hastalık riski artmıştır.**

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 112

112. Otuz dokuz yaşındaki erkek hasta son 2 aydır çok su içme ve sık idrara çıkma şikâyetleriyle başvuruyor. Öyküsünden santral hipotiroidi ve retroperitoneal fibrozisi olduğu öğrenilen hastanın fizik muayenesinde tiroid bezi sert palpe ediliyor. Laboratuvar incelemelerinde açlık kan şekeri ve HbA1c seviyeleri normal, prolaktin düzeyi yüksek, FSH, LH ve testosteron düzeyleri düşük olarak ölçülüyor. Hipofiz bezi MR görüntülemesinde sellar yerleşimli kitle ve stalkta kalınlaşma saptanıyor.
Bu hasta için <u>en olası</u> tanı aşağıdakilerden hangisidir?

A) Pitüiter apopleksi
B) Empty sella sendromu
C) Kraniyofarenjiyom
D) İmmunoglobulin-G4 ilişkili hipofizit
E) Rathke kleft kisti

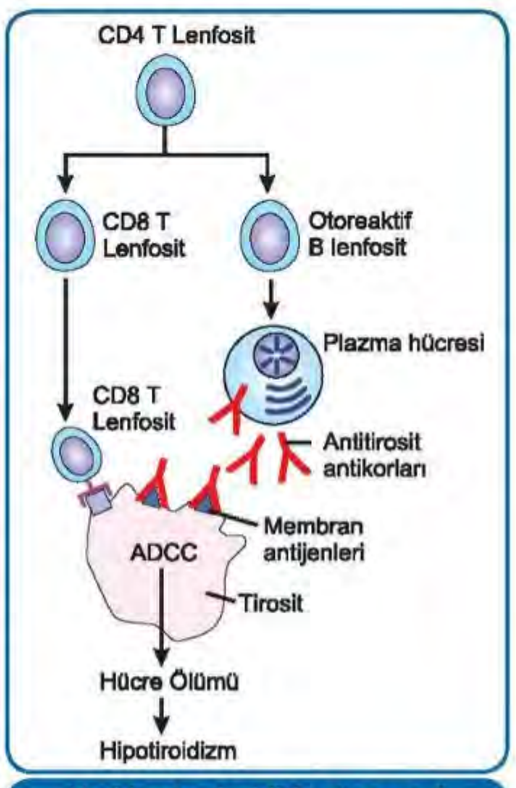
Doğru Cevap:D

Zaten cerrahlar tahta gibi sert der Riedele. Bu da ispatımız olsun :)

- **Klinik Özellikleri:**
  - Akut başlangıçlıdır.
  - Boyunda **ağrı** ve **şişlik** vardır (tiroid ağrısının en sık nedenidir.)
  - Ateş izlenir. Geçici hipertirodizm görülebilir.
  - Tiroid fonksiyon testleri diğer tiroiditlere benzer.
  - Lökositoz ve **sedimentasyon yüksekliği** görülür.
  - 6-8 hafta içerisinde ötiroid durum sağlanır, hastalığın kendisi iyileşir.

Kronik Lenfositik Tiroidit (Hashimoto Tiroiditi)

- Otoimmün bir hastalıktır.
- Patogenezde **TH1**, **CD8** ve **NK** lenfositler ile **plazma hücreleri**nin aktivasyonu vardır.
- Otoantikorlar **tiroid mikrozomlarına** (%95), **tiroglobuline** (%60) ve **TSH reseptörleri**ne karşı gelişir.
- Anti-TSH reseptör antikorları TSH reseptörlerini bloke ederek **hipotiroidizme** neden olur.
- Hashimato tiroiditinde diğer otoimmün hastalıkların görülme sıklığı artar.
- Sıklıkla 45-65 yaş arasındaki kadınlarda görülür.
- **İyot eksikliği olmayan bölgelerde** hipotiroidinin **en sık** primer nedenidir.
- İmmün regülasyon ile ilişkili **sitotoksik T lenfosit ilişkili antijen-4 (CTLA-4)** ve **protein tirozin fosfataz-22 (PTPN-22)** genlerinin mutasyonları bu hastalığa neden olabilir.
- Kronik lenfositik tiroidit (hashimoto) ve Graves hastalığında **interlökin-2 reseptör alfa zinciri** (IL2RA) mutasyonu görülebilir.
- **Morfoloji**
  - Diffüz ve simetrik olarak büyüme (guatrojenik hipotiroidizm) söz konusudur.
  - Mikroskopide parankimde **yaygın mononükleer inflamasyon** (lenfositler, plazma hücreleri ve **iyi gelişmiş germinal merkezler**) görülür.
  - Foliküller küçüktür ve **Hurthle hücreleri (Askanazi hücreleri, oksifilik hücre)** denen geniş eozinofilik, granüler sitoplazmalı hücrelerle döşelidir.
  - Kapsülü aşmayan bir **fibrozis** görülebilir.



Hashimato tiroiditi patogenezi
ADCC: antikor bağımlı hücresel sitotoksisite

Hurthle hücreleri onkositik metaplazi denilen değişime güzel bir örnektir. Onkositik metaplazide hücreler geniş pembe sitoplazmalı olurlar.
Bunun sebebi mitokondri sayısında artıştır.

- **Klinik Özellikler:**
  - **Ağrısız tiroid bezi büyümesi** ve **hipotiroidizm** ile karakterizedir.
  - Başlangıçta follikül epiteli yıkıma bağlı T3 ve T4 yüksek, TSH baskılanmıştır. Tirotoksikoz bulguları görülebilir.
  - Bu dönemde radyoaktif iyot uptake de azalmıştır.
  - Hipotiroidi geliştikçe T3 ve T4 düşer, TSH artar.

Klinik Bilimler 112. soru
Patoloji Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 299

Riedel Tiroiditi

- Tiroidde, çevre dokulara da ilerleyen fibrozis görülür.
- **Tiroid sert ve fiksedir. Sebebi bilinmemektedir.**
- **Retroperitonda, orbitada, mediastende** de tiroiddekine eşlik eden fibrozis görülebilir.
- **Sistemik otoimmün IgG4-ilişkili hastalığın** bulgusu olabilir.

- **IgG4 ile ilişkili hastalıklar:** Mikulicz sendromu, Riedel tiroiditi, idiopatik retroperitoneal fibrozis, otoimmün pankreatit tip 1, orbitanın inflamatuvar psödotümörü, primer sklerozan kolanjit bu grup hastalıklardandır.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 113

113. Hepsidin proteini ile ilgili aşağıdaki ifadelerden hangisi yanlıştır?

A) Ferroportin aracılığı ile eritrositlerden bağırsak lümenine demir atılımını artırır.
B) İnflamasyonda düzeyi artar.
C) HFE (hemokromatozis geni) mutasyonu serum seviyesini düşürür.
D) Makrofajlardan demir salınımını azaltır.
E) Eritroblastlardan salınan eritroferon hepsidin seviyesini azaltır.

Doğru Cevap: A

DERS NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

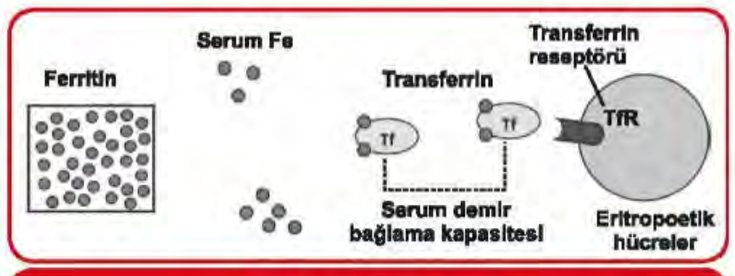
(Bu referanslar; soru kitabı Tüm Tus Soruları, Kamp notlarımız ya da non spesifik slaytlardan DEĞİL, sadece güncel ders notlarımızdan verilmiştir. Bu notları şubelerimizde kolayca edinip, referansları kontrol edebilirsiniz.)

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

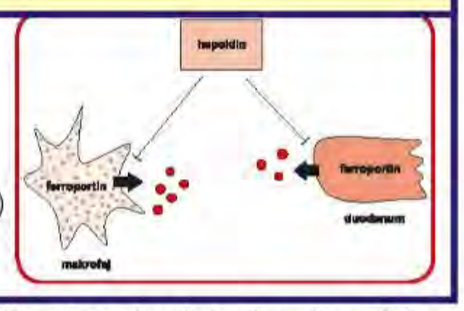


Demir metabolizması

  - Eritropoetik hücreler, transferrini (yani demiri) **transferrin reseptörleri** ile alır (transferrin reseptörü düzeyi demire olan ihtiyacı gösterir).

Klinik Bilimler 113. soru
Dahiliye Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 005

  - **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^{++}) tutulur ve üst GİS'ten emilimi kolaylaştırır. **Fitat, tannat, anti-asitler** ve **tetrasiklin** ile emilim azalır.
- ☑ Dünyada **en sık** görülen anemi, demir eksikliği anemisidir.
- ☑ **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

İLGİLİ NOTLAR

Yanlış olan seçeneği direkt tespit etmenize yardımcı olacak bilgi işte karşınızda..

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 113

113. Hepsidin proteini ile ilgili aşağıdaki ifadelerden hangisi yanlıştır?

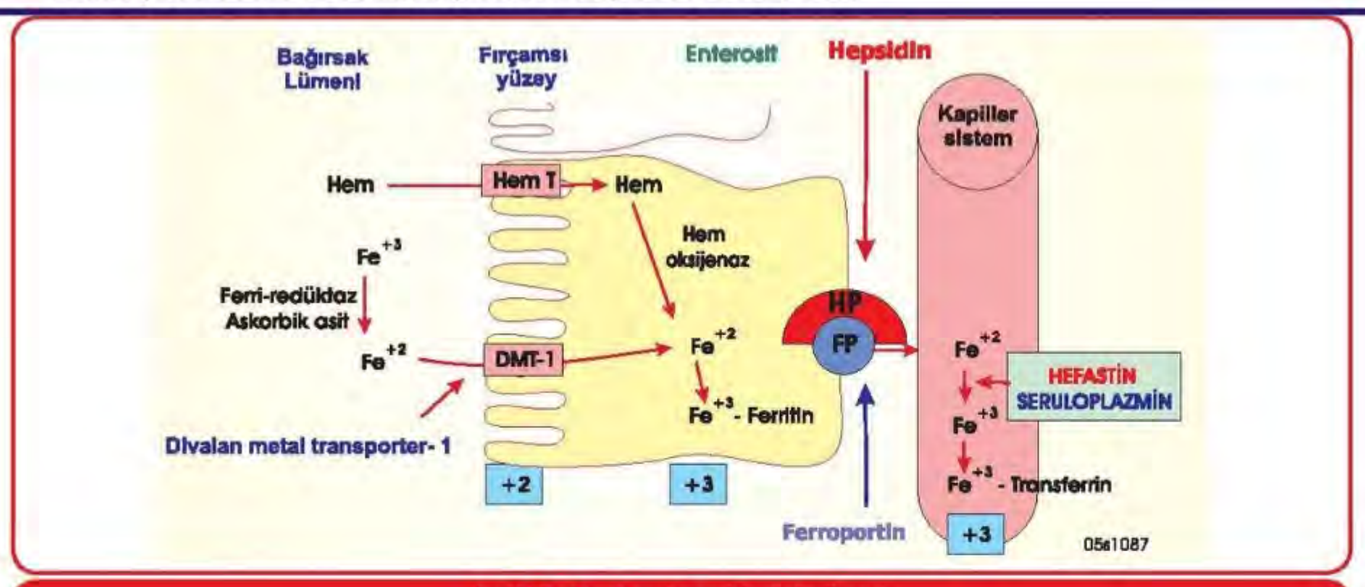
A) Ferroportin aracılığı ile eritrositlerden bağırsak lümenine demir atılımını artırır.
B) İnflamasyonda düzeyi artar.
C) HFE (hemokromatozis geni) mutasyonu serum seviyesini düşürür.
D) Makrofajlardan demir salınımını azaltır.
E) Eritroblastlardan salınan eritroferon hepsidin seviyesini azaltır.

Doğru Cevap: A

Klinik Bilimler 113. soru
Biyokimya Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 200

Hepsidin:

- ✓ Karaciğerde sentezlenen bir protein olup, **bağırsaklardan demir emilimini azaltır.**
- ✓ **Kanda demir arttığında, hepsidin artarak ferroportinin yıkımını hızlandırır.** Böylece **bağırsaklardan kana demir geçişi azalır.**
- ✓ **Eritropoetik** aktivite **artışı, hipoksi** ve **demir depolarının azalması hepsidin sentezini azaltır.**
- ✓ **Demir yüklenmesi** ve **inflamasyon**da ise **hepsidin sentezi** artar.



Şekil 5-36. Demir emiliminin özeti

ENZİMLER

GENEL BİLGİLER

- ✓ **Enzimler**, bir kimyasal **reaksiyonun hızını artıran, katalizledikleri reaksiyon sırasında tüketilmeyen protein** veya **RNA yapısında** moleküllerdir.

Tablo 5-10. Uluslararası enzim sınıflandırılması

Esas enzim sınıfı	Katalizlediği tepkime türü
1. Oksidoredüktazlar (Elektron taşınması ve oksido-redüksiyon tepkimeleri, hidrojen iyonu taşınması)	• Dehidrojenaz • Oksijenaz ✓ Monooksijenaz (Fenilalanin hidroksilaz, Sitokrom p450, 7-α hidroksilaz) ✓ Dioksijenaz (NO sentaz, Homojentisik asit oksidaz) • Oksidaz • Redüktaz • Katalaz • Peroksidaz
2. Transferazlar (Hidrojen dışındaki grupların transferinde görev alan enzimler)	• Kinaz • Transaminazlar • Transmetilaz
3. Hidrolazlar (C-C, C-O, C-N gibi kovalent bağları su katarak parçalayan enzimler)	• Lizozomal enzimler • Sindirim enzimleri • Arjinaz • Kolinesteraz
4. Liyazlar (C-C, C-O, C-N ve diğer kovalent bağları atom çıkarak kalize eden ve çifte bağ oluşturan enzimler)	• Aldolaz • Dekarboksilaz • Fosfoenol pirüvat karboksikinaz • Enolaz • Fumaraz
5. İzomerazlar (Molekül içi yapısal ve geometrik değişiklikleri katalize eden enzimler)	• Mutaz • Rasemaz • Epimeraz
6. Ligazlar (İki molekülü bir araya getirirken ATP kullanan enzimler)	• Karboksilaz • Sentetaz • Süksinat tiyokinaz (Süksinil-KoA sentetaz)

Yanlış olan seçeneği direkt tespit etmenize yardımcı olacak bilgi işte karşınızda..

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 113

113. Hepsidin proteini ile ilgili aşağıdaki ifadelerden hangisi yanlıştır?

A) Ferroportin aracılığı ile eritrositlerden bağırsak lümenine demir atılımını artırır.
B) İnflamasyonda düzeyi artar.
C) HFE (hemokromatozis geni) mutasyonu serum seviyesini düşürür.
D) Makrofajlardan demir salınımını azaltır.
E) Eritroblastlardan salınan eritroferon hepsidin seviyesini azaltır.

Doğru Cevap: A

Yanlış olan seçeneği direkt tespit etmenize yardımcı olacak bilgi işte karşınızda..

Kronik hastalık anemisi (Enflamasyon Anemisi)

Klinik Bilimler 113. soru
Pediatri Ders Notu 3. Fasikül Sayfa 501

- 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.
- Hemoglobin düzeyi genellikle 6-9 gr/dL arasındadır.
- Etyolojide kronik infeksiyonlar (Tüberküloz, osteomyelit), bronşiektazi, romatoid artrit, ülseratif kolit ve Crohn hastalığı ile böbrek hastalıkları yer alır.

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)

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 113

113. Hepsidin proteini ile ilgili aşağıdaki ifadelerden hangisi yanlıştır?

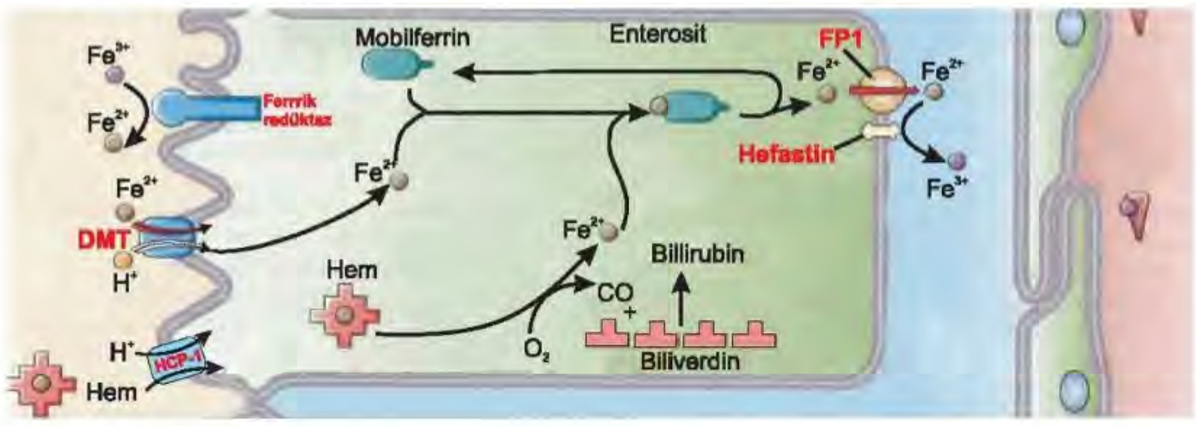
A) Ferroportin aracılığı ile eritrositlerden bağırsak lümenine demir atılımını artırır.
B) İnflamasyonda düzeyi artar.
C) HFE (hemokromatozis geni) mutasyonu serum seviyesini düşürür.
D) Makrofajlardan demir salınımını azaltır.
E) Eritroblastlardan salınan eritroferon hepsidin seviyesini azaltır.

Doğru Cevap: A

Ferroportinin ferröz demiri enterositten kana taşıdığı ve hepsidinin bu taşınmayı bloke ettiği belirtilmiştir.

- ✓ **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

Klinik Bilimler 113. soru
Fizyoloji, Histoloji, Emriyoloji Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 103



- ✓ 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;
  - ✓ Kolon **muskularis eksterna**sının dış **longitudinal** tabakası, **tenya koli** adlı üç adet kalın uzunlamasına bant oluşturur ve bu serozal yüzeyde görülür.
  - ✓ **Tenya koli**ler arasında **Haustura koli** adlı kabarıklıklar izlenir.
  - ✓ 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.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 113

113. Hepsidin proteini ile ilgili aşağıdaki ifadelerden hangisi <u>yanlıştır</u>?

A) Ferroportin aracılığı ile eritrositlerden bağırsak lümenine demir atılımını artırır.
B) İnflamasyonda düzeyi artar.
C) HFE (hemokromatozis geni) mutasyonu serum seviyesini düşürür.
D) Makrofajlardan demir salınımını azaltır.
E) Eritroblastlardan salınan eritroferon hepsidin seviyesini azaltır.

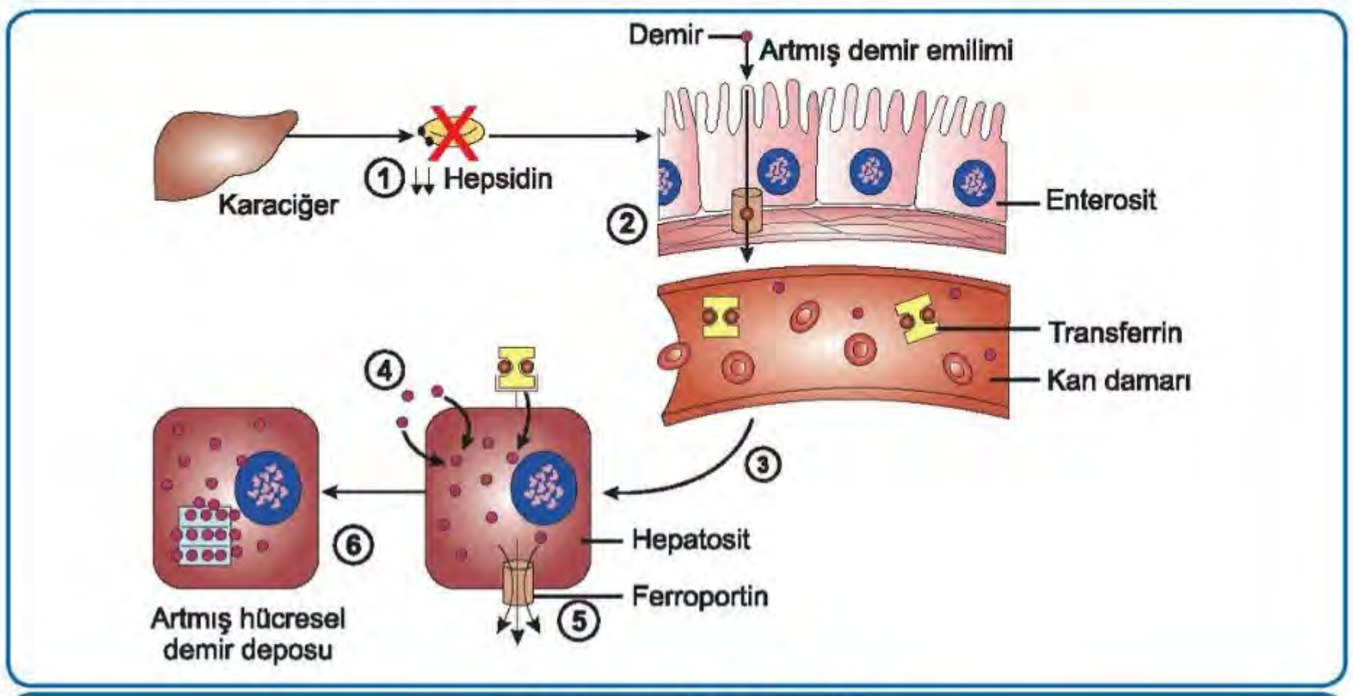
Doğru Cevap: A

METABOLİK KARACİĞER HASTALIKLARI

Hemokromatozis

- **Hemokromatozis** aşırı demir emilmesi, başta karaciğer ve pankreas olmak üzere kalp, eklem ve endokrin organlarda pigment birikmesi ile karakterizedir. Genetik geçişli ise **herediter hemokromatozis**, parenteral demir kullanımına veya diğer nedenlere bağlı demir birikirse **sekonder hemokromatozis** olarak adlandırılır.
- **HAMP, HJV (hemojuvelin), TFR2 (transferrin reseptör 2), ve HFE** genetik hemokromatoziste bozuk genlerdir. HFE erişkin hemokromatoziste en çok bozulan gen iken, HJV juvenil hemokromatoziste bozuktur. Bu genlerin normal fonksiyonu **hepcidin** sentezini sağlamak ve fazla demirin emilimini engellemektir. Erişkin formunda

Klinik Bilimler 113. soru
Patoloji Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 218

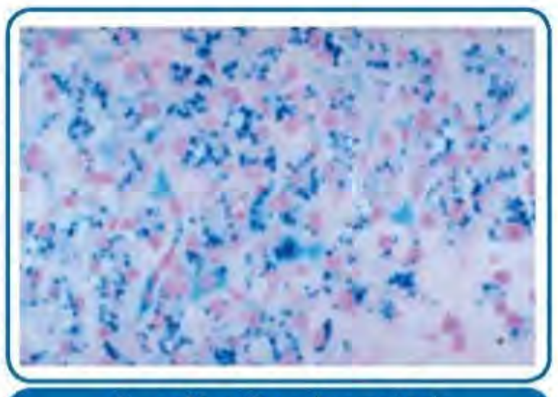


Hemokromatozis patogenezi

Demirin Toksik Etkisi Şu 3 Mekanizmaya Bağlanabilir

1. Demir katalizörlüğünde ortaya çıkan serbest oksijen radikallerinin hücre membranlarında yol açtığı lipid peroksidasyonu
2. Demirin direkt kollajen sentezini uyarması
3. DNA ile etkileşebilmesi (HCC oluşumuna da predispozisyon sağlar)

- **Sekonder hemokromatozisin (hemosiderozis)** sık nedenleri inefektif eritropoez, talasemi ve miyelodisplastik sendromdur.
- **En sık tuttuğu organ karaciğerdir**. Birikim karaciğerde **periportal hepatositlerde** başlar, zamanla tüm lobüle yayılır. Kupffer hücreleri ve safra epitelinde de pigment izlenir. Biriken pigment **hemosiderin**dir.
- Demir direkt hepatotoksiktir. Yavaş yavaş fibroz septalar gelişir. Sonuçta karaciğer de koyu renkte görünüm ve mikronodüler siroz izlenir.



Herediter Hemokromatozis

Resimden anlaşılacağı üzere hemakromatozis hastalarında hepsidin düzeyleri düşüktür. Bu nedenle demir emilimi yapan ferroportin pompası inhibe edilemez ve aşırı demir emilimi olur. İşte tam bu mekanizma ile A şıkkını direkt olarak yanlışlamış oluyoruz.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 114

114. Kırk beş yaşındaki erkek hasta son 6 aydır banyo yaptıktan sonra tüm vücutta yaygın kaşıntı ve hâlsizlik yakınmalarıyla başvuruyor. Öyküsünden herhangi bir hastalığı olmadığı ve alkol veya sigara tüketmediği öğreniliyor. Fizik muayenede kot kavsini 1 cm geçen dalak saptanıyor. Tam kan sayımında lökosit $12x10^9$/L, hemoglobin 18,9 g/dL ve trombosit $485x10^9$/L bulunuyor. Parmak ucundan yapılan kan yayması normal olarak değerlendiriliyor.
Bu hastanın tanı aşamasında aşağıdaki genetik tetkiklerden hangisi <u>öncelikle</u> istenmelidir?

A) JAK2 ekzon 12
B) t(9;22)
C) JAK2 V617F
D) Kalretikülin
E) MPL

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 114. soru
Dahiliye Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 037

POLİSİTEMİA VERA (PRİMER POLİSİTEMİ)

- ☑ Kan parsiyel oksijen basıncı belli bir seviyenin altına düştüğü zaman, **EPO** salınır. EPO, reseptörüne bağlanarak **JAK2 aktivasyonu** sağlar ve **eritrosit sentezi uyarılır.**
- ☑ **Polisitemi vera** (primer polisitemi)'da ise **JAK-2 V617F** aktive edici mutasyonu sonucu kemik iliğinde eritroid seri **EPO'dan bağımsız** kontrolsüzce aşırı çoğalır.
- ☑ Polisitemi varlığında öncelikle **eritropoetin** ölçülür; düşük ise primer, yüksek ise sekonder polisitemi düşünülür.



- ☑ **Klinik:**
  - En tipik semptom **sıcak su teması sonrası kaşıntıdır (aquapruritus).**
    - ✓ **Histamin** deşarjına bağlıdır.
    - ✓ Bu tablo **sadece primer polisitemide** görülür (altta yazan diğer bulgular ise tüm polisitemilerde olabilir)
  - **Plethore** sıktır.
  - **Viskozite artışına bağlı:** Baş ağrısı, kulak çınlaması, vertigo, görme bulanıklığı ve geçici iskemik atak gelişebilir.
  - Fizik muayenede **eritromelalji** (el ve ayaklarda ağrı, kızarıklık) görülebilir.
  - **Tromboza yatkınlık artmıştır.** En çok serebral, kardiyak ve mezenterik damarlarda gelişir. Özellikle hepatik ven trombozu (Budd Chiari sendromu) ile ilişkilidir.
  - **Sistolik hipertansiyon;** kan kitlesindeki artışa bağlıdır.
- ☑ **Laboratuvar:**
  - Eritrosit kitlesi, hemoglobin ve hematokrit **yüksektir.**
  - Demirin aşırı kullanılmasına bağlı **ferritin ve MCV düşüktür.**
  - Eritropoetin **düşüktür.**
  - JAK-2 gen mutasyonu **pozitiftir.**
  - Kan parsiyel oksijen basıncı **(PaO_2) normal**dir.
  - **Sedimentasyon** değeri **düşüktür** (Zeta potansiyelindeki artış nedeni ile eritrositler zor çöker).

Mikrositik Eritrositoz yapan 3 durum (MCV düşüklüğü ve eritrosit sayısında artış)

- Polisitemia vera (EPO düşük)
- Talasemi traitler (Hb düşük)
- Hipoksik eritrositoz (PaO_2 düşük)

- ☑ **Tanı:**

Polisitemia Vera Tanı Kriterleri (ICC-2022)	
Major Kritlerler	**Minor Kriter**
• Hb erkekte > 16,5 gr/dl, kadında > 16 gr/dl (Htc erkekte > %49, kadında > %48 olması) veya kırmızı kan hücresi kütlesinde artış (normal değerin %25'inden fazla artış) • Yaşa göre hipersellüler ve üç serinin miyeloproliferasyonu ile karakterize kemik iliği • JAK2 V617F veya JAK2 ekzon 12 mutasyonunun varlığı	• Eritropoetin düzeyinin düşük olması
Tanı için 3 majör kriterin tamamı veya ilk 2 major kriter ile minör kriterin varlığı gerekir.	

İLGİLİ NOTLAR

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 115

115. Aşağıdakilerden hangisi meme kanseri tedavisinde kullanılan ve HER-2 (c-erbB2) reseptörünü hedef alan ilaçlardan biri <u>değildir</u>?

A) Lapatinib
B) Erlotinib
C) Pertuzumab
D) Trastuzumab
E) Neratinib

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.)

Antineoplastikler – Toksik etki – Antidot/Tedavi

- Siklofosfamid (hemorajik sistit) → **Mesna**
- Sisplatin (nefrotoksisite) → **Amifostin**
- Metotreksat
  - Hızlı bölünen hücre toksisitesi → **Folinik asit**
  - Renal tübüllerde kristalizasyon → **Glukarpidaz**
- Antrasiklin (kardiyotoksisite) → **Deksrazoksan**
- Dosetaksel (sıvı retansiyonu, alerji) → **Steroid**
- İrinotekan (akut kolinerjik sendrom) → **Atropin**

L-Asparajinaz

- Sadece ALL tedavisinde kullanılır.
- Asparajin içeren proteinleri yıkar.
- Asparajin içeren önemli proteinlerimiz; fibrinojen, insülin ve pankreatik enzimlerdir.
- Bu nedenle yan etki olarak; hiperglisemi, pankreatit ve kanama/tromboz yapabilir.

HEDEFE YÖNELİK TEDAVİLER

☑ **Genel bilgiler**

- Bir hücrenin bölünmesi için; büyüme faktörü, reseptörüne bağlanır. Reseptörün altında yer alan tirozin kinaz sinyal üretir. Üretilen sinyal, çekirdeğe ulaşır ve hücre bölünür.
- Hedefe yönelik tedavide bu mekanizmalar inhibe edilmeye çalışılır:
  - ✓ **Monoklonal antikorlar (-mab)** → Büyüme faktörü veya büyüme faktörü reseptörünü hedefler
  - ✓ **Tirozin kinaz inhibitörleri (-inib)** → Reseptörün altındaki tirozin kinaz enzimini hedefler

☑ **Tirozin Kinaz İnhibitörleri**

c KİT (+) tümörler

- GİST
- Sistemik mastositoz
- Seminom
- Disgerminom

- **İmatinib**
  - ✓ BCR-ABL ve c-kit tirozin kinazları inhibe eder.
  - ✓ **CD117 (c-kit) pozitif** gastrointestinal stromal tümörde ve **KML** tedavisinde kullanılmaktadır.
- **Sunitinib**
  - ✓ VEGFR tirozin kinazı inhibe eder.
  - ✓ **Renal hücreli karsinom**, gastrointestinal stromal tümör tedavisinde kullanılır.
- **Sorafenib**
  - ✓ VEGFR tirozin kinazı inhibe eder.
  - ✓ **Hepatosellüler kanser, tiroid kanseri tedavisinde** kullanılır.
- **Vemurafenib, Dabrafenib**
  - ✓ Bir serin – treonin kinaz olan **BRAF mutant formunu inhibe** eder.
  - ✓ BRAF V600E mutasyonu olan **metastatik malign melanom** tedavisinde kullanılır.
  - ✓ Ciltte **keratoakantom ve skuamöz hücreli kan**
  - ✓ Bu nedenle **MEK inhibitörleri (trametinib, cobi**
- **Erlotinib, Gefitinib, Afatinib, Osimertinib**
  - ✓ EGFR hedefli tirozin kinaz inhibitörleridir.
  - ✓ **Küçük hücreli dışı akciğer kanseri**nde kullanılırla
  - ✓ **T790M mutasyonu** varlığında sadece osimertinib etki gösterir.
- **Krizotinib**
  - ✓ **ALK** (anaplastik lenfoma kinaz) mutasyon varlığında **akciğer adenokarsinom** tedavisinde kullanılır.
- **Lapatinib**
  - ✓ **HER1 (ErbB1-EGFR) ve HER2 (ErbB2)** reseptörlerinin tirozin kinazını inhibe eder.
  - ✓ **HER2 pozitif** metastatik meme kanserinde kullanılır.

BRAF (+) tümörler

- Malign melanom
- Hairy cell lösemi
- Papiller tiroid kanseri
- Bazı kolon kanserleri

Klinik Bilimler 115. soru
Dahiliye Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 066

KHDAK yönetiminde bakılacak testler ve kullanılan ilaçlar

- **EGFR mutasyonu:** Erlotinib, gefitinib, afatinib, osimertinib, lazertinib
- **ALK mutasyonu:** Krizotinib, alektinib, seritinib, brigatinib, lorlatinib
- **ROS1 mutasyonu:** Krizotinib, seritinib
- **PD-L1 ekspresyonu:** İmmünoterapi

İLGİLİ NOTLAR

Erlotinib; HER2 değil, EGFR tirozin kinaz inhibitörüdür.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 115

115. Aşağıdakilerden hangisi meme kanseri tedavisinde kullanılan ve HER-2 (c-erbB2) reseptörünü hedef alan ilaçlardan biri <u>değildir</u>?

A) Lapatinib
B) Erlotinib
C) Pertuzumab
D) Trastuzumab
E) Neratinib

Doğru Cevap:B

Modern farmakolojide hedef odaklı tedaviler - 1: BÜYÜME FAKTÖRÜ VE RESEPTÖR İNHİBİTÖRLERİ		
Epidermal büyüme faktör reseptör (EGFR) inhibitörleri		
Oral Küçük Molekül EGFR Kinaz İnhibitörleri		
İlaç	**Tedavi amacı**	**Klinik farmakoloji ve notlar**
Erlotinib	• EGFR mutant (del exon 19;L858R) ileri evre KHDAK* (*non small cell Akciğer ca) • İleri evre pankreas kanserinde gemsitabin ile kombine	• Ciltte raş, stomatit, diyare, interstisyel akciğer hastalığı • CYP3A4 ile yıkılır • PPI ile kullanım biyoyararlanımını azaltır
Gefitinib	• EGFR mutant (del exon 19;L858R) ileri evre KHDAK(*non small cell Akciğer ca	• PPI ile biyoyararlanımı bozulmaz bunun dışında yan etkiler erlotinib ile benzer
Afatinib	• EGFR>HER2 irreversibl inhibitör • EGFR mutant (del exon 19;L858R) ileri evre KHDAK*	• Yan etkiler gefitinib ile benzer • Hepatotoksik olabilir • CYP3A4'den etkilenmez
Osimertinib	• Diğer EGFR kinaz inhibitörlerine dirençli ve T790M pozitif ileri evre KHDAK*	• Yan etkiler gefitinibe benzer ama daha azdır • QT'yi uzatabilir, AF, kardiyotoksisite
İntravenöz monoklonal EGFR antikorları		
Setuksimab (kimerik insan/fare IgG1)	• KRAS wild tip olan metastatik kolorektal kanserde kemoterapi ile kombine • Baş-boyun SCC'de **(skuamöz hücreli karsinom) radyasyon veya sisplatin ile kombine	• Ciltte raş, diyare, interstisyel akciğer hastalığı • Nadir: infüzyon reaksiyonu, kardiyopulmoner arrest, **hipomagnezemi**
Panitumumab (insan IgG2)	• KRAS wild tip olan metastatik kolorektal kanserde kemoterapi ile kombine	• Setuksimaba benzer yan etkiler
İnsan epidermal büyüme faktör reseptör-2 (HER2) inhibitörleri		
Oral küçük molekül HER2 kinaz inhibitörleri (EGFR inhibisyonu da yaparlar)		
Lapatinib	• HER2 pozitif meme kanserinde kapasitabin ile kombine • HER2 pozitif hormon reseptör pozitif meme kanserinde letrozol ile kombine	• Ciltte raş, diyare • Kardiyotoksik (trastızımabdan az), QT uzaması • CYP3A4 ile yıkılır
Neratinib	• EGFR ve HER2'nin irreversibl inhibitörü • HER2 pozitif meme kanserinde kemoterapiye ek	• Diyare majör yan etki 1/3 hastada grade 3-4 ciddi yan etki görülür
İntravenöz monoklonal HER2 inhibitörleri		
Trastuzumab (humanize IgG1)	• HER2 pozitif meme kanseri ve mide kanseri • Kemoterapi olarak taksan ile kombine edilmeli	• Konjestif kalp yetmezliği (<%5 LVEF azalma; <%1 semptomatik) doksorubisin ile kombinasyonda %20'ye kadar çıkabilir.
Pertuzumab (humanize IgG1)	• HER2 pozitif meme kanserinde trastuzumab ve taksan ile kombinasyon	• Trastuzumab ile farklı HER2 domainlerine etki eder ve diğer HER'ler ile dimerizasyonu önler
Platelet kaynaklı büyüme faktör reseptör (PDGFR) inhibitörleri		
Olaratumab (insan IgG1)	• Yumuşak doku sarkomunda doksorubisin ile kombine	• Nötropeni, trrombositopeni, aPTT artar, hipokalemi, hipofosfatemi

Klinik Bilimler 115. soru
Farmakoloji Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 397

Referansımız yanlış olan tüm seçenekleri **tek tek eletiyor!!!**

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 115

115. Aşağıdakilerden hangisi meme kanseri tedavisinde kullanılan ve HER-2 (c-erbB2) reseptörünü hedef alan ilaçlardan biri <u>değildir</u>?

A) Lapatinib
B) Erlotinib
C) Pertuzumab
D) Trastuzumab
E) Neratinib

Doğru Cevap:B

Yanlış olan seçenekleri eletmemiz dışında doğru olan seçeneği de bu şekilde göstermiş oluyoruz... Buyursunlar...

Klinik Bilimler 115. soru
Farmakoloji Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 397

Modern farmakolojide hedef odaklı tedaviler - 1: BÜYÜME FAKTÖRÜ VE RESEPTÖR İNHİBİTÖRLERİ		
Epidermal büyüme faktör reseptör (EGFR) inhibitörleri		
Oral Küçük Molekül EGFR Kinaz İnhibitörleri		
İlaç	**Tedavi amacı**	**Klinik farmakoloji ve notlar**
Erlotinib	• EGFR mutant (del exon 19;L858R) ileri evre KHDAK* (*non small cell Akciğer ca) • İleri evre pankreas kanserinde gemsitabin ile kombine	• Ciltte raş, stomatit, diyare, interstisyel akciğer hastalığı • CYP3A4 ile yıkılır • PPI ile kullanım biyoyararlanımını azaltır
Gefitinib	• EGFR mutant (del exon 19;L858R) ileri evre KHDAK(*non small cell Akciğer ca	• PPI ile biyoyararlanımı bozulmaz bunun dışında yan etkiler erlotinib ile benzer
Afatinib	• EGFR>HER2 irreversibl inhibitör • EGFR mutant (del exon 19;L858R) ileri evre KHDAK*	• Yan etkiler gefitinib ile benzer • Hepatotoksik olabilir • CYP3A4'den etkilenmez
Osimertinib	• Diğer EGFR kinaz inhibitörlerine dirençli ve T790M pozitif ileri evre KHDAK*	• Yan etkiler gefitinibe benzer ama daha azdır • QT'yi uzatabilir, AF, kardiyotoksisite
İntravenöz monoklonal EGFR antikorları		
Setuksimab (kimerik insan/ fare IgG1)	• KRAS wild tip olan metastatik kolorektal kanserde kemoterapi ile kombine • Baş-boyun SCC'de **(skuamöz hücreli karsinom) radyasyon veya sisplatin ile kombine	• Ciltte raş, diyare, interstisyel akciğer hastalığı • Nadir: infüzyon reaksiyonu, kardiyopulmoner arrest, **hipomagnezemi**
Panitumumab (insan IgG2)	• KRAS wild tip olan metastatik kolorektal kanserde kemoterapi ile kombine	• Setuksimaba benzer yan etkiler
Nesitumumab (insan IgG1)	• Metastatik KHDAK'*de kemoterapi ile kombine	• Setuksimaba benzer yan etkiler
İnsan epidermal büyüme faktör reseptör-2 (HER2) inhibitörleri		
Oral küçük molekül HER2 kinaz inhibitörleri (EGFR inhibisyonu da yaparlar)		
Lapatinib	• HER2 pozitif meme kanserinde kapasitabin ile kombine • HER2 pozitif hormon reseptör pozitif meme kanserinde letrozol ile kombine	• Ciltte raş, diyare • Kardiyotoksik (trastızımabdan az), QT uzaması • CYP3A4 ile yıkılır
Neratinib	• EGFR ve HER2'nin irreversibl inhibitörü • HER2 pozitif meme kanserinde kemoterapiye ek	• Diyare majör yan etki 1/3 hastada grade 3-4 ciddi yan etki görülür
İntravenöz monoklonal HER2 inhibitörleri		
Trastuzumab (humanize IgG1)	• HER2 pozitif meme kanseri ve mide kanseri • Kemoterapi olarak taksan ile kombine edilmeli	• Konjestif kalp yetmezliği (<%5 LVEF azalma; <%1 semptomatik) doksorubisin ile kombinasyonda %20'ye kadar çıkabilir.
Pertuzumab (humanize IgG1)	• HER2 pozitif meme kanserinde trastuzumab ve taksan ile kombinasyon	• Trastuzumab ile farklı HER2 domainlerine etki eder ve diğer HER'ler ile dimerizasyonu önler
Platelet kaynaklı büyüme faktör reseptör (PDGFR) inhibitörleri		
Olaratumab (insan IgG1)	• Yumuşak doku sarkomunda doksorubisin ile kombine	• Nötropeni, trrombositopeni, aPTT artar, hipokalemi, hipofosfatemi

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 116

116. Elli beş yaşındaki erkek hasta son üç aydır var olan ve tedricen artan mide bulantısı, karın ağrısı ve kilo kaybı yakınmalarıyla başvuruyor. Tetkiklerinde Hb 9,9 g/dL, AST 88 IU/L, ALT 132 IU/L, GGT 98 IU/L, ALP 146 IU/L, total bilirübin 3,8 mg/dL ve direkt bilirübin 2,1 mg/dL tespit ediliyor. Abdominal ultrasonografisinde pankreas başında 5 cm çapında solid lezyon saptanıyor.
Bu hastada aşağıdakilerden hangisinin etiyolojide rol oynaması <u>en az olasıdır</u>?

A) BRCA2 mutasyonu varlığı
B) ATM mutasyonu varlığı
C) Kronik pankreatit öyküsü
D) Kronik proton pompa inhibitörü kullanımı
E) Obezite

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.)

- ✓ **Glukokortikoidler** semptomları iyileştirir, pankreas boyutunu küçültür, histopatolojik düzelme sağlar. Steroid tedavisi kesildikten sonra **relaps sıktır.**
- ✓ **HISORt tanı kriterleri:** Histoloji, Görüntüleme, Seroloji, Diğer organ tutulumları, Steroid tedavisi ile pankreatik ve ekstrapankreatik bulguların düzelmesi

- **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 yardımcı olan test, **kist sıvısı CEA** düzeyidir.

Pankreas Kistleri		Amilaz	
		Düşük	Yüksek
Müsin ve CEA	Düşük	Seröz	Psödokist
	Yüksek	Müsinöz	IPMN
İPMN: intraduktal papiller müsinöz neoplazi			

Seröz kistik neoplazi	Müsinöz kistik neoplazi	İPMN
İleri yaş	Orta yaş	İleri yaş
K > E	K > E	E ≥ K
Mikrokistik lezyon (bal peteği görüntü), kalsifiye santral skar	İyi sınırlı, makrokistik lezyon	Pankreas kanalı dilate, ERCP'de papilladan mukus damlar (balık gözü)
KRAS(-), GNAS(-)	KRAS(+), GNAS(-)	KRAS(+), GNAS(+)
		remalign

Klinik Bilimler 116. soru
Dahiliye Ders Notu 3. Fasikül Sayfa 462

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

İLGİLİ NOTLAR

Seçeneklerdeki yanlış cevapları tek tek eletiyoruz.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 116

116. Elli beş yaşındaki erkek hasta son üç aydır var olan ve tedricen artan mide bulantısı, karın ağrısı ve kilo kaybı yakınmalarıyla başvuruyor. Tetkiklerinde Hb 9,9 g/dL, AST 88 IU/L, ALT 132 IU/L, GGT 98 IU/L, ALP 146 IU/L, total bilirübin 3,8 mg/dL ve direkt bilirübin 2,1 mg/dL tespit ediliyor. Abdominal ultrasonografisinde pankreas başında 5 cm çapında solid lezyon saptanıyor.
Bu hastada aşağıdakilerden hangisinin etiyolojide rol oynaması <u>en az olasıdır</u>?

A) BRCA2 mutasyonu varlığı
B) ATM mutasyonu varlığı
C) Kronik pankreatit öyküsü
D) Kronik proton pompa inhibitörü kullanımı
E) Obezite

Doğru Cevap:D

Cerrahi

Endikasyonlar

- ✓ **Ağrı (sürekli veya medikal tedaviye cevapsız): En sık cerrahi endikasyondur.**
- ✓ Koledok obstrüksiyonu
- ✓ Duodenum obstrüksiyonu
- ✓ Kolon obstrüksiyonu
- ✓ Pankreas kanseri şüphesi
- ✓ Splenik veya portal ven obstrüksiyonu + Portal HT
- ✓ Psödokist

Ameliyatlar

Drenaj ameliyatları

- ➢ **Ağrı palyasyonu için** en sık uygulanan ameliyatlardır. **Wirsung kanalı çapı 7 mm'den genişse yapılır**; %80 oranla ağrı palyasyonu sağlanır.
- ➢ **Lateral pankreatikojejunostomi (Puestow ameliyatı),** distal pankreatikojejunostomi, sfinkteroplasti bu amaçla yapılan ameliyatlardır.
- ➢ Pankreas kanalı genişlemeyen hastalarda **ağrıyı gidermek için en etkili tedavi total pankreatektomidir.**

Rezeksiyonlar

- ➢ Distal, subtotal (%50, 80-85, 95) ve total pankreatikoduodenektomi yapılabilir.

Transplantasyon

- ➢ Pankreatit için çok nadir kullanılır.

Klinik Bilimler 116. soru
Genel Cerrahi Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 400

RİSK FAKTÖRLERİ

- **Sigara pankreas kanseri için önemli bir risk faktörüdür.**
- **Tip 2 diyabet** pankreas kanseri gelişme riskini artırabilir.
- **Yeni başlayan diyabet veya diyabetli bir hastada insülin gereksiniminin aniden artması pankreas kanseri şüphesi uyandırmalıdır.**
- **Kronik pankreatitli** hastalarda pankreas kanseri gelişme riskinin 20 kata kadar arttığı gösterilmiştir.
- Diğer gastrointestinal kanserlerde olduğu gibi **yağdan zengin, sebze ve meyveden fakir diyetin** de artmış pankreas kanseri riski ile ilişkili olabilir.
- Aile öyküsü olanlarda, özellikle de iki veya daha fazla birinci derece akrabasında pankreas kanseri olanlarda, pankreas kanseri gelişme riski artmıştır.
- **Kahve ve alkol tüketimi** de olası bir risk faktörü olarak araştırılmış ancak kesin bir ilişki kurulamamıştır.
- **Erkekler**, 1.3:1 'lik bir oranla kadınlardan biraz daha fazla etkilenir.
- Pankreas kanseri riski **altıncı dekaddan sonra yaşla artar**. Ortalama tanı yaşı 72'dir.

GENETİK ÖZELLİKLERİ VE MOLEKÜLER BİYOLOJİSİ

- Pankreatik karsinogenez, onkogenler ve tümör süpresör genlerdeki çok sayıdaki mutasyonun birikimi ve büyüme faktörleri ile onların reseptörlerinin üretimindeki hatalarla ilişkilidir.
- Pankreas kanserlerinin çoğu üç veya daha fazla mutasyona sahiptir.
- **K-ras2 onkogeni, tümörlerin yaklaşık %95'inde bulunan** en sık mutasyona uğrayan gendir.
- **HER2/neu** onkogeni de pankreas kanserlerinde fazla eksprese olabilir.
- Ayrıca PDX1, p53, CDKN2A/p16, DPC4 (SMAD4), deubikuitinaz USP9X gibi tümör süpresör genlerinde delesyon ve/veya mutasyonlar olabilir.
- Pankreas kanserlerinin yaklaşık %10'unun genetik geçişli predispozisyonla ilişkili olduğu hesaplanmaktadır.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 116

116. Elli beş yaşındaki erkek hasta son üç aydır var olan ve tedricen artan mide bulantısı, karın ağrısı ve kilo kaybı yakınmalarıyla başvuruyor. Tetkiklerinde Hb 9,9 g/dL, AST 88 IU/L, ALT 132 IU/L, GGT 98 IU/L, ALP 146 IU/L, total bilirübin 3,8 mg/dL ve direkt bilirübin 2,1 mg/dL tespit ediliyor. Abdominal ultrasonografisinde pankreas başında 5 cm çapında solid lezyon saptanıyor.
Bu hastada aşağıdakilerden hangisinin etiyolojide rol oynaması <u>en az olasıdır</u>?

A) BRCA2 mutasyonu varlığı
B) ATM mutasyonu varlığı
C) Kronik pankreatit öyküsü
D) Kronik proton pompa inhibitörü kullanımı
E) Obezite

Doğru Cevap:D

Pankreas kanseri risk faktörleri ve genetik-moleküler ilişkilerini belirtmişiz... PPI kullanımı ile ilişkili bir bilgi geçmediği için bahsetmemişiz. Notumuzdaki bilgiler sorunun doğru cevabına yönlendirmektedir

Klinik Bilimler 116. soru
Genel Cerrahi Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 401

Herediter pankreas kanseri sendromları

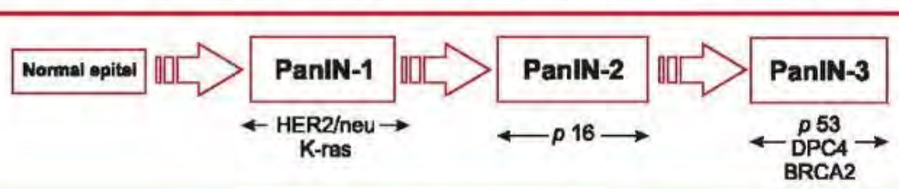
- Herediter non-polipozis kolon kanseri
- Familyal meme kanseri (BRCA-2 mutasyonu ile ilişkili)
- Peutz-Jeghers sendromu
- Ataksi telenjiektazi
- Familyal atipik multipl mol melanom sendromu
- Herediter pankreatit

Pankreas kanserinin gelişmesi ile ilişkili genetik risk faktörleri

Gen	İlişkili sendrom	Klinik özellik
PRSS1	Ailesel pankreatit	Mutasyonu ile kronik pankreatit ve yaşam boyu %40 pankreas kanser riski oluşur
STK11	Peutz-Jeghers sendromu	Mutasyonu ile pankreas kanseri riski >100 kat artar
CDKNA	Ailesel atipik mol ve multipl melanoma sendromu	Mutasyonu ile melanom riski artar; pankreas kanseri riski > 40 kat artar
CFTR	Kistik fibroz	Koyu sekresyonlar kronik pankreatite ve pankreas kanser riskinde 30 kat artışa neden olur
BRCA2	Herediter meme ve over kanseri	Mutasyonu ile meme ve over kanseri riski artar; pankreas kanseri riski 10 kat artar
MLH1	Lynch sendromu	Eşleşmeyen tamir geni mutasyonu ile kolon kanseri riski artar; pankreas kanseri riski 8 kat artar
APC	Ailesel adenomatöz polipozis	Mutasyonu ile polipozis koli ve kolon kanseri gelişir; pankreas kanser riski 4 kat artar

PATOLOJİ

- Pankreas kanserinin öncü lezyonu **pankreatik intraepitelyal neoplazi (PanIN)** olarak isimlendirilir.
- PanIN'in üç evresi tanımlanmıştır. Pankreas kanseri progresyon modelinde histolojik olarak normal duktal epitel, düşük grade PanIN'e ve yüksek grade PanIN'e, spesifik genetik değişikliklerin birikmesi ile ilişkili olarak ilerler.
- **Erken değişiklikler; HER2/neu ve K-ras mutasyonları ile**, orta aşamadaki değişiklikler p16 mutasyonları ile, in situ veya erken invaziv kanserle ilişkili değişiklikler **p53, BRCA2 ve DPC4** mutasyonları ile ilişkilidir.



Pankreas kanseri gelişme genetiği

- **Pankreas adenokanserlerinin kabaca üçte ikisi** (yaklaşık %70'i) **pankreas başı veya unsinat prosesten gelişir;** %15'i gövde, %10'u kuyruk yerleşimli olup, kalanları da bezde yaygın tutulum gösterir.
- Pankreas adenokanserleri, tanı konduğunda **genellikle 3 cm'den büyüktür** ve sıklıkla **hem nodal hem de uzak metastaz** bulunur. **Gövde ve kuyruk yerleşimli tümörler tanı anında daha büyüktür ve bu nedenle rezeksiyon şansı daha azdır.**
- Tüm pankreas neoplazmlarının yaklaşık %70-80'inini duktal adenokanserler ve varyantları oluşturur.

SEMPTOM VE BULGULAR

- Pankreasın karın içindeki derin yerleşimi, pankreas kanserlerinin erken semptomlarının belirsiz olmasına ve tipik semptomları oluşturmadan önce uzun süre sessiz kalmasına ve fazlaca ilerlemesine neden olur.
- Hastaların çoğu sarılık, kilo kaybı ve ağrıyla başvurur.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 116

116. Elli beş yaşındaki erkek hasta son üç aydır var olan ve tedricen artan mide bulantısı, karın ağrısı ve kilo kaybı yakınmalarıyla başvuruyor. Tetkiklerinde Hb 9,9 g/dL, AST 88 IU/L, ALT 132 IU/L, GGT 98 IU/L, ALP 146 IU/L, total bilirübin 3,8 mg/dL ve direkt bilirübin 2,1 mg/dL tespit ediliyor. Abdominal ultrasonografisinde pankreas başında 5 cm çapında solid lezyon saptanıyor.
Bu hastada aşağıdakilerden hangisinin etiyolojide rol oynaması <u>en az olasıdır</u>?

A) BRCA2 mutasyonu varlığı
B) ATM mutasyonu varlığı
C) Kronik pankreatit öyküsü
D) Kronik proton pompa inhibitörü kullanımı
E) Obezite

Doğru Cevap:D

- **Otoimmün pankreatit tip 3,** ileri evre malignitelerin tedavisinde kullanılan **immün kontrol noktası inhibitör tedavisine bağlı olarak gelişen** nadir bir immün ilişkili advers olaydır. Tip 3 AIP, kombinasyon kontrol noktası inhibitör tedavisi ile tekli tedaviye kıyasla daha sık görülür ve olguların çoğunda semptomlar hafif seyreder. Tip 3 otoimmün pankreatitin histolojisi net değildir, çünkü hastaların çoğuna görüntüleme incelemeleri ve anormal pankreas enzimleri temelinde tanı konulmakta olup, immün kontrol noktası inhibitörlerinin **kesilmesiyle durum gerilemektedir.**
- Otoimmün pankreatit, görüntülemede pankreas başında **kitle lezyonu** şeklinde görüldüğü için **pankreas karsinomunu taklit edebilir.** Steroid tedavisine cevap veren otoimmün pankreatit, bu yönüyle neoplaziden ayrılabilir.

- **IgG4 ile ilişkili hastalıklar:** Mikulicz sendromu, Riedel tiroiditi, idiopatik retroperitoneal fibrozis, otoimmün pankreatit tip 1, orbitanın inflamatuvar psödotümörü, primer sklerozan kolanjit bu grup hastalıklardandır.

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 yerleşirler. (Ackerman patoloji ve genel cerrahide en sık pankreas başında görüldüğü yazmaktadır). **Kadın**da daha fazla görülür ve **6-7. dekad**da ortaya çıkarlar. Ağrı ile prezente olurlar. **Daima benigndirler**. Bu kistlerde **VHL gen mutasyonu** en sık rastlanan gen anomalisidir. Glikojenden zengin küboidal hücreler içerirler. Radyolojik olarak **santral skar** içerir.
- **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**, BRAF, KRAS, TP53, SMAD4 ve RNF43 mutasyonu içerebilirler. **Premalignlerdir**. IPMN olgularının %80'inde onkojenik KRAS mutasyonu görülür.

Klinik Bilimler 116. soru
Patoloji Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 231

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

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 116

116. Elli beş yaşındaki erkek hasta son üç aydır var olan ve tedricen artan mide bulantısı, karın ağrısı ve kilo kaybı yakınmalarıyla başvuruyor. Tetkiklerinde Hb 9,9 g/dL, AST 88 IU/L, ALT 132 IU/L, GGT 98 IU/L, ALP 146 IU/L, total bilirübin 3,8 mg/dL ve direkt bilirübin 2,1 mg/dL tespit ediliyor. Abdominal ultrasonografisinde pankreas başında 5 cm çapında solid lezyon saptanıyor.
Bu hastada aşağıdakilerden hangisinin etiyolojide rol oynaması <u>en az olasıdır</u>?

A) BRCA2 mutasyonu varlığı
B) ATM mutasyonu varlığı
C) Kronik pankreatit öyküsü
D) Kronik proton pompa inhibitörü kullanımı
E) Obezite

Doğru Cevap:D

232 Klinik Bilimler 116. soru
Patoloji Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 232

- **SMAD** (Kromozom 18q), **GNAS, RNF43** mutasyonu
- 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)

Morfolojik ve Klinik Özellikler:

- **Duktus epitelinden** köken alır **(en sık duktal adenokarsinom).**
- Desmoplastik stroma içermesi sık görülen bir durumdur.
- **En çok pankreas başında,** sonra sırasıyla diffüz olarak, gövde ve kuyruktan ortaya çıkarlar. Erken dönemde dahi geniş bölgesel invazyon ve lenfatik metastazlar yapar.
- **Daha az görülen pankreas kanserleri adenoskuamöz kanser, kolloid kanser, hepatoid kanser, medüller kanser, taşlı-yüzük hücreli kanser, undiferansiye kanser ve osteoklast benzeri dev hücreli kanserdir.**
- Kısa sürede retroperitoneal yayılım, komşu damar ve sinirler, vertebra, dalak, adrenal, kolon invazyonu; peripankreatik, gastrik, mezenterik, omental ve portohepatik lenf metastazı oluşturur. Uzak metastaz ise sıklıkla akciğer ve kemikleredir.
- Pankreas gövde ve kuyruk karsinomları safra kanalında tıkanıklık yapmadıkları için genellikle uzun süre sessiz kalırlar.
- **Pankreas başında yerleşimli karsinomlar ise hızla duodenum ve safra kanalı invazyonu yaptıkları için daha erken bulgu verirler.** Ağrı, karaciğer metastazı özellikle gövde ve kuyruk tümörlerinin özelliğidir. Gezici tromboflebit (Trousseau bulgusu) görülür. Hastaların serumlarında **CEA** ve **CA19-9** artışı saptanabilir. Özellikle BT ve USG tanıda yardımcıdır.

PANKREASIN DİĞER TÜMÖRLERİ

- **Asinik hücreli kanser:**
  - Tripsin ve lipaz sentezler. Bu enzimlerin sistemik dolaşıma salınması **metastatik yağ nekrozu**na neden olur.
  - Asiner hücreli karsinomlar, WNT sinyal yolunda aktivasyon ile sonuçlanan APC tümör supresör gen fonksiyonlarının kaybı ya da beta-katenini kodlayan CTNNB1 geninde aktivatör nokta mutasyonları sonucu meydana gelir.
- **Pankreatoblastoma:**
  - **1-15 yaş çocukları** etkiler. Asiner hücreler ve skuamöz hücrelerin bir arada olması tipiktir. **Maligndir**.
  - Sıklıkla WNT sinyal yolunu aktive eden mutasyonlarla ilişkilidir.

ENDOKRİN PANKREAS

DİABETES MELLİTUS

- Hiperglisemi ile seyreden bir grup hastalıktır.
- Primer olanlarda insülin üretimi ya da etkinliği bozuktur.
- Sekonder diyabet ise pankreatit, tümör, hemokromatoz, ilaçlar, pankreasın çıkarılması ya da anti-insülin etkili hormonal endokrinopatilerde görülür. 1997 yılında yapılan yeni sınıflamada ise primer ve sekonder ayrımı yapılmaz.
- **Tip I DM**: **İnsulin bağımlı DM**, juvenil tip DM. Tüm vakaların %10-20'sidir.
- **Tip II DM: İnsüline bağlımlı olmayan** DM, erişkin tip DM (olguların %80'i)
- **Diğer sebepler:** Yukarıda sayılan tüm sekonder sebepler. Ayrıca β hücre fonksiyonuna etkili genetik defektler; en önemli örneği: gençlerde görülen matürity-onset DM –MODY.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 117

117.Aşağıdaki klinik bulgulardan hangisinin makrofaj aktivasyon sendromunda (MAS) görülmesi en az olasıdır?

A) Trombositopeni
B) Nötrofili
C) Koagülopati
D) Hiperferritinemi
E) Hemofagositoz

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.)

NORMAL LENF NODU

- **Folikül**
  - Mantle zone çevresi marjinal zone (Matür B lenfosit)
  - Germinal merkez çevresi mantle zone (Naif B lenfosit içerir)
  - Germinal merkez (Ağırlıklı olarak B lenfosit içerir)
    - Foliküler B blast
    - Sentroblast
    - Sentrosit
    - Tingible body makrofaj
    - Dendritik hücreler
- **Parakorteks (ağırlıklı olarak T lenfosit içerir)**
- **Sinüs**

LENFADENOPATİLER

Reaktif Lenfadenitler		
Lenf düğümlerinin malignite dışı bir neden ile büyümesini tanımlar.		
Akut non-spesifik lenfadenitler		
- Lenf nodunun akut enfeksiyon nedenli büyümesini tanımlar, en sık servikal lenf nodlarında izlenir. - Sıklıkla yüksek mitoz içeren büyük germinal merkezler ile karakterizedir.		
Kronik non-spesifik lenfadenitler		
Foliküler hiperplazi	• Folikül merkezindeki B lenfositlerin sayıca artışı; foliküllerin büyümesi; nükleer debrileri fagosite eden tingible body makrofajlar • Humoral immünitede artışa karşılık gelir • Lenf nodunun yapısı korunmuştur. • Lenfoid foliküllerde boyut ve şekil farklılıkları izlenir. • Folikül merkezlerinde bol mitoz, tingible body makrofajlar, karanlık ve açık alanlar izlenir.	• Bakteriyel enfeksiyonun drene olduğu lenf düğümü • Erken dönem (generalize lenfadenopati aşamasında) AIDS • Toksoplazmosis • Romatoid artrit, SLE • Marjinal zon B hücre hiperplazisi; AIDS ve toksoplazmosis'de izlenir.
Parakortikal lenfoid hiperplazi	• Parakortikal T lenfositlerin sayıca artışı ve bu bölgelerin genişlemesi; • Hücresel immüniteye karşılık gelir.	• Akut viral enfeksiyonlar ve aşılar • Dilantin ve fenitoin gibi ilaçların kullanımında
Sinüzal histiyositozis	• Lenf düğümünün sinüslerinde genişleme ve makrofajlarla	• Kanserlerin drene olduğu lenf düğümlerinde izlenir;

Klinik Bilimler 117. soru
Patoloji Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 157

Hemofagositik Lenfohistiyositosis (HLH)
• Viral enfeksiyon veya diğer proinflamatuar durumlar sonucu tetiklenen; vücuttaki tüm makrofajların aktive olduğu, kan hücrelerinin fagositozu sonucu sitopenilerin görüldüğü, sistemik inflamasyon ve organ disfonksiyonu semptomları ile karakterize bir klinik tablodur. • Kalıtımsal bozuklukların rolü önemlidir ve bu bozukluklar esas olarak CD8 ve NK hücrelerin sitolitik fonksiyonlarını bozar. Bunun sonucunda hedef (ör: virüs ile enfekte hücre) öldürülemez ve IFN gamma gibi makrofajları aktive eden sitokinler daha uzun süre salınır. Bu süreçle birlikte aktive olan makrofajlar, TNF alfa ve IL-6 gibi proinflamatuar sitokinler salgılayarak sepsis ve sistemik inflamatuar yanıt sendromu benzeri bir klinik tabloya neden olurlar. • **Hemofagositik sendromun tetiklenmesi;** a) **Perforin'i** kodlayan PRF1 geninde mutasyon: İnfant ve küçük çocukluk döneminde en sık neden budur. Böylece çocukluk çağındaki viral enfeksiyonlar HLH'ye neden olabilir. b) SLAM ilişkili protein (SAP)'ı kodlayan gende mutasyon: Büyük erkek çocuklarında EBV enfeksiyonu sonucu HLH gelişir. c) Romatolojik hastalıklar gibi sistemik inflamatuar durumlar d) Periferik T hücreli lenfomalar • Nedenin bağımsız olarak HLH'de tipik olarak; ateş, splenomegali ve pansitopeni görülür. Ağır olgularda DIK ve organ yetmezliği eklenebilir. Kemik iliği incelemesinde fagosite edilmiş eritrositler, plateletler ve diğer çekirdekli hücreler izlenebilir. Laboratuarda; çok yüksek ferritin, hipertrigliseridemi, soluble IL-2 reseptörü düzeyinde artış, dolaşan NK ve sitotoksik T lenfosit sayısında azalma olması tipiktir. • Her ne kadar tedavi altta yatan hastalığa bağlı olsa da prognoz genellikle kötüdür. Kök hücre nakli ise küratiftir.

İLGİLİ NOTLAR

Referansımızda sitopenilerin görüldüğü bilgisi var. Dolayısı ile nötrofili beklenmez, çünkü lökopeni olur.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 117

117.Aşağıdaki klinik bulgulardan hangisinin makrofaj aktivasyon sendromunda (MAS) görülmesi en az olasıdır?

A) Trombositopeni
B) Nötrofili
C) Koagülopati
D) Hiperferritinemi
E) Hemofagositoz

Doğru Cevap:B

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.

Klinik Bilimler 117. soru
Pediatri Ders Notu 3. Fasikül Sayfa 594

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 × 10^3/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

- Juvenil ankilozan spondilit
- İnflamatuvar bağırsak hastalıkları
- Psöryatik artrit
- Reaktif artrit (üretrit, iridosiklit ve mukokütanöz lezyonlarla ilişkili)

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 118

118. Yirmi altı yaşındaki erkek hasta sağ baldırda ağrı ve şişlik yakınmaları ile başvuruyor. Öyküsünden 2 yıl önce eritema nodozum ve 1 yıl önce üveit tanıları aldığı öğreniliyor. Hastanın 9 paket/yıl sigara kullanımı mecvut olup ek ilaç veya travma öyküsü olmadığı belirtiliyor. Annede FMF öyküsü olan hastanın fizik muayenesinde, sırtında akneiform lezyonlar, skrotumda skar izi görülüyor ve sağ baldırda homans testi pozitif bulunuyor.
Bu hasta için <u>en olası</u> tanı aşağıdakilerden hangisidir?

A) Sarkoidoz
B) Granulomatoz polianjitis
C) Behçet hastalığı
D) Poliarteritis nodoza
E) İnflamatuvar bağırsak hastalığı

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

KRİYOGLOBÜLİNEMİK VASKÜLİT

- ☑ **Kriyoglobülinler;** soğuk ortamda çöken, sıcak ortamda yeniden çözünebilir hale geçen immünglobülinlerdir.
- ☑ **Kriyoglobülinemik vaskülit**
  - Küçük damarları tutan bir immünkompleks vaskülitidir.
  - En sık nedeni **HCV enfeksiyonu**dur.
  - **Triadı**: Palpable purpura + artrit + glomerülonefrit (en sık **MPGN tip 1**).
  - Karaciğer enzim yüksekliği ve nöropati (mononöritis multipleks) görülebilir.
  - Hastaların büyük kısmında **RF pozitifliği** ve **hipokomplementemi** mevcuttur.
  - C4 düzeyi, C3 düzeyinden **daha düşüktür.**
  - HCV ilişkili kriyoglobinemik vaskülitte öncelikle **anti-HCV tedavisi** verilir.
  - Antiviral ilaç kulanılamayan, relaps veya ağır vakalarda ise **ritüksimab** kullanılır.

	Palpable purpura	Artrit	Nefrit
IgA vasküliti	+	+	IgA nefriti
Kriyoglobülinemik vaskülit	+	+	MPGN tip1

Virüs	Vaskülit	Glomerülonefrit
HBV	Poliarteritis nodosa	Membranöz GN
HCV	Kriyoglobülinemik vaskülit	MPGN tip 1

BEHÇET HASTALIĞI

- ☑ Behçet hastalığı **sistemik bir vaskülit**tir.
- ☑ **Her boyutta** (küçük-orta-büyük) ve **her damarda** (arter-ven) tutulum yapar (**değişken** damar vasküliti).
- ☑ Genellikle **20-30 yaşlarda** başlar.
- ☑ K/E oranı yaklaşık 1'dir. Ancak **erkeklerde** daha ağır tutulumlar görülür.
- ☑ Behçet hastalığı **HLA-B51** ile ilişkilidir.
- ☑ Enfeksiyöz ajanlar (özellikle streptokoklar) semptomları tetikleyebilir.

Klinik bulgular

- **Oral ülserler (tekrarlayan)**

Klinik Bilimler 118. soru
Dahiliye Ders Notu 3. Fasikül Sayfa 357

- **Genital ülserler (tekrarlayan)**
  - ✓ Oral ülserden daha az görülür ancak daha spesifiktir.
  - ✓ Oral ülsere göre **daha uzun** sürede iyileşir ve iyileşirken **skar bırakabilir**.
- **Cilt bulguları**
  - ✓ Folikülit, eritema nodozum, papülopüstüler lezyonlar, akneiform döküntüler
  - ✓ **Paterji fenomeni:**
    - ➢ Nonspesifik uyarılara karşı **hiperreaktivite** reaksiyonu olarak kabul edilir.
    - ➢ Cilde steril iğne batırılmasından 24-48 saat sonra **papül veya aseptik püstül** gelişmesi, testi pozitif kılar.
    - ➢ Paterji testi, Behçet hastalığı için **oldukça spesifiktir**.

Eritema nodosum ilişkili hastalıklar
- Behçet hastalığı
- Sarkoidoz
- İnflamatuvar bağırsak hastalığı

- **Göz tutulumu**
  - ✓ **Bilateral panüveit**, Behçet hastalığının en korkulan komplikasyonudur.
  - ✓ Tüm göz tabakaları tutulabilir.

Romatoloji ve üveit
- ✓ **Behçet hastalığı** → Bilateral panüveit
- ✓ **Ankilozan spondilit** → Unilateral anterior üveit

- **Artrit**
  - ✓ Genellikle noneroziftir, deformite beklenmez.
  - ✓ Mono/oligoartriküler ve asimetrik tutulum görülür (diz ve ayak bileğini sık tutar).

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 118

118. Yirmi altı yaşındaki erkek hasta sağ baldırda ağrı ve şişlik yakınmaları ile başvuruyor. Öyküsünden 2 yıl önce eritema nodozum ve 1 yıl önce üveit tanıları aldığı öğreniliyor. Hastanın 9 paket/yıl sigara kullanımı mecvut olup ek ilaç veya travma öyküsü olmadığı belirtiliyor. Annede FMF öyküsü olan hastanın fizik muayenesinde, sırtında akneiform lezyonlar, skrotumda skar izi görülüyor ve sağ baldırda homans testi pozitif bulunuyor.
Bu hasta için <u>en olası</u> tanı aşağıdakilerden hangisidir?

A) Sarkoidoz
B) Granulomatoz polianjitis
C) Behçet hastalığı
D) Poliarteritis nodoza
E) İnflamatuvar bağırsak hastalığı

Doğru Cevap:C

358 Klinik Bilimler 118. soru
Dahiliye Ders Notu 3. Fasikül Sayfa 358

- **Vasküler tutulum**
  - ✓ **Yüzeyel/derin ven trombozu** gelişebilir. **Tromboflebit** görülebilir. Ancak trombüsler damara sıkıca tutunduğu için **pulmoner emboli nadirdir**.
  - ✓ Süperior veya inferior vena kavada **tromboz** gelişebilir.
  - ✓ Arteriyel tutulum, venöz tutulumdan daha azdır. Arterlerde; oklüzyon, anevrizma, kanama vb görülebilir.
  - ✓ Pulmoner arter vasküliti;
    - ➢ Pulmoner arterde **anevrizmaya** yol açabilir.
    - ➢ Dispne, öksürük, hemoptizi vb ile klinik verebilir.
    - ➢ Mutlaka pulmoner emboli dışlanmalıdır. Şayet antikoagülan – trombolitik tedavi verilecek olursa ölümcül pulmoner hemoraji gelişebilir.
- **SSS tutulumu / Nörobehçet**
  - ✓ Parankimal tutulum (% 80): Sıklıkla **beyin sapı** tutulur.
  - ✓ Non-parankimal tutulum (% 20): Serebral sinüs ven trombozları sıktır.

(DİKKAT: Behçet hastalığında en sık SSS tutulumu pediatri kaynaklarında "dural sinüs trombozu"dur.)

- **GİS tutulumu**; Klinik ve kolonoskopik olarak Crohn hastalığını taklit eder. Sıklıkla ileoçekal bölgeyi tutar.
- **Diğer tutulumlar**; epididimoorşit, amiloidoz.

Tanı

Behçet Hastalığı İçin Uluslar arası Çalışma Grubu Sınıflandırma Kriterleri

Tekrarlayan oral ülser ve aşağıdaki bulgulardan en az ikisinin olması;
- Tekrarlayan genital ülser
- Göz tutulumu
- Deri lezyonları
- Paterji testi pozitifliği

Prognoz ve Tedavi

- Ataklar yıllar içinde seyrekleşebilir ve hastalık aktivitesi zaman geçtikçe **azalır**.
- Tedavide organ tutulumları belirleyicidir;
  - ✓ **Mukokutanöz lezyonlar**: Topikal steroid, apremilast
  - ✓ **Mukokutanöz lezyonlar + artrit:** Kolşisin
  - ✓ **Üveit / Nörobehçet:** Steroid, azatioprin, Anti TNF vb.
  - ✓ **Pulmoner arter vasküliti:** Siklofosfamid

(DİKKAT: Fitzpatrick's Dermatology'de bu kriterlere ek olarak "Merkezi sinir sistemi tutulumu ve Vasküler belirtiler" de yer almaktadır.)

SİSTEMİK LUPUS ERİTEMATOZUS

Genel bilgiler

- Sistemik lupus eritematozus (SLE), artmış otoantikor oluşumu ve dokularda immün kompleks depolanması ile karakterize, çok sayıda organ sistemini tutma potansiyeli olan bir bağ doku hastalığıdır.
- Sıklıkla **doğurganlık (15-44 yaş) çağındaki kadınlarda** görülür.
- Kadın/erkek oranı **8-10'dur.**

Risk faktörleri

- HLA ilişkili genler (HLA DR3)
- Kompleman eksikliği (C1q, C2, C4)
- Tip 1 IFN'da artma, IL-2'de azalma
- Çevresel faktörler (Ultraviyole ışınları, sigara kullanımı, silika maruziyeti)
- Kadın cinsiyet ve östrojen (oral kontraseptif kullanımı, gebelik ile risk artar)
- **XXY karyotipi** (Klinefelter sendromu) SLE gelişme riskini arttırır.

Klinik bulgular

Konstitüsyonel semptom/bulgular (%95): Halsizlik, keyifsizlik, ateş, anoreksi, kilo kaybı

Kas-iskelet sistem bulguları (%95)
- ✓ En sık **artralji / miyalji** görülür.
- ✓ Eklem tutulumu **simetrik** ve **poliartikülerdir**. Eroziv artrit ve eklemde deformite gelişmesi **beklenmez**.
- ✓ Bazı hastalarda yumuşak doku tutulumuna bağlı olarak (eklem destrüksiyonuna bağlı değil) gelişen ve el ile düzeltilebilen **Jaccoud artropatisi (yalancı deformite)** görülür.
- ✓ Miyozit/miyalji ve kas güçsüzlüğü eşlik edebilir.
- ✓ **Avasküler nekroz** gelişebilir (en sık femur başında görülür ve genellikle steroid kullanımı ile ilişkilidir).

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 118

118. Yirmi altı yaşındaki erkek hasta sağ baldırda ağrı ve şişlik yakınmaları ile başvuruyor. Öyküsünden 2 yıl önce eritema nodozum ve 1 yıl önce üveit tanıları aldığı öğreniliyor. Hastanın 9 paket/yıl sigara kullanımı mecvut olup ek ilaç veya travma öyküsü olmadığı belirtiliyor. Annede FMF öyküsü olan hastanın fizik muayenesinde, sırtında akneiform lezyonlar, skrotumda skar izi görülüyor ve sağ baldırda homans testi pozitif bulunuyor.
Bu hasta için <u>en olası</u> tanı aşağıdakilerden hangisidir?

A) Sarkoidoz
B) Granulomatoz polianjitis
C) Behçet hastalığı
D) Poliarteritis nodoza
E) İnflamatuvar bağırsak hastalığı

Doğru Cevap: C

MIS-C	KAWASAKİ HASTALIĞI
Ortalama yaş 8-12 yıl	Ortalama yaş <5 yıl
Ateş >24 saat	Ateş >5 gün
GİS semptomları yaygın (şiddetli karın ağrısı dahil) (%50-90)	GİS şikayetleri yaygın değil (~%20)
Miyokardit/miyokardiyal disfonksiyon (sol ventrikül disfonksiyonu)	Miyokardiyal fonksiyon normal/orta derecede azalmış
Koroner arter dilatasyonu veya anevrizmaları (%25-50)	Tedavi edilmezse yaygın koroner arter anormallikleri ve anevrizmaları
Hipotansiyon	Normal kan basıncı
Renal tutulum daha yaygın	Renal tutulum nadir
Proinflamatuar durum yaygın	Proinflamatuar durum yaygın
Lenfopeni yaygın	Lenfopeni yaygın değil
Trombositopeni	Trombositoz
Yüksek ferritin	Ferritin genellikle normal

Nelson Textbook of Pediatrics 22. edition, page 1546, table 208.4 kaynağından faydalanılmıştır.

Kawasaki hastalığının diğer bulguları

Kardiyovasküler sistem
- Koroner arter anevrizması ve trombozu
- Periferik arter anevrizması, periferik gangren, Raynaud fenomeni
- Miyokard infarktı
- Miyoperikardit
- Konjestif kalp yetersizliği

Solunum sistemi
- Pulmoner nodüller
- Peribronşiyal ve interstisyel infiltratlar

Gastrointestinal sistem
- Kusma, ishal, karın ağrısı
- Safra kesesi hidropsu, hepatik disfonksiyon
- Pankreatit, parotit

Santral sinir sistemi
- Aseptik menenjit, sensörinöral işitme kaybı, irritabilite, Fasiyal sinir paralizisi

Muskuloskeletal
- Artrit, artralji (<%10)

Genitoüriner
- Steril piyüri, meatit

Diğer
Anterior üveit, BCG aşı yerinde endürasyon, inguinal bölgede soyulan döküntü, Pro-BNP yüksekliği.

Diğer Vaskülitler	Önemli Özellikleri	Tanı Kriterleri
Takayasu Arteriti	- **Nabızsızlık** hastalığı - Ortalama tanı yaşı 13; K>E - Aort ve dallarını tutan **dev hücre** içeren **granülomatöz** vaskülit - Nonpesifik bulgularla (ateş, yorgunluk, miyalji, kilo kaybı) başlar. - **Hipertansiyon ve baş ağrısı** ek bulgulardır.	**Anjiyografik** (BT, MRI, konvansiyonel) bulgulara ek olarak aşağıdakilerden **en az 1 tanesi:** • Periferik arter nabızlarında azalma ve/veya ekstremitelerde kladikasyon • Kollar ve bacaklar arasındaki kan basıncı farkının >10 mmHg

Klinik Bilimler 118. soru
Pediatri Ders Notu 3. Fasikül Sayfa 605

Behçet Hastalığı	- Küçükten büyüğe **tüm çapta** damarları tutan vaskülit - Ortalama tanı yaşı 8-12 - E=K - HLAB5-51 ile ilişkili - **İlk bulgu oral ülserdir.** - En sık santral sinir sistemi komplikasyonu dural sinüs trombozudur. - **En ciddi** komplikasyonu **pulmoner anevrizmadır.**	12 ay içinde en az 3 kez **tekrarlayan oral ülserlere** ek olarak aşağıdaki kriterlerden **en az 2 tanesi:** - Tekrarlayan genital ülser - Göz lezyonları (anterior ya da posterior üveit ya da retinal vaskülit) - Deri lezyonları (eritema nodosum, psödofollikülit, papülopüstüler lezyonlar, steroid almayan postadölesan hastadaki akneiform nodüller) - Paterji testi

Behçet tanısında çocukluk çağında önerilen tanı kriterleri yukarıdakilerden daha iyi sonuç vermiştir. Herhangi üçünün varlığında tanı konulur: 1) rekküren oral aft 2) genital ülser 3) tipik cilt bulguları 4) tipik oküler bulgular 5) nörolojik tutulum 6) vasküler tutulum (tromboz, anevrizma).
Laboratuar bulguları tanısal değildir, ancak HLA-B5 veya HLA-B51 tanıyı destekler.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 119

119. Yetmiş beş yaşındaki erkek hasta son 2 haftadır olan şiddetli baş ağrısı, yüksek ateş, tek taraflı görme kaybı şikâyetleriyle başvuruyor. Öyküsünden hipertansiyon için rutin olarak ilaç kullandığı öğreniliyor. Fizik muayenesinde arteriyel kan basıncı 130/80 mmHg, nabız 106/dakika ve ritmik, vücut sıcaklığı 38,2 °C saptanıyor. Ayrıca sağ temporal arterde palpasyonla hassasiyet tespit edilen hastanın oftalmolojik incelemede optik diskin soluk ve ödemli olduğu gözleniyor. Eritrosit sedimentasyon hızı 110 mm/saat olan hastada kan ve idrar kültüründe üreme olmazken, akciğer grafisi, kraniyal bilgisayar tomografi ve kraniyal difüzyon manyetik rezonans görüntüleme sonuçları normal saptanıyor. Lomber ponksiyon yapılan hastada enfeksiyon lehine bulgu saptanmıyor. Transözofageal ekokardiyografi ile infektif endokardit ekarte ediliyor.
Bu hasta için <u>en olası</u> tanı aşağıdakilerden hangisidir?

A) Takayasu arteriti
B) Behçet hastalığı
C) Cogan sendromu
D) Poliarteritis nodoza
E) Dev hücreli arterit

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 119. soru
Dahiliye Ders Notu 3. Fasikül Sayfa 353

DEV HÜCRELİ ARTERİT (DHA) - TEMPORAL ARTERİT

- ☑ En sık görülen **primer** vaskülittir.
- ☑ **Büyük** çaplı damarları tutan **granülomatöz** bir vaskülittir.
- ☑ Genellikle **50 yaş üzerinde** ve **kadınlarda** görülür.
- ☑ Sıklıkla **karotis arter** ve **dallarını** tutar (en sık **temporal arter**)
- ☑ DHA; **baş/scalp ağrısı**, **çene kladikasyosu**, ateş, eritrosit sedimantasyon hızında yükselme ile ortaya çıkar.
- ☑ En korkulan komplikasyonu **oftalmik arter tutulumudur** (irreversible görme kaybı ile sonuçlanabilir).
- ☑ Serebrovasküler olaylar (vertigo, geçici iskemik atak, inme vb) ve büyük damar tutulumu bulguları (ekstremitelerde kladikasyo, tansiyon-nabız farkı vb) görülebilir.
- ☑ **Polimiyaljiya romatika** eşlik edebilir (%40-50).

Temporal Arterit Sınıflama Kriterleri

- Yaşın ≥ 50 olması
- Yeni başlayan lokalize baş ağrısı
- Temporal arterde anormallik (irregülarite, hassasiyet vb)
- Eritrosit sedimentasyon hızı ≥ 50 mm/saat
- Biyopside tipik bulguların saptanması

≥ 3 kriter tanı için yeterlidir

Polimiyaljiya Romatika

- DHA'ya en sık eşlik eden hastalıktır.
- Genellikle **50 yaş üzerinde** ve **kadınlarda** görülür.
- **Proksimal kas ağrısı** ile karakterizedir.
- Kas gücü kaybı **olmaz**.
- Sedimentasyon hızı ve CRP **belirgin** yüksektir.
- Kas enzimleri, EMG ve kas biyopsisi **normaldir**.
- **Düşük doz steroide** (10-20 mg/gün) dramatik yanıt verir.

Tanı

- Tanıda, **klinik bulgular** ve **temporal arter biyopsisi** kombine edilir.
- Görme bozukluğunun eşlik ettiği DHA şüphesinde tanı için **biyopsi beklenmez**. Derhal steroid verilmelidir (Steroid başlandıktan 14 güne kadar biyopsi alınabilir).
- **Doppler USG**'de arter çevresinde **hipoekoik halo** saptanması **%100 spesifiktir**.

Tedavi

- Temel tedavi **steroiddir.**
- **Tocilizumab** (anti IL6 reseptör antikoru) kullanılabilir.
- Görmeyi tehdit eden tutulum varlığında ise **pulse steroid** verilmelidir.

TAKAYASU ARTERİTİ

- ☑ Daha çok **adolesan ve genç erişkin kadınlarda** görülür.
- ☑ Özellikle aortik ark ve dalları gibi büyük boy damarları tutan, **granülomatöz** ve **stenotik** bir vaskülittir.
- ☑ **"Nabızsızlık hastalığı"** olarak da adlandırılmaktadır.

Klinik bulgular

- Anjiyografik anomalilerin en sık görüldüğü damar segmenti **subklavian arter**dir. Bunun sonucunda **üst ekstremitede kladikasyon** ve **ekstremiteler arası tansiyon - nabız farkı** görülebilir.
- Diğer büyük arterleri de tutarak bir çok iskemik lezyona yol açabilir (Görmede değişiklikler, senkop, inme, karın ağrısı, hipertansiyon, böbrek yetmezliği, aort yetmezliği, kalp yetmezliği vb).
- Sistemik bulgular (ateş, akut faz yanıtı, konstitüsyonel semptom) sık görülür.

Tanı

- Diğer vaskülitlerden farklı olarak **biyopsinin**, Takayasu arteriti tanısında çok **sınırlı yeri vardır**. Hastalık tanısı esas olarak **anjiyografi** ile konulur.
- **Karakteristik anjiografik bulguları;** stenozlar ve poststenotik dilatasyonlar, anevrizmalar ve oklüzyonlardır.

Tedavi

- Temel tedavi **kortikosteroidlerdir**. Tedavide **tociluzumab** da kullanılabilir.

POLİARTERİTİS NODOSA (PAN)

- ☑ **Orta çaplı** arterleri tutar
- ☑ **Orta yaş erkeklerde** sıktır.
- ☑ **HBV** seyrinde gelişebilir.
- ☑ **Hairy cell lösemi** ile ilişkili olabilir.
- ☑ **Adenozin deaminaz tip 2 eksikliği** ile ilişkili olabilir.

İLGİLİ NOTLAR

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 119

119. Yetmiş beş yaşındaki erkek hasta son 2 haftadır olan şiddetli baş ağrısı, yüksek ateş, tek taraflı görme kaybı şikâyetleriyle başvuruyor. Öyküsünden hipertansiyon için rutin olarak ilaç kullandığı öğreniliyor. Fizik muayenesinde arteriyel kan basıncı 130/80 mmHg, nabız 106/dakika ve ritmik, vücut sıcaklığı 38,2 °C saptanıyor. Ayrıca sağ temporal arterde palpasyonla hassasiyet tespit edilen hastanın oftalmolojik incelemede optik diskin soluk ve ödemli olduğu gözleniyor. Eritrosit sedimentasyon hızı 110 mm/saat olan hastada kan ve idrar kültüründe üreme olmazken, akciğer grafisi, kraniyal bilgisayar tomografi ve kraniyal difüzyon manyetik rezonans görüntüleme sonuçları normal saptanıyor. Lomber ponksiyon yapılan hastada enfeksiyon lehine bulgu saptanmıyor. Transözofageal ekokardiyografi ile infektif endokardit ekarte ediliyor.
Bu hasta için <u>en olası</u> tanı aşağıdakilerden hangisidir?

A) Takayasu arteriti
B) Behçet hastalığı
C) Cogan sendromu
D) Poliarteritis nodoza
E) Dev hücreli arterit

Doğru Cevap: E

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 119. soru
Küçük Stajlar Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 005

Dev Hücreli Arterit (Temporal Arterit)

- 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.

İntrakraniyal Kitleler

- Yer kaplayan lezyonlar kafa içinde ağrıya hassas oluşumlara bası yapana kadar baş 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.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 119

119. Yetmiş beş yaşındaki erkek hasta son 2 haftadır olan şiddetli baş ağrısı, yüksek ateş, tek taraflı görme kaybı şikâyetleriyle başvuruyor. Öyküsünden hipertansiyon için rutin olarak ilaç kullandığı öğreniliyor. Fizik muayenesinde arteriyel kan basıncı 130/80 mmHg, nabız 106/dakika ve ritmik, vücut sıcaklığı 38,2 °C saptanıyor. Ayrıca sağ temporal arterde palpasyonla hassasiyet tespit edilen hastanın oftalmolojik incelemede optik diskin soluk ve ödemli olduğu gözleniyor. Eritrosit sedimentasyon hızı 110 mm/saat olan hastada kan ve idrar kültüründe üreme olmazken, akciğer grafisi, kraniyal bilgisayar tomografi ve kraniyal difüzyon manyetik rezonans görüntüleme sonuçları normal saptanıyor. Lomber ponksiyon yapılan hastada enfeksiyon lehine bulgu saptanmıyor. Transözofageal ekokardiyografi ile infektif endokardit ekarte ediliyor.
Bu hasta için <u>en olası</u> tanı aşağıdakilerden hangisidir?

A) Takayasu arteriti
B) Behçet hastalığı
C) Cogan sendromu
D) Poliarteritis nodoza
E) Dev hücreli arterit

Doğru Cevap: E

- Nekrotizan ve/veya granülomatöz vaskülit tablosudur ve **küçük arter ve venleri tutar**.
- Klasik özellikleri bilateral nodüler ve kaviter infiltratlarla karakterize persistan pnömoni (%95), nazofarenkste mukozal ülserasyonlar (%75) ve renal hastalık (%80) varlığıdır (Dahiliyede kulak-burun-boğaz tutulumu en sık tutulum, pediatride ise %88 böbrek %84 solunum sistemi tutlur olarak geçmektedir).

Lökositoklastik Vaskülit (Mikroskopik Polianjitis; Aşırı Duyarlılık Vasküliti)

- PAN'dan daha **küçük damarları (arteriyol, kapiller ve venüller)** etkileyen, nekrotizan bir vaskülittir.
- **Görülen tüm lezyonlar aynı evrededir.**
- Tipik tutulum yeri deri, mukozal membranlar, akciğer, beyin, kalp, böbrekler ve kastır. Nekrotizan glomerülonefrit ve pulmoner kapilleritis özellikle sıktır. Hemoptizi, hematüri, proteinüri, bağırsaklarda ağrı ve kanama, kas ağrısı ve güçsüzlük izlenir.
- **Olguların çoğunda lezyonlar deride sınırlıdır** (kutanöz lökositoklastik vaskülit), bunlar **palpable purpura** ile karakterizedir.
- Pekçok olguda ilaçlar, streptokok enfeksiyonu, tümör antijenleri gibi başlatıcı bir etken vardır.
- Patolojide;
  - Postkapiller venülleri ağırlıklı tutan mediada segmental **fibrinoid nekroz**
  - **Lökositoklazi** (lökosit parçalanması) ve polimorf infiltrasyonu
  - **Ekstravaze eritrositler** görülür.
  - **Ig (özellikle IgA)** ve kompleman birikimi sıklıkla izlenir ve pek çok olgu etkenin uzaklaştırılması ile normale döner.
- **Henoch-Schönlein purpurası, essensiyel mikst kriyoglobulinemi, konnektif doku hastalıklarına eşlik eden vaskülitler, malignitelere eşlik eden vaskülitler** bu grupta sayılır.
- Mikroskobik polianjitiste **p-ANCA pozitiftir.**

Allerjik Granülomatozis ve Anjiitis (Churg-Strauss Sendromu)

- Lezyonların histolojisi PAN ve Mikroskobik polianjitis ile aynıdır.
- **Eozinofilden** zengin ve **granülomlar** içeren bir iltihap bulunur.
- Allerjik rinit, **bronşiyal astım** ve eozinofili ile birlikteliği bulunur. Akciğer, kalp, dalak, periferik sinirler ve deri damarları sıklıkla etkilenir.
- Myokardiyal eozinofilik infiltratlardan salınan sitotoksinler kardiyomiyopatiye neden olabilir. Kardiyak tutulum **%60 hastada** ölümün ana nedenidir.

Klinik Bilimler 119. soru
Patoloji Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 141

Temporal (Dev Hücreli; Kraniyal) Arterit

- **Arteritler arasında en sık olanıdır.**
- Temporal arterit ileri yaşta **en sık** görülen vaskülittir.
- **Büyük arterleri, özellikle karotisten çıkan arter dallarını (temporal ve oftalmik arter) segmental tutan granülomatöz vaskülittir.** Kalp ve akciğerleri tutmaz.
- Yaşlılarda ve kadınlarda daha sık görülür. Olguların yaklaşık yarısında geri planda **Polimiyaljia Romatika** (boyun ve çenede, kalça ve omuz kuşağında, özellikle proksimal kaslarda ağrı) tablosu bulunur.
- **Patolojide;**
  - Medianın iç yarısında **granülom**
  - **İnternal elastik laminada parçalanma**
  - CD 4 (+), CD 8 (+), dev hücreler
  - Geç döneminde, damar duvarında kollajenöz kalınlaşma ve lümendeki trombüsün organizasyonu sonucu, damarda sert bir ip görünümü oluşur.
- Ateş, güçsüzlük, **sedimantasyon yüksekliği** ve kilo kaybı ile başlar.
- Baş ağrısı, diplopi, geçici ya da tam **görme kaybı** gelişebilir.
- Tanı için biyopsi gereklidir, fakat biyopsi negatif olabilir.
- Tedavide **steroidler ve anti TNF ajanlar** kullanılır.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 120

120. Yirmi iki yaşındaki erkek hasta 6 aydır süren hâlsizlik ve çabuk yorulma şikâyetleriyle başvuruyor. Bilinen hastalığı olmayan ve soy geçmişinde özellik saptanmayan hastanın arteriyel kan basıncı 120/80 mmHg olarak ölçülüyor. Laboratuvar tetkiklerinde serum kreatinin 0,6 mg/dL, sodyum 133 mmol/L, potasyum 2,8 mmol/L, klor 90 mmol/L, bikarbonat 32 mmol/L ve magnezyum 0,6 mg/dL (Normal: 1,6-2,6 mg/dL) bulunuyor. İdrar tetkiklerinde proteinüri ve hematüri saptanmıyor.
Bu hasta için <u>en olası</u> tanı aşağıdakilerden hangisidir?

A) Distal tip 1 renal tübüler asidoz
B) Liddle sendromu
C) Fanconi sendromu
D) Gitelman sendromu
E) Tip 1 Bartter 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.)

Klinik Bilimler 120. soru
Dahiliye Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 080

- **Gitelman sendromu**
  - ✓ **Na-Cl kanalı** fonksiyonunu bozan genetik mutasyonlar sonucu gelişir.
  - ✓ Bu sendromun klinik tablosunu anlayabilmek için **uzun süre tiyazid kullanan** bir kişi hayal edilmelidir.
  - ✓ Klinik tablo birçok yönden Bartter sendromuna benzer (tuz kaybı, hipokalemi, hipokloremi, metabolik alkaloz, sekonder hiperaldosteronizm vb).
  - ✓ Bartter sendromundan farkları;
    - ➢ **Hipomagnezemi** daha ağırdır
    - ➢ Uzamış hipomagnezemiye bağlı **kondrokalsinoz**
    - ➢ **Hipokalsiüri** ve **hiperkalsemi** beklenir.
    - ➢ Bartter sendromunun aksine renal prostoglandin sentezi sentezi **normal** ya da **hafif artmıştır**. Bu nedenle Bartter sendromunda NSAII yanıt alınırken, Gitelman sendromunda yanıt beklenmez.

Tübülopatiler ve kalsinozis
- Bartter sendromu → Nefrokalsinozis
- Gitelman sendromu → Kondrokalsinozis

- **Gordon sendromu (Psödohipoaldosteronizm Tip II)**
  - ✓ Distal tübül tiyazid duyarlı NaCl kanallarında **aktivite artışı** vardır.
  - ✓ **Gitelman sendromunun tam tersi** değişiklikler oluşur.
  - ✓ **Tedavi:** Tiyazid
- **Liddle Sendromu (Psödohiperaldosteronizm)**
  - ✓ Temel sorun **ENaC kanallarında aktive edici mutasyon** gelişimidir.
  - ✓ Bunun sonucuda **aşırı sodyum emilimi, aşırı potasyum ve hidrojen atılımı** meydana gelir.
  - ✓ **HT, hipokalemi ve metabolik alkaloz** gelişir.
  - ✓ Renin ve aldosteron seviyeleri **baskılanmıştır.**
  - ✓ Tedavide ENaC kanallarını inhibe eden **amilorid** ve **triamteren** kullanılır.

Sendrom	Renin ve aldosteron	Kan basıncı
Bartter	Yüksek	Düşük/N
Liddle	Düşük	Yüksek

- **Psödohipoaldosteronizm Tip I**
  - ✓ **Otozomal resesif** formunda ENaC kanalında fonksiyon azalması söz konusudur.
  - ✓ **Liddle sendromunun ayna görüntüsü** değişiklikler oluşur
- **Distal Renal Tübüler Asidoz (Tip I RTA)**
  - ✓ Distal tübül ve kortikal toplayıcı tübüllerde **H^+ sekresyonu bozukluğuna bağlı** (tip A interkale hücre) **idrar asidifikasyon defekti** ve ağır asidoz gelişir.
  - ✓ **Etiyoloji**
    - ➢ Romatolojik hastalıklar: **Sjögren sendromu** (en sık neden), SLE, romatoid artrit, vb
    - ➢ İlaçlar: **Amfoterisin B, lityum, ifosfamid** vb
    - ➢ Diğer: Orak hücreli anemi, kronik tübülointerstisyel nefrit yapan birçok durum
  - ✓ **Klinik tablo**
    - ➢ İdrar asidifikasyon defekti **(idrar pH > 5.5)**
    - ➢ Ağır asidoz
    - ➢ **Hipokalemi** (Elektronötralitenin korunması için lümene atılamayan H yerine, **lümene K atılır.**)
    - ➢ Kemik-mineral bozuklukları (ağır asidoza bağlı)
      - Raşitizm, osteomalazi
      - Hiperkalsiüri → Nefrokalsinozis
- **Tip IV Renal Tübüler Asidoz**
  - ✓ **Aldosteron eksikliği** ya da **aldosteron direncine** bağlı gelişen renal tübüler asidoz tablodusur.
  - ✓ Renal tübüler asidozlar içinde **hiperkalemi** ile seyreden tek tiptir.
  - ✓ **Etiyoloji**
    - ➢ En sık nedeni **diyabetik nefropatidir** (Hiporeninemik hipoaldosteronizm).
    - ➢ Mineralokortikoid eksikliği
    - ➢ Tübülointerstisyel nefritler
    - ➢ NSAİİ, ACE inhibitörleri/ARB'ler, spironolakton, eplerenon, amilorid, triamteren, heparin, siklosporin ve takrolimus kullanımı

İLGİLİ NOTLAR

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 120

120. Yirmi iki yaşındaki erkek hasta 6 aydır süren hâlsizlik ve çabuk yorulma şikâyetleriyle başvuruyor. Bilinen hastalığı olmayan ve soy geçmişinde özellik saptanmayan hastanın arteriyel kan basıncı 120/80 mmHg olarak ölçülüyor. Laboratuvar tetkiklerinde serum kreatinin 0,6 mg/dL, sodyum 133 mmol/L, potasyum 2,8 mmol/L, klor 90 mmol/L, bikarbonat 32 mmol/L ve magnezyum 0,6 mg/dL (Normal: 1,6-2,6 mg/dL) bulunuyor. İdrar tetkiklerinde proteinüri ve hematüri saptanmıyor.
Bu hasta için <u>en olası</u> tanı aşağıdakilerden hangisidir?

A) Distal tip 1 renal tübüler asidoz
B) Liddle sendromu
C) Fanconi sendromu
D) Gitelman sendromu
E) Tip 1 Bartter sendromu

Doğru Cevap: D

Hipokalemik hipokloremik metabolik alkaloz + hipomagnezemi ile klasik bir Gitelman vakası.. Tam isabet..

Tanı:

- Kronik kusma, laksatif kullanımı, kistik fibrozis ve uzun süre diüretik (özellikle furosemid gibi Loop diüretikleri) kullanımı da bu sendroma benzer bulgulara neden olabilir.
- **Geç çocukluk döneminde, Gitelman sendromu ile karışır.**
- Bartter sendromunda jukstaglomerüler hiperplazi gözlenir, ancak tanı için böbrek biyopsisine nadiren ihtiyaç duyulur.

Tedavi:

- Serum potasyum seviyesini yükseltmek amacıyla, oral **potasyum** desteği sağlanır. Potasyum desteğine rağmen

Klinik Bilimler 120. soru
Pediatri Ders Notu 3. Fasikül Sayfa 582

Klor kanal defektleri

Ortak tablo: Klor emilimi bozuk

Bartter (Na, Ca ve Cl)	Gitelman (Cl ve Mg)
Dehidratasyon	Hiperkalsiüri Büyüme gelişme geriliği
+ JG hiperplazi	
Renin ↑ >>Hipokalemi PGE2 ↑ >> TA normal	

ORTAK SONUÇ: Hipokloremik metabolik alkaloz

Hipokalsiüri
Hipermagnezüri
Hipomagnezemi << kas krampları

GITELMAN SENDROMU

- Bartter sendromu varyantıdır. Nadir ve OR geçişlidir. Genellikle **geç çocukluk ve adölesan** dönemde görülür.
- **Asıl defekt, tiazid diüretiklerinde etki yeri olan distal tübülüstaki Na-Cl kotransport (NCC) bölgesindeki**

Klinik Bilimler 120. soru
Pediatri Ders Notu 3. Fasikül Sayfa 582

- Üriner kalsiyum atılımı azalmışken, **magnezyum atılımı artmıştır. Hipokalsiüri ve hipomagnezemi, Bartter sendromundan ayıran özellikleridir** (Hipomagnezemi Gitelman olgularının hepsinde gözlenirken, Bartter sendromluların çok az bir kısmında görülür).

- **Ön planda olan klinik tablo dehidratasyon değil, hipomagnezemiye bağlı kas kramplarıdır.** Ayrıca noktüri, poliüri ve hipotansiyon görülebilir. Büyüme g elişme geriliği Bartter sendromundaki gibi belirgin değildir.
- **Renin ve aldosteron seviyeleri genellikle normaldir.**
- **Prostaglandin E sekresyonu artmamıştır.**

Tedavi:

- Magnezyum ve potasyum replasmanı yeterlidir.
- Sodyum replasmanı ve indometazin kullanımı gerekli değildir.

LIDDLE SENDROMU

- Kortikal toplayıcı tubüllerde ENaC kanallarının mutasyonel aşırı aktivasyonu nedeni ile aşırı sodyum tutulumu (**hipernatremi** ve **hipertansiyon**) ve buna sekonder potasyum ve hidrojen atılımı (**hipopotasemi**, **metabolik alkaloz**) görülür.
- Hiperaldosteronizmi taklit etmesine rağmen **renin ve aldosteron düzeyleri düşüktür**.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 121

121. Akut böbrek hasarı tablosuyla takip edilen hastanın idrar sedimentinde eritrosit silendirleri görülüyor.

Bu hastada gelişen akut böbrek hasarına aşağıdakilerden hangisinin neden olması <u>en az olasıdır</u>?

A) Akut tübüler nekroz
B) Akut glomerulonefrit
C) ANCA ilişkili vaskülit
D) Malign hipertansiyon
E) Trombotik mikroanjiyopati

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.)

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
- **Ağrısız pıhtılı hematüri:** Mesane kanseri
- **Aile öyküsü + hematüri:** Polikistik böbrek hastalığı, Alport sendromu

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:**

Klinik Bilimler 121. soru
Dahiliye Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 091

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

İLGİLİ NOTLAR

Akut tübüler nekrozun; eritrosit silendiri değil, granüler silendir ve çamursu kahverengi silendir yaptığını net olarak görüyoruz.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 121

121. Akut böbrek hasarı tablosuyla takip edilen hastanın idrar sedimentinde eritrosit silendirleri görülüyor.

Bu hastada gelişen akut böbrek hasarına aşağıdakilerden hangisinin neden olması <u>en az olasıdır</u>?

A) Akut tübüler nekroz
B) Akut glomerulonefrit
C) ANCA ilişkili vaskülit
D) Malign hipertansiyon
E) Trombotik mikroanjiyopati

Doğru Cevap:A

ATN'de granüler silendir görülmektedir..

Şeker:

Normalde idrarda şeker bulunmaz. **İdrar stick'i, glukoz için spesifiktir. Karbonhidrat metabolizma hastalıklarında, diğer redüktan maddeleri tespit için Benedict solüsyonu kullanılır.**

Bilirubin:

Normalde idrarda bilirubin bulunmaz. Varsa konjuge formdadır. İntra/ekstra hepatik biliyer obstrüksiyonu ve hepatik inflamasyonu düşündürür.

Mikroskopi:

İdrar sedimentinin her sahada 5'den az eritrosit içermesi normal, 5-10 arası eritrosit içermesi mikroskopik hematüri, 50'nin üzeri eritrosit içermesi makroskopik hematüridir.

Silendirler:

- **Hiyalen silendir:** Tamm-Horsfall proteininden oluşur. Ateşli hastalıklarda, nefrotik sendrom ve dehidratasyonda

Klinik Bilimler 121. soru
Pediatri Ders Notu 3. Fasikül Sayfa 559

- **Kahverengi veya çamur rengi granüler silendirler:** Akut tübüler nekroz
- **Balmumu silendirler:** Spesifik bir hastalığı göstermez. Ama mutlaka bir böbrek hastalığını göstermesi bakımından önemlidir.
- **Eritrosit silendirler:** Akut glomerülonefrit
- **Yağ silendirleri:** Nefrotik sendrom

ÜRİNER SİSTEM ENFEKSİYONLARI (İYE)

GENEL BİLGİLER

- İdrar yolu enfeksiyonları (İYE), kızların %1-3'ünde erkeklerin, %1'inde görülen bir tablodur. Yenidoğan döneminde ve **yaşamın ilk 6 ayında erkeklerde** (üriner sistem malformasyonlarının kızlardan fazla görülmesi nedeniyle) bu dönem dışında **daima kızlarda daha sıktır**.
- **İdrar yolu enfeksiyonlarının en sık nedeni, tüm yaşlarda, %75-90 oranında E. coli bakterisidir.** Klebsiella, Proteus ve Staphylococcus saprophyticus diğer bakteriyel nedenlerdir.
- Bir yaşından büyük erkek çocuklarında **Proteus mirabilis** sıklığı E.coli'ye yakın bulunmuştur.

Patogenez:

- Yenidoğan döneminde bakteriler idrar yollarına **en sık hematojen** yolla ulaşır. Bu nedenle sepsis kabul edilir. Diğer dönemlerde **asendan yolla** ulaşır.

Üriner Sistem Enfeksiyonunu Kolaylaştırıcı Faktörler:

- Kız cinsiyet, sünnetsiz erkek çocukları
- Vezikoüreteral reflü (sistit değil piyelonefrit riskini arttırır)
- İntrarenal yaralanma yapan olaylar
- Ürolitiazis: Taş oluşumu, böbrekte yabancı cisim reaksiyonu oluşturur ve enfeksiyonun ilerlemesini kolaylaştırır.
- Üreteral kateterizasyon
- Obstrüktif üropati
- Ağır konstipasyon
- Kıl kurdu enfestasyonu
- Periyodik ve düzenli idrar yapmama (işeme disfonksiyonu); sıkı alt giysiler
- Mesanenin aşırı dilatasyonu (nörojen mesane)
- P fimbriya taşıyan E. coli, daha kolay infeksiyon yapar (sistite göre daha çok piyolenefrit yaparlar)
- Erken seksüel aktivite ve gebelik
- Labial yapışıklık

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 121

121. Akut böbrek hasarı tablosuyla takip edilen hastanın idrar sedimentinde eritrosit silendirleri görülüyor.

Bu hastada gelişen akut böbrek hasarına aşağıdakilerden hangisinin neden olması <u>en az olasıdır</u>?

A) Akut tübüler nekroz
B) Akut glomerulonefrit
C) ANCA ilişkili vaskülit
D) Malign hipertansiyon
E) Trombotik mikroanjiyopati

Doğru Cevap:A

Eritrosit silendirlerinin glomerüler hastalıklarda görüldüğü, ATN'nin tübüler hastalık olduğunun referansı net olarak notumuzda bulunmakta...

Klinik Bilimler 121. soru
Pediatri Ders Notu 3. Fasikül Sayfa 566

Glomerül hastalıkları	atüri Nedenleri Vasküler
- IgA nefropatisi (Berger)	- Nutcracker sendromu
- Alport sendromu	- Hemanjiom, anevrizma
- İnce membran hastalığı	- Kristallüri
- Akut poststreptokoksik glomerülonefrit	- Arteriyel ya da venöz tromboz
- Membranöz glomerülopati	- Hemoglobinopatiler
- Membranoproliferatif glomerülonefrit	Anatomik bozukluklar
- Fokal segmental glomerülosklerozis	- Multikistik displazi
- Hızlı ilerleyen glomerülonefrit	- Travma
- Antiglomeruler bazal membran hastalığı	- Polikistik böbrek
Multisistem Hastalıklar	- Hidronefroz
- Sistemik lupus eritematosus	- Tümörler (Wilms, rabdomiyosarkom, anjiyomiyolipom, medüller karsinom)
- Goodpasture sendromu	Klinik Bilimler 121. soru Pediatri Ders Notu 3. Fasikül Sayfa 566
- Hemolitik üremik sendrom	- İnterstisyel nefrit
- Orak hücreli anemi	- Akut tübüler nekroz
- Poliarteritis nodosa	Alt üriner yolla ilgili nedenler
- Henoch Schönlein purpurası	- Travma, egzersiz, aracılı Münchausen
- Wegener granülomatozu	- Ürolityazis, mesane tümörü
- HIV nefropatisi	- İnflamasyon (infeksiyöz ya da non-enfeksiyöz)
	- Sistit, üretrit

Klinik Bilimler 121. soru
Pediatri Ders Notu 3. Fasikül Sayfa 566

Glomerüler ve Nonglomerüler Hematürinin Ayırımı:

Glomerüler	Non-glomerüler
Kahverengi veya kola rengi	Parlak kırmızı renkte idrar
>2 (+) proteinüri	Kan pıhtıları
Dismorfik eritrositler (akantositler)	Eritrosit şekilleri normal
Eritrosit ve lökosit silendirleri	Terminal hematüri

Glomerüler hastalık bulgusu var mı?
(Çay/kola rengi idrar, patolojik proteinüri, eritrosit silendiri, nefritik sendrom kriterleri)

VAR
Glomerüler hematüri
- **Rutin kan tetkikleri** (hemogram, elektrolit, böbrek fonksiyonları, protein/albumin, lipid düzeyi)
- **24 saatlik idrarda protein**
- **İleri tetkikler** (kompleman C3, C4 düzeyleri, ASO, anti-DNAz B, ANA, antinötrofil antikoru, boğaz/deri kültürü)

YOK
Non-glomerüler hematüri
- **İlk basamak:** İdrar kültürü ile İYE ekarte edilir
- **İkinci basamak:** İdrar kalsiyum düzeyi ve üriner USG
- **Üçüncü basamak:** Ebeveyn ve kardeşlerden TİT, serum biyokimya, 24 saatlik idrarda kalsiyum, okzalat ve ürik asit (kristalüri, nefrokalsinozis yada taş varsa), sistogram ve renal sintigrafi (hidronefroz varsa)

Hematürili çocukta tanısal yaklaşım
Nelson Textbook of Pediatrics 22. edition, page 3186, figure 558.1 kaynağından faydalanılmıştır.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 121

121. Akut böbrek hasarı tablosuyla takip edilen hastanın idrar sedimentinde eritrosit silendirleri görülüyor.

Bu hastada gelişen akut böbrek hasarına aşağıdakilerden hangisinin neden olması <u>en az olasıdır</u>?

A) Akut tübüler nekroz
B) Akut glomerulonefrit
C) ANCA ilişkili vaskülit
D) Malign hipertansiyon
E) Trombotik mikroanjiyopati

Doğru Cevap:A

Tanı:

Ortak bulgular:

- Hiperkalemi, **dilüsyonel hiponatremi,** asidoz, BUN, kreatinin, ürik asidin ve fosfatın artması ile kalsiyumun azalması, böbrek fonksiyonlarının azaldığını gösteren ortak bulgulardır.

Diğer özellikli bulgular:

- **Serum C3 seviyesinin azalması:** APSGN, lupus, membranoproliferatif glomerülonefrit, şant ve endokardite bağlı bir nefriti düşündürebilir.
- **Antikor titreleri:**
  - Eğer streptokoklara karşı antikor (ASO ve anti-DNaz B) saptanır ise APSGN'i,
  - ANA ve anti dsDNA (+) saptanır ise lupusu,
  - Glomerül bazal membranına karşı antikor saptanır ise Goodpasture sendromunu düşünmek gerekir.
- **Anemi (sıklıkla dilüsyonel):**
  Lupusta, renal ven trombozunda ve hemolitik üremik sendromda hemolitik anemi vardır.
- **Trombositopeni:** Lupus, renal ven trombozu, hemolitik üremik sendromda görülür.
- **Lökopeni:** Lupus lehine bulgudur.
- Hematüri, proteinüri ve idrarda eritrosit silendirleri intrinsik renal hasarı düşündürürken; idrarda lökosit ve lökosit silendirleri tubulointerstisyel hastalığı, özellikle de eozinofil silendirleri ilaca bağlı interstisyel nefriti düşündürür.

Ayırıcı Tanı:

Klinik Bilimler 121. soru
Pediatri Ders Notu 3. Fasikül Sayfa 585

ABY ayrımınc			
	Prerenal	Akut tübüler nekroz	Glomerülonefrit
Sediment		Granüler silendirler	Eritrosit ve eritrosit silendirler
Protein	Yok/az	Yok/az	>100 mg/dL
İdrar osmolaritesi (mOsm)	> 400	< 350	> 400
İdrar Na (mEq/L)	< 20	> 30	< 20
İdrar / plazma kreatinin (Ucr /PCr)	> 40	< 20	
BUN / PCr	>20 / 1	< 20 / 1	
Fraksiyone Na ekskresyonu (FENa)	< 1	> 2	< 1
Renal yetmezlik indeksi (RFI)	< 1	> 2	
İdrar osm / Plazma osm	> 1,5	< 1,5	
İdrar dansitesi	>1020	< 1010	

- Unutulmamalıdır ki ön tanılı bir ABY olgusunda, prerenal-renal ABY ayırımında en önemli indeks, **"Fraksiyone sodyum ekskresyonudur"**.

$$\text{*** Fraksiyone Na Ekskresyonu (FENa) (\%)} = \frac{\text{İdrar Na/Plazma Na}}{\text{İdrar Cre/Plazma Cre}} \times 100$$

$$\text{*** Renal Yetmezlik İndeksi (RFI)} = \frac{\text{İdrar Na/İdrar Cre}}{\text{1/Plazma Cre}}$$

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 121

121. Akut böbrek hasarı tablosuyla takip edilen hastanın idrar sedimentinde eritrosit silendirleri görülüyor.

Bu hastada gelişen akut böbrek hasarına aşağıdakilerden hangisinin neden olması <u>en az olasıdır</u>?

A) Akut tübüler nekroz
B) Akut glomerulonefrit
C) ANCA ilişkili vaskülit
D) Malign hipertansiyon
E) Trombotik mikroanjiyopati

Doğru Cevap:A

Referansımıza güzel bir şekille başlıyoruz. Gördüğünüz gibi ortada duran masum eritrositimizin idrara çıkmaması için sağlam bir endotel yapısı, dahası sağlam bir glomerül olması gerekmekte. Yani glomerülonefritler ve glomerüler endotel hasarı yapan durumlar karşımıza eritrosit silendirleri ile çıkacak.

17 ÜRİNER SİSTEM HASTALIKLARI ve PATOLOJİSİ

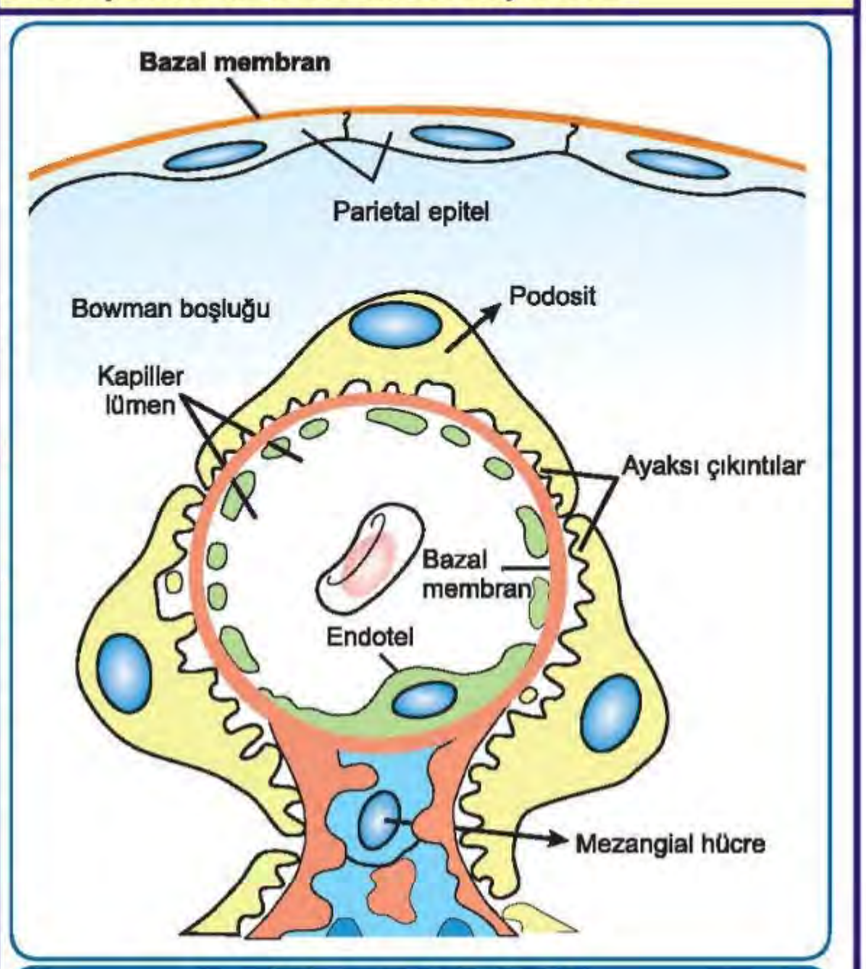
Bu dersi, hem TUSDATA online hem de e-TUSDA
birlikte dinlemenizi/çalışmanızı öneriyoruz. Böylec

- **Dört temel komponent hastalıklardan etkilenir:**
  - Glomerüller
  - Tübüller
  - İnterstisyum
  - Damarlar
- Glomerüller daha fazla immün aracılıklı hasara uğrarken, tübüller ve interstisyum toksik ve enfeksiyöz etkenlere daha duyarlıdır.

Böbrek Hastalıklarının Klinik Manifestasyonları

- **Azotemi,** kan üre nitrojeninin (BUN) ve kreatinin yükseldiği durumdur ve azalmış glomerüler filtrasyon hacmi nedeni ile olur.
- **Prerenal azotemi** böbrekte parankimal hasar olmaksızın böbrek hipoperfüzyonu nedeni ile olur.
- **Postrenal azotemi** idrar akımı böbrek dışında bir yerde tıkandığında gerçekleşir.
- Azotemi, bir takım klinik semptomlarla birlikte görülmeye başlandığında üremiden bahsedilir. Üremide ilave böbrek hasarı, kalp, GIS ve nöromusküler sistem tutulumu olur.

Klinik Bilimler 121. soru
Patoloji Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 236



Glomerülün Kesit Yüzeyi

GLOMERÜLER HASTALIKLAR

HİSTOLOJİ

- Bir glomerülü oluşturan temel komponentler içten dışa şöyle sıralanır:
  - Kapiller damarlar ve endotel hücreleri
  - **Glomerüler bazal membran (GBM)**
    - Tüm kapiller yumak boyunca seyreder.
    - **Lamina rara interna, lamina densa** ve **lamina rara eksterna** tabakalarından oluşur. **Bazal membran (-) yüklüdür.**
    - Bu (-) yükü glikozaminoglikanlar verir ve **proteinüriyi engeller**.
    - **Tip 4 kollajen, laminin, fibronektin, entaktin ve glikozaminoglikanlar bazal membranı oluştururlar.**
  - **Visseral epitelyal hücreler (podositler)**
    - GBM'nin lamina rara eksternasına yapışan ayaksı çıkıntıları vardır. Dolayısıyla bunlar da tüm kapiller yumağı takip ederler.
    - **Bölünme yetenekleri yoktur** (fokal segmental glomerülosklerozun kollapsing varyantı hariç).
    - **Nefrin, aktin, CD2AP ve podosin denilen yapılar içerirler. Bu yapılar filtrasyon yarığı (slit) yapısına katılırlar.**

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 121

121. Akut böbrek hasarı tablosuyla takip edilen hastanın idrar sedimentinde eritrosit silendirleri görülüyor.

Bu hastada gelişen akut böbrek hasarına aşağıdakilerden hangisinin neden olması <u>en az olasıdır</u>?

A) Akut tübüler nekroz
B) Akut glomerulonefrit
C) ANCA ilişkili vaskülit
D) Malign hipertansiyon
E) Trombotik mikroanjiyopati

Doğru Cevap:A

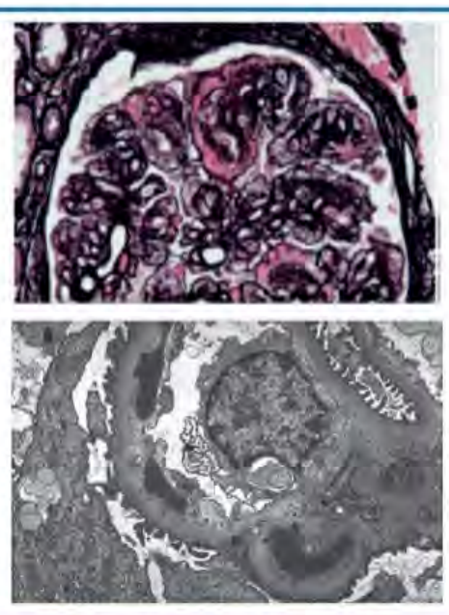
İlk olarak akut glomerülonefritin, aslında bir nefritik sendrom olduğunu ve günün sonunda hematüri (eritrosit silendirleri) yapabileceğini görüyoruz.

C3-Baskın Glomerülopati

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

Dens Depozit Hastalığı:

- **Daha kötü prognozludur. Transplante edilen böbrekte %90 tekrarlar (en sık bu sonra FSGS tekrarlar).**
- **C3 nefritik faktör (C3 Nef)** patogenezde sorumludur. C3Nef, alternatif yol C3 konvertaza tutunur ve inaktive olmasını önler.
- Kompleman alternatif yoldan aktive olur. Kompleman kanda aşırı miktarda azalır.
- Parsiyel lipodistrofi hastalığında MPGN tip 2 ortaya çıkabilir.
- Birikim **lamina densada**'dır.
- **Çift kontür ya da tramvay** rayı görünümüne ek olarak **kurdele benzeri (Ribbon-like) birikim olur.**
- **Dens depozit hastalığının birikimleri apolipoprotein E**'den zengindir.
- Mezangiumda **C3** birikir. **Diğer komplemanlar ve Ig birikmez.**



Üstte MPGN'de Tipik Olan Çift Kontur Manzarası
Altta Dens Depozit Hastalığı'nda Elektron Mikroskop Görüntüde Bazal Membranda Dens Depozitlerin Oluşturduğu "Ribbon Like" Görünüm

C3 glomerülonefrit (C3GN):

Klinik Bilimler 121. soru
Patoloji Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 241

Nefritik Sendrom

- Genellikle akut başlangıçlı klinik bir komplekstir.
  - Hematüri
  - Oligüri ve azotemi
  - Hipertansiyon ile karakterizedir.

Akut Proliferatif Glomerülonefrit

- En sık glomerüler hastalıklardan biridir.
- İmmun komplekslerden kaynaklanır. Histopatolojide **endokapiller hücre proliferafesyonu** görülür (yoğun inflamatuar hücre).
- Başlatıcı antijen egzojen ya da endojen olabilir (**Endojen → SLE, Egzojen → postenfeksiyoz glomerülonefrit**). Başka enfeksiyonlar da etken olabilir. Kabakulak, kızamık, su çiçeği, hepatit B gibi.

Akut Poststreptokoksik (Postenfeksiyöz) Glomerülonefrit

- Klasik poststreptokoksik GN, enfeksiyondan 1-4 hafta sonra gelişir.
- **β hemolitik streptokokların** nefritojenik türleri bu hastalığa yol açabilir.
- Çoğu vakada ilk enfeksiyon **farinks** ya da **deri**dedir.
- **İmmün kompleks depozisyonu ile gelişir (tip 3 hipersensitivite).**
- Sıklıkla 6-10 yaş arası çocukları tutsa da gençleri ve erişkinleri de etkileyebilir.
- **Ödem (özellikle periorbital), hematüri ve hipertansiyon görülür.**
- **Sıklıkla kendiliğinden iyileşir. En iyi prognozlu glomerülonefrittir.** Az sayıda vaka kötü prognozlu tiplere dönüşebilir. **Uzamış ağır proteinüri ve anormal GFR kötü prognoz kriterleridir. Erişkinlerde prognoz daha kötüdür.**
- **Morfoloji:**
  - o En karakteristik değişiklik uniform olarak, tüm glomerüllerin her yumağında artmış selülaritedir.
  - o **Artmış selülarite;** mezengial, endotelyal proliferasyon, nötrofilik ve monositik infiltrasyon nedenlidir (**endokapiller hücre proliferafesyonu**). **Çok az vakada kresentik glomerülonefrit (ekstrakapiller hücre proliferafesyonu)** gelişebilir.
  - o Elektron mikroskobisinde **subepitelyal IgG ve kompleman depozitleri** görülür. Bunlar 2 ayda kaybolur. İmmunfloresanda mezengiumda ve bazal membranlar boyunca granüler tarzda Ig G, Ig M, C3 birikir **(hörgüçler).**

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 121

121. Akut böbrek hasarı tablosuyla takip edilen hastanın idrar sedimentinde eritrosit silendirleri görülüyor.

Bu hastada gelişen akut böbrek hasarına aşağıdakilerden hangisinin neden olması <u>en az olasıdır</u>?

A) Akut tübüler nekroz
B) Akut glomerulonefrit
C) ANCA ilişkili vaskülit
D) Malign hipertansiyon
E) Trombotik mikroanjiyopati

Doğru Cevap:A

Bir başka patolojimiz ANCA (+) vaskülitler de yine nefritik sendrom yapabilmekte...

Klinik Bilimler 121. soru
Patoloji Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 243

- **TİP III - Pauci-İmmün (En sık tip)**
  - İmmün komponentlerin azlığı ile karakterizedir. Anti-GBM antikorları veya immün kompleksler gösterilemez.
  - Bunların çoğu **antinötrofil sitoplazmik antikor (ANCA) pozitiftirler** (vaskülitlerde rol oynar). Bu yüzden tip III, Wegener, mikroskobik PAN gibi vaskülitlerin komponentidir. Bazı hastalarda akciğer tutulumu da görülür.
  - **Immünfloresanda Ig birikimi olmaması tipiktir.**

- **Morfoloji:**
  - Böbrekler büyük, soluktur, yüzeyinde peteşiyal hemorajiler vardır. Alttaki sebebe göre fokal nekroz ve tromboz görülebilir. Histolojik görünüm glomerüllerde belirgin **yarımay** oluşumlarıdır.
  - Yarımaylar zamanla Bowman boşluğunu kapatır ve glomerülü baskılar. Kresentte hücre tabakaları arasında fibrin lifleri vardır **ve kresent oluşumunu bu fibrin birikimi başlatır.** Zamanla tüm kresentler skleroza gider.

Hızlı İlerleyen Glomerülonefritin Olası Nedenleri

Tip 1 (Anti-GBM Antikorlar)	Tip 2 (İmmün kompleks)	Tip 3 RPGN (pauci-immün)
- Goodpasture sendromu	- İdiopatik	- ANCA-ilişkili
	- Postenfeksiyöz glomerülonefrit	- İdiopatik
	- SLE	- Granülomatöz polianjit
	- Henoch-Schönlein purpurası	- Mikroskopik polianjit
	- IgA nefropatisi	
	- Fibriler glomerülonefrit	
	- C3 glomerülonefrit	

IgA Nefropatisi (Berger Hastalığı, Mezengioproliferatif Glomerülonefrit)

- Çocuk ve genç erişkinleri etkiler.
- **Dünya'da en sık görülen glomerülonefrittir**.
- **ÜSYE'yi takiben 1-2 gün içinde gelişen gros hematüri görülür.** Tipik olarak hematüri günler içinde kaybolur. Birkaç ayda bir tekrarlar. Bel ağrısına neden olabilir. Rekürren mikroskobik ve makroskopik hematürinin en sık nedenidir.
- **Henoch-Schönlein purpurası**nın bir varyantı olarak da kabul edilir. **Çölyak**lı hastalarda ve **dermatitis herpetiformis**te **IgA nefropatisi** insidansının arttığı bulunmuştur.
- Patogenezi bilinmemektedir. IgA serumda yükselmiştir. **Mezengiumda IgA birikimi görülür.**
- **Morfoloji:**
  - Normal
  - Mezanjiyoproliferatif glomerülonefrit
  - Fokal proliferatif glomerülonefrit
  - Diffüz proliferatif glomerülonefrit
  - Kresentrik glomerülonefrit
  - Karakteristik immünfloresan bulgusu **mezengiyumda IgA ve sıklıkla C3, nadiren IgG ve IgM birikimidir.**
  - C1q ve C4 birikimi görülmez.
- Klinik olarak, heterojenöz bir hastalıktır. Çoğu çocukta benign gidişli ise de erişkinlerde yavaş ve ilerleyici olabilir. 20 yıl içinde %15-40'ında kronik böbrek yetmezliği gelişir.

Alport Spektrum Bozuklukları

Alport Sendromu

- Alport sendromu **tip 4 kollajenin alfa 3, alfa 4 ve alfa 5 zincir defekti** ile birlikteliği olan bir hastalıktır.
- **Kollajen IV alfa 5 zincirindeki mutasyonlar** erken yaşta end-stage böbrek gelişmesine neden olur.
- Tip 4 kollajen bazal membran **(hematüri)**, kornea **(distrofi)**, lens **(anterior lentikonus)** ve kohleada **(sağırlık)** olduğu için bu bölgelerde de defekt ortaya çıkar.
- **Klasik olarak (hastaların %85'i) X'e bağlı geçer**. Bu formda erkeklerde tam hastalık görülürken, kadın heterozigotlarda tipik olarak hematüri görülür. Ancak OR ve OD geçen formları da vardır. En sonunda **böbrekte FSGS** gelişir.
- Bu hastalıkta bazal membranda elektron mikroskobide **basket filesi** görünümü ortaya çıkar ve tipiktir. Basket file görüntüsü tübüler bazal membranda da görülebilir.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 121

121. Akut böbrek hasarı tablosuyla takip edilen hastanın idrar sedimentinde eritrosit silendirleri görülüyor.

Bu hastada gelişen akut böbrek hasarına aşağıdakilerden hangisinin neden olması <u>en az olasıdır</u>?

A) Akut tübüler nekroz
B) Akut glomerulonefrit
C) ANCA ilişkili vaskülit
D) Malign hipertansiyon
E) Trombotik mikroanjiyopati

Doğru Cevap:A

Malign HT sonucu glomerüllerin nekroza gittiğini açıkça belirtmişiz...

Diğer Tübülointerstisyel Hastalıklar

- **Ürat Nefropatisi:**
  - **Akut ürik asit nefropatisi:** Hiperürisemik hastalarda ürik asit kristallerinin renal tübüllerde çökmeleri nedeni ile gelişir. Özellikle lösemi, lenfoma olgularında **(kemoterapi nedeniyle)** izlenir.
  - **Kronik ürat nefropatisi veya gut nefropatisi:** Uzun süreli birikimin sonucudur. Ürat kristalleri, **tofus** adı verilen yabancı cisim dev hücreleri, mononükleer hücreler ve fibrotik reaksiyonla bir aradadırlar.
  - **Nefrolitiazis**
- **Hiperkalsemi:** Kalsiyum tübül epitelinde birikir ve epitel hasarına neden olur. Hasarlanmış epitel dökülüp tübülü tıkar.
- **Fosfat nefropatisi:** Özellikle **kolonoskopi için içilen solüsyonlarda** bulunan fosfor nedeniyle oluşur. Dehidrate kalınırsa böbrek yetmezliğine neden olur. Bu hastalar maruz kaldıklan birkaç hafta sonra böbrek yetmezliği geliştirir. Bu hastalarda böbrek fonksiyonlarının bir kısmı geri gelir.
- **Multiple Miyelom (MM):**

  Bu hastalarda nefropati gelişimi için çok sayıda neden vardır:
  - **Bence-Jones proteinüri ve silendir nefropatisi:** MM'de böbrek yetmezliği gelişiminin **en önemli** nedenidir.
  - **Amiloidoz gelişimi:** %6-24 olasılıkla izlenir.
  - Hafif zincir nefropatisi
  - Hiperkalsemi ve hiperürisemi
  - Vasküler hastalık
  - Üriner trakt obstrüksiyonu, immünitenin azalmasına bağlı olarak, sıklıkla sekonder pyelonefrit nedenlidir.

Diffüz Kortikal Nekroz
Yaygın kortikal nekrozların olmasıdır. **Obstetrik (abruptio plasenta), şok, DIC** sonucu olur.

KAN DAMARLARINI İLGİLENDİREN HASTALIKLAR

Benign Nefroskleroz (BNS)

- Benign hipertansiyondaki böbrek değişikliklerini ifade eder. Bu değişiklikler **diabetes mellitus'**ta da görülür. Böbrekler simetrik olarak atrofiktir ve yüzeyleri küçük, diffüz dağılımlı granüler görünüm içerir. Kronik GN'ye benzer.
- **Morfoloji:**
  - Küçük arter ve arteriyollerin duvarlarında hyalin kalınlaşma görülür **(Hyalin arteriyoloskleroz).** Daha büyük damarlarda mediada fibroz kalınlaşma, internal elastik laminada duplikasyon izlenir **(fibroelastik hiperplazi).**
  - Glomerüler yumaklarda hyalinizasyon, diffüz tübüler atrofi ve interstisyel fibrozis gibi kronik iskemi bulguları vardır. BNS böbreğe ağır bir hasar vermediğinden üremi ve ölüm çok nadirdir.

Malign Hipertansiyon (MHT) ve Malign Nefroskleroz (MNS)

- Malign hipertansiyon de novo ya da önceden HT'si olan bir kişide oluşabilir.
- **Morfoloji:**
  - Böbrek boyutu normal ya da azalmış olabilir.
  - Küçük, **toplu iğne başı büyüklüğünde peteşiler** izlenir.

Klinik Bilimler 121. soru
Patoloji Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 248

- Glomerüller de tutulabilir (**nekrotizan glomerülit**). Glomerüllerde nekrotik arteriyoller kadar mikrotrombüsler de görülebilir.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 121

121. Akut böbrek hasarı tablosuyla takip edilen hastanın idrar sedimentinde eritrosit silendirleri görülüyor.

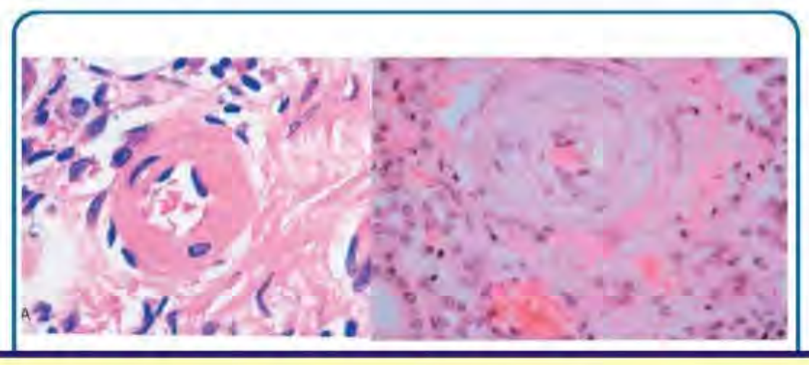
Bu hastada gelişen akut böbrek hasarına aşağıdakilerden hangisinin neden olması <u>en az olasıdır</u>?

A) Akut tübüler nekroz
B) Akut glomerulonefrit
C) ANCA ilişkili vaskülit
D) Malign hipertansiyon
E) Trombotik mikroanjiyopati

Doğru Cevap:A

Son olarak trombotik mikroanjiopatilerin aslında endotelle ne kadar kanlı bıçaklı olduğunu gösterip dört şıkkımızı eletiyor ve doğru cevaba ulaştırıyoruz.

- **Klinik Gidiş:**
  - Tam gelişmiş sendromda diastolik basınç 120 mmHg'dan büyüktür. Sıklıkla erken semptomlar KİBAS bulguları olur. Papilödem, ensefalopati, kardiyovasküler sistem anormallikleri ve böbrek yetmezliği görülür. Belirgin proteinüri ve mikroskopik- makroskopik hematüri görülür.
  - Başlangıçta renal yetmezlik yoktur, sonra ana tabloyu oluşturur. Acil medikal bir durumdur ve agresif hipertansiyon tedavisi ile irreversibl renal lezyon gelişimi engellenmeye çağrılır. %50'si en az 5 yıl yaşar. %90'ı üremi ya da kardiyovasküler sistem sebepleri ile ölür.



APOL1 geni **FSGS** ve **hipertansiyon ilişkili son dönem**

Klinik Bilimler 121. soru
Patoloji Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 249

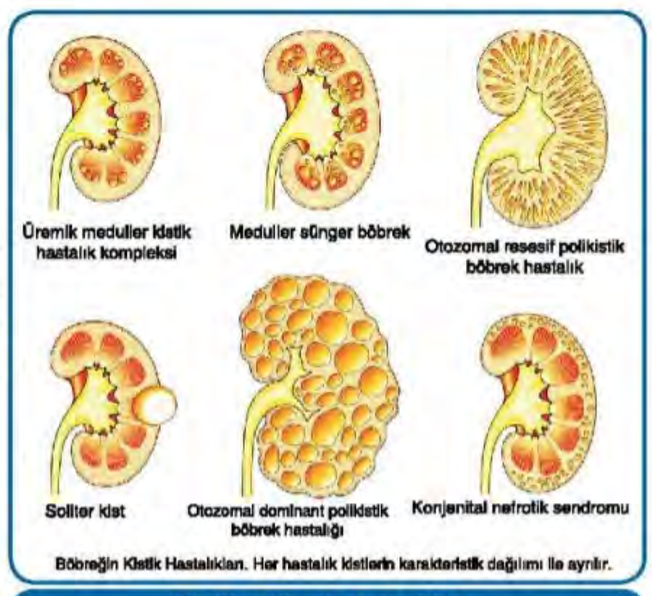
Trombotik Mikroanjiyopatiler

- **Hemolitik Üremik Sendrom:**
  - **Tipik HÜS (epidemik, klasik, diyare (+))** özellikle **shiga benzeri toksin** alınmasıyla ortaya çıkar. Bu toksin endotel hasarı yaparak semptomlara neden olur.
  - Özellikle **E.coli (O157:H7)** ile kontamine olmuş **hamburgerlerin t**üketilmesi buna neden olur. **En sık etken E.coli veya sporadiktir**. Shigella dysenteriae de buna neden olabilir. Çocuklarda veya ileri yaşta ortaya çıkar.
  - **Çocuklarda akut böbrek yetmezliğinin önemli bir nedenidir. Aniden kanama (hematemez, melena), şiddetli oligüri, hematüri, hemolitik anemi (periferik yaymada şistosit görülür), trombositopeni ve nörolojik semptomlar ile karakterizedir**. HT hastaların yarısında mevcuttur.
  - **Atipik HÜS ise (non-epidemik, diyare(-)) kompleman regülatuvar proteinlerde eksiklik** (özellikle faktör H), antifosfolipid antikorlar, skleroderma, gebelik, OKS, radyasyon, kemoterapötik ajanlar endotel hasarı yapar. Tipik HÜS'e göre **daha kötü** prognoza sahiptir.
- **Trombotik Trombositopenik Purpura:**
  - **ADAMST13 proteini eksiktir**. Bu protein bir metalloproteazdır ve **vWF regülasyonunu sağlar.** Eksikliğinde vWF parçalanamaz ve anormal pıhtılaşma meydana gelir. Ateş, nörolojik semptomlar (en belirgin semptom), mikroanjiyopatik hemolitik anemi, trombositopeni ve böbrek yetmezliği klasik pentatıdır.

BÖBREĞİN KİSTİK HASTALIKLARI

- Kalıtsal, gelişimsel ve edinilmiş hastalıklardan oluşan bir gruptur.
- En sık görüleni basit kistlerdir.
- **Medüller sünger böbrek, basit kist ve kazanılmış renal kistik hastalıkta genetik geçiş yokken, ailevi juvenil nefronofitizis ve çocukluk çağının polikistik böbreği OR, erişkin polikistik böbrek ve erişkin başlangıçlı medüller kistik böbrek OD geçer.**

Böbreğin **en sık** görülen konjenital anomalisi **at nalı böbrek**tir. En sık **alt pol**den birleşme görülür.



Böbreğin Kistik Hastalıkları. Her hastalık kistlerin karakteristik dağılımı ile ayrılır.

Kistik Böbrek Hastalıkları

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 121

121. Akut böbrek hasarı tablosuyla takip edilen hastanın idrar sedimentinde eritrosit silendirleri görülüyor.

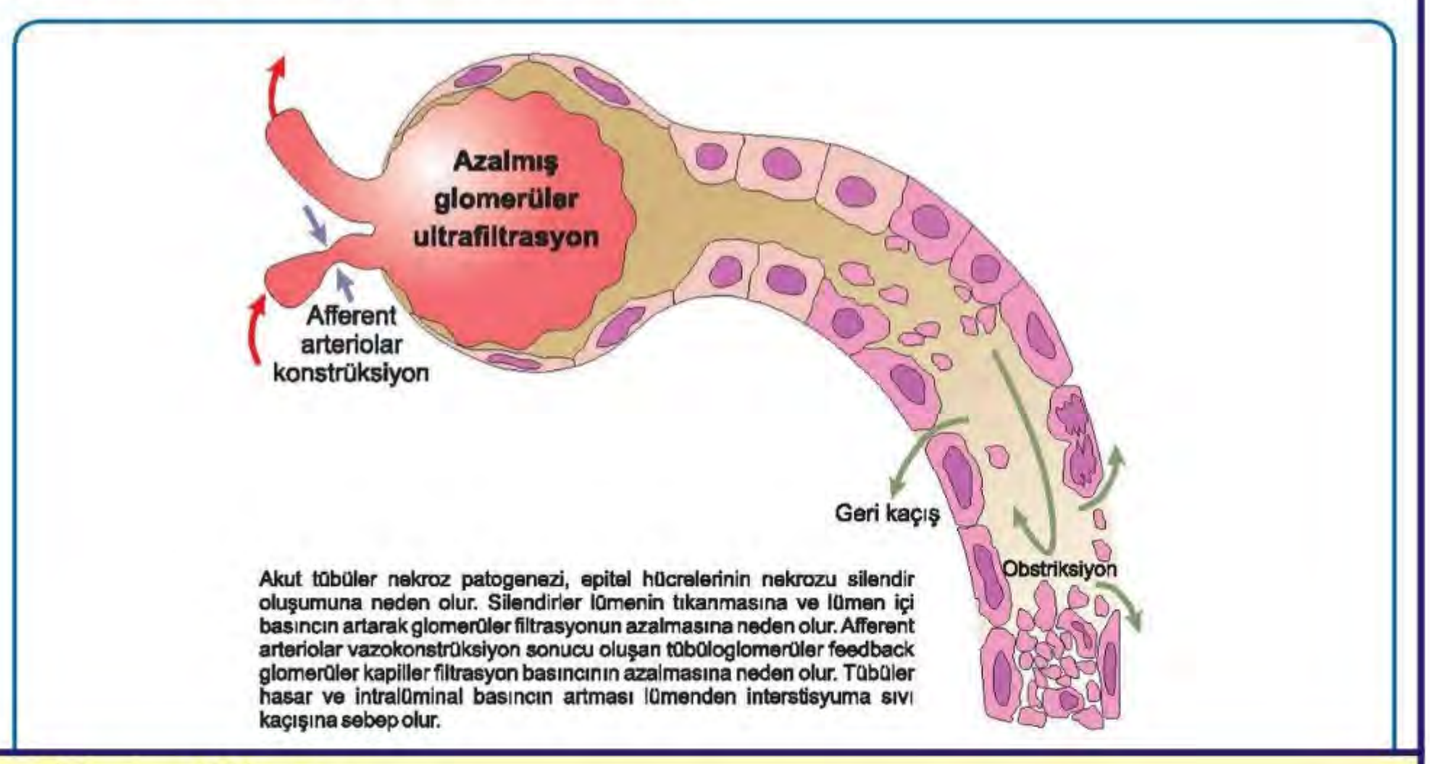
Bu hastada gelişen akut böbrek hasarına aşağıdakilerden hangisinin neden olması <u>en az olasıdır</u>?

A) Akut tübüler nekroz
B) Akut glomerulonefrit
C) ANCA ilişkili vaskülit
D) Malign hipertansiyon
E) Trombotik mikroanjiyopati

Doğru Cevap:A

Son olarak da kendi sağlamamızı yapıyoruz. ATN'de eritrositer silendirden ziyade granüler silindir görüleceğini açıkça belirtiyoruz....

Akut Böbrek Hasarı (Akut Tübüler Nekroz)



Klinik Bilimler 121. soru
Patoloji Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 247

- Tübül epitelinin yıkımı ve renal fonksiyonun akut baskılanması ile karakterizedir. **ABY'nin en sık nedenidir.** (Pediatri ve dahiliyede akut böbrek yetmezliğinin en sık nedeni prerenal nedenler olarak geçmektedir). ABY'de idrar miktarı 400 mL/24 saatin altına düşer (oligüri).

Etyoloji

- **Azalmış kan akımı**
  - Mikroskobik PAN, mikroanjiyopatiler (DİK, HÜS, TTP), malign hipertansiyon, hipovolemik şok

Klinik Bilimler 121. soru
Patoloji Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 247

- **İskemik akut böbrek hasarı**nda **atlamalı olarak (yama şeklinde)** tübüllerde nekroz ve **tübüloreksis** vardır. İdrarda **eozinofilik hyalen (granüler) silindirler** görülür. Bu silindirlerin kaynağı **Tamm-Horsfall** proteinidir (Normalde Henle'nin çıkan kolu ve distal tübülden salınır).
- **Toksik hasar**da ise ağırlıklı olarak **proksimal tübüller blok şeklinde-kesintisiz** etkilenir.
- Toksik hasarda ajana göre özel görünümler ortaya çıkabilir ancak genellikle non-spesifiktir.
  - **Civa zehirlenmesi**-Büyük asidofilik inklüzyonlar
  - **CCL_4 zehirlenmesi**-Nötral lipid depolanması
  - **Etilen glikol zehirlenmesi**-Hidropik dejenerasyon

Akut böbrek hasarında klinik ve patoloji korele değildir. Hatta ne kadar az hasar varsa klinik o kadar kötüdür. Diğer ilginç bilgi ise hastaların %50 kadarı non-oligürik olmasıdır. Bu

Klinik Bilimler 121. soru
Patoloji Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 247

Akut Böbrek Yetmezliği Yapan Hastalıkların Ürinaliz Bulguları

AKUT GLOMERÜLONEFRİT	→ Eritrositler, Proteinüri
AKUT PYELONEFRİT	→ Lökositler, Pyüri
AKUT TÜBÜLER NEKROZ	→ Kirli Kahverengi Kalıntı, Epitel Hücreleri

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 122

122. Yetmiş beş yaşındaki kadın hasta son 1 yıldır belirginleşen hâlsizlik ve çabuk yorulma nedeniyle başvuruyor. Hipertansiyon ve osteoporoz dışında sistemik hastalığı olmadığı ve evdeki kan basıncı ölçümlerinin regüle seyrettiği öğreniliyor. Hasta özellikle merdiven çıkmak ve yük taşımakta zorlandığını ancak göğüs ağrısı ya da nefes darlığı olmadığını, sadece çabuk yorulduğunu ifade ediyor. Ayrıca son 1 yılda 3 kez düştüğü, herhangi bir şekilde şuur kaybı yaşamadığı, son düşüşünde sağ el bilek kırığı geliştiği öğreniliyor. Yapılan tetkiklerde kardiyak, nörolojik, vestibüler ya da ortopedik bir sorun ve anemiye dair laboratuvar bulgusu olmadığı belirleniyor.

Aşağıdakilerden hangisinin bu hastada tarif edilen geriatrik sendromun gelişiminde rol oynaması <u>en az olasıdır</u>?

A) İnaktivite
B) Proinflamatuvar sitokin düzeylerinde azalma
C) Yaşlanmaya bağlı büyüme hormonu ve insülin benzeri büyüme faktörü (IGF-1) düzeylerinde azalma
D) Düşük proteinli diyetle beslenme
E) Yaşlanma ile D vitamini düzeyinde azalma

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.)

İNTESTİNAL TRANSPLANTASYON

- Anatomik, patolojik veya vasküler nedenlere bağlı kronik intestinal yetmezlikte uzun süreli parenteral nütrisyon standart tedavidir.
- Ancak çeşitli komplikasyonlara bağlı parenteral nütrisyonun mümkün olamadığı durumlarda ince bağırsak transplantasyonu önemli bir alternatiftir, fakat teknik ve immünolojik sorunlar nedeniyle yaygın değildir.
- **İnce bağırsak transplantasyonunun endikasyonları**
  - ✓ İki major santral venin trombozu
  - ✓ İki kez bakteriyel sepsis
  - ✓ Bir kez şokla birlikte olan bakteriyel sepsis
  - ✓ Bir kez fungal sepsis
  - ✓ Düzeltilemeyen sık dehidratasyon atakları

SARKOPENİ

- Kas kütlesi ve kas gücünün progresif jeneralize kaybını ifade eder.
- Sarkopeniye genellikle fiziksel inaktivite, mobilitede azal
  bunlar aynı zamanda kırılganlık (frailite) sendromunun d
- Fonksiyonel bağımsızlığın idame ettirilebilmesi için kas fo

Klinik Bilimler 122. soru
Dahiliye Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 132

Sarkopeni Tanı Kriterleri

1. Kas gücünde azalma
2. Kas kütlesinde azalma
3. Fiziksel performansta azalma

*Sadece 1. kriter varlığında ***olası sarkopeni*** tanısı konulur.
*1. ve 2. kriter varlığında ***kesin sarkopeni*** tanısı konulur.
*3 kriterin de varlığında ***ağır sarkopeni*** tanısı konulur.

Sarkopeni Sınıflaması

1. **Primer sarkopeni (yaşlanma dışında bilinen neden yok)**
2. **Sekonder sarkopeni**
   - ✓ Azalmış gıda alımı
   - ✓ Uzamış immobilizasyon
   - ✓ Kronik hastalıklar
   - ✓ Kronik inflamatuar hastalıklar

Yaşa Bağlı Sarkopeninin Patofizyolojisi

- ✓ Anabolik hormonlarda azalma
  - Testosteron
  - Östrojen
  - Büyüme hormonu
  - İnsülin benzeri büyüme faktörü-1
- ✓ Miyofibrillerin apopitotik aktivitesinde artma
- ✓ Proinflamatuvar sitokinlerde artma
  - Tümör nekroz faktörü-alfa,
  - İnterlökin 6
- ✓ Serbest radikalleri ve oksidatif stres artışı
- ✓ Kas hücrelerinin mitokondriyal fonksiyonlarında değişiklikler
- ✓ α-motor nöronların sayısında azalma
- ✓ Kas rejenerasyonunda rol alan satellit hücrelerin sayısında azalma

SARKOPENİ TANISINDA KULLANILAN PARAMETRELERİN ÖLÇÜMLERİ

- **Kas kütlesinin değerlendirilmesi**
  - ✓ Görüntüleme teknikleri (BT, MR, DEXA)
  - ✓ Biyoimpedans analiz
  - ✓ Antropometrik ölçümler (Üst orta kol çevresi, baldır çevresi, deri kıvrım kalınlığı)
  - ✓ **Alternatif yöntemler**
    - **Lomber 3. vertebranın bilgisayarlı tomografi ile incelenmesi**: Bu kesit, tüm vücut kas kütlesi ile anlamlı şekilde koreledir. Sonuç olarak, bu görüntüleme yöntemi normal veya yüksek vücut ağırlığı olan hastalarda bile düşük kas kütlesini tespit etmek için kullanılabilmekte ve hastaların prognozunu da öngörebilmektedir.
    - **Ultrason:** Kas miktarını ölçmek, kas kaybını tanımlamak ve ayrıca kas kalitesini ölçmek için yaygın olarak kullanılan bir araştırma tekniğidir. Quadriceps femoris gibi pennat kasların değerlendirilmesi, kas kalınlığında ve kesitsel alanda göreceli olarak kısa bir süre içerisinde bir düşüş tespit edebilmektedir.

İLGİLİ NOTLAR

Bir geriatri hastasında sarkopeni tariflenmiş, risk faktörleri soruluyor... proinflamatuvar sitokinlerin azalması değil, ARTMASI...

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 123

123. I. *Büllöz impetigo - Staphylococcus aureus*
II. *Ektima gangrenozum - Staphylococcus aureus*
III. *Sert şankr - Haemophilus ducreyi*
IV. *Yeşil tırnak - Corynebacterium minutissimum*

Yukarıdaki enfeksiyöz deri hastalığı ve etken patojen eşleştirmelerinden hangileri doğrudur?

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

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.)

Tablo-40: Önemli bazı cilt ve yumuşak doku enfeksiyonları

Lezyon - enfeksiyon	Ek bilgi	Enfeksiyöz etkenler
Sellülit	• Cilt (dermis) ve subkütanöz doku enfeksiyonu	• Grup A, B, C ve G streptokoklar • *Staphylococcus aureus*
Erizipel	• Yüzeyel cilt (üst dermis) enfeksiyonu • Selülite göre lezyonlar ciltten kabarık ve sınırları keskin kızarıklık • Belirgin lenfatik tutulum	• *Streptococcus pyogenes*
Eritrazma	• Yüzeysel cilt enfeksiyonu • Kahverengi, pullu deri yamaları • Yaygın cilt veya parmak aralarında görülen intertrigo lezyonları	• *Corynebacterium minutissimum* (gram pozitif basil, Wood ışığında kırmızı - pembe refle)
Büllöz impetigo	• Nadir, yenidoğan ve küçük çocuklarda • Yüz, kalçalar, gövde ve perinede • 3 cm'den küçük büller	• *Staphylococcus aureus*
Follikülit	• Kıl follikülü iltihabı	• *Staphylococcus aureus* • *Candida* spp. • *Pseudomonas aeruginosa* • *Malassezia furfur*
Fronkül/karbonkül	• Cilt ve cilt altına yayılım • Bakteriyemi riski	• *Staphylococcus aureus*
Ektima gangrenozum	• Bakteriyemi, yara, yanık, cerrahi alan enfeksiyonlarına sekonder • Nekrotik, büllöz, kütanöz cilt enfeksiyonu	• *Pseudomonas aeruginosa*
Paronişya (dolama)	• Tırnak etrafındaki doku enfeksiyonu	• *Staphylococcus aureus* • *Streptococcus pyogenes* • *Candida* spp. • *Pseudomonas aeruginosa*
Şankr	• Ağrılı/ağrısız genital ülserler	**Ağrısız:** • *Treponema pallidum* • *Klebsiella granulomatis* • *Chlamydia trachomatis* L1,2,3 **Ağrılı:** • *Haemophilus ducreyi* • Herpes simpleks virüs (veziküler)
Kızıl	• Çocuklarda streptokokal boğaz enfeksiyonu zemininde gelişen yaygın (skarlatiniform) döküntü	• *Streptococcus pyogenes* • Nadiren *Staphylococcus aureus*
Erizipeloid	• Kontamine hayvan ürünlerinden bulaş • Erizipeli andıran enfeksiyöz dermatit	• *Erysipelothrix rhusiopathiae*
Tinea corporis	• Saç, tırnak veya ciltte görülen mantar enfeksiyonu	• *Trichophyton* spp. • *Epidermophyton floccosum* • *Microsporum* spp.
Hidradenitis suppurativa	• Koltuk altı, göğüs altları, anogenital bölge • Akıntılı nodüler lezyonlarla karakterize hastalık • Sekonder cilt enfeksiyonuna zemin	• *Staphylococcus aureus* • *Proteus* spp.vb. koliform bakteriler • Streptokoklar • Peptostreptokoklar • *Pseudomonas aeruginosa* • *Bacteroides* spp.
Eritema nodozum	• Deri altı yağ dokusunda inflamatuvar paniküllit • En sık tibia önünde • Kırmızı nodüller	• *Streptococcus pyogenes* • *Mycobacterium tuberculosis* • *Mycobacterium leprae* • *Coccidioides immitis* • *Leptospira* spp. • *Yersinia enterocolitica* • *Legionella pneumophila*

Klinik Bilimler 123. soru
Dahiliye Ders Notu 4. Fasikül Sayfa 527

İLGİLİ NOTLAR

Tek bir görselde 3 öncüle de nokta atışı yapıyoruz.

1.öncül doğru, 2 ve 3 yanlış

dolayısı ile tek olasılık kalıyor geriye..... **Yalnız I**

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 123

123.I. *Büllöz impetigo - Staphylococcus aureus*
II. *Ektima gangrenozum - Staphylococcus aureus*
III. *Sert şankr - Haemophilus ducreyi*
IV. *Yeşil tırnak - Corynebacterium minutissimum*

Yukarıdaki enfeksiyöz deri hastalığı ve etken patojen eşleştirmelerinden hangileri doğrudur?

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

Doğru Cevap:A

☑ **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.

Klinik Bilimler 123. soru
Mikrobiyoloji Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 047

☑ **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.

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.
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.

1.öncülün doğru, 2 ve 3 yanlış olduğunu gösteriyoruz referanslarımızda

dolayısı ile tek olasılık kalıyor geriye..... **Yalnız I**

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 123

123. I. *Büllöz impetigo - Staphylococcus aureus*
II. *Ektima gangrenozum - Staphylococcus aureus*
III. *Sert şankr - Haemophilus ducreyi*
IV. *Yeşil tırnak - Corynebacterium minutissimum*

Yukarıdaki enfeksiyöz deri hastalığı ve etken patojen eşleştirmelerinden hangileri doğrudur?

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

Doğru Cevap:A

1.öncülün doğru, 2 ve 3 yanlış olduğunu gösteriyoruz referanslarımızda

dolayısı ile tek olasılık kalıyor geriye..... **Yalnız I**

NON-FERMENTATİF GRAM NEGATİF BASİLLER

PSEUDOMONAS AERUGINOSA

- **Non-fermentatif, oksidaz (+),** çoğu bir ucundaki kirpikler ile hareketli, **zorunlu aerop**, çevrede, doğada yaygın olarak bulunan gram (-) basillerdir.
- **Mavi-yeşil** pigment (**pyosiyanin**) **ve piyoverdin** oluşturur.
- **Piyosiyanin;** önemli virülans faktörüdür, hücre enerji metabolizmasını bozar. Bazıları kırmızı (**piyorubin**), bazısı siyah (**piyomelanin**) pigment oluşturur.
- Besiyerlerinde kolay ürer. Ürerken oluşan aminoasetofenona bağlı olarak **meyve kokusu** tipiktir.
- Kanlı agarda **beta hemoliz** oluşturur.
- Kapsülü **alginat** içerir.

Pseudomonas virülans faktörleri

Virülans faktörü	Biyolojik etkileri
Pili	Epitele yapışma
Kapsül (alginat)	Epitele yapışma (özellikle kistik fibrozis), fagositozun önlenmesi
Endotoksin	Sepsis
Ekzotoksin A	Protein sentezinin inhibisyonu (**EF-2 inhibisyonu,** difteri toksisine benzer etki) pulmoner enfeksiyon, yanık enfeksiyonu, korneal ülser
Ekzoenzim S	Protein sentezinin inhibisyonu
Elastaz	Vasküler doku hasarı (**ektima gangrenosum** etkeni), akciğer parankim hasarı
Alkalin proteaz	Doku hasarı
Fosfolipaz C	Doku hasarı
Lökosidin	Lökositlerin inhibisyonu
Piyosiyanin	Mavi yeşil pigment oluşumu

Klinik tablolar

- **Hastane enfeksiyonları:** Çevrede, suda hatta **dezenfektanlar** içinde bile üreyebildiği için hastane ortamında kolayca yerleşebilir. **Antibiyotik direnci** de önemli bir özelliğidir. Bu nedenlerle önemli bir hastane enfeksiyonu etkenidir. Özellikle **nötropenik, kateteri olan, ventilasyon** uygulanan hastalarda önemli etkendir. **Kistik fibroz, bronşektazi** hastalarında kolonizasyon ile hastalık tablosu oluşturur.

Alet ile ilişkili enfeksiyon etkenleri
Staphyloccus epidermidis
Pseudomonas spp.
Staphylococcus aureus
Candida albicans
Cutibacterium (Propionibacterium) acnes

- **Yüzücü kulağı:** Kirli havuzlardan bulaşarak oluşur. Dış kulak yolu **ödem** nedeniyle kapanmıştır. Bu nedenle **aşırı ağrıya** neden olur. **Steroid** damla ve **siprofloksasin** damla ardışık olarak verilir. **Steroid ödemi çözerek** hem **ağrıyı giderir**, hem de **antibiyotiğin nüfuz etmesini** sağlar.

Klinik Bilimler 123. soru
Mikrobiyoloji Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 104

- **Ektima gangrenosum:** Bakteriyemi /sepsis hallerinde, **elastaz A** etkisiyle deride oluşan tipik lezyondur. Pseudomonas aeruginosa prognozu **en kötü sepsis** etkenidir.
- **Yara enfeksiyonu:** Yanıklı hastalarda en sık enfeksiyon etkenidir. Yara enfeksiyonlarında mavi yeşil apse uyarıcı bulgu olabilir.
- **Hot-tub (sıcak banyo küveti) folliküliti:** Klor ve pH düzeyleri kontrol edilmeyen tahta küvetlerde yıkanma sonucunda bulaşır. Kaşıntılı eritem ve püstüller gelişebilir.
- **Osteomiyelit:** **Spor** yaparken (**lastik ayakkabı** içinde) yaralanma sonrası gelişen **osteartiküler** enfeksiyonlarda ilk sırada akla gelmelidir. **İntravenöz ilaç bağımlılarda** gelişen **vertebral** (lumbal ve servikal) **osteomiyelitin** en sık etkenidir.

Kistik fibrozis
- Pseudomonas aeruginosa (en sık)
- Staphylococcus aureus (neonatal)
- Haemophilus influenzae (neonatal)
- Burkholderia cepacia (kötü prognoz)
- Mycobacterium avium intracellulare

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 123

123.I. *Büllöz impetigo - Staphylococcus aureus*
II. *Ektima gangrenozum - Staphylococcus aureus*
III. *Sert şankr - Haemophilus ducreyi*
IV. *Yeşil tırnak - Corynebacterium minutissimum*

Yukarıdaki enfeksiyöz deri hastalığı ve etken patojen eşleştirmelerinden hangileri doğrudur?

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

Doğru Cevap:A

1.öncülün doğru, 2 ve 3 yanlış olduğunu gösteriyoruz referanslarımızda

dolayısı ile tek olasılık kalıyor geriye..... **Yalnız I**

Haemophilus influenzae enfeksiyonları

Tip b enfeksiyonları (aşı ile azalmıştır)	Kapsülsüz köken enfeksiyonları
✓ Menenjit	✓ Otitis media
✓ Akut epiglottit (obstrüktif larenjit)	✓ Sinüzit
✓ Laringotrakeobronşit (krup)	✓ Bronşit
✓ Pnömoni (çocuklarda)	✓ Pnömoni (yaşlılarda)
✓ Artrit (Bakteriyemi)	✓ Yenidoğan sepsisi (anne kaynaklı)
✓ Konjuktivit	✓ KOAH alevlenmesi
✓ Yanakta bukkal sellulit (bakteriyemi)	

Tedavi

- Kökenlerin %30'u **penisilinaz** üretir. Hayatı tehdit etmeyen enfeksiyonlarda **betalaktamaz inhibötürlü kombinasyonlar, 2. kuşak sefalosporinler** veya **makrolidler** verilir. Hayatı tehdit eden enfeksiyonlarda ise **seftriakson** verilir.

Korunma

- Kapsül antijenine karşı geliştirilen **aşı (konjuge)** ile korunulabilir.
- **Kapsül** aşısı olduğu için kapsüllü kökenlerin neden olduğu **menenjit, epiglottit, çocuklarda osteomiyelit, artrit** ve **pnömonilerde** ciddi **azalmaya** neden olmuş ancak kapsülsüz kökenlerle meydana gelen hastalıklarda (**otit, sinüzit, KOAH alevlenmesi, yaşlılarda pnömoni**) herhangi bir **azalma olmamıştır**.
- Menenjit saptandığında temaslılara 4 gün **rifampisin kemoprofilaksisi** önerilir.

H. influenzae ev temaslıların kemoprofilaksi endikasyonları (KLİNİK KORELASYON)

- ✓ 4 yaş altı aşısız veya eksik aşılı çocuklar
- ✓ 18 yaş altı tüm immün süpresif hastalar (aşılı olsalar dahi)

HAEMOPHILUS PARAINFLUENZAE

- Kapsülsüz H. influenzae kökenlerine biyolojik olarak çok benzer. Otit, sinüzit, osteomiyelit yapabilir. HACEK grubu bakterilerin H'sini oluşturur. **Endokardit** etkenidir.

HAEMOPHILUS AEGYPTIUS (KOCH-WEEKS BASİLİ)

Klinik Bilimler 123. soru
Mikrobiyoloji Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 096

HAEMOPHILUS DUCREYI

- **Cinsel temasla bulaşan** tek *Haemophilus* türüdür. Tropikal bölgelerde görülen **yumuşak şankr (şankroid)** etkenidir.
- Genital bölgede **ağrılı ülserler** oluşturur. **Otoinokülasyonla uydu lezyonlar** oluşur. **Ağrılı olması** ve ülser çevresinde **sertlik olmaması** ile sifilizden ayrılır. **HIV**'in **bulaşma riskini** artırır. (Ülser hem virüs için giriş yolu olur, hem de CD4+ hücreler lezyon çevresinde toplanır).
- Lezyonda **"balık sürüsü", "tren rayı"** diye tanımlanan **zincir yapmış gram negatif kokobasil** kümeleri görülür.
- Üremek için sadece **X faktöre** gereksinim vardır.
- **Çikolata agarda** üreyebilir.
- Tedavide **seftriakson** ve **azitromisin** seçkin ilaçlardır.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 123

123.I. *Büllöz impetigo - Staphylococcus aureus*
II. *Ektima gangrenozum - Staphylococcus aureus*
III. *Sert şankr - Haemophilus ducreyi*
IV. *Yeşil tırnak - Corynebacterium minutissimum*

Yukarıdaki enfeksiyöz deri hastalığı ve etken patojen eşleştirmelerinden hangileri doğrudur?

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

Doğru Cevap:A

1.öncülün doğru, 3 ve 4 yanlış olduğunu gösteriyoruz referanslarımızda

dolayısı ile tek olasılık kalıyor geriye..... **Yalnız I**

Tinea (pitriazis) versicolor:

- ✓ Etken **Malassezia furfur'dur** **TUS** (Pitrosporum orbiculare).
- ✓ Normal deri florasında yer alır. En sık yerleşim yeri gövdedir.
- ✓ **Talaş (yonga) belirtisi (+)'tir. Bulaşmaz.**
- ✓ **Wood ışığında hipopigmente sarı yeşil floresan verir.**



Tinea versicolor

DERİNİN VİRAL HASTALIKLARI

Herpes Zoster (Zona, Gece Yaniği):

- Spinal sinir gangliyonlarında latent kalan Varicella zoster virüs enfeksiyonu ile oluşur.
- Trigeminal sinir gangliyonunun tutulumu en sık görülen formdur.
- Hastadan hastaya bulaşmaz.
- Spinal gangliyonun dermatomunda oluşan ağrılı vezikülobüllöz lezyonlarla karakterizedir.
- Hızlı tanısında **TZANCK testi** **TUSX2** kullanılır.

Molluscum Contagiosum:

- Etken **Poksvirüstür.****TUSX2****
- Üstünde bir tıkaç bulunan göbekli papüller tipiktir.
- Sıkılınca beyaz bir materyal çıkar.
- Tedavide koter, kriyoterapi kullanılır.

Verrü (Wart – Siğil)

- **Etken HPV'dir.** (özellikle tip 6-11) Bulaşma direkt **kontakt** yoluyladır. Sıklıkla 6 ay – 2 yıl içinde kendiliğinden geçer.



M. contagiosum

- Birkaç tipi vardır; en sık görülen tipi **verrüka vulgaristir.** Sıklıkla elin dorsal yüzünde görülür. Bunun dışında **verrüka plana** ise sıklıkla yüz ve el sırtında görülür. **Verrüka plantaris** ve **verrüka palmaris** ise avuç içi ve ayak tabanında görülen büyük (1-2 cm) lezyonlardır.
- **Kondüloma aküminata** penis, kadın genital, üretra ve perianal bölgede izlenir.
- hiperplazi ve **koilositozdur** (perinükleer yerleşimli sitoplazmik

Klinik Bilimler 123. soru
Küçük Stajlar Ders Notu 1. Fasikül
Sayfa 119

LAR

Sifiliz

- Etken **Treponema pallidum'dur.**
- İnkübasyon süresi ortalama 21 gündür.
- İlk bulgu ağrısız bir papüldür **(şankr).**

Akkiz Sifiliz:

Primer Sifiliz:

- ✓ Şankr çıktıktan 10 gün sonra LAP oluşur.
- ✓ Sifiliz serolojik testleri şankrdan 15 gün sonra pozitifleşir.
- ✓ Bu evreye seronegatif dönem denir.
- ✓ Şankr ve LAP kendiliğinden 1-2 ay içinde geçer.

Sekonder Sifiliz:

- ✓ Primerden 2 ay sonra oluşur.
- ✓ Bulaştırıcılığın en yüksek olduğu evredir.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 123

123.I. *Büllöz impetigo - Staphylococcus aureus*
II. *Ektima gangrenozum - Staphylococcus aureus*
III. *Sert şankr - Haemophilus ducreyi*
IV. *Yeşil tırnak - Corynebacterium minutissimum*

Yukarıdaki enfeksiyöz deri hastalığı ve etken patojen eşleştirmelerinden hangileri doğrudur?

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

Doğru Cevap:A

1.öncülün doğru, 3 ve 4 yanlış olduğunu gösteriyoruz referanslarımızda

dolayısı ile tek olasılık kalıyor geriye..... **Yalnız I**

MİKROBİK AJANLARA BAĞLI DERİ HASTALIKLARI

STAFİLOKOKSİK CİLT ENFEKSİYONLARI

A- Süperfisyal piyodermiler	
• Primer piyodermiler	
- Cilt piyodermileri	
➢ Impetigo ➢ Büllöz impetigo	➢ Eritema ➢ Botryomycosis
- Kıl follikülleri	
➢ Süperfisyal follikülit (Bockhart impetigo) ➢ Follikülit (sikosis barbae)	➢ Fronkül (boil) ➢ Karbonkül
- Perianal dermatitis	
- Paronişi	
B- İnvaziv İnfeksiyonlar	
• Lenfanjit, lenfadenit • Erizipel • Sellülit	• Streptokokkal gangren • Piyomiyozit • Bakteremi, septisemi
C- Purpura fulminans	
D- Stafilokokkal toksinlerle ilişkili sendromlar	
• Stafilokokkal kızıl	

Klinik Bilimler 123. soru
Küçük Stajlar Ders Notu 1. Fasikül
Sayfa 113

İmpetigo:

a) Non-bülloz impetigo (impetigo contagiosa):

- ✓ Non-büllöz impetigolardan sıklıkla **S. pyogenes** ve **S. aureus** sorumludur.
- ✓ Üzerinde **bal sarısı krutlar** gelişir.

b) Bülloz impetigo:

- ✓ Etken S. aureus'tur.
- ✓ Büllerle karakterizedir.



İmpetigo contagiosa

Follikülit:

a) Yüzeyel follikülit:

- ✓ **S. aureus etkendir.**
- ✓ Skarsız iyileşir.
- ✓ Bockhart impetigosu olarak da bilinir.

b) Deri follikülitleri:

1- **Sycosis barbae,** sakal ve bıyıkta görülür. **S. aureus etkendir.**

2- **Hordeolum (arpacık),** palpebraların kirpik kenarlarının enfeksiyonudur; etkeni **S. aureus'tur.**

Fronkül:

- **S. aureus etkendir.**
- **Sert ağrılı bir nodül olarak başlar; sonra drene olur.**
- Diyabetik ve malignensili hastalarda görülme ihtimali yüksektir.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 123

123. I. *Büllöz impetigo - Staphylococcus aureus*
II. *Ektima gangrenozum - Staphylococcus aureus*
III. *Sert şankr - Haemophilus ducreyi*
IV. *Yeşil tırnak - Corynebacterium minutissimum*

Yukarıdaki enfeksiyöz deri hastalığı ve etken patojen eşleştirmelerinden hangileri doğrudur?

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

Doğru Cevap:A

1.öncülün doğru, 3 ve 4 yanlış olduğunu gösteriyoruz referanslarımızda

dolayısı ile tek olasılık kalıyor geriye..... **Yalnız I**

Klinik Bilimler 123. soru
Küçük Stajlar Ders Notu 1. Fasikül
Sayfa 115

yonudur.

Eritrazma:

- **Corynebacterium minutissimum** etkendir.
- Koltuk altı, meme altı ve kasıkta görülür.
- **Wood lambası ile KİREMİT KIRMIZISI renk verir.**
- **Tedavi:** Eritromisin.

Pseudomonas Foliküliti (Hot-tub Folikülit)

- Etken **Pseudomonas aeruginosa'dır.**
- Pseudomonas ile kontamine olmuş sıcak banyolar, su kayakları ve havuzlardan bulaş olabilir.
- Lezyonlar kaşıntılı eritematöz maküller şeklinde başlayıp papül ve püstüle dönüşür.
- Hastalık genellikle kendini sınırlar. 2-10 gün içinde tedavisiz iyileşir.

DERİ TÜBERKÜLOZU

- ☑ Önde gelen etkenler **M. tuberculosis** ve **M. bovis'tir**.
- ☑ **En sık** görülen deri tüberkülozu tipleri **lupus vulgaris** ve **skrofuloderma**dır.
- ☑ Tropik bölgelerde lupus vulgaris daha az görülür.
- ☑ Türkiye'de en sık görülen deri tüberkülozu skrofulodermadır.
- ☑ Hastalığın gelişiminde mikobakteri enfeksiyonunun yanı sıra konağın inflamatuar yanıtı etkilidir.
- ☑ Deri tüberkülozu varyantları, lezyondaki bakteri yüküne göre **multibasiller** ve **paucibasiller** diye sınıflandırılır.
- ☑ **Lupus vulgaris** ve **tüberkülozis verrukoza kutis** paucibasiller tiplerdir.

Deri Tüberkülozları

KLASİFİKASYON		SENSİTİZASYON	ENFEKSİYON
PRİMER	Tüberküloz primer kompleks	Duyarlanmamış	Ekzojen
	Milyer deri tüberkülozu	Duyarlanmamış	Hematojen
SEKONDER	Reenfeksiyon		
	Lupus vulgaris	Duyarlı	Endojen
	Tüberkülozis kutis verrükoza	Duyarlı	Ekzojen
	Reaktivasyon		
	Skrofuloderma	Duyarlı	Direkt yayılım
	Tüberkülozis kutis orifisyalis	Duyarlı	Otoinokülasyon
	Metastatik tüberküloz abseleri	Duyarlı	Hematojen

Lupus Vulgaris

- **%90 hastada baş ve boyun tutulumu vardır. En sık yüzde yerleşir.**
- **Kadınlarda 2-3 kat daha fazladır**, her yaşta görülebilir.
- Önceden duyarlı kişilerde endojen (lenfojen veya çevreye yayılma, nadiren hematojen) yolla ortaya çıkar.
- İmmün yanıtı iyi olan ve güçlü tüberkülin deri yanıtı alınan bireylerde görülür.
- **Paucibasiller** seyreder.
- Histopatolojik incelemede **basil görülme olasılığı en düşük** olan deri tüberkülozu formudur.
- Bakteriyel kültür negatif sonuçlanabilir. Bu durumda tanı M. tuberculosis için pozitif PCR sonuçlarıyla desteklenir.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 124

124. DNA tamir mekanizma defekti nedeniyle yaşamın erken dönemlerinden itibaren çok sayıda bazal hücreli karsinom, yassı hücreli karsinom ve melanom gelişimiyle karakterize genodermatoz aşağıdakilerden hangisidir?

A) Gorlin sendromu
B) Bazex sendromu
C) Okülokutanöz albinizm
D) Kseroderma pigmentozum
E) Li-Fraumeni 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

RB' nin Fonksiyonları	
Hipofosforilasyon	Hipofosforile olduğunda transkripsiyon faktörü olan E2F' ye bağlanıp inhibe eder. Bu şekilde hücrenin G1-S; geçişini düzenleyerek antiproliferatif etki gösterir.
Hiperfosforilasyon	Büyüme faktörü sinyali ile RB hiperfosforile olur, inaktivasyonu gerçekleşir ve hücre proliferasyonu uyarılır.

Apoptoz ile ilgili genler

- Apoptozisi arttıran genlerin inhibisyonu, azaltan genlerin aktivasyonu malignite oluşumuna neden olur. Bu konu birinci bölümde anlatılmıştır.

DNA onarım genleri

- Bu genlerdeki defektlerde ortaya çıkan hastalıklar şunlardır:
  1- **Herediter Nonpolipozis Kolon Karsinomu Sendromu (LYNCH sendromu):** OD geçer. Kolorektum, endometrium, mide, over, üreter, beyin, ince bağırsak, hepatobiliyer sistem, pankreas ve deri kanserleri daki kolon kanseri sporadik kolon verleşimlidir. MSH2, MLH1, MSH6, kanser görülür.

Klinik Bilimler 124. soru
Patoloji Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 075

  2- **Kseroderma Pigmentozum:** Deri kanserleri gelişir. OR geçer.
  3- **Bloom Sendromu:** OR geçer. Lösemi-lenfoma gelişir.
  4- **Ataksi Telenjiektazi:** OR geçer. Lösemi-lenfoma gelişir.
  5- **Fanconi Anemisi:** OR geçer. Lösemi-lenfoma gelişir.
  6- **BRCA mutasyonu ile ilişkili familyal meme - over kanseri:** OD geçer. Erken yaşta, bilateral multipl meme kanseri ve seröz over tümörleri gelişir.

Konağın Tümörlere Karşı Savunma Mekanizmaları	
Sitotoksik T Lenfositler	• Özellikle virüslarla oluşan tümörlere (Burkitt lenfoma, B hücreli NHL, HPV ile olan skuamöz servikal kanser) karşı etkilidirler. • Bu CD8+ hücreler tümör hücrelerinin yüzeyinde bulunan **MHC class I** antijenleri ile bağlanarak tümör hücresini lizis ederler. (Ancak Tümör hücreleri çeşitli mekanizmalarla T lenfosit üzerindeki inhibitör reseptörlerin ekspresyonunu arttırabilir. T lenfosit üzerindeki inhibitör reseptörler **CTLA4** ve **PD-1** (programmed death-1) dir. Tümör hücreleri üzerinde bulunan PD-L1 ve PD-L2; T lenfosit üzerindeki PD-1 reseptörüne bağlanıp T lenfositi inhibe eder).
Natürel Killer Hücreleri	• Daha önceden sensitize olmaksızın tümör hücrelerini yok ederler. İL-2 ile aktive olurlar. • Tümör hücrelerine direkt sitotoksik etki ederler. Aynı zamanda antikora bağlı sellüler sitotoksitite (ADCC) ile tümör hücrelerini öldürürler.
Makrofajlar	• Tümör hücrelerini mikropları öldürdükleri gibi oksijen radikalleri ile ve salgıladıkları **TNF-α** aracılığı ile öldürür. **TNF**-alfa tümör hücreleri için litik etkilidir.
Hümöral antikorlar	• Kompleman aktivasyonu ve NK hücrelerince ADCC oluştururlar.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 124

124. DNA tamir mekanizma defekti nedeniyle yaşamın erken dönemlerinden itibaren çok sayıda bazal hücreli karsinom, yassı hücreli karsinom ve melanom gelişimiyle karakterize genodermatoz aşağıdakilerden hangisidir?

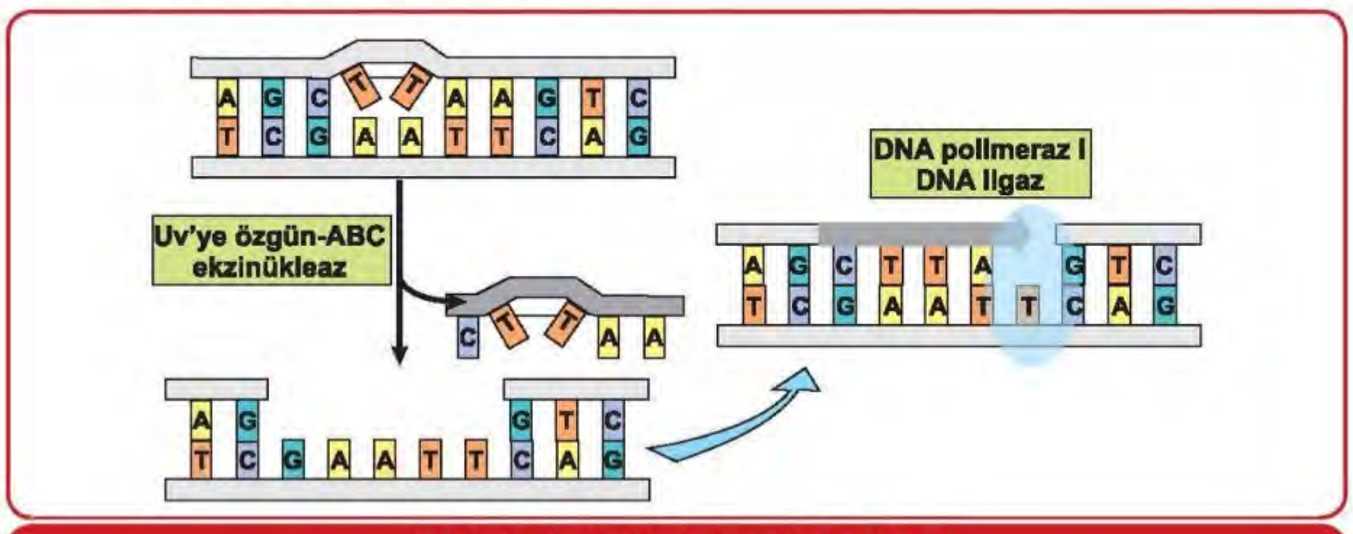
A) Gorlin sendromu
B) Bazex sendromu
C) Okülokutanöz albinizm
D) Kseroderma pigmentozum
E) Li-Fraumeni sendromu

Doğru Cevap: D

Tablo 6-7. Nükleotit eksizyon tamirinde görevli enzimler

Enzim	Görevi
UV'ye özgün ABC ekzinükleaz	Pirimidin dimerini tanır ve hasarlı bazın 5' ve 3' yönünde olmak üzere 12 - 13 nükleotidi çıkarır.
DNA helikaz	DNA'yı hasarlı bölgeden 5' ve 3' yönüne doğru açar.
DNA polimeraz I	Çıkarılan oligonükleotidin yerinde oluşan boşluğu kalıp DNA'ya uygun olarak doldurur.
DNA ligaz	Fosfodiester bağı ile komşu iki zinciri birbirine bağlar.

Ultraviyole Işığın Yaptığı Hasarın Onarımı



Şekil 6-17. Nükleotit eksizyon tamir sistemi

- Ultraviyole ışığa maruz kalan bir hücrede, birbirine **komşu pirimidinler** (genellikle timinler) arasında **kovalen bağlanmalar** olabilir.
- Bunun sonucunda meydana gelen **timin dimerleri**

- **Nükleotit eksizyon tamir mekanizmasındaki defekt sonucu ortaya çıkan hastalıklar:**
  - ✓ **Kseroderma pigmentosum**

Klinik Bilimler 124. soru
Biyokimya Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 236

- **"Kseroderma pigmentosum"** prekanseröz bir deri lezyonu olup nükleotit eksizyon tamirinde bozukluk olup, bu kişilerde zedelenmiş olan **DNA onarılamaz.**
- Bunun sonucunda birçok mutasyon olur ve deri kanserleri gelişir.
- Bu hastalığın en sık rastlanan şeklinde **UV'ye özgün endonükleaz** (**UV'ye özgün ABC ekzinükleaz**) eksiktir.

Mismatch (Uyumlu Olmayan) Nükleotitlerin Tamiri

- DNA replikasyonunda meydana gelen ve çift sarmallı zincirde **karşılıklı bazların hatalı eşleşmesi**ndeki problemleri düzeltir.

- **Mismatch tamir sisteminde (uyumlu olmayan nükleotid gruplarının çıkarılması) gözlenen bozukluk...**
  - ✓ **Herediter nonpolipozis kolon CA'ya** (Lynch sendromu) neden olur.

Tablo 6-8. Mismatch tamirinde görevli enzimler

Enzim	Görevi
DAM metilaz	5'- GATC-3' dizesindeki adeninleri metiller.
MutS, mutL ve mutH	MutS yeni zincirdeki hatalı eşleşen bazları tanır. MutL ve MutH ile kompleks oluşturur ve hasarlı bölgeye bağlanır.
Ekzonükleaz I ve X, SSB DNA helikaz	Hasarlı zinciri bu proteinler birlikte uzaklaştırılır.
DNA polimeraz III	Uygun nükleotidi ekler.
DNA ligaz	Fosfodiester bağı ile iki zinciri birbirine bağlar.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 124

124. DNA tamir mekanizma defekti nedeniyle yaşamın erken dönemlerinden itibaren çok sayıda bazal hücreli karsinom, yassı hücreli karsinom ve melanom gelişimiyle karakterize genodermatoz aşağıdakilerden hangisidir?

A) Gorlin sendromu
B) Bazex sendromu
C) Okülokutanöz albinizm
D) Kseroderma pigmentozum
E) Li-Fraumeni sendromu

Doğru Cevap: D

Hem kromozom kırığı yapan (yani DNA tamirinin bozulduğu) hem de cilt hastalığı yapan genetik kanser sendromlarının kesişim kümesinde KSERODERMA PİGMENTOSUM var. Soruyu rahatlıkla cevaplatıyor referansımız

16

PEDİATRİK ONKOLOJİ

ÇOCUKLUK DÖNEMİNİN MALİGN HASTALIKLARI

Çocukluk çağının en sık görülen malign tümörleri:

1. Lösemiler (En sık)
2. Santral sinir sistemi tümörleri (En sık solid tümör)
3. Lenfomalar

İSTİSNA;

- **Bir yaş altında en sık: Nöroblastom**
- **15-19 yaş grubunda en sık: Lenfoma**

Klinik Bilimler 124. soru
Pediatri Ders Notu 3. Fasikül Sayfa 537

Malignite riskinin arttığı hastalıklar:

- **Kromozomal kırık sendromları:** Bloom sendromu, Fankoni anemisi, kseroderma pigmentosum, ataksi-telenjiektazi, Nijmegan-breakage sendromu, Werner sendromu
- **Genetik cilt hastalıkları:** Kseroderma pigmentosum, ataksi-telenjiektazi, doğumsal diskeratoz, nörofibromatozis I, tüberoskleroz, von Hippel-Lindau Sendromu
- Gebelikte annenin kullandığı dietilstilbestrol, kız çocuklarda adölesan dönemde vajinal adenokarsinoma sebep olmaktadır.

LÖSEMİLER

- **Lösemiler, çocukluk çağının en sık görülen malignensileridir.**
- **Çocukluk çağı lösemilerinin %97'si akut lösemi, akut lösemilerin de yaklaşık %80'i akut lenfositer lösemidir.**

Çocukluk çağı lösemileri için risk faktörleri

Genetik:	Çevresel:
- Down sendromu - Fankoni anemisi - Bloom sendromu - Diamond-Blackfon anemisi - Scwachman-Diamond sendromu - Kostmann sendromu - Klinefelter sendromları - Nörofibromatozis tip 1 sendromu - Ataksi telenjiektazi - Ciddi kombine immün yetersizlik (SCID) - Paroksismal nokturnal hemoglobinüri - Li Fraumeni sendromu - Familiyal monozomi7 - Langerhans hücreli histiyositoz	- Radyasyon - İlaçlar (alkile edici KT, nitrozüre, epipodofilotoksinler) - Benzen - İleri anne yaşı - Kardeşinde lösemi olması - Doğum kilosu > 4 kg

Nelson Textbook of Pediatrics. 21. edition, page 2649, table 522.1 kaynağından faydalanılmıştır.

AKUT LENFOSİTER LÖSEMİ (ALL)

- Akut lenfositer lösemi, **erkeklerde** kızlardan daha sık görülür.
- **2-6 yaş** arası sıktır. Akut lenfositer lösemi gelişiminde bazı çevresel faktörlerin rolü önemlidir.
- **Çocukluk çağında lösemik blast hücrelerinin çoğu B hücre prekürsörlerinden oluşmuştur ve hücre yüzeyinde common ALL antijen (CALLA) pozitif olan grup, en sık görülür.**
- **Bu tip en iyi prognoza sahip lösemi tipidir.**

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 125

125. Altmış beş yaşındaki erkek hasta konuşma bozukluğu nedeniyle acil servise getiriliyor. Muayenesinde konuşmasının akıcı ve ekolalik olduğu, isimlendirmenin bozulduğu ancak tekrarlamanın normal olduğu saptanıyor.
Bu hastadaki <u>en olası</u> afazi türü aşağıdakilerden hangisidir?

A) Transkortikal motor
B) Kondüksiyon
C) Transkortikal sensoryal
D) Anomik
E) Wernicke

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

Subkortikal afazi:

✓ Talamik ve bazal gangliyon tutulumunda görülür. Klasik afazi sendromlarına uymayan **atipik afazi** tipidir.

Afaziler

AFAZİ TİPİ	KONUŞMA	ANLAMA	TEKRARLAMA
Broca	Akıcı değil	Korunmuş	Bozulmuş
Wernicke	Akıcı, ama anlamsız	Bozulmuş	Bozulmuş

Klinik Bilimler 125. soru
Küçük Stajlar Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 014

Transkortikal motor	Akıcı değil	İyi	Korunmuş
Transkortikal sensoryal	Akıcı	Bozulmuş (Wernicke gibi)	Korunmuş
Anomik (Amnestik)	İzole kelime bulma güçlüğü	Normal	Normal
Global	Akıcı değil	Bozulmuş	Yok

Aleksi-agrafi

- Bilinci açık olan kişinin yazıyı okuyamamasına **aleksi** denir.
- Agrafisiz alekside lezyon **vizüel kortekste** iken, agrafininde görüldüğü alekside lezyon **parietal lobdadır.**

Akalkuli

- Hesap yapabilme yeteneği bozuktur. Genellikle dominant parietal lob lezyonlarında görülür.

Agnozi

- Kişinin **duyusal bir bozukluk olmadan,** o duyu aracılığı ile öğrendiği bir şeyi **tanıyamamasına** agnozi denir.
- Hastalar gördüğünü, duyduğunu ve dokunduğunu değerlendiremeyebilir.

Vizüel agnozi:

✓ Hasta gördüğünü tanıyamaz ve değerlendiremez, oksipital lob lezyonlarında görülür.

İşitme agnozisi:

✓ Hasta duyduğunu değerlendiremez. Temporal lob lezyonlarında görülür.

Taktil agnozide:

✓ Dokunma duyusunun parietal lob tarafından değerlendirilmesi bozulmuştur.

Astereognozi:

✓ Gözler kapalı iken elin içine konulan cismi (şekil, büyüklük) tanıyamama durumudur.

Apraksi

- Motor, koordinasyon ve duyusal kusur olmaksızın, amaçlı ve planlı hareketlerin yapılamamasıdır.
- Saçını tarayamama, düğme ilikleyememe bir apraksi örneğidir.

SEREBELLAR LEZYON (SENDROM)

☑ Bulgular lezyon ile **AYNI** ****TUS**** taraftadır.
☑ Serebellar lezyonun klinik belirtileri ****TUS****
- Dissinerji, dismetri, disdiadokokinezi
- Tremor, disartri, nistagmus
- Ataksi, tonus bozukluğu, pandüler hareket
- Asteni – yorgunluk
- İstirahat tremoru olmaz ****TUS**** aksiyon tremoru olur.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 126

126. Yirmi beş yaşındaki kadın hasta 2 gündür sağ gözünde giderek artan bulanık görme ve göz hareketlerine eşlik eden ağrı nedeniyle başvuruyor. Muayenesinde sağda görme keskinliğinde belirgin azalma dışında bir bulgu tespit edilemiyor. Beyin MRG'sinde birkaçı kontrast madde tutan, yaygın, ovoid karakterde, demiyelinizasyonla uyumlu lezyonlar ve BOS incelemesinde oligoklonal band pozitifliği saptanıyor.
Bu hasta için <u>öncelikle</u> uygulanabilecek <u>en olası</u> tedavi aşağıdakilerden hangisidir?

A) 3-5 gün 1 g intravenöz metilprednizolon infüzyonu
B) 30 gün 32 mg/gün oral metilprednizolon tedavisi
C) Subkutan interferon □-1a tedavisi
D) Natalizumab infüzyonu
E) Oral fingolimod tedavisi

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.)

30 Klinik Bilimler 126. soru
Küçük Stajlar Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 030

Tedavi:

- **Akut dönemde:** Steroid, plazmaferez
- **İnaktif dönemde:** İmmünoterapi---**glatiramer asetat,** azathioprin, siklofosfamid, beta interferon, alfa interferon (tarihsel), monoklonal antikorlar (natalizumab, alemtuzumab, okrelizumab), fingolimod (oral kullanılır) , teriflunomid, dimetil-fumarat, mitoksantron.
- İFN-gamma kullanılmaz **TUS**

Multipl Skleroz Varyantları

- **Charcot varyantı:** Beyin MRI bulguları yok ya da çok az, esas olarak omurilik sendromu olarak görülür.
- **Marburg varyantı:** İki yılda ağır defisit ve sık ölümle seyreder.
- **Balo'nun konsantrik sklerozu:** Çocukluk çağında, kitle benzeri lezyonlar (KİBAS bulguları)

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)
- ☑ Demiyelinizasyon oligodendroglianın virusla harap olması **TUS** sonucu görülür.
- ☑ Semptomlar progresif olarak ilerleyerek ölümle sonuçlanabilir.

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.

İLGİLİ NOTLAR

Akut/atak tedavisi ve roflaksi/uzun dönem tedavide kullanılan ilaçları tek tek yazmışız.
Akut atak tedavisinin 30 gün sürmesinin mantıklı olmayacağını bildikten sonra gerisi çorap söküğü geliyor.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 126

126. Yirmi beş yaşındaki kadın hasta 2 gündür sağ gözünde giderek artan bulanık görme ve göz hareketlerine eşlik eden ağrı nedeniyle başvuruyor. Muayenesinde sağda görme keskinliğinde belirgin azalma dışında bir bulgu tespit edilemiyor. Beyin MRG'sinde birkaçı kontrast madde tutan, yaygın, ovoid karakterde, demiyelinizasyonla uyumlu lezyonlar ve BOS incelemesinde oligoklonal band pozitifliği saptanıyor.
Bu hasta için <u>öncelikle</u> uygulanabilecek <u>en olası</u> tedavi aşağıdakilerden hangisidir?

A) 3-5 gün 1 g intravenöz metilprednizolon infüzyonu
B) 30 gün 32 mg/gün oral metilprednizolon tedavisi
C) Subkutan interferon □-1a tedavisi
D) Natalizumab infüzyonu
E) Oral fingolimod tedavisi

Doğru Cevap: A

göz tutulumu, MR bulguları ve oligoklonal bant pozitifliği ile tanı MS, notumuz açık ve net :) tedavide de yüksek doz MPZ verildiğini güzelce yazmışız daha ne olsun

SANTRAL DEMİYELİNİZAN HASTALIKLAR

MULTİPL SKLEROZ

- Multipl skleroz, kronik, remitting-relaps ile karakterize, beyaz cevherde multipl lezyonlara neden olan bir hastalıktır.
- Birinci derece akrabalarda multipl skleroz öyküsü yaklaşık %20'dir. Genetik yatkınlığı olan kişilerde, bir infeksiyöz ajana karşı gelişen otoimmün reaksiyon sonucu olduğu düşünülmektedir. EBV enfeksiyonu ile ilişkisi güçlü şekilde gösterilmiştir.
- Çocuklarda MS nadirdir, MS hastalarının %2-5'inin ilk bulgusu 18 yaşından önce ortaya çıkar. 6 yaşından önce çok hafif erkeklerde sık görülürken, 12 yaşından sonra kızlarda 2 kat sık görülür.
- Sklerozun yerine göre semptom verir. **Serebral periventriküler beyaz maddenin, özellikle perivenöz kısımlarda**

Klinik Bilimler 126. soru
Pediatri Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 208

- **Kafa çiftlerinden en sık optik sinir tutulur** ve optik atrofi ve özellikle temporal lop yakınlarındaki optik sinir liflerinde atrofi vardır. Argil Robertson pupillası gözlenebilir. **Optik sinirden sonra en sık N. okulomatorius tutulur.** Nistagmus meydana gelebilir.

- Bilateral trigeminal nevraljinin en sık sebebi multipl sklerozistir.
- Hastaların bazılarında **Charcot Triadı** vardır:

Klinik Bilimler 126. soru
Pediatri Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 208

- **Tanıda tercih edilecek yöntem MRI'dır.** MRI'da corpus callosum, periventriküler beyaz cevher, beyin sapı ve spinal kordda küçük 3-4 mm plaklar görülür. BOS'ta artmış Ig G indeksi ve/veya **oligoklonal bant** vardır.

- Aşağıdaki maddeleri içeren hastalara tanı konulabileceği gibi en son 2017 yılında revize edilen McDonald tanı kriterleri daha günceldir. McDonald tanı kriterleri tablo şeklinde verilmiştir.

Klinik Bilimler 126. soru
Pediatri Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 208

aşağıdakilerden birisinin bulunması.
- Pozitif spinal MRG bulguları
- BOS'ta Oligoklonal band saptanması

2017 Revize McDonald Multiple Skleroz tanı kriterleri

Atak	Lezyon sayısı	Tanı için gerekli ek bulgular
≥ 2 klinik atak	≥ 2	Yok
≥ 2 klinik atak	1 (+geçmişteki başka bir atağa ait lezyon)	Yok
≥ 2 klinik atak	1	SSS'de farklı bir alandaki lezyona ait yeni bir atak veya MRG'de MS'e uygun tutulum
1 klinik atak	≥ 2	Ek bir klinik atak veya MRG'de eski ve yeni lezyonların birlikte olması veya BOS'ta spesifik-oligoklonal bant varlığı
1 klinik atak	1	SSS'de farklı bir alandaki lezyona ait yeni bir atak veya MRG'de MS'e uygun tutulum ve ek bir klinik atak veya MRG'de eski ve yeni lezyonların birlikte görülmesi veya BOS'ta spesifik-oligoklonal bant varlığı
Sinsi progresyon	1 yıl klinik progresyon (retrospektif veya prospektif, ataktan bağımsız olarak)	Aşağıdakilerden 2'si • MS tipik (periventriküler, kortikal/jukstakortikal veya infratentoryal) alanlarda ≥1 lezyo • Spinal kortta ≥2 lezyon • BOS-spesifik oligoklonal bant varlığı

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 126

126. Yirmi beş yaşındaki kadın hasta 2 gündür sağ gözünde giderek artan bulanık görme ve göz hareketlerine eşlik eden ağrı nedeniyle başvuruyor. Muayenesinde sağda görme keskinliğinde belirgin azalma dışında bir bulgu tespit edilemiyor. Beyin MRG'sinde birkaçı kontrast madde tutan, yaygın, ovoid karakterde, demiyelinizasyonla uyumlu lezyonlar ve BOS incelemesinde oligoklonal band pozitifliği saptanıyor.
Bu hasta için <u>öncelikle</u> uygulanabilecek <u>en olası</u> tedavi aşağıdakilerden hangisidir?

A) 3-5 gün 1 g intravenöz metilprednizolon infüzyonu
B) 30 gün 32 mg/gün oral metilprednizolon tedavisi
C) Subkutan interferon □-1a tedavisi
D) Natalizumab infüzyonu
E) Oral fingolimod tedavisi

Doğru Cevap: A

Klinik Bilimler 126. soru
Pediatri Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 209

- Tedavide atakta yüksek doz **metilprednizolon** kullanılır.
- Modifiye edici interferon tedavisi, hastalık aktivitesini azaltabilir. **En çok kullanılan ve ilk basamak tedavi olarak önerilen interferon-β'dır.** İnterferon-α'da kullanılabilmektedir.
- **Glatiramer asetat, fingolimod** ve **natalizumab** erişkinde başarı ile kullanılan ajanlardır. Fingolimod çocuklar için FDA onayı almıştır ve atak sayısını interferon-betadan daha çok azalttığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır.

Devic hastalığı (nöromiyelitis optika): Öncelikle optik siniri tutar ve arkasına en sık toraks segmenti olmak üzere medulla spinalisi tutar. Santral sinir sisteminde özellike astrositlerde bulunan aquaporin-4 kanallarına karşı gelişen IgG antikorlarının hastalığa neden olduğu düşünülmektedir. Klasik kompleman yolununda astrosit ölümünde rol aldığı bilinmektedir. Optik sinirin tutulması ani görme kayıplarına ve santral skotom meydana gelmesine sebep olur. Uygunsuz ADH, Diabetus insipitus, puberte durması gibi bazı endokrinopatiler eşlik edebilir. Tedavide **steroid (metilprednizolon) kullanılır.** Rituximab relapsları önlemede etkildir. **Eculizimab'ın** rekkürensleri azalttığı ve ciddi NMO hastalarında hasarı azalttığı gösterilmiştir.

	Multiple skleroz	Nöromiyelitis optika
SSS bulgusu	Var	Yok
MRG	Plak>3mm	Plak yok varsa da <3mm
Optik nevrit	Unilateral	Bilateral
Mortalite	Düşük	Yüksek
Oligoklonal band	Var	Yok
Aquaporin 4 antikoru	Yok	Var
Spinal kord tutulumu	1-2 segment	>3 segment
Atak sonrası iyileşme	Var	Yok/ tam değil

AKUT DİSSEMİNE ENSEFALOMİYELİT (ADEM)

- ADEM, sıklıkla kızamık, kızamıkçık, suçiçeği, herpes zoster, kabakulak, Mycoplasma pneumoniae gibi enfeksiyonlar ya da bunlardan da sık nonspesifik ÜSYE sonrası ortaya çıkan, monofazik, **immün aracılı demiyelinizan** hastalıktır. Anti-MOG antikoru ile ilişkili olduğu bilinmektedir.
- Ortalama 5-8 yaş arasında görülür, erkeklerde biraz daha fazladır.
- Ateş, letarji, kusma, güçsüzlük, ataksi, başağrısı, nöbet ve diğer sistemik bulgular vardır. Hastalar deliryum, koma, miyelopati ve fokal nörolojik bulgular geliştirir **(ensefalopati tipiktir).** Görme kaybı, kraniyel nöropatiler, ataksi, motor ve duyusal defisit, inkontinans görülebilmektedir.
- MRI'da T2'de yaygın, beyaz cevher, bazal ganglion, talamus ve beyin sapını tutan ödem, inflamasyon ve sınırları düzensiz demiyelinizasyon ile karakterize lezyonlar görülür. Bazen akut hemorajik lökoensefalopati (Hurst hastalığı) görülebilir. 3-12 ay içersinde lezyonlar tamamen düzelir, nadir olarak residüel gliosis kalabilir.
- BOS'ta monositik ve lenfositik pleositoz gözlenir. %10 hastada oligoklonal band yüksekliği olmaktadır.
- Tedavide yüksek doz IV metilprednizolon sonrası PO prednizolon verilebilir. IVIG tedavisine de iyi yanıt verir. Dirençli vakalarda plazmaferez, rituksimab ve siklofosfamid denenebilir.
- ADEM'den en az 3 ay sonra tekrar demiyelinizan durum meydana gelirse akla MS'de gelmelidir.



ADEM tutulumu-
Kraniyel MRG

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 127

127. Bipolar bozukluk tanısıyla takip edilen 40 yaşındaki kadın hasta rutin kontrol için başvuruyor. Son 6 ayda yaklaşık 8 kilo alan hasta sürekli uyumak istediğini, çok hâlsiz olduğunu, kabızlık çektiğini, dikkat dağınıklığı ve unutkanlık yakınmalarının olduğunu, kitap bile okuyamadığını belirtiyor. Öyküsünden hastalığına yönelik 8 yıldır lityum kullandığı, 6 yıldır remisyonda olduğu ve bilinen başka bir hastalığı olmadığı öğreniliyor. Muayenesinde hastanın el ve ayaklarında şişlik ile cildinde kuruma saptanıyor.
Bu hastada aşağıdakilerden hangisinin saptanması <u>en olasıdır</u>?

A) Karaciğer fonksiyon bozukluğu
B) Böbrek fonksiyon bozukluğu
C) Kanda elektrolit düzeyinde bozulma
D) Tiroid fonksiyon bozukluğu
E) Lityum intoksikasyonu

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 127. soru
Dahiliye Ders Notu 3. Fasikül Sayfa 307

☑ **Klinik:**

Hipotiroidinin semptom ve bulguları (Aşağıya doğru azalan sıklıkta)

Semptomlar	Bulgular
• Halsizlik, yorgunluk • Kuru cilt • Üşüme, soğuk intoleransı, hipotermi • Saç dökülmesi • Konsantrasyon bozukluğu ve unutkanlık • Kabızlık • Kilo alımı (iştah azalmasına rağmen) • Nefes darlığı • Seste boğuklaşma • Erken dönemde menoraji, sonra oligomenore, amenore • Parestezi • İşitme bozukluğu	• Kuru kaba cilt, ekstremite soğukluğu • El, yüz ve ayakta şişlik (miksödem) ✓ Miksödem (GAG yıkımı azaldığı için) → Gode bırakmaz • Diffüz alopesi • Bradikardi • Periferik ödem • Tendon reflekslerinde azalma • Karpal tünel sendromu • Boşluklarda sıvı birikimi (Plevral, perikardiyal efüzyon, batında asit)

- **Diğer bulgular**
  - ✓ **Anemi** (normositer veya makrositer)
  - ✓ GFR azalması ve su atılımının azalmasına bağlı (uygunsuz ADH sendromu) **hiponatremi**
  - ✓ **Kardiyovasküler sistem bulguları**
    - ➢ Sinüs bradikardisi, **diastolik hipertansiyon** (periferik vasküler direnç artar)
    - ➢ Perikardiyal efüzyona bağlı olarak; kalp seslerinin derinden gelmesi, EKG'de düşük voltaj, kardiyak tamponad
    - ➢ Hiperlipidemi (trigliserid ve kolesterol artışı) ve koroner arter hastalığı sıklığında artış.

☑ **Tanı:**

- **sT4 ve sT3 düşük, TSH yüksek:** Primer hipotiroidi
  - ✓ **Primer hipotiroidizm** tespit edilen hastada otoimmün tiroidit (Hashimoto tiroiditi) açısından **anti TPO ve anti Tg istenir**, bunlar Hashimoto tiroiditinde >%95 pozitiftir.
- **sT4 ve sT3 düşük, TSH düşük/normal:** Santral hipotiroidi
  - ✓ **Santral hipotiroidi** varlığında ise öncelikle kranial MR istenmelidir.

☑ **Klinik Hipotiroidi Tedavisi:**

- Levotiroksin (T4) kullanılır
- Primer hipotiroidide, tedavi hedefi: **TSH** düzeyi
- Santral hipotiroidide, tedavi hedefi: **T4** düzeyi
  - ✓ Bu hastalarda **sekonder adrenal yetmezlik** eşlik edebilir, bu nedenle **glukokortikoid** replasmanı da yapılmalıdır)

Hipotiroidi tedavisinde LT4 ihtiyacının azaldığı durumlar

- > 65 yaş
- Androjen tedavisi

diğer birçok durumda LT4 ihtiyacı artar

☑ **Subklinik hipotiroidide (klinik bulgular çok hafif veya yok) tedavi önerilen durumlar:**

- Gebe veya gebelik planlayan kadınlar
- TSH 10 mIU/L'nin üzerinde olan hastalar
- Genç/orta yaşlı hastalarda hipotiroidizm semptom/bulgusu veya kalp hastalığı riski varsa

☑ **Miksödem koması**

- **Hipotiroidisi** olan bir hastada soğuk, travma, enfeksiyon, cerrahi ve ilaçlar (sedatif, antidepresan ve anestezi ilaçları) gibi **bir faktörün provoke etmesi** sonucunda; bütün hipotiroidi semptomlarının abartılı olması ile karakterizedir.
- **Klinik olarak hipotiroidizm bulguları ile birlikte:**
  - ✓ Bilinç bulanıklığı, koma, nöbet
  - ✓ Ciddi hipotermi
  - ✓ Bradikardi, ciddi hipotansiyon
  - ✓ Dilüsyonel hiponatremi
  - ✓ Hipoventilasyon (hipoksi, hiperkapni)
  - ✓ Hipoglisemi

Miksödem koması

Hipotermi + Hipotansiyon + Bradikardi

İLGİLİ NOTLAR

Her iki referansımızı da bir bütün olarak incelersek şuna ulaşacağız: Vakada hipotiroidi semptom ve bulguları olan bir hasta verilmiş. Bunlar detaylı olarak referansımızda da geçiyor. Ayrıca yine referansımızda hipotiroidi yapan ilaçlar arasında bilin bakalım kim var??? Tabi ki LİTYUM

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 127

127. Bipolar bozukluk tanısıyla takip edilen 40 yaşındaki kadın hasta rutin kontrol için başvuruyor. Son 6 ayda yaklaşık 8 kilo alan hasta sürekli uyumak istediğini, çok hâlsiz olduğunu, kabızlık çektiğini, dikkat dağınıklığı ve unutkanlık yakınmalarının olduğunu, kitap bile okuyamadığını belirtiyor. Öyküsünden hastalığına yönelik 8 yıldır lityum kullandığı, 6 yıldır remisyonda olduğu ve bilinen başka bir hastalığı olmadığı öğreniliyor. Muayenesinde hastanın el ve ayaklarında şişlik ile cildinde kuruma saptanıyor.
Bu hastada aşağıdakilerden hangisinin saptanması <u>en olasıdır</u>?

A) Karaciğer fonksiyon bozukluğu
B) Böbrek fonksiyon bozukluğu
C) Kanda elektrolit düzeyinde bozulma
D) Tiroid fonksiyon bozukluğu
E) Lityum intoksikasyonu

Doğru Cevap: D

☑ **Tiroid Sintigrafisi (Tecnetium 99m MİBİ)**

- **Tiroid nodülü olan** ve **TSH'sı baskılanmış** hastalarda nodülün fonksiyonellik durumunu gösterir.



Hipoaktif nodül (soğuk nodül) Hiperaktif nodül (sıcak nodül)

Tiroid sintigrafisi

☑ **Antikorlar:**

- **Tirotiropin (TSH) reseptör antikorları:** Bu antikorlar **TRab, TSI (tiroid stimülan immünglobülin)** olarak da adlandırılır. **Graves hastalığında** görülür. Graves hastalığının remisyon ve aktivasyonlarının belirlenmesinde ve gebe Graves'li anneden doğan çocukta **neonatal tirotoksikozu** saptamada yararlıdır.
- **Anti tiroid peroksidaz (anti TPO) ve anti tiroglobulin (anti Tg) antikorları:** Bu antikorlar hemen hemen tüm **otoimmün tiroidit** (özellikle Hashimoto tiroiditi) hastalarında pozitifleşebilir.
  - ✓ Anti TPO ve Anti Tg antikorları Graves hastalarında da pozitif olabilir (%50-70).

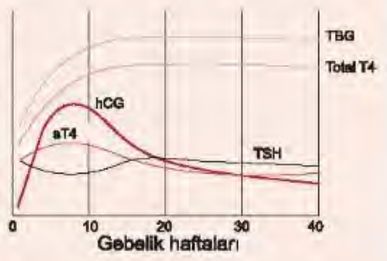
Gebelikte tiroid fizyolojisi

Gebelikte tiroid ile ilgili hormonlarda **ilk trimestrdaki** değişiklik, plasentadan salınan **human koryonik gonodotropin (hCG) seviyesindeki artıştır.** hCG, TSH'ya yapısal benzerliği nedeni ile TSH reseptörlerine bağlanarak **tiroid bezini uyarır** ve başlangıçta **serbest T4 bir miktar artar** ve bu yükselme, **TSH'da düşüşe** neden olur.

Daha sonra (2. ve 3. trimestrlarda) hCG yüksek kalmakla birlikte bir miktar düşer, bu düşüş ile birlikte serbest T4 ve TSH normal düzeylerine döner.

Gebelikte artan östrojen, **tiroid bağlayıcı globulin (TBG) miktarında artışa** neden olur. Artan TBG'ye bağlı olarak **total T4 miktarı artar.**

Asemptomatik olan bir gebede, gebelik süresince görülen tiroid fonksiyon testlerindeki değişiklikler herhangi bir tedavi gerektirmez ve tiroid fonksiyon testleri aralıklı olarak izlenebilir. Çünkü bu değişiklikler fizyolojiktir ve reverzible'dir.



HİPOTİROİDİ

☑ **Etiyoloji:**

- **Primer:**
  - ✓ **İyot eksikliği**
  - ✓ İnfiltratif hastalıklar: Amiloidoz, hemokromatozis, sarkoidoz, skleroderma, sistinozis, riedel tiroiditi
  - ✓ Geçici hipotiroidizm: Postpartum tiroidit, subakut (viral tiroidit)
- **Sekonder:**
  - ✓ **Hipofiz yetmezliği** (tümör, travma, infiltratif...)
  - ✓ **Bexaroten kullanımı** (kutanöz T hücreli lenfoma tedavisinde)
- **Tersiyer:** Hipotalamus hastalıkları (tümör, travma, infiltratif...)
- Tiroid hormon rezistansı

Klinik Bilimler 127. soru
Dahiliye Ders Notu 3. Fasikül Sayfa 306

...un bölgesine RT
- **İlaçlar:** Aşırı iyot (iyot içeren **kontrast madde**, **amiodaron**), lityum, antitiroid ilaçlar vb.

Dünya genelinde hipotiroidinin en sık nedeni **iyot eksikliğidir.**

İyotun yeterli olduğu bölgelerde ise en sık neden **otoimmün hastalık (Hashimoto tiroiditi)** ve **iyatrojeniktir** (hipertiroidi tedavisi vb).

Her iki referansımızı da bir bütün olarak incelersek şuna ulaşacağız: Vakada hipotiroidi semptom ve bulguları olan bir hasta verilmiş. Bunlar detaylı olarak referansımızda da geçiyor. Ayrıca yine referansımızda hipotiroidi yapan ilaçlar arasında bilin bakalım kim var??? Tabi ki LİTYUM

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 127

127. Bipolar bozukluk tanısıyla takip edilen 40 yaşındaki kadın hasta rutin kontrol için başvuruyor. Son 6 ayda yaklaşık 8 kilo alan hasta sürekli uyumak istediğini, çok hâlsiz olduğunu, kabızlık çektiğini, dikkat dağınıklığı ve unutkanlık yakınmalarının olduğunu, kitap bile okuyamadığını belirtiyor. Öyküsünden hastalığına yönelik 8 yıldır lityum kullandığı, 6 yıldır remisyonda olduğu ve bilinen başka bir hastalığı olmadığı öğreniliyor. Muayenesinde hastanın el ve ayaklarında şişlik ile cildinde kuruma saptanıyor.
Bu hastada aşağıdakilerden hangisinin saptanması <u>en olasıdır</u>?

A) Karaciğer fonksiyon bozukluğu
B) Böbrek fonksiyon bozukluğu
C) Kanda elektrolit düzeyinde bozulma
D) Tiroid fonksiyon bozukluğu
E) Lityum intoksikasyonu

Doğru Cevap: D

- Akut manik nöbet tedavisinde antipsikotikler tedaviye eklenebilir.
- Depresif dönemlerde antidepresanlar tedaviye eklenebilir. Ancak bipolar bozuklukta duygudurum dengeleyici olmadan tek başına antidepresan kullanılmaz.

Lityum

- ✓ Lityum karbonat şeklinde kullanılır. Tamamen **böbreklerden** atılır.
- ✓ **Terapötik indeksi dardır.** Kan düzeyi kontrol edilerek dozu ayarlanmalıdır.
- ✓ Hücre membranını stabilize eder.
- ✓ Bipolar depresyonun ve maninin **hem tedavisi hem profilaksisinde** kullanılır.
- ✓ Unipolar depresyonda tedaviyi güçlendirmek için kullanılabilir.
- ✓ **Agresyonu ve intihar düşüncesini** azaltıcı etkisi vardır.
- ✓ **Tedavi öncesi bakılması gereken testler:** Böbrek-tiroid fonksiyon testleri, hemogram, EKG, gebelik testi
- ✓ KCFT takibi gerekmez. **TUS**

Lityumun yan etkileri:

- ✓ **GİS:** Bulantı-kusma, diyare
- ✓ **Tremor:** Tedavisinde **propranolol** kullanılır.
- ✓ Böbrek fonksiyon bozukluğu, poliüri (ADH antagonizmasıyla, nefroj
- ✓ Aritmi, hipotansiyon, benign reversibl tiroid büyümesi (iodinizasyonu önler), hipotiroidi, daha az oranda hipertiroidi
- ✓ Gebelikte kontrendike (Ebstein anomalisi...), süte geçer (gevşek bebek)
- ✓ Hemogram (lökositoz)
- ✓ Akne vulgaris, psöriazis gibi deri lezyonlarını alevlendirir.

Klinik Bilimler 127. soru
Küçük Stajlar Ders Notu 1. Fasikül
Sayfa 078

Lityumun ilaç etkileşimleri:

- ✓ NSAİİ, **tiazidler, ACE inhibitörleri** lityumun renal klirensini azaltarak toksisiteye neden olabilir.
- ✓ Dehidratasyon, tuzsuz diyette lityum reabsorbsiyonu artar ve toksisite oluşabilir.

Lityum toksisitesi:

- ✓ 2 mEq/L üstünde başlar.
- ✓ **Konfüzyon,** letarji, kusma, şiddetli tremor görülür.
- ✓ 2,5 mEq/L üstünde aritmiler, klonik hareketler, nöbetler, dolaşım kollapsı ve koma olur.
- ✓ Tedavide ilaç kesilir, hasta hidrate edilir, hemodiyaliz yapılır ve antikonvülsan verilir.

NEVROZLAR VE STRESLE İLGİLİ BOZUKLUKLAR

- ☑ **Nevrozlarda gerçeği değerlendirme yetisi sağlamdır**. **TUS**
- ☑ Nevrozlarda temel patoloji çoğu zaman **anksiyete**dir. (serbest yüzen anksiyete)
- ☑ Psikiyatrik hastalıkların psikoz ve nevroz diye ikiye ayrılması eski bir sınıflandırmadır.
- ☑ Eski sınıflamalarda **nevroz grubunda yer alan hastalıklar:** Anksiyete bozuklukları, obsesif kompulsif bozukluk ve ilişkili bozukluklar, travma ve stresörle ilişkili bozukluklar, somatoform bozukluklar, dissosiyatif bozukluklardır.
- ☑ DSM IV TR ve DSM 5'te nevroz diye bir hastalık grubu tanımlanmamıştır.

ANKSİYETE BOZUKLUKLARI

- ☑ DSM IV TR'de anksiyete bozuklukları sınıfında yer alan **obsesif – kompulsif bozukluk** ve **travma ile ilişkili bozukluklar**, DSM 5'te bu sınıftan çıkarılarak ayrı gruplarda incelenmişlerdir.

Genel Semptomlar:

- Titreme
- Sırt-baş ağrısı
- Solunum zorluğu

Lityum kullanan bir hastada hipotroidi bulguları verilmiş. Notumuzda lityumun hipotroidi yapıcı etkisi açıkça yazmaktadır. Diğer şıkları da inceleyecek olursak; KCFT'yi etkilemediği bilgisi, Lityum intoksikasyon durumunda görülen bulgular da detaylıca yer almaktadır. Dahası böbrek fonksiyon bozukluğu olan birinde verilmesi gereken temel klinik ve laboratuvar bulgularının verilmediğini de görüyoruz.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 127

127. Bipolar bozukluk tanısıyla takip edilen 40 yaşındaki kadın hasta rutin kontrol için başvuruyor. Son 6 ayda yaklaşık 8 kilo alan hasta sürekli uyumak istediğini, çok hâlsiz olduğunu, kabızlık çektiğini, dikkat dağınıklığı ve unutkanlık yakınmalarının olduğunu, kitap bile okuyamadığını belirtiyor. Öyküsünden hastalığına yönelik 8 yıldır lityum kullandığı, 6 yıldır remisyonda olduğu ve bilinen başka bir hastalığı olmadığı öğreniliyor. Muayenesinde hastanın el ve ayaklarında şişlik ile cildinde kuruma saptanıyor.
Bu hastada aşağıdakilerden hangisinin saptanması <u>en olasıdır</u>?

A) Karaciğer fonksiyon bozukluğu
B) Böbrek fonksiyon bozukluğu
C) Kanda elektrolit düzeyinde bozulma
D) Tiroid fonksiyon bozukluğu
E) Lityum intoksikasyonu

Doğru Cevap: D

Hashimoto Tiroiditi (Kronik Lenfositik Tiroidit):

- **Çocukluk ve adolesan yaş grubunda en sık edinsel guatr ve hipotiroidi nedenidir.**
- İyot eksikliği olmayan (nonendemik) bölgelerde **guatrın en sık nedenidir.**
- Tiroid bezinde lenfosit infiltrasyonu vardır ve tiroid dokusunda oksifilik karakterli, bol vakuol içeren **askenazi (Hurthle)** hücreleri vardır (patognomonik).
- Önce bezde hiperplazi, sonra **folliküllerde atrofi** olur. Atrofi ve fibrozisin derecesi bezdeki fonksiyon bozukluğunun şiddetini yansıtır.
- Bazı **kromozom anomalileri** (Turner sendromu, Klinefelter sendromu, Down sendromu), bazı **intrauterin**

Klinik Bilimler 127. soru
Pediatri Ders Notu 3. Fasikül Sayfa 436

Hipotiroidizmin genel semptom ve belirtileri

Ektodermal	- Büyüme geriliği - Kaba yüz: Kalın dudak, büyük dil, basık burun köprüsü, periorbital ödem - Kuru kabuklu deri; seyrek, kırılgan saç; karotenemi; vitiligo
Dolaşım	- Sinüs bradikardisi/kalp bloğu - Soğuk ekstremiteler, soğuğa dayanıksızlık, dolgunluk - EKG değişiklikleri: Düşük voltajlı QRS kompleksi
Nöromusküler	- Kas zayıflığı, miyalji, hipotoni: Konstipasyon, psödohipertrofi - Umbilikal herni - Miksödem koması (CO narkozu) - Fiziksel ve mental durgunluk (bebeklerde mental retardasyon), gelişim geriliği, serebral ataksi - Refleks gevşemesinde gecikme, parestezi (sinir tutulumu: Karpal tünel sendromu)
İskelet	- Kemik yaşı geriliği - Epifizer disgenezi, artmış üst/alt segment oranı
Metabolik	- Seröz efüzyon (plevral, perikardial, assit) - Kilo alma, kaba ses, artralji - Puberte gecikmesi, menstrüel düzensizlik - CPK yüksek, makrositoz (anemi), hiperkolesterolemi, hiperprolaktinemi

CPK=Kreatin fosfokinaz; EKG:Elektrokardiyogram

Klinik:

- En sık **adölesan** dönemde görülür. **Kızlarda** daha sıktır. Aile öyküsü pozitiftir.
- En sık klinik bulgusu **guatr** ve **büyüme geriliği**dir.
- Hastaların çoğu çocukluk çağında ötiroid olup ilerleyen dönemlerde hipotiroidi ile karşımıza gelebilir.
- **Nadiren başlangıç hipertiroidi ile olabilir (haşitoksikoz).**

Tanı:

- **Tiroid bezi diffüz ve ağrısız olarak büyümüştür.**
- Anti-tiroid peroksidaz (anti-TPO) **(en sık)**, anti-tiroglobülin (anti-TG) antikorlar pozitiftir.
- Tirotiropin reseptör blokan antikorlar **(TRB Ab)** pozitif olabilir.
- Hashimoto tiroiditinde ilerleyen yıllarda **tiroid bezi malignitesi** gelişebilir.

Her iki referansımızı da bir bütün olarak incelersek şuna ulaşacağız: Vakada hipotiroidi semptom ve bulguları olan bir hasta verilmiş. Bunlar detaylı olarak referansımızda da geçiyor. Ayrıca yine referansımızda hipotiroidi yapan ilaçlar arasında bilin bakalım kim var??? Tabi ki LİTYUM

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 127

127. Bipolar bozukluk tanısıyla takip edilen 40 yaşındaki kadın hasta rutin kontrol için başvuruyor. Son 6 ayda yaklaşık 8 kilo alan hasta sürekli uyumak istediğini, çok hâlsiz olduğunu, kabızlık çektiğini, dikkat dağınıklığı ve unutkanlık yakınmalarının olduğunu, kitap bile okuyamadığını belirtiyor. Öyküsünden hastalığına yönelik 8 yıldır lityum kullandığı, 6 yıldır remisyonda olduğu ve bilinen başka bir hastalığı olmadığı öğreniliyor. Muayenesinde hastanın el ve ayaklarında şişlik ile cildinde kuruma saptanıyor.
Bu hastada aşağıdakilerden hangisinin saptanması <u>en olasıdır</u>?

A) Karaciğer fonksiyon bozukluğu
B) Böbrek fonksiyon bozukluğu
C) Kanda elektrolit düzeyinde bozulma
D) Tiroid fonksiyon bozukluğu
E) Lityum intoksikasyonu

Doğru Cevap: D

Konjenital Hipotiroidi Tanısı:

- Primer hipotiroidi; **TSH yüksek**, sT4 düşük
- Santral hipotiroidi; **TSH N/düşük**, sT4 düşük
- T3 normal olabilir ve tanıda önemi yoktur.
- Etiyolojinin belirlenmesinde tedavi başlamadan önce çekilen tiroid sintigrafisi veya ultrasonografi oldukça önemlidir.
- Sintigrafide tutulum olmaması **tiroid agenezisi, tiroid reseptör blokan antikor varlığı ve iyot yakalama defekti** düşündürür.
- Epifiz ossifikasyonunda gecikme olur. Yenidoğan döneminde görülmesi gereken distal femur epifizinde kemikleşme bu hastalarda görülmez.
- İyi tedavi edilmeyen hastalarda kemik yaşı geri kalır, **epifizde osifikasyon alanları** görülür **(epifizer disgenezi).**
- Yenidoğanda kafa kemiklerinin radyografisinde fontaneller genişlemiş, sella tursika genişlemiş, sütürler genişlemiş, sütürler arası kemikcikler **(Wormian kemikler)** görülür.
- Elektrokardiyografide düşük voltajlı P ve T dalgaları, QRS amplitüdünde azalma, perikardiyal efüzyon gözlenebilir. EEG'de düşük voltaj gözlenebilir.
- İki yaş üzerinde serum kolesterolü artar. Prolaktin de artmış olabilir.

- Yenidoğanda topuktan TSH taraması 3-5. günler arasında yapılır. Topuk kanında (kapiller kan) TSH <5.5 mU/mL ise normaldir, 5.5-20 mU/mL ise şüphelidir ve tekrar gerekir, eğer **TSH > 20 mU/mL** ise bu konjenital hipotiroidi lehinedir.

Tedavi:

- Eksik olan tiroid hormonları dışarıdan verilerek hastalık kolayca tedavi edilir. **Sodyum- L- tiroksin**, 10-15 mikrogram/kg/gün dozunda verilir.
- Tedavi ile T4 1 haftada, TSH ortalama 4 haftada düzelir.
- Soya bazlı formulalar, demir ve kalsiyum L-tiroksin emilimini azaltır.

Pendred Sendromu:

- Pendred sendromu, otozomal resesif olarak geçiş gösteren, **sensörinöral işitme kaybı** ve **guatr** ile karakterize iyodun organifikasyon defektidir.
- **Pendred sendromunda kohlea ve tiroid bezinde görev alan klor-iyot transport proteininde defekt vardır.**

EDİNSEL HİPOTİROİDİLER

Çocukluk Çağında Edinsel Hipotiroidi Nedenleri:

- **Otoimmün**
  - Hashimoto tiroiditi
  - Otoimmün poliglandüler sendrom tip I ve II
- **İyatrojenik**
  - İlaçlar: Aşırı iyot (amiodaron, ekspektoranl antitiroid ilaçlar (metimazol, propiltiourasil), diğerleri (lityum, interferon, talidomid, aminoglutetimid)
  - Radyasyon
  - Radyoaktif iyot
  - Tiroidektomi
- **Sistemik hastalıklar**
  - Sistinozis
  - Langerhans hücreli histiositoz
- **Karaciğerin dev hemanjiomları (**tip 3 iyodotironin deiyodinaz aktivitesi ile T3'ün rT3'e dönüşümü hızlanır**).**
- **Santral hipotiroidi**

Klinik Bilimler 127. soru
Pediatri Ders Notu 3. Fasikül Sayfa 435

Her iki referansımızı da bir bütün olarak incelersek şuna ulaşacağız: Vakada hipotiroidi semptom ve bulguları olan bir hasta verilmiş. Bunlar detaylı olarak referansımızda da geçiyor. Ayrıca yine referansımızda hipotiroidi yapan ilaçlar arasında bilin bakalım kim var??? Tabi ki LİTYUM

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 128

128. Fabrikada çalışan ve tek başına yaşayan 26 yaşındaki erkek hasta yaklaşık iki ay önce başlayan, son bir ay içinde sıklığı artan, ataklar hâlinde gelen, çarpıntı, terleme ve nefes darlığı gibi bedensel yakınmalarla başvuruyor. Bu belirtiler bazen gece uykusundan uyandıracak şekilde bazen de gündüz vakti birden ortaya çıkıyor, 10-15 dakika sürüyor ve kendisi bu durumu herhangi bir psikolojik nedene bağlayamıyor. Hasta acil servise gittiğinde kardiyovasküler sistem ve merkezi sinir sisteminde bu belirtilere neden olabilecek durumlarla ilgili incelemeler yapılıyor. EKG'sinde sinüs taşikardisi dışında ek pozitif bulguya rastlanmıyor. Hastaya önceki başvurularında kalple ilgili hayatı tehdit eden riskli bir durum olmadığı söylenmesine karşın son bir aydır kalp krizi geçirme korkusuyla yalnız dışarı çıkamıyor.

Bu hasta için <u>en olası</u> tanı aşağıdakilerden hangisidir?

A) Yaygın anksiyete bozukluğu
B) Panik bozukluğu
C) Sosyal anksiyete bozukluğu
D) Obsesif kompulsif bozukluk
E) Bipolar bozukluk

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.)

- Hiperventilasyon
- Otonomik hiperaktivite (taşikardi, terleme, flushing, diyare, kserostomi)
- Organik bozukluk olmadan yutkunma güçlüğü **(globus histerikus) **TUS****

Tedavide Kullanılan İlaçlar:

- **SSGİ'ler (ilk ilaç seçeneğidirler)**
- Trisiklik antidepresanlar
- Diğer antidepresanlar (venlafaksin, mirtazapin, MAO inhibitörleri)
- Buspiron
- Benzodiazepinler

Klinik Bilimler 128. soru
Küçük Stajlar Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 079

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.
- Özgül fobilerde ilaç tedavisi etkisizdir. En etkili tedavi **sistemik desensitizasyondur.**

Sosyal Anksiyete Bozukluğu (Sosyal Fobi)

- **Sosyal durumlardan** mantık dışı korku ve kaçınma ile karakterizedir.
- Psikoterapi ile birlikte antidepresan ilaç tedavisi uygulanabilir.
- **Propranolol** sosyal performanslardan önce kullanılabilir.
- Şiddetli vakalarda **MAO inhibitörleri** etkili bulunmuştur.

Yaygın Anksiyete Bozukluğu

- **Her zaman** kötü bir şey olacak korkusu vardır.
- En az 6 ay süreli kronik yaygın anksiyete vardır.
- Psikoterapi ile birlikte ilaç tedavisi uygulanabilir.

İLGİLİ NOTLAR

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 129

129.Romatoid artrit tedavisinde kullanılan aşağıdaki ilaçlardan hangisi janus kinaz (JAK) reseptörleri üzerinden etki eder?

A) Barisitinib
B) Rituksimab
C) Tosilizumab
D) Adalimumab
E) Abatasept

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

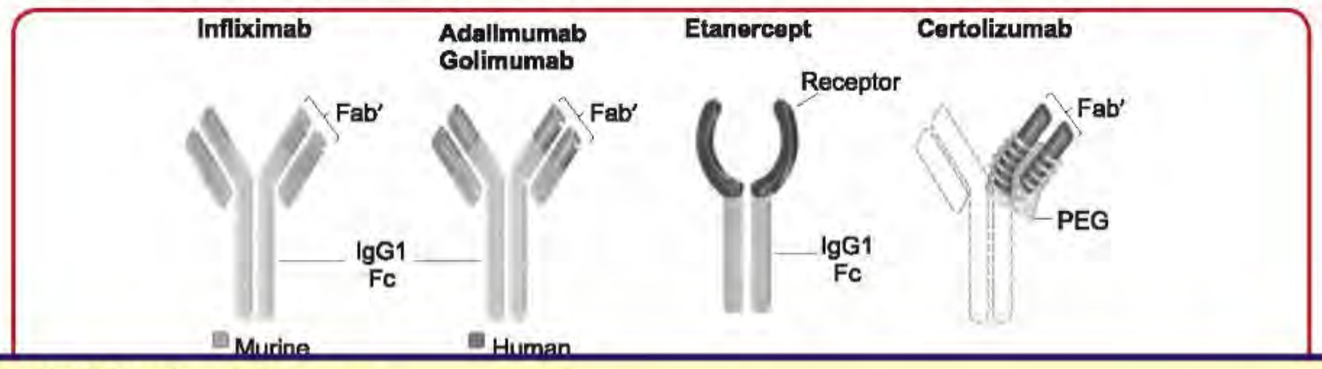
DMARD (disease-modifying anti-rheumatic drugs)

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.



Klinik Bilimler 129. soru
Dahiliye Ders Notu 3. Fasikül Sayfa 366

Anti TNF alfa dışı DMARD'lar

- ✓ **Anakinra:** IL-1 reseptör antagonisti
- ✓ **Rituximab:** Anti CD20 monoklonal antikor
- ✓ **Abatacept:** IgG'nin Fc parçasına, CTLA4 eklenmiştir (ko-stimülasyon inhibitörü)
- ✓ **Tocilizumab/sarilumab:** IL6 reseptörüne karşı monoklonal antikor
- ✓ **Tofacitinib:** JAK1 ve JAK3 inhibitörü
- ✓ **Baricitinib:** JAK1 ve JAK2 inhibitörü
- ✓ **Upadacitinib:** Selektif JAK1 inhibitörü

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 129

129.Romatoid artrit tedavisinde kullanılan aşağıdaki ilaçlardan hangisi janus kinaz (JAK) reseptörleri üzerinden etki eder?

A) Barisitinib
B) Rituksimab
C) Tosilizumab
D) Adalimumab
E) Abatasept

Doğru Cevap:A

1. En sık bulgu kas zayıflığıdır.
2. Tanı anında en sık rastlanan enzim yüksekliği ALT'dir (CPK normalken bile yüksektir)
3. Lipodistrofi vakaların %10-40'ında gelişir; insülin rezistansı, akantozis nigrikans, dislipidemi, hipertansiyon ve menstruel düzensizlikle ilişkilidir.



Heliotropik döküntü ve Gottron papülleri

Laboratuvar Bulguları:

- Kas enzimleri artmıştır (CPK, LDH, AST, aldolaz)
- ANA (+) olguların >%80 görülür ama diğer antikorlar (Anti-Ro-La, Anti-Sm ve Anti-ds DNA) negatiftir.
- Bir grup hastada interferon (IFN) imzası yüksektir ve hastalık aktivitesiyle koreledir.
- **Sedimentasyon hızı genellikle normaldir.**
- Romatoid faktör (RF) negatiftir.
- **Anti Jo antikorlar (+)'tir (JDM'de Akciğer tutulumu için önemli bir gösterge, t-RNA sentetaza karşı oluşmuş antikorlardır).**
- Miyozit spesifik antikorlar hastalık fenotipinin belirlenmesinde ve prognozunun öngörülmesinde kullanılır.
- **Sık görülen miyozit spesifik antikorlar:** Anti-Mi2, Anti-TIF1g, Anti-NXP2, Anti-MDA5
- **Nadir görülen miyozit spesifik antikorlar:** Anti sentetazlar (Jo-1, PL-12, PL-7, OJ, EJ, KS, Zo, Ha), Anti-SRP, Anti-HMGCR, Anti-SAE
- **Overlap sendromlarında görülen antikorlar:** Anti-PmScl, anti-U1RNP, anti-Ro52

Tedavi:

- Bütün çocuklar güneş ışığından korunmalı ve UV koruyucu krem kullanılmalıdır.
- Yeterli D vitamini ve kalsiyum desteği verilmelidir (steroidlere bağlı osteopeniden korunmak için).
- **Steroid (ilk tercih)**

Klinik Bilimler 129. soru
Pediatri Ders Notu 3. Fasikül Sayfa 600

- Tofacitinib, baricitinib ve ruksolitinib gibi JAK inhibitörlerinden fayda gören olgular bildirilmiştir.

Dermatomyozitte üç nokta çok önemlidir

1. Erişkinde dermatomiyozitlerin malignitelerle beraberliği araştırılır, ancak bu ilişki çocuklarda nadirdir.
2. JDM tablosunda subkutan kalsifikasyonlar ve kalsinozis erişkine göre daha sıktır.
3. **Bu hastalarda proksimal miyopati ve yutma güçlüğü sonucu oluşabilecek aspirasyon pnömonileri, en önemli majör komplikasyondur.**

SKLERODERMA

- Nedeni bilinmeyen bir kronik hastalık olan skleroderma dermisi ve akciğerler, böbrekler ve gastrointestinal sistemi etkileyen fibrozis ile karakterizedir.
- Topoizomeraz 1 (SCL70) ve sentromere karşı spesifik olan antinükleer antikorlar (ANA) birçok hastada bulunur.
- Jüvenil skleroderma tutulum paternine göre iki kategoriye ayrılır;

1- Lokalize skleroderma (morphea):

- Çocuklarda lokalize skleroderma sistemik sklerozdan daha yaygındır (10/1). En sık görülen tipleri plak morfea ve lineer sklerodermadır.
- İlk lezyon hiperemik veya mavimsi renkte çevresi sınırlı olan balmumu gibi sertleşmedir. Erken dönemde eritem ve ödem vardır ve bunu sert **hipo/hiperpigmente atrofik lezyonlar** izler.
- Kas ve kemiklerdeki büyüme bozukluğu sonucunda parmaklar kısalmış gibi görülür. Ekstrakutanöz manifestasyonlar (%25) arasında en sık artrit (%47) ve nörolojik semptomlar vardır (%17).
- **En coup de sabre**'de lezyonlar **yüz ve/veya saçlı deriyi tutar** ve santral sinir sistemine ilerleyerek **nöbet veya baş ağrısına** yol açabilir. Ayrıca hemifasiyal atrofi, nöbet, tek taraflı üveit, öğrenme ve davranış bozuklukları görülebilir. Parry Romberg sendromu: En coup de sabre lezyonları olmadan hemifasiyal atrofi, nörolojik bulgular görülebilir.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 129

129.Romatoid artrit tedavisinde kullanılan aşağıdaki ilaçlardan hangisi janus kinaz (JAK) reseptörleri üzerinden etki eder?

A) Barisitinib
B) Rituksimab
C) Tosilizumab
D) Adalimumab
E) Abatasept

Doğru Cevap:A

Biyolojik DMARDlar

- **AntiTNF ilaçlar** (Adalimumab, Golimumab, Etanercept, Certolizumab, İnfliximab)

Anti TNF alfa dışı DMARD'lar

Klinik Bilimler 129. soru
Küçük Stajlar Ders Notu 2. Fasikül
Sayfa 471

- ✓ **Tocilizumab/sarilumab**: IL6 reseptörüne karşı monoklonal antikor
- ✓ **Tofacitinib**: JAK1 ve JAK3 inhibitörü
- ✓ **Baricitinib**: JAK1 ve JAK2 inhibitörü
- ✓ **Upadacitinib**: Selektif JAK1 inhibitörü

- TNF alfa inhibitörlerinin **kontrendike olduğu durumlar**;
  - ✓ Aktif enfeksiyon varlığı ya da yüksek enfeksiyon riski
  - ✓ Malignite ya da premalign durum
  - ✓ Evre III/IV kalp yetmezliği
  - ✓ SLE öyküsü
  - ✓ Multiple skleroz öyküsü
- **Ritüksimab**, hepatit B reaktivasyonu ve progresif multifokal lökoensefalopati (JC virüs) riskini arttırır.
- Tofacitinib ve tociluzumab, **hiperlipidemiye** neden olabilir.
- Tocilizumab, GİS perforasyonuna yol açabilir.
- Tofacitinib, **üst solunum yolu enfeksiyonu ve nazofarenjite** neden olabilir.
- Tofacitinib; **tromboz, kardiyovasküler olay, malignite** riskini arttırır.

SERONEGATİF SPONDİLOARTROPATİLER

SSA grubu hastalıklar;

- Ankilozan spondilit (AS)
- Psöriatik artrit (PsA)
- Reaktif artrit (ReA)
- Enteropatik artrit (EpA)

☑ **Seronegatif spondiloartropati (SSA) ortak özellikleri;**

- Otoantikorlar (RF, ANA, antiCCP, vb) **negatiftir.**
- Patogenezin temelinde **entezit** (tendon, ligaman ya da eklem kapsülünün kemiğe tutunduğu bölgenin inflamasyonu) rol oynar.
- Esasen **aksiyel iskeleti** tutarlar. Değişen oranlarda periferik artrit de görülür.
- **İnflamatuar özellikte bel ağrısı** tipiktir.
- Genellikle 40 yaşından önce başlarlar.
- Ailesel yatkınlık vardır, değişen oranlarda **HLA-B27** pozitifliği ile ilişkilidirler.

ANKİLOZAN SPONDİLİT (AS)

- Aksiyal iskeletin en sık görülen inflamatuvar hastalığıdır.
- Genellikle 20-30 yaşlarda başlar ve **erkeklerde** daha sık görülür.
- **HLA B27** pozitifliğinin en yüksek olduğu (%85-90) SSA tipidir

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 129

129.Romatoid artrit tedavisinde kullanılan aşağıdaki ilaçlardan hangisi janus kinaz (JAK) reseptörleri üzerinden etki eder?

A) Barisitinib
B) Rituksimab
C) Tosilizumab
D) Adalimumab
E) Abatasept

Doğru Cevap:A

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

Romatizmal hastalığı modifiye eden ve immünsupresan olarak kullanılan ilaçlar (devamı)		
İlaç	**Etki mekanizması**	**Klinik kullanım / önemli özellik**
TNF-α antagonistleri		
Etanercept	• Füzyon proteini • Anti TNF-α	• Romatoid artrit • Psöriatik artrit • Psöriazis • Wegener granülomatozisi • Sarkoidoz, • Enfeksiyon (tüberküloz, HBV…) ve malignite riskinde artış (tüm anti-TNF'ler), kullanmadan önce PPD testi yapılmalı
Adalimumab	• TNF-α antagonisti monoklonal antikor (full human antikor)	• Romatoid artrit • Psöriatik artrit • Crohn hastalığı
Golimumab	• TNF-α antagonisti monoklonal antikor	• Romatoid artrit • Psöriatik artrit • Ankilozan spondilit
Sertolizumab	• TNF-α antagonisti Fab segmenti	• Romatoid artrit • Crohn hastalığı
İnfliksimab	• TNF-α antagonisti	• Romatoid artrit • Crohn hastalığı • Psöriatik artrit • Psöriazis • Wegener granülomatozu • Ülseratif kolit • Sarkoidoz
Diğer İlaçlar		
Tocilizumab / Sarilumab	• IL- 6 reseptör antagonist	• Romatoid artrit
Anakinra	• IL-1 reseptör antagonisti	• Romatoid artrit • Gut
Klorokin Hidroksiklorokin	• Anti-malaryal	• Romatoid artrit • Sistemik lupus eritematozus • Sjögren sendromu • Malarya
Siklosporin	• Kalsinörin inhibitörü	• Romatoid artrit • Behçet hastalığı
Sulfasalazin	• Salisilat türevi • Sülfopiridin ve 5-aminosalisilik aside dönüşüm	• Romatoid artrit • Ankilozan spondilit • Crohn hastalığı
Tofacitinib Barisitinib Upadasitinib	• Non-selektif janus kinaz inhibitörü	• Romatoid artrit • Lipid panel takibi yapılmalı
Penisilamin	• Penisilin metaboliti	• Romatoid artrit
Altın bileşikleri (Auranofin / Aurotiomalat)	• IL-1 ve TNF-α antagonizması	• Romatoid artrit
Belimumab	• B lenfosit stimülatörünün (BLyS) inhibitörü	• Sistemik lupus eritematozus
Epratuzumab	• CD22 (B lenfosit) antagonisti	• Sistemik lupus eritematozus

Romatoid Artrit: **RA**, Crohn: **CR**, Ülseratif Kolit: **ÜK**, Psöriyatik Artrit: **PA**, Psöriazis: **PS**, Ankilozan Spondilit: **AS**, **Wegener granulomatozisi: WG**, **Behçet: BE**, Sistemik Lupus Eritematozus: **SLE**, Polimiyozit: **PM**, Dermatomiyozit: **DM**, Sjörgen sendromu: **SJ**, *: **RA, PA ve atopik dermatit tedavisi**

Anifrolumab, tip 1 interferon reseptörü IFNAR'ın birinci alt ünitesine bağlanan insanlaştırılmış bir IgG1k monoklonal antikordur. Non-renal lupus için onaylanmıştır.

Klinik Bilimler 129. soru
Farmakoloji Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 324

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 131

131. Kırk yaşındaki kadın hasta yoğun emosyonel stres sonrası huzursuzluk, ellerde ve ağız kenarında uyuşma ile baldırında kasılma şikâyetleriyle başvuruyor. Öyküsünden 3 ay önce tiroidektomi geçirdiği öğreniliyor. Fizik muayenesinde boynunda kolye tipi kesi izi görülen hastanın her iki üst ekstremitesinde parestezi ve "ebe eli" bulgusu saptanıyor. Elektrokardiyografide QT mesafesinde uzama tespit ediliyor.
Bu hastada gelişen <u>en olası</u> elektrolit bozukluğu aşağıdakilerden hangisidir?

A) Hipokalemi
B) Hiperkalemi
C) Hipokalsemi
D) Hiperkalsemi
E) Hipomagnezemi

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 131. soru
Küçük Stajlar Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 517

HİPOKALSEMİ

✓ Plazma kalsiyum <8 mg/dL olmasıdır.

Belirtiler

- Hipoproteinemide asemptomatik hipokalsemi olur. Tam tersine alkalozdaki hastada serum kalsiyumu normal olmasına rağmen, hipokalsemi kliniği görülebilir. Alkaloz iyonize kalsiyumu azaltır.
- İyonize kalsiyum 8.5 mg/dL'nin altına inene kadar nöromüsküler ve kardiyak semptomlar görülmez.
- Yüz ve ekstremitelerde paresteziler, kas krampları, karpopedal spazm, stridor, tetani, nöbet, **Chvostek ve Trousseau** belirtileri görülür.
- Hastalarda **hiperrefleksi** gelişir ve **Chvostek bulgusu** (fasiyal sinir üzerine vurma ile spazm gelişmesi) ve Trousseau bulgusu (üst ekstremitede tansiyon aleti ile basınç uygulandığında spazm gelişmesi) görülebilir.
- Hipokalsemi bir yıldan uzun sürmüşse, lensin kortikal kısmında katarakt gelişebilir.
- **Hipokalsemide EKG bulguları;** QT uzaması, T dalgası inversiyonu, kalp bloğu ve ventriküler fibrilasyondur.
- Hipokalseminin tipik EKG bulgusu **QT aralığının uzamasıdır.**

Tedavi

- Altta yatan neden düzeltilmelidir.
- Akut semptomlar varsa, kalsiyum glukonat veya kalsiyum klorid infüzyonu yapılır (çok yavaş).
- Daha hafif semptomlar söz konusu ise, oral yolla kalsiyum laktat verilir. Hedef 7-9 mg/dL aralığının sağlanmasıdır.
- Magnezyum defisiti olan hastalarda öncelik magnezyum, potasyum ve pH değerlerinin düzeltilmesidir.
- Masif kan transfüzyonunda artık rutin kalsiyum desteği önerilmemektedir.

HİPERKALSEMİ

✓ **Kalsiyum >10.5 mg/dL olmasıdır.**

Belirtiler

- Hiperkalseminin ciddiyetine bağlı olarak değişir.
- **Nörolojik bozukluklar;** kas iskelet güçsüzlüğü ve ağrıdır.
- Renal fonksiyon bozukluğu görülür.
- **Gastrointestinal semptomlar;** bulantı kusma karın ağrısından oluşur.
- **Kardiyak semptomlar;** hipertansiyon, kardiyak aritmiler, digital toksisitesinin ağırlaşmasıdır.
- **Hiperkalsemide EKG değişiklikleri;** kısa QT aralığı, uzun PR ve QRS aralıkları, yüksek QRS voltajı, T dalgası düzleşmesi, AV blok ve arrestden oluşur.
- Plazma kalsiyum düzeyi 16 mg/dl üzerine çıktığında yaşamı tehdit eden belirtiler gelişebilir; sistol sırasında kardiyak arrest gelişebilir.
- Hiperkalsemik kriz, toplam serum kalsiyum düzeyinin 17 mg/dL'yi aştığı bir sendromdur. Bu hastalarda hayatı tehdit edici kardiyak taşiaritmi, koma, akut böbrek yetmezliği, ileus ile abdominal distansiyon gelişir.

Tedavi

- Hiperkalsemi semptomatik olduğunda (genellikle kalsiyum > 12 mg/dL ise) tedavi gerekir. İlk adım hücre dışı sıvı volumünü arttırmaktır. İntravenöz hidrasyon yapılır. Hem dilüsyonla kalsiyum düzeyi azalırken hem de kalsiyumun renal klirensi artar. Furosemid verilerek bu etki arttırılabilir.
- Serum kalsiyum konsantrasyonu 14-17 mg/dL'nin üzerinde olduğu hiperkalsemik kriz olarak adlandırılan şiddetli hiperkalsemi; kalsiyumun tümör tarafından salınmasına bağlıdır ve bifosfonat uygulanmasıyla kontrol edilebilir.
- **Kalsitonin** 2-4 saat içinde etki eder, ancak taşiflaksi riski nedeniyle kullanımı sınırlıdır.
- **Kortikosteroidler** taşiflaksiyi azaltır. Hiperkalsemi tedavisinde kullanılabilir.
- **Galyum nitrat** kemik rezorbsiyonunu azaltır; ancak nefrotoksiktir.
- **Mitramisin** sitotoksik bir ilaçtır. Kemik resorbsiyonunu inhibe ederek, 24-48 saat içinde serum kalsiyum seviyesini düşürür. Ancak karaciğer, böbrek ve hematolojik sistemler üzerine toksik etkileri nedeniyle günümüzde kullanımı kemiğin Paget hastalığı ile sınırlıdır
- Hemodiyaliz glomerüler filtrasyon hızının düşük olduğu hastalarda kullanılmalıdır.

İLGİLİ NOTLAR

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 131

131. Kırk yaşındaki kadın hasta yoğun emosyonel stres sonrası huzursuzluk, ellerde ve ağız kenarında uyuşma ile baldırında kasılma şikâyetleriyle başvuruyor. Öyküsünden 3 ay önce tiroidektomi geçirdiği öğreniliyor. Fizik muayenesinde boynunda kolye tipi kesi izi görülen hastanın her iki üst ekstremitesinde parestezi ve "ebe eli" bulgusu saptanıyor. Elektrokardiyografide QT mesafesinde uzama tespit ediliyor.
Bu hastada gelişen <u>en olası</u> elektrolit bozukluğu aşağıdakilerden hangisidir?

A) Hipokalemi
B) Hiperkalemi
C) Hipokalsemi
D) Hiperkalsemi
E) Hipomagnezemi

Doğru Cevap:C

Hipokalsemide QT intervalinde uzama olduğu notumuzda bold olarak belirtilmiştir.

- **Ventrikül**lerin **parasempatik** innervasyonu **yok** denecek kadar azdır. Ancak SA Nod yavaşlayıp, atrium kasılma gücü de azalınca, ventrikül pompalama gücü dolaylı olarak %50 kadar azalır.
- Ca^{+2} kanal blokörü (**Verapamil**, Diltiazem) AP'nin amplitüd ve süresini kısaltıp **kasılma gücü**nü **azaltır**.
- **Kuvvetli vagal** uyarı SA noddan uyarı çıkış hızı ve AV noddan uyarının geçiş hızı azaltılarak kalp 5-20 sn durabilir. Bu durumda **atriyum SA nod ritmi** ile **ventrikül** ise **Purkinje ritmi** ile (15-40 atım/dk) çalışmaya başlar (**AV tam blok** ya da **ventriküler escape**)

İYONLARIN KALPTEKİ ETKİLERİ

Hiperkalsemi

- **Ca^{+2} hücre içine** girip kalbi uyarmakta olup **hipekalsemi** ile **kasılma gücü artar, spastik kasılma** oluşur. Deney hayvanın[illegible] **rigoru**).

Klinik Bilimler 131. soru
Fizyoloji, Histoloji, Emriyoloji Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 144

Hipokalsemi

- Hücre içine **Ca**[illegible]
- ST segmenti ve **QT intervali**nde **uzama**ya (**fenotiazin** ve **trisiklik antidepresan**) neden olur.

Hiperkalemi

- K^+'un hücre dışına çıkışı zorlaşarak hücre içinde birikir ve membran **kısmen depolarize** olarak **eşik değer**e **yaklaşıp öyle**ce **kalır.**
- Oysa kalpte **kasılma** için önce **ESS**'dan **Ca^{+2} içeri** girmeli, sonra da **SR**'daki **Ca^{+2} sitoplazmaya boşalmalı**dır. **Kısmen depolarize** durumdaki hücre **uyarı**lara **cevap veremez**. Yani kalp kasılamaz, **gevşek halde diyastolde kalır (- inotropi, - kronotropi, - dromotropi).**
- EKG'de **artmış repolarizasyon**u gösteren **sivri T dalga**ları oluşur ve **ventriküler aritmi** gelişebilir.
- Tedavide **Ca^{++}** ve **glikoz-insülin infüzyon**u kullanılır.

Hipokalemi

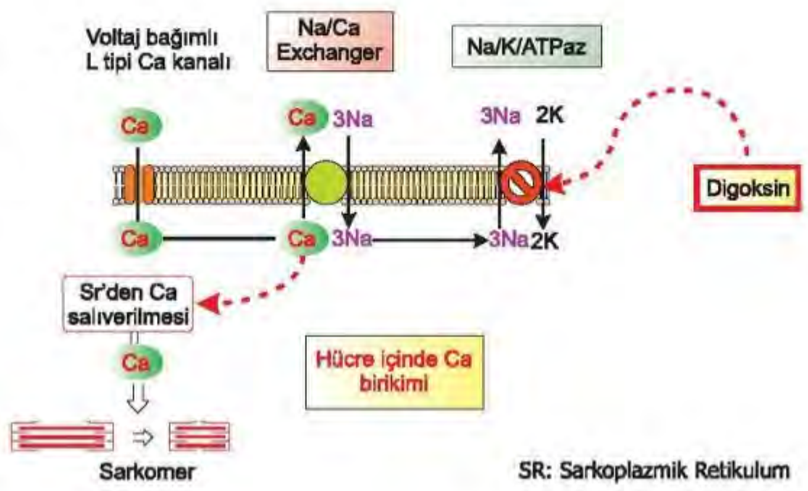
- K^+'un hücre dışına çıkışı kolaylaşarak hücre içinde azalır. Membran potansiyeli **eşik değer**den **uzaklaşır.**
- **PR uzar, U dalg**ası belirir ve **prekardiyal**lerde **geç T inversiyonu**na neden olur.

Hipermagnezemi

- **Mg^{+2}** iyonu artarsa **miyokard deprese** olup kalp yavaşlar.

Kardiak Glikozid

- **Glikozid** ilaçlar (**digoksin**, digitoksin, oubain) miyokardd **Na-KATPaz'ı inhibe** eder. Na-KATPaz inhibe olunca **Na^+ dışarı atılamaz, dış/iç Na^+ gradiyenti azalır.** Membrandaki **Ca^{+2}-Na^+ antiportu**yla (**1Ca^{+2}/3Na^+**) Na^+'un içeri, **Ca^{+2}**'un **dışarı akışı azalır.**
- **İntraselüler Ca^{+2} akümülasyon**una bağlı kalp kası **kasılma gücü artar (+inotropi).**
- **Dijital**ler **AV Nod** üzerinde **baskılayıcı** etki yaparak negatif **dromotropi** oluşturur.



Orijinal Soru: Klinik Bilimler 131

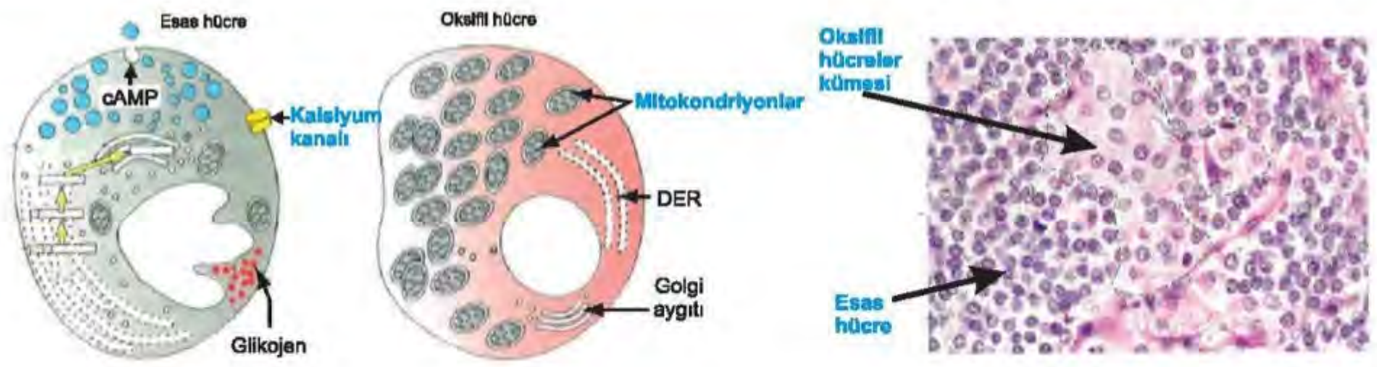
131. Kırk yaşındaki kadın hasta yoğun emosyonel stres sonrası huzursuzluk, ellerde ve ağız kenarında uyuşma ile baldırında kasılma şikâyetleriyle başvuruyor. Öyküsünden 3 ay önce tiroidektomi geçirdiği öğreniliyor. Fizik muayenesinde boynunda kolye tipi kesi izi görülen hastanın her iki üst ekstremitesinde parestezi ve "ebe eli" bulgusu saptanıyor. Elektrokardiyografide QT mesafesinde uzama tespit ediliyor.
Bu hastada gelişen <u>en olası</u> elektrolit bozukluğu aşağıdakilerden hangisidir?

A) Hipokalemi
B) Hiperkalemi
C) Hipokalsemi
D) Hiperkalsemi
E) Hipomagnezemi

Doğru Cevap:C

Hipokalsemide 'ebe eli' bulgusunun görüldüğü notumuzda bold olarak belirtilmiştir.

PARATİROİD GLAND VE PLAZMA KALSİYUM KONSANTRASYONUNUN DÜZENLENMESİ



PARATİROİD GLAND

- Paratiroid gland 4 parça olup, **alt iki** bez **3. farengeal cep**, **üst iki** bez **4. farengeal cep**ten gelişir.
- **Parankiminde iki tip hücre bulunmaktadır.**

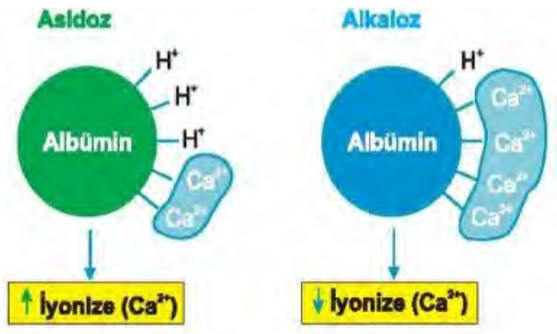
Esas Hücre

- ✓ Sitoplâzmadaki **granül**lerinde **parathormon** içeren hücrelerdir.
- ✓ **Glikojen inklüzyon**ları sitoplâzmada izlenmektedir.

Oksifil Hücre

- ✓ **Puberte**den sonra **sayı**ları **artar**.
- ✓ **Bol** miktarda **mitokondri** içerdiği için Hematoksilen&Eozin ile sitoplâzması eozinofilik boyanır.
- ✓ Gerektiğinde **esas hücre**ye **diferansiye** olabilir.

KALSİYUM VE FOSFAT METABOLİZMASI



- Plazma total Ca^{+2} düzeyinin **%40**'ı **albumin** bağlı **%60**'ı ise **iyonize** formdadır.
- Plazma albumin konsantrasyonundaki değişiklik iyonize formu etkilemeksizin total Ca^{+2}'u değiştirir.
- Asidemi iyonize kalsiyumu artırırken, **alkaloz iyonize kalsiyum**u **azaltmakta**dır.
- **Ekstrasellüler sıvı** Ca^{+2} konsantrasyonu **normalin altına** indiğinde, **nöron membran**larında **Na^+ geçirgenliğ**inin **artma**sıyla nöron daha **kolay uyarılabilir** duruma gelir.
- **Hiperfosfatemi**de **osteoblast**lardan salgılanan **FGF-23** böbreklerden **fosfat emilim**ini **azaltır**.

Hipokalsemi

- ✓ Plazma Ca konsantrasyonu %50'i altına indiğinde periferik sinirler kol
başlayıp iskelet kasında **tetanik kasılma**lar ve santral sinir sisteminde
- ✓ Diğer bulguları; **Chvostek** ve **Trousseau** belirtisi, **Karpopedal** spazm **Ebe eli, balerin ayağı**dır.
- ✓ Kalpte belirgin **dilatasyon** ve hücresel enzim aktivitelerinde değişme izlenebilir.

Klinik Bilimler 131. soru
Fizyoloji, Histoloji, Emriyoloji Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 182

Hiperkalsemi

- ✓ **Sinir sistemi deprese** olur ve merkezi sinir sisteminin **refleks aktivite**si **yavaş**lar. Sinir ve kas hücrelerinin uyarılabilirlikleri azalır (Mg yüksekliği de benzer klinik oluşturur.)
- ✓ EKG'de **QT aralığı**nı **kısaltır**.
- ✓ Gastrointestinal kanaldaki kas kontraktilitesini azaltarak **konstipasyon** ve iştah kaybına yol açar.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 131

131. Kırk yaşındaki kadın hasta yoğun emosyonel stres sonrası huzursuzluk, ellerde ve ağız kenarında uyuşma ile baldırında kasılma şikâyetleriyle başvuruyor. Öyküsünden 3 ay önce tiroidektomi geçirdiği öğreniliyor. Fizik muayenesinde boynunda kolye tipi kesi izi görülen hastanın her iki üst ekstremitesinde parestezi ve "ebe eli" bulgusu saptanıyor. Elektrokardiyografide QT mesafesinde uzama tespit ediliyor.
Bu hastada gelişen <u>en olası</u> elektrolit bozukluğu aşağıdakilerden hangisidir?

A) Hipokalemi
B) Hiperkalemi
C) Hipokalsemi
D) Hiperkalsemi
E) Hipomagnezemi

Doğru Cevap:C

Bu soruda hipokalsemi için verilen anahtar kelimeler olan kas güçsüzlüğü, tetani, konvülziyon, chovestak trassau ve uzun qt gibi bulgular için referansları 3 farklı sayfada vereceğim, çok net bir şekilde soru yapılıyor.

Bu ilk sayfa

- Hiperinsülinemide ilk seçenek medikal tedavi Diazoksittir. Diğer ilaçlar da kullanılabilir.
- İlaç tedavisine yanıt vermeyen hiperinsülinemide, pankreasın %95'i çıkartılır (subtotal pankreatektomi).
- Eğer hipoglisemi ataklarına zamanında müdahale edilemez ve önlenemezse uzun dönemde bilişsel gerilik, tekrarlayan nöbetler, serebral palsi, otonomik disregülasyon, görme bozuklukları ortaya çıkabilmektedir.

Dekstroz perfüzyonu ile düzelmeyen hipoglisemide kulanılan ilaçlar:

- **Glukagon:** Glikojen depoları yeterli bebeklerde geçici olarak işe yarar.
- **Steroidler:** Hidrokortizon ya da prednisolon
- **Büyüme hormonu:** Lipolizi stimüle eder.
- **Diazoksit:** İnsülin sekresyonunu azaltır.
- **Somatostatin:** Uzun etkili analoğu olan ocreotid kullanılır.
- **Nifedipin**

NEONATAL HİPERGLİSEMİ

- Kan şekerinin **125 mg/dL'den pretermlerde 150 mg/dL'den yüksek** olmasıdır.
- Osmotik diürez ile sıvı ve elektrolit dengesizliği ve dehidratasyona neden olabilir. Nadiren intrakranyal kanamaya yol açabilir.

Yenidoğanlarda hiperglisemi nedenleri

- **Yüksek glukoz infüzyonu (En sık)**
- Geçici neonatal diyabet
  - ✓ Çok nadirdir. SGA bebeklerde daha sık olur ve birkaç hafta sürer.
  - ✓ İnsüline çok iyi yanıt verse bile, ileri yaşlarda diyabet oluşma oranı %70'dir.
  - ✓ KCNJ11 veya ABCC8 mutasyonları ile ortaya çıkan formları vardır.
- Gebelikte annenin kullanıdığı bazı ilaçlar (Diazoksit gibi)
- Asfiksi
- Sepsis ve diğer stres durumları
- Teofilin, kafein, steroid kullanımı
- Anestezi ve cerrahi girişimler.

NEONATAL HİPOKALSEMİ

- Total kalsiyum (Ca) düzeyinin, term bebeklerde <8 mg/dL (2 mmol/L) preterm bebeklerde **<7 mg/dL (1,75 mmol/L) veya iyonize kalsiyumun <3-4,4 mg/dL (0,75-1,1 mmol/L) olması hipokalsemi olarak kabul edilir.**
- Hipoalbuminemi varsa, total Ca miktarı düşük bile olsa, iyonize Ca normal olduğundan tetani görülmez.
- Postnatal 24-48. saatler arasında serum Ca düzeyleri termde 8.5 mg/dL, pretermde 7.0 mg/dL'ye kadar inebilir. Yenidoğanın herhangi bir şekilde etkilenmediği bu duruma, **yenidoğanın fizyolojik hipokalsemisi** denir.
- Postnatal 48. saatten sonra düşme durur. Gerekli endokrin değişiklikler oluşmaya başlar, kalsitonin azalır, PTH ve buna bağlı kalsitriol artar. Kalsitriol bağırsaktan Ca ve fosfor emilimini artırır ve 5. günün sonunda Ca düzeyi normalleşir.

Klinik Bilimler 131. soru
Pediatri Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 052

- **Konvülsiyon, bilinç kaybı ve apne, siyanoz**
- Kalp bloğu, ventrikül fibrilasyonu, hipotansiyon, kalp yetmezliği, EKG'de QT uzaması
- Laringospazm

Klinik Bilimler 131. soru
Pediatri Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 052

- Hipokalsemi 1 yıldan uzun sürerse katarakt oluşur.
- **DİKKAT!!!** Büyük çocuklarda ve erişkinlerde hipokalsemi bulgusu olarak görülen Chvostek ve Trousseau işareti (Karpopedal spasm) yenidoğan bebeklerde beklenmez.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 131

131. Kırk yaşındaki kadın hasta yoğun emosyonel stres sonrası huzursuzluk, ellerde ve ağız kenarında uyuşma ile baldırında kasılma şikâyetleriyle başvuruyor. Öyküsünden 3 ay önce tiroidektomi geçirdiği öğreniliyor. Fizik muayenesinde boynunda kolye tipi kesi izi görülen hastanın her iki üst ekstremitesinde parestezi ve "ebe eli" bulgusu saptanıyor. Elektrokardiyografide QT mesafesinde uzama tespit ediliyor.
Bu hastada gelişen <u>en olası</u> elektrolit bozukluğu aşağıdakilerden hangisidir?

A) Hipokalemi
B) Hiperkalemi
C) Hipokalsemi
D) Hiperkalsemi
E) Hipomagnezemi

Doğru Cevap: C

Bu ikinci sayfa

Edinsel LQTS

- Bazı ilaçlar, elektrolit bozuklukları ve altta yatan farklı tıbbi durumlar neden olabilir. **Elektrolit bozukluklarından özellikle hipokalsemi ve hipomagnezemi ve hormonal sorunlardan hipotirodi çok önemlidir.**

Uzun QT'nin edinsel nedenleri

Altta yatan hastalıklar	İlaçlar	
Endokrinolojik hastalıklar • Hiperparatiroidi • Hipotiroidi • Feokromasitoma **Nörolojik hastalıklar** • Kafa travması • Subaraknoid kanama • Stroke • Kafa travması **Beslenme bozuklukları** • Uzun süren açlık • Alkolizm • Anoreksiya nevroza **Kardiyak durumlar** • Ağır bradikardi • Komplet av blok • Kalp yetmezliği **Elektrolit bozuklukları** • Hipokalsemi • Hipomagnezemi • Hipokalemi	**Antibiyotikler** • Eritromisin • Klaritromisin • Aziromisin • Telitromisin • TMP-SMX • Florokinolonlar **Antifungaller** • Flukonazol • İtrakonazol • Ketokonazol **Antihistaminikler** • Astemizol • Terfenadin **Antidepresanlar** • İmipramin • Amitriptilin • Desipramin • Doksepin **psikotikler** • Haloperidol • Risperidon • Fenotiazinler • Klorpromazin • SSRI'lar **Class 1A antiaritmikler** • Kinidin • Prokainamid • Disopramid,	**Class 3 antiaritmikler** • Amiodaron • Bretilyum • Dofetilid, • N asetil prokainamid • Sotalol **Lipid düşürücü ilaçlar** • Probukol **Antianjinaller** • Bepridil **Diüretikler** • Furosemid • Etakrinik asit (bumetanid) **Opiatlar** • Metadon • Oksikodon **Oral hipoglisemik ajanlar** • Glibenklamid • Gliburid **Organofosfat insektisidler** **Motilite ajanları** • Sisaprid • Domperidon **Vazodilatörler** • Prenilamin **Diğer ilaçlar** • Ondansetron • HIV proteaz inhibitörleri • Çin otları

Nelson Textbook of Pediatrics, 22. edition kaynağından faydalanılmıştır.

Klinik Bilimler 131. soru
Pediatri Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 302

Uzun QT Sendromunda Tanı

- Bu hastalıkta tanı klinik EKG, aile öyküsü ve genetik verilere bakılarak konulur.
- QTc süresi, T dalga çentiklenmesi, senkopun varlığı, T dalga alternansı, konjenital sağırlık, ailede kesin uzun QT sendromunun varlığı, 30 yaş altında ani ölüm öyküsünün olması puanlanarak (Schwartz skorlaması) değerlendirilir.
- OD tipi senkop ve **ani ölüm**lerle giden **Romano-Ward sendromu,** OR geçen **senkop**, **sağırlık** ve **ani ölümlerle** giden **Jervelle-Lange-Nielsen sendromu olarak bilinir. Ancak günümüzde uzun QT sendromu tanısı klinik kriterlerin yanında genetik olarak da rahatlıkla konulabilir.**

Uzun QT Sendromu Tanı Kriterleri

- **LQT risk skorlaması 3.5 veya üzerinde ise ve/veya**
- **Hastada LQT sendromuna yola açan mutasyon pozitifliği varsa veya**
- **12 kanal EKG de QTc 0,50 sn ve üzerinde ise veya**

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 131

131. Kırk yaşındaki kadın hasta yoğun emosyonel stres sonrası huzursuzluk, ellerde ve ağız kenarında uyuşma ile baldırında kasılma şikâyetleriyle başvuruyor. Öyküsünden 3 ay önce tiroidektomi geçirdiği öğreniliyor. Fizik muayenesinde boynunda kolye tipi kesi izi görülen hastanın her iki üst ekstremitesinde parestezi ve "ebe eli" bulgusu saptanıyor. Elektrokardiyografide QT mesafesinde uzama tespit ediliyor.
Bu hastada gelişen <u>en olası</u> elektrolit bozukluğu aşağıdakilerden hangisidir?

A) Hipokalemi
B) Hiperkalemi
C) Hipokalsemi
D) Hiperkalsemi
E) Hipomagnezemi

Doğru Cevap:C

Bu da üçüncü ve son sayfa

RİKETS (RAŞİTİZM)

- Hücre dışı sıvıda, kalsiyum ve fosfor iyonlarının konsantrasyonlarındaki bozulma ile, kalsiyum fosfat tuzlarının kemikte çökelmemesine bağlı ortaya çıkan metabolik kemik hastalığına rikets denir.

Rikets'lerde Etiyolojik Sınıflama
Kalsiyopenik Rikets
• **D Vitamini eksikliğine bağlı rikets** (Konjenital, nütrisyonel) • D Vitamini **gereksiniminin arttığı durumlar** (Prematürite, antikonvülzan kullanımı) • D Vitaminin **aktif metabolitlerine dönüşememesi** (Kronik karaciğer ve böbrek hastalığı, alüminyum, kurşun veya civa gibi intoksikasyonlar) • **D Vitaminine bağımlı rikets** (Tip I, tip II)
Fosfopenik Rikets
• Kalıtsal primer hipofosfatemi **(X'e bağlı hipofosfatemi)** • Herediter **hipofosfatemik hiperkalsiürik rikets** • **Fanconi sendromu**

D VİTAMİNİ EKSİKLİĞİNE BAĞLI RİKETS

Klinik:

- **D Vitamini eksikliğine bağlı rikets en sık 3 ay-2 yaş arası görülür.**
- Prematürelerde daha erken dönemde de görülebilir. Adölesan dönemde büyümenin hızlanmasına bağlı subklinik rikets oluşabilir.
- Annede D vitamin eksikliği olması önemli bir risk faktörüdür.
- En sık kış ve ilkbaharda görülür.

Ossifikasyon (kalsifikasyon) bozukluğu:

- **Bulgular en sık, hızlı büyüyen kemiklerde (üst ekstremite, kafatası ve kostalar) görülür.** Başta terleme, kraniotabes, ön fontanelin geniş olması, erken bulgulardır. **Kemik matriksinde kalsifikasyonun azalmasına bağlı kıkırdak olgunlaşmasında gecikme olur.** Buna bağlı Raşitik rozari, pektus ekskavatus, ile kaput kuadratum oluşur. Dişlerin çıkması gecikir.

Klinik Bilimler 131. soru
Pediatri Ders Notu 3. Fasikül Sayfa 489

)

çekilerek **"Harrison oluğu"**nu oluşturur.

Hipokalsemi:

- Tetani, kas güçsüzlüğü, konvülziyonlar.

Raşitik pnömopati:

- **Solunum kaslarındaki güçsüzlük nedeniyle sık akciğer infeksiyonu ve sonuçta raşitik pnömopati gelişir.** Karın kaslarındaki tonus azalması nedeni ile karın şişer **(kurbağa karnı)**. Genel hipotoni nedeni ile oturma ve yürüme gecikir.

Büyüdükçe gelişen deformiteler:

- **Skolyoz, dorsolomber kifoz, pektus karinatum, genu varum, genu valgum, koksa vara deformiteleri ve başta asimetri gelişir.** Kız hastalarda pelvis girişinde oluşan darlıklar, ileride doğum sırasında problem oluşturabilir. El ve ayak bileklerinde epifizler genişlemiştir. **Yeşil ağaç kırıkları oluşabilir.**

Tanı:

- Tanı öykü, fizik muayene, biyokimyasal analiz ve radyografi ile konur.
- Serum kalsiyumu normal veya düşük, serum fosforu 4 mg/dl'nin altında, serum Alkalen fosfatazı artmış, idrarda siklik adenozin monofosfat (cAMP) artmış ve serum 25 hidroksikolekalsiferol düzeyi düşmüş, 1,25-(OH)2D3 normal veya artmış, Parathormon artmış olarak bulunabilir.
- Rikets biyokimyasal verilere göre 3 dönemde incelenir.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 131

131. Kırk yaşındaki kadın hasta yoğun emosyonel stres sonrası huzursuzluk, ellerde ve ağız kenarında uyuşma ile baldırında kasılma şikâyetleriyle başvuruyor. Öyküsünden 3 ay önce tiroidektomi geçirdiği öğreniliyor. Fizik muayenesinde boynunda kolye tipi kesi izi görülen hastanın her iki üst ekstremitesinde parestezi ve "ebe eli" bulgusu saptanıyor. Elektrokardiyografide QT mesafesinde uzama tespit ediliyor.
Bu hastada gelişen <u>en olası</u> elektrolit bozukluğu aşağıdakilerden hangisidir?

A) Hipokalemi
B) Hiperkalemi
C) Hipokalsemi
D) Hiperkalsemi
E) Hipomagnezemi

Doğru Cevap:C

Klinik Bilimler 131. soru
Genel Cerrahi Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 015

KALSİYUM DENGESİ

- **Vücutta en fazla bulunan elektrolittir.** Yetişkin insanda yaklaşık 1000-1200 gr kalsiyum bulunur. Bunun % 99'u kemiklerde fosfat ve karbonat tuzları şeklindedir. Geri kalanın büyük bir kısmı (% 0.6) hücre içinde, % 0.1'i (1.3 gr) de hücre dışı sıvıdadır. Kalsiyumun plazmada %40 kadarı proteinlere bağlı; %10 kadarı fosfat ve diğer anyonlarla kompleks formlar şeklinde ve **%50'si iyonize** olarak bulunur. **Doku belirtilerini iyonize kalsiyum belirler.** Normal serum düzeyi **8.5-10.5 mg/dL** ya da 4.2-5.0 mEq/L' dir.
- Toplam kalsiyum düzeyleri ölçülürken **albümin düzeyi de** dikkate alınmalıdır. **Albümindeki her 1 gr/dL düşme kalsiyumun 0.8 mg azalmasına neden olur.**
- Ayrıca pH değişiklikleri de iyonize kalsiyum konsantrasyonunu etkiler. Asidoz proteinlere bağlı kalsiyumu azaltarak, iyonize kalsiyumu arttırır.

Kalsiyum dengesi üzerine etkili maddeler	
Parathormon	• Plazma kalsiyum düzeyi düştüğünde parathormon salgısı artar, arttığında azalır. • Parathormon böbreklere etki ederek fosfat atımını artırır, geri emilimini azaltır. • Aynı zamanda kalsiyum atımını da azaltarak plazma kalsiyum düzeyinin yükselmesini sağlar.
Tirokalsitonin	• Kemik rezorbsiyonunu inhibe eder. Serum kalsiyum düzeyini düşürür.
Fosfat iyonları	• Fosfat iyonlarında artma kalsiyum iyonlarında düşmeye, azalma ise kalsiyumda artmaya neden olur.
D vitamini	• İnce bağırsaklardan kalsiyum emilimini artırır.

HİPOKALSEMİ

- Plazma kalsiyum **<8 mg/dL** olmasıdır.
- Hipokalseminin en sık nedeni **hipoparatiroididir**. Hipoparatiroidinin en sık nedenleri **baş boyun kanser cerrahisi sırasında santral rezeksiyonlar ve tiroidektomi sırasında** yanlışlıkla **paratiroid bezinin çıkarılmasıdır.**

Hipokalsemi nedenleri	
• **Hipoparatiroidi (en sık neden)** • **Akut pankreatit** • Masif yumuşak doku enfeksiyonları (nekrotizan fasiit gibi) • Böbrek yetmezliği • Pankreas ve ince bağırsak fistülleri • Magnezyum anormallikleri	• Toksik şok sendromu • Tümör lizis sendromu • Osteoblatik kanserler • Hiperfosfatemi • Şelasyon (Sitrat, EDTA) • Hipoproteinemi (total kalsiyum düşer, iyonize kalsiyum normaldir)

- **Hipomagnezemi** PTH direncine neden olur ve ayrıca PTH üretimini de etkiler. Şiddetli hipermagnezemi (> 6 mg/dL), PTH sekresyonunu inhibe ederek hipokalsemiye neden olabilir.
- **Rabdomiyoliz** ve **tümör lizis sendromunda** büyük miktarda **hücre içi fosfat serbest kalır** ve bu da dolaşımdan kalsiyum kaybına neden olur. **Tümör lizis sendromu**, hipokalsemi, hiperfosfatemi, hiperürisemi ve hiperkalemi içeren elektrolit anormalliklerinin bir topluluğudur.
- Akut pankreatitte karın bölgesinde **nekrotik dokuda kalsiyum** tutulumu olur ve bu da hipokalsemiye neden olur.

Belirtiler

- **Hipoproteinemide asemptomatik hipokalsemi olur.** Tam tersine alkalozdaki hastada serum kalsiyumu normal olmasına rağmen, hipokalsemi kliniği görülebilir. Alkaloz iyonize kalsiyumu azaltır.
- İyonize kalsiyum 8.5 mg/dL'nin altına inene kadar nöromüsküler ve kardiyak semptomlar görülmez.
- Yüz ve ekstremitelerde paresteziler, kas krampları, **karpopedal spazm**, stridor, tetani, nöbet, **Chvostek ve Trousseau belirtileri görülür.**
- Hastalarda hiperrefleksi gelişir ve **Chvostek bulgusu** (fasiyal sinir üzerine vurma ile spazm gelişmesi) ve **Trousseau bulgusu** (üst ekstremitede tansiyon aleti ile basınç uygulandığında spazm gelişmesi) görülebilir.
- Hipokalsemi bir yıldan uzun sürmüşse, lensin kortikal kısmında katarakt gelişebilir.
- **Hipokalsemide EKG bulguları;** QT uzaması, T dalgası inversiyonu, kalp bloğu ve ventriküler fibrilasyondur. **Hipokalseminin tipik EKG bulgusu QT aralığının uzamasıdır.**

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 131

131. Kırk yaşındaki kadın hasta yoğun emosyonel stres sonrası huzursuzluk, ellerde ve ağız kenarında uyuşma ile baldırında kasılma şikâyetleriyle başvuruyor. Öyküsünden 3 ay önce tiroidektomi geçirdiği öğreniliyor. Fizik muayenesinde boynunda kolye tipi kesi izi görülen hastanın her iki üst ekstremitesinde parestezi ve "ebe eli" bulgusu saptanıyor. Elektrokardiyografide QT mesafesinde uzama tespit ediliyor.
Bu hastada gelişen <u>en olası</u> elektrolit bozukluğu aşağıdakilerden hangisidir?

A) Hipokalemi
B) Hiperkalemi
C) Hipokalsemi
D) Hiperkalsemi
E) Hipomagnezemi

Doğru Cevap: C

Hipokalsemi semptom ve bulguları	
Sinir sistemi ve nöromusküler irritabilite	• **Tetani, kas krampları, karpopedal spazm** • Parasteziler **(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 özetlenmiştir.

Klinik Bilimler 131. soru
Dahiliye Ders Notu 3. Fasikül Sayfa 317

- **Tedavi:** Kalsiyum karbonat ve kalsitriol verilir.

☑ **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.

	Ca	PO_4	PTH
Primer hipoparatiroidi (PTH eksikliği)	↓	↑	↓
Psödohipoparatiroidi (PTH direnci)	↓	↑	↑





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
  - ✓ İmmobilizasyon

Süt alkali sendromu

Kalsiyum ile birlikte süt/karbonat gibi alkali bir madde alımında alkaloz, renal kalsiyum emiliminde artış, hiperkalsemi kısır döngüsü gelişir.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 132

132. Yirmi beş yaşındaki kadın hasta araç içi trafik kazası nedeniyle getiriliyor. Öyküsünden orak hücreli anemi nedeniyle takip edildiği, 3 yıl önce entübe olarak yoğun bakım yatışı olduğu öğreniliyor. Fizik muayenesinde arteriyel kan basıncı 90/60 mmHg, nabız 120/dakika tespit ediliyor. Kanama bulgulan olmayan hastanın hemoglobin değeri 6,8 g/dL bulunuyor. Hastanın vücut sıcaklığının yüksek, göğüs ağrısı, nefes darlığı ve şuur bulanıklığı olduğu belirleniyor. Arteriyel kan gazında respiratuvar alkaloz tespit ediliyor.
Bu aşamada hastaya aşağıdakilerden hangisinin yapılması <u>en uygundur</u>?

A) Exchange transfüzyon
B) Hidroksiüre tedavisi
C) Plazmaferez
D) Intravenöz steroid
E) Opioid analjezik

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.)

✓ **Renal:** Papiller nekroz, izostenüri, kronik böbrek hastalığı ve FSGS gelişebilir.

Klinik Bilimler 132. soru
Dahiliye Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 018

✓ **Akut göğüs sendromu:** Sıklıkla pulmoner kapillerlerin tıkanmasına bağlı gelişir. Göğüs ağrısı, nefes darlığı, takipne, ateş, öksürük, hipoksi ve pulmoner infiltratlarla karakterizedir, **mortalitesi yüksektir**. Uzun dönemde **pulmoner hipertansiyon** gelişebilir. Bu hastalarda ölümlerden en çok sorumlu kriz tipidir.

- **Tanı**
  - ✓ Kesin tanı **hemoglobin elektroforezi** ile konur.
    - ➢ **Orak hücreli anemi:** HbA % 0, HbS % 90-100
    - ➢ **Orak hücre taşıyıcı:** HbA % 60, HbS % 40
- **Tedavi**
  - ✓ Hastalar **pnömokok** ve **H. influenzae**'ya karşı **erken dönemde** aşılanmalıdır.
  - ✓ Sık tekrarlayan ve ciddi vakaların medikal tedavisinde kullanılan temel ilaç **hidroksiüre**dir. **HbF** üretimini arttırır, **sağkalımı arttırdığı** gösterilmiştir.
  - ✓ **Vokselotor;** HbS'in polimerizasyonunu bloke eder, aynı zamanda hemoglobinin oksijen afinitesini azaltır.
  - ✓ Ağrılı krizlerin önlenmesi amacıyla kullanılan p-selektin inhibitörü **crizanlizumab'tır.**
  - ✓ **L-glutamin**, antioksidan etkili yeni nesil ilaçtır. Orak hücreli anemide akut komplikasyonları azaltıcı etkisi vardır.

HbA düzeyi %0 olan hastalıklar
- Orak hücreli anemi
- Alfa talasemi major (Hb Barts)
- Beta talasemi major

Klinik Bilimler 132. soru
Dahiliye Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 018

✓ **Ciddi-ağır vakaların tedavisi**
  - ➢ Gebelik ve doğum, ağır anemi, akut göğüs sendromu, inme veya multiorgan yetmezliği gibi durumlarda **exchange transfüzyon** ve **eritrosit aferezi** uygulanır.

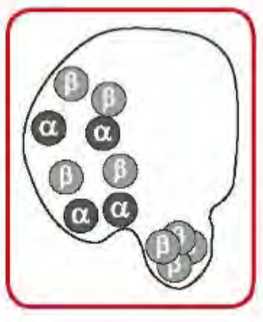
✓ **Kemik iliği nakli: Küratif tedavi yöntemidir**

- **Prognoz**
  - ✓ Ölümün en sık nedeni **kardiyopulmoner** hastalıklardır.
  - ✓ Yılda 3'ten fazla kez hospitalizasyon gerektiren kriz, kronik nötrofili, splenik sekestrasyon kriz öyküsü ve tekrarlayan akut göğüs sendromu varlığı artmış mortalite ve morbidite ile ilişkilidir.

Penisilin Profilaksisi - Ateş - Bakteriyemi - Sepsis (PEDİATRİK KORELASYON)
- Beş yaşına kadar tam fonksiyonel aspleni yerleşir.
- Bu nedenle tüm hastalar tanı konulur konulmaz **penisilin proflaksisin**e alınır, **pnömokok** ve **H. influenzae aşıları** yapılır.
- Tüm çocuklara 5 yaşına kadar profilaksi (penisilin V) uygulanır. 5 yaşından sonra pnömokok enfeksiyon hikayesi olanlara devam edilir.
- **Ateş > 38.5** ise **çok acil** bir durumdur. Derhal intravenöz 3. kuşak sefalosporin (**seftriakson) ve makrolid kombinasyonu** uygulanmalıdır.

TALASEMİLER

- Alfa veya beta globülin zincir sentezinin kalıtsal defekti ile gelişir.
- Alfa zincir eksikliğine **alfa talasemi**, beta zincir eksikliğine **beta talasemi** denir.
- Eksik olmayan globülin zinciri **tetramer** oluşturacak şekilde eritrosit içine çöker.
- Hemoglobin düzeyi düşer, **hipokrom mikrositer anemi** gelişir.
- Bu eritrositlerin büyük çoğunluğu kemik iliğinde parçalanır, perifere kaçabilenleri ise dalak parçalar (ekstravasküler hemoliz).
- **Alfa talasemiler** intrauterin ve ilk 6 ayda bulgu verirken, **beta talasemiler** > 5-6 ayda bulgu verirler.



İLGİLİ NOTLAR

orak hücreli anemi hastasında akut göğüs sendromu geliştiğini anlıyoruz. bu çok ciddi ve mortal bir durumdur tedavisi de özeldir, ya exchange transfüzyon ya da eritrosit aferezi yapılır

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 133

133. Kırk beş yaşındaki erkek hastada karaciğerde çok sayıda kitle saptanıyor ve yapılan biyopsi sonucunda düşük grade'li nöroendokrin tümör metastazi geliştiği tespit ediliyor. Konvansiyonel tetkiklerinde primer tümör odağı bulunamıyor.
Primer tümör odağını saptamak için aşağıdaki ileri tetkiklerden hangisi <u>en uygundur</u>?

A) F-18 FDG PET-BT
B) Tc-99m MIBI tüm vücut tarama
C) Ga-68 PSMA PET-BT
D) Ga-68 DOTATATE PET-BT
E) Tl-201 tüm vücut tarama

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

Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT)

- Bilgisayarlı tomografi cihazlarına benzeyen ama gama ışınlarıyla gerçekleştirilen nükleer tıp tomografik görüntüleme tekniğidir.
- SPECT bir gama kamera tarafından farklı açılardan taranan 2 boyutlu görüntüleri, yazılım yardımıyla 3 boyutlu tomografik görüntü haline dönüştürür.
- SPECT yöntemi sıklıkla; **miyokard perfüzyon sintigrafisi** ve **beyin perfüzyon sintigrafisi**nde kullanılmaktadır. Bununla birlikte bu yöntem ile kemik, böbrek, akciğer ve karaciğer gibi organ sintigrafilerini de tomografik olarak uygulamak mümkündür. SPECT görüntüleri BT görüntüleriyle birleştirildiğinde daha iyi görüntüleme yapılabilmektedir.

DEMANS VE SPECT BULGULARI

- **Lewy body demansı:** Posterior oksipital kortekste hipoperfüzyon
- **Alzheimer hastalığı:** Pariyetal korteks ve singulat girusta hipoperfüzyon
- **Frontotemporal demans:** Lateral frontal ve temporal kortekste hipoperfüzyon
- **Vasküler demans:** Multiple yamalı perfüzyon defekti
- **Huntington hastalığı:** Kaudat nükleusta hipoperfüzyon

Pozitron Emisyon Tomografisi (PET)

- **Radyonüklid ajan kullanılarak serebral kan akımı ve oksijen metabolizmasının** ölçümü, glukoz ve yağ asidi metabolizası, amino asit transportu, nörotransmitter sentezinin değerlendirilmesi ve nöroreseptör yoğunluğunun ölçümü yapılabilir.
- En sık kullanılan radyonuklid ajan **18-florodeoksi glukoz (FDG)**'dur. FDG özellikle hücre metabolizmasını kullanarak etki gösteren **glukoz analoğu** bir moleküldür. Metabolizmayı kullandığı için **hipoksi değerlendirmesinde**

Klinik Bilimler 133. soru
Küçük Stajlar Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 156

- **Ga68 işaretli somatostatin reseptör görüntülemesi** öncelikle yüksek somatostatin reseptör içeren tümörlerde kullanılmaktadır. Bu yüzden kullanım alanlarının başında **nöroendokrin tümörler (NET)** gelir. **Ga-68 DOTATATE** ile **nöroendokrin tümörler** için ve **Ga-68 PSMA** ile **prostat kanseri** için PET tetkiki yapılabilir.

Yüksek düzeyde somatostatin reseptörü ihtiva eden tümörler:	Düşük düzeyde somatostatin reseptörü ihtiva eden NET dışı tümörler:
• Gastroenteropankreatik tümörler (GEP-NET): Karsinoidler, gastrinoma, insülinoma, gluikagonoma, VIPoma gibi • Sempato-adrenal sistem tümörleri: Feokromasitoma, paraganglioma, nöroblastoma, ganglionöroma • Medüller tiroid karsinomu • Pitüiter adenoma • Merkel hücreli karsinom • Küçük hücreli akciğer kanseri	• Meme karsinomu • Lenfoma • Prostat karsinomu • Küçük hücreli dışı akciğer kanseri • Sarkoma • Renal hücreli karsinom • Diferansiye tiroid kanserleri • Astrositoma • Menenjioma • Melanoma

- PET görüntülemenin önemli kullanım alanları:
- Beyin tümörlerinin varlığı ve yaygınlığını saptamada
- Nüks tümör – radyasyon nekrozu ayrımında
- Fokal epilepsi odağını tespit etmede
- Alzheimer hastalığı, parkinson ve Huntington gibi demans sebeplerinin ayırıcı tanısında

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 133

133. Kırk beş yaşındaki erkek hastada karaciğerde çok sayıda kitle saptanıyor ve yapılan biyopsi sonucunda düşük grade'li nöroendokrin tümör metastazi geliştiği tespit ediliyor. Konvansiyonel tetkiklerinde primer tümör odağı bulunamıyor.
Primer tümör odağını saptamak için aşağıdaki ileri tetkiklerden hangisi <u>en uygundur</u>?

A) F-18 FDG PET-BT
B) Tc-99m MIBI tüm vücut tarama
C) Ga-68 PSMA PET-BT
D) Ga-68 DOTATATE PET-BT
E) Tl-201 tüm vücut tarama

Doğru Cevap:D

- Karaciğeri baypas eden **akciğer, over** ve **retroperitoneal karsinoidler** karaciğer metastazı olmadan da karsinoid sendroma yol açabilir.
- Karsinoid sendrom **en sık jejunoileum karsinoidleri**ne bağlı görülür.

Bulgular

- **Diyare, epizodik flush, hipotansiyon, taşikardi, sağ kalp kapaklarında ve endokardda fibrozis görülür.**
- En sık görülen üç kardiyak lezyon, **pulmoner darlık (% 90), triküspit yetmezliği (%47)** ve triküspit darlıktır (%42). **(Dahiliye'de triküspit yetmezlik)** Serotonin akciğerde metabolize olduğu için sol kalp korunur.
- Astım %25 oranında görülür. Malabsorbsiyon ve pellegra (demans, dermatit, diyare) da bazen gözlenir.

Tanı, Tedavi

- ✓ Dolaşımda **serotonin** ve **substans P** yüksektir. Serotonin metaboliti 5-hidroksiindolasetikasit (5-HIAA) idrarda ölçülür, bu testin özgüllüğü yüksek, duyarlılığı düşüktür.
- ✓ Kromogranin A'nın da özgüllüğü yüksek, duyarlılığı düşüktür. Kromogranin A ve idrar 5-HIAA birlikte kullanılabilir. Duyarlılık yükselir. N terminal - pro beyin natriüretik peptid (NT - pro BNP), kromogranin A ile birlikte kullanılabilen bir diğer belirteçtir, birlikte kullanımı hem tanı hem de prognoz üzerine bilgi verebilir.
- ✓ Karsinoid tümörlerin tanısında MR görüntüleme kullanılmaz fakat metastatik hastalığın özellikle de karaciğer

Klinik Bilimler 133. soru
Genel Cerrahi Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 271

- ✓ **Sintigrafik lokalizasyon, nöroendokrin tümörleri tanımlamak ve lokalize etmek için BT'den daha yüksek bir duyarlılığa** sahiptir. **Gadolinyum 68Ga-DOTATATE PET/CT** ile **somatostatin reseptör sintigrafileri nöroendokrin tümörlü** hastalarda preoperatif evreleme için giderek daha fazla kullanılmaktadır.
- ✓ **Lutesyum-177 (177Lu) hem tanısal hem de tedavi edicidir.**
- ✓ Karsinoid sendromun tedavisinde palyatif amaçlı da olsa karaciğer rezeksiyonu yapılabilir. Rezeksiyon yapılamazsa hepatik dearteriyelizasyon / hepatik arteriyel embolizasyon + kemoterapi uygulanır. Oktreotid karsinoid sendrom semptomlarının palyasyonunda etkilidir (%70). Anestezi hipotansiyon, bronkospazm, flushing ve aritmiye dönen olan taşikardi ile karakterize karsinoid krizini tetikleyebileceği için karsinoid tümörlü hastalarda anestezi esnasında mutlaka çok dikkatli olunmalıdır.
- ✓ **Karaciğer metastazı olan hastalar için**, ekstrahepatik metastaz olmadığı, karaciğer fonksiyonu bozulmadığı ve yaygın bilobar tutulum olmadığı sürece **cerrahi rezeksiyon bir seçenektir.**
- ✓ **Everolimus rezekte edilemeyen, lokal olarak ilerlemiş veya metastatik hastalığı olan fonksiyonel olmayan gastrointestinal nöroendokrin tümörlerin tedavisi** için onaylanmıştır.

DİĞER İNCE BAĞIRSAK HASTALIKLARI

İNCE BAĞIRSAK DİVERTİKÜLLERİ

- Konjenital veya kazanılmış olabilir. **Konjenital divertiküller gerçek divertiküldür. İnce bağırsağın kazanılmış divertikülleri en sık duodenumda (ikinci kıtada) görülür.**
- Duodenum divertikülleri tüm GİS'te kolondan sonra 2. sırada yer alır. **Jejunal divertikül daha yaygındır** ve ileumdakilerden **daha büyüktür. Meckel divertikülü ise ince bağırsakların en sık gerçek divertikülüdür.**

MECKEL DİVERTİKÜLÜ

- Sindirim kanalının en sık konjenital anomalisidir **(% 2)**.
- İntrauterin dönemde orta bağırsağın **"yolk sac" ile ilişkisini sağlayan omfalomezenterik (ya da vitellin) kanalın kapanmaması** sonucunda gelişir. Bu kanalın kapanmaması sonucunda **omfalomezenterik kist**, enterosit içeren rezidü **fibröz bant, umbilikal sinüs** ya da **polip** de gelişebilir. Ancak en sık **Meckel divertikülü** görülür.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 134

134.Aşağıdaki görüntüleme yöntemlerinden hangisinin yumuşak doku kontrast rezolüsyonu diğerlerine göre daha yüksektir?

A) Konvansiyonel radyografi
B) Dijital radyografi
C) Bilgisayarlı tomografi
D) Pozitron emisyon tomografisi
E) Manyetik rezonans görüntüleme

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

BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİ

- ☑ Görüntü kesit olarak elde olunduğu için organ süperpozisyonlarından kurtulmuştur.
- ☑ Yöntemde kolime edilmiş (sınırlandırılmış-yönlendirilmiş) X-ışını kullanılır.
- ☑ Günümüzde çok kesitli BT cihazları (MDCT) ile tüm vücudu hızlı şekilde taramak, non-invazif anjiyografi **(koroner ya da pulmoner anjio BT gibi)** yapma imkanı doğmuştur.

Klinik Bilimler 134. soru
Küçük Stajlar Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 153

MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME

- ☑ Klinik kullanımdaki tüm MRG cihazları iyonizan olmayan radyofrekans dalgaları ile vücuttaki hidrojen protonlarını uyarıp rezonansa geçirilerek gelen sinyallerle görüntü oluşturur.
- ☑ **Yöntemde X-ışını kullanılmaz**.
- ☑ Özellikle **yumuşak dokuları** incelemek için kullanılan görüntüleme yöntemidir.
- ☑ Yumuşak doku ayrım özelliği **en yüksek** olan görünütüleme yöntemidir.
- ☑ **Kemik yapılar, hava içeren alanlar ve kalsifikasyon** iyi değerlendirilemez.

ULTRASONOGRAFİ

- ☑ **Yüksek frekanslı ses dalgalarının farklı yüzeylerden geçerken bir bölümünün yansıması ile görüntü oluşturur.**
- ☑ **Doppler US** yönteminde hareket halindeki yapının frekans değiştirmesini kullanarak akım incelenebilir. Doppler yöntemiyle damar stenozları, oklüzyonları, trombüsler, venöz yetmezlik, derin ven trombüsü, over ve testis torsiyonu gibi tanılar konulabilir.
- ☑ Ses enerjisi ilerleyebilmek için bir ortama ihtiyaç duyduğundan yöntem yumuşak doku ve visseral organ incelenmesinde son derece faydalıdır.
- ☑ Solid-kistik lezyon ayrımında çok yararlıdır.
- ☑ **Kemik yapılar ve akciğer gibi hava içeren dokuların görüntülenmesinde sesin ilerleyememesi nedeniyle ultrasonografi tercih edilmez.**
- ☑ Vasküler yatağın ve tümör kanlanmasının gösterilebilmesi için **ultrasonografik kontrast maddeler** olarak kullanılmaktadır.

DİJİTAL RADYOGRAFİ

- ☑ Hastadan geçen X-ışını bilgisayarla işlenerek dijital bir röntgenogram oluşturulur.
- ☑ En önemli kullanım alanı **anjiyografidir.**

RADYONÜKLİD GÖRÜNTÜLEME

Konvansiyonel sintigrafi

- Radyonüklidlerin incelenecek organ veya dokudaki dağılımını görüntü şeklinde saptama yöntemidir.
- Radyonüklidin organizmadaki dağılımı radyasyonun parlamalar halinde ışığa çevrildiği (sintilasyon) dedektörlerle saptanır.
- Radyonüklid, radyoaktif atomlara verilen isimdir. Sintigrafide gamma (g) ışın kaynağı olan radyonüklidler kullanılır. En sık kullanılan radyonüklid **Teknesyum 99m** (Tc- 99m)'dir.
- Yarılanma ömrü 6 saat olan Teknesyum kolay elde edilir ve sintilasyon için uygun enerjiye sahiptir.
- İndium-113m, Talyum-201, İyot-123 ve Galyum-67 sintigrafide sık kullanılan diğer radyonüklid örnekleridir.
- **Ga 67** Demir iyonu analoğudur. Plazmada **transferine**, dokuda laktoferrine ve ferritine bağlanır. Galyum primer ve metastatik canlı tümör dokularında ve enfeksiyon odaklarında konsantre olur. Radyofarmasötik enjeksiyondan bir gün sonra maksimum konsantrasyon **kemik ve lenf nodlarında** görülürken, bir hafta sonrasında **karaciğer ve dalakta** görülür.

GA67 SİNTİGRAFİSİ FİZYOLOJİK BİRİKİM YERLERİ

- Nazofarenks
- Lakrimal bezler
- Timus dokusu
- Meme
- Karaciğer
- Dalak

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 135

135. Elli beş yaşındaki kadın hasta hâlsizlik ve şiddetli kaşıntı şikâyetleriyle başvuruyor. Öyküsünden Sjögren sendromu tanısıyla takip edildiği öğreniliyor. Muayenesinde göz çevresinde ksantelezmalar olduğu gözleniyor. Sigara ve alkol kullanım öyküsü olmayan hastanın tetkiklerinde ALT 80 IU/L, AST 76 IU/L, ALP 460 IU/L, GGT 650 IU/L ve total/direkt bilirubin 2/1,2 mg/dL tespit ediliyor. Hepatit belirteçleri negatif, AMA-M2 pozitif saptanıyor.
Bu hasta için <u>en olası</u> tanı aşağıdakilerden hangisidir?

A) Otoimmün hepatit
B) Primer sklerozan kolanjit
C) Primer biliyer kolanjit
D) Wilson hastalığı
E) Crest sendromu

Doğru Cevap: C

DERS NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

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

Klinik Bilimler 135. soru
Dahiliye Ders Notu 3. Fasikül Sayfa 403

Primer Biliyer Kolanjit (Siroz)

☑ **Tanım ve genel özellikleri:**
- Küçük ve orta boy **intrahepatik** safra kanallarının progresif hasarı ile karakterize otoimmün bir hastalıktır.
- Asıl olarak **kadınları** (% 90) etkiler ve genellikle **orta yaş**ta klinik bulgu verir.

☑ **Klinik:**
- Erken dönemde **yorgunluk en sık** semptomdur.
- Safra akımının bozulmasına bağlı kolestaz bulguları vardır.
- **Kaşıntı** hepatobiliyer hastalığı düşündüren **en önemli** semptomdur.
- Hastalarda **ksantom** ve **ksantelazma** görülebilir (artmış kolesterol düzeyine bağlı).
- En sık **Sjögren sendromu** (keratokonjuktivitis sikka) eşlik eder. Diğer birçok otoimmün hastalık (Hashimoto tiroiditi, skleroderma vb) birlikte görülebilir.

☑ **Laboratuvar ve tanı:**
- Kolestaz enzimleri ve direkt bilirubin **artmıştır.**
  - ✓ **Bilirubin düzeyi** prognoz tayininde en önemli belirleyicidir.
- **Serum Ig M düzeyleri** artmıştır.
- **Antimitokondriyal antikor (AMA)** sıklıkla pozitiftir.
- USG'de safra yolları **normal** beklenir. **Ekstrahepatik kolestaz yapan patolojilerden ayırımda önemlidir.**
- Ekstrahepatik kolestatik hastalıklardan ayırımda MRCP ve ERCP yararlı olabilir. PBK'de MRCP ve ERCP'de de safra yollarında **patoloji beklenmez**.
- **Kesin tanı,** KC biyopsisinde **orta ve küçük boy intrahepatik** safra kanallarında **lenfositik infiltrasyon** ve **granülomatöz hasarın** (florid duct lesions) gösterilmesiyle konur.

Karaciğer hastalıkları ve yükselen Ig tipleri
- Alkolik hepatit → **IgA**
- Otoimmün hepatit → **IgG**
- Primer biliyer kolanjit → **IgM**

☑ **Tedavi:**
- **Ursodeoksikolik asit (UDCA),** tedavide **ilk tercih**tir. Hastalığın gidişini yavaşlatır, semptomları azaltabilir. Ursodeoksikolik asit tedavisine cevap vermeyen hastalarda **obetikolik asit** önerilmektedir.
- **Elafibranor** (PPAR alfa ve gama dual agonisti) PBK tedavisinde onay almıştır.
- **Kaşıntı için;** kolestiramin, rifampin, naltrekson, antihistaminikler kullanılabilir. Dirençli vakalarda karaciğer nakli yapılabilir.
- Osteopeni/osteoporoz riski nedeniyle oral kalsiyum ve vit-D replasmanı önerilir.
- Steroidin ve diğer immünsüpresif ilaçların tedavide **yeri yoktur**.

Primer Sklerozan Kolanjit (PSK)

☑ **Genel özellikler**
- **İntra** ve **ekstra**hepatik safra yollarının **ilerleyici inflamasyon, fibrozis** ve **obstrüksiyonu** ile karakterizedir.
- En sık birlikte olduğu patoloji **ülseratif kolit**tir.
- **Orta yaş erkeklerde** daha sık görülür.
- Hastalar kolestaz semptomları, tekrarlayan kolanjit atakları veya sekonder biliyer siroza bağlı bulgularla başvurabilir.

	PBK	PSK
Yaş ve cinsiyet	Orta yaş kadın	Orta yaş erkek
Etkilenen safra yolları	İntrahepatik	İntrahepatik + Ekstrahepatik
Otoantikor	AMA	pANCA
En sık eşlik eden hastalık	Sjögren sendromu	Ülseratif kolit
Safra yolu görüntülemesi	Normal	Tezbih dizisi görüntüsü (darlık-genişlemeler)
UDCA'nın etkisi	Hastalık gidişatını yavaşlatır	Hastalık gidişatını yavaşlatmaz
Safra yolu ve safra kesesi kanseri riski	Yok	Var

☑ **Tanı:**
- Kolestaz (ALP, GGT, bilirubin) belirteçlerini pozitifliği ile birlikte MRCP/ERCP ile konur.
- Görüntülemede safra yollarında **tesbih dizisi** görünümü (darlık ve genişleme) tipiktir. Safra yollarındaki daralmalardan **soğan zarı şeklinde fibrozis** sorumludur.
- **p-ANCA** pozitifliği görülebilir.

☑ **Tedavi:**
- Kolestaza bağlı semptom ve bulgular için destek tedavisi yapılır.
- **Ursodeoksikolik asit (UDCA)** medikal tedavide kullanılabilir ancak hastalığın progresyonunu yavaşlatmaz.
- Hastalarda **kolanjiyokanser** ve **safra kesesi kanseri** görülme sıklığı artmıştır.

İLGİLİ NOTLAR

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 135

135. Elli beş yaşındaki kadın hasta hâlsizlik ve şiddetli kaşıntı şikâyetleriyle başvuruyor. Öyküsünden Sjögren sendromu tanısıyla takip edildiği öğreniliyor. Muayenesinde göz çevresinde ksantelezmalar olduğu gözleniyor. Sigara ve alkol kullanım öyküsü olmayan hastanın tetkiklerinde ALT 80 IU/L, AST 76 IU/L, ALP 460 IU/L, GGT 650 IU/L ve total/direkt bilirubin 2/1,2 mg/dL tespit ediliyor. Hepatit belirteçleri negatif, AMA-M2 pozitif saptanıyor.
Bu hasta için <u>en olası</u> tanı aşağıdakilerden hangisidir?

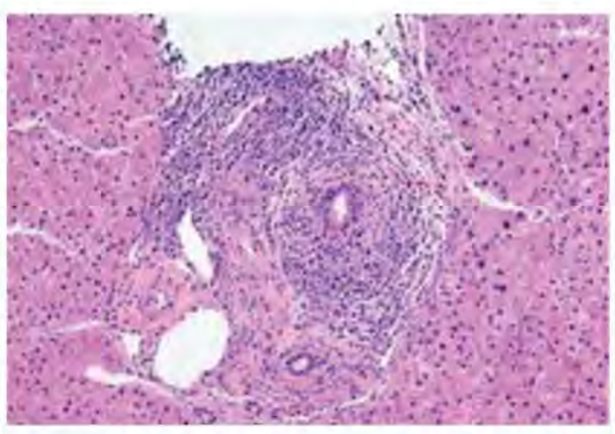
A) Otoimmün hepatit
B) Primer sklerozan kolanjit
C) Primer biliyer kolanjit
D) Wilson hastalığı
E) Crest sendromu

Doğru Cevap: C

Klinik Bilimler 135. soru
Patoloji Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 222

Primer Biliyer Kolanjit (Primer Biliyer Siroz)

- **Orta yaşlı** (40-50) kadınların hastalığıdır. İntrahepatik safra kanalı yıkımı, portal inflamasyon ve skarlaşma → siroz, karaciğer yetmezliği gelişir.



Primer Biliyer Kolanjit - Granülom

Primer Biliyer Kolanjit

- Ana histolojik bulgusu, **küçük ve orta boy safra kanallarında** non-süpüratif, **granülomatöz** yıkım olmasıdır.
- Lenfoplazmositik infiltrasyon+granülom/non-granülomatöz inflamasyon = **Florid duktus reaksiyonu**
- **Mallory-Denk cisimleri** görülebilir. (Biliyer sirozdaki Mallory cisimleri alkolik hepatitin aksine periportal bölgede fazladırlar)
- Tam gelişmiş hastalarda intrahepatik safra kanalları ortadan kalkar.
- Son aşama biliyer siroz gelişebilir
- Siroz olmasına rağmen kliniği **hepatomegalidir** (hemokromatozis gibi)

- %95 hastada **antimitokondriyal antikorlar** pozitiftir (**mitokondriyal purivat dehidrogenaza karşı**).

Primer Biliyer Kolanjit'in İlişkili Olduğu Durumlar

1. Sjögren sendromu (%70)
2. Tiroid hastalığı (%20)
3. Skleroderma (%5)

Primer biliyer kolanjitte HCC riski artmıştır.

Primer Sklerozan Kolanjit (PSK)

- **İntrahepatik ve ekstrahepatik safra yollarında inflamasyon**, bu inflamasyonun yol açtığı obliteratif fibrozis ve safra kanallarında segmental dilatasyonlarla karakterizedir.
- ERCP'de **boncuklanma (baryum boncukları)** görülmesi tipiktir.
- **Anti SMA, ANA, RF ve p-ANCA (+)'tir.**
- PSK sıklıkla inflamatuvar bağırsak hastalığı **(ülseratif kolit)** ile birlikte görülür. **Orta yaşlarda** ve **erkeklerde** daha sıktır.

PSK'nin İlişkili Olduğu Durumlar

1. İnflamatuvar bağırsak hastalığı (%70)
2. Pankreatit (% ≤25)

- Kronik karaciğer hastalığı, ensefalopati görülebilir. Ortalama sürvi 6 yıldır.
- **Kolanjiokarsinom** riski artmıştır (%10-15 olguda).



Primer Sklerozan Kolanjit ERCP'de safra yollarında boncuklanma

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 136

136.I. BCG aşısı
II. Pnömokok aşısı
III. *Haemophilus influenzae* tip B aşısı
IV. Meningokok aşısı

Yukarıdakilerden hangileri dalak disfonksiyonu olan çocuğa özellikle önerilen aşılardandır?

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

Doğru Cevap:D

DERS NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

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

POLİSAKKARİD AŞILAR

- Polisakkarit aşılar, T hücreden bağımsız olarak olgun B hücrelerini uyararak antikor yapımını sağlarlar, ancak hafıza T hücrelerini uyarmadığı için **immünolojik bellek oluşturmazlar.** Rapel doz etkisi yoktur ve taşıyıcılığı engellemez.
- Ayrıca <2 yaş çocuklar polisakkarid antijenlerine yeterli yanıt vermez. **Bu nedenle; Saf polisakkarid aşılar >2 yaş** çocuklarda ve riskli gruplarda kullanılır
- Konjuge aşılarda ise polisakkarit yapısına kovalan bağlarla bağlanan taşıyıcı bir protein **(tetanoz veya difteri toksoidi veya meningokok dış membran proteini)** vardır. Bu protein sayesinde, antijen T hücre bağımlı hale gelerek immünolojik belleği uyarır ve daha uzun süreli ve daha büyük bir bağışıklık oluşur. Rapel doz etkisi vardır ve

Klinik Bilimler 136. soru
Pediatri Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 363

Kapsüllü bakteri enfeksiyonu için risk grupları ve aşı endikasyonları

PCV (bazı durumlarda PPSV23)	• İmmmünkompetan çocuk: - Kronik kalp hastalığı (siyanotik konjenital kalp hastalığı) - Kronik akciğer hastalığı (oral steroid gerektiren astım dahil) - Tip 1 diyabet - BOS kaçağı - **Kohlear implant** - **Anatomik ve fonksiyonel aspleni** - Kronik karaciğer hastalığı • İmmünkomprimize durumlar: - HIV - KBY - Nefrotik sendrom - İmmünsüpresif veya radyasyon tedavisi - Maligniteler (lösemi, lenfoma) - Solid organ transplantasyonu - İmmün yetmezlikler
MCV4	• Anatomik ve fonksiyonel aspleni • Kompleman eksikliği • Afrika'ya seyahat edecekler • Meningokok salgını • HIV enfeksiyonu
Hib	• **Anatomik ve fonksiyonel aspleni** • **İmmünkomprimize durumlar:** - HIV - İmmünsüpresif tedavi - İmmünglobülin eksikliği - Erken kompleman eksikliği - **Kök hücre alıcıları**
MenB	• Anatomik ve fonksiyonel aspleni • Kompleman eksikliği • Meningokok serogrup B salgını

PNÖMOKOK AŞISI

Saf polisakkarid aşılar

- **İki yaşından önce T hücre cevabı yeterli olmadığı için, 2 yaş üzerinde kullanılır (PPSV-Pneumo-23).**
  - Aşı antikorları 5-10 yılda eski düzeyine iner. Bu nedenle splenektomili veya immün yetmezlikli kişilere 5 yıl sonra rapel aşı yapılır.

İLGİLİ NOTLAR

Tabloda kapsüllü bakteriler olan pnökokok, hib ve meningokok aşıları için fonksiyonel ve anatomik asplenide özel endikasyonu olduğunu açık ve net bir şekilde yazmışız.
Çok net bir şekilde soruyu yaptırıyor.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 136

136.I. BCG aşısı
II. Pnömokok aşısı
III. *Haemophilus influenzae* tip B aşısı
IV. Meningokok aşısı

Yukarıdakilerden hangileri dalak disfonksiyonu olan çocuğa özellikle önerilen aşılardandır?

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

Doğru Cevap:D

tek cümle, üç öncül bir arada
soru nakavt

- **Besiyerlerine ekim:** Kültür için **BOS materyali** alındıktan hemen sonra tüp karbon kağıdı ile sarılır, tercihen santrifüje edilir, bakteri ve mantarlara yönelik ekimler yapılır. Eş zamanlı olarak **kan** ve **idrar kültürleri** de alınarak incelenmelidir.
- **İndirekt tanısal prosedürler:** Üç sık menenjit bakterisinin (*Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*) **kapsül antijenlerini** hedefleyen ve birkaç dakika içinde sonuç veren **lateks aglütinasyon kitleri** mevcuttur. Pozitif bulunması halinde oldukça destekleyici testlerdir.
- **Moleküler tanı yöntemleri:** Sıklıkla menenjite yol açan bakteriyel ya da viral etkenlere yönelik **moleküler tanı yöntemleri** de geliştirilmiştir. Örneğin ilk veriler HSV, CMV gibi viral etkenleri ya da tüberküloz menenjiti destekliyorsa, BOS'ta etkene yönelik olarak yapılan **PCR araştırmaları** oldukça yüksek tanısal değere sahiptir.

Komplikasyon ve Sekeller:

- Zamanında ve doğru olarak tedavi edilmeyen olgularda ölüm olasılığı fazladır.
- En yüksek fatalite hızı, sıklıkla **subdural effüzyon** ile seyreden *Streptococcus pneumoniae* menenjitinde görülür. Beş yaşın altında %3 olan fatalite, 60 yaşın üzerinde %30'u aşar. Fatalite; sepsis, septik şok, serebral herniasyon, uygunsuz anti-diüretik hormon (ADH) salınımı ve serebrovasküler komplikasyonlardan dolayıdır. Fokal nörolojik anomaliler, kafa çifti felçleri ve hemiparezi gelişebilir.

Tedavi:

- Akut pürülan menenjitlerde, BOS kültürü sonucuna göre tedavi başlama lüksü söz konusu değildir. BOS, kan ve idrar alındıktan sonra tüm veriler dikkatle (ancak asla yavaş değil) değerlendirilir.
- En olası ön tanıya yönelik **ampirik tedavi** başlanır. Yaş gruplarına göre seçilecek ampirik tedavilere ışık tutacak seçenekler Tablo-26'da verilmiştir.

Tablo-26: Akut pürülan menenjitlerde ampirik tedavi

YAŞ/RİSK FAKTÖRÜ	İLK SEÇENEK	ALTERNATİF
0-4 hafta	Ampisilin + Sefotaksim	Ampisilin + Gentamisin
1-3 ay	Ampisilin + Sefotaksim	Ampisilin + Vankomisin + Kloramfenikol
3 ay-50 yaş	Sefotaksim veya Seftriakson + Vankomisin	Meropenem
> 50 yaş	Sefotaksim veya Seftriakson + Ampisilin + Vankomisin	Meropenem + Ko-trimoksazol
Kafa tabanı kırığı	Vankomisin+3.kuşak sefalosporin	
Penetran travma	Vankomisin+Sefepim Vankomisin+Seftazidim	
Beyin cerrahisi girişimi sonrası	Vankomisin+Sefepim Vankomisin+Seftazidim	
BOS şantı varlığı	Vankomisin+Sefepim Vankomisin+Seftazidim	

- **Sefotaksim (en mükemmel) ve seftriakson,** BOS'a en iyi penetre olan sefalosporinlerdir. Üç menenjit bakterisini ve çoğu gram negatif ve pozitif etkenleri etki spektrumu içine alan bu iki antimikrobiyal, **ampirik tedavinin** temelini oluşturur.
- Dikkat edildiyse, iki "uç yaş grubunda" ek olarak ampisilin verilmektedir. Çünkü, immünite sorunları nedeni ile üstesinden gelinemeyen bir bakteri olan *Listeria monocytogenes* bu grupta üst sıralara tırmanmıştır; **sefalosporinlere doğal dirençlidir**.
- Ampirik tedavi başlanan olgularda ilk 36-48 saat içinde genel durumda düzelme sağlanamaz ise ikinci LP endikasyonu doğar. Ampirik tedavi ile dikkate değer bir düzelme belirlenmişse, kontrol LP'si zorunlu değildir. Bu arada, eğer BOS ve/veya diğer kültürlerde üreme olmuş ise, bunların antimikrobiyal duyarlılık özellikleri de göz önünde tutularak gerekli düzenlemeler yapılmalıdır.
- Aminoglikozitler BOS'a yeterince geçmezler, intratekal uygulama dışında toplum kaynaklı erişkin menenjitlerinde kullanımları söz konusu değildir. Yenidoğanlarda kullanılabilir. Hastanede gelişmiş stafilokok menenjitlerinde ise, hastayı riske atmamak için vankomisin kullanımı tercih edilir.
- Pnömokoksik menenjit olgularında iki günlük **deksametazon** tedavisinin beyin ödemi ve nörolojik sekelleri azalttığı gösterilmiştir.

Korunma:

- **Meningokok profilaksisi:**
  - **Temas öncesi korunma:** Kapsül (A+C, A+C+Y+W135) aşıları etkin olarak kullanılmaktadır.

Klinik Bilimler 136. soru
Dahiliye Ders Notu 4. Fasikül Sayfa 495

- **Hib profilaksisi:**
  - **Temas öncesi korunma:** PRP-T, PRP-D ve PRP-OMP aşıları vardır. Rutin pediatrik aşı şemasına girmiştir. Hangi yaş grubunda olursa olsun, splenektomi adaylarına operasyon öncesinde meningokok ve pnömokok aşıları ile birlikte uygulanmalıdır.
  - **Temas sonrası korunma:** Evinde aşısız 4 yaşında veya daha küçük çocuğu bulunan ve indeks vaka ile temas etmiş bütün ev halkına ve taşıyıcılara dört gün süreli **oral rifampisin** profilaksisi önerilir.
- **Pnömokok profilaksisi:** Özellikle dalak ve hümoral immünite sorunu olanlara, dura defekti veya koklear implantı bulunanlara ve yaşlılara önce konjuge (PCV13) aşı, sonra polisakkarit (PPSV23) aşı ile profilaksi uygulanmalıdır. En yeni olarak yalnızca bir kez PCV15 veya PCV20 aşısı önerilmektedir (Tablo-27). PCV15 aşısı uygulanan risk altındaki bireylere en az bir yıl sonra PPSV23 aşısı da uygulanmalıdır. PCV20 sonrasında PPSV23 uygulaması ise önerilmemektedir.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 136

136.I. BCG aşısı
II. Pnömokok aşısı
III. *Haemophilus influenzae* tip B aşısı
IV. Meningokok aşısı

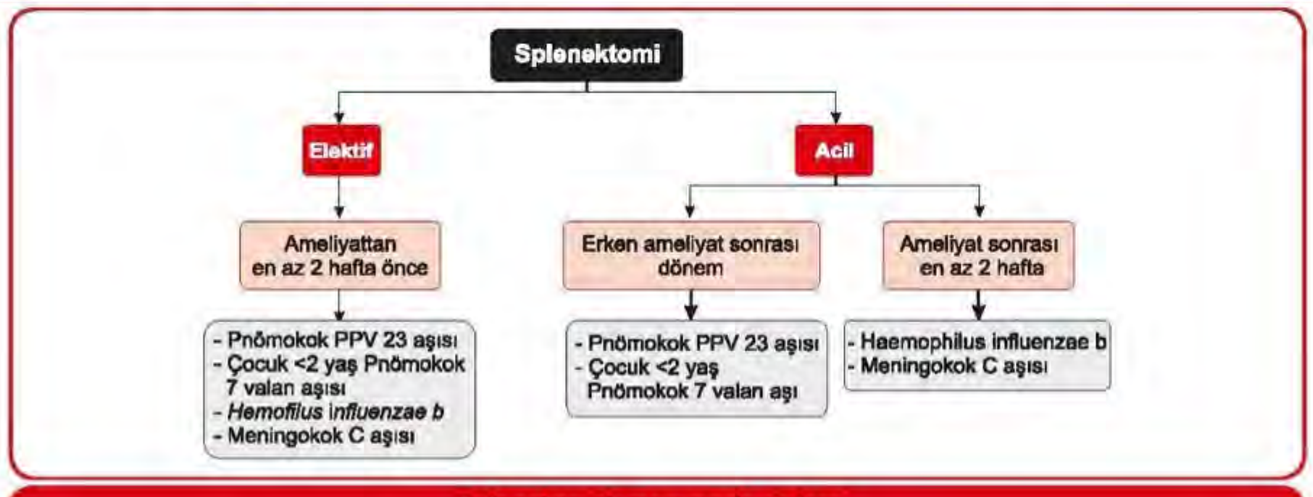
Yukarıdakilerden hangileri dalak disfonksiyonu olan çocuğa özellikle önerilen aşılardandır?

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

Doğru Cevap:D

Klinik Bilimler 136. soru
41 Genel Cerrahi Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 418

- ✓ Bazı vakalar postoperatif 2 yıl içinde ortaya çıkabilir.
- ✓ **Asplenik ve hiposplenik hastalar için standart uygulama;** pnömokok, hemofilus influenza B ve meningokok aşılarının yapılmasıdır. Ek olarak, tüm asplenik veya hiposplenik hastalara mevsimsel grip aşısı, kızamık, kabakulak ve kızamıkçık (MMR), suçiçeği, hepatit A, hepatit B ve tetanoz, difteri, boğmaca aşıları da yapılmalıdır.
- ✓ **Bu aşılar ideal olarak elektif splenektomiden 10 - 12 hafta önce, ama mutlaka ameliyattan en az 2 hafta önce yapılmalıdır. Hasta acil ameliyat olduysa, aşı splenektomiden 2 hafta sonra yapılmalıdır.**
- ✓ **Fonksiyonel aspleni veya hiposplenizmi olan hastalar fark edilir edilmez aşılar başlanmalıdır.**
- ✓ Tüm splenektomi hastalarının splenektomiden **2-6 yıl sonra yeniden aşılanması önerilir.** Splenektomi uygulanan hastalarda **aşılamadan sonra pnömokok antikor titrelerinin belirlenmesi** gerekir. Çünkü aşılamaya yanıt vermeyenler postsplenektomi sepsis için yüksek risk altındadır.
- ✓ **Antibiyotikler:** On altı **yaşına kadar veya minimum beş yaşına kadar** ya da **splenektomiden sonra üç yıl** antibiyotik profilaksisi yapılır.
- ✓ **Tercih edilen oral antibiyotikler amoksilin veya oral penisilindir;** aşırı duyarlılığı olanlar için alternatif seçenek bir **makrolid** olacaktır.



Splenektomi sonrasında aşılama

DİĞER DALAK HASTALIKLARI

DALAK KİSTLERİ

- **Parazitik ve parazitik olmayan kistler** olarak sınıflandırılırlar. Parazitik olmayan kistler ayrıca **gerçek kistlere** ve **psödokistlere** ayrılır.
- **Gerçek kistler** epitel ile kaplıdır ve konjenital kabul edilebilir. Tüm dalak kistlerinin %10'unu oluştururlar.
- **Dalak tümörleri** de kistik görünebilir; bunlara **lenfanjiyomlar** ve **kavernöz hemanjiyomlar** dahildir
- **Parazitik kistler:** Dünyadaki en sık dalak kisti nedenidir. En sık ekinokok kistleri tespit edilir. Splenektomi, tercih edilen tedavidir. Karaciğerin hidatik kistlerinde olduğu gibi, kistler %3 sodyum klorür çözeltisi, alkol veya %0.5 gümüş nitrat enjeksiyonu ile sterilize edilebilir. Yine de kistin intraoperatif rüptüründen kaçınmak için büyük özen gösterilmelidir.
- **Parazitik olmayan kistler:** Primer (gerçek) kistler (%10) -konjenital (mezotelyal) kistler, neoplastik kistler (dermoid, epidermoid), lenfanjiyom, hemanjiyom- ve sekonder (yalancı) kistler (%70-80)...
- **Dalağın parazitik olmayan gerçek kistleri,** tüm dalak kistlerinin yaklaşık %10'unu oluşturur. Bu kistlerin epitel hücreleri, immünhistokimya yoluyla **karbohidrat antijen 19-9 ve karsinoembriyonik antijen için sıklıkla pozitiftir.** Splenik epidermoid kistleri olan hastalarda, bu tümör belirteçlerinden birinin veya her ikisinin serum seviyeleri yükselmiş olabilir. Bununla birlikte, bu kistler benigndir. **Kısmi splenektomi,** dalak fonksiyonunu koruma avantajına sahiptir. Dalağın **%25'inin varlığı pnömokok kökenli pnömoniye karşı koruma sağlamak için yeterli** görünmektedir.
- **Parazitik olmayan psödokistler,** parazitik olmayan dalak kistlerinin kalan % 70- 80'ini oluşturur. Bunlar **semptomatik ise cerrahi, sıklıkla parsiyel splenektomi** önerilir. **Radyolojik görüntüleme** genellikle düz, tek gözlü, kalın duvarlı, bazen fokal kalsifikasyonlarla birlikte bir lezyon gösterir. **Asemptomatik, küçük (<4 cm) psödokistler tedavi gerektirmez .**

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 136

136. I. BCG aşısı
II. Pnömokok aşısı
III. *Haemophilus influenzae* tip B aşısı
IV. Meningokok aşısı

Yukarıdakilerden hangileri dalak disfonksiyonu olan çocuğa özellikle önerilen aşılardandır?

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

Doğru Cevap: D

HÜCRE DUVARI DIŞINDAKİ YAPILAR

- Bunlar **glikokaliks, kapsül, flagella, pilus** gibi bakterinin virülans faktörleri olup, tüm bakterilerde bulunması şart değildir. Bakteriler için esansiyel (mutlak şart) değildir.

Glikokaliks (Biyofilm)

- Bazı bakteriler, **homojen olmayan** fakat bakteriyi tam kat olarak çevreleyerek koruyan bir yapı oluşturur. Bu yapı **glikokaliks (polisakkarit)** yapısındadır, **tutunmayı** sağlar ve **slime** (biyofilm tabaka) oluşturarak **antibiyotiklerden** bakteriyi korur.



Glikokaliks yapısı

Kapsül

- **Kapsül**, hücre duvarının dışındaki **polisakkarit** örtüdür. Bakterinin içine antimikrobiyallerin girişine ve alternatif kompleman yolunun aktivasyonuna engel olarak **bakteriyi fagositozdan korur.** Kapsül aynı zamanda bakterinin **tutunmasından** ve **biyofilm tabaka** oluşturmasından da sorumludur.

Klinik Bilimler 136. soru
Mikrobiyoloji Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 008

- **Kapsül splenektomililerde** ağır enfeksiyonlar gelişmesine yol açar. **Pnömokoklar, meningokoklar** ve **Haemophilus influenzae tip b** başta olmak üzere kapsüllü bakteriler için **önemli fagositik hücreler dalak makrofajlarıdır. Dalakta** kapsüllü bakterileri opsoninlemek için önce IgM, sonra da **IgG2** sentezi gerçekleşir. **Splenektomi** planlanan hastalar operasyondan **iki hafta önce** virülan pnömokok kökenlerine karşı immünize edilmelidir.

polisakkaritten ibaretttir.


Kapsül

- Kapsül yapısı **negatif boyama** (ortamı boyama) yöntemiyle gösterilebilir. Bunun için genelde **çini mürekkebi** (ya da **nigrosin**) boyası kullanılır.
- **Kapsüllü** bir maya olan **Cryptococcus neoformans ve Rhodotorula türleri** klinik örneklerde bu yöntemle gösterilebilir. **Musikarmin** ve **Muir** yöntemi de kapsülü boyamak için kullanılan yöntemlerdir.
- Kapsül **serolojik ayrım** amacıyla da kullanılır. **Kapsül şişme deneyi (quellung)** ile kapsüllü bakteriler tiplendirilebilirler.
- **B. anthracis** ve **Y. pestis,** kapsülleri protein yapıda olduğundan **kapsül şişme deneyi ile tiplendirilemez.**
- Rutinde aşısı üretilen bakterilerin kapsül antijenleri polisakkarit yapıda olduğu için insan immünitesi açısından kaliteli antijen değildirler. Bu nedenle **TH hücrelerini uyaramazlar.** Bu aşılar **B hücrelerini** T hücrelerinden bağımsız olarak uyarırlar. Bu da **IgM** yapımına neden olur ancak sınıf dönüşümü çok az meydana gelir, afinite maturasyonu gözlenmez ve hemen hiç **hafıza hücresi oluşmaz**. Bu aşılar **difteri toksoidi** gibi bir protein ile konjuge edildiğinde T lenfositi de uyararak **IgG** oluşumunu sağlar.

Sıklıkla kapsül sentezleyen mikroorganizmalar

- **Streptococcus pneumoniae**
- **Neisseria meningitidis**
- **Haemophilus influenzae (poliribozil fosfat)**
- Streptococcus pyogenes **(hyalüronik asit)**
- Streptococcus agalactiae **(siyalik asit)**
- Staphylococcus aureus (nadiren)
- **Bacteroides fragilis (anaerop)**
- Pseudomonas aeruginosa **(alginat)**
- Francisella tularensis
- Escherichia coli (K antijeni)
- **Salmonella Typhi (Vi antijeni)**
- **Klebsiella spp.(K antijeni)**
- **Bacillus anthracis (poli-D-glutamik asit)**
- Yersinia pestis (F1 antijeni, kapsüler protein)
- **Cryptococcus spp (maya mantar)**
- Rhodotorula spp (maya mantarı)

Flagellum (Kirpik, Kamçı)

- **Flagellin** denilen **protein** alt ünitelerden oluşur.
- Bakterinin **kemotaksis** denilen bir mekanizmayla besinlere ve diğer cezbedici maddelere doğru **hareketi**yle ilgilidir.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 136

136.I. BCG aşısı
II. Pnömokok aşısı
III. *Haemophilus influenzae* tip B aşısı
IV. Meningokok aşısı

Yukarıdakilerden hangileri dalak disfonksiyonu olan çocuğa özellikle önerilen aşılardandır?

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

Doğru Cevap:D

56

Klinik Bilimler 136. soru
Mikrobiyoloji Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 056

Pnömokok, Meningokok ve H.influenzae'nın ortak özellikleri

- **Nazofarinkste** kolonize olurlar.
- En önemli virülans faktörleri **kapsüldür**.
- **Kapsül şişme (quellung)** ile serotiplendirilebilirler.
- **IgA proteaz** enzimi salgılayabilirler.
- **Menenjit,** sinüzit, otitis media ve pnömoni yaparlar (en sık pnömokok).
- Menenjitlerin ampirik tedavisinde **seftriakson** kullanılır.
- **Splenektomi** risk faktörüdür.
- **Aşı** kapsülden faydalanılarak yapılmaktadır.

Pnömoni tanısı (KLİNİK KORELASYON)

- **PA akciğer grafisi: Lober infiltrasyonlar (konsolidasyon)** ve **hava bronkogramları** görülür. Tedavi edilen hastalarda radyolojik bulguların kaybolması **4-6 haftayı** bulabilir. (**Nötropenik** hastalarda pnömoniye rağmen grafide **infiltrasyon görülmez**, hasta nötropeniden çıkınca infiltrasyonlar ortaya çıkar.)
- **Balgam kültürü:** Gram boyamada, her sahada **25'ten fazla lökosit, 10'dan az epitel** görülmesi balgamın kabul kriteridir, aksi halde numune reddedilir. Bu iki kriteri sağlayan balgamda görülen gram pozitif diplokoklar, pnömokoksik pnömoni lehine yorumlanır

➢ **Sinüzit, otitis media**

- **Sinüzit, otitis media** gibi solunum sistemi enfeksiyonlarında da en sık etkenler sırasıyla **pnömokok, Haemophilus influenzae** ve **Moraxella catarrhalis**'tir.

➢ **Toplum kaynaklı bakteriyemi**

➢ **Menenjit**

➢ **Erişkin** yaş grubu **menenjitlerinde en sık etkendir**. **Sinüzit, otit** gibi enfeksiyonlar **sonrası** gelişen ya da **kafa tabanı kırıkları** sonrası oluşan **tekrarlayan menenjitlerde** en sık etkendir. Yüksek mortaliteye ya da **nörolojik defisit** ve **sekelle**re neden olur.

➢ **Nefrotik sendrom** küçük yaşlarda **primer peritonit** olgularının çoğundan pnömokoklar sorumludur.

➢ **Pediatrik popülasyonda** odağı belirlenmemiş bakteriyemi, bakteriyel pnömoni ve otitis media'nın en sık nedeni pnömokoktur.

Peritonitler (KLİNİK KORELASYON)

Primer peritonit (Spontan bakteriyel peritonit) Siroz, Nefrotik sendrom	**Sekonder peritonit** (Perforasyona sekonder)	**Devamlı ayaktan diyaliz peritoniti** (Etken ciltten girer)
Monomikrobiyal	**Polimikrobiyal**	**Monomikrobiyal**
Erişkinde **E**. coli, Pnömokok **P**ediatrikte **P**nömokok, E. coli	E. coli + B. fragilis (Gram negatif + anaerop)	Staphylococcus epidermidis
Sefotaksim	Seftriakson + Metronidazol Piperasilin tazobaktam Sefoperazon sulbaktam Karbapenem Seftazidim avibaktam verilirse metronidazol ekle	Vankomisin

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 137

137. Dört aylık kız bebek ağızda pamukçuk, ishal ve kilo alamama şikâyetleriyle getiriliyor. Öyküsünden pnömoni nedeniyle iki kez yatırılarak intravenoz antibiyotik tedavisi aldığı öğrenilen hastanın anne ve babasının akraba olduğu belirtiliyor. Fizik muayenesinde vücut ağırlığı ve boyu 3 persentilin altında ve oral moniliazis olan hastanın akciğerlerinde bilateral ral duyuluyor. Laboratuvar incelemelerinde tam kan sayımında hemoglobin 9 g/dL, lökosit 6.500/mm^3, mutlak lenfosit sayısı 300/mm^3, mutlak nötrofil sayısı 5.200/mm^3, trombosit sayısı 400.000/mm^3 saptanıyor. Serum immunoglobulin düzeyleri düşük olduğu görülüyor.
Bu hasta için <u>en olası</u> tanı aşağıdakilerden hangisidir?

A) Ağır kombine immün yetmezlik
B) Wiskott-Aldrich sendromu
C) Selektif immunoglobulin A eksikliği
D) X'e bağlı agamaglobulinemi
E) Konjenital nötropeni

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 137. soru
Pediatri Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 409

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

Soruda verilen anahtar noktalara bakacak olursak, enfeksiyonların 6.aydan önce başlaması, oral kandidaya bağlı pamukçuklar, sık enfeksiyon, kalıtsal olması (yani soruda verildiği gibi akraba evliliği, özellikle OR geçiş),
ishal ve büyüme geriliği şeklinde sıralayabiliriz.
Ayrıca immünglobuinleri e lenfositleri de düşük ki bunu da notumuzda hem T hem B hücre fonksiyonlarının azalmış olması şeklinde netleştirmişiz.
Çok net bir şeklide soruyu yaptırıyor.
Ayrıca şıklara bakacak olursak:
Wiscott Aldrich için egzama ve trombositopeni gibi diğer karakteristik bulgulardan söz edilmeliydi ki notmuzda vurglanmış.
Selektif immünglobulin A eksikliği ve X'e bağlı agammaglobulinemi için ise notumuzda bunların humoral immün yetmezlik olduğunu net olarak yazmışız.
Ayrıca humoral immün yetmezliklerde enfeksiyonların soruda verildiğinin aksine 6.aydan sonra başladığını da yazmışız
Konjenital nötropeniden ise bahsetmeye gerek

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 137

137. Dört aylık kız bebek ağızda pamukçuk, ishal ve kilo alamama şikâyetleriyle getiriliyor. Öyküsünden pnömoni nedeniyle iki kez yatırılarak intravenoz antibiyotik tedavisi aldığı öğrenilen hastanın anne ve babasının akraba olduğu belirtiliyor. Fizik muayenesinde vücut ağırlığı ve boyu 3 persentilin altında ve oral moniliazis olan hastanın akciğerlerinde bilateral ral duyuluyor. Laboratuvar incelemelerinde tam kan sayımında hemoglobin 9 g/dL, lökosit 6.500/mm^3, mutlak lenfosit sayısı 300/mm^3, mutlak nötrofil sayısı 5.200/mm^3, trombosit sayısı 400.000/mm^3 saptanıyor. Serum immunoglobulin düzeyleri düşük olduğu görülüyor.
Bu hasta için <u>en olası</u> tanı aşağıdakilerden hangisidir?

A) Ağır kombine immün yetmezlik
B) Wiskott-Aldrich sendromu
C) Selektif immunoglobulin A eksikliği
D) X'e bağlı agamaglobulinemi
E) Konjenital nötropeni

Doğru Cevap: A

MİKST KONNEKTİF DOKU HASTALIĞI

- SLE, polimiyozit ve skleroderma özelliklerini kısmen taşır.
- **Ribonükleoproteinlere (U1 RNP)** karşı yüksek ANA titresi saptanır (Anti-SM ve çift iplikli DNA antikorları içermez).
- **Renal tutulum nadirdir ve steroidlere cevap verir.** Hastalar 30-60 yaş arasında, %80 kadındır.
- Pulmoner hipertansiyon ve böbrek tutulumu ölüm nedenidir.

IGG_4 İLE İLİŞKİLİ HASTALIK

- IgG4 üreten plazma hücreleri, fibrosis, obliteratif flebit ile karakterize bir hastalıktır.
- Birçok organ tutulabilir.
- Orta-ileri yaş **erkeklerde** daha sıktır.
- **Mikulicz sendromu, Riedel tiroiditi, idiopatik retroperitoneal fibrozis, otoimmün pankreatit tip 1, orbitanın inflamatuvar psödotümörü, primer sklerozan kolanjit** bu grup hastalıklardandır.
- Etyolojisi bilinmemektedir.
- Tedavide anti-B hücre ajanı olan rituximab kullanılır.

Klinik Bilimler 137. soru
Patoloji Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 039

LENFOSİT MATÜRASYONUNDA DEFEKT OLAN İMMÜN YETMEZLİKLER

Ağır Kombine İmmün Yetmezlik Hastalığı

- **Otozomal resesif ve X'e bağlı** geçiş olabilir. Sıklıkla T hücre defekti ve buna sekonder gelişmiş hümoral defekt izlenir; sonuçta hastalar T ve B hücre fonksionlarında defekt ve lenfopeni ile karakterizedir. Timus hipoplaziktir. Lenf nodlarında germinal merkezler ve parakortikal T hücre alanları boştur.
- Candida, P.carinii, psödomonas, CMV ve varisella sık etkenlerdir. Etkilenen hastalar ilk 1 yıl içinde fırsatçı enfeksionlar nedeniyle ölür. Ayrıca **belirgin pamukçuk, diaper rush** ve gelişme geriliği vardır. Bazı bebeklerde doğumdan hemen sonra **morbiliform rush** oluşur. Kemik iliği transplantasyonu ve gen tedavisi ile tedavi edilirler.
- Vakaların yaklaşık **yarısı X'e bağlı geçer**. Bu hastalarda IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-11 ve IL-15 reseptörlerinde yer alan **ortak γ zincirinde mutasyon** izlenir. Bunların içinde **en önemlisi IL-7** sinyalindeki defekttir. Çünkü bu sitokin immatür T ve B hücrelerin uyarılması ve yaşaması için gereklidir.
- **Otozomal resesif** formdaki ağır kombine immün yetmezlik hastalarının (**Swiss type**) %50'sinde, eritrositler ve lenfositlerde **adenozin deaminaz (ADA)** enzimi yoktur. Bu yüzden lenfositlerde, deoksiadenozin ve deoksi-ATP

Klinik Bilimler 137. soru
Patoloji Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 039

- 8-9 aylık çocuklarda tekrarlayan bakteriyel enfeksiyonlar (stafilokok, H.influenzae) ile başlayan; B hücre prekürsörlerinin yetersizliği ile karakterize bir hastalıktır.
- Temel defekt kemik iliğinde **pre-B lenfositlerden matür B hücresi oluşamamasıdır.**
- Bu dönüşümü sağlayan BTK geni **(Bruton tirozin kinaz)** eksiktir.
- Kemik iliğinde normal sayıda pre-B hücresi bulunur, fakat lenf nodu ve dalakta germinal merkezler yoktur ve plazma hücresi görülmez **(lenfoid hipoplazi).**

Klinik Bilimler 137. soru
Patoloji Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 039

- **Serumda Ig (tüm sınıflar) yoktur; fakat hücresel (T hücreleri) immün fonksiyon normaldir,** bunun sonucunda pek çok viral ve fungal enfeksiyon önlenir.
- Bakteriyel ajanlar (Özellikle Streptokok, Stafilokok, H.İnfluenzae), enterovirüsler, giardia, mikoplazma (artrit gelişimine neden olur) enfeksiyonları sıktır.
- Canlı aşı kontraendikedir.
- **Otoimmün hastalık riski artmıştır.**

İlk olarak hastamızın yaşı ve cinsiyeti üzerinden "X'e bağlı agamaglobulinemiyi" (8-9 aylık erkek bebek bekleriz) eliyoruz.
Hastamızın nötrofil sayısı normal olduğundan "Konjenital nötropeni" şıkkı da adaya veda ediyor. Trombosit değerlerinin normal olması da "Wiscott-Aldrich sendromunun" aramızdan ayrılmasına neden oluyor.
Hastamızda hem lenfosit (hücresel) hem de immünglobulin (hümoral) düşük olduğundan kombine bir immün yetmezlik olduğunu anlıyoruz, dolayısıyla "Selektif IgA eksikliği" de elenen şıklar kervanına katılmış oluyor.
Erken yaşta klinik vermesi, oral pamukçuk, kilo alamama (gelişim geriliği), akraba evliliği öyküsü (genetik geçiş), kombine bir immün yetmezlik tablosu olması sorumuzun cevabını tartışmasız bir şekilde "Ağır kombine immün yetmezlik" yapıyor ve notumuzda bu soruya acımadan referans veriyor ...

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 137

137. Dört aylık kız bebek ağızda pamukçuk, ishal ve kilo alamama şikâyetleriyle getiriliyor. Öyküsünden pnömoni nedeniyle iki kez yatırılarak intravenoz antibiyotik tedavisi aldığı öğrenilen hastanın anne ve babasının akraba olduğu belirtiliyor. Fizik muayenesinde vücut ağırlığı ve boyu 3 persentilin altında ve oral moniliazis olan hastanın akciğerlerinde bilateral ral duyuluyor. Laboratuvar incelemelerinde tam kan sayımında hemoglobin 9 g/dL, lökosit 6.500/mm^3, mutlak lenfosit sayısı 300/mm^3, mutlak nötrofil sayısı 5.200/mm^3, trombosit sayısı 400.000/mm^3 saptanıyor. Serum immunoglobulin düzeyleri düşük olduğu görülüyor.
Bu hasta için <u>en olası</u> tanı aşağıdakilerden hangisidir?

A) Ağır kombine immün yetmezlik
B) Wiskott-Aldrich sendromu
C) Selektif immunoglobulin A eksikliği
D) X'e bağlı agamaglobulinemi
E) Konjenital nötropeni

Doğru Cevap: A

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. 22q11 delesyonu olmayan DiGeorge sendromu vakalarının bir kısmında **TBX1 mutasyonları** saptanmıştır.

LENFOSİT AKTİVASYON VE FONKSİYONUNDA DEFEKT OLAN İMMÜN YETMEZLİKLER

Yaygın Değişken İmmün Yetmezlik

- Hetorojen bir hastalıklar grubudur. Konjenital ya da akkiz, sporadik ya da familyal olabilir. Genel özelliği, tüm Ig sınıflarını etkileyen fakat bazen yalnızca IgG'de azalma ile giden **hipo- gammaglobülinemidir.**
- 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.**

Klinik Bilimler 137. soru
Patoloji Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 040

- 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.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 137

137. Dört aylık kız bebek ağızda pamukçuk, ishal ve kilo alamama şikâyetleriyle getiriliyor. Öyküsünden pnömoni nedeniyle iki kez yatırılarak intravenoz antibiyotik tedavisi aldığı öğrenilen hastanın anne ve babasının akraba olduğu belirtiliyor. Fizik muayenesinde vücut ağırlığı ve boyu 3 persentilin altında ve oral moniliazis olan hastanın akciğerlerinde bilateral ral duyuluyor. Laboratuvar incelemelerinde tam kan sayımında hemoglobin 9 g/dL, lökosit 6.500/mm^3, mutlak lenfosit sayısı 300/mm^3, mutlak nötrofil sayısı 5.200/mm^3, trombosit sayısı 400.000/mm^3 saptanıyor. Serum immunoglobulin düzeyleri düşük olduğu görülüyor.
Bu hasta için <u>en olası</u> tanı aşağıdakilerden hangisidir?

A) Ağır kombine immün yetmezlik
B) Wiskott-Aldrich sendromu
C) Selektif immunoglobulin A eksikliği
D) X'e bağlı agamaglobulinemi
E) Konjenital nötropeni

Doğru Cevap: A

Primer İmmün Regülatör Bozukluklar

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

Klinik Bilimler 137. soru
Patoloji Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 041

Wiskott-Aldrich Sendromu

- **X'e bağlı resesif** hastalıktır.
- Karakteristik olarak **trombositopeni, egzama ve rekürren enfeksiyonlar** izlenir.
- Hastalar polisakkarit antijenlere karşı antikor üretemezler, protein yapıdaki antijenlere karşı yanıt ise zayıftır. IgM seviyeleri düşük, Ig G seviyeleri normal, IgA ve Ig E seviyeleri ise genellikle yüksektir. Wiskott-Aldrich sendrom proteinini (**WASP**) kodlayan gende mutasyon vardır.
- Erken yaşta ölümle sonuçlanır. **Lenfoma** gelişimi için predispozandır. **KİT** tek tedavi yoludur.

Ataksi-Telenjiektazi

- OR geçen, ataksi, telenjiektazi, nörolojik defisit, tümör gelişimi ve immün yetmezlik ile karakterize olan bir hastalıktır.
- Bu hastalıkta hem T hem de B hücre yetmezliği vardır. En belirgin hümoral immün anomaliler defektif Ig A ve IgG2 üretimidir.

KOMPLEMAN SİSTEMİNİN GENETİK DEFEKTLERİ

- **C3'te defekt:** Bakteriyel enfeksiyonlara artmış duyarlılık saptanır.
- **C1q, C2 ve C4'te defekt:** İmmün komplekslerin temizlenmesinde bozulma ortaya çıkar ve immün kompleksler ile oluşan hastalıkların gelişme riskinde artışla birliktedir (SLE gibi).
- **C1 inhibitör eksikliği: C1 inhibitör,** klasik yoldaki C1'i inhibe eder. Eksikliğinde **herediter anjiyoödem** oluşur.
- **C5-C9 defekti**: Rekürren Neisseria enfeksiyonlarına (kapsüllü mikroorganizmalar) neden olur.
- **En sık** kompleman eksikliği **C2 eksikliği**dir.
- **DAF** ve **CD 59** membrana bağımlı olan kompleman inhibitörleridir. **DAF**, alternatif C3 konvertazı inhibe eder. **CD 59** membran atak kompleksini inhibe eder. Eksikliklerinde özellikle eritrosit membranı komplamana bağlı parçalanır ve **paroksismal nokturnal hemoglobinüri** oluşur.
- **Faktör H**, alternatif yoldaki C3 konvertazı inhibe ederek komplemanın alternatif yoldan aktifleşmesini engeller. Eksikliğinde **yaş tip senil makula dejeneresansı** ve **hemolitik üremik sendrom** oluşur.

SEKONDER İMMÜN YETMEZLİKLER

- **Primer immün yetmezliklerden daha sık görülür.**
- Kemoterapi, radyoterapi, proteinüri (Ig azalması), malnutrisyon (yetersiz Ig sentezi), kanser, dabetes mellitus, metabolik hastalıklar, kronik enfeksiyonlar ve AİDS buna neden olabilir.

AIDS

- Tedavi edilmemiş HIV enfeksiyonuna bağlı gelişir. T hücreye bağlı immünite baskılanır, takiben fırsatçı enfeksiyonlar, sekonder neoplazmlar ve nörolojik hastalık gelişir.
- **Bulaşma 3 temel yolla gerçekleşir:**
  - Seksüel kontakt **(en sık)** (En sık grup homoseksüel ve biseksüel erkekler)
  - Parenteral inokülasyon
  - Anneden çocuğa geçiş
- **HIV yüzeyindeki gp 120** (glikoprotein 120); **CD4 lenfosit yüzeyindeki – CD4'e bağlanır.** Virüsün hücre içine girebilmesi için CD 4 ve koreseptöre ihtiyacı vardır. **CXCR4 CD4** hücrelerde, **CCR5 makrofajlarda** bulunan koreseptörlerdir.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 138

138.Aşağıdakilerden hangisinde osteoporoz riskinin artması en olasıdır?

A) Puberte prekoks
B) Anoreksia nervoza
C) Gastroözofageal reflü hastalığı
D) von Willebrand faktör eksikliği
E) Hipotiroidizm

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.)

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)

Klinik Bilimler 138. soru
Pediatri Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 099

ş (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.
  - ☑ Kalsiyum (1300 mg/gün) + D vitamini replasmanı
  - ☑ Refeeding'e yol açmamak için sık ve değişik besinler ve içecekler kullanılır (az sıklıkta yüksek kalorili besinler önerilmez)
  - ☑ 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

İLGİLİ NOTLAR

Anoreksia ve bulimianın komplikasyonlarını sıralamışız notumuzda ve osteoporozu da atlamadan yazmışız :)

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 138

138.Aşağıdakilerden hangisinde osteoporoz riskinin artması en olasıdır?

A) Puberte prekoks
B) Anoreksia nervoza
C) Gastroözofageal reflü hastalığı
D) von Willebrand faktör eksikliği
E) Hipotiroidizm

Doğru Cevap:B

Düşük vücut ağırlığının osteoporoz için risk faktörü olduğunu tabi ki notumuzda vurgulayarak yazdık

OSTEOPOROZ

- Osteoporoz, kemik kitlesinin birim hacimde azaldığı, ancak kemiklerin yapısal olarak normal göründüğü heterojen bir sendromlar grubudur. Bu durum, kemiklerin kırılgan hale gelmesine yol açar. Kemiklerdeki gözenekliliğin artması, kemik mimarisinde kararsızlığa neden olur ve kırık riskini artırır. Osteoporozda mineral/matriks oranı normaldir; ancak osteomalazide mineral içeriği belirgin şekilde azalmıştır.
- Osteoporoz, kırık gelişene kadar genellikle **sessizdir**. Osteoporotik kırık sonucunda **ağrı** gelişir. (Özellikle vertebral kırıkların sessiz olabileceği unutulmamalıdır)
- **Kifotik** postüral değişiklik, osteoporozun en belirgin fiziksel şekil bozukluğuna ve en ciddi psikolojik zarara yol açan etkisidir.
- Osteoporoz ve kifoz insidansı, yüksek riskli hastalarda erken tanı ve ardından yapılan müdahalelerle önemli ölçüde azaltılabilir.

Primer osteoporoz: Postmenopozal (Tip I), Senil (Tip II), İdiopatik		
Özellikler	Tip I	Tip II
Yaş	51-75	75 üstü
Kadın / Erkek	6 / 1	2 / 1
Kemik tutulum tipi	Trabeküler	Kortikal ve trabeküler
Kırık bölgesi	Vertebra, el bileği	Femur, tibia, humerus proksimali
Olası etyopatogenez	Östrojen azlığı	Yaşlanma / ikincil hiperparatiroidi
Kemik kayıp hızı	Hızlı	Yavaş
PTH fonksiyonu	Azalmış	Artmış
D vitamini metabolizması	İkincil azalmış	Birincil azalmış

Osteopeni/Osteoporoz Riskine Katkıda Bulunan Etiyolojik Faktörler		
Östrojen eksikliği a. Postmenopozal durum (doğal veya yapay) b. Egzersize bağlı amenore ve anoreksiya nervoza	**İskelet olgunluğunda azalmış tepe kemik kitlesi** Cinsiyete (kadın> erkek), Irka (beyaz> siyah) ve kalıtıma bağlı olarak değişir	**İlaçlar** Kortikosteroidler
Kalsiyum eksikliği a. Yetersiz kalsiyum alımı b. Malabsorpsiyon c. Laktoz intoleransı	**Azalmış fiziksel aktivite** **Testosteron eksikliği** **Yaşlanma** **Alkolizm ve sigara içimi**	**Düşük vücut ağırlığı** • Yağ dokusu, postmenopozal dönemde yumurtalık dışı östrojen üretiminin ana kaynağıdır

Klinik Bilimler 138. soru
Küçük Stajlar Ders Notu 2. Fasikül
Sayfa 482

- Osteoporozun radyografik bulguları arasında, vertebra cisimlerinde artmış saydamlık (**lüsensi**), yatay trabeküllerin kaybı, kortikal son plakların belirginleşmesi, dikey yönde trabekülaların artışı, korteks kalınlığında **azalma** ve vertebra cisimlerinde **anterior** kama şeklinde çökme yer alır. Gerçek bir kırığı gösterecek düzeyde kama deformasyonu, aynı vertebranın arka yüksekliğine göre ön yüksekliğinde %15 ila %25 azalma ile tanımlanır.

Osteoporozdan koruyucu bazı faktörler
- ✓ Obezite
- ✓ Egzersiz
- ✓ Tiyazid diüretik

- Ayrıca, vertebra cisimlerinde bikonkavite (çift çöküklük) ve tam kompresyon kırıkları gibi (hem ön hem arka yükseklikte komşu normal vertebralara göre %25 veya daha fazla azalma) diğer morfolojik değişiklikler de görülebilir.
- Osteoporotik kırıkların en sık görüldüğü bölgeler, **orta torakal ve üst lomber omurga**, kalça ve distal önkoldur (colles kırığı).
- Osteoporotik hastalarda vertebra kırıkları tipik olarak vertebra gövdesinin ön kısmını içerir ve en sık **T8'den L2'ye** kadar olan torakolomber birleşim yerinde meydana gelir.
- Kırık insidansının en yüksek olduğu grup beyaz kadınlardır.
- Kadın/erkek oranı vertebra kırıkları için yaklaşık 7:1.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 138

138.Aşağıdakilerden hangisinde osteoporoz riskinin artması <u>en olasıdır</u>?

A) Puberte prekoks
B) Anoreksia nervoza
C) Gastroözofageal reflü hastalığı
D) von Willebrand faktör eksikliği
E) Hipotiroidizm

Doğru Cevap:B

Klinik Bilimler 138. soru
Dahiliye Ders Notu 3. Fasikül Sayfa 321

Osteoporozun Sekonder Nedenleri

Hipogonadizm
- ✓ Turner sendromu
- ✓ Klinefelter sendromu
- ✓ Anoreksiya nervosa
- ✓ Hipotalamik amenore
- ✓ Hiperprolaktinemi

Endokrin bozukluklar
- ✓ Cushing sendromu
- ✓ Hiperparatiroidi
- ✓ Tirotoksikoz
- ✓ Diabetes mellitus (Tip 1 ve 2)
- ✓ Akromegali
- ✓ Adrenal yetmezlik

Beslenme ve GİS bozuklukları
- ✓ Malnütrisyon
- ✓ Parenteral nütrisyon
- ✓ Malabsorbsiyon sendromları
- ✓ Gastrektomi
- ✓ Ciddi karaciğer hastalıkları (özellikle primer biliyer siroz)

Romatolojik bozukluklar
- ✓ Romatoid artrit
- ✓ Ankilozan spondilit

İlaçlar
- ✓ Glukokortikoid
- ✓ Aşırı tiroksin
- ✓ Aromataz inhibitörleri
- ✓ Antiandrojen ilaçlar
- ✓ GnRH agonistleri
- ✓ Thiazolidinedionlar
- ✓ Kanagliflozin
- ✓ Selektif serotonin re-uptake inhibitörleri (SSRI)
- ✓ Proton pompa inhibitörleri (PPİ)
- ✓ Siklosporin ve takrolimus
- ✓ Sitotoksik ilaçlar
- ✓ Antikonvülzanlar
- ✓ Alüminyum
- ✓ Heparin
- ✓ Lityum

Hematolojik bozukluklar/malignite
- ✓ Multipl miyelom
- ✓ Lösemi ve lenfoma
- ✓ PTH ilişkili peptid üreten malign tümörler
- ✓ Mastositoz
- ✓ Hemofili
- ✓ Talasemi

Kalıtsal bozukluklar
- ✓ Osteogenesis imperfecta
- ✓ Marfan sendromu
- ✓ Hemokromatoz
- ✓ Hipofosfatazya
- ✓ Glikojen depo hastalıkları
- ✓ Homosistinüri
- ✓ Ehler Danlos sendromu
- ✓ Porfiri
- ✓ Menkes sendromu
- ✓ Gaucher's hastalığı
- ✓ Epidermolizis bülloza

Tanı

- **DXA (Dual Energy X-Ray Absorbtiometry)**
  - ✓ Kemik dansitesinin ölçümünde kullanılır. Ölçüm sıklıkla kalça ve lomber vertebralardan yapılır.
  - ✓ DXA sonuçları **T skoru** ile değerlendirilir (Hastalar, aynı cinsiyetteki genç popülasyon ile karşılaştırılır).
  - ✓ **T skoru:**
    - ➢ > -1.0 → **Normal kemik kitlesi**
    - ➢ -1.0 ve -2.5 arası → **Osteopeni**
    - ➢ ≤ -2.5 → **Osteoporoz**
    - ➢ ≤ -2.5 + Kırık → **Şiddetli osteoporoz**
  - ✓ **Z skoru**nda ise hastalar, cinsiyet ve yaş açısından aynı popülasyon ile karşılaştırılır.

Kemik mineral dansitesi ölçümü endikasyonları

- ✓ Kadın ≥ 65 yaş, erkek ≥ 70 yaş (kırık risk faktörlerine bakılmaksızın)
- ✓ Genç postmenopozal, perimenopozal kadınlar ve 50-69 yaş arası erkekler (kırık için risk faktörleri mevcut ise)
- ✓ ≥50 yaşta fraktürü olan kişiler
- ✓ Düşük kemik kütlesi ve artmış kemik kaybı ile ilişkili bir durumu ya da ilaç kullanımı olan hastalar (romatoid artrit, steroid kullanımı vb)

- Kemik kırıkların yarısı T skoru -2.5'den daha iyi olan KMD değerlerinde meydana geldiği için **mutlak fraktür riski değerlendirme aracı (FRAX)** geliştirilmiştir.

FRAX skoru hesaplanırken değerlendirilen parametreler;

- ✓ Yaş
- ✓ Cinsiyet
- ✓ Boy
- ✓ Vücut ağırlığı
- ✓ Kırık öyküsü
- ✓ Ebeveynde kalça kırığı öyküsü
- ✓ Sigara kullanımı
- ✓ Steroid kullanımı
- ✓ Romatoid artrit varlığı
- ✓ Sekonder osteoporoz neden(ler)i
- ✓ Alkol kullanımı
- ✓ Femur boynu KMD T skoru

- FRAX skoru sonraki 10 yılda kırık riskini tahmin etmede kullanılır.
- FRAX 10 yıllık **major fraktür riski > %20** ve **kalça kırığı riski > %3** olan hastalar osteoporoz tedavisi almalıdır.

anoreksiya nervosa, osteoporoz nedenleri tablomuzda geçmektedir.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 139

139. Otuz dört yaşındaki annenin ilk gebeliğinden uzamış doğum eylemi sonucu 40. gebelik haftasında doğan ve canlandırma gereksinimi olan bebeğin Apgar skorları 1, 5 ve 10. dakikalarda sırasıyla 1, 2 ve 6 olarak belirleniyor. Kord kan gazında pH 6,96 ve BE-19 saptanan bebek entübe ediliyor ve yenidoğan yoğun bakım ünitesinde terapötik hipotermi başlanıyor. Ventilatöre bağlı olan ve %100 oksijen almasına rağmen satürasyonları sağ üst ekstremitede %85-90, alt ekstremitede %75-80 arasında seyreden bebeğin arteriyel kan gazında hipoksemi dışında bulgu saptanmıyor. Akciğer grafisinde parankim normal tespit ediliyor.
Bu hastanın tedavisinde aşağıdakilerden hangisinin tercih edilmesi <u>en az uygundur</u>?

A) Sürfaktan
B) İnhale NO
C) Prostaglandin E1
D) İnhale prostasiklin
E) Treprostinil

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.)

DOĞUM SONRASINDA SİRKÜLASYONDA DEĞİŞMELER

Plasenta sirkülasyonunun yerini pulmoner sirkülasyon alır. Umbilikal kordun bağlanması ile;

- Düşük rezistanslı plasentanın çıkması ile sistemik vasküler direnç artar, pulmoner vasküler direnç azalır.
- Plasenta yolu ile gelen kan akımının ortadan kalkması ile duktus venosus kapanır. Umbilikal ven ve duktal ven kalıntı artıkları ile karaciğerin bağlarını oluşturur.

Akciğerlerin devreye girmesi ile:

- **Pulmoner vasküler direncin azalması ile pulmoner kan akımı artar** ve pulmoner arter basıncı azalır. Sistemik damar yatağının basıncının artması ile aorta basıncı artar, pulmoner arter basıncı düşer **ya duktus kapanır ya da kapanmazsa şant soldan sağa olarak** (patent duktus arteriyozus) devam eder.
- Sol atriyuma pulmoner venler ile gelen kanın artması ile sol atriyum basıncı artar, sağ atriyuma gelen kanın azalması ile **foramen ovale fonksiyonel olarak kapanır.**

DUKTUS ARTERİYOZUSUN KAPANMASI

- Duktus arteriyozusun fonksiyonel olarak kapanması doğumdan sonraki ilk 10-15 saat içinde kendi medial tabakasının kasılması ile gerçekleşir. Sistemik dolaşımda oksijen saturasyonundaki yükselme (intrauterin 25 mmHg P02 akciğerler genişledikten sonra 50 mmHg'ya yükselir) duktusun düz kasları kasılarak kapanmasını sağlayan en önemli faktördür. Duktal düz kasın oksijene yanıtlılığı gestasyon yaşı ile ilişkilidir, prematüre bir bebeğin duktal dokusu miadında bebeğe göre daha az yanıt verir. Prematüre bebekteki PGE2 düzeyinin uzun süre yüksek kalması duktusun konstriksiyon yanıtını azaltmaktadır.
- Anatomik kapanma ise duktusun endotel ve subintimal tabakalarındaki kalıcı değişikliklerin oluşması ile 2-3 hafta içinde olur. PGE2 yapımından sorumlu plasentanın çıkması ve pulmoner kan akımının artışı ile PGE2 yeterince temizlenir. **Oksijen, prostaglandin E2 (PGE2) ve yenidoğanın matüritesi, genetik faktörler duktusun kapanmasında önemli faktörlerdir.** Asetilkolin ve bradikinin de duktusu kapatır.

Doğumdan sonraki dönüşümler:

- Foramen ovale kapanır,
- Duktus venosus, ligamentum venosuma,
- Duktus arteriyozus, ligamentum arteriosuma,
- Umbilikal ven, ligamentum teres hepatise,
- Umbilikal arterlerin büyük kısmı intraabdominal ligamanlara dönüşürken, proksimal kısmı arteria vezikalis superior

Klinik Bilimler 139. soru
Pediatri Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 236

- Fetal dolaşımda olan sağdan sola olan şantların postnatal dolaşımda da devam etmesine **persistan fetal dolaşım (= persistan pulmoner hipertansiyon)** denilir. Primer ve sekonder nedenler ile meydana gelebilir. Sekonder en sık nedeni prematürelerde RDS, postmatür ve matürlerde ise hipoksi ve asfiksi sonrası gelişen mekonyum aspirasyon sendromudur. Diğer akciğer hastalıklarında da (pnömoni, pnömotoraks, hidrotoraks, konjenital akciğer hastalıkları, diyafragma hernisi) görülebilir.
- Yenidoğanda primer fetal persistan dolaşım ile doğan çocukta akciğer muayene bulguları ve akciğer grafisi normal olup, siyanoz, takipne, dispne, konjestif kalp yetersizliği bulguları mevcuttur. **PGE 1 infüzyonuna ihtiyaç olmayan durumlardan biridir.** Fetal persistan dolaşım tedavisinde nedene yönelik tedavi yapılmalıdır. Gerekirse mekanik ventilasyon, pulmoner vazodilatörler (inhaler nitrik oksit, inhaler veya intravenöz prostasiklin I2, sildenafil), inotropikler, ECMO tedavisi yapılabilir.

- **Fetal dolaşımda sağ ventrikül dominanttır**, yenidoğanda ilk 3 ay EKG'de **sağ aks (+110 - +180)** ve sağ ventrikül hipertrofisi görülmesi bu yüzden beklenilir.
- **Doğumdan sonra anneden plasenta yolu ile basınçlı kan gelmediği için Duktus venozus 1-2 saat içinde kapanır.**
- Ayırıcı tanıda siyanotik konjenital kalp hastalıklarından ayırt edilmelidir. Şikayetlerin başlangıç zamanı önemlidir. Persistan fetal dolaşımda (primer veya sekonder) şikayetler doğar doğmaz başlarken, siyanotik konjenital kalp hastalıklarının birçoğu duktusa bağımlı olduğundan şikayetler genellikle duktusun kapanması ile başlar. Siyanotik kalp hastalıkları hiperoksi testine yanıt vermezken, akciğer hastalıklarında hiperoksi testine yanıt alınmaktadır. Siyanotik kalp hastalıklarında müdahaleye kadar (cerrahi veya anjiyografik) Prostoglandin E1 hayat kurtarıcıdır.

İLGİLİ NOTLAR

Notumuzda açıkça yazmışız ki PGE1 gerek olmayan durumlardan biridir. Dİğer tedavileri de notumuza eklemeyi unutmamışız.
Bir tek surfaktan açıkça yazmıyor fakat bu duruma RDS'nin neden olabileceğini yazmışız. RDS tedavisinde de surfaktan en önemli tedavidir.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 139

139. Otuz dört yaşındaki annenin ilk gebeliğinden uzamış doğum eylemi sonucu 40. gebelik haftasında doğan ve canlandırma gereksinimi olan bebeğin Apgar skorları 1, 5 ve 10. dakikalarda sırasıyla 1, 2 ve 6 olarak belirleniyor. Kord kan gazında pH 6,96 ve BE-19 saptanan bebek entübe ediliyor ve yenidoğan yoğun bakım ünitesinde terapötik hipotermi başlanıyor. Ventilatöre bağlı olan ve %100 oksijen almasına rağmen satürasyonları sağ üst ekstremitede %85-90, alt ekstremitede %75-80 arasında seyreden bebeğin arteriyel kan gazında hipoksemi dışında bulgu saptanmıyor. Akciğer grafisinde parankim normal tespit ediliyor.
Bu hastanın tedavisinde aşağıdakilerden hangisinin tercih edilmesi <u>en az uygundur</u>?

A) Sürfaktan
B) İnhale NO
C) Prostaglandin E1
D) İnhale prostasiklin
E) Treprostinil

Doğru Cevap: C

Soruda parankimin normal verilmesi surfaktan seçeneğini ? yapıyor fakat hastanın oksijen ihtiyacının yüksek olması ve asfiksiye sekonder bu durumun gelişmesi akla yine de RDS yi surfaktan tedavisi seçeneğini getirmelidir. PGE1 in ise hiç şansı yoktur.

Klinik Bilimler 139. soru
Pediatri Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 032

Klinik Bilimler 139. soru
Pediatri Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 032

ekte RDS nedenleri

- Perinatal asfiksi
- Sürfaktan protein B eksikliği (ailevi eğilim)
- Mekonyum aspirasyon sendromu
- Pnömoni

Klinik bulgular

- Takipne (>60/dk)
- İnterkostal ve subkostal retraksiyonlar ve oksijene bağımlılık
- Bu bulgular ilk 4 saatte ortaya çıkar. RDS'li bebeğin genel görünümünde sıklıkla renk solukluğu, periferik dolaşım bozukluğu, hipotoni, ödem gözlenir. Bu bebekler bradikardi ve hipotansiyona eğilimlidirler. Sonuçta hipoksi ve asidemi miyokardı deprese eder, renal fonksiyonlar bozulur.
- **RDS ayırıcı tanısında** en önemli hastalık**, B grubu streptokok pnömonisidir.**

Radyolojik bulgular

- Buzlu cam görünümü
- Hava bronkogramı
- Retikülogranüler görünüm
- Kalp gölgesinin sınırları iyi seçilemez

Klinik Bilimler 139. soru
Pediatri Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 032

ürasyonu %91-95 arasında tutulmalıdır.
ması RDS riskini azaltmakta sürfaktanın erken verilmesi kadar

- Sürfkaktan endotrakeal olarak verilir. **IN**SURE (**IN**tubation, **SUR**factant, **E**xtubation) veya LISA (**L**ess **I**nvasive ~~Surfactant Administration~~) /MIST (**M**inimal **I**nvasive **S**urfactant **T**herapy) yöntemleri ile verilebilir.
- Surfaktanın yapısında en çok fosfotidilkolin bulunmaktadır.
- Surfaktan proteini (SP) miktarları ise SP-A > SP-B > SP-C > SP-D şeklindedir. Asıl yüzey gerilimini azaltmakta rol oynayan protein ise SP-B'dir. Eksikliğinde çok ağır RDS olur.
- **Sürfaktanın akciğer fizyolojisinde rolü:**
  1. Alveolde yüzey gerilimi azaltır.
  2. Kompliyansı artırır.
  3. Solunum işini azaltır.
  4. Alveol stabilitesini artırır.
  5. Akciğer ödemini önleyebilir.

Surfaktan üretimini inhibe eden durumlar	Surfaktan üretimini artıran durumlar
• Asidoz, • Akut hipoksi • Pulmoner iskemi • Hipovolemi • Hipotansiyon • Hipotermi • Fetal hipoglisemi veya hiperinsülinizm • Prematürite • Mekanik ventilasyon hasarı • Alveolde yüksek O_2	• Kronik fetal distres • Teofilin • Preeklampsi • Tiroid hormonu, Kortizol • Erken membran rüptürü • Steroidler

RDS Komplikasyonları

- Hava kaçağı sendromları
- Patent duktus arteriyozus
- Periventriküler ve intraventriküler kanama
- Hipotansiyon
- Anemi
- Pnömoni, sepsis
- Prematüre retinopatisi
- **Bronkopulmoner displazi**
- Nekrotizan enterokolit
- Böbrek yetersizliği ve sıvı-elektrolit dengesizliği.
- Vokal kord paralizisi

Sürfaktan tedavisinin komplikasyonları;

- Geçici hipoksi
- Hiperkapni
- Bradikardi
- Hipotansiyon
- Endotrakeal tüpün tıkanması
- Pulmoner hemoraji

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 139

139. Otuz dört yaşındaki annenin ilk gebeliğinden uzamış doğum eylemi sonucu 40. gebelik haftasında doğan ve canlandırma gereksinimi olan bebeğin Apgar skorları 1, 5 ve 10. dakikalarda sırasıyla 1, 2 ve 6 olarak belirleniyor. Kord kan gazında pH 6,96 ve BE-19 saptanan bebek entübe ediliyor ve yenidoğan yoğun bakım ünitesinde terapötik hipotermi başlanıyor. Ventilatöre bağlı olan ve %100 oksijen almasına rağmen satürasyonları sağ üst ekstremitede %85-90, alt ekstremitede %75-80 arasında seyreden bebeğin arteriyel kan gazında hipoksemi dışında bulgu saptanmıyor. Akciğer grafisinde parankim normal tespit ediliyor.
Bu hastanın tedavisinde aşağıdakilerden hangisinin tercih edilmesi <u>en az uygundur</u>?

A) Sürfaktan
B) İnhale NO
C) Prostaglandin E1
D) İnhale prostasiklin
E) Treprostinil

Doğru Cevap: C

- Asit
- Pretibial ödem
- **Soldan sağa şantlı konjenital kalp hastalıklarında pulmoner hipertansiyon gelişirse şantlar sağdan sola döneceğinden siyanoz ve hipoksi gelişir.**



EKG

- **Sağ aks deviasyonu**
- **Sağ ventrikül hipertrofisi**
- Sağ prekordiyallerde ST-T depresyonu, inversiyonu
- Sağ atrial dilatasyon

TELE

Klinik Bilimler 139. soru
Pediatri Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 257

Pulmoner arteryel hipertansiyon tedavisinde kullanılan ilaçlar	
Kalsiyum kanal blokerleri (sadece vazoreaktivite testi pozitif ise kullanılmak üzere)	**Fosfodiesteraz inhibitörleri**
• Nifedipin * Verapamil gibi kardiyak iletiyi bozan kalsiyum kanal blokerleri kullanılmaz.	• Sildenafil • Tadalafil
Prostasiklin ve analogları	**Diğer ilaçlar**
• Epoprostenol • İloprost • Treprostinil • Betaprost	• Riociguat (siklik GMP aktivatörü) • Selexipag (prostasiklin oral analoğu)
Endotelin reseptör antagonistleri	
• Bosentan • Ambrisentan • Masitentan	

PULMONER VENÖZ HİPERTANSİYON

- Konjenital mitral darlık, mitral yetmezlik, obstrüksiyonla birlikte olan total pulmoner venöz dönüş anomalisi (infrakardiyak tipte en sık), sol atriyal miksoma, kor triatriatum, tek bir pulmoner ven stenozu ve supravalvüler mitral halkalara **bağlı gelişebilir.**
- Pulmoner arteryal hipertansiyon ve sağ kalp yetersizliği ile **birlikte olabilir.**
- **Fizik muayenede** spesifik kardiyak bulguların olmaması nedeniyle erken belirtiler astım gibi kronik akciğer hastalıklarıyla karıştırılabilir. Pulmoner hipertansiyonun hafif belirtileri mevcut olabilir.
- **EKG'de** sivri P dalgalarıyla (P pulmonale) birlikte sağ ventrikül hipertrofisi görülebilir.
- **Radyografik incelemede** hiler bölgede pulmoner venlerin belirginleştiğini ve sağ ventrikül, atriyum ve ana pulmoner arterde genişleme olduğu görülebilir, sol atriyum boyutu normaldir veya hafifçe büyümüştür.

AKUT ROMATİZMAL ATEŞ (ARA)

GENEL BİLGİLER

- Akut romatizmal ateş (ARA), üst solunum yollarının **A grubu hemolitik streptokok (GABS)** infeksiyonlarından sonra gelişen, gecikmiş **nonsüpüratif** ve yaygın inflamatuvar bir hastalıktır. Hastalık; **eklemler, kalp, beyin, kan damarları ve subkutan dokuyu** tutmakla beraber önemi kardiyak tutulumu ile ilgilidir.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 139

139. Otuz dört yaşındaki annenin ilk gebeliğinden uzamış doğum eylemi sonucu 40. gebelik haftasında doğan ve canlandırma gereksinimi olan bebeğin Apgar skorları 1, 5 ve 10. dakikalarda sırasıyla 1, 2 ve 6 olarak belirleniyor. Kord kan gazında pH 6,96 ve BE-19 saptanan bebek entübe ediliyor ve yenidoğan yoğun bakım ünitesinde terapötik hipotermi başlanıyor. Ventilatöre bağlı olan ve %100 oksijen almasına rağmen satürasyonları sağ üst ekstremitede %85-90, alt ekstremitede %75-80 arasında seyreden bebeğin arteriyel kan gazında hipoksemi dışında bulgu saptanmıyor. Akciğer grafisinde parankim normal tespit ediliyor.
Bu hastanın tedavisinde aşağıdakilerden hangisinin tercih edilmesi <u>en az uygundur</u>?

A) Sürfaktan
B) İnhale NO
C) Prostaglandin E1
D) İnhale prostasiklin
E) Treprostinil

Doğru Cevap: C

PERSİSTAN PULMONER HİPERTANSİYON (PERSİSTAN FETAL DOLAŞIM)

- **Persistan pulmoner hipertansiyonun en önemli iki nedeni, mekonyum aspirasyonu ve perinatal asfiksidir.**
- İntrauterin dönemde pulmoner vasküler direnç yüksektir ve fizyolojik olarak duktustan akım sağdan sola doğrudur. İlk nefesle birlikte, pulmoner vasküler direnç belirgin olarak azalır ve duktustaki akım soldan sağa döner. Belli bir süre sonra da duktus kapanır. Eğer doğumdan sonra pulmoner vasküler direnç düşmezse duktustaki akım sağdan sola olmaya devam eder. Bu durum preduktal SpO_2 ve PaO_2 yüksek, postduktalde ise düşük olmasına neden olur.
- Term ve postterm bebeklerde görülür. Pretermlerde görülmesi çok nadirdir.
- En ufak uyaranla, ışıkla, sesle veya dokunmakla aniden saturasyon düşüren ve sonrasında normale dönmesi oldukça zor olan bebeklerde mutlaka pulmoner hipertansiyon düşünülmesi gerekmektedir. Pulmoner hipertansiyonun klinik bulgularının en meşhuru labil hipoksemidir.
- Hastalarda siyanoz, takipne, taşikardi, sistolik üfürüm, tek ve şiddetli S2 vardır. Triküspid yetmezliğine bağlı sistolik üfürüm duyulabilir.
- %100 oksijen verilerek yapılan hiperoksi testinde siyanoz düzelmez. Siyanotik konjenital kalp hastalıklarından ayırd etmek için ikinci kez **hiperoksi testi** yapılır. İkinci testte de her iki durumda bebekler siyanotik olmasına rağmen, **persistan pulmoner hipertansiyonda PaO2'de bir miktar yükselme olurken, siyanotik konjenital kalp hastalıklarında yükselme görülmez.**
- Preduktal (sağ kol) SpO_2 postduktal (alt ekstremite) SpO_2'den %5-10 fazla ise, PaO_2 ise 10-20 mmHg fazla ise bu hastada diferansiye siyanoz vardır. Pulmoner hipertansiyonu desteklemektedir.
- **Kesin tanı, ekokardiyografide duktus ve foramen ovaleden sağdan sola şant varlığının gösterilmesi ve pulmoner basıncın ölçülmesi ile konur.**

Tedavi

Klinik Bilimler 139. soru
Pediatri Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 034

- ✓ **Nitrik oksit;**
  - Persistan pulmoner hipertansiyon tedavisinde ilk seçenek ilaç inhale nitrik oksittir.
  - İnhale olarak verildiği için sistemik yan etkisi beklenmez.
  - Yüksek miktarda verilmesi methemoglobinemiye neden olabilir.
  - Hastanın oksijenizasyon indeksi (Oİ) hesaplanır ((MAPxFiO2))/PaO2), bu oran 20'nin üstündeyse tedaviye başlanır.
- **Ekstrakorporeal membran oksijenasyonu:** Son çare olarak denenebilir. Bu tedavi yöntemi veno-arteriyel bir by-pass sistemi ile kanın vücut dışında oksijenasyonudur. Oİ 40'ın üstündeyse ECMO kararı verilir.

KONJENİTAL DİYAFRAGMA HERNİSİ

- Abdominal yapıların, diyafragmadaki konjenital defektlerden torakal kaviteye herniasyonudur. Diyafragma hernisi tipleri;
  - ✓ Hiatal (özefageal hiatustan)
  - ✓ Paraözefageal bölgeden
  - ✓ Morgagni (Retrosternal)
  - ✓ Bochdalek (Posterolateral)
    - En sık görülen tiptir
    - En sık **sol tarafta** görülür (%80-90).
- **Tanı;**
  - ✓ **Prenatal USG**
  - ✓ Doğumdan sonra akciğer grafisi; Akciğer grafisinde torakal kavitede bağırsak anslarının görülmesi, büyük oranda tanı koydurur.
- **Klinik bulgular;** Belirgin solunum sıkıntısı, takipne, siyanoz, **kayık karın** görüntüsü ve göğüs ön arka çapında artış, en önemli klinik bulgulardır. Oskültasyonda akciğer seslerinde bilateral azalmanın yanında, torakal kavitede bağırsak sesleri de duyulabilir.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 140

140. Gestasyonel diyabet tanısı ile izlenen 33 yaşındaki annenin 2. gebeliğinden 2. yaşayan olarak 37. haftasında 4.200 gram ağırlığında vajinal yolla doğan erkek bebek yenidoğan ünitesine getiriliyor.
Bu bebekte aşağıdakilerden hangisinin görülmesi <u>en az olasıdır</u>?

A) Kardiyak septal hipertrofi
B) Polisitemi ve hiperbilirübinemi
C) Respiratuvar distres sendromu
D) Hipokalsemi ve hipomagnezemi
E) Kaudal regresyon sendromu

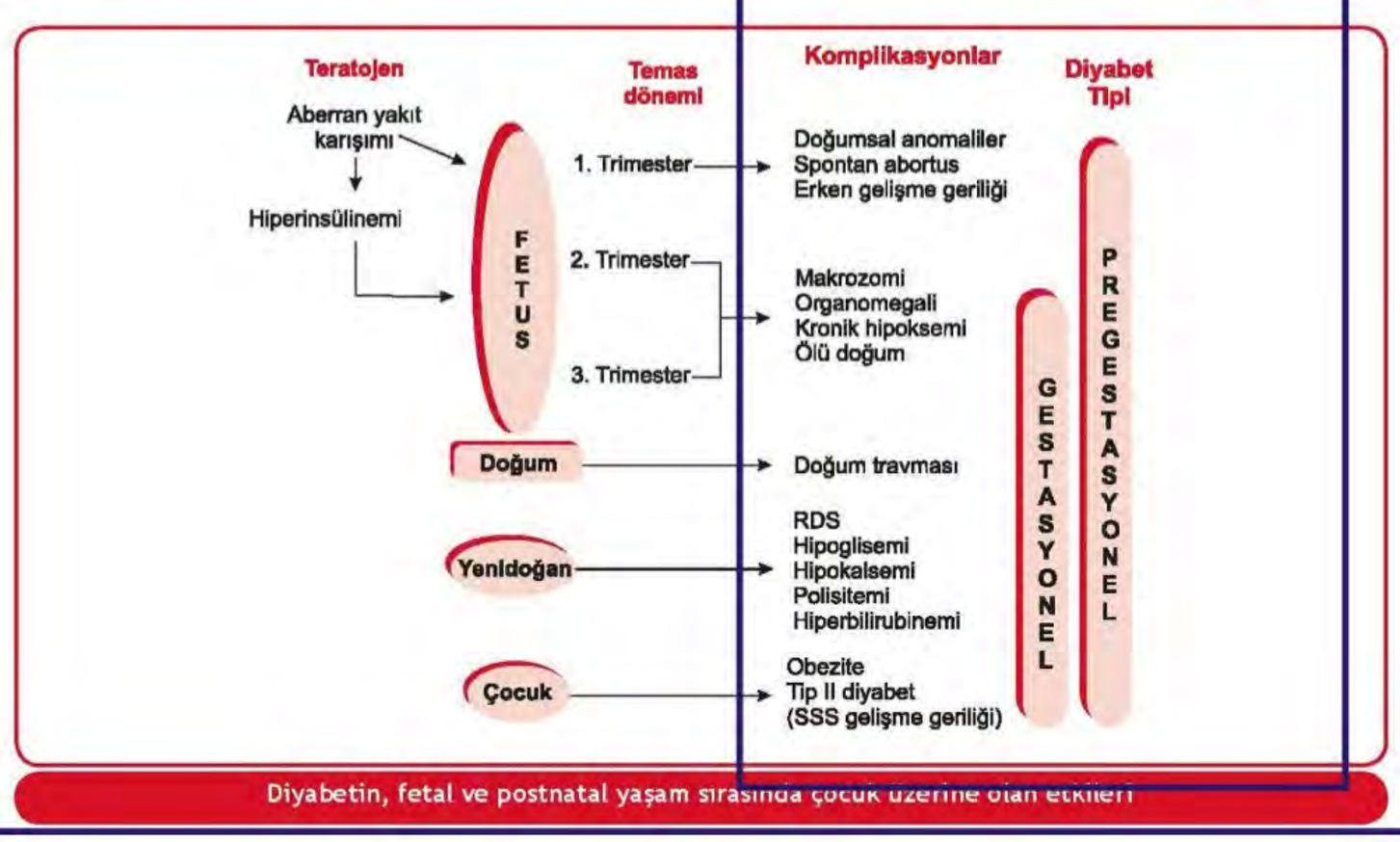
Doğru Cevap:E

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 140. soru
Pediatri Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 026

Klinik Bilimler 140. soru
Pediatri Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 026



Diyabetin, fetal ve postnatal yaşam sırasında çocuk üzerine olan etkileri

Diyabetik anne bebeğinde beklenen sorunlar	
• Prematürite • İntrauterin büyüme geriliği • Makrozomi ve doğum travması • Doğum asfiksisi • **Respiratuvar distres sendromu** • Yenidoğanın geçici takipnesi • Geçici hiperinsülinizm • **Hipoglisemi** • **Hipomagnezemi**	• **Hipokalsemi** • Polisitemi • İndirekt hiperbilirubinemi • Doğumsal anomaliler (kalp, sakrum) • **Kardiyak septal hipertrofi (hipertrofik KMP)** • Küçük sol kolon sendromu • Holoprosensefali • Renal ven trombozu • İntrauterin fetus ölümü
Fanaroff & Martin's Neonatal-Perinatal Medicine, 11. edition, table 18.2 kaynağından faydalanılmıştır.	

Eşlik eden konjenital anomaliler ve bulgular

- Majör konjenital anomaliler, diyabetik olmayan anne bebeklerine oranla 2-4 kez daha sıktır. Birçok anomali oluşmakla birlikte;
  - ✓ En sık kardiyak sorunlar;
    - En sık kardiyak patoloji hipertrofik kardiyomiyopati,
    - En sık kardiyak anomali **ventriküler septal defekt**
    - En spesifik kardiyolojik anomali **büyük damarların transpozisyonudur.**
  - ✓ Hipertrikozis pinna (kulak helikslerinde aşırı kıllanma) oldukça spesifik
  - ✓ Spinal geneziler **(özellikle kaudal regresyon sendromu)**, **sakral agenezi,** nöral tüp anomalileri, holoprozensefali
  - ✓ Gastrointestinal atrezi**, küçük sol kolon, mikrokolon** veya tembel kolon, duodenal veya anorektal atrezi
  - ✓ Üriner sistem malformasyonları (hidronefroz, renal agenezi-displazi, çift üreter)görülebilmektedir.

Korunma

- Perikonsepsiyonel glukoz kontrolü anomali riskini ve yan etkileri azaltırken, gebelik süresince kontrol ise neonatal hipoglisemiyi engeller.

İLGİLİ NOTLAR

Soruda verilen vaka gestasyonel diyabetli anne bebeği, gestasyonel diyabette değil pregestasyonel diyabette anomaliler beklenir (kaudal regresyon gibi) notumuzda hem şematize olarak gösterdik hem de derste en çok vurguladığımız yer :)

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 140

140. Gestasyonel diyabet tanısı ile izlenen 33 yaşındaki annenin 2. gebeliğinden 2. yaşayan olarak 37. haftasında 4.200 gram ağırlığında vajinal yolla doğan erkek bebek yenidoğan ünitesine getiriliyor.
Bu bebekte aşağıdakilerden hangisinin görülmesi <u>en az olasıdır</u>?

A) Kardiyak septal hipertrofi
B) Polisitemi ve hiperbilirübinemi
C) Respiratuvar distres sendromu
D) Hipokalsemi ve hipomagnezemi
E) Kaudal regresyon sendromu

Doğru Cevap:E

Birinci Trimester

- ☑ **Oral antidiabetikler kullanılmamalıdır ve insülin tedavisi verilmelidir.**
- ☑ **Diyet:** Karbonhidrat, protein ve yağ karışımından oluşan ancak minimum 175 g/gün karbonhidrat içeren diyet alınmalıdır.
- ☑ Diabet özellikle **ilk trimesterde unstabil olma eğilimindedir** ve maternal hipoglisemi en sık 10-15. haftalar arasında izlenmektedir. Gebelik sırasında glukoz kontrol hedefleri;
  - AKŞ ----------► **≤ 95 mg/dl**
  - Pp 1. saat ----------► **≤ 140 mg/dl**
  - Pp 2. saat ----------► **≤ 120 mg/dl**
  - HbA1c ----------► **≤ % 6**

İkinci Trimester

- ☑ 16-20. gebelik haftaları arasında anomaliler ve NTD açısından **maternal serum AFP düzeyi ölçülmeli** ve **ultrasonografi** yapılmalı. Kardiyak anomali riski artmış olduğu için **fetal ekokardiyografi** ikinci trimesterde yapılmalıdır.
- ☑ **İkinci trimesterde diabet daha stabil seyretmektedir ve 24. haftadan sonra** antiinsülinerjik etkili gebelik hormonlarına bağlı olarak **insülin ihtiyacı artmaya başlar. İnsülin ihtiyacının en yüksek olduğu dönem gebeliğin ikinci yarısıdır (3 kat artar).**

Üçüncü Trimester ve Doğum

- ➢ **32-34. haftalar arasında fetal iyilik halini belirleyen testlere (fetal hareket sayımı, fetal kalp monitörizasyonu, biyofizik profil ve gerekirse CST) başlanmalıdır.**
- ➢ **38. haftada doğum planlanmalıdır. Fetus çok büyük değil ve serviks uygunsa doğum indüksiyonu denenebilir. Tahmini doğum ağırlığı ≥4500 gr olan bebeklerde sezaryen tercih edilir.** Diabetik kadınlarda makrozomik bebeklere bağlı doğum travmasının azaltılmasına yönelik olarak sezaryen oranları yüksektir (%80).
  - ☑ Doğumun olacağı gün uzun süreli insülin dozu azaltılmalı ya da kesilmelidir. Çünkü **doğum sonrası**

Klinik Bilimler 140. soru
Kadın Doğum Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 306

- ➢ **Postpartum ilk 24 saat insülin ihtiyacı hiç olmaz,** sonraki günlerde ise değişkenlik gösterir.

Gestasyonel Diabet

- İlk kez gebelikte tanı alan veya ortaya çıkan değişik derecedeki glukoz intoleransıdır. İnsidansı %5-6 olup ırk, yaş, vücut kompozisyonu ve tarama kriterlerine göre prevalans farklılık göstermektedir.
- **Uygun şekilde tedavi edilmiş gestasyonel diabette ölü doğum olasılığı genel popülasyondan farklı değildir.**
- En önemli perinatal kaygı maternal ve fetal doğum travmasına neden olan **makrozomi**dir. Pregestasyonel diabete benzer şekilde hipertansiyon ve sezaryan oranı artmıştır.

Pregestasyonel diabetten farklı olarak gestasyonel diabette fetal anomali insidansında artış yoktur.

Fetal Komplikasyonları

- ➢ **Fetal mortalite riski artmıştır:** Bu risk diyetle regüle edilen gestasyonel diabetiklerde daha düşüktür. Ayrıca yüksek açlık kan şekeri olan gebelerde pregestasyonel diabete benzer şekilde **açıklanamayan fetal ölüm** oranı artmıştır. Gebeliğin son 4-8 haftasında **AKŞ > 105 mg/dl** olması artmış fetal ölüm riski ile ilişkilidir.
- ➢ **Makrozomi:** Doğum ağırlığı **4500 gr üzerindeki** bebekler makrozomiktir.
  - ☑ Maternal hiperglisemi, özellikle gebeliğin ikinci yarısında aşırı somatik büyümenin uyarılmasına yol açan fetal insülinemiye neden olur.
  - ☑ Makrozomi ile ilişkili faktörler; **insülin (C peptid), IGF I** (doğum ağırlığı ile kuvvetli ilişki bulunmaktadır), **epidermal büyüme faktörü, fibroblast büyüme faktörü, platelet derive büyüme faktörü, leptin** ve **adiponektin**dir.
  - ☑ **Maternal obezite, fetal makrozomi için glukoz intoleransından daha önemli ve bağımsız bir risk faktörüdür.** Özellikle de trunkal obezitesi olan kadınlarda gestasyonel diabet riski artmıştır.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 141

141. Dokuz yaşındaki erkek çocuk travma sonrası kafa içi basınç artışı sendromu nedeniyle yoğun bakımda takip ediliyor.
Bu hastada aşağıdaki tedavi yöntemlerinden hangisinin intrakraniyal basıncı düşürmesi en az olasıdır?

A) Hiperozmolar tedavi
B) Hipoventilasyon
C) Hipotermi (32-34 °C)
D) Barbitürat infüzyonu
E) Dekompresif kraniyektomi

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.)

NÖROLOJİK ACİLLER VE STABİLİZASYON

Primer hasar: Başlangıçtaki olayın beyindeki etkisidir.

Sekonder hasar: Primer hasar tanınmazsa çocuta beyin daha da fazla zarar görebilir. Sekonder hasarın nedenleri arasında **sistemik hipotansiyon, solunum yetmezliği ve hipoksi, beyin ödemi** veya **intrakraniyal kanamaya sekonder gelişen serebral veya beyin sapı herniasyonu** sayılabilir.

Akut global nörolojik disfonksiyonun çocuklarda en sık nedenleri kafa travması, hipoksi-iskemi, santral sinir sitemi enfeksiyonları, endojen metabolit veya eksojen toksinlere bağlı ensefalopatilerdir. İdiopatik status epileptikus da anlamlı veya ağır ensefalopatiye neden olabilir.

Travma ile ilişkili **sekonder beyin hasarı** postravmatik dönemin hemen başında görülür veya sonraki birkaç günde gelişir. Sekonder hasar sistemik hipertansiyon, hipoksi, intrakraniyal kanamalar veya artmış metabolik gereksinimlerle ilişkilidir. **Serebral ödem** daha ileri nöron hasarı, serebral herniasyon ve ölüme yol açabilen belirgin bir sekonder hasardır. TBH da eksitatör aminoasitler (EAA) gibi çeşitli mediyatörlerin üretimi yoluyla nöronal ölüme yol açabilen çeşitli olayları başlatabilir. Bu primer beyin hasarını takiben gelişen jeneralize bir nöron depolarizasyonundan sonra gelişir. Bu gerçekleştiğinde serebrovasküler disfonksiyon (otoregülasyon kaybı), serebral ödem, kan-beyin bariyeri değişiklikleri, serbest radikal oluşumu, mitokondri hasarı ve nöron ölümü ortaya çıkar.

Kafa Travması Sonrası Beyin Hasarı Riski	
2 yaş altındaki çocuklarda aşağıdakilerden tümü yoksa travmatik beyin hasarı olasılığı çok düşüktür:	**2-18 yaş arasındaki çocuklarda aşağıdakilerden tümü yoksa travmatik beyin hasarı olasılığı çok düşüktür:**
• Ciddi travma • >5 saniye bilinç kaybı öyküsü • GKS≤14 / bilinç değişikliğinin diğer bulguları • Ebeveynelere göre çocuğun normal görünmemesi • Palpabl kafatası fraktürü • Oksipital/pariyetal/temporal skalp hematomu	• Ciddi travma • Bilinç kaybı öyküsü • GKS≤14 / bilinç değişikliğinin diğer bulguları • Kusma öyküsü • Acil serviste şiddetli baş ağrısı • Baziller kafatası fraktürü bulguları

Klinik Bulgular:

Travmatik beyin hasarı (TBH) GKS'na göre üçe ayrılır: **Ağır (GKS 3-8), Orta (GKS 9-12), Hafif (GKS 13-15)**

- **Ağır TBH**'ın tipik klinik bulgusu komadır. Bu hastalarda gelişen beyin ödemi ve buna ikincil hernide yeni gelişen veya şiddetlenen baş ağrısı, bilinç bulanıklığı, hipertansiyon, bradikardi, solunum düzensizliği, 6. kraniyal sinir paralizisi (lateral rektus paralizisi), veya 3. kraniyal sinir paralizisi (anizokori, pitozis,aşağı dışa bakış ile karakterize göz) gözlenebilir. ICP artışı kontinü ICP monitörizasyonu ile başarılı bir şekilde tedavi edilebilir. Beyin ödemi gelişimi progresiftir. Ciddi artmış ICP (>20 mm Hg) TBIH'dan kısa bir süre sonra ortaya çıkabilmekle beraber genellikle pik ICP artışı 48-72. Saatlerde görülür.
- Epidural hematom ve diffüz ödem tablosunda çocuğun başlangıçta bilinci tamamen açıkken saatler içinde klinik bulguları kötüleşebilir (konus ve öl senaryosu)

Klinik Bilimler 141. soru
Pediatri Ders Notu 3. Fasikül Sayfa 616

Ağır TBH Olgularında Tedavi:

1. Ardışık seri entübasyon
2. Hemodinami ve kan gazı stabilizasyonu
3. SF bolusu ile (hipotonik sıvılardan kaçınılmalıdır) övolemi sağlanmalı, hipo ve hipervolemiden kaçınılmalı
4. ICP monitörizasyonu ve herniasyon izlemi
5. Herniasyon gelişmesi durumunda hiperventilasyon, %100 oksijen, tiopental-pentobarbital koması, mannitol veya %3 NaCl verilir.

İLGİLİ NOTLAR

Referans gibi referans..
Tam isabet

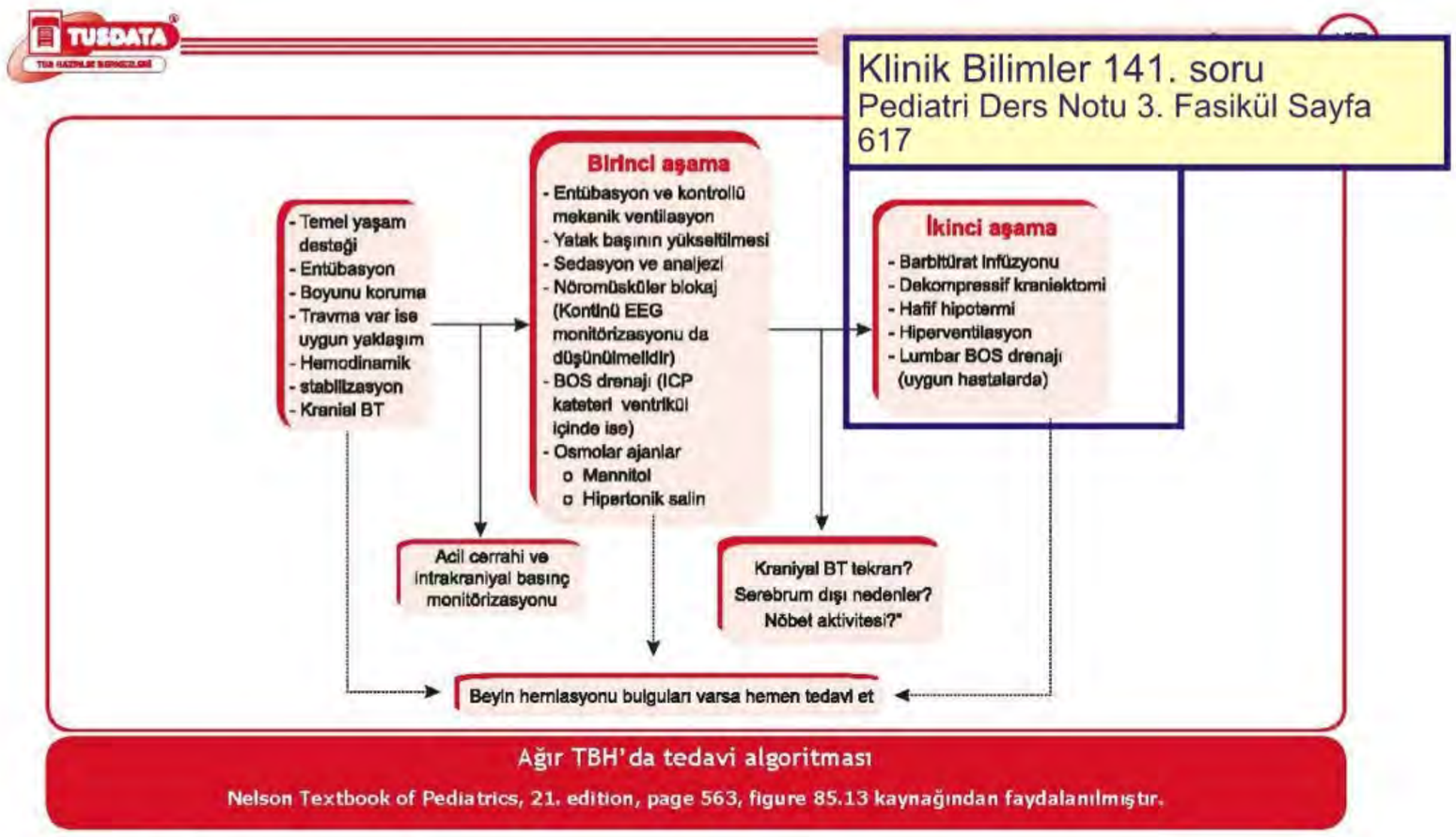
Orijinal Soru: Klinik Bilimler 141

141. Dokuz yaşındaki erkek çocuk travma sonrası kafa içi basınç artışı sendromu nedeniyle yoğun bakımda takip ediliyor.
Bu hastada aşağıdaki tedavi yöntemlerinden hangisinin intrakraniyal basıncı düşürmesi <u>en az olasıdır</u>?

A) Hiperozmolar tedavi
B) Hipoventilasyon
C) Hipotermi (32-34 °C)
D) Barbitürat infüzyonu
E) Dekompresif kraniyektomi

Doğru Cevap:B

Referans gibi referans..
Tam isabet



Ağır TBH'da tedavi algoritması
Nelson Textbook of Pediatrics, 21. edition, page 563, figure 85.13 kaynağından faydalanılmıştır.

BEYİN ÖLÜMÜ

Çocuklarda beyin ölümünün en sık nedeni **travma** ve **asfiksi**dir.

Beyin ölümü için aşağıdakiler bulunmalıdır: **(1)** Geri dönüşümsüz bilinç kaybı (koma), **(2)** Geri dönüşümsüz beyin sapı reflekslerinin kaybı, **(3)** Santral sinir sistemi hasarı yaratabilecek herhangi bir faktörün (ilaç, hipotermi vs) olmaması **(4)** Apne

Glasgow koma skalası	
Göz açma (toplam puan 4)	
Spontan	4
Sesli uyaranla	3
Ağrılı uyaranla	2
Hiç yanıt yok	1
Sözel yanıt (toplam puan 5)	
Büyük çocuklar	
Oryante	5
Konfüze	4
Uygunsuz sözler	3
Anlamsız sözler	2
Hiçbiri	1
Bebekler ve küçük çocuklar	
Uygun kelimeler, gülümser, izler ve fikse olur	5
Teselli edilebilir ağlama	4
İnatçı bir şekilde irrite	3
Huysuz, ajite	2
Hiç yanıt yok	1
Motor yanıt (toplam 6 puan)	
Emirlere uyuyor	6
Ağrıyı lokalize ediyor	5
Geri çekiliyor/irkiliyor	4
Fleksiyon	3
Ekstansiyon	2
Hiç yanıt yok	1

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 141

141. Dokuz yaşındaki erkek çocuk travma sonrası kafa içi basınç artışı sendromu nedeniyle yoğun bakımda takip ediliyor.
Bu hastada aşağıdaki tedavi yöntemlerinden hangisinin intrakraniyal basıncı düşürmesi en az olasıdır?

A) Hiperozmolar tedavi
B) Hipoventilasyon
C) Hipotermi (32-34 °C)
D) Barbitürat infüzyonu
E) Dekompresif kraniyektomi

Doğru Cevap: B

Bazen tek kelime hayat kurtarır. KİBAS tedavisinde hipoventilasyon değil normoventilasyon (yerine göre beyin kan akımını azaltmak için hiperventilasyon)

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

Klinik Bilimler 141. soru
Küçük Stajlar Ders Notu 1. Fasikül
Sayfa 052

- ✓ **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.

...nasyon ve normotermi sağlanmalıdır.
...**Fowler pozisyonu)**

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
  - Sistemik hipertansiyon
  - Hipervitaminoz A, vitamin A eksikliği
  - Hipo-Hipertiroidizm
  - 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** (Asetazolamid)**, steroid (uzun süre kullanımı önerilmez)**
- ☑ **Dirençli vakalarda şant ameliyatı yapılır.**

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 141

141. Dokuz yaşındaki erkek çocuk travma sonrası kafa içi basınç artışı sendromu nedeniyle yoğun bakımda takip ediliyor.
Bu hastada aşağıdaki tedavi yöntemlerinden hangisinin intrakraniyal basıncı düşürmesi <u>en az olasıdır</u>?

A) Hiperozmolar tedavi
B) Hipoventilasyon
C) Hipotermi (32-34 °C)
D) Barbitürat infüzyonu
E) Dekompresif kraniyektomi

Doğru Cevap:B

Hiperventilasyonun hipokapni yaptığı, hipokapninin de beyin kan akımını azalttığı bilgisini yazmışız.
Bu nedenle KİBAS'ı olan bir hastada kafa içi basıncı azaltmak için hastaya hiperventilasyon yaptırılmalıdır, hipoventilasyon değil.

METABOLİK ALKALOZ

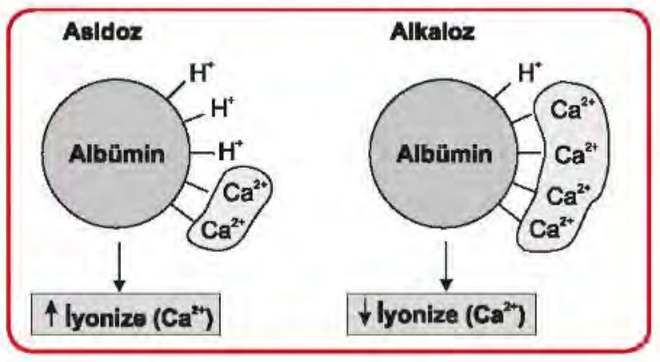
☑ Temel problem **HCO_3 düzeyinde artma**dır. Bunun sonucunda **pH yükselir**. pH'daki sert yükselişi engellemek için **akciğerler CO_2'yi arttırır (hipoventilasyon).**

☑ **Etiyoloji**

Metabolik alkaloz tipleri	
Klor içeren sıvı kaybı	ENaC ile sodyum tutulumu
• Kusma • Bartter-Gitelman sendromu • Furosemid-tiazid kullanımı	• Renal arter darlığı • Primer hiperaldosteronizm • Liddle sendromu
Kan basıncı **düşük/normal**	Kan basıncı **yüksek**
Tedavi: Serum fizyolojik (SF)	**Tedavi: ENaC veya aldosteron inhibitörü**
Klora (SF) yanıt var	Klora (SF) yanıt **yok**

☑ **Klinik**

- Alkalozda iyonize kalsiyum azalacağı için **parestezi, tetani, kramplar, nöbet vb.** hipokalsemi bulguları olur.



RESPİRATUVAR ASİDOZ

☑ Temel sorun **pCO_2'daki artıştır**, buna bağlı olarak **pH düşer**; kompansatuvar olarak **HCO_3 artar.**

☑ **Etiyoloji (hipoventilasyon yapan durumlar)**

- Santral sinir sistemi depresyonu (Narkotikler, anestezikler, serebrovasküler olaylar vb)
- Hava yolları ve akciğer parenkimini etkileyen hastalıklar (Astım, KOAH, pnömoni vb)
- Göğüs duvarı ve solunum kaslarını etkileyen hastalıklar (Miyoziter, müsküler distrofiler, myastenia gravis, kifoskolyoz, obezite vb.)

☑ **Klinik**

- Somnolans, konfüzyon ve papilla ödemi görülür.

Klinik Bilimler 141. soru
Dahiliye Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 090

...üşürülmelidir. Hızlı düşürülürse beyin ödemi, aritmi, nöbet

RESPİRATUVAR ALKALOZ

☑ Temel sorun **pCO_2'daki azalmadır**, buna bağlı olarak **pH artar**; kompansatuvar olarak **HCO_3 düşer.**

☑ **Etiyoloji (hiperventilasyon yapan durumlar)**

- Santral: **Anksiyete (en sık sebep)**, psikoz, ağrı, ateş, menenjit, tümör vb.
- **İlaçlar**
  - ✓ **Salisilat intoksikasyonu** (ilaca bağlı respiratuvar alkalozun en sık nedeni): medüller kemoreseptörler direkt olarak aktive edilir.

Klinik Bilimler 141. soru
Dahiliye Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 090

...rakım, dağ hastalığı vb.

☑ **Klinik**

- Hipokapni potent bir vazokonstriktördür ve beyin kan akımını azaltarak; ...baş dönmesi, konfüzyon ve konvulziyon gelişmesine neden olabilir.

☑ **Tedavi**

- Altta yatan nedenin tedavisidir.
- Anksiyete: Torbaya solutmak faydalıdır.
- Yüksek rakıma çıkmadan önce proflaktik **asetazolamid** verilebilir.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 142

142. On altı aylık erkek çocuk, üç gündür olan ateş ve öksürük, bir gün önce de kulak arkası, saçlı deri çizgisinden başlayıp gövdeye ve ekstremitelere yayılan döküntü ile getiriliyor. Öyküsünden 8 aylıkken Kawasaki hastalığı geçirdiği, şu ana kadar izlendiği aile sağlığı merkezinde önerilen aşılarının yapıldığı fakat canlı aşılarının ertelendiği öğreniliyor. Fizik muayenesinde genel durumu orta, orofarinks ve tonsilleri hiperemik, ağız içinde bukkal bölgede enantemler ve tüm vücutta maküler ve papüler döküntüler ile gözde konjonktivit tespit ediliyor. İzleminde kulak ağrısı ve ishal gelişiyor.
Bu çocuk için <u>en olası</u> tanı aşağıdakilerden hangisidir?

A) Kızamıkçık
B) Beşinci hastalık
C) Kızamık
D) Altıncı hastalık
E) El-ayak-ağız hastalığı

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.)

10 DÖKÜNTÜLÜ HASTALIKLAR ve BAĞIŞIKLAMA

ÇOCUKLUK ÇAĞININ DÖKÜNTÜLÜ HASTALIKLARI

- **Çocukluk çağı döküntülü hastalıklarının %85'i makülopapüler, %15'i veziküler yapıdadır.**
- **Makülopapüler döküntü:** Kızıl, kızamık, rubella, enfeksiyöz mononükleozis (EMN), CMV, 5. hastalık, 6. hastalık, meningokoksemi ve bazı enteroviral döküntüler.
- **Veziküler döküntü:** Suçiçeği, HSV infeksiyonları, Coxsackie A (El-Ayak-Ağız hastalığı)
- **Suçiçeği ise en sık görülen papülloveziküler döküntülü hastalıktır.** Bulaştırıcılığın da en yüksek olduğu döküntülü hastalıktır.
- **Döküntülü hastalıklarda kaşıntı;** kızıl, su çiçeği ve 5. hastalıkta belirgindir.

KIZAMIK (RUBEOLA)

Klinik Bilimler 142. soru
Pediatri Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 348

- Ardından **ateş, öksürük, konjunktivit** ve **koriza** ile karakterize 2-3 günlük bir prodromal dönem görülür. Bu dönemde yüksek ateş ve letarji belirgindir. Hapşırık, göz kapağı ödemi, gözde sulanma, fotofobi ve kaba öksürük de görülebilir.
- **Döküntüden 1-4 gün önce Koplik lekelerinin** (kızarık bukkal mukoza üzerinde, küçük beyaz papüller şeklinde görülür) **prodromal dönemde görülmesi, kızamık tanısı için kültürde üreme olması kadar tanısal ve patognomoniktir.** Döküntüden hemen önce görülürler ve döküntünün ortaya çıkması ile kaybolurlar.
- Sınırları belirgin, makülopapüler özellikteki döküntü, **boyun bölgesinden ve kulak kenarlarından başlar.** Döküntü hızla aşağıya inerek, 24 saat içerisinde yüz, kollar ve göğüse yayılır. 2. günde alt ekstremite ve kalçalara yayılır. 3. günde ise ayaklara ulaşır ve yer yer birleşmiş bölgeler görülür. Genellikle 4.günün sonunda ateş düşer.
- **Döküntü sentripedal yerleşimlidir.** 6 gün içerisinde tamamen kaybolur ve kaybolurken hafif deskuamasyon bırakır.
- Döküntünün başlamasından 2-3 gün sonra ateş düşer. Öksürüğün düzelmesi 10 günü bulabilir.
- Şiddetli vakalarda döküntü hemorajik olabilir, peteşi ve purpuralar görülebilir.

Laboratuvar Bulguları

- Kızamık infeksiyonunda, total lökosit sayısı 1500/mL'ye kadar inebilir. **Lenfopeni karakteristiktir.** Nötropeni gelişen olgular da bildirilmiştir. Bakteriyal enfeksiyonla komplike olmadıkça CRP veya ESR normaldir.
- Oral mukozadan alınan sürüntü örneklerinin ve nazal sekresyonların sitolojik incelemesinde, multinükleer dev hücreler **(Warthin-Finkeldey hücreleri)** görülebilir. Warthin-Finkeldey hücreleri kızamık için spesifik değildir.
- Döküntüden 1-2 gün sonra, serum kızamık IgM antikorunun tespiti ve takiplerde antikor titresindeki artış ile kesin tanı konabilir. 1 ay kadar kanda saptanabilir.
- Akut dönemden konvalesan döneme geçildiğinde ise (2-4 hafta sonra) IgG düzeyleri yaklaşık 4 kat artar.
- Tüm hastalardan hem solunum yollarından PCR için sürüntü örneği hem de serum IgM düzeyleri bakılması önerilir.
- 2-4 hafta ara ile bakılan IgG tipi antikorların başlangıca göre 4 kat artması tanısaldır.

İLGİLİ NOTLAR

Burada soruda verilen kızamık olgusunun tipik döküntüsünü, konjuktiviti dahil tipik prodoromal bulgularını,
yine soruda verilen tipik koplik lekesini net bir şekilde anlatmışız
çok net olarak soruyu yaptırıyor.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 142

142. On altı aylık erkek çocuk, üç gündür olan ateş ve öksürük, bir gün önce de kulak arkası, saçlı deri çizgisinden başlayıp gövdeye ve ekstremitelere yayılan döküntü ile getiriliyor. Öyküsünden 8 aylıkken Kawasaki hastalığı geçirdiği, şu ana kadar izlendiği aile sağlığı merkezinde önerilen aşılarının yapıldığı fakat canlı aşılarının ertelendiği öğreniliyor. Fizik muayenesinde genel durumu orta, orofarinks ve tonsilleri hiperemik, ağız içinde bukkal bölgede enantemler ve tüm vücutta maküler ve papüler döküntüler ile gözde konjonktivit tespit ediliyor. İzleminde kulak ağrısı ve ishal gelişiyor.
Bu çocuk için <u>en olası</u> tanı aşağıdakilerden hangisidir?

A) Kızamıkçık
B) Beşinci hastalık
C) Kızamık
D) Altıncı hastalık
E) El-ayak-ağız hastalığı

Doğru Cevap:C

Klinik Bilimler 142. soru
Pediatri Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 371

371

İmmünoglobulin Uygulandıktan Sonra Kızamık Aşısının Yapılması İçin Geçmesi Gereken Süre	
Tetanoz Ig	3 ay
Hepatit A/B Ig	3 ay
Kuduz Ig	4 ay
VZIG (Suçiçeği Ig)	5 ay
Kızamık profilaksisinde Ig	6 ay
İmmünsüpresif hastada kızamık profilaksisinde Ig	8 ay
Palivizumab (RSV monoklonal antikoru)	0
CMV Ig	6 ay
Yıkanmış eritrosit	0
Adrenalin-salin eklenmiş eritrosit	3 ay
Paketlenmiş eritrosit	6 ay
Tam kan transfüzyonu	6 ay
Plazma veya trombosit ürünleri	7 ay
IVIG (300-400 mg/kg)	8 ay
IVIG (1 g/kg)	10 ay
IVIG (1.6-2 g/kg)	11 ay

Malignite tedavisi ve kemik iliği nakli sonrası aşılama

- **Lösemi-lenfoma tedavisi** alan çocuklarda canlı aşılar tedavi bitiminden **en az 3 ay sonra** yapılabilir.
- **Kemik iliği/kök hücre/organ nakli** olan çocuklarda canlı aşılar nakilden en az **2 yıl sonra** yapılabilir.

Alerji hikayesi olan çocukların aşılaması

- **Jelatin** tekli **KKK ve varisella** aşılarında stabilizatör olarak kullanılmaktadır. Yapılan çalışmalarda daha önceki aşı nedeni ile yükselen anti-jelatin IgE antikorları varlığında tekrar aynı tip aşı yapıldığında anafilaksi geliştiği belirtilmektedir.
- Hiçbir aşıda penisilin bulunmadığı için penisilin alerjisi olanlarda sorun yok iken; **KKK ve varisella** aşılarında **neomisin** bulunduğu için bu ilaca anafilaksisi olanlara bu aşı yapılmamalıdır.
- **Yumurta alerjisi olanlarda:**
  - MMR aşısı yapılabilir.
  - İnfluenza yapılabilir (alerjik reaksiyona müdahale koşullarına hazırlıklı olmalı)
  - Sarı humma aşısı kontrendikedir (desensitizasyon yapılabilir)

Hemofili hastalığı olan çocukların aşılanması

- Bu çocukların aşılaması sırasında hematom riski nedeni ile kas içi aşılar mutlaka derialtı veya deri içine yapılmalıdır.

Gebelerin aşılanması

- Bebeğe olabilecek teratojenik etkinin en az olması için anne 2. hatta 3. trimesterde aşılanmalıdır.
- **İnfluenza** hastalığı gebelik döneminde sorunlar yaratabileceği için 14. haftadan itibaren mevsimi gelince yapılabilir.
- **Pnömokok** aşısı sadece yüksek risk varsa önerilir.
- **KKK ve suçiçeği** aşıları, hamile kalmadan kısa süre önce ve hamileliğin ilk 3 ayında çok risklidir. Son zamanlarda bir annenin aşı ile hamile kalması arasındaki sürenin en az 28 gün olması gerektiği bildirilmektedir.
- Gebelere her gebeliğin 27-36. Haftaları arasında tek doz Tdap uygulanmalıdır.
- İnaktif veya ölü aşıların gebelere yapılmasında sakınca yoktur.
- Herhangi bir zamanda ısırık nedeni ile kuduz aşısı yapılabilir.
- Hamilelikte immünglobülin uygulanmasının bebeğe ve gebeye bir yan etkisi yoktur, rahatlıkla yapılabilir.
- Hamile veya emziren bir annenin diğer çocuklarına tüm aşılar yapılabilir.
- **Gebelere yapılabilen tek canlı aşı sarı humma aşısıdır.**

Peki soruda Kawasaki bilgisi neden verilmiş?
Çünkü 3.fasikül notumuzda yazdığımız gibi mecburen IVIG almıştır
Ve buradaki tabloda gösterdiğimiz gibi 11 aydan az bir süre geçtiği için
kızamık aşısı olmamıştır
ÇOK GÜZEL BİR TUSDATA FARKI
Soruyu sadece yaptırmıyor
Tüm nüanslarını ustalıkla yakalıyor

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 142

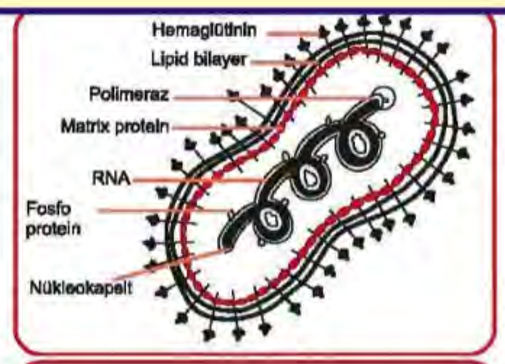
142. On altı aylık erkek çocuk, üç gündür olan ateş ve öksürük, bir gün önce de kulak arkası, saçlı deri çizgisinden başlayıp gövdeye ve ekstremitelere yayılan döküntü ile getiriliyor. Öyküsünden 8 aylıkken Kawasaki hastalığı geçirdiği, şu ana kadar izlendiği aile sağlığı merkezinde önerilen aşılarının yapıldığı fakat canlı aşılarının ertelendiği öğreniliyor. Fizik muayenesinde genel durumu orta, orofarinks ve tonsilleri hiperemik, ağız içinde bukkal bölgede enantemler ve tüm vücutta maküler ve papüler döküntüler ile gözde konjonktivit tespit ediliyor. İzleminde kulak ağrısı ve ishal gelişiyor.
Bu çocuk için <u>en olası</u> tanı aşağıdakilerden hangisidir?

A) Kızamıkçık
B) Beşinci hastalık
C) Kızamık
D) Altıncı hastalık
E) El-ayak-ağız hastalığı

Doğru Cevap: C

Klinik Bilimler 142. soru
Mikrobiyoloji Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 205

- Virüs **damlacık çekirdeği** ile bulaşır. Yaklaşık 7-14 gün inkübasyondan sonra klinik bulgular gelişir. Solunum yollarında bulaşma ve çoğalma sonrası virüs lenfatiklerde yayılır.
- **Sistemik yayılım** ile pek çok bölgeye ulaşır (**konjunktiva,** solunum yolları, gastrointestinal sistem, üriner sistem, deri kapillerleri, lenfatikler, MSS).
- **Virüsün bulaşma ihtimali** prodrom bulgular sonunda artmakla beraber döküntünün bir hafta öncesinden bir hafta sonrasına kadar **saçılmaya devam eder.** Bulaştırıcılığın en fazla olduğu dönem döküntü öncesi **48 saattir**.



Kızamık virüsü

- **Prodrom** dönemi 2-4 gün sürer. **Öksürük, burun akıntısı (coryza), konjunktivit, fotofobidir**. Bu dönemde mukozalarda tipik ortası beyaz, çevresi eritemli döküntüler tuz tanesi görünümlü **koplik lekeleri** oluşur. **Koplik lekeleri** kızamık için **patognomoniktir;** deri döküntülerinden **48 saat önce** çıkar ve döküntülerden sonra kaybolur.
- Döküntü **kulak arkasından** başlar, vücuda ve yüze yayılır. Birleşmeye eğilimlidir (Konfluan döküntüler).
- **T lenfosit** hücre yanıtı ile deride **döküntüler** oluşur. **T-hücre yetmezliği** olanlarda döküntüsüz, **dev hücreli** pnömoni **(Hecht's pnömonisi)** ve **ensefalit** yapar.
- **En sık** komplikasyon **otitis media,** kızamıktan **ölümün** en sık nedeni **pnömonidir.** Kızamık mortalitesi gelişmekte olan ülkelerde, beslenme bozukluğu olan infantlarda yüksektir.
- Makrofajların **CD46** reseptörüne bağlanır, **IL-12** yapımını baskılar, belirgin olarak **anerji** oluşturur. **Tüberküloz reaktivasyonu** ve **PPD negatifleşmesi** gözlenebilir.
- Gebelikte **düşüklere** ve **ölü doğuma** yol açabilir.
- **SSPE (Subakut Sklerozan Panensefalit):** Kızamıktan yıllar sonra gelişen, çok seyrek, genelde **fatal** bir klinik tablodur. Virüsün **M-proteinlerindeki defekt** sorumlu tutulmaktadır. Bu virüs replike olabilir fakat salınamaz. BOS ve kanda yüksek oranda kızamık antikoru belirlenir, beyin dokusunda inklüzyon cisimleri belirlenir. **Aşı** SSPE oluşumunu önlemede en etkin yöntemdir.

Tanı

- **Klinik** bulgular çoğu kere tanıda çok yardımcıdır. Serolojik olarak ELISA ile **IgM pozitifliği** veya **Ig G'de** iki hafta arayla **dört kat** artışın gösterilmesi ile tanı konulur. Kültürü güçtür. Burunda, idrarda **multinükleer dev hücrelerin** ve hem **sitoplazmada** hem **nükleusta** eozinofilik **inklüzyon cisimlerinin** görülmesi tanıda yardımcıdır.

Tedavi

- Etkili antiviral bulunmamaktadır. Tedavide **A vitamini** kullanılmaktadır.

Korunma

- Kızamık geçiren olgularda ömür boyu bağışıklık gelişir (tek serotipi olduğu için).
- Anneden geçen antikorlar **6 ay** koruyucudur. Maternal antikorların aşı virüsünü nötralize etme riski nedeniyle, canlı atenue aşı **12. ayda** ve **4-6 yaşta** iki doz olarak yapılır. İlk doz aşı %93, ikinci doz aşı ise %97 koruyucudur.
- Salgın nedeniyle daha erken yapılan aşı (bizim ülkemizde salgın zamanlarında 9. aydan itibaren yapılmaktadır, 6. aya kadar da çekilebilir, 6. aydan önce anneden geçen antikorlar nedeniyle aşı etksizdir) **yapılmamış kabul edilerek**, 12. ayda yeniden aşılama yapılır. **Kızamıkçık** ve **kabakulak** aşılarıyla birlikte (MMR) uygulanabilir.
- İmmünsüpresiflerde, **CD4 sayısı <200 olan** AIDS'lilerde ve gebelerde **kontrendikedir.**
- **Temas sonrası profilaksi** için **3 gün** içinde aşı ya da 6 gün içinde **standart immün globülin** verilir. İkisi birden verilmez.
- Aşılanmış bile olsa CD4 sayısı **<200** olan AIDS'lilere standart immün globülin verilmelidir.
- Kızamıklı hasta, **negatif basınçlı** odada **solunum izolasyonuna** alınmalıdır.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 143

143.Aşağıdakilerden hangisinin çocukluk çağında kistik fibroziste görülen enfeksiyon etkenlerinden biri olması en az olasıdır?

A) Pseudomonas aeruginosa
B) Klebsiella pneumoniae
C) Staphylococcus aureus
D) Stenotrophomonas maltophilia
E) Achromobacter xylosoxidans

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.)

Ter testi

- Kistik fibrozda standart tanısal yaklaşımdır.
- Pilokarpin kullanılarak ter toplanır ve biyokimyasal olarak Cl ölçümü yapılır.
- >60 mmol/L'nin üstü tanısal, 30-59 mmol/L arası şüpheli, <30 mmol/L ise tanıyla uyumlu değildir.

Anormal nazal elektriksel potansiyel farkın saptanması

- Nazal epitelyumda artmış nazal potansiyel farkın bulunması ve bu farkın amilorid uygulaması ile kaybolması, bir beta adrenerjik ajana karşı voltaj yanıtının olmaması, ter testinin şüpheli veya negatif olduğu durumlarda tanı için en duyarlı testtir.

Ter testinin yalancı negatif olmasına neden olan durumlar

- Periferik ödem
- Yetersiz ter
- Dilüsyon
- Malnütrisyon
- Hiponatremi
- Ter testi bozulmayan mutasyonlar

NOT: Malnütrisyon hem yalancı negatif hem de yalancı pozitiflik nedenidir.

Yenidoğan taraması

- Pankreas kanallarının tıkanması, pankreas enzimlerinin kana karışmasına neden olur (kanda immünoreaktif tripsinojen artar).

Yenidoğanda kistik fibroz taramasında immünreaktif tripsinojen kullanılır.

Prenatal tanı

- Amnion sıvı hücrelerinde, korion villus örneklerinden genetik çalışmalar yapılabilir.

Tedavi

- Kistik fibrozis tedavisinde multidisipliner yaklaşım önemlidir. Hasta çevresel irritanlardan (özellikle sigara) uzak tutulmalı, RSV enfeksiyonuna karşı korunmalı (**Palivizumab-Anti RSV antikoru ve aşı**) ve hasta yaş grubuna uygun olarak aşılanmalıdır. Kesin bir kural olmamakla beraber 6 aydan büyüklere **influenza ve pnömokok aşısı** (S. pnemoniae kolonizasyonu sebebi ile) önerilmektedir.
- **Kistik fibrozisli hastalarda Solunum sistemi tedavisinin 3 ana prensibi vardır:**

Klinik Bilimler 143. soru
Pediatri Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 319

- **Kistik fibrozisli hastaların hava yollarında sık enfeksiyona neden olan patojenler, P. aureginosa (en sık), S. aureus (2 yaş altında en sık), H. influenzae, B. cepacia, S. maltophilia, Aspergillus (alerjik pulmoner aspergillozis) ve atipik mikobakterilerdir.** P. aureginosa, salgıladığı **"aljinat"** denilen bir polisakkarit sayesinde, fagositoz ve opsonizasyondan kendini korur, tedaviyi güçleştirir. Psödomonas kolonizasyonunda **inhaler tobramisin/aztreonam** kullanılır.
- **Mukosiliyer klirensi artırmak** üzere, viskoziteyi azaltmaya yönelik **rekombinan DNAaz** (pulmozim-PMNL lizisi ile oluşan ekstraselüler DNA'yı parçalar), KF'li hastaların %14'ünde FEV1'de hızlı düzelme sağlar. **Hipertonik serum fizyolojik** ile inhalasyon, akciğer fonksiyonlarını düzeltir ama DNAaz'dan daha az etkilidir ve rutin kullanım için veri azdır. **N-asetilsistein de kullanılabilir.**
- **Antiinflamatuar tedavi olarak** oral veya inhale steroidler, makrolid antibiyotikler ve nonsteroid antiinflamatuvar ajanlar kullanılmaktadır.
- **Bronkodilatörler** (β2 adrenerjik agonistler, ipratropium bromid) akciğer ekspiratuvar akım oranlarını artırır, klinik düzelme sağlar, ancak uzun dönemde etkileri tartışmalıdır.
- **Hava yolu temizleme teknikleri:** Göğüs fizyoterapisi, pozitif ekspiratuar basınç uygulanması, akciğer fonksiyonlarını iyileştirebilir. **Hava yolu temizleme tekniklerinin mortaliteyi azalttığı kanıtlanmış tek hastalık kistik fibrozistir.**
- **Beslenme:** Yüksek kalorili, protein içeriği yüksek, yağ içeriği normal diyet verilmelidir ve diyete tuz ve yağda eriyen vitamin ilavesi yapılmalıdır.
- Ekzokrin pankreas yetmezliği için günlük 500-2500/kg **lipaz** verilir.
- CFTR protein aktivatörü **ivakaftor** da tedavide artık kullanılmaktadır.
- **CFTR modülatör tedaviler:** Lumacaftor, ivacaftor, tazacaftor, elexacaftor

İLGİLİ NOTLAR

Burada kistik fibroz hastalarında Pseudomonas aeruginosa, Staphylococcus aureus ve Stenotrophomonas maltophilia'nın sık olduğunu yazmışız. Klebsiella pneumoniae için de kistik fibrozdan bahsetmediğimizi görebiliyoruz.
Aslında notumuzda ayrı başlık açtıklarımızı (mesela Staphylococcus aureus) kistik fibrozla ilişkisi varsa belirttiğimizi net bir şekilde görebilirsiniz.
Dolayısıyla aslında soru yapılabilir. Ancak maalesef Nelson'da bir satır içinde geçen, çok da nadir olan bir etken olan Achromobacter xylosoxidans'tan bahsetmediğimiz için (Ki kendisinden Nelson'da kistik fibroz yönetiminde bile bahsedilmez, sadece mikrobiyolojik bilgilerin verildiği kısımda yazılıdır) Referansımız maalesef soruyu net yaptırır diyemeyiz.
Maalesef notumuza Nelson'da yazan her cümleyi yazamayız.
Sonuçta bu bir satırın içinde geçen bir kez bahsedilen bir ajan.
Kesinlikle TUS için uygun olmayan aşırı uç bir soru.
Nihayetinde maalesef tam referans olduk diyemeyiz.
Kısmi referanstır.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 144

144.Aşağıdakilerden hangisinin çocuklarda stridora yol açması en az olasıdır?

A) Epiglottit
B) Vokal kord disfonksiyonu
C) Subglottik stenoz
D) Hipersensitivite pnömonisi
E) Laringomalazi

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.)

9 PEDİATRİK GÖĞÜS HASTALIKLARI

SOLUNUM SİSTEMİNİN GELİŞİMİ

Klinik Bilimler 144. soru
Pediatri Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 305

- Burundan başlayarak farenks, larenks, trakea ve bronş ağacı yolu ile alveolleri kapsayan birimlere kadar uzanan bir sistemdir. Bu sistemde krikoid kıkırdağın yukarısında kalan kısımlar **"üst solunum yolları"**, altında kalan kısımlar ise **"alt solunum yolları"** olarak adlandırılırlar.
- Üst solunum yollarındaki obstrüksiyonlarda inspiratuvar stridor, alt solunum yolu obstrüksiyonlarında ise wheezing duyulur.



Üst solunum yolu anatomisi

SOLUNUM YOLU KONJENİTAL ANOMALİLERİ

KOANAL ATREZİ

- **Burundaki en sık görülen konjenital anomalidir.** 1/7000 canlı doğumda görülür.
- %50'sinde başka konjenital anomaliler de eşlik eder.
- **CHARGE** sendromu (koloboma, kalp hastalığı, koanal atrezi, büyüme - gelişme geriliği, SSS anomalisi, genital anomali, kulak anomalisi ya da sağırlık), sık eşlik eden anomalilerden biridir. Olguların %90'ında 1,5,7,8,9 ve 10. kranyal sinirlerin işlevi azalmıştır. Görme ve işitme bozuklukları sıktır.
- Koanal atrezi; Treacher-Collins, Pfeiffer sendromu, Kallmann sendromu ve VATER asosiyasyonu ile de ilişkili olabilir.
- Çocuklar ve erişkinler, nazal obtruksiyon engel olmadığı sürece burundan nefes almayı tercih ederler. **Ancak yenidoğan bebekler zorunlu burun solunumu yaparlar.**
- **Tek taraflı** olduğunda bebek uzun bir süre **asemptomatik olabilir.**
- **İki taraflı** koanal atrezi olan bebeklerde, **solunum sıkıntısı ve siyanoz** görülür. Emme ve beslenmeye çalıştıklarında siyanotik olurlar.
- **Bebekler ağlamaya başladığında siyanoz azalır ve deri rengi normale gelir.**
- **İnce bir kateterin burun deliklerinden kolayca geçirilememesi**, koanal atrezi şüphesini uyandırmalıdır. Ağıza yerleştirilen bir airway yaşam kurtarıcı olabilir, ancak kesin tedavi cerrahidir.
- **Tanı, az miktarda kontrast madde verip, BT veya röntgen ile ya da bu bölgenin nazofaringoskop veya bronkoskopla doğrudan gözlenmesi ile kesinleştirilir.**
- Koanal atrezide anatomiyi en iyi değerlendiren ve cerrahinin şeklini belirleyen yöntem yüksek **rezolüsyonlu BT'dir.**


Koanal atrezi

İLGİLİ NOTLAR

Bu soru için ders notumuzdan 4 farklı sayfada 4 farklı parça referans veriyoruz.

Aslında sadece bu sayfadaki işaretli alan da soruyu yaptırmaya yeter. Ama net olmak için hepsini göstereceğim.

O zaman ilk parçadan başlayalım.

Burada üst hava yolları obstrüksiyonunda darlık olursa stridor, alt hava yollarında darlık olursa wheezing olacağını yazmışız.
Yetmemiş bir de yan tarafa çizmişiz, neresi üst neresi alt netleşsin diye.
Hipersentitivite pnömonisinde ise adından da anlaşılacağı üzere alveollerde bir patoloji var.
Yani en distal.
Darlık da değil de ayrı konu.
Sonuçta stridor olamayacağı açık ve bu bilgiyle kolayca yapılır.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 144

144.Aşağıdakilerden hangisinin çocuklarda stridora yol açması <u>en az olasıdır</u>?

A) Epiglottit
B) Vokal kord disfonksiyonu
C) Subglottik stenoz
D) Hipersensitivite pnömonisi
E) Laringomalazi

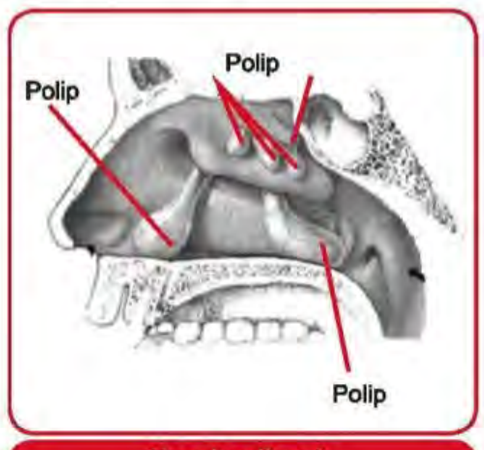
Doğru Cevap:D

NAZAL POLİPOZİS

Benign, pedinküllü tümörlerdir. Genellikle **etmoidal sinüsten** köken alır ve **orta meatusta** yer alırlar.

Nedenler

- Kistik fibrozis **en sık** nedenidir.
- Kronik sinüzit
- Alerjik rinit ve astım
- Sampter sendromu (aspirin aşırı duyarlığı ve astım beraberliği)
- Kartagener sendromu
- Churg-Strauss sendromu (eozinofilik granülomatöz polianjitis)



Nazal polipozis

Klinik Bilimler 144. soru
Pediatri Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 306

...cerrahidir.

LARİNGOMALAZİ

- **Stridor saptanan çocuklardaki en sık saptanan konjenital laringeal anomalidir.**
- Laringeal kıkırdakların tam gelişmemiş olmasıdır.
- **Yenidoğan döneminden itibaren başlayan persistan, inspiratuvar stridorun en sık nedeni**dir.
- Semptomlar genellikle **doğumdan kısa bir süre sonra ortaya çıkar, 18-24 ay civarında** düzelir.
- **Stridorun beslenme sırasında, eforla ya da supin pozisyonla artması, başın ekstansiyona gelmesi veya yüzükoyun yatmayla (prone) azalması tipiktir.**
- Kesin tanı fleksible laringoskopide insprium sırasında yumuşak kısmın öne doğru gelip havayolunu daralttığının görülmesi ile konur
- Ağır vakalarda alt solunum yolu patolojileri gözlenebilir (örnek trakeobronkomalazi)
- Ağır vakalarda **supraglottoplasti** yapılabilir.


Laringomalaznin laringoskopik görünümü

Klinik Bilimler 144. soru
Pediatri Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 306

KONJENİTAL SUBGLOTTİK STENOZ

Stridorun en sık ikinci nedenidir.

- Çoğunluğu kartilajinözdür (krikoid kartilajın küçük ve deforme olması).
- Konjenital olabileceği gibi uzun süren larinks entübasyonu sonucu da olabilir.
- Ses kısıklığı ve solunum yolu tıkanmalarına neden olabilir.


Sublottik stenoz

Burada ders notumuzun ikinci parça referansını görüyoruz.

Şıklardan laringomalazi ve subglottik stenozda stridor olduğunu açıkça yazmışız.

Yani 2 şıkkı elettik.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 144

144.Aşağıdakilerden hangisinin çocuklarda stridora yol açması <u>en az olasıdır</u>?

A) Epiglottit
B) Vokal kord disfonksiyonu
C) Subglottik stenoz
D) Hipersensitivite pnömonisi
E) Laringomalazi

Doğru Cevap:D

Klinik Bilimler 144. soru
Pediatri Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 307

VOKAL KORD PARALİZİSİ

Stridora neden olan en sık 3. Konjenital laringeal anomalidir

- **Bilateral kord paralizisinin nedeni santral patolojiler (perinatal hipoksi,** vokal kord paralizisinin nedeni olarak intraserebral kanama, serebral agenezi, hidrosefali, Arnold-Chiari malformasyonu)
- **Tek taraflı paralizinin nedeni** ise **periferik travmadır**.
- **Zayıf ve kısık sesle ağlama**, aspirasyon, aşırı eforla dispne görülür.
- **Tanı, hasta uyanıkken yapılan fleksibl laringoskopi ile konur.**
- Geniş kapsamlı bir inceleme ve diğer konjenital lezyonlarla ilişkili olduğu için nöroloji ve kardiyoloji konsültasyonları gereklidir.
- **Vokal kord paralizisinde en sensisitif ve spesifik test intraoperatif laringeal elektromiyografidir.**

LARİNGEAL PERDE (WEB)

- Larinksin alt, orta ve üst seviyelerinde olabilir.
- Laringeal atrezi, komplet glottik web sonucu ortaya çıkabilir ve sıklıkla trakeal agenezi, trakeal fistülle birliktedir.
- **Uzun dönem hayatta kalım mümkün değildir.**

LARİNGEAL PAPİLLOMATOZİS

- Papillomalar, çocuklarda **en sık görülen solunum sisteminin neoplazileridir.**
- Larinksin hava geçişine engel olan çok sayıda papillom vardır.• **HPV ile ilişkilidir. HPV 6, HPV 11, en sık etkenlerdir.**
- **Genital siğili olan annelerden**, normal spontan vajinal yolla doğanlarda, papillomların büyümesi ile **1 yaş ve üzerinde solunum sıkıntısı (inspiratuvar stridor), ses kısıklığı** ile ortaya çıkarlar.
- Laringeal papillomlar **süt çocukluğu** döneminde semptom verirler.
- Tedavide laser ile papillomlar temizlenir.



Laringeal papillomatozis

POSTERİOR LARİNGEAL YARIK (CLEFT)

- Laringeal kıkırdağın arka tarafında yarık olması sonucu, larinksin trakea ve özefagus ile bağlantılı olması durumudur.
- Hastalarda **devamlı öksürük ve tekrarlayan aspirasyon pnömonileri** vardır.
- Semptomlar, **beslenme ve uyku sırasında oral sekresyonların larinkse kaçması ile artar.**
- Küçük lezyonlarda katı yiyecekler veya nasogastrik beslenme ile semptomlar önlenebilir.
- **Tanı için altın standart intraoperatif laringoskopi/ bronkoskopi ile birlikte posterior larinksin palpasyonudur.**



Posterior laringeal yarık tipleri

TRAKEOMALAZİ VE BRONKOMALAZİ

- Trakea veya ana bronşların kondromalazisidir (havayolu açıklığını sağlamak için yeterli kıkırdak olmaması).
- Bebeklerde sık görülen hışıltılı solunum nedenlerindendir.
- **Trakeomalazi** doğumdan itibaren **inspiratuvar stridora** yol açar.
- Sekonder trakeomalazinin en sık nedeni aberran innominate arter anomalisidir.
- **Bronkomalazi** doğumdan itibaren **persistan wheezing'e** neden olur. Beta2 agonist inhalasyonu ile wheezing ağırlaşır.
- Bu patolojiler solunum yollarının kıkırdaklarının olgunlaşması ile **18-24 aya kadar düzelir**.
- **Trakeomalazi**, konjenital trakeal destekleyici kartilajın yokluğuna bağlı primer olabilir.

Ders notumuzun 3.parça referansına bakalım:

Vokal kord disfonksiyonunda stridor olduğunu açıkça yazmışız.

Yani 3. şık da elendi.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 144

144.Aşağıdakilerden hangisinin çocuklarda stridora yol açması <u>en az olasıdır</u>?

A) Epiglottit
B) Vokal kord disfonksiyonu
C) Subglottik stenoz
D) Hipersensitivite pnömonisi
E) Laringomalazi

Doğru Cevap:D

Tedavi

- **Tedavide ilk uygulanacak ilaç deksametazondur.**
- Soğuk buhar (acil servis tedavisinde etkili değildir), rasemik epinefrin, nemli oksijen, kortikosteroid verilebilir.

Klinik Bilimler 144. soru
Pediatri Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 330

t alınamayan hastalarda, istirahatte stridoru olanlarda, entübasyona ğında, **rasemik** epinefrin verilmelidir.

basyonun düşünüldüğü şiddetli krup olan çocukların tedavisinde

Epiglottit (bakteriyel krup)

- **Epiglotun akut olarak şişmesi, giderek artan solunum güçlüğü ve aniden hayatı tehdit edecek hava yolu tıkanmasına yol açabilen bir tablodur.** Bir pediatrik acildir.
- En sık 2-6 yaş arasında görülür. Hastalığın seyri kısadır ve **prodromal belirtileri yoktur.**

Klinik Bilimler 144. soru
Pediatri Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 330

f H. influenzae tip B ile gelişen bu hastalıkta aşılama sonrasında tanmıştır. Bu nedenle diğer ajanlar örneğin Streptococcus cus aureus ve nontipik H. influenza etken olarak karşımıza

- Tipik olarak, prodromal bir dönem olmaksızın **ani ateş** yükselmesi, disfaji, boğaz ağrısı, inspiratuvar retraksiyonlar, siyanoz, **stridor** ve hastalığın süresi ile orantısız bir halsizlik görülür.
- **Ağızda bol salivasyon** vardır. **Yutmada zorluk, boğuk ses ve boyunda hiperekstansiyonlu oturma postürü karakteristiktir.**
- İltihap, epiglot ve aritenoid kıkırdak seviyesinde olduğu için seste boğuklaşma vardır ama **ses kısıklığı olmaz. Epiglotitte öksürük olmaz.**
- **Tripod pozisyonu:** Çocuk elleriyle arkadan destek alarak oturur ve çene önde, boyun hiperekstansiyon durumunda, ağız açık, dil önde nefes almaya çalışır.

Tanı

- **Yan boyun grafisinde ödemli epiglotun görüldüğü tipik "başparmak izi" (thumb sign) bulgusu vardır.**
- **Direkt muayene ve laringoskopi ile şiş ve ödemli epiglotun görülmesi ile konur.** Epiglot şiş ve ödemlidir. Hasta toksik görünümdedir. Dil basacağı ile farenks direkt muayene edilmemelidir (refleks laringospazm ile ani tam obstrüksiyon ve kardiyo-respiratuvar arrest gelişebilir).



Yan boyun grafisinde başparmak (thumb) bulgusu

Tedavi

- **İlk basamak, hava yolu stabilizasyonu** (nazotrakeal entübasyon) ve oksijen vermektir.
- **Tüm hastalar entübe edilmelidir.**
- **Hava yolu garanti altına alındıktan sonra kan, epitlot yüzeyi ve BOS (seçilmiş olgularda) kültürü alınmalıdır. Kültürlerin alınmasının ardından seftiakson ve vankomisin tedavisi başlanır.**

Rasemik epinefrin ve kortikosteroidlerin tedavide yeri yoktur.

Temas sonrası profilaksi

- <u>Epiglottin için indeks vaka dışında evde aşağıdaki birevlerden herhangi birinin varlığında tüm ev halkına rifampisin ile profilaksi verilmelidir:</u>

  1. 4 yaş altı, aşıları eksik çocuk
  2. 1 yaş altı bebek

şimdi de ders notumuzun 4. ve son parça referansımıza bakalım:

epiglottite stridor olduğunu net bir şekilde yazmışız

Yani 4. ve son şık da elendi.

Tüm bunların ışığında çok net bir referans verdiğimiz çok açık.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 144

144.Aşağıdakilerden hangisinin çocuklarda stridora yol açması <u>en az olasıdır</u>?

A) Epiglottit
B) Vokal kord disfonksiyonu
C) Subglottik stenoz
D) Hipersensitivite pnömonisi
E) Laringomalazi

Doğru Cevap:D

LARENKSİN KONJENİTAL HASTALIKLARI

Laringosel

Klinik Bilimler 144. soru
Küçük Stajlar Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 194

Laringomalazi

- İnspiratuvar stridor ve suprasternal çekilmeler vardır.
- Birçok vaka 2 yaşından önce düzelir.
- **Larinksin en sık görülen konjenital anomalisidir.**
- **İnfantlarda respiratuvar distresin en sık laringeal sebebidir.**
- **İnfantlarda inspiratuvar stridorun en sık sebebidir.**

Vokal Kord Paralizisi

- **Laringomalaziden sonra en sık infantil stridor nedeni vokal kord paralizisidir (Bu bilgi pediatride subglottik stenoz olarak geçmektedir).**

Laringeal Anjiyofibrom

- Çocukluk çağında görülen, çabuk kanayabilen, özellikle entübasyon esnasında dikkat edilmesi gereken bir durumdur.

PIERRE-ROBIN SENDROMU

- ☑ **Yarık damak, mikrognati ve glossopitozis triadı**
- ☑ Yarık damaklı hastalarda, **velofaringeal yetersizlik ve hipernazalite olur.**

FARENKS HASTALIKLARI

Vincent Anjini:

- **Spiroket ve fuziform** bakteriler
- Oral kavitede **kötü kokulu**, tonsil ya da dil kökünde **kirli gri renkte membranla örtülü ülserasyon**

Tonsillektomi

Kesin Endikasyonlar

- ✓ Rekürren akut tonsillit
- ✓ Kronik tonsillit
- ✓ **Peritonsiller abse**
- ✓ Üst solunum yolu obstrüksiyonu
- ✓ Difteri taşıyıcılığı
- ✓ **Malignensi şüphesi**

Relatif Endikasyonlar

- ✓ Akut romatizmal ateş
- ✓ Servikal lenfadenit
- ✓ Glomerülonefrit
- ✓ Sık febril konvülsiyon

- Tonsili asıl besleyen arter **tonsiller arter**dir. **Fasiyal arterin dalıdır**. Tonsillektomide en sık kanayan arter ile ilgili net bilgi yoktur.

Adenoidektomi

Endikasyonları

- ✓ Rekürren akut otitis media
- ✓ Solunum yolu obstrüksiyonu
- ✓ Sinüs ostiumlarının adenoidle tıkanması
- ✓ Tedaviye dirençli efüzyonlu otit

Kontrendikasyonları

- ✓ Kanama diyatezi
- ✓ Yarık damak
- ✓ Polio epidemileri

Adenoid Komplikasyonları

- ✓ Persistan nazal obstrüksiyon ve ağızdan solunum
- ✓ Horlama
- ✓ Hiponazal konuşma

Stridor olması için bası altında kalması gereken yer neresi ?? Notumuzda açıkça ifade edildiği gibi büyük hava yollarında bir darlık olmalı. Cevap ne hipersensivite pnömonisi yani solunum yolunun en distal kısmındaki patoloji. Haliyle cevap bu haliyle çıkabilir. Ancak biz özellikle kafa karıştırıcı olabilecek epiglottit, laringomalazi, vokal kord paralizisini de notumuza koyduk. Ayrıca subglottik alanda darlığa neden olan bir durumun örnek subglottik kanserin de stridor yapabildiğini de notumuza yazdık

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 144

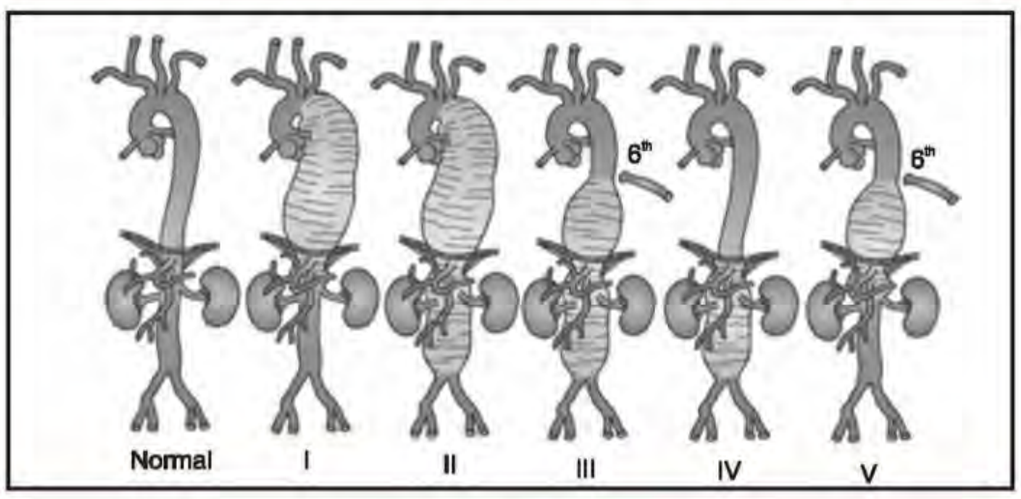
144.Aşağıdakilerden hangisinin çocuklarda stridora yol açması <u>en az olasıdır</u>?

A) Epiglottit
B) Vokal kord disfonksiyonu
C) Subglottik stenoz
D) Hipersensitivite pnömonisi
E) Laringomalazi

Doğru Cevap:D

TORASİK (TAA) VE TORAKO-ABDOMİNAL AORT ANEVRİZMALARI (TAAA)

- Torasik aortayı tutan anevrizmatik hastalıkta **en sık asendan aort** tutulur (Asendan %40, Arkus %15, Desendan %35, Torako-abdominal %15).
- TAAA'nın %80 sebebi medial dejenarasyondur (kistik medial nekroz) ve aterosklerozla birliktedir. %15-20'de kronik aortik diseksiyondan kaynaklanırlar.
- Hipertansiyon, sigara ve diğer damarlarda ateroskleroz varlığı önemli risk faktörleridir.
- **TAAA Anatomik sınıflama (Crawford sınıflaması):**
  - ✓ Tip I (%25): sol subklavian arterin altından başlayıp renal arterlerin çıkışına kadar devam eden anevrizmalar.
  - ✓ **Tip II (%30): sol subklavian arterin altından başlayıp iliak bifurkasyona kadar devam eden anevrizmalar.**
  - ✓ Tip III (<%25): 6. İnterkostal aralık hizasından başlayıp iliak bifurkasyona kadar devam eden anevrizmalar.
  - ✓ Tip IV (<%25): supraçölyak aortada yaklaşık 12. torakal vertebra hizasında hiatustan başlayıp iliak bifurkasyona kadar devam eden anevrizmalar.
  - ✓ Tip V: 6. interkostal aralık hizasından başlayıp renal arterlerin çıkışına kadar devam eden anevrizmalar.



Crawford Sınıflaması

- TAAA olan hastaların büyük bir kısmı asemptomatiktir. Semptomatik hastaların çoğunda anevrizma 5 cm'den büyüktür.
- Hastaların en sık sikâyeti müphem göğüs ağrısıdır. Genisleyen anevrizmalarda ağrının siddetinde dramatik artış

Klinik Bilimler 144. soru
Küçük Stajlar Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 301

- Genişlemiş torasik aortanın intratorasik yapılara basısına bağlı semptomlar olabilir.
  - ✓ Reküren larengeal sinir basısına bağlı ses kısıklığı
  - ✓ Bronş ve trakeaya olan bası sonucunda trakeal deviasyon, stridor, hırıltılı solunum ve öksürük
  - ✓ Özefagusa olan bası ile disfaji ve hematemez
- Parapleji gibi nörolojik defisitler görülebilir ve genellikle diseksiyon ile birliktedir.
- Visseral, renal ve alt ekstremite arterlerinde embolizasyon nadiren meydana gelebilir.
- Abdominal uzanımı olan anevrizmalarda gastrointestinal kanama, aorta-enterik fistül ve duodenum basısına bağlı ince barsaklarda fonksiyonel obstrüksiyon meydana gelebilir.
- Fizik muayenede genelde belirgin bir bulgu saptanmaz. Trakeal deviasyon varsa saptanabilir, abdominal uzanımı olan anevrizmalarda batında pulsatil kitle ele gelebilir.
- Tanıda toraks grafisi, transözefagial ekokardiyografi, karotis doppler, USG, talyum sintigrafi, solunum fonksiyon testi, kontraslı BT, BT anjio, MR, MR anjiyo, arteriografi, aortografi, koroner anjiografi kullanılabilir.
- Kontrastlı bilgisayarlı tomografi anevrizmanın lokalizasyonu, genişliği ve yaygınlığı hakkında net bilgiler verir.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 144

144.Aşağıdakilerden hangisinin çocuklarda stridora yol açması en az olasıdır?

A) Epiglottit
B) Vokal kord disfonksiyonu
C) Subglottik stenoz
D) Hipersensitivite pnömonisi
E) Laringomalazi

Doğru Cevap:D

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**
- Kadın ve ileri yaşta gelişmez.
- Boyna metastaz yapmaz.

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:

Klinik Bilimler 144. soru
Küçük Stajlar Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 196

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: Klinik Bilimler 144

144.Aşağıdakilerden hangisinin çocuklarda stridora yol açması <u>en az olasıdır</u>?

A) Epiglottit
B) Vokal kord disfonksiyonu
C) Subglottik stenoz
D) Hipersensitivite pnömonisi
E) Laringomalazi

Doğru Cevap:D

Net bir referens. Stridıor üst hava yollarının tıkanmasına bağlı gelişirken, aşağıdaki diğer net referansta yazdığımız gibi hipersensitivite pnömonisi küçük hava yolu ve alveollerin bir hastalığıdır.

PALPASYON

- **Vibrasyon torasik (vokal fremitus),** konuşma seslerinin göğüs duvarında palpe edilmesidir. El ayaları hastanın sırtına konarak göğüs duvarındaki titreşimler algılanır. **Lezyon (Kitle)** akciğer parankim içinde ve bronşa temas ediyorsa vibrasyon torasik **artar. Akciğer parankim** dışındaki lezyonlarda vibrasyon torasik **azalır.**

Vibrasyon torasik artışı yapan durumlar	Vibrasyon torasikte azalmaya yol açan durumlar
Pulmoner konsolidasyon (alveollerin inflamatuvar materyal ile dolup katılaşması) **yapan durumlar:** • ARDS • Pnömoni • Akciğer kanseri • Kompresyon atelektazisi	Parankim dışı lezyonlar: • Plevral effüzyon • Pnömotoraks Hava hapsi yapan durumlar: • Amfizem • Astım atağı

PERKÜSYON

- Göğüs duvarına vurularak akciğer dokusunun oluşturduğu sesin değerlendirilmesidir. **Normal** akciğer dokusu perküsyonda **sonar ses (rezonans)** verir. **Katı ve sıvı** üzerinde **matite** alınır. **Havalanma artışlarında** ise **hipersonarite (hiperresonans)** alınır. Pnömotoraksda abartılı hipersonarite (Timpanizm) alınır.

Hiperrezonans yapan durumlar	Matite yapan durumlar
• Amfizem • Astım • Pnömotoraks (Timpanizm)	• Plevral sıvı • Pulmoner konsolidasyon • Atelektazi

OSKÜLTASYON

☑ Normalde duyduğumuz solunum sesi **bronşial-veziküler** sestir.

☑ **Wheezing** (hışıltılı solunum), yüksek frekanslı, devamlı karakterde patolojik bir solunum sesidir. **Küçük hava (alt hava) yollarında tıkanıklığa bağlı** olarak hava akım hızındaki artışın hava yollarını titretmesi sebebi ile oluşur.

Klinik Bilimler 144. soru
Dahiliye Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 235

☑ **Stridor,** santral hava yollarında **(trakea ve larinks)** darlık nedeniyle ortaya çıkan devamlı karakterde yüksek perdeli bir sestir. Fokal, inspiratuvar wheezing olarak tanımlanır. Çocukluk çağında krup, laringotrakeobronşit, yabancı cisim, laringomalazi, erişkin dönemde üst solunum yollarına bası yapan kitle stridorun önemli nedenleridir.

☑ **Ronkus,** düşük frekanslı devamlı karakterde patolojik bir solunum sesidir**. Sekresyonlara bağlı olarak** daralmış hava yollarında, hava akımının hızlanması sonucunda oluşurlar. Akut bronşit gibi akut durumlarda oluşabileceği gibi asıl olarak **kronik bronşit, bronşiektazide** duyulurlar.

☑ **Bronşiyal solunum sesi (tuber sufl)**, solunum seslerinin daha şiddetli iletilmesine bağlı olarak **normalden daha gürültülü duyulması**dır. (Trakea üzerinde duyulan şiddetli solunum sesine benzer sesin akciğer parankiminden duyulması) Hava yollarının açık ve **akciğer parankiminde konsalidasyon** (katılaşma) olduğu durumda katı ortamın sesleri daha iyi iletilmesine bağlı duyulur. **Pnömoninin** konsolidasyon aşaması için tipiktir. Diğer konsonlidasyon yapan durumlarda da (pulmoner hemoraji, bazı akciğer tümörleri, bazı atelektazi türleri) duyulabilir.

☑ **Raller,** kesik kesik duyulan kısa süreli patlayıcı seslerdir. Patolojik olarak kapalı bulunan hava yolunun aniden açılması sonucunda oluşur.

✓ **İnce ral,** yüksek frekanslı ve kısa sürelidir. Daha çok alveolar hastalıklarda, alveollerin sıvı ile dolması sonucunda ortaya çıkar. **Kalp yetmezliğinde, pnömonide ve interstisyel akciğer hastalıklarında** duyulurlar. İnterstisyel akciğer hastalıklarına bağlı raller daha çok inspirasyonun sonuna doğru duyulur **(velcro ralleri)**

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 144

144.Aşağıdakilerden hangisinin çocuklarda stridora yol açması en az olasıdır?

A) Epiglottit
B) Vokal kord disfonksiyonu
C) Subglottik stenoz
D) Hipersensitivite pnömonisi
E) Laringomalazi

Doğru Cevap:D

- 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.)

Klinik Bilimler 144. soru
Dahiliye Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 261

☑ Çevre ya da meslek kaynaklı bazı **allerjenlerin tekrar tekrar solunmasına** bağlı olarak gelişen , alveol ve küçük hava yollarını etkileyen inflamatuar bir akciğer hastalığıdır.

☑ Nefes darlığı ve öksürük gibi solunum yolu semptomlarına ek olarak **ateş yüksekliği** gözlenebilir. İnhale edilen antijene karşı gelişen duyarlılığa rağmen **hastalığın ortaya çıkmasında dolaşımdaki spesifik Ig G tipi antikorlar rol oynar.**

☑ Özellikle **termofilik aktinomiçesler**, mantarlar ve atipik mikobakterilere maruziyet sonucu gelişir. Diğer yaygın antijenler kuş proteinleri,düşük molekül ağırlıklı kimyasallardır (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

☑ **Tanı:** Tanı için en önemli bulgu spesifik bir antijen maruziyeti sonrası akciğer ilişkili ve sistemik semptomların görülmesidir. Öyküde mutlaka **mesleksel ya da ev kökenli** antijen maruziyeti sorgulanmalıdır. **Serum Ig G tipi presipitan antikorla**rın varlığı tanı için kullanılabilir. Ancak tanıyı kesinleştirmek için yeterli değildir. **Bronkoskopi ile beraber yapılan bronkoalveolar lavajda** lenfositoz karakteristiktir. Ayrıca CD4/CD8 oranı 1' in altındadır. Toraks tomografisinde akut formunda normal olabilir. **Subakut döneme doğru** bazallerde buzlu cam görüntüsü ve sentrilobuler nodüller karakteristiktir. küçük hava yolu tıkanıklığına bağlı hava hapsi gözlenebilir. **Kronik formunda**, özellikle apeksde fibrozise bağlı retiküler değişiklikler ve bal peteği görüntüsü izlenir. Akciğer biyopsisinde **kazeifikasyon göstermeyen granulomlar** tipiktir.

☑ **Tedavi:**

- Antijenler ile temas kesmek en öenmli tedavi yöntemidir.
- Akut form kendiliğinden düzeldiği için medikal tedaviye gerek yoktur. **Özellikle kronik** formda kortikosteroidler kullanılabilir.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 145

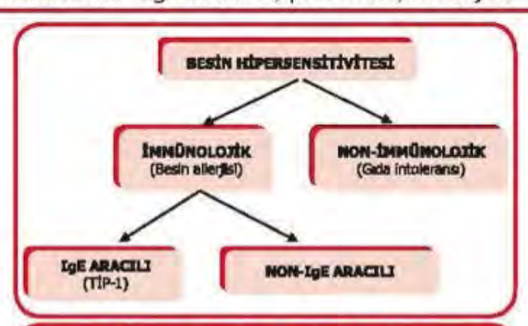
145. Üç aylık kız bebek günde 2-3 kez kanlı ve mukuslu gaita yapması nedeniyle getiriliyor. Öyküsünden bu durumun 5 gündür sürdüğü ve ilk kez 4 hafta önce görüldüğü öğreniliyor. Hastanın sadece anne sütüyle beslendiği ve annenin süt ve sütlü gıda alımını kestiği zaman bebeğin gaitasının düzeldiği belirtiliyor. Annesi iki hafta sonra sütlü kahve tükettiğinde bebeğin tekrar bol mukuslu ve kanlı gaitası olduğu görülüyor. Fizik muayenede vücut sıcaklığı 37,1 °C ve diğer sistem bulgularının normal olduğu saptanıyor.
Bu klinik tabloya yol açan <u>en olası</u> neden aşağıdakilerden hangisidir?

A) Besin alerjisi dışı nedenlerle gastrointestinal kanama
B) Besinlerle ilişkili Tip I hipersensitivite reaksiyonu
C) Besin proteini ilişkili enterokolit sendromu
D) Alerjik proktokolit
E) Enfeksiyöz gastroenterit

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.)

Advers besin reaksiyonları	
BESİN İNTOLERANSI	**BESİN ALERJİSİ**
Konak Faktörleri	**IgE aracılı**
• Enzim eksiklikleri-laktaz (primer ya da sekonder), fruktaz (matürasyonel gecikme) • Gastrointestinal bozukluklar-inflamatuvar barsak hastalığı, irritabl barsak sendromu, • Psikolojik- besin fobileri • İdiyosenkrazik reaksiyonlar-yumuşak içeceklerdeki kafein (hiperaktivite) • Migrenler (nadir)	• Generalize-anafilaktik şok • Respiratuar-akut rinokonjunktivit, bronkospazm (hışıltı) • Gastrointestinal-oral alerji sendromu, gastrointestinal anafilaksi • Kutanöz- ürtiker, anjiyoödem, morbiliform döküntüler ve kızarma
Besin Faktörleri	**Karma IgE ve hücre aracılı**
• Toksinler- histamin (uskumru balığı (scombroid) zehirlenmesi), saksi - toksin (deniz kabukluları) • Enfeksiyöz organizmalar- Escherichia coli, Staphylococcus aureus, Clostridium • Farmakolojik ajanlar- kafein, teobromin (çikolata, çay), triptamin (domates), tiramin (peynir) • Kontamitanlar- ağır metaller, pestisidler, antibiyotikler	• Respiratuar-astım • Gastrointestinal-alerjik eozinofilik özofajit ve gastroenterit • Kutanöz-atopik dermatit
 Advers besin reaksiyonları	**Hücre aracılı (gıda alerjen spesifik T lenfositlerden salınan sitokinlerin etkisi ile oluşur)** • Respiratuar- besin tarafından indüklenen pulmoner hemosideroz (Heiner sendromu) • Gastrointestinal-food protein induced enterokolit, proktokolit ve enteropati sendromu, çöliak hastalığı • Kutanöz-temas dermatiti, dermatitis herpetiformis **Sınıflandırılmamış** • İnek sütü tarafından indüklenen anemi
Nelson Textbook of Pediatrics, 22. edition kaynağından faydalanılmıştır.	

Klinik Bilimler 145. soru
Pediatri Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 398

2. Hücre aracılı reaksiyonlarsa yama testi

Kesin tanı, IgE aracılı reaksiyonlarda 2 hafta, non-I[illegible] ile hastanın düzelmesi sonrasında yapılan çift kör ve mümkünse plasebo kontrollü gıda provakasyon testinin (+) çıkması ile konur.

Klinik Bilimler 145. soru
Pediatri Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 398

1. **Oral alerji sendromu (polen ilişkili gıda alerji sendromu):** Polen alerjisi ve alerjik riniti olan vakalarda görülür. Polen ile çapraz reaksiyon veren gıdanın alınması ile birlikte dudak, boğaz, dil, küçük dil, yumuşak damakta kaşıntı, anjioödem, boğazda daralma hissi oluşur ve kısa sürede geçer. Şeftali, havuç, kiraz, elma ve fındık ile huş ağacı poleni arasında çapraz reaksiyon vardır.
2. **Gıda alerjisi ile ilişkili egzersiz anafilaksisi:** En sık **muz, kivi, buğday ürünü** (wheat ve omega-5-gliadin) veya **karides** alerjisi olan hastalar bu gıdaları yiyip 4-6 saat içinde egzersiz yaparsa görülür. **Aspirin ve NSAİİ'lerin** alımından sonraki 4-6 saat içinde egzersiz yapılırsa da benzer reaksiyonlar gelişebilir.
3. **Lateks alerjisi: Ceviz, muz, kivi, avakado, şeftali, domates, incir ve biber** ile çapraz reaksiyon olabilir ve bu gıdaların alımı ile anafilaksi gelişebilir.

İLGİLİ NOTLAR

Hastadaki semptomlar bir gıdayla ilişkili
Yani bir gıda alınınca oluyor, gıda kesilince geçiyor

Notumuzda da yazmışız, besin hipersensitivitelerinin tanısı bile böyle konulur diye.

Dolayısıyla A ve E şıklarını eleyebiliyoruz. Zaten onlar tabloda yok.

B seçeneğine bakalım:
Besinlerle ilişkili tip 1 hipersensitivite reaksiyonları
Neler var listede?
Anafilaksi, rinokonjonktivit, ürtiker-anjiyoödem vs.
Bunların GİS kanaması yapmayacağı açık.
Alerji notumuzun ilgili kısımlarında zaten genişçe bahsettik
O listede bir hastalık daha var: Oral alerji sendromu
Onu da tablonun altında anlatmışız, o olmadığı da açık.
O zaman B'yi de eledik.

O zaman ya C ya D.
C: Enterokolit, D: proktokolit
Şimdi burada aslında hiçbir referans vermeye gerek yok.
Sonuçta çocukta tek bulgu kanlı gayta.
Proktum tutulduysa, gis'in

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 145

145. Üç aylık kız bebek günde 2-3 kez kanlı ve mukuslu gaita yapması nedeniyle getiriliyor. Öyküsünden bu durumun 5 gündür sürdüğü ve ilk kez 4 hafta önce görüldüğü öğreniliyor. Hastanın sadece anne sütüyle beslendiği ve annenin süt ve sütlü gıda alımını kestiği zaman bebeğin gaitasının düzeldiği belirtiliyor. Annesi iki hafta sonra sütlü kahve tükettiğinde bebeğin tekrar bol mukuslu ve kanlı gaitası olduğu görülüyor. Fizik muayenede vücut sıcaklığı 37,1 °C ve diğer sistem bulgularının normal olduğu saptanıyor.
Bu klinik tabloya yol açan <u>en olası</u> neden aşağıdakilerden hangisidir?

A) Besin alerjisi dışı nedenlerle gastrointestinal kanama
B) Besinlerle ilişkili Tip I hipersensitivite reaksiyonu
C) Besin proteini ilişkili enterokolit sendromu
D) Alerjik proktokolit
E) Enfeksiyöz gastroenterit

Doğru Cevap: D

İşte size sözünü ettiğim enterokolitle ilgili referansımız da burada

Uzun-Segment Hirschsprung Hastalığı

- **Barsak duvarındaki myenterik ve submukozal ganglion hücrelerinin konjenital yokluğu ile karakterizedir.** Vakaların %5'inde aganglionik segment kolonun tamamı ve beraberinde terminal ileumu içerebilir. Uzun-segment Hirschsprung hastalığında dilate ganglionlu proksimal segment, dar, tünel şeklinde hipoganglionik geçiş bölgesi ve kollabe olmuş distal aganglionik bağırsak görülür.

Tanı

- Karın grafilerinde proksimal barsağın gazlı retansiyonu ve hava sıvı seviyeleri görülebilir. Rektumda gaz ve feçes yoktur. **Proksimal kolon ileri derecede genişlemiştir (megakolon).** Rektal çapın sigmoid kolon çapıyla aynı veya daha az olması Hirschsprung hastalığını destekler.
- **Baryumlu grafide klasik bulgular:** Normal dilate proksimal kolon, dar ve distal aganglionik segment ve aralarında keskin sınırlı ve dar geçiş bölgesinin görülmesidir.
- **Hirschsprung hastalığının tanısında "altın standart" rektal biyopsidir.** Biyopside asetilkolinesteraz pozitif calretinin negatif boyanan hipertrofiye olmuş sinir demetleri varken, ganglion hücrelerinin yokluğu tanı koydurucudur.
- Normal sağlıklı insanlarda **rektal distansiyon**, anal sfinkterin gevşemesine neden olurken, Hirschsprung hastalığında, anorektal manometri yöntemiyle, bir balonla rektum distansiyonu oluşturulduğunda internal anal sfinkterin gevşemediği görülür. Bu teste normal yanıt alınması büyük oranda Hirschsprung hastalığı tanısını ekarte ettirir. Rektal manometrenin sensivitesi ve spesifitesi %90'nın üzerindedir.

Tedavi

Klinik Bilimler 145. soru
Pediatri Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 138

gelişir. **Enterokolit, vakaların 1/3'ünde gelişir** ve ateş, kanlı gayta ve abdominal distansiyon ile karakterizedir. **Ölüme en sık neden olan komplikasyon enterokolittir.**

Fonksiyonel konstipasyon ile Hirschprung hastalığı ayırıcı tanısı

Belirti ve semptomlar	Hirschsprung Hastalığı	Fonksiyonel Konstipasyon
Öykü		
Konstipasyonun başlama zamanı	Doğumda	2 yaşından sonra
Enkopresis	Çok nadir	Sık
Büyüme geriliği	Olabilir	Nadir
Enterekolit	Olabilir	Beklenmez
Zorla bağırsağı çalıştırabilme	Olmaz	Genellikle olur
Dışkılama sıklığı	Nadir	Sık
Geniş kalibreli dışkılama	Nadir	Sık
Muayene		
Abdominal distansiyon	Sık	Nadir
Kilo alamama	Sık	Nadir
Rektum	Boş	Dışkı ile dolu
Rektal muayene	Patlayıcı tarzda dışkılama	Dışkı palpasyonu
Malnutrisyon	Olabilir	Olmaz
Tanısal testler		
Baryumlu grafi	Rektum dar, geçiş zonu var (>24 saat hala kontrast madde olması)	Dilate, geçiş zonu yok
Anorektal manomete	İnternal anal sfinkter relaksasyonu yok	Var
Rektal biyopsi	Ganglion yok, ACE boyası artmış	Ganglion var, Normal

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 146

146. On sekiz aylık erkek hasta 3 gündür devam eden ateş ve öksürük şikâyetleriyle gelişen ani soluklaşma nedeniyle çocuk acil servisine getiriliyor. Öz ve soy geçmişinde özellik saptanmayan hastanın fizik muayenesinde vücut sıcaklığı 39,5 °C, nabzı 148/dakika ve solunum sayısı 40/dakika olarak tespit ediliyor. Genel durumu orta, hâlsiz, uykuya meyilli, soluk görünümde olan hastanın tonsillerinin hiperemik ve hipertrofik görünümde olduğu saptanıyor. Dalak orta hatta kot altı 3 cm palpe ediliyor. Laboratuvar incelemelerinde hemoglobin 4,5 g/dL, hematokrit % 14,6, MCV 106 fL, RDW%26, lökosit 13.000/mm^3, trombosit 155.000/mm^3 bulunuyor. Periferik kan yaymasında sferositleri görülen hastanın direkt Coombs testi pozitif ve immünoglobulin G tipinde antikor saptanıyor.
Bu hasta için <u>en olası</u> tanı ve tedavi eşleştirmesi aşağıdakilerin hangisinde birlikte verilmiştir?

A) Otoimmün hemolitik anemi (sıcak tip) - Steroid
B) Otoimmün hemolitik anemi (soğuk tip) - Steroid
C) Herediter sferositoz - İmmünoglobulin
D) Evans sendromu - Siklofosfamid
E) Miyelofibrozis - JAK2 inhibitörü

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.)

Orak hücre anemisi taşıyıcılığı;

HbS'in heterozigot taşıyıcılığı söz konusudur. Benign klinik seyirlidir. HbA>HbS olduğundan anemi ve ağrılı krizler oluşmaz ama **ciddi hipoksi vazooklüzif fenomen oluşmasına neden olur.** Bu nedenle taşıyıcıların hipoksik koşullara maruz kalması önlenmelidir. Heterozigot orak hücre geni taşıyıcıları falciparum sıtmasına dirençlidir.

Orak hücreli anemi hastalarında tüm muhtemel böbrek patolojileri taşıyıcı olanlara göre daha fazladır tek istisnası renal medüller karsinom riskindeki artıştır. Renal medüller karsinom riski taşıyıcılarda daha yüksektir.

Orak hücreli sendromların karşılaştırılması

Genotip	Klinik Durum	HbA	HbS	HbA2	HbF	HbC	Diğer Bulgular
SA	Orak hücre taşıyıcı	55-60	40-45	2-3	---	---	Sıklıkla asemptomatik
SS	Orak hücreli anemi	0	85-95	2-3	5-15	---	Klinik olarak ağır anemi; HBF dağılımı heterojen
S-b°talassemi	Orak hücre-beta°talessemi	0	70-85	3-5	10-20	---	Orta derecede ağır anemi; %50'sinde splenomegali; yayma: Hipokrom, mikrositik anemi
S- b+talassemi	Orak hücre-beta+talessemi	10-20	60-75	3-5	10-20		HbF dağılımı heterojen, hafif mikrositik anemi
SC	Hb SC hastalığı	0	45-50	---	---	45-50	Orta derecede ağır anemi; splenomegali; hedef hücreler
S-KPFH	Orak-kalıtsal süregen HbF	0	70-80	1-2	20-30	---	Asemptomatik; HbF dağılımı uniform

P.falciparum'a direnç sağlayan durumlar

1- Herediter sferositoz
2- Herediter eliptositoz
3- G6PD eksikliği
4- Pirüvat kinaz eksikliği
5- Orak hücreli anemi trait
6- HbF fazlalığı
7- Alfa talasemi
8- HbC hastalığı, Hb SC hastalığı
Orak hücreli anemi trait + Alfa talasemi birlikteliği: DİRENÇ YOK

Klinik Bilimler 146. soru
Pediatri Ders Notu 3. Fasikül Sayfa 519

1) Otoimmün hemolitik anemiler

- Eritrosit antijenlerine karşı oluşan antikorlarla (en sık IgG1) kaplı eritrositlerin dalak ve karaciğer makrofajları tarafından yabancı madde olarak algılanmaları ve tutunmaları sonucu ortaya çıkar.
- Hastalığın esansiyel tipik özellikleri:
  - **Solukluk, halsizlik, sarılık**
  - **Sıklıkla splenomegali**
  - **Coombs testi (direk veya komplemanla) pozitifliği**
  - **Retikülositoz, sferositoz (Soğuk antikorlu tipde sferositoz beklenmez).**
- Hemoliz şiddetlidir. Hemoglobin düzeyi çok düşük olabilir ve splenomegali vardır.
- **Periferik yaymada;** sferositler, polikromazi ve makrositler vardır, osmotik frajilite artmıştır ve otohemoliz sferositoz ile ilişkilidir.

Soğuk aglütinin hastalığında, vücut sıcaklığında IgM eritrosit yüzeyine bağlı değil iken, kanın merkezden daha soğuk periferik ve akral bölgelere doğru akımı sırasında sıcaklığın 31°C altına düştüğü birkaç saniye boyunca IgM molekülü komplemanı eritrosit yüzeyinde fikse eder.

Paroksimal soğuk hemoglobinürisinde soğuk ile ilişkili bulgular (kol bacak ağrısı, soğuk ürtikeri, raynoud fenomeni, periferik gangrenler) görülür.

İLGİLİ NOTLAR

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

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 146

146. On sekiz aylık erkek hasta 3 gündür devam eden ateş ve öksürük şikâyetleriyle gelişen ani soluklaşma nedeniyle çocuk acil servisine getiriliyor. Öz ve soy geçmişinde özellik saptanmayan hastanın fizik muayenesinde vücut sıcaklığı 39,5 °C, nabzı 148/dakika ve solunum sayısı 40/dakika olarak tespit ediliyor. Genel durumu orta, hâlsiz, uykuya meyilli, soluk görünümde olan hastanın tonsillerinin hiperemik ve hipertrofik görünümde olduğu saptanıyor. Dalak orta hatta kot altı 3 cm palpe ediliyor. Laboratuvar incelemelerinde hemoglobin 4,5 g/dL, hematokrit % 14,6, MCV 106 fL, RDW%26, lökosit 13.000/mm^3, trombosit 155.000/mm^3 bulunuyor. Periferik kan yaymasında sferositleri görülen hastanın direkt Coombs testi pozitif ve immünoglobulin G tipinde antikor saptanıyor.
Bu hasta için <u>en olası</u> tanı ve tedavi eşleştirmesi aşağıdakilerin hangisinde birlikte verilmiştir?

A) Otoimmün hemolitik anemi (sıcak tip) - Steroid
B) Otoimmün hemolitik anemi (soğuk tip) - Steroid
C) Herediter sferositoz - İmmünoglobulin
D) Evans sendromu - Siklofosfamid
E) Miyelofibrozis - JAK2 inhibitörü

Doğru Cevap: A

Klinik Bilimler 146. soru
Pediatri Ders Notu 3. Fasikül Sayfa 520

	Sıcak Antikor (%90)	Soğuk Antikor (Soğuk Aglütinin)	Paroksismal soğuk hemoglobinürisi
Antikor tipi	IgG nadiren IgM, IgA	IgM	IgG (Donatch-Londsteiner)
Antijen spesifitesi	Hepsine karşı olabilir (Genellikle Rh antijenlerine karşı)	I/i antijenleri I: Mikoplazma i:EBV	"p" antijeni
Kompleman aktive etme gücü	Düşük	Yüksek	Yüksek
Maksimum aktivite için sıcaklık	+37°C	+4 C (invitro) İn vivo:soğuk bölgelerden geçiş	+4 C (invitro) İn vivo:soğuk bölgelerden geçiş
Hemoliz oluşum yeri	Dalak, nadiren IV	Karaciğer, esas IV	IV
Direk Coombs	(+)	(-)	(-)
C3 ile coombs testi	(+) veya (-)	(+)	++
Soğuk aglütinin titresi	(-)	1/10.000 > titrede (+)	(-)
Tedavide			Spontan düzelir
Kortikosteroid	**Etkin**	Az etkin	(-)
İVİG	**Etkin**	Az etkin	(-)
Splenektomi	**Etkin**	Etkin değil	(-)
Plazmaferez	Az etkin (Ritüksimab ile beraber)	**Etkin (Ritüksimab ile)**	(-)
Yol açan hastalıklar	İnfeksiyonlar, SLE, lenfoma, ülseratif kolit, ilaçlar (alfa metil dopa)	Mikoplazma, EBV	Viral infeksiyonlar (en sık), soğuk, sfiliz
Prognoz	Kronikleşebilir. Tekrarlayabilir	Genellikle akut (<3 ay), prognozu iyi	Akut, kendi kendini sınırlar, Tekrarlamaz

Evans Sendromu: Hemolitik anemi, nötropeni ve immun trombositopenik purpura (En az ikisi bulunmalıdır.)

2) Nonimmün edinsel hemolitik anemi (mikroanjiopatik hemolitik anemi)

Eritrositlerin **mekanik travma, vasküler inflamasyon veya termal hasar (yanık)** sonucu parçalanması sonucu oluşur. Vasküler inflamasyonda vasküler yatakta fibrin depolanması oluşur ve bu fibrin ağına takılan eritrosit ve trombositler yıkılır.

Periferik yaymada bol miktarda akantosit, şistosit ve sferosit görülür.

Mikroanjiopatik hemolitik anemi görülen durumlar:

- Hemolitik Üremik Sendrom (HÜS)
- Trombotik Trombositopenik Purpura (TTP)
- Dissemine intravasküler Koagülopati (DIK)
- Dev hemanjiom
- Yanık (Termal hasar)
- Malignensi (AML M3, nöroblastom, rabdomyosarkoma)
- Protez kalp kapakçığı
- Malign hipertansiyon
- Aort koarktasyonu
- Subakut bakteriyel endokardit
- HELLP sendromu

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

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 146

146. On sekiz aylık erkek hasta 3 gündür devam eden ateş ve öksürük şikâyetleriyle gelişen ani soluklaşma nedeniyle çocuk acil servisine getiriliyor. Öz ve soy geçmişinde özellik saptanmayan hastanın fizik muayenesinde vücut sıcaklığı 39,5 °C, nabzı 148/dakika ve solunum sayısı 40/dakika olarak tespit ediliyor. Genel durumu orta, hâlsiz, uykuya meyilli, soluk görünümde olan hastanın tonsillerinin hiperemik ve hipertrofik görünümde olduğu saptanıyor. Dalak orta hatta kot altı 3 cm palpe ediliyor. Laboratuvar incelemelerinde hemoglobin 4,5 g/dL, hematokrit % 14,6, MCV 106 fL, RDW%26, lökosit 13.000/mm^3, trombosit 155.000/mm^3 bulunuyor. Periferik kan yaymasında sferositleri görülen hastanın direkt Coombs testi pozitif ve immünoglobulin G tipinde antikor saptanıyor.
Bu hasta için <u>en olası</u> tanı ve tedavi eşleştirmesi aşağıdakilerin hangisinde birlikte verilmiştir?

A) Otoimmün hemolitik anemi (sıcak tip) - Steroid
B) Otoimmün hemolitik anemi (soğuk tip) - Steroid
C) Herediter sferositoz - İmmünoglobulin
D) Evans sendromu - Siklofosfamid
E) Miyelofibrozis - JAK2 inhibitörü

Doğru Cevap: A

22 Klinik Bilimler 146. soru
Dahiliye Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 022

Sıcak Tip Otoimmün Hemolitik Anemi

- **Patofizyoloji**
  - ✓ Sıklıkla eritrosit **Rh antijenlerine karşı gelişen IgG** türü antikorlarla karakterizedir. Ayrıca **Band 3** ve **glikoforin A** antijenlerine karşı da antikor gelişebilir
  - ✓ Bu antikorlar en iyi **37°C'de aktive olduklarından** sıcak tip immün hemolitik anemi olarak adlandırılır.
  - ✓ Antikorlarla kaplı eritrositler **dalakta** sekestre edilir, **ekstravasküler hemoliz olur.**
- **Etiyoloji**
  - ✓ **İdiopatik (primer)**
  - ✓ **Sekonder**
    - ➢ **KLL** ve diğer lenfoproliferatif hastalıklar (lenfoma)
    - ➢ **SLE,** kronik inflamatuvar hastalıklar (İBH)
    - ➢ **HIV,** HCV, EBV, Parvovirüs B19 ve Babesia enfeksiyonu
    - ➢ İlaçlar: **penisilinler, sefalosporinler, alfa metil dopa** vb
- **Klinik ve Laboratuar**
  - ✓ Ani/Akut gelişen **anemi, sarılık** ve **splenomegali** ile başvuru sıktır.
  - ✓ **Ekstravasküler hemolitik anemi** bulguları görülür.
  - ✓ Periferik yaymada **sferositler** görülebilir.

Evans sendromu = Otoimmün hemolitik anemi + Otoimmün trombositopeni birlikte olmasıdır.
Evans sendromu yapan iki önemli hastalık: **KLL** ve **SLE**'dir.
Özellikle çocuklarda CVID başta olmak üzere immünite bozukluğunu gösterebilir

- **Tanı**
  - ✓ **Direkt coombs testi** en önemli tanı testidir **(Antiglobulin testi).**

Coombs Testleri

- **Direkt Coombs testi:** Eritrosit membranına bağlı antikorları gösterir.
  - ✓ Hastanın eritrositleri, **Coombs serumuna** (insan antikorlarının Fc kısmını tanıyan **anti IgG** içerir) koyulur.
  - ✓ Eğer **aglütinasyon** gelişirse, eritrosit üzerinde antikor var demektir (direkt Coombs testi **pozitif**)
  - ✓ Ancak **IgM'nin Fc kısmı olmadığından** soğuk tip OİHA tanısı için **anti C3b antikor** kullanılmalıdır.
- **İndirekt Coombs testi:** Serumda bulunan antikorları gösterir.

- **Tedavi**
  - ✓ Tedavide öncelikle **steroid** tercih edilir.
  - ✓ **Ritüksimab** steroid ile birlikte birinci sıra tedavi seçeneği olarak kullanılmaktadır. Medikal tedavi yanıtsızlığında **splenektomi** önerilir.
  - ✓ Diğer ilaçlar: **IV immünglobulin, danazol vb.**
  - ✓ Ağır ve ciddi hemoliz varsa kan nakli yapılabilir, ancak zorunlu kalmadıkça **kan transfüzyonu yapılmamalıdır.** Cross uyumsuzluğuna sık rastlanılır. Verilen eritrositler de hızla immünize olup yıkılır.

Soğuk Tip Otoimmün Hemolitik Anemi (Soğuk aglütinin hastalığı)

- **Patofizyoloji**
  - ✓ Sıklıkla eritrosit **İ antijenlerine karşı gelişen IgM** türü antikorlarla karakterizedir.
  - ✓ Bu antikorlar en iyi **4-30°C'de aktive olduklarından** soğuk tip immün hemolitik anemi olarak adlandırılır.
  - ✓ Antikorlarla kaplı eritrositler **kompleman** ile yıkılır, ağırlıklı olarak **intravasküler hemoliz** görülür. (Bu eritrositler, KC makrofajları tarafından da tutulabilir).

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 146

146. On sekiz aylık erkek hasta 3 gündür devam eden ateş ve öksürük şikâyetleriyle gelişen ani soluklaşma nedeniyle çocuk acil servisine getiriliyor. Öz ve soy geçmişinde özellik saptanmayan hastanın fizik muayenesinde vücut sıcaklığı 39,5 °C, nabzı 148/dakika ve solunum sayısı 40/dakika olarak tespit ediliyor. Genel durumu orta, hâlsiz, uykuya meyilli, soluk görünümde olan hastanın tonsillerinin hiperemik ve hipertrofik görünümde olduğu saptanıyor. Dalak orta hatta kot altı 3 cm palpe ediliyor. Laboratuvar incelemelerinde hemoglobin 4,5 g/dL, hematokrit % 14,6, MCV 106 fL, RDW%26, lökosit 13.000/mm^3, trombosit 155.000/mm^3 bulunuyor. Periferik kan yaymasında sferositleri görülen hastanın direkt Coombs testi pozitif ve immünoglobulin G tipinde antikor saptanıyor.
Bu hasta için <u>en olası</u> tanı ve tedavi eşleştirmesi aşağıdakilerin hangisinde birlikte verilmiştir?

A) Otoimmün hemolitik anemi (sıcak tip) - Steroid
B) Otoimmün hemolitik anemi (soğuk tip) - Steroid
C) Herediter sferositoz - İmmünoglobulin
D) Evans sendromu - Siklofosfamid
E) Miyelofibrozis - JAK2 inhibitörü

Doğru Cevap:A

Paroksismal Noktürnal Hemoglobinüri (PNH) (Marchiafava-Micheli Sendromu)

- **Glikozil fosfatidil inositol genindeki kazanılmış mutasyon** sonucu, hücrelerin **komplemana artmış duyarlılığı** nedeniyle kronik intravasküler hemoliz gelişimi ile karakterize nadir bir hastalıktır.
- Hemoliz genetik temelli olmayan bir membran proteini defektinden **(CD55, CD59 ve C8 bağlıyan protein)** kaynaklanır.
- Aynı membran proteini trombositler ve granülositlerde de bulunduğundan bunların fonksiyonları da bozuktur. Sonuçta hastalarda hemolize ek olarak enfeksiyon ve tromboza (özellikle portal, serebral ve hepatik venlerde) predispozisyon vardır.
- Olguların %25'inde izlenen intravasküler hemoliz paroksismal ve noktürnaldir.

Klinik Bilimler 146. soru
Patoloji Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 151

Immün-hemolitik Anemiler

- Bu hastalıklarda hemolizin nedeni anti-eritrosit antikorlarının ortaya çıkmasıdır. Majör tanı kriteri, Coomb's antiglobülin testidir, bu test eritrositlerin yüzeyindeki antikorları saptar.

Sıcak Antikor Tipi Hemolitik Anemiler

- **En sık izlenen** immünohemolitik anemilerdir. 37 derecede aktiflenen **IgG antikorlar** sebep olur.
- Çoğu idiopatiktir (primer). SLE gibi hastalıklarla ve ilaçlarla da olur. IgG ile opsoninlenen eritrositler sferositleşip dalakta makrofajlarca fagosite edilir (splenomegali). Kompleman aktivasyonu yoktur.

Soğuk Aglutinin Tipi Hemolitik Anemiler

- **Etkili antikor IgM'dir.** Bu antikorlar 30°C'den düşük ısıda komplemanı fikse ederler (vücudun soğuk, periferik kısımlarında olabilir). Bunun iki türlü sonucu olabilir:
  - **İntravasküler hemoliz:** Kompleman fiksasyonu ile değişik şiddetlerde hemolitik anemi ve eritrosit kümeleri ile vasküler obstrüksiyonlar gelişir, sonuçta soğuk vücut parçalarında solukluk ve siyanoz, ve Raynaud fenomeni izlenir.
  - **Ekstravasküler hemoliz:** Daha sıktır. Aslında kompleman da 37 derecede aktive olan bir kompleks olduğundan bu hastalarda hemoliz olmadan sıcak bölgelere giden kompleman kaplı eritrositler, bu ısıda IgM'nin ayrılması ile sadece C3'le (opsonindir) örtülü kalırlar ve fagosite edilirler.
- **Akut tablo:** Mycoplasma enfeksiyonları ve enfeksiyöz mononükleozda izlenir.
- **Kronik tablo:** İdiopatik olarak ya da lenfoproliferatif hastalıklarda görülür

Eritrositlerin Travması Sonucu Gelişen Hemolitik Anemiler

- Protez kalp kapaklarında, mikroanjiyopatik hemolitik anemi tablosunda eritrositlerin mekanik hasarı sonucu, intravasküler hemoliz ile parçalanmasını tanımlar.
- Periferik kan smearleri incelendiğinde parçalanmış eritrosit fragmanları (şistositler) görülür.

Hipersplenizm

- Splenomegali ile karakterize, dalakta büyüme sonucu, filtrasyon ve fagositoz fonksiyonları artmıştır. Hastalarda sıklıkla anemiye ek olarak lökopeni ve trombositopeni de bulunur.

Eritropoezde Azalmaya Bağlı Anemiler

Megaloblastik Anemiler

- Sıklıkla **vitamin B12** ve **folat eksikliği** nedeni ile gerçekleşir. Nükleer matürasyon defekti sonucu anormal boyutta büyük eritiroid prekürsörler (megaloblastlar), anormal granülopoez ve bunun bulguları dev metamiyelositler ve hipersegmente nötrofiller ile karakterizedir. **Normalde nötrofillerde 3-4 segment bulunur. Yüz nötrofilde 1 tane 6 segmentli veya 5 ve daha fazla 5 segmentli nötrofil görülmesi hipersegmentasyon olarak tanımlanır.**
- İneffektif eritropoez (kemik iliğinde megaloblastların ölmesi) kompansatuvar megaloblastik hiperplazi ile beraberdir. Belirgin anizositoz (eritrositler arası boyut farklılığı) ve anormal büyük ve oval eritrositlerin (makro-ovalosit) bulunuşu anormal eritropoezin bulgusudur.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 147

147. Makrozomik doğum ve postnatal hipoglisemi öyküsü olan 2 yaşındaki kız çocuğun yaşına göre boy ve ağırlığı 97. persentilin üzerinde saptanıyor. Makroglossi, kulak sayvanında çentik ve yüzünde nevus flammeus tespit ediliyor.
Bu hastanın aşağıdaki hangi tümör açısından periyodik tarama ile izlenmesi <u>en uygundur</u>?

A) Retinoblastom
B) Ewing sarkomu
C) Optik gliom
D) Wilms tümörü
E) Medülloblastom

Doğru Cevap: D

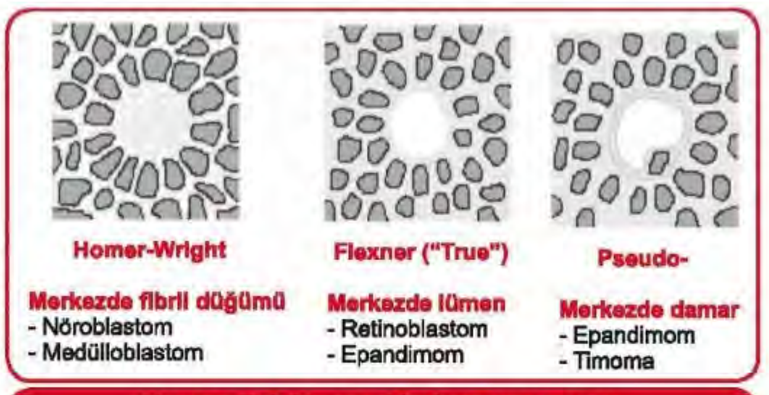
DERS NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

(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

Tanı:

- Abdomene yerleşimli tümörlerin tanısında **tomografi,** ultrasonografi, MRI yöntemleri görüntülemede kullanılır.
- **Radyografide, tümörde kalsifikasyon ve kanama görülebilir. Bu durum Wilms tümörü ile ayırıcı tanıda önemlidir.**
- Meta-iyodobenzilguanidin (MIBG) sintigrafisi, tanıda ve hastalığın yayılımını değerlendirmede kullanılır.
- Evrelemenin doğru yapılabilmesi için kemik iliği aspirasyonu yapılmalıdır. **Kemik iliğinde rozet formasyonu (Homer-Wright rozetleri)** vardır.
- **Tanı: iki şekilde konabilir:**
  1. Biyopsi
  2. İdrarda **VMA/ HVA yüksekliği** ve kemik iliğinde rozet formasyonu saptanması (İdrarda Vanilmandelik asit tayini için 3 günlük özel diyeti takiben idrarı asit halde tutmak için (pH;1-5 arası) idrar Hidroklorik asit veya asetik asit içeren bir kaba toplanmalıdır.)



Homer-Wright rozetleri ve ayırıcı tanı

Tedavi:

18 ayın altında Evre MS olup kötü prognostik faktörü olmayan, kliniği rahat çocuklar tedavisiz izlenebilir. Kendi kendine regrese olabilir.

Tedavide risk grubuna göre cerrahi, kemoterapi, gerekirse radyoterapi uygulanmaktadır. Düşük risk grubu hastalar: L1 ve L2 için sadece cerrahi yeterlidir.

Yüksek riskli olgularda yüksek doz kemoterapi ve kök hücre transplantasyonunu takiben **13-cis retinoik asit** ber **antigangliozid GD2** monoklonal antikor **Dinutiksimab**

Klinik Bilimler 147. soru
Pediatri Ders Notu 3. Fasikül Sayfa 549

WILMS' TÜMÖRÜ (NEFROBLASTOM)

- **Çocuklarda böbreğin en sık görülen tümörüdür.** En sık 2-5 yaşlar arası görülür.
- Çoğu olgu sporadiktir. Ailesel Wilms tümörü, otozomal dominant geçişli olup, bilateral olma özelliği fazladır veya diğer böbrekte sonradan tümör gelişebilir (metakronöz Wilms tümörü).

WILMS' tümörü ile ilişkili sendromlar

Sendrom	Klinik özellikler	Genetik özellikler

Klinik Bilimler 147. soru
Pediatri Ders Notu 3. Fasikül Sayfa 549

Beckwith-Wiedeman	Organomegali, makroglossi, omfalosel, hemihipertrofi	11p15 delesyonu (WT2 geni)
CLOVES	Lenfatik-Venöz-Kapiller malformasyonlar, Ekstremitelerde lipomatöz hipertrofiler	
Simpson-Golabi	Aşırı büyüme sendromu ve konjenital kalp hastalığı	
Familyal Wilms tümörü	Familyal plöropulmoner blastoma, Böbreğin malign rabdoid tümörü	DİCER-1 gen mutasyonu
Anaplastik Wilms tümörü	Çok kötü prognoz	p53 mutasyonu
Diğer: Li Fraumeni sendromu, Bloom sendromu, Fankoni anemisi, Sotos sendromu, Trizomi 18, Perlman sendromu		

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 147

147. Makrozomik doğum ve postnatal hipoglisemi öyküsü olan 2 yaşındaki kız çocuğun yaşına göre boy ve ağırlığı 97. persentilin üzerinde saptanıyor. Makroglossi, kulak sayvanında çentik ve yüzünde nevus flammeus tespit ediliyor.
Bu hastanın aşağıdaki hangi tümör açısından periyodik tarama ile izlenmesi <u>en uygundur</u>?

A) Retinoblastom
B) Ewing sarkomu
C) Optik gliom
D) Wilms tümörü
E) Medülloblastom

Doğru Cevap: D

Vakada tariflenen hastanın tanısı Beckwith wiedeman 'dır. Beckwith wiedeman'da da wilms tümörü görüldüğü Notumuzda net olarak yazıyor :)
Tanı koymak için gerekli materyallerin tamamı da notumuzda mevcut :)

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 147. 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 147

147. Makrozomik doğum ve postnatal hipoglisemi öyküsü olan 2 yaşındaki kız çocuğun yaşına göre boy ve ağırlığı 97. persentilin üzerinde saptanıyor. Makroglossi, kulak sayvanında çentik ve yüzünde nevus flammeus tespit ediliyor.
Bu hastanın aşağıdaki hangi tümör açısından periyodik tarama ile izlenmesi <u>en uygundur</u>?

A) Retinoblastom
B) Ewing sarkomu
C) Optik gliom
D) Wilms tümörü
E) Medülloblastom

Doğru Cevap: D

Retinoblastom

- Çocukluk çağının **en sık malign göz tümörüdür**.
- Doğumda var olabilir.
- Herediter olanlar sıklıkla multifokal ve bilateraldir. **(En sık bilateral olan ve ailevi geçen tümördür)**
- Kendiliğinden regrese olabilir.
- İkincil tümörlerle birliktelik gösterebilir **(osteosarkom gibi)**
- Sporadik olan olgularda tümör %90 tek taraflı ve unifokaldir.
- Hastalar genelde 2 yaş civarında göz ağrısı, hassasiyet, kötü görme, strabismus ve pupillada beyaz renk **(lökokori)** ile doktora gelirler.
- Histolojide küçük mavi yuvarlak hücreler ve tanı koydurucu gerçek rozetler **(Flexner- Wintersteiner)** görülür.
- **Flexner-Wintersteiner rozetleri;** boş lümen etrafında dizilmiş kısa kolumnar veya kübik hücre kümelerinden oluşur. (Nöroblastomun psödorozetinde ortada lümen yoktur).
- **En sık uzak metastaz yerleri:** Santral sinir sitemi, kafatası, distal kemik ve lenf nodlarıdır.
- **Retinositom** ya da **retinom** denen retinoblastom öncülü şeklinde görülen retinoblastom varyantları tanımlanmıştır.

Çocukta en sık görülen orbita tümörü hemanjiyom, malign orbita tümörü ise rabdomiyosarkomdur.

Wilms tümörü (Nefroblastom)

- **Çocukluk çağının en sık primer renal tümörüdür**. Sıklıkla 2-5 yaş arası tanı alır.
- **Bazı sendromlara eşlik edebilir:**
  - **WAGR:** 11p13 delesyonu vardır. %33 oranında Wilms tümörü gelişir. **WT-1 geni** bozuktur. Wilms tümörü, **aniridi,** genital anomaliler, mental retardasyon. **Anirididen sorumu gen PAX6 gen delesyonudur.** PAX6 geni delesyona uğrarsa ancak WT-1 geni sağlam ise Wilms tümörü gelişmez.
  - **Denys-Drash sendromu: %90 oranında Wilms tümörü gelişir. Yani Wilms tümörünün sıklığının**

Klinik Bilimler 147. soru
Patoloji Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 085

  - **Beckwith-Wiedeman sendromu:** Organomegali, makroglossi, hemihipertrofi, omfalosel ve adrenal korkeste anormal büyük hücreler (adrenositomegali) ile karakterizedir. Bu sendrom, **WT-2** lokusunda (11p55.5) bulunan IGF-2 geninde imprinting anomalilerinden kaynaklanmaktadır. Wilms tümörüne ek olarak hepatoblastom, pankreatoblastom, adrenokortikal tümörler ve rabdomiyosarkom gelişebilir.
  - **Nefroblastomatozis:** Nefrojenik artıklar Wilms tümörü için predispozan kabul edilir. Unilateral tümörlerde %25-40, bilateral tümörlerde %100 rastlanır.
- WT1 ve B-catenin gen mutasyonlarının Wilms tümörüne yol açtığı gösterilmiştir.
- Hastalarda sıklıkla batında palpabl kitle, hematüri, ateş, anoreksi, bulantı ve kusma izlenir. Tümörün neden olduğu renal iskemi sonucu, hipertansiyon gelişebilir. Wilms tümörü sıklıkla yumuşak, büyük (kistik ya da solid olabilir), iyi sınırlı görünümde renal kitlelerdir.
- **Karakteristik olarak trifazik histolojik özellik gösterir.**
  1- Blastem
  2- İmmatür stroma
  3- Tübüller

Mavi yuvarlak hücreli (blastömatöz) paternin yanı sıra epitelyal ve stromal diferansiyasyon eğilimi var.

- Blastemden zengin tümörler sıklıkla yüksek derecelidir. Epitelyal alandan zengin Wilms tümörleri sıklıkla düşük derecelidir. Tümör içinde heterolog elemanlar izlenebilir. Histolojik olarak olguların yaklaşık %5 inde görülen **anaplazi kötü prognoz ile beraberdir**. Anaplazi kazanılmış **TP53** mutasyonu ile ilişkilidir ve kemoterapide dirence neden olabilir.
- En sık metastaz bölgesel lenf nodlarına, diğer böbreğe ve akciğeredir.
- Wilms tümörlü hastalara uzun sürvi sağlandıktan sonra kemik ve yumuşak doku sarkomları, lösemi ve lenfomalar, beyin tümörleri ve genitoüriner tümörler gibi sekonder tümörlerin çıkma olasılığı artmıştır.

- *Wilms uzak metastazını en sık akciğere metastaz yapar.*
- *Orta hattı geçmez ve yüzeyi düzenlidir, kalsifikasyon göstermez.*

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 148

148.Aşağıdakilerden hangisi çocuklarda akut piyelonefritin en sık bakteriyel etkenidir?

A) Klebsiella spp.
B) Escherichia coli
C) Proteus mirabilis
D) Pseudomonas aeruginosa
E) Staphylococcus saprophyticus

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.)

Şeker:

Normalde idrarda şeker bulunmaz. **İdrar stick'i, glukoz için spesifiktir. Karbonhidrat metabolizma hastalıklarında, diğer redüktan maddeleri tespit için Benedict solüsyonu kullanılır.**

Bilirubin:

Normalde idrarda bilirubin bulunmaz. Varsa konjuge formdadır. İntra/ekstra hepatik biliyer obstrüksiyonu ve hepatik inflamasyonu düşündürür.

Mikroskopi:

İdrar sedimentinin her sahada 5'den az eritrosit içermesi normal, 5-10 arası eritrosit içermesi mikroskopik hematüri, 50'nin üzeri eritrosit içermesi makroskopik hematüridir.

Silendirler:

- **Hiyalen silendir:** Tamm-Horsfall proteininden oluşur. Ateşli hastalıklarda, nefrotik sendrom ve dehidratasyonda görülür. Çocuklarda en sık görülen silendirlerdir.
- **Lökosit silendirler:** Akut piyelonefrit, interstisyel nefrit
- **Kahverengi veya çamur rengi granüler silendirler:** Akut tübüler nekroz
- **Balmumu silendirler:** Spesifik bir hastalığı göstermez. Ama mutlaka bir böbrek hastalığını göstermesi bakımından önemlidir.
- **Eritrosit silendirler:** Akut glomerülonefrit
- **Yağ silendirleri:** Nefrotik sendrom

ÜRİNER SİSTEM ENFEKSİYONLARI (İYE)

GENEL BİLGİLER

- İdrar yolu enfeksiyonları (İYE), kızların %1-3'ünde erkeklerin %1'inde görülen bir tablodur. Yenidoğan döneminde

Klinik Bilimler 148. soru
Pediatri Ders Notu 3. Fasikül Sayfa 559

- **İdrar yolu enfeksiyonlarının en sık nedeni, tüm yaşlarda, %75-90 oranında E. coli bakterisidir.** Klebsiella, Proteus ve Staphylococcus saprophyticus diğer bakteriyel nedenlerdir.
- Bir yaşından büyük erkek çocuklarında **Proteus mirabilis** sıklığı E.coli'ye yakın bulunmuştur.

Patogenez:

- Yenidoğan döneminde bakteriler idrar yollarına **en sık hematojen** yolla ulaşır. Bu nedenle sepsis kabul edilir. Diğer dönemlerde **asendan yolla** ulaşır.

Üriner Sistem Enfeksiyonunu Kolaylaştırıcı Faktörler:

- Kız cinsiyet, sünnetsiz erkek çocukları
- Vezikoüreteral reflü (sistit değil piyelonefrit riskini arttırır)
- İntrarenal yaralanma yapan olaylar
- Ürolitiazis: Taş oluşumu, böbrekte yabancı cisim reaksiyonu oluşturur ve enfeksiyonun ilerlemesini kolaylaştırır.
- Üreteral kateterizasyon
- Obstrüktif üropati
- Ağır konstipasyon
- Kıl kurdu enfestasyonu
- Periyodik ve düzenli idrar yapmama (işeme disfonksiyonu); sıkı alt giysiler
- Mesanenin aşırı dilatasyonu (nörojen mesane)
- P fimbriya taşıyan E. coli, daha kolay infeksiyon yapar (sistite göre daha çok piyolenefrit yaparlar)
- Erken seksüel aktivite ve gebelik
- Labial yapışıklık

İLGİLİ NOTLAR

Biz susalım referans konuşsun..

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 148

148.Aşağıdakilerden hangisi çocuklarda akut piyelonefritin <u>en sık</u> bakteriyel etkenidir?

A) Klebsiella spp.
B) Escherichia coli
C) Proteus mirabilis
D) Pseudomonas aeruginosa
E) Staphylococcus saprophyticus

Doğru Cevap:B

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 148. soru
Patoloji Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 245

on, immün reaksiyonlar nedeni ile).

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. İntranükleer 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.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 148

148.Aşağıdakilerden hangisi çocuklarda akut piyelonefritin <u>en sık</u> bakteriyel etkenidir?

A) Klebsiella spp.
B) Escherichia coli
C) Proteus mirabilis
D) Pseudomonas aeruginosa
E) Staphylococcus saprophyticus

Doğru Cevap:B

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** sınfı 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.

- 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.

Klinik Bilimler 148. soru
Mikrobiyoloji Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 080

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.
- **Yenidoğan menenjiti** ve sepsislerinde grup B streptokoklarla beraber en sık etkenlerdendir. Bu klinik tablodan özellikle **K1 kapsüler antijeni** olanlar sorumludur.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 149

149.Hipertansiyonu olan çocuk hastada aşağıdakilerden hangisinin görülmesi durumunda feokromasitoma tanısı konulması en olasıdır?

A) Abdominal üfürüm varlığı
B) Ödem
C) Pigmentasyon artışı
D) Aşırı terleme
E) Erken puberte

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.)

- Adrenokortikal bozukluklar (11β hidroksilaz eksikliği, 17α hidroksilaz eksikliği, Liddle sendromu, pseudohipoaldesteronizm tip 2 (Gordon sendromu), çocuklarda glikokortikoid rezistansı "Chrousos")
- Adolesanlarda, istismar edilen bir takım ilaçlar, terapötik ajanlar ve toksinler hipertansiyona neden olabilir. **Kokain, kan basıncında ani artışı tetikleyebilir** ve bunun sonucu olarak nöbetlere veya intrakraniyal kanamaya neden olabilir.

Kronik devamlı hipertansiyonun nedenleri	
Yaş grubu	Nedenleri
Yenidoğan	Renal ven trombozu, renal arter darlığı, doğuştan böbrek anomalileri, aort koarktasyonu
< 6 yaş	Renal parankim hastalığı, aort koarktasyonu, renal arter darlığı
6-10 yaş	Renal arter darlığı, renal parenkim darlığı, primer hipertansiyon
>10 yaş	Primer hipertansiyon, renal parenkim hastalığı

- **Esansiyel hipertansiyon, erişkinlerde görülen en sık hipertansiyon şeklidir** ve çocuklardan **daha çok adolesanlarda** saptanır. Genellikle güçlü bir aile öyküsü mevcuttur. Esansiyel hipertansiyonun sebebi multifaktöryel gibi gözükmektedir.

Klinik Bulgular

- Esansiyel hipertansiyonu olan çocuklar ve adolesanlar genellikle **asemptomatik**tir; kan basıncı artışı sıklıkla hafif derecededir ve rutin tetkikler veya sportif olaylara katılımdan önce yapılan değerlendirmelerde ortaya çıkar. Bu çocuklarda hafif veya orta derecede **obezite** olabilir.
- Ancak ciddi hipertansiyon vakalarında, **baş ağrısı, baş dönmesi, burun kanaması, anoreksi, görsel bozukluklar** ve **nöbetler** oluşabilir. Hipertansif ensefalopaliden, kusma, ısı artışı, ataksi, stupor ve nöbetlerin ortaya çıkışıyla şüphelenilir. Nedenden bağımsız olarak, belirgin hipertansiyon karşısında **end-organ disfonksiyonu (kardiyak ve renal)** gelişir.

Hipertansiyonlu Hastalarda Fizik Muayene Bulguları	
Fiziksel bulgular	İlişkili hastalıklar
Soluk mukozalar, ödem, büyüme geriliği	Kronik renal hastalık
Elfin face, kalkık burun, kısa boy, bilişsel bozukluklar	Williams sendromu
Yele boyun, meme uçları ayrık, kalkan göğüs, düşük ense saç hudutu	Turner sendromu
Ay yüzü, bufalo kamburluğu, hirsutizm, gövdesel obezite, strialar, akne	Cushing sendromu
Virilizasyon kıllanma artışı	Konjenital adrenal hiperplazi
Cafei-au-lait lekeleri, nörofibromalar	Nörofibromatozis, feokromositoma
Solgunluk, flushing, terleme	Feokromositoma
İğne izleri	Yasa dışı uyuşturucu kullanımı
Acanthosis nigricans	Tip 2 diabet, insulin rezistansı
Gözde proptozis	Hipertiroidizm
Femoral nabızların zayıf olması, kol bacak tansiyon farkının olması	Aort koarktasyonu
Ambigus genital ve virilizasyon	Konjenital adrenal hiperplazi (11B- or 17α-hydroksilaz eksikliği)
Sarılık	Alagille hastalığı
Kas güçsüzlüğü	Hiperaldosteronizm, Liddle sendromu (hipokalemik düşük renin hipertansiyonu)
Epigastrik üfürüm	Primer renovasküler hastalık veya Williams sendromu, nörofibromatozis, fibromüsküler displazi veya arterit ile ilişkili

Klinik Bilimler 149. soru
Pediatri Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 282

İLGİLİ NOTLAR

Nokta atışı bir referans daha...

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 149

149.Hipertansiyonu olan çocuk hastada aşağıdakilerden hangisinin görülmesi durumunda feokromasitoma tanısı konulması <u>en olasıdır</u>?

A) Abdominal üfürüm varlığı
B) Ödem
C) Pigmentasyon artışı
D) Aşırı terleme
E) Erken puberte

Doğru Cevap:D

Aşırı terleme, bu hastalarda en sık 2. semptom/bulgudur
Seçeneklerde zaten ilişkili başka bir bulgu da yoktur

☑ **Klinik:**

- **Hipertansiyon önemli bir bulgusu**dur.
  - ✓ Hipertansiyonun en önemli özelliği **ataklar** halinde gelmesidir, fakat **devamlı hipertansiyon** daha yaygın görülmektedir.
  - ✓ Atakların ciddiyetine göre kalp yetmezliği, pulmoner ödem, SVO gelişebilir.
  - ✓ **Atakları provoke edebilen faktörler:** Fizik muayene, cerrahi, postür değişikliği, egzersiz, anksiyete, ürinasyon (mesane feokromasitoması), bazı ilaçlar (trisiklik antidepresanlar, opiatlar, metoklopromid, **anestezik ajanlar**, beta blokerler).

Klinik Bilimler 149. soru
Dahiliye Ders Notu 3. Fasikül Sayfa 343

Feokromasitoma ile ilişkili klinik bulgular ve görülme sıklıklarının listesi (Azalan sırada)

1. Baş ağrısı
2. Aşırı terleme
3. Çarpıntı ve taşikardi
4. Hipertansiyon, devamlı veya paroksismal
5. Anksiyete ve panik atak
6. Solgunluk
7. Bulantı
8. Karın ağrısı
9. Güçsüzlük
10. Kilo kaybı
11. Antihipertansif ilaçlara paradoksik yanıt
12. Poliüri ve polidipsi
13. Konstipasyon
14. Ortostatik hipotansiyon
15. Dilate kardiyomiyopati
16. Polisitemi (EPO salınımı)
17. Hiperglisemi
18. Hiperkalsemi (PTHrP salınımını)

☑ **Tanı:** Tanısal testlerin duyarlılıkları ve özgüllükleri farklılık gösterebilmektedir, aşağıdaki tabloda özetlenmiştir.

- **24 saatlik idrarda total veya fraksiyone metanefrin tayini:** En sensitif idrar testidir.
- **Plazma metanefrin düzeyi** de en sensitif kan testidir.
- **Diğer bazı testler:**
  - ✓ **Kromogranin A:** Feokromasitomada yükselir.
  - ✓ **Klonidin süpresyon testi:** Santral etkili alfa 2 agonist, klonidin verince epinefrin ve norepinefrin azalır. Azalma olmuyorsa feokromasitoma lehinedir.
- **Tümör lokalizasyonunu** göstermede **BT, MR, İyot 131 metaiodobenzilguanidin (MIBG)** ve **somatostatin reseptör sintigrafisi, Dopa (dopamin) PET** yapılabilir.
- Adrenal kitlede BT ve MR, ekstraadrenal kitlede MIBG ve Dopa (dopamin) PET daha çok tercih edilir.

Feokromasitoma tanısında kullanılan testler

Diagnostik metot	Sensitivite	Spesifite
24 saatlik idrar testi		
• Katekolaminler (dopamin, norepinefrin ve epinefrin)	+++	+++
• Fraksiyone metanefrinler (metanefrin ve normetanefrin)	**++++**	++
• Total metanefrinler	+++	**++++**
Plazma testleri		
• Katekolaminler	+++	++
• Serbest metanefrin	**++++**	**+++**
Görüntüleme	**Sensitivite**	**Spesifite**
• BT, MR	**++++**	+++
• MIBG sintigrafisi	++	**++++**
• Somatostatin reseptör sintigrafisi	++	++
• ^{18}Fluoro-DOPA PET/BT	**++++**	**++++**
• ^{68}Gallium-DOTATOC veya DOTATATE PET/BT	**++++**	**++++**

Feokromasitomada malignite için en önemli/tek bulgu: Uzak organ metastazı

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 149

149.Hipertansiyonu olan çocuk hastada aşağıdakilerden hangisinin görülmesi durumunda feokromasitoma tanısı konulması en olasıdır?

A) Abdominal üfürüm varlığı
B) Ödem
C) Pigmentasyon artışı
D) Aşırı terleme
E) Erken puberte

Doğru Cevap:D

- Bilateral feokromositomalar genellikle **MEN tip IIA ve IIB** gibi familyal sendromlarla ilişkili olarak görülür.
- Feokromositomanın birlikte görülebildiği diğer kalıtsal sendromlar Von Hippel-Lindau hastalığı, nöroektodermal bozukluklar (Sturge-Weber ve tüberoskleroz), Carney sendromudur.
- "10'lar kuralı" tarihi bir sınıflamadır. Buna göre feokromositomaların; %10'u maligndir, %10'u bilateraldir, %10'u ekstraadrenaldir, %10'u ailevidir, %10'u çocuklarda görülür.

Feokromositoma ile ilişkili kalıtsal sendromlar

Sendrom	Mutasyon	Fenotipi
Multipl endokrin neoplazi tip 2A	RET	Medüller tiroid kanseri, primer hiperparatiroidizm
Multipl endokrin neoplazi tip 2B	RET	Medüller tiroid kanseri, Marfanoid habitus, mukozal nöromalar
Nörofibromatozis tip 1 (von Recklinghausen hastalığı)	NF1	Nörofibromlar, cafe au lait lekeleri, Lisch nodülleri (benign iris hamartomları)
von Hippel-Lindau	VHL	Retina anjiyomu, merkezi sinir sistemi hemanjiyoblastomu, renal hücre kanseri, ilkel nöroektodermal tümör, pankreas ve renal kistler
Ailevi paraganglioma sendromu	SDHA, SDHB, SDHC, SDHD, SDHAF2	Gastrointestinal stromal tümör
		SDHB renal hücre kanseri ile ilişkili

Klinik Bilimler 149. soru
Genel Cerrahi Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 184

Klinik

- ✓ **Feokromositoma**, tümör tarafından salgılanan biyoaktif bileşiklerin potansiyel olarak **ölümcül kardiyovasküler etkileri** nedeniyle **biyolojik bir saatli bomba** olarak tanımlanmıştır.
  - ➢ Feokromositomanın salgıladığı aşırı katekolamine bağlı olarak şiddetli **hipertansiyon görülür.**
  - ➢ **Feokromositoma triadı baş ağrısı, çarpıntı ve terlemeden** (diyaforez) oluşur.
  - ➢ Kronik hipovolemi ve aşırı alfa-adrenerjik stimulasyon ve vazokonstriksiyon nedeni ile **laktik asidoz bulguları gösterirler.**
  - ➢ Çoğunda **kilo kaybı** vardır.
  - ➢ Aşırı katekolamin salgısına bağlı **diyabet** ortaya çıkabilir.
  - ➢ **Vücut ısısında yükselme gözlenebilir.**
  - ➢ **Miyokard enfarktüsü** gibi kardiyovasküler komplikasyonlar veya serebrovasküler olaylar gözlenebilir.
  - ➢ Feokromositoma fark edilmeden ameliyat edilirse ani ölüm gelişebilir.

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 gercekten ihtiyacı olan öğrenci arkadaslarımızın; 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

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 149

149.Hipertansiyonu olan çocuk hastada aşağıdakilerden hangisinin görülmesi durumunda feokromasitoma tanısı konulması <u>en olasıdır</u>?

A) Abdominal üfürüm varlığı
B) Ödem
C) Pigmentasyon artışı
D) Aşırı terleme
E) Erken puberte

Doğru Cevap:D

Karsinom

- Az görülür. Çok malignndir.

Adrenal Bez Önemli Bilgiler

- Dışarıdan steroid verilmesi ACTH'yı baskılar. ACTH Z.fasikülata ve Z.retikülarisi uyarır. Bu yüzden ACTH azaldığında Z.glomerüloza etkilenmez.
- Bir adrenal bezde adenom varsa steroid salgıyayacağı için diğer adrenal glandda atrofi ortaya çıkar.
- Adrenal kanserler adenomlardan daha büyük kitle yapma eğilimindedirler.
- Adrenal adenomlar genellikle 1-4 cm arasındadırlar
- Adrenal adenomlar MEN-1, Carney kompleksi ve Mc Cune Albright sendromunun komponenti olabilirler.
- Adrenal kanserler genellikle 5 cm'nin üzerindedirler ve 5 kg'a kadar büyüyebilirler.
- Atipik mitoz, nekroz, vasküler-kapsüler invazyon ve metastaz önemli malignite kriteridir. Ancak nekroz ve mitoz her zaman görülmeyebilir.
- Adrenal kanserler Li-freumeni ve Beckwith-Wiedemann sendromuna eşlik ederler.
- Adrenal adenomların çoğu hiperaldosteronizm ve Cushing sendromu ile ilişkili iken virilizasyona neden olan tümörler sıklıkla malignndir.

ADRENAL MEDULLA HASTALIKLARI

- **Nöral krest (nöroendokrin hücre)** içerir. Bu hücrelere **Kromaffin hücre** denir. Kromaffin hücreler ekstraadrenal bölgelerde nodül şeklinde bulunur. Bunlara adrenal medulla ile birlikte **paraganglion sistem** denir.
- Bunlar; **brankimetrik, intravagal** (bu ikisi parasempatik sistemi düzenler-karotistekiler bu gruba aittir) **aortikosempatik** (abdominal aort boyunca vardır-zuckerkandl organı buna aittir) olarak 3'e ayrılırlar.
- Adrenal nöral neoplazmlar veya kromafin hücrelerden (feokromasitoma) gelişebilir.

FEOKROMASİTOMA

- Adrenal medulladaki sustantatüler hücreler ile çevrili **kromafin hücreler**den köken alır.
- Aşırı katekolamin sekresyonu nedeniyle hipertansiyon ile karakterizedir. 30-50 yaş arası sıktır.
- Ailevi tümör sendromlarında %50'ye kadar bilateralite görülebilir.
- Tüm feokromasitoma ve paragangliomalar potansiyel malignndir. Ektraadrenal olanların ve germline mutasyonu olanların %20-40'i metastatiktir. %10'u hipertansiyon ile ilişkili değildir.

Feokromasitoma ve paraganglioma ile Seyreden Bazı Sendromlar

- MEN Tip IIa (RET mutasyonu)
- MEN Tip IIb (RET mutasyonu)
- Von Hippel Lindau sendromu (VHL mutasyonu)
- Nörofibromatozis Tip I (NF-1 mutasyonu)
- Sturge-Weber sendromu (sporadik)

Klinik Bilimler 149. soru
Patoloji Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 294

- **Klinik ve Patolojik Özellikler:**
  - Başlıca bulgu hipertansiyondur (parokismal, devamlı, ya da arasıra paroksismal artışlar gösteren devamlı tarzlarda olabilir).
  - Paroksismal kan basıncında ani artış
  - Baş ağrısı
  - Terleme
  - Huzursuzluk
  - Bulantı
  - Palpitasyon
  - Solukluk
  - Karın ağrısı

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 150

150. On yaşındaki erkek hasta karın ağrısı şikâyetiyle acil servise getiriliyor ve akut pankreatit tanısı alıyor.
Hastanın izleminde aşağıdakilerden hangisinin gelişmesi morbidite ve mortalite riskinde artış ile en fazla ilişkilidir?

A) Artmaya devam eden karın ağrısı ve kusma
B) Amilaz ve lipaz artışına ateşin eşlik etmesi
C) Görüntülemede pankreatik ödem saptanması
D) Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu
E) Lökositoz saptanması

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

Organ yetmezliği ve lokal komplikasyonlara göre akut pankreatitin 4 ciddiyet sınıfı			
Belirleyiciler	Lokal komplikasyon yok	Steril Lokal komplikasyon	Enfekte Lokal Komplikasyon
Organ yetmezliği yok	**Hafif**	Orta	Ciddi
Geçici organ yetmezliği	Orta	Orta	Ciddi
Kalıcı organ yetmezliği	Ciddi	Ciddi	**Kritik**

- **SABİSTON: Akut pankreatit şiddetine göre 3 dereceye ayrılır:**
  1. **Hafif:** Organ disfonksiyonu veya lokal/sistemik komplikasyonlar yoktur.

Klinik Bilimler 150. soru
Genel Cerrahi Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 389

- **Akut pankreatitli hastalarda mortalitenin sık nedeni ilk 2 hafta içinde çoklu organ disfonksiyon sendromu**, başlangıçta pankreatik inflamasyonla tetiklenen şiddetli bir inflamatuvar sürecin sonucudur. Geç dönem olarak da bilinen **2 haftadan sonraki mortalite sıklıkla septik komplikasyonlardan** kaynaklanır.

Ranson Kriterleri

- ✓ İlk skorlama sistemidir. Toplam 11 kriterdir. Başvuruda 5 ve 48 saatte 6 kritere bakılır.
- ✓ **3 (+) Ranson kriteri; ciddi (şiddetli) akut pankreatit tanısı koydurur.** Ciddi pankreatitte mortalite >%50'dir.
- ✓ Ranson'un pozitif prediktif değeri %50'dir. Negatif prediktif değeri %90'dır.
- ✓ Ciddi pankreatiti ekarte etmek için kullanmak daha uygundur. Ranson kriterleri biliyer ve non biliyer pankreatitler için ayrı değerlere sahiptir.

Ranson Kriterleri		
	Non biliyer	Biliyer
İlk geldiğinde		
Yaş	> 55	> 70
Beyaz küre	> 16.000	> 18.000
Kan şekeri	> 200	> 220
LDH	> 350	> 400
SGOT (AST)	> 250	> 250
İlk 48 saat sonunda		
Hematokritteki düşme	> 10	
Kalsiyum	< 8 mg/dL	
Baz açığı	> 4 mEq/L	> 5 mEq/L
BUN artışı	> 5 mg/dL	> 2 mg/dL
Yaklaşık sıvı açığı	> 6 L	> 4 L
Arteriyel pO_2	< 60 mmHg	YOK

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 150

150. On yaşındaki erkek hasta karın ağrısı şikâyetiyle acil servise getiriliyor ve akut pankreatit tanısı alıyor.
Hastanın izleminde aşağıdakilerden hangisinin gelişmesi morbidite ve mortalite riskinde artış ile en fazla ilişkilidir?

A) Artmaya devam eden karın ağrısı ve kusma
B) Amilaz ve lipaz artışına ateşin eşlik etmesi
C) Görüntülemede pankreatik ödem saptanması
D) Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu
E) Lökositoz saptanması

Doğru Cevap: D

- ✓ Akut pankreatit **ERCP sonrası en sık görülen komplikasyon olup hastaların % 3-5 kadarında oluşur.** Klinik seyir, hastaların %90 ile %95'inde hafiftir.
- ✓ **ERCP sonrası pankreatit gelişme riski**, kadınlarda, gençlerde ve ERCP sonrası pankreatit öyküsü olanlarda daha yüksektir.

İlaca Bağlı Pankreatit

- ✓ Akut **pankreatit** vakalarının %2 kadarı ilaçlardan kaynaklanır. En yaygın ajanlar arasında sülfonamidler, metronidazol, eritromisin, tetrasiklinler, didanozin, tiyazidler, furosemid, 3-hidroksi-3-metilglutaril-koenzim A (HMG-CoA) redüktaz inhibitörleri (statinler), azatioprin, 6-merkaptopürin, 5-aminosalisilik asit, sülfasalazin, valproik asit ve insan immün yetmezlik virüsü antiretroviral ajanları bulunur.

Klinik Bilimler 150. soru
Genel Cerrahi Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 387

- ✓ Ciddi akut pankreatitin patofizyolojisinde, lokal yaralanma TNF-α ve IL-1 salgısını tetikler. Her iki sitokin hem pankreas yaralanmasını şiddetlendirir hem de diğer **inflamatuvar medyatörleri salgılatarak inflamatuvar cevabı büyütür**. Uzak organ hasarları ortaya çıkar. Akut şiddetli pankreatitte görülen erken ölümlerden bu mekanizma sorumludur.

Herediter Pankreatit

- ✓ Herediter pankreatit **otozomal dominant** bir hastalık olup, genellikle **katyonik tripsinojen geninin (PRSS1) mutasyonu** ile ilişkilidir. Bu gendeki mutasyonlar, tripsinojenin tripsine aktivasyonunun prematür bir şekilde olmasına ve duktal sekresyon anomalilerine neden olur; her iki durum da akut pankreatit oluşumunu başlatır.
- ✓ Ayrıca tripsinin aktif bağlanma bölgesini bloke eden **SPINK1 proteinindeki mutasyonlar,** akut pankreatit gelişmesine yatkınlık yaratır.

TANI

- Akut pankreatit ile uyumlu karın ağrısı **(ani başlayan, sırta vuran, şiddetli epigastrik ağrı) + 3 kat amilaz/lipaz yüksekliği, akut pankreatit tanısını koymaya yeter.**
- **Akut pankreatit tanısı için BT şart değildir**. Yukardaki tanı kriterleri karşılanmıyorsa BT yapılır.
- **Amilazın serum yarı ömrü (10 saat)** lipazınkinden daha kısadır (6.9-13.7 saat) ve bu nedenle **daha hızlı normalleşir** (sırasıyla 3-5'e karşı 8-14 gün). **Lipaz** ayrıca akut pankreatitin **daha spesifik** bir belirtecidir çünkü **serum amilaz seviyeleri peptik ülser hastalığı, mezenterik iskemi, salpenjit ve makroamilazemi gibi bir dizi durumda yükselebilir.**
- Akut pankreatit hastaları tipik olarak **hiperglisemiktir**. **Lökositoz** olabilir. **Karaciğer enzimleri yükselmiş** olabilir.
- Akut pankreatitle karışabilecek diğer üst abdominal hastalıklar peptik ülser perforasyonu, gangrene ince bağırsak obstrüksiyonu ve akut kolesistittir.
- **ALT ve pankreas enzimlerinin birlikte yükselmesi** ve **ultrasonografide safra taşlarının varlığı, akut biliyer pankreatit tanısı** için yüksek bir sensitivite (%97) ve spesifiteye (%100) sahiptir.
- Elli yaşından büyük kadın hastada yüksek ALP (>300), ALT (>100) ve amilaz (>4000) biliyer pankreatiti düşündürür.

KLİNİK BULGULAR

Ağrı

- ✓ **En sık rastlanan bulgu epigastrik ağrıdır.** Ağrı şiddetli ve süreklidir, **sıklıkla sırta vurur ve kuşak şeklinde olabilir.** Sıklıkla ağır bir yemeği veya alkol alımını takiben ortaya çıkar; bulantı ve sürekli kusma eşlik eder.
- ✓ Ağrının şiddeti pankreatitin şiddeti ile orantılıdır.

Ateş

- ✓ Hafif yükselir. Ateş>38°C ise **enfektif komplikasyonlar** düşünülür.

Dehidratasyon Bulguları

- ✓ **Hipotansiyon**, taşikardi, taşipne ve hemokonsantrasyon gelişir.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 150

150. On yaşındaki erkek hasta karın ağrısı şikâyetiyle acil servise getiriliyor ve akut pankreatit tanısı alıyor.
Hastanın izleminde aşağıdakilerden hangisinin gelişmesi morbidite ve mortalite riskinde artış ile en fazla ilişkilidir?

A) Artmaya devam eden karın ağrısı ve kusma
B) Amilaz ve lipaz artışına ateşin eşlik etmesi
C) Görüntülemede pankreatik ödem saptanması
D) Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu
E) Lökositoz saptanması

Doğru Cevap: D

☑ **Tedavi**

- Alt GİS kanamaları genellikle masif değildir.
- Acil yaklaşım basamaklarını takiben hasta izleme alınır ve elektif şartlarda **kolonoskopi** ile etiyolojiye yönelik araştırılır. Kolonoskopide saptanan vasküler lezyonlara endoskopik tedavi metotları uygulanır.
- **Masif kanaması** devam eden hastalarda **anjiyografi** yapılarak radyolojik tedavi yöntemleri uygulanır.
- Kontrol altına alınamayan şiddetli kanamalarda **cerrahi** tedavi uygulanır.

☑ **Odak belirsiz GİS kanaması**

- Üst ve alt endoskopiye rağmen kanama odağı belirlenemeyen GİS kanamalarına **odak belirsiz (obscure)** kanama denir.
- Odak belirsiz kanamalarda en sık neden **ince bağırsak kanamasıdır**. Bunun da en sık nedeni **anjiyodisplazi**dir.
- Bu hastaların değerlendirilmesi için aktif kanama sırasında **anjiyografi**, aktif kanama yoksa **kapsül endoskopi** öncelikle önerilir.
- Yine kanama odağı bulunamayan hastalarda enteroskopi teknikleri (çift-balon, tek balon, spiral), BT enterografi, MR enterografi, anjiyografi gibi ileri araştırma ve görüntüleme yöntemleri uygulanır.
- Tüm araştırmalara rağmen odak tespit edilemeyen ve kanamanın devam ettiği hastalarda **intraoperatif endoskopi** uygulanır.

PANKREAS HASTALIKLARI

AKUT PANKREATİT

☑ **Etiyoloji**

- Coğrafi olarak değişmekle beraber en sık nedeni **safra taşı ve alkoldür.**
- **Safra taşı** koledoktan geçişi sırasında pankreatik kanalı tıkayarak pankreas sekresyonuna engel oluşturur ve akut pankreatit yapar.
- **Alkol** ise pankreas sekresyonunu uyarıp, Oddi sfinkter basıncını artırır, ayrıca pankreas üzerine direkt toksik etkisi vardır.

Akut pankreatit yapan nedenler	
Sık nedenler	**Nadir nedenler**
- Safra taşları (Mikrolitiyazis dahil) - Alkol (Akut ve kronik alkolizm) - Hipertrigliseridemi - Endoskopik retrograt kolanjiyografi (ERCP) - İlaçlar (Azatiopürin, 6-merkaptopürin, sülfonamidler, östrojen, tetrasiklin, valproik asit, HIV ilaçları, 5-aminosalisilik asit, GLP1 analogları, DPP4 inhibitörleri)	- Vasküler nedenler ve vaskülitler - Konnektif doku hastalıkları - Pankreas kanseri - Hiperkalsemi - Periampüller divertikül - Pankreas divisium - Herediter pankreatit, Kistik fibrosis - İnfeksiyonlar

Klinik Bilimler 150. soru
Dahiliye Ders Notu 3. Fasikül Sayfa 457

☑ **Patogenez:**

- Normalde pankreas enzimleri **inaktif salınır**. Duodenuma gelince aktifleşir.
- Pankreatik enzimler, bir nedenle **pankreas içinde aktifleşirse akut pankreatit** oluşur.
- Sonuçta pankreasta **otosindirim** başlar, **inflamatuvar lokal veya sistemik hasarlar (SIRS, ARDS vb)** gelişir.

☑ **Klinik**

- Karın ağrısı **en belirgin** semptomdur. **Kuşak tarzındadır, öne doğru eğilince** ve açlıkla **azalır**. Sırtüstü yatma, yemek yeme, kusma ve alkol ağrıyı artırır.
- Pankreatitin şiddetine bağlı olarak fizik muayenede karında yaygın hassasiyet, defans, distansiyon, ateş, taşikardi ve hipotansiyon görülebilir.

Klinik Bilimler 150. soru
Dahiliye Ders Notu 3. Fasikül Sayfa 457

- Klinik seyirde en önemli parametre **organ yetmezliğidir**. Organ yetmezliği; ilk 10 gün içerisinde genellikle **SIRS**'a (sistemik inflamatuar yanıt sendromu) bağlı iken, 10 günden sonra **enfeksiyonlara** bağlıdır.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 151

151.Aşağıdaki viral hepatit nedenlerinden hangisinin çocuklarda karaciğer yağlanmasıyla ilişkili olması en olasıdır?

A) Hepatit A virusu
B) Hepatit B virusu
C) Hepatit C virusu
D) Hepatit D virusu
E) Hepatit E virusu

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

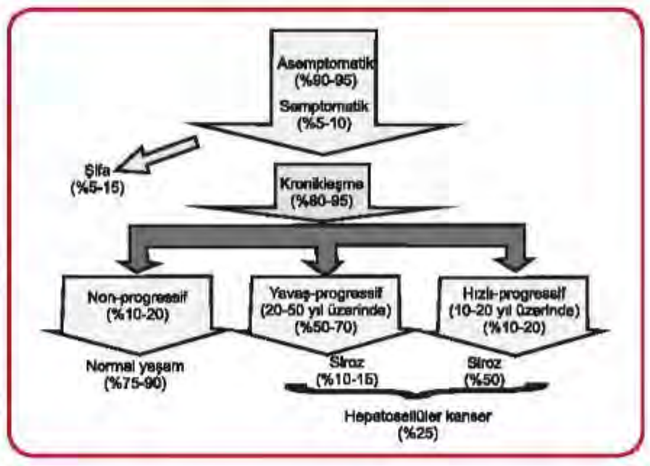
HEPATİT C VİRÜSÜ (HCV):

Etken:

- **Flaviviridae** içinde yer alan tek **hepacivirüs**tür. Sadece insan ve şempanzeleri enfekte eder.
- Lipit zarflı, 50-55 nm büyüklüğünde, tek sarmal, pozitif RNA'lı, kloroforma duyarlı bir virüstür.
- Viral genom, virüsün üç yapısal ve yedi yapısal olmayan proteinini kodlar:
  - Yapısal proteinler: Nükleokapsid (kor, C) ve zarf (E1 ve E2) glikoproteinleridir. E1 füzyon, E2 ise reseptöre bağlanmadan sorumludur. **E2 geni, HIV env geni gibi çok değişkendir.**
  - Yapısal olmayan (NS) proteinler: Viral replikasyonda kullanılan fonksiyonel proteinlerdir. Bunlar; NS1 (p7 membran proteini, iyon kanalı), NS2 (sistein proteaz, transmembran proteini), NS3 (serin proteaz, RNA helikaz), NS4A ve NS4B (ko-faktörler), NS5A (viral RNA replikasyonuna ve viral toplanmaya etkili) ve NS5B (RNA'ya bağımlı RNA polimeraz, RNAbRNAp) proteinleridir.
- Karaciğer hücrelerinin endoplazmik retikulumundan tomurcuklanarak hepatositi terk eder.
- Viral genomun replikasyonu, **yanlışı düzeltici etkinlikten yoksundur**. Özellikle E2 zarf glikoproteinlerini kodlayan çok değişken bölge genlerinde sayısız mutasyonlar sonucu pek çok **türümsüler** (quasispecies) ortaya çıkar. Bir hastada bir anda pek çok türümsü bir arada bulunabilir. Böylece virüs, bir öncekine karşı gelişen immüniteden kaçar; dolayısıyla HIV enfeksiyonunda da olduğu gibi, etkin bir **aşı üretilememektedir**.
- Genomda gelişen mutasyonlara göre genotiplendirmesi yapılmıştır. Ana tipler (1, 2, 3, 4, 5, 6) ve alt tipler (a, b, c) tanımlanmıştır. Buna göre en azından altı majör genotipi ve 50'den fazla subtipi söz konusudur. Genotip 1b, bizim coğrafyamızda en sık (>%70) görülendir. Bu genotipe ait HCV ile enfekte hastalarda IFN-alfa tedavisine yanıtsızlık, ağır klinik seyir, yüksek kronikleşme ve HSK gelişme oranları göze çarpmaktadır.

Epidemiyoloji:

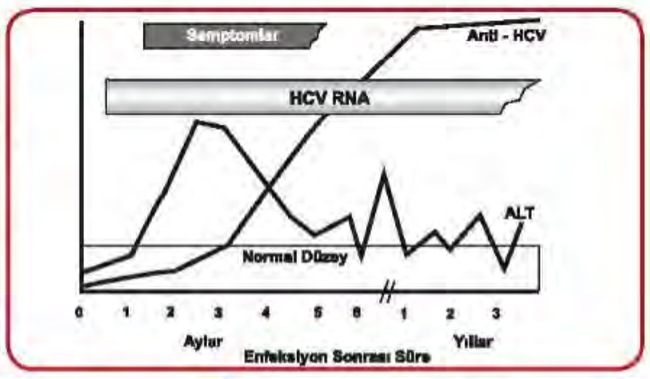
- Ana bulaş yolu (%90) **kan** ve **kan ürünleri** ile parenteral ya da mukozal temastır. İntravenöz uyuşturucu kullanımı, gelişmiş ülkelerdeki en sık bulaş yoludur.
- Virüs sperma, idrar, dışkı, tükürük ve anne sütünde mevcutsa da bulaştaki rolleri kanıtlanmamıştır. Dolayısıyla cinsel temas ile bulaştığı konusu da tartışmalıdır.
- Virüs dış ortamda 16-23 saat enfektivitesini korur. HCV RNA pozitif kan ile kontamine **iğne batması** ile bulaş olasılığı %10, negatif ise %3'tür.
- HCV RNA pozitif anneden gebelik süresince (intrauterin) veya doğum sırasında ya da sonrasında (perinatal) bulaş söz konusudur. Ancak, bir korunma önlemi mümkün olmadığı için gebelerin HCV yönünden rutin olarak taranması önerilmemektedir. Bebekler, doğum sonrasında değerlendirilirken anti-HCV değil, HCV RNA yönünden araştırılır.
- Hepatit C'nin seyri Şekil-29'da şematize edilmiştir.



Şekil-29: Hepatit C virüs enfeksiyonunun seyri

Tanı:

- HCV enfeksiyonunda ALT ve AST değerleri sürekli olarak inişli-çıkışlı bir grafik çizer (Şekil-30).
- Olguların, bulaştan 15 hafta sonra %80'inde, altı ay sonra ise >%95'inde **anti-HCV** pozitifliği saptanırsa da enfeksiyonun aktivitesiyle ilgili bir bilgi vermez.
- Hemodiyaliz hastası, immün süpressif ve HIV (+) HCV enfeksiyonlu hastalarda anti-HCV pozitifliği saptanamayabilir.
- **HCV RNA, viral replikasyonu gösterir**. Altın standart niteliğinde olan, enfeksiyonun tek güvenilir göstergesidir. Aktif enfeksiyonun kanıtlanmasında ve tedaviye yanıtın monitörizasyonunda



feksiyonunda klinik ve laboratuvar
ulguların izdüşümü

Klinik Bilimler 151. soru
Dahiliye Ders Notu 4. Fasikül Sayfa 512

Komplikasyonlar:

- Kronik olgularda **makroveziküler hepatosteatoz** görülür. En sık komplikasyondur.
- Hepatoselüler kanser gelişim riski HCV'de, orantısal olarak HBV'den daha fazladır. Bütün karaciğer kanserlerinin en az yarısından sorumludur. Virüsün bir onkogeni gösterilememiştir. En olası nedenler; **kronik inflamasyon, fibrozis gelişimi, apopitozun önlenmesi** ve böylece **kontrolsüz hepatosit proliferasyonudur**.
- Kronik HCV enfeksiyonu ile **lenfoplazmasitik lenfoma (Waldenström makroglobülinemisi)** ve **dalak marjinal zon lenfoması** gibi bazı non-Hodgkin B lenfomaları arasında kesin bir ilişki olduğu gösterilmiştir.
- Bazı otoimmün patolojilere yol açar.
  - En sık gelişen karaciğer dışı otoimmün patoloji, **kriyoglobülinemidir (esansiyel mikst tipte)**. Kronik hepatit C nedenli siroz olgularının %50'sinde saptanır. HCV enfeksiyonu, **esansiyel mikst kriyoglobülinemi gelişiminin ana nedenidir**.
  - Diğerleri; **membranoproliferatif glomerülonefrit tip I**, tiroidit, lenfositik siyaladenit, miyokardit, trombositopeni, aplastik anemi, porphyria cutanea tarda, liken planus, lökositoklastik vaskülit, diabetes mellitus, Sjögren sendromu, PAN ve agranülositozdur.

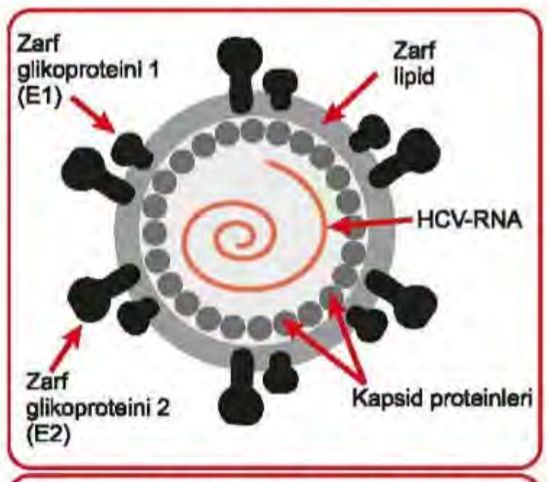
Orijinal Soru: Klinik Bilimler 151

151.Aşağıdaki viral hepatit nedenlerinden hangisinin çocuklarda karaciğer yağlanmasıyla ilişkili olması en olasıdır?

A) Hepatit A virusu
B) Hepatit B virusu
C) Hepatit C virusu
D) Hepatit D virusu
E) Hepatit E virusu

Doğru Cevap:C

- **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.
- **Diyaliz hastaları** ve yoğun **kan ürünü** alan hastalarda yüksek oranda belirlenmektedir.
- **Ticari immün globülin preparatları** ile bulaştığı bildirilen tek virüstür.

Patogenez

- **E2 proteini** ile karaciğerdeki **CD81** moleküllerine tutunur.
- **E2 geni, HIV'in env geni** gibi çok **değişkendir.** Bu nedenle **(1) kolay kronikleşir, (2) anti-HCV koruyucu**
  …ofilaksi (immün globülin verilmesi) **etkili değildir.**
  …immün yanıttır.
  …tırmaktadır. **Alkolizm** bu riski artırır.

Klinik Bilimler 151. soru
Mikrobiyoloji Ders Notu 2. Fasikül
Sayfa 240

- **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
- **Dalak marjinal zon lenfoması** ve lenfoplazmasitik lenfoma (**Waldenström makroglobülinemisi**) gibi lenfomalarla ilişkili olduğu kesin olarak gösterilmiştir.
- Otoimmün bozukluklara yol açar.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 151

151.Aşağıdaki viral hepatit nedenlerinden hangisinin çocuklarda karaciğer yağlanmasıyla ilişkili olması en olasıdır?

A) Hepatit A virusu
B) Hepatit B virusu
C) Hepatit C virusu
D) Hepatit D virusu
E) Hepatit E virusu

Doğru Cevap:C

METABOLİK, TOKSİK VE İMMÜNOLOJİK KARACİĞER HASTALIKLARI

KARACİĞER YAĞLANMASI

☑ **Genel bilgiler:**

- Hepatositlerde **trigliserid miktarı karaciğer ağırlığının >% 5'i ise karaciğer yağlanması**ndan söz edilir.
- Mikroskopik olarak sadece hepatositlerde yağlanma var ancak, parankimde **inflamasyon veya nekroz yok** ise **basit yağlanma** veya **hepatosteatoz** olarak tanımlanır.
- Mikroskopik olarak yağlanma ile birlikte parankim **inflamasyonu ve/veya nekroz varsa** buna da **yağlı hepatit** veya **steatohepatitis** denir ve bunun sonucunda da karaciğerde fibrozis oluşabilir.

☑ **Etiyoloji:**

Klinik Bilimler 151. soru
Dahiliye Ders Notu 3. Fasikül Sayfa
398

- öre (mikro veya makro) iki grupta incelenir.
- **renci** veya **alkol** ile ilişkilidir.
- ir.

✓ **Makroveziküler yağlanma:**

- İnsülin direnci (obezite, metabolik sendrom, diyabet)
- Alkol
- **Diğer patolojiler:** Protein-kalori malnütrisyonu, total parenteral nütrisyon, jejunoileal bypass, Hepatit C
- **İlaçlar:** Metotreksat, glukokortikoid, amiodaron, östrojen

✓ **Mikroveziküler yağlanma:**

- Reye sendromu
- Gebeliğin akut yağlı karaciğeri
- **İlaçlar:** Tetrasiklin, valproik asit, aspirin, antiretroviraller.

METABOLİK DİSFONKSİYONLA İLİŞKİLİ STEATOTİK KARACİĞER HASTALIKLARI (MASLD) (ALKOL DIŞI YAĞLI KARACİĞER HASTALIKLARI)

☑ **Genel bilgiler:**

- Patogenezinde insülin direnci rol oynar.
- **Metabolik sendromun karaciğer bulgusu** olarak kabul edilir ve sıklıkla metabolik sendrom (obezite, DM, hiperlipidemi, HT) ile birliktedir.
- Basit yağlanmadan, siroz ve HCC'ye uzanan bir spektrumdur.
  - ✓ **Metabolik disfonksiyonla ilişkili steatotik karaciğer (**Metabolic dysfunction associated steatotic liver - **MASL**): Sadece basit yağlanma vardır. Eski adı **alkol dışı yağlı karaciğer (NAFL)** idi.
  - ✓ **Metabolik disfonksiyonla ilişkili steatohepatit** (Metabolic dysfunction associated steatohepatitis - **MASH**): Yağlanmaya ek olarak parankimde inflamasyon ve/veya nekroz vardır. Eski adı **alkol dışı yağlı hepatit (NASH)** idi.
- **MASH** ilerleyerek kronik karaciğer hastalığı (fibrozis), siroz ve HCC ile sonuçlanabilir.
- Metabolik disfonksiyonla ilişkili steatotik karaciğer hastalıkları **en sık** görülen kronik karaciğer hastalığıdır. Bu nedenle de toplumda **ALT-AST yüksekliğinin** en sık nedenidir

☑ **Klinik:** Genellikle **asemptomatik**tir. Hepatomegaliye bağlı sağ üst kadran ağrısı ve dolgunluk olabilir.

☑ **Laboratuvar ve Tanı:**

- En sık laboratuvar bulgusu karaciğer enzimlerinin hafif-orta yükselmesidir.
- Karaciğer görüntülemesinde **ilk istenmesi gereken** tetkik USG'dir. USG'de karaciğer ekojenitesinde artış vardır.
- MASL/MASH ayrımı ve kesin tanısı **karaciğer biyopsisi** ile konur.

☑ **Tedavi:**

- Yaşam tarzı değişikliği, diyet (Kalori kısıtlanmalı, fruktoz şurubu içeren gıdalardan kaçınılmalı, omega-3 takviyesi ve kahve tüketiminin arttırılması) ve egzersiz önerilir.
- Medikal tedavide **resmetirom** (tiroid hormon beta reseptör agonisti) onaylıdır.
- **Kullanılabilen diğer ilaçlar:** Pioglitazon, GLP1 agonisti, Vitamin E, Obetikolik asit, Statin
- **Obezite cerrahisi** MASH'de gerileme yapabilir.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 151

151.Aşağıdaki viral hepatit nedenlerinden hangisinin çocuklarda karaciğer yağlanmasıyla ilişkili olması en olasıdır?

A) Hepatit A virusu
B) Hepatit B virusu
C) Hepatit C virusu
D) Hepatit D virusu
E) Hepatit E virusu

Doğru Cevap:C

Klinik Bilimler 151. soru
Patoloji Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 215

- **Hepatit C'**de diğerlerinden farklı olarak **yağlanma (özellikle genotip 3)** olabilir. Yağlanma normalde viral hepatitte beklenen bir bulgu değildir. **HCV'de safra kanal epitelinde aşırı proliferasyon** nedeniyle portal alan içinde kanal yapısı seçilemeyebilir **(primer biliyer siroz ile karışır). Portal bölgedeki lenfoid agregatlar** özellikle HCV hepatitinde sık izlenir.
- **Hepatit A'da mononükleer infiltratın yanında plazma hücreleri zengindir.**
- **Viral hepatitlerdeki morfolojik değişiklikler ilaç reaksiyonları, otoimmün hepatit ve Wilson hastalığında da görülebilir.**

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

OTOİMMÜN HEPATİTLER

- HLA DR3, DR4, DRB1 ile ilişkilidir. Viral enfeksiyonlar, ilaçlar/toksinler, aşılama tetikleyebilir. İnfiltrat temel olarak CD4 T helper hücreleri ve arada CD8'lerden oluşur.
- Minosiklin, nitrafurantoin ve alfa-metil dopa otoantikor oluşmasına ve otoimmün hepatit benzeri tabloya neden olabilir.
- Dolaşan antikorlara göre tiplenir;
  - **Tip 1: ANA, SMA**, anti-aktin (AAA), anti-soluble liver ag/liver pankreas ag (SLA/LP). Orta yaş kadında görülür.
  - **Tip 2: Anti-liver-kidney mikrozomal (ALKM-1),** anti-liver sitozol (ACL-1). Çocuk ve gençlerde görülür.
- **Tip 1 daha sıktır.**
- **Tanısı 4 kriterin kombinasyonu ile konulur; otoantikorlar, artmış serum Ig G,** diğer **etyolojilerin** dışlanması **(viral hepatit, ilaçlar) ve tipik biyopsi bulguları:**
  - İnterface hepatit, portal bölgede - lobüle ilerleyen lenfositik/lenfoplazmositik infiltrasyon.
  - Emperiopolezis (hepatosit sitoplazmasında lenfosit ve plazma hücresi bulunması)
  - Hepatositlerde psödorozet
  - Tip 1'de nadirde olsa AMA saptanabilir. Liver pankreas antijen (LPA) saptanabilir. Tip 1'de en sık otoantikorlar ANA, Anti-SMA, Tip 2'de ise Anti-LKM1'dir.
- **Siroz erken** dönemlerde gelişebilir (viral hepatitte geç gelişir).

İlaç İlişkili Karaciğer Lezyonları

Hasar Tipi	Ajan ve Morfolojik bulgu
Kolestaz	OKS, anabolik steroid, antiretroviraller **inflamasyon olmaksızın** kolestaza neden olabilir.
Kolestatik hepatit	Antibiyotik, fenotiyazin ve statinler kolestaz ve safra yolu hasarı ile birlikte inflamasyon yapabilir.
Hepatosellüler nekroz	Metildopa yamasal nekroz, asetaminofen masif nekroz, izoniazid kronik hepatit yapabilir.
Hepatosteatoz	Alkol, kortikosteroid, metotreksat **büyük veziküler yağlanma** yapabilir. Etanol, amiodaron ve irinotekan **steatohepatit ve hepatositlerde Mallory cisimciklerine** neden olabilir.
Fibrozis ve siroz	Alkol, metotreksat, vitamin A ve enalapril **periportal** ve **perisellüler** alanda fibrozise, takipte siroza neden olabilir.
Granülom	Allopürinol **fibrin halka** granüloma; izoniazid, sülfonamid ve amiodaron **kazeifikasyon göstermeyen** granülomlara neden olabilir.
Diğer karaciğer lezyonları ve etiyolojik ajanları kendi konularında anlatılmıştır. Tabloda bahsedilen ajanlar diğer grupta görülen morfolojik bulgulara da neden olabilmekle birlikte **genel görülen histopatolojik bulgular** ve **sorumlu ajanlardan** bahsedilmiştir.	

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 152

152.Aşağıdaki çocukluk çağı son dönem böbrek yetersizliği sebeplerinden hangisinin nakil sonrası tekrar etmesi en olasıdır?

A) Nefronofitizis
B) Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı
C) Otozomal resesif polikistik böbrek hastalığı
D) Bardet-Biedl sendromu
E) Atipik hemolitik üremik sendrom

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

- **Transplantasyon komplikasyonları**
  - ✓ **Rejeksiyon**
    - ➢ **Hiperakut rejeksiyon**
      - Alıcıdaki **anti-HLA antikorlarına bağlı** gelişen ve nakil cerrahisi esnasında ortaya çıkan, vasküler hasar ve trombozla greft kaybına neden olan rejeksiyondur.
    - ➢ **Akut rejeksiyon**
      - En sık **asemptomatik serum kreatinin yüksekliği** ile bulgu verir.
      - İki alt tipi vardır: **T-hücre aracılı** (hücresel)**, antikor aracılı** (humoral)
      - Akut rejeksiyon tanısında altın standart **böbrek biyopsisi**dir.
      - T-hücre aracılı rejeksiyonda **renal tübüllerde ve vasküler tapılarda T lenfosit infiltrasyonu** görülürken, antikor aracılı rejeksiyonda peritübüler kapillerlerde **C4d depolanması** izlenir.
      - Akut T-hücre aracılı rejeksiyon tedavisinde **pulse steroid** ve şiddeli vakalarda **anti-timosit globulin** kullanılır.
      - Akut antikor aracılı rejeksiyon tedavisinde ilk tercih **plazmaferezdir**. IVIG ve ritüksimab da kullanılabilir.
    - ➢ **Kronik rejeksiyon**
      - Yavaş nefroskleroz, fibroz ve iskemi sebebiyle gelişmektedir.
  - ✓ **Enfeksiyonlar**

Posttransplant enfeksiyonlar		
İlk 1 ay	**1-6 ay arası**	**6 aydan sonra**
• Yara yeri enfeksiyonu • **İdrar yolu enfeksiyonu (en sık enfeksiyondur, en sık etken E. coli)** • HSV • Oral kandidiyazis	• Pneumocystis jirovecii • **CMV** • 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)**

Klinik Bilimler 152. soru
Dahiliye Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 105

- ✓ **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: Klinik Bilimler 153

153.Aşağıdaki hastalıklardan hangisinin çocuklarda glomerüler proteinüriye neden olması <u>en az olasıdır</u>?

A) Membranöz nefropati
B) Lowe sendromu
C) Alport sendromu
D) Henoch-Schönlein purpura nefriti
E) Amiloidoz

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.)

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 yerine potasyum sitrat içeren formüller önerilir.

Klinik Bilimler 153. soru
Pediatri Ders Notu 3. Fasikül Sayfa 580

...lsiürideki azalmadır.

PROKSİMAL RENAL TÜBÜLER ASİDOZ (TIP II)

- **Proksimal renal tübüler asidozda, tübüler HCO_3** reabsorbsiyonu bozulmuştur.
- Bu hastalarda distal tübüller sağlam olduğundan, idrar asidifiye edilebilir **(pH < 5,5)**

Etiyoloji:

A) İzole form (Fanconi sendromu olmadan)
- Primer
- Otozomal resesif geçişli (proksimal RTA + göz anomalileri, mental gerilik, bazal ganglion kalsifikasyonu)
- Otozomal dominant geçişli (proksimal RTA + büyüme gelişme geriliği)
- Karbonik anhidraz eksikliği veya inhibitörlerinin kullanımı (asetazolamid, topiramat, mafenid asetat)

B) 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
  - 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.

Klinik Bilimler 153. soru
Pediatri Ders Notu 3. Fasikül Sayfa 580

- Disproteinemik durumlar
  - Multipl miyelom
  - Monoklonal gammopati
- İlaçlar veya toksinler
  - Ağır metaller (kurşun, civa)
  - Tarihi geçmiş tetrasiklin
  - İfosfamid (Wilms tümörü tedavisi)

İLGİLİ NOTLAR

Notumuz sadece Lowe sendromunun tubuler proteinüri yaptığını söylemekle kalmıyor, aynı zamanda hangi tübül hasarıyla karakterize olduğunu söylüyor.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 153

153.Aşağıdaki hastalıklardan hangisinin çocuklarda glomerüler proteinüriye neden olması <u>en az olasıdır</u>?

A) Membranöz nefropati
B) Lowe sendromu
C) Alport sendromu
D) Henoch-Schönlein purpura nefriti
E) Amiloidoz

Doğru Cevap:B

Referansımızda da görüleceği gibi Löwe hastalığı tübüler bir anomali olup glomerüler proteinüri yapması beklenmez.

TUSDATA — TUS HAZIRLIK MERKEZLERİ — 79

Klinik Bilimler 153. soru
Dahiliye Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 079

☑ **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 (raşitizm - osteomalazi)
    - ➢ Hipofosfatemi
    - ➢ Hipokalsemi (hiperkalsiüri ⟶ böbrek taşı/nefrokalsinozis)
- **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 ve renal prostaglandin sentezinde artış
      - Kan basıncı **normal/düşük** (yüksek değil)
    - ➢ Hipokalemi
    - ➢ **Metabolik alkaloz**
    - ➢ **Hipokloremi**
    - ➢ Hipokalsemi (hiperkalsiüri ⟶ böbrek taşı/nefrokalsinozis)
    - ➢ Magnezyum normal/hafif düşük

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 153

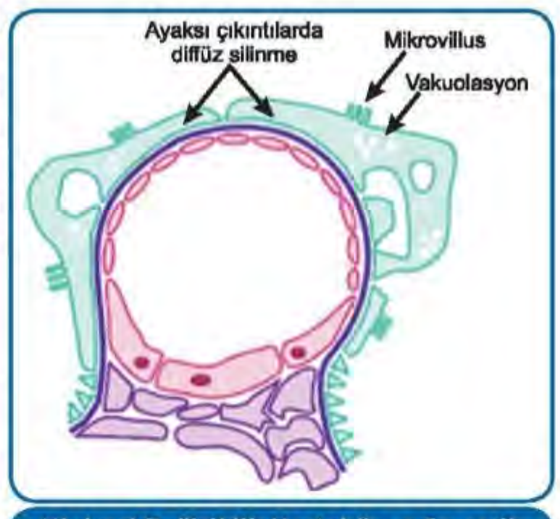
153.Aşağıdaki hastalıklardan hangisinin çocuklarda glomerüler proteinüriye neden olması en az olasıdır?

A) Membranöz nefropati
B) Lowe sendromu
C) Alport sendromu
D) Henoch-Schönlein purpura nefriti
E) Amiloidoz

Doğru Cevap:B

Membranöz nefropati yani namı diğer membranöz glomerülonefritin, glomerüler kaynaklı protein kaybı yaptığını notumuz belirtiyor

- **Prognoz iyidir**. %90'ı kısa bir **steroid tedavisine yanıt verir. Steroide yanıt vermiyorsa FSGS düşünülür.** Bunların 2/3'ü daha sonra tekrarlar. %5'ten azında 25 yıl sonunda kronik renal yetmezlik gelişir. Erişkinlerde tekrarlamalar daha sık görülür.
- **NSAİD ilaç kullanımından sonra olabilir.** NSAİD kullanımı sonrasında membranöz glomerülonefrit ve analjezik nefropatisi de gelişebilir.
- **Atopik hastalıklara birlikteliği vardır** (Egzema-rinit).
- **Erişkinde görüldüğü zaman en sık Hodgkin lenfoma**, diğer lenfomalar ve lösemi araştırılmalıdır.
- **Podositte (visseral epitel hücresi) hasar** vardır. Burada hasar yapan diğer bir hastalık **FSGS**'dir.

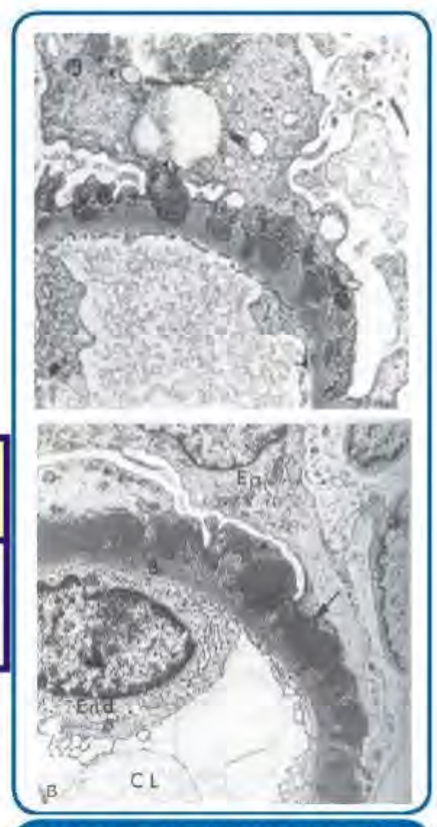


Minimal Değişiklik Hastalığının Şematik Gösterimi

Klinik Bilimler 153. soru
Patoloji Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 239

Membranöz Glomerülonefrit (MGN)

- Yavaş gidişlidir. 30-50 yaş arası sık görülür.
- **MGN %75 primerdir (idiopatik)**. Önemli sekonder sebepler:
  - o Enfeksiyonlar (kronik hepatit B, sifiliz, şistozomiazis, malarya)
  - o Karsinomlar (özellikle akciğer, kolon kanseri ve melanom)
  - o SLE
  - o İnorganik tuzlara maruz kalma (altın, civa)
  - o İlaçlar (penisilamin, kaptopril)
  - o Metabolik hastalıklar (DM, tiroidit)



Membranöz Glomerülonefrit

Klinik Bilimler 153. soru
Patoloji Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 239

- **Pa**
  - o Kronik inflamatuar kompleks hastalığın bir formudur. Primer MGN'de endojen ya da glomerülce tutulmuş antijenlere in-situ yanıt vardır. Glomerül kapiller duvarı hasarının MAC (C5-9) ile olduğu düşünülmektedir. Çünkü lezyonda iltihap hücresi yoktur ama yaygın kompleman bulunur.
  - o Olguların %60-70'inde renal antijen olarak fosfolipaz A2 reseptör antijeni rol oynar. Podositlerdeki **fosfolipaz A_2** reseptörüne karşı antikor vardır **(PLA2R)**. Ayrıca **NELL1, THSD7A, EXT1/2 ye karşı antikorlar da görülebilir.**
  - o Farelerde **megaline** karşı gelişen antikorlar membranöz glomerülonefrite neden olur. Buna **Heymann nefriti** denir.
- **Morfoloji**
  - o **Işık mikroskobunda GBM'nin diffüz kalınlaştığı görülmektedir**.
  - o EM'de GBM'nin epitelyal tarafında **subepitelyal** dikensi depozitler birikir **(diken-kubbe görünümü).**
  - o GBM'de bulunan spike tarzı çıkıntılar, en iyi şekilde bazal membranı boyayan **gümüş boyama** ile görülebilir.
  - o **IF'de GBM boyunca granüler Ig G ve C3 birikimi görülür.**

Klinik Bilimler 153. soru
Patoloji Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 239

- o Öncesinde bir hastalık olmaksızın nefrotik sendrom ya da saf proteinüri şeklinde başlar. **Proteinüri selektif değildir** ve **steroid tedaviye yanıt vermez**. İdrarla globülin ve albümin kaybı olur. Sıklıkla yavaş bir seyir izler. %40 hastada 2-20 yıl arasında böbrek yetmezliği ile sonlanan progresif gidiş olur. %10-30'u daha iyi bir gidiş gösterip parsiyel ya da tam remisyon izlenir.
- o Dolaşımda bulunan PLA2R antikorları, hastalığın aktivitesini belirlemede, tanı ve tedavide yardımcıdır.
- o **Membranöz glomerülonefrit özellikle endojen antikoagülanların (antitrombin III) idrarda kaybı ile karakterize bir hastalıktır. Dolayısıyla en sık bu glomerülonefritte tromboza eğilim artar.**

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 153

153.Aşağıdaki hastalıklardan hangisinin çocuklarda glomerüler proteinüriye neden olması en az olasıdır?

A) Membranöz nefropati
B) Lowe sendromu
C) Alport sendromu
D) Henoch-Schönlein purpura nefriti
E) Amiloidoz

Doğru Cevap:B

- **TİP III - Pauci-İmmün (En sık tip)**
  - İmmün komponentlerin azlığı ile karakterizedir. Anti-GBM antikorları veya immün kompleksler gösterilemez.
  - Bunların çoğu **antinötrofil sitoplazmik antikor (ANCA) pozitiftirler** (vaskülitlerde rol oynar). Bu yüzden tip III, Wegener, mikroskobik PAN gibi vaskülitlerin komponentidir. Bazı hastalarda akciğer tutulumu da görülür.
  - **Immünfloresanda Ig birikimi olmaması tipiktir.**
- **Morfoloji:**
  - Böbrekler büyük, soluktur, yüzeyinde peteşiyal hemorajiler vardır. Alttaki sebebe göre fokal nekroz ve tromboz görülebilir. Histolojik görünüm glomerüllerde belirgin **yarımay** oluşumlarıdır.
  - Yarımaylar zamanla Bowman boşluğunu kapatır ve glomerülü baskılar. Kresentte hücre tabakaları arasında fibrin lifleri vardır **ve kresent oluşumunu bu fibrin birikimi başlatır.** Zamanla tüm kresentler skleroza gider.

Hızlı İlerleyen Glomerülonefritin Olası Nedenleri		
• Tip 1 (Anti-GBM Antikorlar)	• Tip 2 (İmmün kompleks)	• Tip 3 RPGN (pauci-immün)
- Goodpasture sendromu	- İdiopatik	- ANCA-ilişkili
	- Postenfeksiyöz glomerülonefrit	- İdiopatik
	- SLE	- Granülomatöz polianjit
	- Henoch-Schönlein purpurası	- Mikroskopik polianjit
	- IgA nefropatisi	
	- Fibriler glomerülonefrit	
	- C3 glomerülonefrit	

IgA Nefropatisi (Berger Hastalığı, Mezengioproliferatif Glomerülonefrit)

- Çocuk ve genç erişkinleri etkiler.
- **Dünya'da en sık görülen glomerülonefrittir.**
- **ÜSYE'yi takiben 1-2 gün içinde gelişen gros hematüri görülür.** Tipik olarak hematüri günler içinde kaybolur. Birkaç ayda bir tekrarlar. Bel ağrısına neden olabilir. Rekürren mikroskobik ve makroskopik hematürinin en sık nedenidir.
- **Henoch-Schönlein purpurası**nın bir varyantı olarak da kabul edilir. **Çölyak**lı hastalarda ve **dermatitis herpetiformis**te **IgA nefropatisi** insidansının arttığı bulunmuştur.
- Patogenezi bilinmemektedir. IgA serumda yükselmiştir. **Mezengiumda IgA birikimi görülür.**
- **Morfoloji:**
  - Normal
  - Mezanjiyoproliferatif glomerülonefrit
  - Fokal proliferatif glomerülonefrit
  - Diffüz proliferatif glomerülonefrit
  - Kresentrik glomerülonefrit
  - Karakteristik immünfloresan bulgusu **mezengiyumda IgA ve sıklıkla C3, nadiren IgG ve IgM birikimidir.**
  - C1q ve C4 birikimi görülmez.
- Klinik olarak, heterojenöz bir hastalıktır. Çoğu çocukta benign gidişli ise de erişkinlerde yavaş ve ilerleyici

Klinik Bilimler 153. soru
Patoloji Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 243

Alport Sendromu

- Alport sendromu **tip 4 kollajenin alfa 3, alfa 4 ve alfa 5 zincir defekti** ile birlikteliği olan bir hastalıktır.
- **Kollajen IV alfa 5 zincirindeki mutasyonlar** erken yaşta end-stage böbrek gelişmesine neden olur.
- Tip 4 kollajen bazal membran **(hematüri)**, kornea **(distrofi)**, lens **(anterior lentikonus)** ve kohleada **(sağırlık)** olduğu için bu bölgelerde de defekt ortaya çıkar.
- **Klasik olarak (hastaların %85'i) X'e bağlı geçer**. Bu formda erkeklerde tam hastalık görülürken, kadın heterozigotlarda tipik olarak hematüri görülür. Ancak OR ve OD geçen formları da vardır. En sonunda **böbrekte FSGS** gelişir.
- Bu hastalıkta bazal membranda elektron mikroskobide **basket filesi** görünümü ortaya çıkar ve tipiktir. Basket file görüntüsü tübüler bazal membranda da görülebilir.

Glomerüler bazal membrandaki tip 4 kollajende defekt mi ? E o zaman yine glomerüler proteinüri kaçınılmaz...

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 153

153.Aşağıdaki hastalıklardan hangisinin çocuklarda glomerüler proteinüriye neden olması <u>en az olasıdır</u>?

A) Membranöz nefropati
B) Lowe sendromu
C) Alport sendromu
D) Henoch-Schönlein purpura nefriti
E) Amiloidoz

Doğru Cevap:B

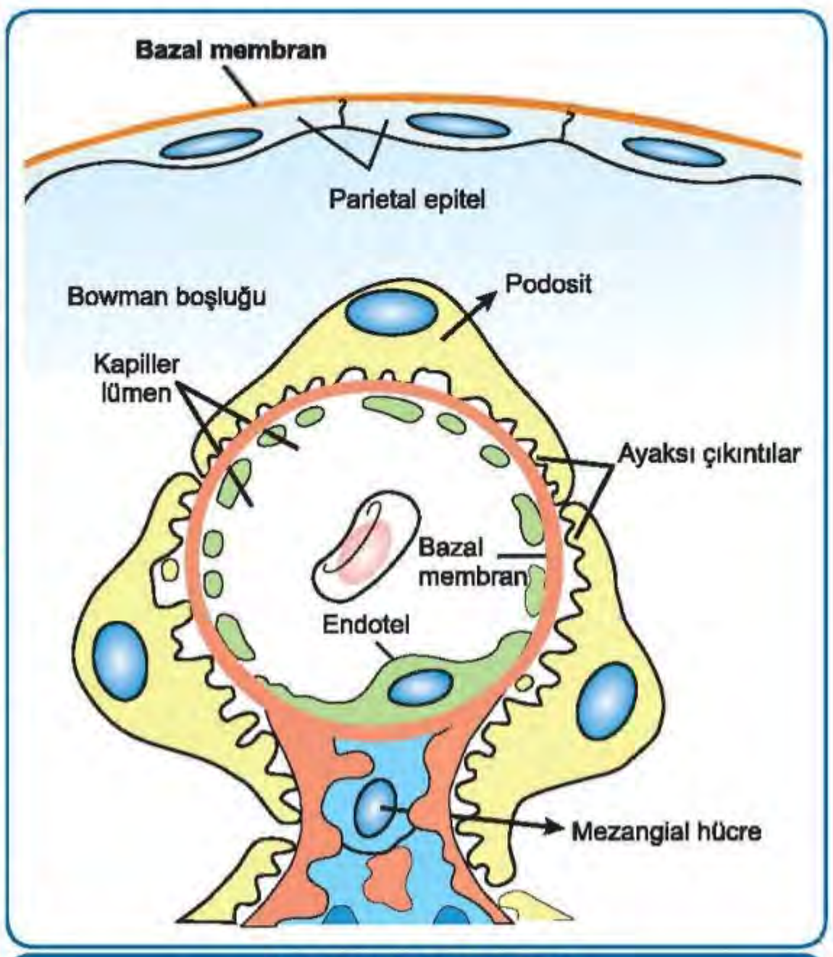
17 ÜRİNER SİSTEM HASTALIKLARI ve PATOLOJİSİ

Bu dersi, hem TUSDATA online hem de e-TUSDATA mobil uygulamalarında yer alan "**Entegre Temel Üriner Sistem**" dersi birlikte dinlemenizi/çalışmanızı öneriyoruz. Böylece **sinerjistik** etki **1 + 1**'in nasıl 2 değil de **3** yaptığına şahit olacaksınız.

- **Dört temel komponent hastalıklardan etkilenir:**
  - Glomerüller
  - Tübüller
  - İnterstisyum
  - Damarlar
- Glomerüller daha fazla immün aracılıklı hasara uğrarken, tübüller ve interstisyum toksik ve enfeksiyöz etkenlere daha duyarlıdır.

Böbrek Hastalıklarının Klinik Manifestasyonları

- **Azotemi,** kan üre nitrojeninin (BUN) ve kreatinin yükseldiği durumdur ve azalmış glomerüler filtrasyon hacmi nedeni ile olur.
- **Prerenal azotemi** böbrekte parankimal hasar olmaksızın böbrek hipoperfüzyonu nedeni ile olur.
- **Postrenal azotemi** idrar akımı böbrek dışında bir yerde tıkandığında gerçekleşir.
- Azotemi, bir takım klinik semptomlarla birlikte görülmeye başlandığında üremiden bahsedilir. Üremide ilave böbrek hasarı, kalp, GIS ve nöromusküler sistem tutulumu olur.



Glomerülün Kesit Yüzeyi

GLOMERÜLER HASTALIKLAR

HİSTOLOJİ

- Bir glomerülü oluşturan temel komponentler içten dışa şöyle sıralanır:
  - Kapiller damarlar ve endotel hücreleri
  - **Glomerüler bazal membran (GBM)**
    - Tüm kapiller yumak boyunca seyreder.

Klinik Bilimler 153. soru
Patoloji Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 236

- **Tip 4 kollajen, laminin, fibronektin, entaktin ve glikozaminoglikanlar bazal membranı oluştururlar.**

  - **Visseral epitelyal hücreler (podositler)**
    - GBM'nin lamina rara eksternasına yapışan ayaksı çıkıntıları vardır. Dolayısıyla bunlar da tüm kapiller yumağı takip ederler.
    - **Bölünme yetenekleri yoktur** (fokal segmental glomerülosklerozun kollapsing varyantı hariç).
    - **Nefrin, aktin, CD2AP ve podosin denilen yapılar içerirler. Bu yapılar filtrasyon yarığı (slit) yapısına katılırlar.**

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 153

153.Aşağıdaki hastalıklardan hangisinin çocuklarda glomerüler proteinüriye neden olması <u>en az olasıdır</u>?

A) Membranöz nefropati
B) Lowe sendromu
C) Alport sendromu
D) Henoch-Schönlein purpura nefriti
E) Amiloidoz

Doğru Cevap:B

Glomerüler patolojileri bir bir elemeye devam ediyoruz.

İnce Membran Hastalığı (Benign Familyal Hematüri)

- **Otozomal dominant** bir hastalıktır.
- Asemptomatik mikroskobik hematüri ve arada görülen gros hematüri ile karakterizedir. Elektron mikroskobunda bazal membranın inceldiği görülür. Asemptomatik hematürili hastalarda IgA nefropatisi ile birlikte akla gelecek ilk hastalıklardandır. Böbrek fonksiyonları genellikle normaldir.

Tip 4 kollajenin **alfa 3 ve alfa 4 zincir** defekti ile ortaya çıkan hastalık **ince glomerül bazal membran hastalığı, alfa 3, alfa 4 ve alfa 5** zincirinde defekt ile ortaya çıkan hastalık **Alport sendromu**, tip 4 kollajenin **alfa 3 zincirine karşı antikor** gelişmesi sonucunda ise **Goodpasture sendromu** ortaya çıkar.

Kronik Glomerülonefritler

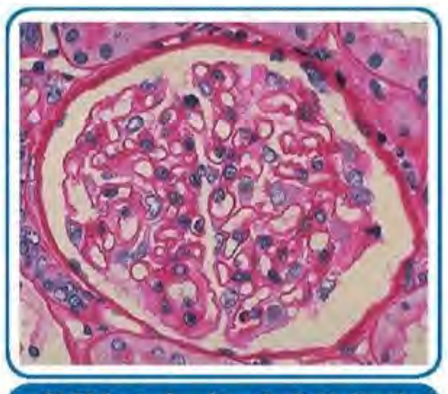
- Kronik renal yetmezlikle (KBY) karakterize end-stage böbrek hastalığının önemli bir nedenidir.
- KBY'nin %30-50 sebebidir. Çoğunlukla genç ve orta yaşlarda ilk kez tespit edilir.
- Morfoloji
  - Böbrekler simetrik olarak **küçülmüş,** yüzeyleri kızıl-kahve ve diffüz olarak granüler görünümdedir.
  - Mikroskobik anahtar bulgu yaygın glomerül skarları (**diffüz glomerüloskleroz**) Glomerüler böbrek hastalığının son noktasıdır. Hastalığa kalın duvarlarla karakterize damar değişiklikleri de çok sık eşlik eder. Hastalar genellikle

Klinik Bilimler 153. soru
Patoloji Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 244

ya da diyaliz olmazsa 10 sene içinde hasta ölür.

Glomerül Lezyonu ile Seyreden Sistemik Hastalıklar

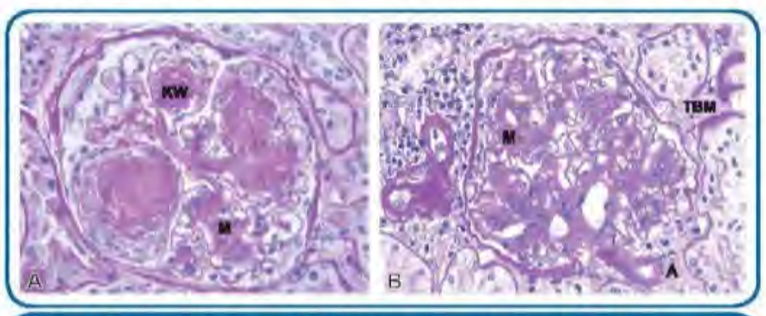
- **SLE:**
  - **Klass I:** Minimal mezangial (**en az**)
  - **Klass II:** Mezanjiyoproliferatif glomerülonefrit
  - **Klass III:** Fokal proliferatif glomerülonefrit
  - **Klass IV:** Diffüz proliferatif glomerülonefrit (**en çok**-tipik wire loop (tel halka) görünümü)
  - **Klass V:** Memranöz glomerülonefrit yapabilir
  - **Klass VI:** İleri sklerozan glomerülonefrit (SLE kresentte yapabilir).



SLE'de 'wire loop' görünümü

Klinik Bilimler 153. soru
Patoloji Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 244

- **Henoch-Schönlein purpurası:**
  - 3-8 yaşındaki çocuklarda kol ve bacakların **ekstansör yüzleri** ve **gluteal bölgelerde** purpurik deri döküntüleri, abdominal ağrı, kusma, intestinal kanama, nonmigratuvar artralji ve renal patoloji ile karakterizedir. Ig A nefropatisi ile aynı hastalık spektrumunda olduğu düşünülmektedir. Deri lezyonları lökositoklastik vaskülit (Bak. vaskülitler) tipindedir.
- **Bakteriyel endokardit:**
- **Diyabetik glomerüloskleroz:**
  - Diyabet olgularında renal mortalite ana ölüm nedenlerindendir.
  - **Kapiller bazal membran kalınlaşması: Tüm diyabet hastalarında görülen** bir bulgudur ve progressiftir ayrıca tübül bazal membranlarında da izlenir.
  - **Diffüz glomerüloskleroz**: Tedavisiz veya kontrol edilemeyen diyabetik hastalarda izlenir. **En son evredir.**
  - **Nodüler glomerüloskleroz:** İnterkapiller glomerüloskleroz veya **Kimmelstiel-Wilson** hastalığı olarak da bilinir. **Diyabet için patognomoniktir.**
  - **Hyalen arteriyoskleroz:** Damarlarda daralmadır. Hipertansiyonda da görülür.



A: Nodüler glomerüloskleroz KW: Kimmelsteil-Wilson, M: Mezengium
B: Diffüz glomerüloskleroz TBM: Tübüler bazal membran, M: Mezengium

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 153

153.Aşağıdaki hastalıklardan hangisinin çocuklarda glomerüler proteinüriye neden olması <u>en az olasıdır</u>?

A) Membranöz nefropati
B) Lowe sendromu
C) Alport sendromu
D) Henoch-Schönlein purpura nefriti
E) Amiloidoz

Doğru Cevap:B

Ve son şıkkımızı da belirtip sizleri yanlış olan şıkkımızla baş başa bırakıyoruz...

Klinik Bilimler 153. soru
Patoloji Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 245

ndrom (membranöz glomerülonefrit), hyalen arteriyoskleroz,

- **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.
- Çoğu TIN vakasında bakteriyel ajanlar etkendir (pyelonefrit).
- TIN terimi daha çok non-infeksiyözler için kullanılır (ilaçlar, hipokalemi, radyasyon, immün reaksiyonlar nedeni ile).

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. İntranükleer 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.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 154

154.Çocuklarda aşağıdakilerden hangisinin sistemik lupus eritematozusun ilaç ilişkili olduğunu desteklemesi en olasıdır?

A) Antihiston antikor varlığı
B) C-reaktif protein yüksekliği
C) Eritrosit sedimentasyon hızının aşırı yüksekliği
D) Kompleman-3 düzeyinin yüksekliği
E) Kompleman-2 düzeyinin yüksekliği

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.)

SLE'deki Antikorlar:

- **ANA:** ANA pozitifliğinin SLE'de duyarlılığı %95-99; özgüllüğü ise %50'dir.
- **Anti-ds DNA ve anti-Smith:** Anti-ds DNA hastalık aktivitesi ile (özellikle **nefrit**) korele iken, anti-Smith antikoru hastalık ile ilişkili bulunmamıştır. Anti-ds DNA ve anti-Smith antikorlarının özgüllüğü %98 iken, duyarlılığı %40-65'tir. **Bu iki test SLE tanısı için en spesifik testlerdir.**
- **Anti-Ro/SS-A ve anti-La/SS-B:** SLE'nin **deri ve akciğer** tutulumunda görülür. Neonatal lupus, Sjögren sendromu ve izole diskoid lupus ile ilişkilidir.

ANA pozitifliği yapan durumlar

- İlaca bağlı lupus
- JIA
- Juvenil dermatomiyozit
- Skleroderma
- Enfeksiyöz mononükleoz
- Kronik aktif hepatit
- Hiperekstansibilite

Klinik Bilimler 154. soru
Pediatri Ders Notu 3. Fasikül Sayfa 598

d fenomeni, neonatal lupus ve pulmoner hipertansiyon için da yükselir.
ozla ilişkilidir.

- **Anti-histon antikor:** İlaca bağlı Lupus'ta görülür.
- **Anti-ribozomal P antikoru: Lupus serebriti** ile ilişkilidir.

Tedavi ve Prognoz:

- **Hidroksiklorokin, cilt bulguları ve hafif artrit tedavisi için ilk seçenektir.** Lupus alevlenmelerini önler ve mortalite ile renal tutuluma olumlu etkisi vardır. En önemli potansiyel yan etki, nadir görülen ancak geri dönüşümsüz renk körlüğü veya merkezi görme kaybına neden olan retinal toksisitedir. Başlangıçta ve her 6-12 ayda bir oftalmolojik muayeneler yapılır.
- NSAİ ilaçlar, artralji ve artrit için kullanılır.
- Ciddi bulguları olan hastalara yüksek doz (pulse) **IV metilprednizolon** kullanılır.
- **Steroid dozunu azaltmak için (steroid sparing) kullanılan ilaçlar**
  - Siklofosfamid
  - Mikofenolat mofetil
  - Metotreksat
  - Leflunomid
  - Azotiopurin
  - Belimumab (B hücresi aktivasyon faktörü BLyS'ye yönelik monoklonal antikor)
- **Erken dönemde en sık ölüm nedenleri** enfeksiyon, glomerülonefrit komplikasyonları ve nörolojik tutulum
- **Uzun dönemde en sık ölüm nedenleri** ateroskleroz ve malignitelerdir.
- Dirençli lupus nefriti tedavisinde takrolimus ve **voklosporin** gibi kalsinörin inhibitörleri kullanılabilir.
- **Anifrolumab** (İnterfern alfa reseptör monoklonal antikoru) böbrek tutulumu dışında erişkin lupus tedavisinde onay almıştır.

İLACA BAĞLI LUPUS

- **Prokainamid, hidralazin,** difenilhidantoin, **izoniazid,** minosiklin, **penisilamin,** diltiazem, **infliksimab,** etanercept gibi bazı ilaçlar klinik olarak lupusa benzer tablo yapabilir.
- **İlaca bağlı lupusun SLE'den farkları:**
  - **Kız-erkek eşit** sıklıkta görülmesi
  - SLE'de %20 oranında görülen **antihiston antikorlarının** çok daha sık saptanır
  - SLE'de nadir olan **hepatit**in görülmesi
  - **Renal tutulumun çok nadir olması**
  - İlacın kesilmesi ile çoğu olgunun düzelmesi

NEONATAL LUPUS SENDROMU (NLS)

GENEL BİLGİLER

- İntrauterin **anti-Ro (SSA), anti-La (SSB)** ve **anti RNP** (ribonükleoprotein) antikorların, gebeliğin 12-16. haftasında fetusa geçmesi ile oluşur.
- Anti Ro antikorları daha spesifiktir.
- Bu antikorların pozitif olduğu annelerin bebeklerinin %2'sinde bu tablo gelişir.
- **SLE'li** veya **Sjögren sendromlu** anne bebeklerinde görülebilir.
- Neonatal lupus sendromlu bebeklerin **anneleri asemptomatik** olabilir veya sadece **hafif P-R uzaması** olabilir.
- Antikor pozitif gebeliğin 16.haftasından itibaren fetal ekokardiyografi ile takibi yapılır.

İLGİLİ NOTLAR

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

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 154

154.Çocuklarda aşağıdakilerden hangisinin sistemik lupus eritematozusun ilaç ilişkili olduğunu desteklemesi en olasıdır?

A) Antihiston antikor varlığı
B) C-reaktif protein yüksekliği
C) Eritrosit sedimentasyon hızının aşırı yüksekliği
D) Kompleman-3 düzeyinin yüksekliği
E) Kompleman-2 düzeyinin yüksekliği

Doğru Cevap:A

- **Kalp**
  - Kalbin her tabakası tutulabilir. Hastaların %50'sinde **perikardit** görülür ancak karakteristik lezyonu **nonbakterial verrüköz endokarditttir (Libman-Sacks).** Bu endokardit mitral (daha sık) ve triküspit kapakların her iki yüzünde 0.5-4 mm çaplı çok sayıda vejetasyonlardır.
- **Dalak**
  - Belirgin splenomegali; kapsülde kalınlaşma ve folikül hiperplazisi izlenir. A. centralis çevresinde belirgin perivasküler fibrozisle **soğan kabuğu** görünümü izlenir.
- **Akciğer**
  - Plörit ve **plevral effüzyon (en sık akciğer bulgusu, %50 olguda),** interstisyel pnömoni ve diffüz alveolar ve interstisyel fibrozis saptanır. Bulgular SLE için spesifik değildir.
- **Hematolojik sistem**
  - **Tip II aşırı duyarlılık** olarak kabul edilir. Otoantikorlar nedeniyle, çoğunlukla hafif bir trombositopeni, lökopeni ve anemi gelişir.
- **Tipik klinik tablo**
  - Genç kadın hastada, yüzde kelebek tarzı eritem, ateş, **eklem deformitesi olmadan** ağrının varlığı (özellikle ayak, diz, dirsek, kalça, parmaklar gibi), plörik göğüs ağrısı, fotosensitivitedir.

SLE'de olan Otoantikorlar

- **Anti-çift iplikli DNA antikoru:** Hastalık için spesifiktir.
- **Anti-Sm antikoru:** Hastalık için spesifiktir.
- **ANA: En sık (+)** olan antikor
- **Kemik iliğine karşı antikor:** Pansitopeni
- Bu antikorların bir kısmı koagülasyon sistemini engeller ve PTT zamanının uzamasına neden olurlar ve bu nedenle **lupus antikoagülanları** olarak isimlendirilirler.

Kronik Diskoid LE

- SLE'ye benzeyen, kutanöz lezyonlar ile sınırlı bir hastalıktır.
- **En sık yüzde izlenir.** Hastaların yalnızca %50'si ANA+'dir. SLE'nin aksine çift iplikli DNA'ya karşı otoantikorlar nadiren izlenir. %20'sinde sistemik bulgular gelişir.

Subakut Kutanöz LE

- Hafif sistemik hastalık bulgularına ek olarak deriye lokalize bir hastalıktır.

İlaç İle Uyarılan LE

- Çoğu hasta **ANA (+)**'tir ancak SLE semptomları nadirdir.
- Örneğin prokainamid alan hastaların %80'inde ANA (+)'tir ancak sadece 1/3'ünde semptomlar (artralji, ateş, serozit) görülür.
- Birçok organ etkilenebilse de **santral sinir sitemi ve böbrek tutulumu nadirdir.**

ainamid kullanılmasından sonra

labilir.

Klinik Bilimler 154. soru
Patoloji Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 037

- **Anti histon** antikorlar patogenezde rol oynar.

SJÖGREN SENDROMU

- **Kuru göz (keratokonjunktivitis sicca) ve kuru ağız (kserostomi) ile** karakterize hastalıktır.
- Lakrimal bez ve tükürük bezlerinde otoimmün yıkım olur. İzole hastalık **sicca sendromu** hastalığın izole oluşudur. **Daha çok başka bir otoimmün hastalıkla (en çok romatoid artrit-RA) beraber çıkar.** Bu duruma **sekonder form** denir.
- **35-45 yaş arası kadınlarda** sık izlenir. Hastaların çoğunda RA bulguları olmasa dahi **RF;** ayrıca ribonükleoproteinlerlere (RNP) karşı gelişmiş **SS-A (Ro) ve SS-B (La) pozitiftir. Anti- SSA antikorları** daha erken başlangıç, daha uzun süre hastalık ve daha fazla ekstraglangüler tutulum ile birliktedir (vaskülit, nefrit)
- **HCV, HIV ve HTLV-1** Sjögren sendromuna benzer bir hastalığa neden olabilir.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 154

154.Çocuklarda aşağıdakilerden hangisinin sistemik lupus eritematozusun ilaç ilişkili olduğunu desteklemesi en olasıdır?

A) Antihiston antikor varlığı
B) C-reaktif protein yüksekliği
C) Eritrosit sedimentasyon hızının aşırı yüksekliği
D) Kompleman-3 düzeyinin yüksekliği
E) Kompleman-2 düzeyinin yüksekliği

Doğru Cevap:A

Antifosfolipid antikor sendromu (AFAS)

- ✓ Sekonder AFAS'ın en sık nedeni SLE'dir.
- ✓ AFAS ile ilişkili antikorlar; **antikardiyolipin antikor, lupus antikoagülanı ve anti β2 glikoprotein1'**dir.
- ✓ Klinik tablo; **arteriyel-venöz trombozlar, gebelik ilişkili komplikasyonlar** ve **trombositopeni**dir.

SLE'de gebelik

- ✓ Gebelik sorunları, lupusu aktif olan hastalarda daha fazla görülür. Bu nedenle hastalar mutlaka remisyonda iken gebe kalmalıdırlar. Ayrıca SLE'nin, gebelikte alevlenebileceği unutulmamalıdır.
- ✓ SLE, hem annenin hem de fetüsün morbidite/mortalitesine yol açar. Antifosfolipid antikorların varlığı bu riskleri daha da arttırır.

Neonatal lupus

- ✓ **Neonatal lupus**ta ise geçici raş (doğumdan sonra 6 ay içinde düzelir) ve kalıcı konjenital kalp bloğu görülür.
- ✓ Konjenital kalp bloğundan, annede **anti-Ro (SS-A) ve/veya anti-La (SS-B)** antikorları sorumludur.

Anti Ro (SS-A) ile ilişkili klinik durumlar

- ✓ Sjögren sendromu
- ✓ Neonatal lupus
- ✓ Subakut kutanöz lupus

Laboratuvar bulguları

- SLE'de tam kan sayımında artan bir hücre yoktur **(tüm seriler azalır)**.
- Antifosfolipid antikorlara bağlı olarak **aPTT uzamıştır** (kanama değil, tromboz beklenir).
- Antifosfolipid antikorlara bağlı olarak **sifiliz testi (VDRL) yalancı pozitif** olarak bulunabilir.
- Yoğun inflamasyona rağmen **CRP normal**dir. CRP; serozit, sinovit ve **enfeksiyon** varlığında **artar.**
- Böbrek tutulumu ile ilişkili olarak;
  - ✓ Serum BUN ve kreatinin değerlerinde artış görülebilir. İdrar analizinde proteinüri, hematüri ve aktif idrar sedimenti saptanabilir. Tüm kompartmanlar tutulabildiği için **teleskopik idrar** görülebilir.
  - ✓ **Anti-dsDNA** antikor pozitiftir. Kompleman düzeyi genellikle **düşüktür** (Bunlar aynı zamanda hastalık aktivitesi gösterir).

SLE'de Otoantikorların Sıklığı ve Klinik İlişkileri

Otoantikor	Sıklık (%)	Klinik ilişkisi
Antinükleer antikor (ANA)	98	En iyi **tarama** testidir (en yüksek duyarlılık).
Anti ds DNA	70	Yüksek titreleri SLE için **spesifik**tir. Hastalık aktivitesi, **nefrit**, vaskülit ile koreledir.
Anti C1q	33	Aktif lupus nefriti ve nefrit aktivitesi ile ilişkilidir. SLE'ye spesifik değildir.
Anti Smith (Anti Sm)	25	SLE'ye **spesifik**tir (en yüksek özgüllük) Organ veya sistem tutulumu ile korelasyonu yoktur
Anti RNP	40	SLE'yi içeren çakışma sendromunda pozitiftir.
Antihiston	70	**İlaca bağlı lupusta** daha sık görülür.
Antifosfolipid	50	Arteriyel-venöz trombozlar, gebelik komplikasyonları ve trombositopeni ile ilişkilidir (**antikardiyolipin, beta2 glikoprotein 1 ve lupus antikoagülanı**).
Antieritrosit	60	Coombs (+) hemolitik anemi ile ilişkilidir.
Antiplatelet	30	Trombositopeni ile ilişkilidir.
Antinöronal	60	SSS tutulumu ile ilişkilidir.
Antiribozomal P	20	Depresyon veya psikoz ile ilişkilidir.

Klinik Bilimler 154. soru
Dahiliye Ders Notu 3. Fasikül Sayfa 360

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 155

155. Altı yaşındaki kız hasta dengesizlik ve göz hareketlerinde kısıtlılık nedeniyle çocuk acil polikliniğinde değerlendiriliyor. Öyküsünden 10 gün önce solunum yolu enfeksiyonuna ait şikâyetlerinin olduğu ve herhangi bir ilaç kullanmadığı öğreniliyor. Fizik muayenesinde pozitif bulgu olarak ataksi, oftalmopleji ve arefleksi saptanıyor.
Bu hasta için <u>en olası</u> tanı aşağıdakilerden hangisidir?

A) Myastenia gravis
B) Miller-Fisher sendromu
C) Kritik hastalık miyopatisi
D) Konversiyon bozukluğu
E) Leigh hastalığı

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.)

- **Timektomi endikasyonları:**
  - İlaca yanıt vermeyen vakalarda ve ilacın yan etkilerinin atropin ile kontrol altına alınamadığı durumlarda,
  - Hasta günlük aktivitelerini yapamayacak kadar güçsüz ise,
  - Hasta bulber ya da respiratuvar belirtiler gösteriyorsa, steroid tedavisi veya timektomi yapılır.
- Tedavi edilmediğinde miyastenia gravis genellikle ilerleyicidir ve solunum kası tutulumu ve aspirasyon riski sebebiyle yaşamı tehdit edebilir. Miyastenia gravisi olan çocuklar süksinilkolin ve pankuronyum gibi nöromusküler bloke edici ilaçları tolere edemezler ve tek bir doz sonrasında haftalar boyunca paralize olabilirler. Ayrıca bazı antibiyotikler miyasteniyi artırabilir (gentamisin ve diğer aminoglikozidler).

PERİFERİK NÖROPATİLER

- **Çocukluk çağında sık görülen periferik nöropatiler,** Guillain-Barré sendromu ve herediter motor duyusal nöropatidir. Diabetes mellitus, alkolizm, kronik böbrek yetmezliği, kurşun intoksikasyonu ve neoplazmalar, herhangi bir yaşta nöropati yapabilir.

GUİLLAİN-BARRÉ SENDROMU

- Kesin nedeni bilinmemekle birlikte, solunum yolu infeksiyonu (Mycoplasma pneumoniae), gastrointestinal infeksiyonları (özellikle **Campylobacter jejuni** ve nadiren H.pylori), EBV, CMV, H.influenzae infeksiyonlarını, Lyme hastalığını veya meningokok serotip C, kuduz, influenza ve oral polio aşılamsı takiben ortaya çıkan, esas olarak motor nöronları, bunun yanında duyusal ve otonom sinirleri tutan, alt ekstremitelerden başlayan güçsüzlük ve simetrik refleks kaybı ile karakterize bir nöropatidir.
- Genellikle aksonal tipinden sorumlu tutulan antikorlar; **Anti-GD1a ve Anti-GM1'dir.**

Klinik bulgular

- **Güçsüzlük genellikle alt ekstremitelerde başlar ve progresif olarak gövde, üst ekstremiteler ve son olarak bulber kasları tutacak şekilde ilerler.** Bu ilerleme şekline, "Landry asendan paralizisi" adı verilir.
- Simetrik derin tendon refleksi (DTR) kaybı, duyu kaybı, güçsüzlük vardır. Otonomik sinir disfonksiyonu sonucu hipotansiyon, hipertansiyon, taşikardi, aritmi, idrar retansiyonu, terleme olur.
- Proksimal ve distal kaslar görece **simetrik** olarak tutulur ancak hastaların nadiren asimetri bulunur.
- Etkilenen çocuklar irritabıldır. Güçsüzlük ilerleyerek yürümeyi istememe veya yürüyememeye, daha sonra flask tetraplejiye ilerleyebilir. Bazı vakalarda parasteziler oluşur.
- **Bulbar tutulum**, vakaların yaklaşık yarısında görülür ve en son tutulan kısımdır. Papil ödem bazı vakalarda görülse

Klinik Bilimler 155. soru
Pediatri Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 192

- **Miller-Fisher** sendromu, akut eksternal oftalmopleji, ataksi ve arefleksiden oluşur. En sık etkilenen 6. kraniyel sinirdir. Distal parestezi sıktır. Bickerstaff beyinsapı ensefaliti ile aynı klinik bulgulara neden olduğu için karışır.

- İdrar inkontinansı veya idrar tutukluğu, vakaların yaklaşık %20'sinde bir komplikasyondur ancak bu durum genellikle geçicidir.

Guillian-Barré sendromu ile poliomiyelit arasındaki önemli farklar

	Poliomiyelit	Guillain-Barré
Viral etken	Polioviruslar	Spesifik bir etken izole edilememiştir
Ateş	Belirgindir	Hafif veya yok
Meningeal bulgular	(+)	Genellikle negatif
Paralizi	Asimetriktir, desendan yayılır	Simetriktir, asendan yayılır
Duyu kusuru	(-)	(+)
BOS	Pleostoz (20-500 hücre) ve protein yüksekliği	Albüminositolojik disosiyasyon
EMG	Sinir iletimi normal	Sinir iletim hızlarında azalma
Kas atrofisi	Belirgin	Hafif
Prognoz	Kötü	İyi

İLGİLİ NOTLAR

Derslerde de çokça vurguladığımız, notumuzun da tam referans olduğu güzel bir vaka sorusu. Miller Fisher GBS'nin yukarıdan başlayan formu :)
Aynı zamanda 3A (Ataksi-Akut oftalmopleji-Arefleksi)

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 155

155. Altı yaşındaki kız hasta dengesizlik ve göz hareketlerinde kısıtlılık nedeniyle çocuk acil polikliniğinde değerlendiriliyor. Öyküsünden 10 gün önce solunum yolu enfeksiyonuna ait şikâyetlerinin olduğu ve herhangi bir ilaç kullanmadığı öğreniliyor. Fizik muayenesinde pozitif bulgu olarak ataksi, oftalmopleji ve arefleksi saptanıyor.
Bu hasta için <u>en olası</u> tanı aşağıdakilerden hangisidir?

A) Myastenia gravis
B) Miller-Fisher sendromu
C) Kritik hastalık miyopatisi
D) Konversiyon bozukluğu
E) Leigh hastalığı

Doğru Cevap: B

b. Dejerine-Sottas hastalığı

- Histopatolojik olarak demiyelinizasyon ile karakterize çocukluk çağında motor gelişme geriliğine yol açan duysal- motor nöropatidir.
- Çok düşük sinir ileti hızları vardır.
- Palpe edilebilen hipertrofik sinirler vardır.

c. Ailesel basınca duyarlılık nöropatisi (tomaküler nöropati)

- Otozomal dominant geçer. Gelip geçici ağrısız motor-duysal defisitlerle karakterizedir. Biyopside fokal sinir kalınlaşması görülür. Bu görünüme tomaküla - sosis – denilir.

  Herediter polinöropatilerde sinir iletimlerinde homojen bir yavaşlama izlenirken, edinsel polinöropatilerde (GBS, CIDP gibi) sinir iletim hızları aynı ekstremite segmentindeki farklı sinirler, aynı sinirin farklı segmentleri ve karşılıklı iki ekstremitenin aynı isimli sinirleri arasında belirgin değişiklik gösterir.

III. İmmün bozukluğa bağlı

Guillain-Barré sendromu (GBS)

- Üst solunum yolu veya gastrointestinal sistem enfeksiyonu (C. jejuni-fetus) öyküsü
- Cerrahi girişim veya aşılanma öyküsü olabilir.
- Başta duyusal semptomlar hakimdir.
- İlerleyen dönemlerde **distalde başlayıp assendan ilerleyen simetrik paraliziler **TUS**** olur.
  Şiddetli vakalarda solunum ve bulber kaslar tutulur. Tipik özellikleri:
  1. Akut
  2. İnflamatuar
  3. Demiyelinizan
  4. **Segmental**
  5. **Periferik sinir tutulumu**
- 1/3 vakada mekanik ventilasyon gerekebilir.
- Otonomik disfonksiyon olursa taşikardi, idrar retansiyonu ve kan basıncı dalgalanmaları olur.
- Hastalığın mortalitesi %10'dur.
- Çoğu vakada BOS'ta protein artmıştır; ancak hastalığın başlangıcından 2-3 hafta sonraya kadar normal olabilir.
- BOS gammaglobülin fraksiyonu artar.
- İlerleyen dönemde duysal yakınmalar daha geri plandadır ve ekstremite uçlarında parestezi, sırt, bel ve bacak ağrıları şeklindedir.
- BOS'ta protein artışına rağmen hücre görülmez (**albüminositolojik dissosiyasyon**). **TUS**
- Kraniyal sinir tutulumu görülebilir.
- En sık kraniyal çift tutulumu % 50 vakaya eşlik eden **bilateral** olabilen **fasiyal paralizidir**.
- Derin tendon refleksleri tipik olarak yoktur.
- Esas tedavi destekleyici tedavidir.

Klinik Bilimler 155. soru
Küçük Stajlar Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 034

Miller-Fisher sendromu: Guillain-Barré sendromunun **oftalmopleji, arefleksi, ataksi** eşlik eden formudur.

Tanıda: Sinir iletim hızlarında anomali, EMG bulguları, albüminositolojik ayrışma, motor sinir bloğu olması yardımcıdır.

Sinir biyopsisinin tanıda yeri yoktur.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 156

156.Aşağıdakilerden hangisinde ataksi görülmesi en az olasıdır?

A) Abetalipoproteinemi
B) Hartnup hastalığı
C) GM2 gangliosidoz
D) Fahr hastalığı
E) Sialidozis

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 156. soru
Pediatri Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 146

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.
- Hastalıktaki temel patogenez, çok düşük dansiteli lipoproteinler ve şilomikronun oluşum ve salınımından sorumlu olan mikrozomal trigliserit transfer protein geninde defekt olmasıdır. Bu mutasyon sonrasında hastalarda yağ malabsorbsiyonu ve yağda eriyen vitaminlerin (A, D, E, K) emilim problemi ortaya çıkmaktadır.
- **Özellikle E vitamini eksikliği belirgindir.**

Klinik bulgular

- Çocuklarda hayatın ilk yıllarında **büyüme geriliği** ortaya çıkarken, a
dışkılama vardır. Abdominal distansiyon ve E vitamini eksikliğine bağ
olarak derin tendon refleksleri kaybolmuştur. Entellektüel gelişim yav

Klinik Bilimler 156. soru
Pediatri Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 146

- Yaklaşık 10 yaşından sonra intestinal bulguların şiddeti azalırken, eğer E vitamini desteği yapılm az ise spinal korddn 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 bağırsağin %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.

İLGİLİ NOTLAR

Abeta için şifremiz SARA idi , şifremizdeki A lardan biri ATAKSİ :) hem notumuzda hem de speetus notumuzda yer verdiğimiz bir bilgi, bunun yanında derste de vurgulayarak anlatıyoruz.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 156

156.Aşağıdakilerden hangisinde ataksi görülmesi en az olasıdır?

A) Abetalipoproteinemi
B) Hartnup hastalığı
C) GM2 gangliosidoz
D) Fahr hastalığı
E) Sialidozis

Doğru Cevap:D

Hartnup hastalığının Ataksi yaptığı referansı 3. fasikülümüzden

Sistinozis:

- Lizozomal membranlardan **sistin transportunda**, taşıyıcı protein eksikliğine bağlı gelişen lizozomal depo hastalığıdır.
- OR geçer.
- Sistin kristalleri **retiküloendotelyal sistemde (Kİ ve lenf bezleri)** ve parankimatöz organlarda depolanmıştır.
- **Fanconi sendromu** (en hızlı hasar renal tübüllerde olur), **gelişme geriliği ve hipofosfatemik rikets görülür.** Progresif böbrek değişiklikleri, böbrek yetmezliğine neden olur **(sistinozis, Fanconi sendromunun en sık nedenidir). Böbrek yetmezliğinden kaybedilirler.**
- **Tiroid bezinde birikim sonucu hipotiroidi gelişebilir.**
- Sistin kristalleri **kornea ve konjunktivada** da birikir, erken dönemde **fotofobi** vardır. Hastalar açık renkli, sarı, soluk görünümdedir.
- Hastalığın özgül bir tedavisi yoktur. Yüksek doz vitamin D, raşitizm belirtilerini önleyebilir. **Sisteamin,** intraselüler sistin birikimini önler. Sisteaminli göz damlaları, korneadaki sistin kristallerini tamamen temizler.
- Sisteamin ile düzelmeyen büyüme geriliği durumunda, büyüme hormonu tedavisi faydalı olabilir. Böbrek yetmezliği gelişen hastalarda renal transplantasyon yapılabilir.

Sülfit Oksidaz Yetersizliği (Molibden Kofaktör Eksikliği):

- **Molibden,** sülfit oksidazın kofaktörüdür. Ayrıca ksantin ve hipoksantini ürik aside oksitleyen **ksantin oksidaz** enziminin de kofaktörüdür.
- Bu hastalıkta yenidoğan döneminden itibaren **hipotoni, dirençli-piridoksin bağımlı konvülziyonlar** (tonik, klonik ya da miyoklonik) ve mikrosefali görülür.
- Yaşayan hastalarda **lens dislokasyonu** hayatın ilk aylarından itibaren saptanır.
- **Serum ve idrar ürik asit ve sülfat düzeyleri düşüktür.**
- lziyonlar için yüksek doz B6 verilir.

Klinik Bilimler 156. soru
Pediatri Ders Notu 3. Fasikül Sayfa 469

IKLUKLARI

Hartnup Hastalığı:

- **Nötral aminoasitlerin** (monobazik-monokarboksilik aminoasitlerin; alanin, serin, treonin, valin, lösin, izolösin, fenilalanin, tirozin, t ansportunda defekt vardır. Otozomal resesif geçer.

Klinik Bilimler 156. soru
Pediatri Ders Notu 3. Fasikül Sayfa 469

- **Nikotinik asit (Nia** tinal emiliminin bozulması nedeniyle klinik bulgular ortaya le, güneş gören bölgelerde **dermatit** majör semptomlard **. Serebellar ataksi** vardır.
- **Mental gelişim genellikle normaldir.** Bazı olgularda emosyonel bozukluk, depresyon, intihar eğilimi oluşabilir.
- İdrarda nötral aminoasidüri görülür; ancak Fanconi sendromundan farkı idrarda **arjinin ve prolin saptanmaz.**
- Semptomatik hastalarda günlük alınması gereken dozun iki katı verilen **nikotinamid,** deri ve nörolojik bulguları kontrol altına almaktadır. **Hastaların diyeti proteinden yüksek olmalıdır.**

HARTNUP

HAva mavisi idrar
(RT) TRiptofan malabsorbsiyonu
Nötral aminoasidUri
Pellegra benzeri döküntü

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 156

156.Aşağıdakilerden hangisinde ataksi görülmesi en az olasıdır?

A) Abetalipoproteinemi
B) Hartnup hastalığı
C) GM2 gangliosidoz
D) Fahr hastalığı
E) Sialidozis

Doğru Cevap:D

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 tekran, destekleyici
Machado-Joseph hastalığı	12-15 yaş	Dominant	Serebellar, piramidal, ekstrapiramidal dejenerasyon; ön boynuz hücresi hastalığı; Portekiz kökenli	Kromozom 14 trinükleotidi, trinükleotid tekran, 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 tekran genişlemesi, destekleyici
Spinoserebral ataksi Tip 2	2-65 yaş	Dominant	Spinoserebellar ataksi 1'e benzer, ek olarak okülomotor parezi	Kromozom 12; CAG- trinükleotid tekran
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
	Bebeklikten adölesan		Ataksi, laktik asidoz, hipotoni,	Pirüvat metabolizmasında
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

Klinik Bilimler 156. soru
Pediatri Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 211

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 distoni, ilaçlar (Ör; Haloperidol, aripiprazol, risperidon, metoklopromid, fenitoin, karbamazepin), Wilson hastalığı (Hepatolentiküler dejenerasyon), Hallervorden-Spatz hastalığı, Segawa hastalığı ve diğer birçok genetik hastalıktır. Asfiksi, kernikterus veya glutarik asidüri gibi metabolik hastalıkların neden olduğu bazal gangliyon hasarı olan çocuklarda distoni en belirgin bulgu olabilir.

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.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 156

156.Aşağıdakilerden hangisinde ataksi görülmesi en az olasıdır?

A) Abetalipoproteinemi
B) Hartnup hastalığı
C) GM2 gangliosidoz
D) Fahr hastalığı
E) Sialidozis

Doğru Cevap:D

Rett Sendromu

- Esas olarak **kızlarda** görülen, normal bir yenidoğan dönemi ve genellikle ilk bir yaş dönemi sonrasında beyin büyümesinde gerileme ve bununla ilişkili olarak mikrosefali, **gelişimde yavaşlama ve regresyonun** ortaya çıktığı bir hastalıktır.
- Beyin ağırlığı (normalin %60-80'i), sinaps sayısı dentrint uzunlukluğu ve dallanması azalmıştır.
- **Hastalık MeCP2 mutasyonu sonucu ortaya çıkar.** Hemen hemen bütün vakalarda (%99) **de novo** ortaya çıkar. Ayrıca mutasyonun **paternal kaynaklı** olduğu düşünülmektedir. Erkeklerde görülmesi ölümcüldür.
- Dil ve motor basamaklarda gerileme ve ataksik yürüyüş, el hareketlerinde ince tremor gözlenir.
- Çocukların çoğunda iç çeker gibi tuhaf nefes alma ile belli aralıklarla apne ve eşlik eden siyanoz görülür.
- Rett sendromuna özgü olan bulgu, **tekrarlayıcı el çırpma hareketleri** ve ellerin amaçlı ve spontan kullanımının kaybıdır.
- Tüm hastalarda görülen **otistik davranışlar** tipik bir bulgudur. Jeneralize tonik-klonik konvulsiyonlar çoğunda vardır.
- Kardiyak aritmiler ve ani ölüm genel popülasyondan daha sık görülür. Kızlar genellikle erişkin döneme ulaşabilir.
- İnfant döneminde ağır miyoklonik nöbetlerle, gelişim duraklaması ve regresyonla karakterize olan ve X'e bağlı kalıtılan CDKL5 mutasyonunun görüldüğü duruma **atipik Rett sendromu** adı verilir.

Menkes Kinky Hair Sendromu

- Bakır emiliminin ve transportunun bozuk olması ve bakır içeren enzimlerin fonksiyon bozukluğu ile karakterize bir hastalıktır.
- X'e bağlı resesif kalıtılır. Xq21.1 bölgesinde bulunan ATP7A geninin mutasyonu sorumludur. Kızlarda çok nadir görülür ve semptomlar daha hafiftir.
- Sitokrom oksidaz c (mitokondriyal), süperoksit dismutaz, dopamin hidroksilaz, tirozinaz, lizil oksidaz ve monoaminoksidaz enzimlerinde işlev bozukluğu ortaya çıkar.
- Enerji üretiminde defekt, infeksiyonlara eğilim, cilt ve damarlarda yapısal bozukluk, nörotransmitter imbalansı görülür.
- Korteks ve serebellumda nöronal azalma, beyaz cevherde demyelinizasyon saptanır. Purkinje hücrelerinde nekroz meydana gelir.
- Semptomlar hayatın ilk bir kaç ayında başlar. Klinikte saçlarda solukluk, hipotermi, konvulsiyon, hipotoni, beslenme güçlükleri, optik atrofi, ciddi mental retardasyon görülebilir.
- Tanıda, saçların mikroskobik incelemesi ile saç foliküllerinin **şaftlarında fraktürler (trichorrhexis nodosa)** ve pili torti, kanda **seruloplazmin ve bakırın düşük** olması önemlidir.
- Tedavisiz vakalar 3 yaşında ölür.
- Beyin biyopsisinde serebral dokuda progresif kayıp, gri cevher ve serebellum da dejenerasyon görülür.
- Tedavide **bakır-histidin enjeksiyonu** uygulanır. Hayatın ilk 10 günü içinde başlanmalıdır.
- **Occipital Horn sendromu:** Menkes hastalığı ile aynı gende farklı mutasyonla ortaya çıkan ve daha hafif seyreden, ek olarak iskelet displazilerine de yol açan hastalıktır.

Beyaz-Gri cevher tutulum özellikleri

	Beyaz cevher	Gri cevher
Başlangıç yaşı	Genellikle geç çocukluk	Genellikle erken çocukluk (infant)
Baş çevresi	Megaensefali olabilir	Genellikle mikrosefali
Nöbetler	Geç dönemde çıkar nadirdir	Erken dönem, ağır
Kognitif fonksiyonlar	Erken dönemde normal	Progresif
Periferal nöropati	Erken dönemde, demiyelinizasyon	Geç dönemde, aksonal kayıplar
Spastisite	Erken dönemde, ciddi-ağır	Geç dönemde, prograsif
Serebellar bulgular	Erken dönem, ön planda	
Örnek hastalıklar*	Metokromatik lökodistrofi Adrenolökodistrofi Krabbe hastalığı Glutarik asidüri tip 1 Alexander hastalığı Canavan hastalığı Leigh hastalığı Pelizaeus Merzbacher Schilder hastalığı Peroksizom biyogenez bozuklukları	Menkes hastalığı Rett sendromu Nöronal seroid lipofuskinozis GM1-2 gangliosidoz NiemannPick tip C Sialidosis Mukopolisakkaridozlar Gaucher tip III

*Hastalıkların genel tutulum eğilimleri baz alınarak oluşturulmuştur.

Klinik Bilimler 156. soru
Pediatri Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 207

Klinik Bilimler 156. soru
Pediatri Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 207

Gri cevheri tutan hastalıklar da serebellar bulgular yapar. Ataksi esasen bir serebellar etkilenmenin sonucunda ortaya çıkmaktadır.
Bu listede şıklarda yer alan GM1-2 gangliosidoz, sialidozis bulunmaktadır.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 157

157.Aşağıdakilerden hangisi tümör supresör genler arasında yer almaz?

A) ABL
B) RB1
C) TP53
D) VHL
E) BRCA1

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 157. soru
Patoloji Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 072

Kategori	Protoonkogen	Aktivasyon Şekli	İlgili Tümör
Büyüme faktörleri			
FGF	FGF-3	OE AMP	Osteosarkom Mide kanseri Meme kanseri **Mesane kanseri** Melanom
HGF	HGF	OE	Tiroid kanseri, Hepatosellüler kanser
Büyüme faktör reseptörleri			
EGF RESEPTÖR AİLESİ	**ERB-B1 (EGFR)**	**Mutasyon**	**Akciğer adenokanseri**
	ERB-B2 (HER)	**AMP**	**Meme kanseri**
FMS benzeri tirozin kinaz 3	FLT-3	NM	Akut miyeloid lösemi
Nörotrofik faktör reseptörü	**RET**	**NM**	**MEN 2A-B, ailesel tiroid medüller kanseri**
PDGF reseptör	PDGFRB	OE, TL	Gliomlar, lösemi
KIT ligand reseptörü	**KIT**	**NM**	**Gastrointestinal stromal tümör, seminom, lösemi**
ALK reseptörü	**ALK**	**TL, füzyon gen formasyonu, NM**	**Akciğer adenokanseri, anaplastik büyük hücreli lenfoma, ailevi nöroblastom, inflamatuvar miyofibroblastik tümör**
Kategori	**Protoonkogen**	**Aktivasyon Şekli**	**İlgili Tümör**
Sinyal iletim proteinleri			
GTP bağlayanlar	**K-RAS**	**NM**	**Kolon, akciğer, pankreas kanseri**
	H-RAS	**NM**	**Mesane ve böbrek tümörleri**
	N-RAS	**NM**	**Melanom, hematolojik maligniteler**
			Üveal melanom
			Hipofiz adenomu, endokrin tümörler
Non-reseptör tirozin kinaz	**ABL**	**TL** **NM**	**KML** **ALL**
RAS sinyal transdüksiyonu	BRAF	NM, TL	Malign melanom, saçlı hücreli lösemi, langerhans hücreli histiyositoz, papiller tiroid karsinomu, kolon kanseri
JAK/STAT sinyal transdüksiyonu	**JAK2**	**TL**	**Myeloproliferatif hastalıklar, ALL**
Nükleer Regülatör Proteinler			
Transkripsiyon aktivatörleri	MYC NMYC	TL AMP	Burkit lenfoma Nöroblastom
Hücre Siklus Regülatörleri			
Siklinler	**Siklin D1**	**TL**	**Mantle hücreli lenfoma**
		AMP	Meme ve özofagus kanseri

OE: Overexpresyon, AMP: Amplifikasyon. NM: Nokta mutasyon. TL: Translokasyon

Klinik Bilimler 157. soru
Patoloji Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 072

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 157

157.Aşağıdakilerden hangisi tümör supresör genler arasında yer almaz?

A) ABL
B) RB1
C) TP53
D) VHL
E) BRCA1

Doğru Cevap:A

Tümör süpresör genler

- Normal hücre büyümesinde görevlidirler. Mutasyonlarında tümörler oluşur.
- **Retinoblastom geni (Rb)**, **ilk** keşfedilen tümör süpresör gendir. Diğer tümör süpresör genlerde olduğu gibi her iki allelin de mutasyona uğraması gerekir.
- **TP53**, p53 proteinini kodlayan tümör süpresör gendir. İnsan kanserlerinde **en sık** mutasyona uğrayan gendir. Tümörlerin %70'inde biallelik mutasyon görülür.
  Li-fraumeni sendromunda TP53'te tek allel defekti vardır. Diğer allelde de defekt oluşması birçok tümörün gelişmesine neden olur.
- **P53**, BAX ve PUMA genleri üzerinden **apoptozise** neden olur. P53 hücre siklusunu durdurma, DNA tamiri, hücresel yaşlanma ve apoptoziste
  aktifleştirir. P53
  RB geninin fos

Translokasyon Sonrası Aktive Olan Onkogenlere Örnekler

Kanser	Translokasyon
Kronik Miyeloid Lösemi	(9;22) (q34;q11)
Akut Lösemi (AML ve ALL)	(8;21) (q22;q22) (15;17) (q22;q21)
Burkitt Lenfoma	(8;14) (q24;q32)
Mantle Hücreli Lenfoma	(11;14) (q13;q32)
Foliküler Lenfoma	(14;18) (q32;q21)
arkomu	(11;22) (q24;q12)

Klinik Bilimler 157. soru
Patoloji Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 073

Önemli Tümör Süpresör Genler ve Özellikleri

Gen	Fonksiyon	Ailevi sendrom	Sporadik kanser
Mitojenik Sinyal Yolu İnhibitörleri			
APC	WNT sinyal inhibitörü, adezyon, embriyolojik gelişimde hücre polaritesi	Ailevi kolon polibi ve kanserleri	Kolon, mide, pankreas kanserleri, melanom
NF1	RAS/MAPK sinyal inhibitörü	Nörofibromatozis Tip 1	Nöroblastom, juvenil myeloid lösemi
NF2	Hücre iskelet stabilizatörü, hippo sinyal yolağı	Nörofibromatozis Tip 2	Schwannoma, meningioma
PTCH	Hedgehog sinyal inhibitörü	Gorlin sendromu	Bazal hücreli kanser, medülloblastom
		Cowden sendromu	Çeşitli kanserler, özellikle karsinom ve lenfoid tümörler
		Juvenil polip	Sıklıkla kolon ve pankreas kanseri
Hücre siklus inhibitörleri			
RB	G1/S geçiş durdurucusu	Ailevi retinoblastom sendromu	Retinoblastom, osteosarkom, meme kanseri, kolon ve akciğer kanseri
CDKN2A	p16: CDK inhibitörü, p14: p53'ün indirekt aktivatörü	Ailevi melanom	Pankreas, meme ve özofagus kanseri, melanom, bazı lösemiler
Metabolizma ve Anjiyogenez İnhibitörleri			
VHL	Hipoksi ile indüktenen transkripsiyon faktör inhibitörü (örnek HIF1 alfa)	Von Hippel Lindau sendromu	Renal hücreli kanser
STK11	AMPK kinaz ailesi aktivatörü, enerji ve besin seviyeleri azaldığı zaman hücre büyümesini durdurur.	Peutz-Jeghers sendromu	Çeşitli kanserler
SDHB, SDHD	TCA siklusu, oksidatif fosforilasyon	Ailevi paraganglioma, ailevi feokromositoma	Paraganglioma
İnvazyon ve Metastaz İnhibitörü			
CDH1	Hücre adezyonu,	Ailevi mide kanseri	Mide kanseri, lobüler meme kanseri
Genomik Stabilite Etkinleştiricisi			
TP53	Hücre siklus durdurucusu, apoptozis	Li-Fraumeni sendromu	Birçok kanser
DNA Tamir Faktörleri			
BRCA1, BRCA2	DNA çift sarmal kırık onarımı	Ailevi meme ve over kanseri, erkek meme kanseri, kronik lenfositik lösemi (BRCA-2)	Nadir
MSH2, MLH1, MSH6	DNA yanlış eşleşme onarımı	Ailevi non-polipozis kolon kanseri	Kolon ve endometrium kanseri
Bilinmeyen Mekanizmalar			
WT1	Transkripsiyon faktörü	Ailevi Wilms tümörü	Wilms tümörü, bazı lösemiler
MEN1	Transkripsiyon faktörü	Men-1 sendromu	Hipofiz, paratiroid ve pankreas endokrin tümörleri

Klinik Bilimler 157. soru
Patoloji Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 073

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 158

158.Aşağıdaki konjenital enfeksiyonlardan hangisinde diabetes mellitus görülmesi en olasıdır?

A) Toksoplazma enfeksiyonu
B) Herpes enfeksiyonu
C) Rubella enfeksiyonu
D) Sifiliz enfeksiyonu
E) Parvovirus enfeksiyonu

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

Konjenital rubella sendromunda patolojik bulgular	
Sistem	Patolojik bulgu
Kardiyovasküler	Patent duktus arteriyozus Pulmoner arter stenozu Ventriküler septal defekt Miyokardit
Santral sinir sistemi	Mikrosefali Kronik menenjitis Parenkimal nekroz Kalsifikasyonla birlikte vaskülit
Göz	Mikroftalmi Katarakt İridosiklit Silier body nekrozis Glokom Retinopati (en sık göz bulgusu)
Kulak	Sensörinöral işitme kaybı Kohlear hemoraji Endoteliyal nekrozis
Akciğer	Kronik mononükleer intertisyel pnömonitis
Karaciğer	Dev hücreli hepatik transformasyon Fibrozis Lobüler düzensizlikler Safra taşı
Böbrek	İntersitisyel nefrit
Adrenal bez	Kortikal sitomegali
Kemik	Kemik malformasyonu Minerilizasyonu zayıf kemik İnce kıkırdak
Kemik iliği	Anemi Trombositopeni
Dalak, lenf nodları	Ekstramedüller hematopoezis
	Histiositik reaksiyon matriks yokluğu
	eritropoezis (blueberry muffin lezyonları)

Klinik Bilimler 158. soru
Pediatri Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 059

Tabloya ek olarak konjenital rubella sendromunda geç bulgular olarak progresif rubella panensefaliti, otizm, diabetus mellitus ve tiroid disfonksiyonu görülebilmektedir.

Tanı

- Seroloji (IgM, IgG, Avidite testi)
- Nazofarenks sekresyonu, konjunktiva, idrar, dışkı, BOS, lökositler ve eğer yapılabilirse lens ve kemik iliğinden virus izolasyonu, kesin tanı koydurucudur.
- Rubellanın prenatal tanısı koryon villus biyopsisinde RNA hibridizasyonu ve amniyon sıvısının kültürü ile mümkündür.

Konjenital rubella sendromundaki klinik bulgular
Bulgu (Görülme sıklığı %)
Sağırlık (%67) Oküler (%71) - Katarakt (%29) - Retinopati (%39) Kalp hastalığı (%48) - Patent duktus arteriyozus (%78) - Sağ pulmoner arter stenozu (%70) - Sol pulmoner arter stenozu (%56) - Valvüler pulmonik stenoz (%40) Düşük doğum ağırlığı (%60) Psikomotor gerilik (%45) Neonatal purpura (%23) Ölüm (%35)
Nelson textbook of Pediatrics, 22.edition kaynağından faydalanılmıştır.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 158

158.Aşağıdaki konjenital enfeksiyonlardan hangisinde diabetes mellitus görülmesi en olasıdır?

A) Toksoplazma enfeksiyonu
B) Herpes enfeksiyonu
C) Rubella enfeksiyonu
D) Sifiliz enfeksiyonu
E) Parvovirus enfeksiyonu

Doğru Cevap:C

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: Ker

5. Bifosfonatlar (

6. Tüm tedavilere

ıibe eder.

Klinik Bilimler 158. soru
Pediatri Ders Notu 3. Fasikül Sayfa 442

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:** a. Beta hücre fonksiyonlarında genetik defektler (MODY): dir. En sık tip 3 (HNF1A) görülür. romatozis) , hipertiroidi) agonistler, takrolimus, L-asparaginaz) e. Enfeksiyonlar (konjenital rubella, CMV)
4. **Gestasyonel diyabet**

Klinik Bilimler 158. soru
Pediatri Ders Notu 3. Fasikül Sayfa 442

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 159

159. Üç yaşındaki kız hasta gece yattıktan yaklaşık 1,5-2 saat sonra bağırarak uyanma, uyandığında terleme, hızlı nefes alma, gözlerini bir noktaya dikme ve sözlü telkine yanıt vermeme şikâyetleriyle getiriliyor.
Bu hastadaki uyku bozukluğu ile ilgili olarak aşağıdaki ifadelerden hangisi doğrudur?

A) Yaklaşık 2-3 saat süren bir durumdur.
B) REM dönemi uyku bozukluğudur.
C) Çocuk sabah uyandığında gece yaşananları hatırlar.
D) Görülme sıklığı yaş büyüdükçe artar.
E) Çoğunlukla uykusuzluk ve ateş gibi nedenlerle tetiklenir.

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.)

- ✓ Uykuya dalma sırasında **(hipnogojik)** ve uykudan uyanırken **(hipnopompik) halüsinasyonlar** görülebilir.
- ✓ Halusinatuvar yaşantılar ve **uyku paralizisi**, uyku-uyanıklık geçişi sırasında ortaya çıkan kısa süreli değişmelerdir.
- ✓ Hastalar, 5-10 dakika kadar uyuduklarında tamamen dinlenmiş hissedebilirler.
- ✓ **Katapleksi**, ani emosyonel uyaranlar karşısında kısa süreli **çizgili kas atonisi** görülmesidir.
- ✓ Birden konuşamaz olabilir, elindeki bir şeyi düşürebilir.
- ✓ Bu durum kısa sürede ortadan kalkar.

Parasomnialar

Parasomnialar (DSM 5)	
NON-REM	REM
Uyurgezerlik	Kabus bozukluğu

- Parasomnialar, **uykuda davranış ve fizyolojik alanlarda değişmeleri ve bozulmaları** kapsamaktadır.
- Bu bozukluklarda SSS aktivasyonu, otonom sinir sistemi ve iskelet kaslarına aktarılır.

Klinik Bilimler 159. soru
Küçük Stajlar Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 091

Parasomnialarin çocuklukta sık görülüp erişkin döneminde büyük bir azalış göstermesi, bu bozuklukların SSS matürasyonu ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

Uyurgezerlik

- ✓ **Non – REM** uyku evresinin bozukluklarındandır. Uykunun ilk saatlerinde görülür.
- ✓ Kişi tam olarak uyanmadan yataktan kalkıp oturma ile basit amaca yönelik etkinliklerde bulunma arasında

Klinik Bilimler 159. soru
Küçük Stajlar Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 091

Uyku terörü

- ✓ **Non – REM** uyku evresinin bozukluklarındandır. Uykunun ilk saatlerinde görülür.
- ✓ **Aniden başlayan yoğun panik ve korku birlikte çığlık atma, ağlama gibi bulgularla seyreder.**
- ✓ Kabustan farklı olarak, uyku terörü atağında genellikle rüya / görüntü görme yoktur.

Kabus

- ✓ **REM** uyku evresinin bozukluklarındandır. Uykunun ikinci yarısında görülür.
- ✓ Korkutucu, rahatsız edici rüyalar görülür. (uyku terörünün tersi)
- ✓ Tedavisinde davranışçı psikoterapi, benzodiyazepinler, **prazosin** kullanılabilir.

REM Uykusu Davranış Bozukluğu

- ✓ **REM** uykusu sırasında gerekli kas atonisinin sağlanamamasından kaynaklanır.
- ✓ Bu nedenle kişi rüyalarına uygun şekilde hareketler yapar.
- ✓ Gerçek ortamın farkında olmayıp rüyadaymış gibi hareket ettiklerinden kendilerine ve eşlerine zarar verebilirler.
- ✓ Çoğunlukla **yaşlı erkek** hastalarda görülür. **Parkinson hastalığı, demans ve multi sistem atrofi** gibi nörolojik hastalıklarda sıktır.
- ✓ Tedavisinde uzun etkili benzodiyazepin olan **klonazepam** kullanılır. ** TUS **

İLGİLİ NOTLAR

"Aniden başlayan, panik/korku/ağlama ile uyanmanın olduğu yani kısa süren, erişkinlerde giderek azalan, Non REM döneminde görülür" bilgileri ile seçenekleri rahatlıkla eleyebiliyoruz.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 160

160. On yedi yaşındaki kız hasta nöbet geçirme nedeniyle acil servise getiriliyor. Öyküsünden 2 yıldır genellikle premenstrüel dönemde şiddetli karın ağrısıyla başlayan kusma, kabızlık, el ve ayak ağrıları ile karakterize ataklar nedeniyle birçok kez başvurduğu; oral kontraseptif ve diklofenak tedavisi verildiği öğreniliyor. Hastanın ön değerlendirmesinde atağın bu tedaviye bağlı olduğu düşünülüyor. Fizik muayenesinde taşikardi, hipertansiyon, letarji ve derin tendon reflekslerinde azalma saptanıyor. Laboratuvar tetkiklerinde tam kan sayımı, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri normal bulunuyor; hiponatremi bulgusu dışında serum elektrolit düzeyinin referans aralıkta olduğu belirleniyor. İdrar incelemesinde rengin kırmızı olduğu saptanıyor, mikroskopide eritrosit tespit edilmiyor.
Bu hastanın tanısı ve acil tedavisi için aşağıdaki inceleme yöntemlerinden hangisinin <u>öncelikle</u> yapılması <u>en uygundur</u>?

A) Serum kreatin kinaz düzeyi ölçümü
B) İdrarda hemoglobin bakılması
C) Lomber ponksiyon
D) İdrar organik asit analizi
E) İdrarda porfirin analizi

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.)

Atipik (Malign) FKU:

- **Diyet tedavisi** ve **sentetik BH4** olan **sapropterin dihidroklorid** (Kuvan) tedavisi verilir. N**örotransmiter prekürsörleri (L-dopa, 5-OH triptofan)** verilir.

Maternal Fenilketonüri:

Annede fenilketonüri var ve/veya gebelik nedeni ile kan fenilalanin düzeyi yükselir ise fetus etkilenir ve **konjenital malformasyonlar** oluşur.

- Prematürite, intrauterin büyüme geriliği
- Mental retardasyon, mikrosefali
- Konjenital kalp anomalisi
- Özefagus atrezisi, intestinal malrotasyon
- Oküler bozukluk

Anne konsepsiyondan önce diyete başlamalı ve kan fenilalanin düzeyi 2-6 mg/dL arasında olmalıdır.

TİROZİN METABOLİZMA BOZUKLUKLARI

Herediter Tirozinemi Tip I (Hepatorenal Tip):

Otozomal resesif geçer. Fumaril asetoasetat hidrolaz enzim aktivitesi eksiktir.

Klinik bulgular

1. **Karaciğer bulguları:** Karaciğerde yetmezlik bulguları, **siroz** ve ilerleyen dönemde hepatoselüler karsinom **(metabolik hastalıklardan en sık hepatosellüler karsinom nedeni)**
2. Klinik Bilimler 160. soru
   Pediatri Ders Notu 3. Fasikül Sayfa 465
3. **Polinöropati:** Süksinilasetoasetat artışı porfirin biyosentezinde defekte neden olur ve %40 hastada **akut intermittan porfiriyi taklit eden akut polinöropati** görülür. Özellikle bacaklarda ağrı, boyun ve gövdede ekstansör hipertonisite, paralitik ileus ya da %30 olguda solunum yetmezliğine giden paralizi görülebilir.
4. **Koku:** Metiyonin metabolitlerine bağlı **"çürük lahana kokusu"** duyulabilir.

Tanı:

- Plazma tirozin düzeyleri ve metiyonin orta derecede artmıştır.
- Klinik tablonun **en önemli bulgusu karaciğer yetmezliğidir** ve **tirozin karaciğer yetmezliğinde artış gösteren aminoasitlerden birisi olduğu için kesin tanı kriteri değildir.**
- Serum **alfa-fetoprotein düzeyleri yükselmiştir**.
- Serum ve idrarda **süksinilasetON** artmıştır.

Tedavi:

- Diyette tirozin, fenilanin, metiyonin kısıtlanır.
- **NitisinON (NTBC)** medikal tedavide kullanılır.
- Yanıt yok ise karaciğer transplantasyonu yapılır.

Tirozinemi Tip II (Richner Hanhart Sendromu) (Okülokutanöz Tirozinemi):

- Karaciğer sitozolik **tirozin aminotransferaz yetersizliği** vardır.
- Serum ve idrar **tirozin** düzeyleri çok yüksektir.
- **Göz bulguları ilk semptomdur.**

Klinik:

- **Kornea ülseri:** Bilateral herpetik keratit benzeri lezyonlar olur.
- **Palmar ve plantar hiperkeratoz (ağrılı)**
- Hafif ve orta derecede mental retardasyon (%50)
- Self mutilasyon görülebilir.
- Tedavide tirozin ve fenilalaninden kısıtlı diyet önerilir.

İLGİLİ NOTLAR

Notumuz porfiriyi taklit eden hastaların tıpkı **porfiride olduğu gibi** polinöropatiye neden olduğu buna sekonder el-ayak ağrıları, GIS semptomları yaptığı vurgulanıyor. Nefrolojide porfirinin kırmızı idrar nedeni olduğu da net olarak vurgulanıyor. Daha ne olsun

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 160

160. On yedi yaşındaki kız hasta nöbet geçirme nedeniyle acil servise getiriliyor. Öyküsünden 2 yıldır genellikle premenstrüel dönemde şiddetli karın ağrısıyla başlayan kusma, kabızlık, el ve ayak ağrıları ile karakterize ataklar nedeniyle birçok kez başvurduğu; oral kontraseptif ve diklofenak tedavisi verildiği öğreniliyor. Hastanın ön değerlendirmesinde atağın bu tedaviye bağlı olduğu düşünülüyor. Fizik muayenesinde taşikardi, hipertansiyon, letarji ve derin tendon reflekslerinde azalma saptanıyor. Laboratuvar tetkiklerinde tam kan sayımı, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri normal bulunuyor; hiponatremi bulgusu dışında serum elektrolit düzeyinin referans aralıkta olduğu belirleniyor. İdrar incelemesinde rengin kırmızı olduğu saptanıyor, mikroskopide eritrosit tespit edilmiyor.
Bu hastanın tanısı ve acil tedavisi için aşağıdaki inceleme yöntemlerinden hangisinin <u>öncelikle</u> yapılması <u>en uygundur</u>?

A) Serum kreatin kinaz düzeyi ölçümü
B) İdrarda hemoglobin bakılması
C) Lomber ponksiyon
D) İdrar organik asit analizi
E) İdrarda porfirin analizi

Doğru Cevap: E

Notumuz porfiriyi taklit eden hastaların tıpkı **porfiride olduğu gibi** polinöropatiye neden olduğu buna sekonder el-ayak ağrıları, GIS semptomları yaptığı vurgulanıyor. Nefrolojide porfirinin kırmızı idrar nedeni olduğu da net olarak vurgulanıyor. Daha ne olsun

17 **PEDİATRİK NEFROLOJİ**

TAM İDRAR TETKİKİ

İDRAR İNCELEMELERİ

Renk

Klinik Bilimler 160. soru
Pediatri Ders Notu 3. Fasikül Sayfa 558

- **Kırmızı renk:** Taze kan, porfiriler, üratlar, Red Diaper sendromu (nonpatojenik Serratia marcescens, kırmızı pigment üretir).
- **Kahverengi-siyah:** Hemosiderin, alkaptonüri, melanin, miyoglobin, glomerüler hematüri, kinin
- **Mavi-yeşil:** Blue Diaper sendromu (Hartnup), metilen mavisi, Pseudomonas infeksiyonu, riboflavin, biliverdin.

Miktar:

- Günlük idrar miktarı 750 cc/m^2 (yenidoğan: 1,5-3 ml/kg/saat)

Oligüri:

- **Büyük çocuk; <300 mL/m^2/gün**
- **Süt çocuğu;** <1 mL/kg/saat

Poliüri:

- >2 litre /m^2/gün

pH:

- İdrar pH normal değerleri; 4,5-8,0 arasındadır.
- Normal pH asittir.

İdrar Dansitesi:

- Protein, glukoz, yüksek molekül ağırlıklı maddeler idrar dansitesini yükseltir.
- Normal idrar dansitesi **1001-1030** arasındadır.
- İzostenürik idrar dansitesi **1010**'dur.
- Osmolalitesi **100-1200** mOsm/kg'dır.

GFR:

- Plazmanın glomerülden süzülme hızıdır. GFR'yi **en iyi** gösteren **endojen** madde **Sistatin- C**'dir. Kreatinine göre avantajı, cinsiyet, boy, kas kitlesi, bilirubin ve hemolizden etkilenmemesi ve tübüllerden sekrete edilmemesidir.
- GFR'yi **en iyi** gösteren **eksojen** madde ise, bir fruktoz polimeri olan **inülin**dir. İnülin GFR ölçümünde altın standart olsa da kullanım zorluğu nedeni ile tercih edilmez.
- **Kreatinin**, GFR ölçümünde **en sık** kullanılan maddedir.

Protein:

- Erişkinde 150 mg, çocuklarda 100 mg/m^2'yi aşan proteinüri patolojik sayılır.
- Çocukluk çağında **patolojik olmayan (fizyolojik) proteinürilerde, idrarla kaybedilen proteinin %60'ını (en sık) Tamm-Horsfall proteinleri oluşturur.**
- **24 saatlik idrarda protein: Normal;** <100 mg/m^2/gün
- **Anormal proteinüri;** 100-1000 mg/m^2/gün
- **Nefrotik proteinüri;** > 1000 mg/m^2/gün

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 160

160. On yedi yaşındaki kız hasta nöbet geçirme nedeniyle acil servise getiriliyor. Öyküsünden 2 yıldır genellikle premenstrüel dönemde şiddetli karın ağrısıyla başlayan kusma, kabızlık, el ve ayak ağrıları ile karakterize ataklar nedeniyle birçok kez başvurduğu; oral kontraseptif ve diklofenak tedavisi verildiği öğreniliyor. Hastanın ön değerlendirmesinde atağın bu tedaviye bağlı olduğu düşünülüyor. Fizik muayenesinde taşikardi, hipertansiyon, letarji ve derin tendon reflekslerinde azalma saptanıyor. Laboratuvar tetkiklerinde tam kan sayımı, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri normal bulunuyor; hiponatremi bulgusu dışında serum elektrolit düzeyinin referans aralıkta olduğu belirleniyor. İdrar incelemesinde rengin kırmızı olduğu saptanıyor, mikroskopide eritrosit tespit edilmiyor.
Bu hastanın tanısı ve acil tedavisi için aşağıdaki inceleme yöntemlerinden hangisinin <u>öncelikle</u> yapılması <u>en uygundur</u>?

A) Serum kreatin kinaz düzeyi ölçümü
B) İdrarda hemoglobin bakılması
C) Lomber ponksiyon
D) İdrar organik asit analizi
E) İdrarda porfirin analizi

Doğru Cevap: E

Hastada karın ağrısı, nöropsikiyatrik bulgular ve mikroskopide eritrosit olmadan kırmızı idrar görülmesi; notlarımızda akut intermittan porfiri için belirtilen 'karın ağrısı, nöropsikiyatrik bozukluk, idrarda ALA ve porfobilinojen birikimi, idrarın havayla koyulaşması' ile uyumludur. Bu nedenle öncelikli inceleme idrar porfirin analizidir.

Klinik

PORFİRYALAR

✓ Bu hastalarda genel olarak;
- **Fotosensitivite**

Klinik Bilimler 160. soru
Biyokimya Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 184

✓ **Akut intermittant porfiria (Hepatik):**
- Porfobilinojen deaminaz (üroporfirinojen sentetaz I, hidroksimetilbilan sentaz) eksiktir.
- İdrarda porfobilinojen ve ALA birikir.
- Hastaların idrarı hava ile temas ettiğinde ve ışıkta koyulaşır.
- Hastalar ışığa hassas değillerdir.
- Hastalarda karın ağrısı, nöropsikiyatrik bozukluklar izlenir.

✓ **Konjenital eritropoetik porfiria (Eritropoetik):**
- Üroporfirinojen III sentaz eksiktir.
- Otozomal resesif kalıtımı ile otozomal dominant olan diğer porfiryalardan ayrılır.
- Işığa hassasiyet vardır.

✓ **Porfiria kutanea tarda (Hepatik):**
- Üroporfirinojen dekarboksilaz eksiktir.
- En sık görülen porfiryadır.
- Işığa hassasiyet vardır. Nörovisseral bulgular izlenmez.

✓ **Herediter koproporfiri (Hepatik):**
- Koproporfirinojen oksidaz eksiktir.
- Işığa hassasiyet vardır. Hastalarda karın ağrısı ve nöropsikiyatrik bozukluklar izlenir.

✓ **Variegat porfiria (Hepatik):**
- Protoporfirinojen oksidaz eksiktir.

✓ **Protoporfiriya (Eritropoetik):**
- Ferroşelataz eksik ışığa duyarlılık var.

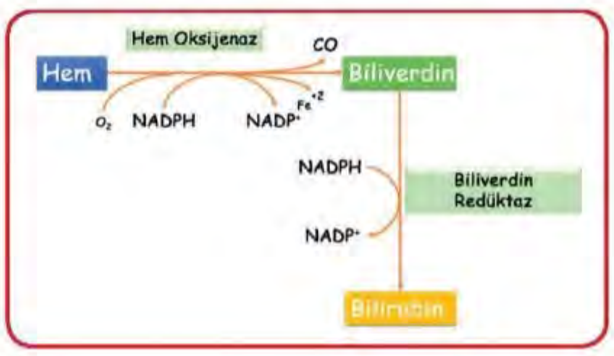
✓ **Sideroblastik anemi:**
- ALAS 2 eksikliği X'e bağlı sideroblastik anemi nedenidir.
- ALAS'ın kofaktörü piridoksal fosfat eksikliğinde de sideroblastik anemi gelişebilir.

✓ **Tedavi**
- İntravenöz hemin enjeksiyonu
- Güneş ışığından kaçınmak.
- Beta-karoten yararlıdır.
- Flebetomi
- Glukoz ALA sentazı baskılar.

Hem Yıkımı

✓ Dolaşımda yaklaşık 120 gün kaldıktan sonra **kırmızı kan hücreleri** özellikle karaciğer ve dalakta bulunan **retikülоendotelyal sistem (RES) hücreleri tarafından yıkılır.**

✓ Yıkılan hemin yaklaşık **%85'i kırmızı kan hücrelerinden**, %15'i de olgunlaşmamış kırmızı kan hücrelerinden ve ekstraeritroit dokulardaki sitokromlardan gelir.



Orijinal Soru: Klinik Bilimler 161

161.Uzun dönem total parenteral nütrisyon verilen hastalarda aşağıdaki eser elementlerden hangisinin eksikliğine bağlı olarak glukoz toleransında bozulma görülmesi en olasıdır?

A) Selenyum
B) Çinko
C) Krom
D) Bakır
E) Manganez

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

- Bir hasta **7 gündür ağızdan beslenemiyorsa ve 7 gün daha beslenemeyeceği öngörülüyorsa** TPN düşünülmelidir.
- Toplam kalorinin %10-15'ten fazlasının lipidden sağlanmasının ek metabolik faydası kanıtlanmamıştır.
- **Karbohidrat, aminoasit ve yağ** içeren üçlü karışım 24 saatte sabit hızla infüze edilir. IV vitamin preparatları eklenerek günlük **A, B, C, D, haftalık K vitamini ve folik asit, aylık B12** ve **demir** verilir. Ayrıca, eser mineral eksikliğini önleyen ticari preparatlar kullanılır.

Parenteral beslenme komplikasyonları

Teknik Komplikasyonlar	Metabolik Komplikasyonlar
• Pnömotoraks, hemotoraks, hidrotoraks • Subklavian arter yaralanması • Duktus torasikus yaralanması • Kardiyak aritmiler • Hava embolisi • Brakiyal pleksus yaralanması • Kalp perforasyonu • Tamponad • Kateter sepsisi • Venöz tromboz • Kateter embolisi	**Elektrolit dengesizlikleri** • Hipopotasemi • Hipofosfatemi • Hipomagnezemi **Eser mineral ve vitamin eksiklikleri** • Çinko eksikliği • Krom eksikliği • Bakır eksikliği **Esansiyel yağ asitlerinin eksikliği** **Diğer komplikasyonlar** • Glukoz metabolizması bozuklukları (hipo/hiperglisemi) • Hiperozmolar non-ketotik koma • Karaciğer fonksiyonlarında bozulma • Karbondioksit retansiyonu, hiperkarbi ve solunum yetmezliği • Metabolik kemik hastalığı • Septik komplikasyonlar

PARENTERAL BESLENME KOMPLİKASYONLARI

Eser mineral ve vitamin eksiklikleri

Çinko eksikliği

- Parenteral beslenme sırasında **en sık görülen** eser mineral eksikliğidir. **Egzematoid deri döküntüleri, saç dökülmesi** ve **yara iyileşmesinin bozulması ile bulgu verir.**

Esansiyel yağ asitlerinin eksikliği

- Enerji ihtiyacının **sadece karbohidrat ile** karşılandığı hastalarda görülür. Genellikle 4 haftayı aşan yağsız parenteral beslenme sonrasında ortaya çıkar. Özellikle de **linoleik asit eksikliği** görülür. **Deride kuruma, pul**

Klinik Bilimler 161. soru
Genel Cerrahi Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 028

Krom eksikliği

- Uzun süre TPN yapılan hastalarda görülür. Glukozun yeterli kullanımı için krom gerektiğinden, **glukoz intoleransı, periferik nöropati** ve **ensefalopati** gelişir.

Bakır eksikliği

- Hipokrom mikrositik anemi gözlenir.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 161

161.Uzun dönem total parenteral nütrisyon verilen hastalarda aşağıdaki eser elementlerden hangisinin eksikliğine bağlı olarak glukoz toleransında bozulma görülmesi en olasıdır?

A) Selenyum
B) Çinko
C) Krom
D) Bakır
E) Manganez

Doğru Cevap:C

Klinik Bilimler 161. soru
Pediatri Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 1

Klinik Bilimler 161. soru
Pediatri Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 120

Elemet	Fizyoloji	Eksiklik bulguları	Aşırı alımının etkileri	Kaynak
Krom	İnsülin aktivitesini artırır	Glukoz intoleransı, periferik nöropati ve ensefalopati	Bilinmiyor	Et, tahıl, meyve ve sebzeler
Bakır	- Spesifik bağırsak taşıyıcı proteinleri ile absorbe olur. - Seruloplazmine bağlı dolaşır - Enzimlerin kofaktörüdür (Süperoksit dismutaz, sitokrom oksidaz ve demir metabolizması ve bağ dokusu oluşumunda görevli enzimler)	Mikrositik anemi, osteoporoz, nötropeni, nörolojik semptomlar, saç ve ciltte depigmentasyon	Akut: bulantı, kusma, karın ağrısı, koma ve KC nekrozu Kronik toksisite (KC ve beyin hasarı) Wilson hastalığında görülür.	Sebzeler, tahıllar, fındık, KC, margarin, baklagiller, mısır yağı
Flor	Kemiğe inkorpore olur	Diş çürükleri	Kronik: Dişte florozis	Diş macunu, florlu sular
İyot	Tiroid hormonu yapısında yeralır	Hipotiroidizm	Hipotiroidizm ve guatr	Tuzlu su balıkları, iyotlu tuz
Demir	Hemoglobin, miyoglobin, sitokromlar ve diğer enzimlerin yapısında yeralır	Anemi	Akut: Bulantı, kusma, ishal, karın ağrısı ve hipotansiyon Kronik fazlalık, Genellikle herediter hastalıklara sekonder görülür, organ disfonksiyonlarına neden olur	Et
Manganez	Enzim kofaktörü	Hiperkolesterolemi, tartı kaybı, pıhtılaşma proteinlerinde azalma	Nörolojik bulgular, kolestatik sarılık	Fındık, et, tahıllar, çay
Molibden	Enzim kofaktörü (Ksantin oksidaz)	Taşikardi, takipne, gece körlüğü, irritabilite, koma	Hiperürisemi ve gut riskinde artış	Baklagiller, tahıl, KC
Selenyum	Enzim kofaktörü (Oksidatif hasarı önler)	Kardiyomiyopati (Keshan hastalığı), miyopati	Bulantı, ishal, nörolojik bulgular, tırnak ve saç değişiklikleri, sarımsak kokusu	Et, deniz ürünleri, tahıllar, sarımsak
Çinko	Enzim kofaktörü, gen transkripsiyonunda görevli	Büyümede azalma, ekstremite ve orifis bölgelerinde dermatit, immünitede bozulma, yara iyileşmesinde gecikme, hipogonadizm, ishal	Karın ağrısı, ishal, kusma, bakır eksikliğini kötüleştirebilir	Et, kabuklu deniz ürünleri, tahıl, baklagiller, peynir

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

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 161

161.Uzun dönem total parenteral nütrisyon verilen hastalarda aşağıdaki eser elementlerden hangisinin eksikliğine bağlı olarak glukoz toleransında bozulma görülmesi en olasıdır?

A) Selenyum
B) Çinko
C) Krom
D) Bakır
E) Manganez

Doğru Cevap:C

- MT, **ağır metallerin** ve **iz elementlerin homeostazı**, **detoksifikasyonu** ve **taşınmasında** görev alır.
- Hücreleri **metal toksisitesine** karşı korur, **serbest radikallerin** oluşumunu **engeller**.
- Ayrıca, MT'ler hem hücre gelişmesi, hem de apopitoz ve nekroz gibi hücre ölümleriyle de ilişkileri vardır.

Atomik absorbsiyon spektrofotometri:

- **Eser** miktardaki **metallerin** (ppm ve ppb düzeyde) kantitatif **analizi** için kullanılır.
- Ato
  - ✓

Klinik Bilimler 161. soru
Biyokimya Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 277

Tablo 7-4. Esansiyel mikromineraller ve önemi

Element	İşlevler	Eksiklik
Krom	İnsülinin etkisini artırır	Bozulmuş Glukoz Toleransı
Kobalt	Vitamin B12'nin bileşeni	
Bakır	Sitokrom oksidaz Süperoksit dismutaz(sit.) Tirozinaz Lizil oksidaz Dopamin beta hidroksilaz Mono ve diamino oksidaz	Anemi (hipokrom mikrositer); malnutrisyon Menkes sendromuna sekonder
İyot	Tiroksin Triiyodotironin	Çocuklar: Kretenizm. Erişkinler: Guatr ve hipotiroidi, miksödem
Demir	Hem proteinler; Hemoglobin Miyoglobin Katalaz NO sentaz Sitokromlar Triptofan pirolaz	Anemi (hipokrom, mikrositer)
Mangan	Hidrolaz, dekarboksilaz ve transferaz enzimlerinin kofaktörü. Glikoprotein ve proteoglikan sentezi Arjinaz Süperoksit dismutaz(mit.) Galaktozil transferaz İzositrat dehidrojenaz Pirüvat karboksilaz PEPCK	
Molibden	Ksantin oksidaz Sülfit oksidaz	
Selenyum	Glutatyon peroksidaz Tiyoredoksin redüktaz Selenofosfat sentetaz İyodotironin deiyodinaz	Çinde Keshan kardiyomiyopatisi, parenteral beslenme ve protein enerji malnutrisyonuna sekonder
Çinko	Laktat dehidrojenaz Karbonik anhidraz DNA ve RNA polimeraz Alkalen fosfataz Süperoksit dismutaz (sit.) Alkol dehidrojenaz Karboksipeptidaz A Matriks metalloproteaz Fosfolipaz C	Hipogonadizm, büyüme yetersizliği, kusurlu yara iyileşmesi, azalmış tat ve koku hassasiyeti, akrodermatitis enteropatika ve parenteral beslenmeye sekonder

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 161

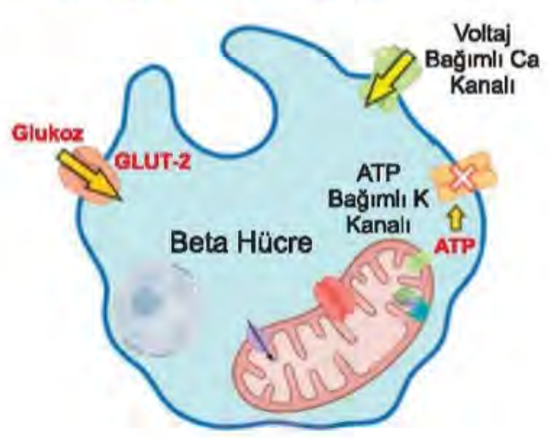
161.Uzun dönem total parenteral nütrisyon verilen hastalarda aşağıdaki eser elementlerden hangisinin eksikliğine bağlı olarak glukoz toleransında bozulma görülmesi <u>en olasıdır</u>?

A) Selenyum
B) Çinko
C) Krom
D) Bakır
E) Manganez

Doğru Cevap:C

- **Glukoz** Langerhans adacık **β** hücresine **GLUT-2** ile alınır. Hücrede glukoz konsantrasyonu artınca **ATP** sentezi artar ve **ATP bağımlı K^+ kanal**ları **kapanıp** depolarizasyon oluşur. Depolarizasyon ile **voltaj kapılı Ca^{+2} kanal**lardan hücre içine **Ca^{+2}** girerek **insülin salınım**ını başlatır.
- Sülfonilüre grubu antidiyabetikler, **β** hücredeki ATP bağımlı **K^+ kanal**ını kapatarak insülin salınımını artırır.

İnsülin salınım mekanizması



Klinik Bilimler 161. soru
Fizyoloji, Histoloji, Emriyoloji Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 176

- İnsülinin **reseptör** düzeyindeki **etki**si için ortamda **insülin tolerans faktörü** olan **krom** bulunmalıdır.

- **Hedef hücre**de reseptöre bağlı olan bölümü hariç insülinin tamamı **insülinaz** ile **esas** olarak **karaciğer**de, daha az böbrek, kas ve daha da az diğer birçok dokuda **yıkım**a uğratılır.
- Tro**glitazon**, rosi**glitazon** gibi **tiazolidinedion** grubu ilaçlar nükleusta bulunan **PPAR gama** reseptörüne bağlanarak **GLUT-4'**ün membrandaki **sayısını artırır** ve glukozun hücreye alınması kolaylaşır.

Glukoz Transporter		
	Fonksiyon	Önemli ekspresyon bölgesi
Sekonder aktif taşınma (Na^+-Glukoz kotransportu)		
SGLT 1	**Lümenden Glukoz** Emilimi	**İnce bağırsak, Proksimal tübül**
SGLT 2	Lümenden Glukoz Emilimi	Proksimal tübül
Kolaylaştırılmış difüzyon		
GLUT **1**	**Bazal glukoz** alımı	**Plasenta, kan-beyin bariyeri**, beyin, **eritrosit**, böbrek, kolon
GLUT **2**	**Beta** hücreye glukoz girişi; **enterosit** ve **renal epitel**den **çıkış**	**Beta** hücre, **karaciğer, ince bağırsak epiteli, böbrek**
GLUT **3**	**Bazal glukoz** alımı	**Beyin, plasenta**, böbrek
GLUT **4**	**İnsülin** ile uyarılan glukoz alımı	**İskelet** ve **kalp** kası, **yağ doku**
GLUT **5**	**Fruktoz** taşınımı	**Jejunum, sperm**
GLUT **6**	-	Beyin, **dalak, lökosit**
GLUT **7**	**ER'da glukoz 6-fosfat** taşıyıcısı	Karaciğer

İki özel durumda **kas fazla** miktarda **glukoz tüketir;**

1. **Orta** veya **şiddet**te **ağır egzersiz**de **glukoz tüketimi** büyük miktarda **insülin gerektirmez.** Çünkü **egzersiz**de **kas lifi,** kasılma sürecine bağlı olarak **insülin yok**luğunda bile **glukoza geçirgen**dir.
2. **Postprandial** birkaç **saat**te **kas fazla glukoz tüketir**ler.
   - ✓ Bu sürede **kan glukoz** konsantrasyonu **yüksek** olup pankreas fazla miktarda **insülin** salgılayıp glukozun kas lifine taşınmasına ve kas hücresinin metabolizmasının FFA'ya tercihen glukoz kullanmasına neden olur.

İnsülinin fonksiyon görmesi için ortamda 'krom' bulunması gerektiği notumuzda Bold olarak geçilmektedir.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 162

162. **Aşağıdakilerden alınan sıvı örneklerinin hangisinde HCO_3^- miktarı diğerlerine göre daha fazladır?**

A) Kolon
B) Mide
C) İleum
D) Pankreas
E) Koledok

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

Sık kullanılan parenteral sıvıların elektrolit içerikleri									
Solüsyon (mOsm)	Na+	Cl-	K+	Ca++	Mg++	Glukonat	HCO3	pH	Ozmolarite
%0.9 NaCl (normal Salin)	154	154	-	-	-	-	-	5,4-7	308
%3 NaCl	513	513	-	-	-	-	-	-	1026
Ringer laktat	130	109	4	3	-	-	28*	6,5	273
D5 %0.45 NaCl	77	77	-	-	-	-	-	-	407
%5 Dekstroz	-	-	-	-	-	-	-	-	253
Plazma-Lyte	140	98	5	-	3	23	27	7,4	294
Normosol-R	140	98	5	-	3	23	27	7,4	295
M/6 Na laktat	167	-	-	-	-	-	167*	-	334
PLAZMA	134-145	98-100	3,5-5	2,2-2,6	0,7-1,1	-	22-32	7,4	280-295

* **Solüsyonda, vücutta bikarbonata dönüşecek, laktat olarak bulunur.**

- **Plazma-Lyte ve Normosol-R gibi sıvılar**, RL veya normal salin gibi çözelt
içeriğini andırır.

Klinik Bilimler 162. soru
Genel Cerrahi Ders Notu 1. Fasikül
Sayfa 005

Vücut boşluklarındaki sıvılar ve özellikleri					
	24 saatlik hacim	Na	K	Cl	HCO3
Tükürük	1000	10	**26**	10	30
		60-90	10-30	**100-130**	0
		140	5-10	100	30-40
Pankreas	600-800	140	5-10	75	**90-115**
İnce bağırsak	**2000-3000**	120-140	5-10	100	30-40
Kolon	100-200	60	**30**	40	0

Elektrolit kompozisyonu plazmaya en çok benzeyen ileum (ince bağırsak) ve safra içeriğidir.

Klinik Bilimler 162. soru
Genel Cerrahi Ders Notu 1. Fasikül
Sayfa 005

Sıvı resüsitasyonunun yeterliliğinin takibi

- **İdrar çıkışı → ≥ 0.5-1 ml/kg/saat (en önemli kriter)**
- Baz açığının normale getirilmesi hedeflenir. Yaşlı veya kardiyopulmoner hastalığı olanlarda **santral ven basıncı** (CVP) veya **pulmoner arter kama basıncı (PAWP)** bakılması gerekebilir.

Sıvı tedavisi altındaki hipovolemili bir hastada sıvı verilme hızının yavaşlatılması gereken durumlar

- Sistolik kan basıncı > 90 mmHg
- Kalp hızı normale inmiş
- CVP > 5mmHg
- PAWP > 10 mmHg
- Deri rengi ve ısısı normale dönmüş

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 162

162. **Aşağıdakilerden alınan sıvı örneklerinin hangisinde HCO_3^- miktarı diğerlerine göre daha fazladır?**

A) Kolon
B) Mide
C) İleum
D) Pankreas
E) Koledok

Doğru Cevap:D

Pankreatik sıvının pH'sının daha yüksek olduğu tablomuzda bulunmaktadır. (bu da dolaylı yoldan yüksek bikarbonatı gösteriyor)

Kalın Bağırsak Hareketleri

✓ **Kolon**da **3 tip hareket** izlenir;

Karıştırıcı Hareket (Haustrasyon)

- İnce bağırsakta görülen **segmentasyon**un **analogu** olup Kolonun geniş sirküler kontraksiyonlardır.
- Çekum ve çıkan kolondaki ilerlemenin çoğu, yavaş ama sürekli haustral kontraksiyonların sonucudur.

İlerletici Hareket (Peristaltizm)

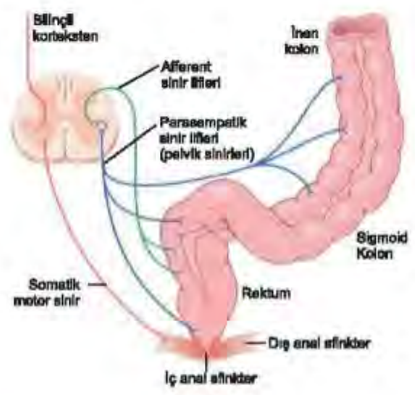
- İnce bağırsak peristaltizmine benzerdir.

Kitle Etkili Kasılma (Hızlı Peristaltizm)

- **Sadece kolon**da izlenir. Geniş alanlı, **eş zamanlı** kasılmalar olup feçesi bir bölümden diğerine iletir.
- Günde 1-3 kez izlenir ve çoğunlukla kahvaltıdan sonradır. Defekasyon için **feçesi rektuma iter.**
- Yemekten sonra kitle hareketleri **gastrokolik** ve **duodenokolik refleks**lerle kolaylaştırılır.
  - **Ülseratif kolit** gibi hastalıklarda **kolon**un **irritasyon**u bu refleksi **başlatabilir.**

Defekasyon

- **Rektum çeperi**nde gerilme **intrensek** defekasyon **refleks**ini başlatır. Bu sinyaller **miyenterik pleksus** yoluyla **inen kolon, sigmoid** ve **rektumda peristaltik dalga**ları başlatıp **feçesi anüse** doğru iter.
- Eşzamanlı başlayan **parasempatik** defekasyon **refleks**i, sakral pleksustan **(S2-3-4)** gelen parasempatik uyarı refleksi kuvvetlendirir.
- **Peristaltik dalga** anüse ulaştığında **miyenterik pleksus**tan gelen **inhibitor** sinyaller ile **internal anal sfinkter gevşer.** Eğer aynı anda eksternal anal sfinkter de bilinçli olarak gevşetilirse defekasyon gerçekleşir.
- **Eksternal anal sfinkter** somatik sinir olan **pudendal sinir** ile kontrol edilir. Bu nedenle, **istemli kontrol** altındadır. Bilinçli sinyaller kasılmayı inhibe edinceye kadar **eksternal sfinkter bilinçdışı sürekli kasılı** tutulur.



SİNDİRİM KANALINA BAĞLI BEZLER

Klinik Bilimler 162. soru
Fizyoloji, Histoloji, Emriyoloji Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 104

Sindirim Salgıları	Hacim (ml/gün)	pH
	1000	6.0-7.0 (asidik)
	1500	1.0-3.5 (asidik)
Pankreas salgısı	1000	8.0-8.3
Safra	1000	7.8
İnce bağırsak salgısı	**1800**	7.5-8.0
Brunner gland salgısı	200	8.0-8.9
Kolon salgısı	200	7.5-8.0

Klinik Bilimler 162. soru
Fizyoloji, Histoloji, Emriyoloji Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 104

KARACİĞER ve SAFRA YOLLARI

- Karaciğer **ön bağısak**tan kökenli **endodermal** bir **invajinasyon**la gelişen **hepatik divertikül**den gelişir.
- **Hepatik divertikül**ün proliferasyonu ile hepatositler gelişir ve **hücre kordon**ları olarak sıralanır.
- Divertikülün sapı **ortak safra kanalı**nı oluşturur. **Ortak safra kanalı**ndan oluşan divertikül **sistik kanal** ve **safra kesesi**ni oluşturur.
- Karaciğer, **fibröz bağ dokusu** bir kapsül **(Glisson)** ile örtülüdür.
- Hilumda organa portal ven ve hepatik arter girer, sağ ve sol hepatik kanallar ile lenfatikler çıkar.
- **Portal ven,** karaciğere gelen **kanın %75**'ini oluşturur. İki ayrı kaynaktan gelen kan hepatositlere dağılmadan önce karışır.
- Karaciğer 8 ayrı **fonksiyonel birim**e (**segment**) ayrılmaktadır. Segmentlerin ayrılmasının temel nedeni **her** bir **segment**in kendi **dual vasküler inflow**u (çift kanlanma), **biliyer drenaj**ı ve **lenfatik drenaj**ı olmasıdır.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 163

163.I. Lynch sendromuna eşlik eder.
II. Sol kolon tümörlerinde daha sıktır.
III. Sporadik kolon kanserinde görülebilir.

Adenomdan karsinom gelişiminde etkin rolü olan mikrosatellit instabilite (MSI) ile ilgili yukarıdaki ifadelerden hangileri doğrudur?

A) Yalnız I
B) I ve III
C) I ve II
D) II ve III
E) I, II 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.)

FAP'da kolorektal kanser dışında gelişme riski artan diğer kanserler

- Üst GİS neoplazmlar (mide ve duodenum polipleri, duodenum ve periampüller kanser)
- Hepatobiliyer tümörler (hepatoblastom, pankreas kanseri, kolanjiyokarsinom)
- Tiroid kanserleri (cribriform büyüme paternli)

Klinik Bilimler 163. soru
Genel Cerrahi Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 293

Kalıtsal kolorektal kanser sendromları

Sendrom	Gen	Polip Tipi	Geçiş	Klinik bulgular	Kolorektal kanser riski
Klasik FAP (ailesel adenomatöz polipozis)	APC	Adenom	OD	Kolonda 100-1000 adenom Duodenumda adenomlar veya karsinomlar Mide fundus gland polipleri Desmoid tümörler Epidermoid kistler Osteomlar	%100
Ciddi FAP	APC	Adenom	OD	> 1000 adenom	%100
Zayıflamış FAP	APC	Adenom	OD	<100 adenom	%80
MUTYH ile ilişkili polipozis	MUTYH (MYH)	Adenom	OR	0-1000 adenom Kolorektal kanser <50 yaş Mide fundus gland polipleri Duodenumda adenom veya karsinomlar	%80
Juvenil polipozis sendromu	SMAD4, BMPR1A	Hamartom	OD	≥ 5 jüvenil polip veya Daha az sayıda jüvenil polip +ailede jüvenil polipozis öyküsü	%40
Peutz-Jeghers sendromu	STK11	Hamartom	OD	Peutz-Jeghers polipleri Orokutan pigmentasyon veya Ailede Peutz-Jeghers polipozis sendromu öyküsü ve ince bağırsak, kolon, mide, pankreas, meme, over, testis kanseri	%40
Lynch sendromu	MLH1 MSH2 MSH6 PMS2 EpCAM	Polipozis dışı adenom	OD	Mikrosatellit-anstabil kolorektal kanser Mide, duodenum, ince bağırsak, üriner trakt (transisyonel hücreli), safra kesesi, pankreas, endometriyum, overde ilerlemiş adenomatöz lezyonlar	%60 - 80

- ✓ Duodenum adenomları, FAP'lı hastaların %30-70'inde görülür, yaşam boyu kümülatif risk %100'dür. Ampulla ve çevresinde daha sık yerleşir. Adenomların malign transformasyon riski vardır. Duodenum kanseri riski %4-10 kadardır. Bu risk genel popülasyondan 100 kat daha yüksektir. **Duodenum kanserleri** FAP hastalarında **ikinci sık ölüm nedeni**ni oluşturur.
- ✓ Neoplastik olmayan **mide fundik gland polipleri**, hastaların yaklaşık %50'sinde bulunur. FAP'lı hastaların yaklaşık %10'unda, genellikle antrumda **mide adenomları** mevcuttur. Mide kanseri riski düşüktür.
- ✓ CHRPE (pigmente retinal epitelin konjenital hipertrofisi) fundoskopik taramada FAP hastalarının %60-85'inde görülen, retinada iyi sınırlanmış grimsi-siyah veya kahverengi oval lekelerle karakterize benign bir lezyondur.
- ✓ Rektal kanama, ishal, karın ağrısı ve mukus çıkarılması belli başlı bulgulardır.
- ✓ FAP'lı hastaların birinci derece akrabaları 10-15 yaşından itibaren fleksibl sigmoidoskopi ile taranmalıdır.
- ✓ Gastrik ve duodenal adenomlar 20 yaşın altında da görülebilmekle birlikte üst endoskopi ile tarama 30 yaşından başlanarak yapılmalıdır.

İLGİLİ NOTLAR

MSI = MMR

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 163

163.I. Lynch sendromuna eşlik eder.
II. Sol kolon tümörlerinde daha sıktır.
III. Sporadik kolon kanserinde görülebilir.

Adenomdan karsinom gelişiminde etkin rolü olan mikrosatellit instabilite (MSI) ile ilgili yukarıdaki ifadelerden hangileri doğrudur?

A) Yalnız I
B) I ve III
C) I ve II
D) II ve III
E) I, II ve III

Doğru Cevap:B

Tedavi

- ✓ FAP'lı hastalar için en uygun tedavi tüm kolon ve rektum mukozasının çıkarılmasıdır. İleal rezervuarlı total proktokolektomi ve ileoanal anastomoz en sık önerilen operasyondur. Bu girişimde dentat çizgi düzeyine kadar mukozektomi yapılarak risk altındaki tüm mukoza çıkarılır.
- ✓ **Uç ileostomili proktokolektomi** günümüzde nadiren uygulanmaktadır. Bununla birlikte, sfinktere yakın kanser, sfinkterin korunmasının mümkün olmaması, ileal poş anal anastomoz veya ileal poş başarısızlığı, sfinkter fonksiyonunun zayıf olması durumunda gündeme gelebilir.
- ✓ **COX-2 inhibitörleri (sulindac, celecoxib) poliplerin gelişimini yavaşlatır veya durdurur.**
- ✓ FAP'lı hastalarda muhtemelen tek ciddi, ölümcül, bağırsak dışı patoloji, intraabdominal desmoid tümördür. Cerrahi girişimden sonra ince bağırsak mezosunda sert fibrotik doku olarak ortaya çıkar. İnce bağırsağı çeker; iskemiye yol açar. **Desmoid tümörlü bazı hastalarda tamoksifen, NSAİİ ve COX-2 inhibitörleri faydalı olabilir.**

Gardner Sendromu

- ✓ **FAP + osteom, epidermoid kist, desmoid tümör, diş anomalileri, deri lezyonları** bulunabilir.
- ✓ Kolon ve rektum dışı adenomların görülme sıklığı FAP'dan daha fazladır. Bu nedenle duodenum ve periampuller kanser riski çok daha çarpıcıdır. Tedavi FAP gibidir.

Turcot Sendromu

- ✓ **FAP + MSS tümörleri** (glioma, medulloblastoma) görülür.

Atenüe (Zayıflamış) FAP

- ✓ APC geninde 3' veya 5' uç mutasyonlar bulunur. Genellikle **MYH geninde defekt** vardır.
- ✓ **AFAP şüphesi olan kişiler**de, 20 veya daha fazla kümülatif kolorektal adenom bulunursa gen testi önerilir.
- ✓ FAP'ın daha hafif hali olarak tanımlanabilir. Polipler genellikle **sağ kolonda ve sayıları 100'den azdır.** Kolorektal kanser **daha geç (50 yaş) ortaya çıkar.**

MUTYH-İlişkili Polipozis (MAP)

- ✓ **MAP,** 1. kromozomda **bulunan MUTYH geninin** her iki allelinin germ hattı mutasyonunun neden olduğu, otozomal resesif kalıtılan bir sendromdur.
- ✓ Kolorektal polipozis (yaşam boyu 20'den çok adenom) ile başvuran hastalarda MAP tanısı düşünülmelidir. Sendrom esas olarak **çoklu kolorektal adenomlar** ve **daha genç yaşta (40-50 yaş)** kolorektal kanser için artmış risk ile karakterizedir. Kolorektal polip fenotipi oldukça değişkendir; genellikle orta derecede polipozis (<100 adenom) vardır.
- ✓ **MAP'da duodenal polipozis görülür; ancak mide fundus polipleri nadirdir.**
- ✓ **MAP'lı hastalara** her 1-2 yılda bir kolonoskopi yapılmalıdır. Endoskopik tedavi başarısız olursa veya kolorektal kanser gelişirse **ileorektal anastomoz ile subtotal kolektomi önerilir.** MAP'da rektal kanser nadirdir. MAP'da rektum kanserli hastalarda proktokolektomi ve ileal poş anal anastomoz (IPAA) düşünülmelidir.

HEREDİTER NON-POLİPOZİS KOLOREKTAL KANSER

- **En sık görülen herediter kolorektal kanser sendromudur.** FAP'tan daha yaygındır. Kolon kanserlerinin yaklaşık %3'ünü oluşturur.

Klinik Bilimler 163. soru
Genel Cerrahi Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 294

- **Lynch sendromdan etkilenenlerin %70'inde kolon kanseri gelişir.** Kolon kanserleri 40-45 yaş civarında çıkar. Kolon kanserleri daha çok taşlı yüzük hücreli tümör olmasına rağmen prognozu daha iyidir. Senkron ve metakron kolon kanseri riski %40'dır.
- Lynch sendromunda proksimal kolon kanserleri daha sık görülür. Lynch I sendromunda sadece proksimal kolon kanseri vardır. Lynch II sendromunda yine kolon kanseri en sık kanserdir. **Ama başta endometrium kanseri** olmak üzere over, pankreas, mide, ince bağırsak, safra yolu ve üriner trakt kanserleri de görülür. Günümüzde, Lynch sendromu dendiğinde her iki patern de anlaşılır. Her iki varyant arasında örtüşmeler olduğu anlaşılmıştır.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 163

163.I. Lynch sendromuna eşlik eder.
II. Sol kolon tümörlerinde daha sıktır.
III. Sporadik kolon kanserinde görülebilir.

Adenomdan karsinom gelişiminde etkin rolü olan mikrosatellit instabilite (MSI) ile ilgili yukarıdaki ifadelerden hangileri doğrudur?

A) Yalnız I
B) I ve III
C) I ve II
D) II ve III
E) I, II ve III

Doğru Cevap:B

KOLON VE REKTUM KANSERLERİ

- **Gastrointestinal sistemin en sık kanseridir.** Visseral karsinomlar içinde akciğer kanserinden sonra ikinci sıradadır.

- Yaşam boyu kolorektal kanser gelişme riski **erkeklerde %5.51** ve kadınlarda %5.10'dur. Kolorektal kanser gelişen olguların %90'ından fazlası **50 yaş sonrası** tanı alır.

- Polip dağılımı ve kanser dağılımı paraleldir. **En sık rektosigmoid bileşkededir.** Son 4 dekaddır sağ kolon kanseri insidansı artmaktadır. **Kolon kanserlerinin %40'ı fleksibl sigmoidoskopi görüş sahasının proksimalinde yerleşir.** Sağ kolon kanserleri toplamın yaklaşık % 20'sidir.

KOLOREKTAL KANSER GELİŞİMİ

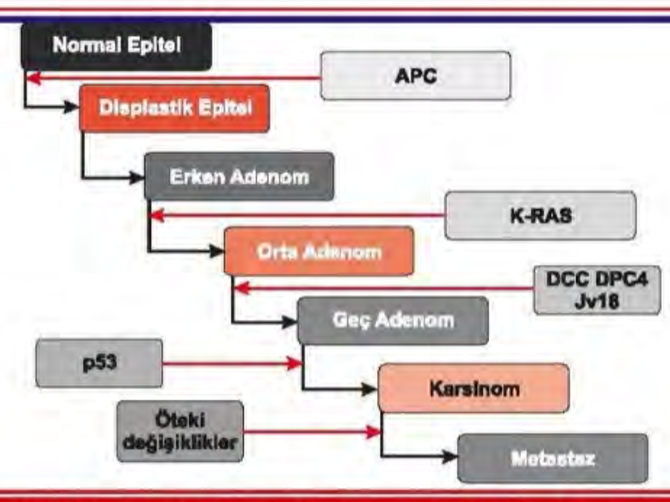
Kolorektal Kanser Gelişmesinde Rol Oynayan Genler

- ✓ **APC geni:** Beşinci kromozomda bulunan tümör supresör gendir. Her iki gende bozukluk polip gelişmesine yol açar.
- ✓ **K-ras geni:** Bir onkogendir. Epidermal büyüme faktör reseptör (EGFR) yolunda sinyalde görevlidir. G proteininin inaktive olmasına neden olur. Mutasyonunda g proteini sürekli aktif kalır ve hücre proliferasyonu artar. BRAF da benzer etkilere sahiptir.
- ✓ **MYH geni:** Birinci kromozomda yer alır. Baz tamir genidir. **Attenue FAP** gelişmesinden sorumludur. **Otozomal resesif** geçiş gösterir.
- ✓ **SMAD geni:** SMAD proteinleri TGF beta sinyal iletim yolağında yer alır. Sporadik kolorektal kanserlerle

Klinik Bilimler 163. soru
Genel Cerrahi Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 297

- ✓ **P53:** Tümör supresör gendir. **Kolorektal kanserlerin %75'inde** p53 mutasyonu bulunur.

Kolorektal kansere neden olan gen mutasyonları		
Mutasyon tipi	**Etkilenen gen**	**Gelişen hastalık**
Germline	APC MMR	FAP HNPCC (Lynch sendromu)
Somatik	Onkogenler: myc, ras, erbB Tümör süpresör genler: TP53, DCC, APC MMR genleri: bMSH2, bMLH1, bPSM1, bPSM2, bMSH6, bMSH3	Sporadik hastalık
Genetik polimorfizm	APC	Eşkenaz Yahudi'lerinde görülen ailesel kolon kanseri



Normal kolon epitelinden kolon kanserine ilerleyiş gösteren şema

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 163

163.I. Lynch sendromuna eşlik eder.
II. Sol kolon tümörlerinde daha sıktır.
III. Sporadik kolon kanserinde görülebilir.

Adenomdan karsinom gelişiminde etkin rolü olan mikrosatellit instabilite (MSI) ile ilgili yukarıdaki ifadelerden hangileri doğrudur?

A) Yalnız I
B) I ve III
C) I ve II
D) II ve III
E) I, II ve III

Doğru Cevap:B

Neoplastik Polipozis Sendromları (Adenomatöz Polip İçerenler)

Familial Adenomatöz Polipozis (FAP)

- **OD** geçer. Kolonda çok sayıda (en az 100) polip bulunur.
- Çoğunluğu **tübüler adenomdur.** Genellikle adölesan ve erken erişkin çağda ortaya çıkarlar.
- Kolon kanser gelişme riski 30 yaşın altında başlar, 50 yaşına kadar hastaların tamamında kanser gelişmiş olur. Bu nedenle **profilaktik kolektomi** zorunludur.
- Kolektomi, kolorektal kanser gelişimini önlese de diğer yerlerdeki malignite riski azalmaz **(ampulla vateri, mide)**.
- **APC gen mutasyonu** söz konusudur.
- **Midede fundik gland polibi** izlenir; daha az oranda duodenal adenomlar, mide, pankreas, biliyer ve distal ince bağırsak neoplazileri saptanır.
- **Attenuated FAP** alt tipinde kanser olasılığı biraz daha düşüktür. 40-50 yaş civarında ortaya çıkar. Diğer alt tipleri **Gardner ve Turcot'tur. Gardner ve Turcot sendromlarıda APC mutasyonu içerebilir.**
- **APC mutasyonu olan sendromlarda** retinada konjenital **retina pigment epitel hipertrofisi** görülebilir. Bu yüzden göz taraması yapılmalıdır.



Familyal Adenomatozis Polipozis

Gardner Sendromu

- FAP'ın bir varyantıdır. Multipl kolon poliplerine, multipl osteomlar (mandibula, kafatası ve uzun kemiklerde), epidermal kisler, fibromatozis (desmoid tümör) diş anormallikleri eşlik eder. Tiroid ve duodenum kanseri gelişimi riski artar.

Turcot Sendromu

- Çok nadir görülür. Kolon adenomlarına **santral sinir sistemi tümörleri** eşlik eder.
- Eğer **APC mutasyonu** varsa **medulloblastom (daha sık), DNA tamir genleri bozuksa glioblastom (daha az)** ortaya çıkar.
- 20'li yaşlarda polipler çıkar ve 10-15 yıl içinde malignleşirler.

MUTYH (MYH) İlişkili Polipozis (MAP)

- OR geçer. Kolonik bulguları attenue FAP'a benzer. 100'den daha az polip vardır, kanser riski ileri yaşlarda ortaya çıkar ve **MYH geni (DNA tamirinden sorumlu)** bozuktur.
- Sesil serrated adenomlar ve hiperplastik polipler eşlik edebilir.

Herediter Nonpolipozis Kolorektal Kanser (Lynch) Sendromu

Klinik Bilimler 163. soru
Patoloji Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 202

- **Kolon kanserinin en sık sendromik formudur.** Bu sendromdaki kolon kanseri sporadik kolon kanserlerine göre **daha erken yaşlarda** ortaya çıkar ve **sağ kolon** yerleşimlidir.
- **MLH1, MSH2, MSH6, PMS1, PMS2 mutasyonu ve microsatellite instabilite görülür.** Sesil serrata adenom ve müsinöz adenokanser görülür.
- HNPCC hastalarında polip sayısı çok daha azdır ve kanser gelişimi FAP hastalarına göre daha geç yaşta, ancak sporadik kolorektal kanseri olanlara göre daha erken yaşta gerçekleşir.

Ailevi adenomatoz polipozis (FAP) ve herediter nonpolipozis kolorektal kanser (HNPCC), ailesel kolorektal kanserin en yaygın iki formudur.

Muir-Torre Sendromu

- **OD geçer. Lynch sendromunun subtipi olduğu düşünülmektedir. İntestinal polipler,** genitoüriner **ve sebase deri tümörleri görülür.**
- **DNA tamiri bozuktur (MSH2, MLH1)**

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 163

163.I. Lynch sendromuna eşlik eder.
II. Sol kolon tümörlerinde daha sıktır.
III. Sporadik kolon kanserinde görülebilir.

Adenomdan karsinom gelişiminde etkin rolü olan mikrosatellit instabilite (MSI) ile ilgili yukarıdaki ifadelerden hangileri doğrudur?

A) Yalnız I
B) I ve III
C) I ve II
D) II ve III
E) I, II ve III

Doğru Cevap:B

Kolon Kanserinin Genetik Mekanizmaları

Klinik Bilimler 163. soru
Patoloji Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 204

- **Mikrosatellit instabilite (MSI)**
  - DNA tamir defekti olanlarda
    - MSH, MLH, TGF beta, BAX
  - DNA tamir defekti olmayanlarda
    - CpG ada hipermetilasyonu fenotipi (CIMP) gösterirler
    - MLH, BRAF mutasyonu var, RAS ve P53 mutasyonu yok
- **İzole CpG ada metilasyonu**
  - RAS mutasyonu sıktır

Aspirin ve NSAID koruyucudur; çünkü kolon adenomlarında COX2 overekspresyonu görülür.

Sporadik kolon kanserleri en sık adenomdan kaynaklanır. Kolon kanseri gelişim sürecinde ilk gen mutasyonu APC'dir.

- Kolon karsinomları **kolonun her tarafında eşit görülür.**
- **Proksimal kolon** tümörleri polipoid ve ülsere kitleler oluşturmaya meyillidirler ve **demir eksikliği anemisi ile gelirler.** Fakat çekum ve çıkan kolon geniş olduğundan ve dışkı henüz sıvı karakterde olduğundan obstrüksiyon oluşturmazlar. Buna karşın **distal kolon karsinomları,** anüler ve **daraltıcı olmaya meyillidirler** ve dışkılama alışkanlığında değişiklik (obstrüksiyon) ile gelirler.
- **Evrelemede Duke** ve **Astler-Coller evrelemesi** kullanılır. **İnvazyon derinliği** ve **metastaz** (lenf nodu/uzak) evreleyi etkiler.

Kolon Karsinomlarında Kötü Prognoz Göstergeleri

İnvazyon derinliği ve lenfatik metastaz en önemli kötü prognoz kriteridir. Müsinöz histolojide kötü prognozu gösterir.

- **Sık metastaz yerleri:** Bölgesel lenfatikler, karaciğer, akciğer ve kemiklerdir. Tanı konulduğunda hastalık sıklıkla yayılmıştır. **En sık metastaz karaciğere olur** ancak rektum portal dolaşıma katılmadığı için karaciğere metastaz yapmayabilir.
- Kanda **CEA yüksekliği** olabilir.

Anal Kanal Kanseri

- Üst 1/3 kolumnar epitel, orta 1/3 transizyonel ve alt 1/3 çok katlı skuamöz epitelle döşelidir. Üstten adenokanser, alttan yassı hücreli kanser ve ortadan ise transizyonel hücrelerin bazal tabakasından bazaloid kanser gelişebilir. Tüm tümör bazaloid ise buna **kloakojenik kanser** denir. Saf skuamöz kanser ise HPV ile ilişkilidir.

İnce Bağırsak Neoplazmları

- İnce bağırsakların **en sık** görülen **benign tümörleri adenom**lardır. Malign tümörlerden adenokanserleri ve iyi diferansiye nöroendokrin tümörleri (karsinoid tümör) eşit sıklıkta görülür
- **Adenokarsinom: En sık ampulla vateri'de** görülür ve papiller adenokarsinom morfolojisindedir. Hemen sarılık yapıp yakalandıkları için kısmen iyi prognozlu tümörlerdir. **Genellikle adenomlardan gelişir.**
- **Lenfoma: İleumda** sık görülür (Peyer plakları).

İnce bağırsak kanser riskinin arttığı hastalıklar
- Peutz-Jeghers sendromu
- Çölyak hastalığı
- Crohn hastalığı
- Familial adenomatöz polipozis

Nöroendokrin Neoplaziler

- Karsinoid tümörler iyi diferansiye nöroendokrin tümör olarak adlandırılmaktadır. GİS haricinde karsinoid tümör ismi hala kullanılmaktadır. Bu tümör gastrointestinal sistemde **en sık ince barsakta** görülür.
- Gastrik nöroendokrin neoplaziler endokrin hücre hiperplazisi, otoimmün kronik atrofik gastrit, MEN-1 ve Zollinger-Ellison sendromu ile ilişkilidirler. Proton pompa inhibitörü kullanımına bağlı nöroendokrin hücre hiperplazisi görülebilir ancak neoplaziye dönüşmesi pek beklenmez.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 163

163.I. Lynch sendromuna eşlik eder.
II. Sol kolon tümörlerinde daha sıktır.
III. Sporadik kolon kanserinde görülebilir.

Adenomdan karsinom gelişiminde etkin rolü olan mikrosatellit instabilite (MSI) ile ilgili yukarıdaki ifadelerden hangileri doğrudur?

A) Yalnız I
B) I ve III
C) I ve II
D) II ve III
E) I, II ve III

Doğru Cevap:B

Ekstrapankreatik GI-NET

Gastrik NET

- **Tip 1 (en sık):** Kronik atrofik gastrit ile ilişkilidir. (Asit ↓ → Gastrin ↑)
- **Tip 2:** Gastrinoma ile ilişkilidir (Gastrin ↑ → Asit ↑)
- **Tip 3:** Sporadik (Gastrin düzeyi: N)

İntestinal NET

- En sık **terminal ileumda** yerleşir
- Salgılamış olduğu serotonin nedeni ile **desmoplazi** ve **mezenterik fibrozise** neden olabilir (aralıklı intestinal obstrüksiyon ve/ya mezenterik iskemi görülebilir)

Apendikal NET

- Sıklıkla genç hastalarda apendektomi sonrasında tanı alırlar.
- Özellikle iyi diferansiye ve çapı < 2 cm olanlarda prognoz **mükemmeldir** (bunlarda apendektomi yeterlidir)

Rektal NET

- Metastatik olduğunda bile hormon salgısı **beklenmez**.

Karsinoid sendrom

- ✓ Genellikle ileri evre NET'lerin salgıladığı hormonlar (özellikle serotonin) sonucu gelişir.
  - Sıklıkla **karaciğer metastazı** yapan veya retroperitoneal yerleşim gösteren lezyonlarda görülür.
- ✓ En sık görülen iki semptom **flushing ve diyare**dir.
- ✓ **Wheezing** ve **astım benzeri** bulgular gelişebilir.
- ✓ **Sağ taraflı kalp kapaklarında fibrozis** görülebilir (özellikle **triküspid yetmezliği**)
  - Sol taraflı kapak patolojileri daha azdır, çünkü serotonin akciğerde metabolize olur.
- ✓ Laboratuvarda; serotonin idrar metaboliti olan **5 hidroksi asetik asit (5-HİAA)** düzeyi (24 saatlik idrarda), serum serotonin düzeyinden daha değerlidir.

Klinik Bilimler 163. soru
Dahiliye Ders Notu 3. Fasikül Sayfa 452

KOLON TÜMÖRLERİ

☑ Epidemiyoloji ve patogenez

- Genel olarak tüm dünyada en sık görülen 3. kanserdir. GİS kanserleri içerisinde en sık görülendir.
- Diğer GİS kanserlerinde olduğu gibi risk 45-50 yaş üzerinde artmaya başlar ve yaşla doğru orantılı bir şekilde artış devam eder.
- **APC (tümör süpresör)** gen inaktivasyonu sporadik kolorektal kanserlerde **en sık (%85) görülen ve ilk mutasyondur.**
- APC mutasyonu ile başlayan yolakta; Beta catenin, COX-2, KRAS, DCC, p53 gen mutasyonları rol oynar.
- Diğer yolakta DNA tamir gen mutasyonları; MSH2, MLH1, PMS2 mutasyonları rol oynar. Bu yolak APC dışı kalan %15'lik kanserlerde rol alır.
- Kanser düz kolon mukozasından gelişebileceği gibi **adenomatöz polip** zemininden de gelişmektedir. Bu polipler sporadik olarak özellikle 50 yaş üzerinde gelişebilir veya **ailevi polipozis sendromları** ile ilişkili olarak görülebilir.

☑ Kolon Polipleri

- Kolonun **en sık** görülen benign tümörleri olarak kabul edilirler.
- Polipler histolojik yapılarına ve malign potansiyellerine göre şu şekilde sınıflandırılır:

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 163

163.I. Lynch sendromuna eşlik eder.
II. Sol kolon tümörlerinde daha sıktır.
III. Sporadik kolon kanserinde görülebilir.

Adenomdan karsinom gelişiminde etkin rolü olan mikrosatellit instabilite (MSI) ile ilgili yukarıdaki ifadelerden hangileri doğrudur?

A) Yalnız I
B) I ve III
C) I ve II
D) II ve III
E) I, II ve III

Doğru Cevap:B

- **Ailevi (familiyal) adenomatöz polipozis (polipozis koli, klasik FAP)**
  - ✓ En sık görülen ailevi polipozis sendromudur.
  - ✓ **OD geçişli**dir ve 5. kromozomda **APC gen** mutasyonu sonucu gelişir.
  - ✓ Kolonda > 100 adenomatöz polip olması ve pozitif aile öyküsü ile tanı konur.
  - ✓ **Puberteden** itibaren polipler görülmeye başlar ve **malignite riski 40 yaşına kadar %100'e yakın**dır. Tümörler daha çok sol kolonda görülür.
  - ✓ Genelde 15-20 yaşında malignleşme riski başlar bu sebeple erişkinde tanı konulduğunda **proktokolektomi** yapılmalıdır.
  - ✓ Tarama programlarına **10-12 yaşlarında** ve **yıllık sigmoidoskopi** ile başlanması önerilir. Gen mutasyon analizi ve retina pigment epiteli hipertrofisi şüpheli hastaların değerlendirilmesinde kullanılabilir ancak tarama için yeterli değildir.
  - ✓ Bu hastalarda kolon kanseri dışı en sık ölüm nedeni **intraabdominal desmoid tümörler**dir.
  - ✓ FAP'ın kolonda 100'den az adenomatöz polip ile karakterize olan ve daha ileri yaşlarda (50 yaş sonrası) kanser gelişimine yol açan subtipi **"attenuated FAP"** (hafif FAP) olarak tanımlanır ve daha nadir görülür. Tümörler klasik FAP'dan farklı olarak **sağ kolona** lokalize olma eğilimindedir.
- **Gardner ve Turcot sendromu**
  - ✓ APC gen mutasyonu vardır ve FAP varyantı olarak da bilinirler.
  - ✓ **Gardner sendromu;** mandibular osteom, yumuşak doku tümörleri, kolon ve ince bağırsakta adenomatöz polipozis, ampuller tümör, normalden fazla diş, **desmoid tümörler** ve **retina pigment epitelinde konjenital hipertrofi** ile seyreder (Günümüzde klasik FAP ile Gardner sendromu aynı hastalığın farklı prezantasyonları kabul edilmektedir.).
  - ✓ **Turcot sendromu; SSS tümörleri + kolonda multipl adenomatöz polipler** ile seyreder.

MUTHY (MYH) ilişkili polipozis

- ✓ Mutasyon: **MUTYH/MYH** (DNA tamir geni)
- ✓ Kalıtım: **OR (diğer polipozisler → OD)**
- ✓ Polip sayısı: **< 100**
- ✓ Kanser gelişme yaşı: **≈ 50**
- ✓ Kanser yerleşimi: **Sol kolon + Sağ kolon**

- **Peutz-Jeghers sendromu: Mukokütanöz hiperpigmentasyon** ve GİS'te multiple **hamartomatöz** polipler ile karakterizedir. **STK11 / LKB1 gen mutasyonu** ile ilişkilidir. Polipler **en çok ince bağırsakta** yerleşir. Bu hastalarda en sık **meme**, ikinci sıklıkta kolon kanseri görülür. **Pankreas kanseri** riskini en çok arttıran hastalıktır.
- **Juvenil polipozis:** Multiple **hamartomatöz intestinal polipler** ile seyreder. **SMAD4 gen mutasyonu** ile ilişkilidir. Düşük olmakla birlikte kolon kanseri gelişme riski vardır.
- **Cowden sendromu:** Kolonda multiple hamartomöz polipler, fasiyal trikilemmoma, el ve ayakta keratoz ile karakterizedir. **PTEN gen mutasyonu** ile ilişkilidir. Bu hastalıkta düşük olmakla birlikte kolon kanseri gelişme riski vardır. **Meme, tiroid** ve **endometrium kanser gelişme riski yüksek**tir.

Klinik Bilimler 163. soru
Dahiliye Ders Notu 3. Fasikül Sayfa 454

- **Herediter non-polipozis kolon kanseri (Lynch sendromu)**
  - ✓ OD geçişlidir ve herediter kolon kanseri arasında **en sık** görülendir.
  - ✓ Herediter olarak biri birinci dereceden olmak üzere; (1) **en az 3 akrabada kolon kanseri** olması, (2) **en az iki ardışık kuşakta** görülmesi ve (3) e**n az bir vakanın 50 yaş altında olması** ile karakterizedir.
  - ✓ Tümörlerin ortalama görülme yaşı 50'nin altındadır ve **proksimal kolonda** daha sıktır. Bu hastalarda en sık görülen ekstrakolonik tümörler **endometriyum** ve **over** tümörleridir. Mide, pankreas, safra tümörleri olabilir.
  - ✓ **DNA onarım genlerinde** mutasyonlar vardır **(MLH1, MSH2, MSH6, PMS1, PMS2).**
    - ➢ Bunlar **mismatch tamir genleri**dir, mutasyonları sonucunda **mikrosatellit instabilite** gelişir.
  - ✓ Bu aile bireyleri **25 yaşından** itibaren **iki yılda bir kolonoskopi** ile taranmalıdır.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 164

164.Şok gelişimini takiben pitüiter bezden aşağıdakilerden hangisinin salgılanması en olasıdır?

A) ACTH (Adrenokortikotropik hormon)
B) Anjiyotensinojen
C) CRH (Kortikotropin releasing hormon)
D) Kortizol
E) Renin

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

PENTRAKSİNLER (ÇÖZÜNEBİLİR KALIP TANIMA MOLEKÜLLERİ)

- **C reaktif protein (CRP)** (kısa pentraksin) ilk tanımlanmış olan kalıp tanıma molekülüdür. **Serum amiloid proteini (SAP)** CRP molekülü ile %51 benzerlik gösterir. CRP ve SAP plazma düzeyleri düşüktür (<3 mg/L).
- **CRP karaciğerde IL 6 uyarısı ile sentezlenir** ve plazma düzeyi 1000 katın üzerinde artabilir. CRP, insanlarda **akut faz protein cevabının önemli bir göstergesidir.**
- CRP ve SAP, kökenleri eskiye dayanan bağışıklık molekülleridir.
- Antikorlar ile birçok ortak özellikleri mevcuttur. Bakteriyel polisakkaritleri, ekstraselüler matriks bileşenlerini, apopitotik hücreleri, nükleer materyalleri bağlarlar.
- **PTX3:** Uzun yapıda bir pentraksindir; inflamatuar cevabın şiddeti ile ilgili bilgi verir. Yüksek bulunması: artmış mortalite ile ilişkilidir.

YARALANMA SONUCU GELİŞEN HORMONAL DEĞİŞİKLİKLER

Vücutta hücre harabiyeti ile oluşan değişiklikler

- Negatif nitrojen dengesi
- Glukoneogenez
- Yeni protein sentezinin kısıtlanması

Klinik Bilimler 164. soru
Genel Cerrahi Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 034

- **Ekstrasellüler sıvı korunur.** İdrarla atılan Na ve bikarbonat azalmıştır.
- **Vücut enerji kay** asitlerinde artış gözlenir.

Klinik Bilimler 164. soru
Genel Cerrahi Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 034

		nonlar
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	

Travmada hormonlar

Artan Hormonlar	Azalan Hormonlar	Bifazik Hormonlar
• Katekolaminler • Kortizol • Büyüme hormonu (GH) • ADH • Renin-anjiyotensin-Aldosteron • Prolaktin	• T3 • T4	• Glukagon • İnsülin

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 164

164.Şok gelişimini takiben pitüiter bezden aşağıdakilerden hangisinin salgılanması en olasıdır?

A) ACTH (Adrenokortikotropik hormon)
B) Anjiyotensinojen
C) CRH (Kortikotropin releasing hormon)
D) Kortizol
E) Renin

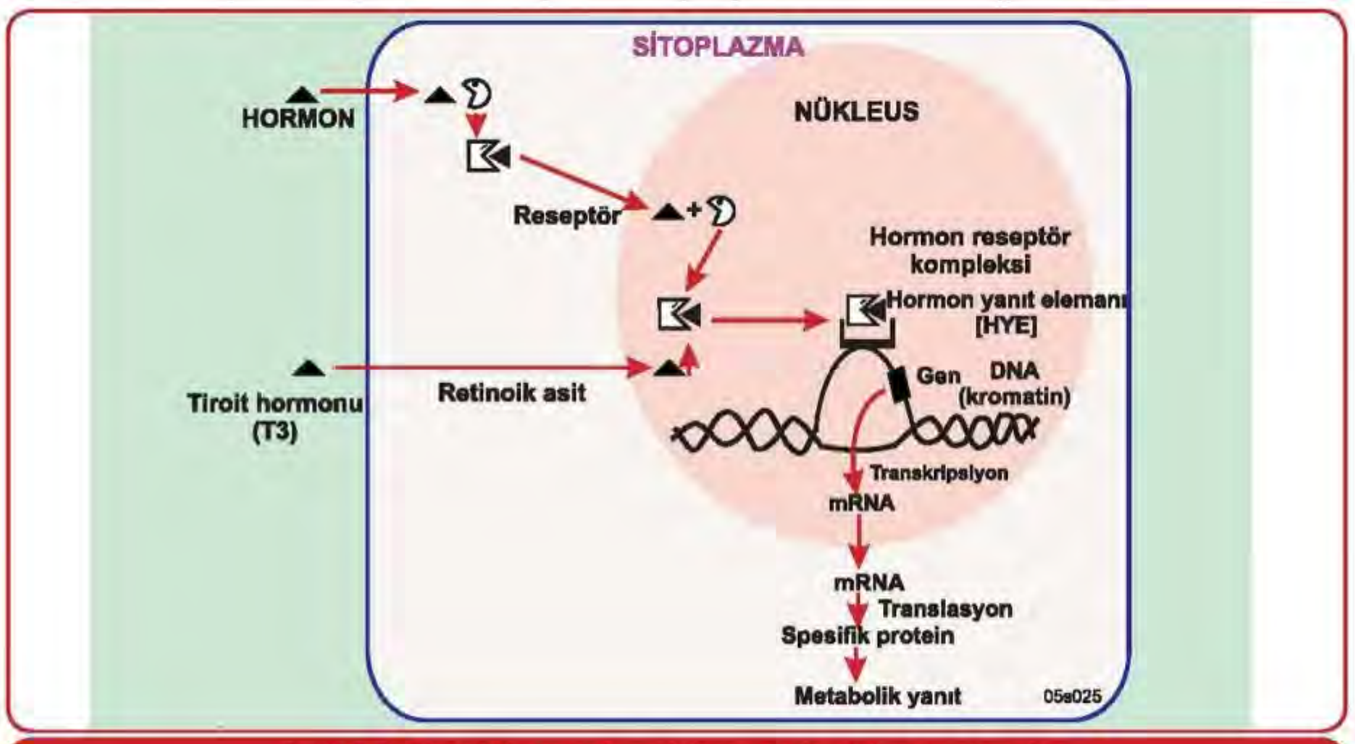
Doğru Cevap:A

Şok bir stres durumudur; notlarımızda da açıkça belirtildiği üzere bu durumda hipotalamustan CRH, hipofizden ise ACTH salgılanır ve pitüiter kaynaklı hormon ACTH'tır

- Sentez ve salgılanma **adrenal korteks** (kortizol, aldosteron), **overler-corpus luteum** (östrojenler, progestinler) ve **testisleri** (testosteron) içerir.
- Steroit hormonlar sentez bölgelerinden hedef organlara kan yolu ile taşınırlar. **Hidrofobik** özelliklerinden dolayı bir **plazma proteinine** bağlanarak taşınırlar.
- **Albümin**, steroit hormonlar için **özgün olmayan** bir **taşıyıcı** olarak rol oynarken, **özgün** plazma **steroit taşıyıcı proteinler** bu hormonları albüminden daha sıkı bir şekilde bağlarlar.

Klinik Bilimler 164. soru
Biyokimya Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 293

- ✓ Vücutta **stres** meydana geldiği zaman hipotalamusta üretilen **kortikotropin releasing faktör** salgılanır
- ✓ Hipofizde **ACTH'nin** sentez ve salgılanmasını uyarır.
- ✓ ACTH bir glukokortikoit olan **kortizolün** böbrek üstü bezinden salgılanmasını uyarır.
- ✓ Bu hormon fibroblastlar ve hepatositler gibi hedef hücrelerdeki **özgün sitozolik reseptörlerine** bağlanır.
- ✓ **Hormon/reseptör kompleksi** nükleus içerisinde özgün gen ifadesini düzenler (Şekil 8-8).



Şekil 8-8. Steroid hormonların hücre içinde etki mekanizmaları

- **Steroit** hormon reseptörleri**, nükleer reseptör ailesi**nden olup; fonksiyonlarını sağlayan değişik bölgeleri vardır.
- Amino terminalindeki A/B bölgeleri oldukça değişik uzunluklarda olup transkripsiyon elemanları ile etkileşimde rol aldıkları düşünülmektedir.
  - ✓ Reseptörün **C bölgesi, reseptör dimerizasyonu** ve **DNA'ya bağlanmadan** sorumlu olan **iki çinko parmak** içerir.
  - ✓ C bölgesindeki yapının **çinko parmaklar** şeklinde adlandırılmalarının nedeni, 10- 15 amino asitten oluşan bir dizinin birleşerek adeta "parmak" şeklinde bir görünüm oluşturmaları ve içerdiği **dört sistein** amino asidinin yan zincirleri ile **çinko atomu**nu bağlayabilmelerinden kaynaklanır.
  - ✓ **E bölgesi** hem **ligant bağlanması** hem de **reseptörün dimerizasyonu**nda rol oynar.

Steroit Hormon Sentezi

- Steroid hormonlar adrenal kortekste **kolesterolden** sentezlenir.
- Kolesterolün en büyük kaynağı plazmadan gelen kolesteroldür.
  - ✓ Kolesterol genellikle **adrenal hücre sitoplazmasında kolesterol esterleri** halinde ve lipit damlacıkları içerisinde bulunur.
  - ✓ Steroit hormon sentezinin ilk **basamağı** olan **SitP-450 scc** (SitokromP-450 yan zincir parçalayıcı enzim) veya diğer adı ile **20,22-desmolaz** enzim kompleksi **mitokondride** bulunduğundan kolesterolün mitokondriye geçmesi gerekir.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 164

164.Şok gelişimini takiben pitüiter bezden aşağıdakilerden hangisinin salgılanması en olasıdır?

A) ACTH (Adrenokortikotropik hormon)
B) Anjiyotensinojen
C) CRH (Kortikotropin releasing hormon)
D) Kortizol
E) Renin

Doğru Cevap:A

seçeneklerde hipofizden sentezlenen/salınan tek hormon var zaten, o da ACTH

7 ENDOKRİNOLOJİ

Bu dersin öncesinde hem TUSDATA online hem de e-TUSDATA mobil uygulamalarında yer alan **"Entegre Temel Endokrinoloji"** dersini dinlemenizi öneriyoruz. Böylece **sinerjistik** etki **1 + 1**'in nasıl 2 değil de **3** yaptığına şahit olacaksınız.

HİPOTALAMO-HİPOFİZER HORMONLAR

HİPOTALAMUS HORMONLARI

- ☑ Hipotalamustan TRH, GHRH, CRH, GnRH ve somatostatin salınır.
- ☑ **Tirotropin Releasing Hormon (TRH):** **TSH** ve **prolaktin** salınımını arttırır.
- ☑ **Growth Hormon Releasing Hormon (GHRH):** **Büyüme hormonu** salınımını arttırır.
- ☑ **Kortikotropin Releasing Hormon (CRH):** Özellikle **ACTH** salınımını arttırır.
- ☑ **Gonodatropin Releasing Hormon (GnRH):** **FSH ve LH** salınımını arttırır.
- ☑ **Somatostatin (Somatotropin Releasing İnhibitör Faktör):**
  - Hipotalamusa ek olarak **pankreas** ve **GİS'ten** de salınır.
  - Kısaca somatostatin inhibitör bir hormondur.
    - ✓ **Büyüme hormonu, TSH** ve **ACTH** salınımını **inhibe** eder.
    - ✓ **İnsülin, glukagon, kolesistokinin, gastrin vb GİS hormon** salınımını inhibe eder.
    - ✓ **Mide asit salgısı, mide boşalması, safra kesesi kasılması** ve **splanknik kan akımını azaltır.**

Endokrin Sistemin Genel İşleyişi

Hipotalamus (tersiyer)
↓
Hipofiz (sekonder)
↓
End organ (primer)

Klinik Bilimler 164. soru
Dahiliye Ders Notu 3. Fasikül Sayfa 293

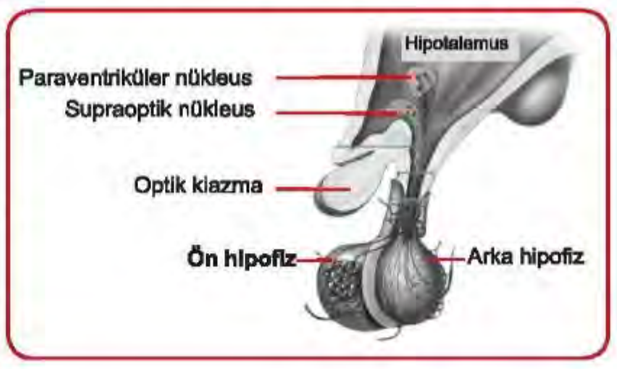
HİPOFİZ BEZİ VE HORMONLARI

- ☑ **Ön Hipofiz Bezi**
  - **Somatotroplar:** **Büyüme hormonu** (BH) salgılarlar. Ön hipofizin %50'sini oluşturur. Bu yüzden hipofiz veya hipotalamusu etkileyen hastalıklarda **ilk ve en fazla etkilenen hormon büyüme hormonu**dur.
  - **Laktotroplar:** **Prolaktin** (PRL) salgılarlar.
  - **Tirotroplar:** **Tiroid stimulan hormon** (TSH) salgılarlar.
  - **Kortikotroplar:** **Adrenokortikotrop hormon** (ACTH) salgılarlar.
  - **Gonadotroplar:** **Luteinizan hormon** (LH), **follikül stimulan hormon** (FSH) salgılarlar.
  - Bu hormonların sekresyonu hipotalamusdan salgılanan nörohormonların kontrolü altında olur.

Ön hipofiz hücrelerinin farklılaşmasını ve gelişimini sağlayan en önemli transkripsiyon faktörleri **Pit-1** ve **Prop-1**'dir. Bunların defektlerinde **multiple ön hipofiz hormon eksiklikleri** görülür.

☑ **Arka hipofizden** salınan hormonlar ise **antidiüretik hormon** (ADH = Arjinin- Vazopressin = AVP) ve **oksitosin**dir.

- Bu hormonlar hipotalamusta sentezlenir ve nöron uzantıları ile arka hipofize taşınır.



Orijinal Soru: Klinik Bilimler 164

164.Şok gelişimini takiben pitüiter bezden aşağıdakilerden hangisinin salgılanması en olasıdır?

A) ACTH (Adrenokortikotropik hormon)
B) Anjiyotensinojen
C) CRH (Kortikotropin releasing hormon)
D) Kortizol
E) Renin

Doğru Cevap:A

Şok da dahil olmak üzere fiziksel strestlerde hipofizden ACTH sekrete edildiği bold olarak notumuzda belirtilmektedir.

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
- **Nötrofil, Eritrosit ve Trombosit** miktarını **Artirir, Bazofil, Eozinofil** ve **Lenfosit** 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 174

- 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

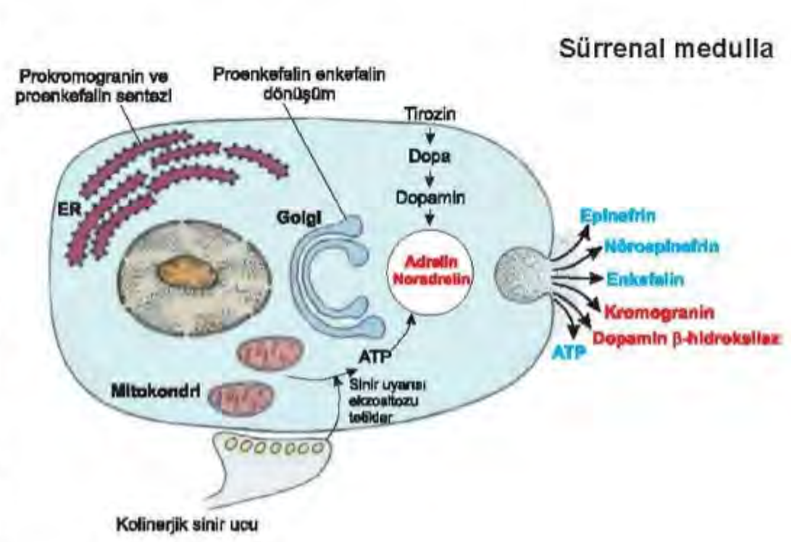
- **Testosteron** ile **aynı etki**lere neden olur.
- Erkek **seks organ**larının gelişimi **kısmen**, çocukta salgılanan **adrenal androjen**lerden kaynaklanır.

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.



Orijinal Soru: Klinik Bilimler 164

164.Şok gelişimini takiben pitüiter bezden aşağıdakilerden hangisinin salgılanması en olasıdır?

A) ACTH (Adrenokortikotropik hormon)
B) Anjiyotensinojen
C) CRH (Kortikotropin releasing hormon)
D) Kortizol
E) Renin

Doğru Cevap:A

Seçenekler arasından hipofizden salınan sadece ACTH var ...

19 ENDOKRİN SİSTEM HASTALIKLARI ve PATOLOJİSİ

Bu bölümde sadece **Tiroid hastalıkları** anlatılacaktır. Ancak tüm endokrinoloji konuları, diğer temel ve klinik derslerle korelasyon kurularak, eksiksiz ve en kapsamlı şekilde, hem TUSDATA online hem de e-TUSDATA mobil uygulamalarında yer alan "**Entegre Temel Endokrinoloji**" dersi içerisinde anlatılmaktadır.

HİPOFİZ

- Hipofiz **adenohipofiz** ve **nörohipofiz**den oluşur.
- Yaklaşık %80'i ön hipofizden oluşur.
- Adenohipofiz fetal ağız boşluğundaki (dolayısıyla skuamöz ve diş kökü epiteli döşeli) **Rathke kesesi** olarak bilinen bir embriyolojik tomurcuktan kaynak alır.

Klinik Bilimler 164. soru
Patoloji Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 286

...ırur.
Kortikotrop hücreler: ACTH, POMC, MSH, endorfin, lipotropin sagılar. Bazofiliktir.
Tirotrop hücreler: Bazofiliktir. TSH salgılar.
Gonadotrop hücreler: Bazofiliktir. FSH-LH salgılar.
Posterior hipofiz modifiye glial hücrelerden oluşur (Pituisit). Hipotalamus akson uzantısıdır. **Oksitosin ve ADH hipotalamustan salınır** ve burada depolanır. ADH osmo ve baroreseptörlerce düzenlenir.
Klinik: Hiper-hipofonksiyon veya basıdır (Bitemporal hemianopi)
Hipofiz adenomları immünhistokimyasal olarak boyanmayla ayrılır. Bazıları hormon (GH ve prolaktin en sık kombinasyon) salgılarlar.
Fonksiyonel: Hormon sentezleyen
Non-fonksiyonel: İmmünhistokimyasal olarak boyanıp hormon sentezlemeyen. Hormon sentezlemeyenler genelde büyüktür. Hipofiz adenomlarının % 30'u invazivdir.
Normal hipofiz-neoplazi ayrımı: Monomorfizm varsa ve retikülin yoksa neoplazidir.
Kötü gidişli adenomlar atipik adenomlardır ve mitotik aktivetisi yüksektir. ki-67 ile yüksek proliferasyon indeksine sahiptirler.

ADENOHİPOFİZ HASTALIKLARI

Hipopituitarizme Yol Açan Sebepler

- **Hipofiz adenomu:**
  - **Hipofiz yetmezliğinin en sık nedenidir.** Sekretuvar ya da nonsekretuvar olabilir. Ancak çevresindeki normal hipofizi baskılayacağından hipopituitarizm yapar.
- **Sessiz adenom:**
  - Bazen hücrelerde immünohistokimyasal olarak yüksek miktarlarda hormon tespit edilir (özellikle ACTH) ancak hastada hiperfonksiyon belirtisi görülmez. Bunlara **sessiz adenom** denir.
- **Kraniofaringioma:**
  - 5-15 yaş ve 65 yaş civarında pik yapar. **Rathke kesesinden** kaynaklanır. **Suprasellar yerleşimlidir (hipotalamusun tümörüdür)**. Histolojik olarak benign tümörlerdir.
- Mikroskopide skuamöz ya da ameloid epitelyal (diş kökü epiteli) bir solid tümör görülür. **Vakaların %75'inde, radyolojik olarak da tesbit edilebilen orta hat kalsifikasyonu mevcuttur.**
- Klinikte görsel defektler, endokrin disfonksiyon (kitle etkisine bağlı) ve hidrosefaliye yol açarak intrakraniyal basınç artışı bulgularıyla karşımıza çıkabilir. Baş ağrısı, görme alanı defektleri, GH azalması ile gelirler.
- **Adamantinomatöz tip:** Periferde palizatlaşan skuamöz epitel, süngerimsi retikulum, **kalsifikasyon**, keratinizasyon ve kist yapısı izlenir. Kistler kolesterolden zengin, yoğun, kahve-sarı renkli "makine yağı" benzeri sıvı içerir. **Beta-katenin mutasyonu** izlenir. **Çocuklarda** daha sıktır.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 165

165. Altmış yaşındaki erkek hasta araç içi trafik kazası sonrasında acil servise getiriliyor. Spontan göz yanıtı olmayıp seslenildiğinde gözünü açıyor. Konfüzyonu olan hasta, motor yanıt açısından verilen komutları yerine getirebiliyor.
Yukarıda tariflenen hastanın Glasgow koma skoru kaçtır?

A) 7
B) 9
C) 11
D) 13
E) 15

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

DOLAŞIM

- Güvenli **hava yolu** ve yeterli **ventilasyon** sağlandıktan sonra sırada **dolaşımın** değerlendirilmelidir.
- **Nabızları palpe etmek için gereken minimum sistolik basınçlar**
  - ✓ **Karotis → 60 mmHg**
  - ✓ **Femoral → 70 mmHg**
  - ✓ **Radyal → 80 mmHg**
- **Kan basıncı ve nabız en azından 5 dakikada bir ölçülmelidir. Hipotansiyonu** olan travma hastalarında bunun nedeninin **kanama** olduğu varsayılmalıdır. İntravasküler volümün tamamlanmasından önce, varsa, eksternal kanama kontrolü sağlanmalıdır. Sıvı tedavisi için intravenöz yol 16 G veya daha geniş iki periferik kateter ile açılmalıdır. Kan grubu tiplendirmesi ve hematokrit için kan örneği alınmalıdır.
- Dolaşımın değerlendirilmesi sırasında **yaşamı tehdit eden** ve tanımlanması gereken **yaralanmalar:**
  - ✓ Masif **hemotoraks**
  - ✓ **Kardiyak tamponad**
  - ✓ Masif **hemoperiton**
  - ✓ Mekanik olarak **stabil olmayan kanamalı pelvis kırıkları**
  - ✓ **Masif hemotoraks:** > 1500 ml'den fazla kanamadır. Torakotomi yapılmalıdır.

Klinik Bilimler 165. soru
Genel Cerrahi Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 095

- **Dirençli hipotansiyon** ve **taşikardi**si olan hastalarda, **kardiyojenik** veya **hemorajik şok** en olası nedendir. Potansiyel gövde arter yaralanması olan hastalarda ameliyat öncesi **hedeflenen kan basıncı 90 mmHg**; **kapalı kafa travması** olan hastalarda ise >100 mmHg'dir.

Glasgow koma skoru

	Gözler	Sözel	Motor
1	**Yanıtsız açmıyor**	**Ses yok**	**Hareket yok**
2	Ağrı ile	Tanımlanamayan ses	Deserebre postür, ekstensor yanıt
3	**Söz ile**	**Uygun olmayan kelimeler**	**Dekortike postür, fleksiyon**
4	**Spontan**	Konfü	Ağrılı uyaranla çekme
5		**Hasta oryante**	Ağrıyı lokalize eder
6			**Komutlara uyar**

Revize travma skoru

Glasgow Koma Ölçeği	13-15	4
	9-12	3
	6-8	2
	4-5	1
	3	0
Sistolik kan basıncı (mm Hg)	>89	4
	76-89	3
	50-75	2
	1-49	1
	0	0
Solunum sayısı	10-29	4
	>29	3
	6-9	2
	1-5	1
	0	0
Toplam revize edilmiş travma skoru	0-12	

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 165

165. Altmış yaşındaki erkek hasta araç içi trafik kazası sonrasında acil servise getiriliyor. Spontan göz yanıtı olmayıp seslenildiğinde gözünü açıyor. Konfüzyonu olan hasta, motor yanıt açısından verilen komutları yerine getirebiliyor.
Yukarıda tariflenen hastanın Glasgow koma skoru kaçtır?

A) 7
B) 9
C) 11
D) 13
E) 15

Doğru Cevap: D

Refleks Göz Hareketleri

Okülosefalik refleks:

- ✓ Hastanın göz kapakları açılır. Kafa bir tarafa doğru çevrilir.
- ✓ Beyin sapı sağlam ise gözlerin eski pozisyonunu koruması gerekir.
- ✓ Bu teste **taş bebek manzarası** denir.
- ✓ Gözler fikseymiş gibi ise beyin sapı lezyonu vardır.

Okülovestibüler refleks (Kalorik Testler):

Her bir kulağa soğuk ve sıcak su verilir		
Sağlıklı kişide (COWS)	Komalı hasta, beyin sapı sağlam	Beyin sapı lezyonlarında
Soğuk su verince gözler önce su verilen kulağa deviye olur Hemen ardından karşı kulağa vuran nistagmus başlar (cold opposite)	Nistagmus kaybolur (sıcak ve soğuk suda)	Göz hareketleri etkilenmiş ve kaybolmuştur.
Sıcak su verilince aynı kulağa vuran nistagmus olur (warm same)	Gözler soğuk su verilen kulağa deviye olur	

Siliospinal refleks

- ✓ Beyin sapı normalse ağrılı uyaranla uyarılınca pupilin dilate olmasını tanımlar

Vücut ısısı

[illegible]jik

Klinik Bilimler 165. soru
Küçük Stajlar Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 019

GLASGOW KOMA SKORLAMASI

Glasgow koma skorlaması					
Gözler 1-4		Verbal Cevap 1-5 -5es-		Motor cevap 1-6	
Hiç açılmıyor	1	Cevapsız	1	Cevapsız	1
Ağrılı uyaranla açılıyor	2	Anlaşılmaz sesler	2	Deserebrasyon riditesi	2
Sesli uyaranla açılıyor	3	Uygunsuz kelimeler	3	Dekortikasyon rijiditesi	3
Spontan	4	Dezoryante	4	Ağrı ile fleksör geri çekilme	4
		Oryantasyon normal	5	Ağrıyı lokalize etme	5
				Normal motor cevap	6
13-15 puan: Minör kafa travması					
9-12 puan: Orta derecede kafa travması					
8 puan ve altı: Ağır kafa travması olup komayı ifade eder					
3 puan: En kötü durumdur					

- ☑ **Dekortikasyon rijiditesi** beyin korteksinden talamusa kadar olan merkezlerin yaygın olarak fonksiyonlarını kaybetmesi sonucu görülür. İki taraflı olarak üst taraflarda fleksör kaslarda, alt tarafta ekstansör kaslarda tonus artışı vardır.
- ☑ **Deserebrasyon rijiditesi** beyin sapı ile cerebellum arasındaki bağlantıların anatomik ya da fizyolojik olarak kesilmesi sonucu ortaya çıkar. Ense ve çiğneme kasları ile bütün ekstremitelerde ekstansör kaslarda tonus artışı vardır.
- ☑ Ağrı ile fleksör geri çekilme**:** Ağrı ile çekmek, kaçınmak anlamında kullanılır

  Örnek: Kafa travması nedeni ile başvuran hasta gözlerini açmıyor (1), sorulara anlamsız cevap veriyor (3) ve ağrılı uyaranlara ekstansör yanıt (2) veriyor.

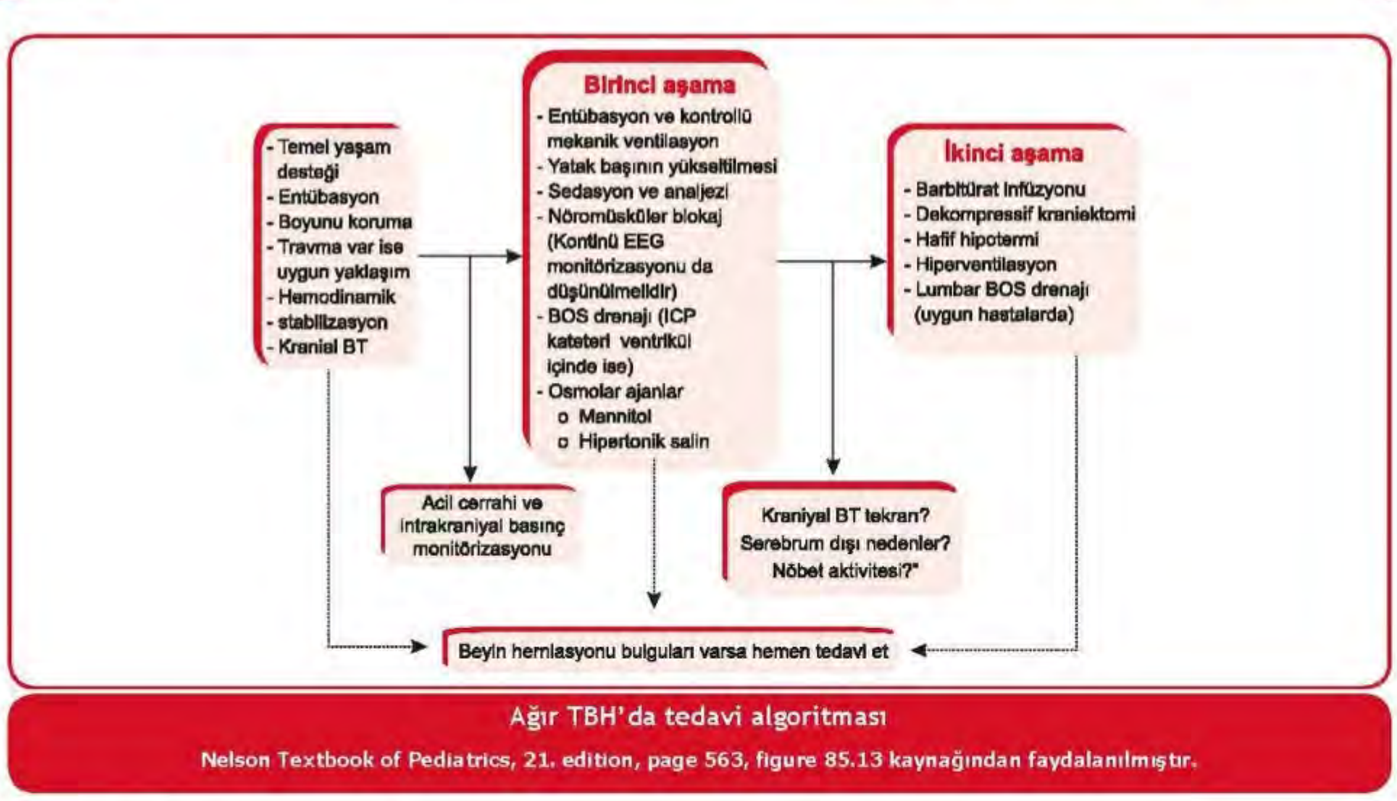
  Toplam: 6

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 165

165. Altmış yaşındaki erkek hasta araç içi trafik kazası sonrasında acil servise getiriliyor. Spontan göz yanıtı olmayıp seslenildiğinde gözünü açıyor. Konfüzyonu olan hasta, motor yanıt açısından verilen komutları yerine getirebiliyor.
Yukarıda tariflenen hastanın Glasgow koma skoru kaçtır?

A) 7
B) 9
C) 11
D) 13
E) 15

Doğru Cevap: D



Ağır TBH'da tedavi algoritması

Nelson Textbook of Pediatrics, 21. edition, page 563, figure 85.13 kaynağından faydalanılmıştır.

BEYİN ÖLÜMÜ

Çocuklarda beyin ölümünün en sık nedeni **travma** ve **asfiksi**dir.

Beyin ölümü için aşağıdakiler bulunmalıdır: **(1)** Geri dönüşümsüz bilinç kaybı (koma), **(2)** Geri dönüşümsüz beyin sapı

Klinik Bilimler 165. soru
Pediatri Ders Notu 3. Fasikül Sayfa 617

Glasgow koma skalası	
Göz açma (toplam puan 4)	
Spontan	4
Sesli uyaranla	3
Ağrılı uyaranla	2
Hiç yanıt yok	1
Sözel yanıt (toplam puan 5)	
Büyük çocuklar	
Oryante	5
Konfüze	4
Uygunsuz sözler	3
Anlamsız sözler	2
Hiçbiri	1
Bebekler ve küçük çocuklar	
Uygun kelimeler, gülümser, izler ve fikse olur	5
Teselli edilebilir ağlama	4
İnatçı bir şekilde irrite	3
Huysuz, ajite	2
Hiç yanıt yok	1
Motor yanıt (toplam 6 puan)	
Emirlere uyuyor	6
Ağrıyı lokalize ediyor	5
Geri çekiliyor/irkiliyor	4
Fleksiyon	3
Ekstansiyon	2
Hiç yanıt yok	1

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 166

166. Araç içi trafik kazası nedeniyle acil servise getirilen hastanın sürücü koltuğunda oturduğu öğreniliyor. Hipotansif, taşikardik ve soluk görünen hastada öncelikle dalak yaralanmasından şüpheleniliyor.
Bu hastadaki karın ağrısının aşağıdaki abdominal kadranların hangisinde lokalize olması <u>en olasıdır</u>?

A) Sol subkostal
B) Sol lumbar (flank)
C) Sol iliak fossa
D) Hipogastrium
E) Epigastrium

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

Cerrahi müdahele gerekliliğini destekleyen bulgular	
Fizik muayene bulguları	• Abdominal kompartman basıncının >25 mmHg olması • İstemsiz defans varlığı, rebound varlığı • Muayeneyle uyumsuz ağrı • Açıklanamayan sistemik sepsis varlığı • Penetran karın travmaları
Laboratuvar bulguları	• GİS kanamasına bağlı anemi (>4 ünite kan transfüzyonu gerektirecek düzeyde) • Hipoperfüzyona işaret eden delillerin varlığı (asidoz, kreatinin yüksekliği, karaciğer fonksiyon testlerinde yükselme)
Görüntüleme bulguları	• Pnömoperiton • Bağırsak perforasyonu (batın içi serbest hava ya da kontrast ekstravazasyonu izlenmesi) • Bağırsak duvarında pnömatozis • Sabit bir bağırsak ansında progresif dilatasyon (sentinel loop bulgusu) • Sistemik sepsisin eşlik ettiği bağırsak duvarında kalınlaşma ya da yağlı doku artışı
Tanısal periton lavajı bulguları	• Fekal ya da partiküllü içerik izlenmesi • >250 beyaz küre/mL görülmesi • >300000 kırmızı kan hücresi/mL görülmesi • Peritoneal bilirubin > serum bilirubin (safra kaçağı) • Peritoneal kreatinin > serum kreatinin (idrar kaçağı)

HİKAYE / FİZİK MUAYENE / LABORATUVAR GÖRÜNTÜLEME

- Ağrı **en önemli semptomdur**. Tek başına varlığı bir şey ifade etmez. Özellikleri mutlaka sorgulanmalıdır.

Ağrının lokalizasyonu

- **Başlangıçta yaygındır.** Bu **visseral fazdır.** Dorsal 6 - 12 spinal sinirlerle iletilen ağrıdır. **Lokalizasyon vermez**; yaygın olur. Pelvisteki ağrı L1 ve altındaki spinal sinirlerle iletilir. **Peritonda ağrı gerilme** ve **iskemi olduğu zaman hissedilir.**
- **Somatik fazdaki ağrı** lokalize edilebilir. Bu ağrı pariyetal periton veya mezenterden kaynaklanır.
- Ağrı lokalizasyonuna göre organ patolojileri genel olarak tahmin edilebilir.

Klinik Bilimler 166. soru
Genel Cerrahi Ders Notu 2. Fasikül
Sayfa 200

- ✓ **Sağ üst kadran:** Safra kesesi ve karaciğer patolojileri
- ✓ **Sol üst kadran:** Dalak patolojileri
- ✓ **Umbilikal bölge:** İnce bağırsak patolojileri ve apandisitin erken aşaması
- ✓ **Suprapubik bölge:** Kolon, rektum ve genitoüriner patolojiler
- ✓ **Sağ alt kadran:** Akut apandisitin geç aşaması
- ✓ **Sol alt kadran:** Akut divertikülit

Ağrının başlama zamanı / şekli

- Yavaş yavaş veya ani olarak başlar.
- **Aniden ortaya çıkan ağrı perforasyon, volvulus** veya iskemi düşündürür. **Üriner kolik, biliyer kolik** gibi bazı durumlar da ani başlangıçlı olabilir.
- **Başladıktan birkaç saat içerisinde şiddetlenen ağrı,** kolesistit, kolit ve bağırsak obstrüksiyonu gibi progresif inflamasyon ve enfeksiyonlar için tipiktir. **Yavaş yavaş ortaya çıkan ağrı** inflamasyon lehinedir.

Ağrının niteliği

- **Delici tarzdaki ağrı** vasküler tıkanma veya perforasyon lehinedir. **Yanıcı tarzdaki ağrı** ülser lehinedir. Künt ağrı lokalize edilemez.; yaygın bir bölgede hissedilir. Çoğunlukla inflamatuvar hastalıklarda görülür.
- **Kolik ağrı** düz kas içeren organların lümeni tıkandığı zaman karşılaşılır; (üriner, biliyer veya intestinal kolik) artan ve azalan bir ağrı söz konusudur. **Kramp** kolik ağrının çok sık aralıklarla gelmesidir.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 166

166. Araç içi trafik kazası nedeniyle acil servise getirilen hastanın sürücü koltuğunda oturduğu öğreniliyor. Hipotansif, taşikardik ve soluk görünen hastada öncelikle dalak yaralanmasından şüpheleniliyor.
Bu hastadaki karın ağrısının aşağıdaki abdominal kadranların hangisinde lokalize olması <u>en olasıdır</u>?

A) Sol subkostal
B) Sol lumbar (flank)
C) Sol iliak fossa
D) Hipogastrium
E) Epigastrium

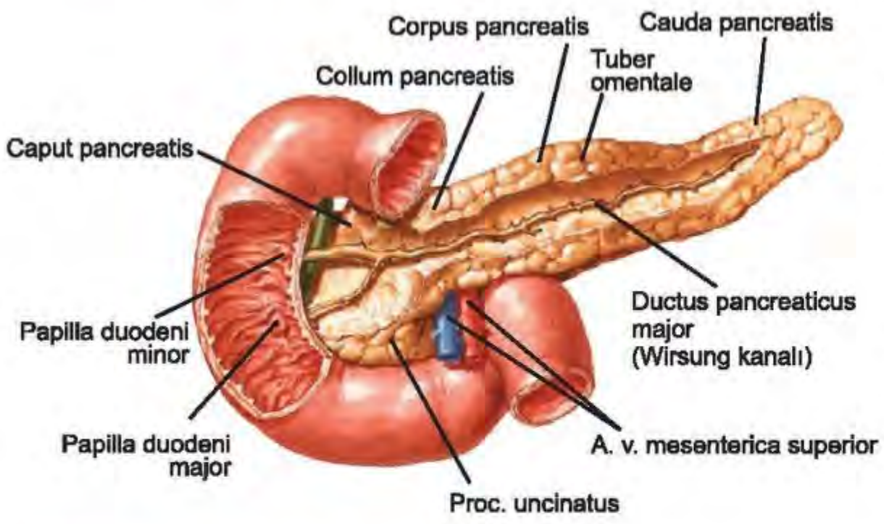
Doğru Cevap:A

Bazen sadece neyin nerede olduğunu bilmeniz yeterlidir, dalak sol hipokondriyak (subkostal) bölgede, kalite ise Tusdata'dadır.

PANKREAS VE DALAK

PANCREAS

- **Sekonder retroperitoneal'**dir. Mide yatağının büyük bölümünü yapar.



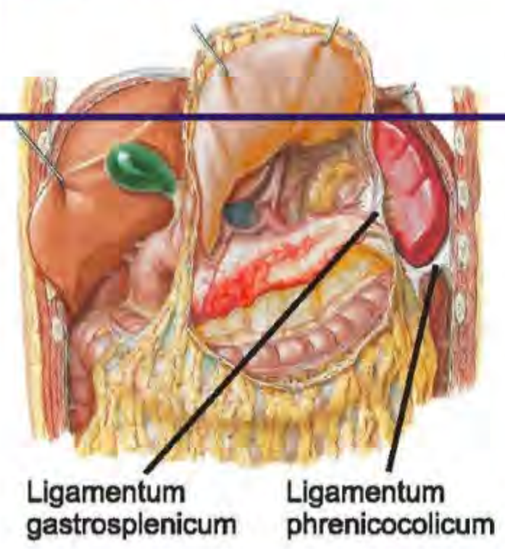
- **Processus uncinatus:** a.v. mesenterica superior'un arkasında, aorta'nın önünde
- **Tuber omentale:** corpus'daki tümsektir.
- **Ductus pancreaticus (Wirsung)**
  - Ductus choledochus'la birleşip, duodenum'un ikinci parçasını delerek **papilla duodeni major**'a açılır.
- **Ductus pancreaticus accessorius (Santorini)**
  - Genellikle esas kanalla birleşir. Bazen ayrı olarak, papilla duodeni major'un 2 cm kadar yukarısında bulunan **papilla duodeni minor**'un tepesine açılır.

Caput pancreatis: Duodenum kavsi içindedir. L_2 vertebra seviyesindedir.
Collum pancreatis: L_1 üzerindedir. Ön tarafında **pylorus** vardır. **V. portae hepatis**, bu parçanın arkasında oluşur.
Corpus pancreatis: Gövdenin ön kenarına **mesocolon transversum** tutunur. **A. splenica** üst kenara komşu uzanır.

- **Arka yüzü;** aorta abdominalis, a. mesenterica superior, glandula suprarenalis sinistra, sol böbrek ve damarları (özellikle v. renalis sinistra) ve v. splenica ile komşudur.

Klinik Bilimler 166. soru
Anatomi Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 199

SPLEN (LIEN)



- Regio hypochondriaca sinistra'dadır. Dalak büyüdüğünde midenin ön tarafına gelir ve Traube alanını kapatır.
- **Lig. phrenicocolicum**'un üzerinde yerleşmiştir.
- Hilum splenicum hariç tümü peritonla sarılıdır **(intraperitonealdir).**
- **Diafragmatik yüzü:** 9-11. kaburgalar, sol akciğer ile komşudur.
- **Visseral yüzü:** Mide, sol böbrek, cauda pancreatis ve flexura coli sinistra ile komşuluk yapar.
- Dalak ön bağırsaktan köken alır ve truncus coeliacus'tan beslenir.

Kehr belirtisi: Dalak rüptürü veya apsesi sebebiyle diaphragma'nın sol tarafı iritasyonuna bağlı olarak ağrının sol omuzda hissedilmesidir.

Dalağı saran periton, hilum'dan curvatura major'a (ligamentum gastrolienale veya **gastrosplenicum**) ve sol böbreğe (ligamentum lienorenale veya **splenorenale**) atlar.

Lig. gastrosplenicum'un yaprakları arasında; aa. ve vv. gastricae breves ile a.v. gastroomentalis sinistra,

Lig. splenorenale'de ise; cauda pancreatis ve a.v. splenica bulunur.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 167

167.Aşağıdakilerden hangisi portal hipertansiyonun postsinüzoidal posthepatik nedenlerinden biridir?

A) Splenik ven trombozu
B) Siroz
C) Budd-Chiari sendromu
D) Splenomegali
E) Primer sklerozan kolanjit

Doğru Cevap:C

DERS NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

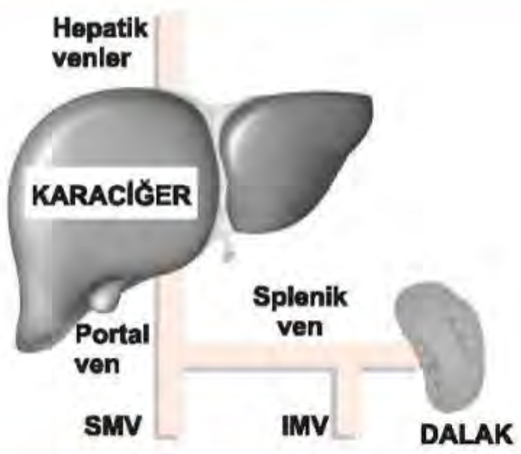
(Bu referanslar; soru kitabı Tüm Tus Soruları, Kamp notlarımız ya da non spesifik slaytlardan DEĞİL, sadece güncel ders notlarımızdan verilmiştir. Bu notları şubelerimizde kolayca edinip, referansları kontrol edebilirsiniz.)

İLGİLİ NOTLAR

PORTAL HİPERTANSİYON ETİYOLOJİSİ

Portal hipertansiyonun etiyolojik faktörlerinin sınıflandırılması	
Prehepatik	• **Portal ven trombozu** • Splenik ven trombozu • Hepatik arteriyel-portal venöz fistül • Splenik arteriyo-venöz fistül
İntrahepatik presinüzoidal	• Şistozomiazis • Konjenital hepatik fibrozis İdiyopatik portal fibrozis • İnfiltratif lezyonlar (Sarkoidoz, Gaucher) • Kronik aktif hepatit • Nodüler rejeneratif hiperplazi • Graft-versus-host hastalığı
İntrahepatik sinüzoidal	• **Siroz (en sık)** • Alkolik hepatit • Hemokromatozis • Wilson hastalığı
Posthepatik	• **Budd-Chiari sendromu** • **Konstriktif perikardit** • Konjestif kalp yetmezliği • İnferior vena cava webi

Klinik Bilimler 167. soru
Genel Cerrahi Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 357



Portal ven anatomisi

- **Çocuklarda portal hipertansiyonun en sık nedeni portal ven trombozudur.** (neonatal omfalit, travma, intraabdominal enfeksiyon, enterokolit).
- **Yetişkinlerde en sık neden ise intrahepatik sirozdur.**
- **Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD)**; basit yağlı karaciğer, nonalkolik steatohepatit (NASH), fibroz/siroz ile birlikte NASH ilişkili hepatoselüler karsinomu kapsar. **NAFLD** dünya çapında **en yaygın** kronik karaciğer hastalığıdır.
- Primer biliyer siroz, primer sklerozan kolanjit ve otoimmün hepatit sirozun otoimmün nedenleridir. **Primer biliyer sirozlu** hastalar asemptomatik olabilir. Birçoğunda **antimitokondrial antikorlar pozitif** gelir. **Primer sklerozan kolanjit**, ülseratif kolit ve Crohn hastalığı ile ilişkili karaciğerin kronik kolestatik bir hastalığıdır.
- **Otoimmün hepatitte** serumda globulinler, özellikle **gama globulin** yükselir. Hastaların çoğu, tek başına prednizona veya prednizon + azotiyoprine iyi yanıt verir.
- **Herediter hemakomatozis** siroza yol açan en yaygın metabolik bozukluktur.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 167

167.Aşağıdakilerden hangisi portal hipertansiyonun postsinüzoidal posthepatik nedenlerinden biridir?

A) Splenik ven trombozu
B) Siroz
C) Budd-Chiari sendromu
D) Splenomegali
E) Primer sklerozan kolanjit

Doğru Cevap:C

KARACİĞERİN DOLAŞIM BOZUKLUĞUNA YOL AÇAN HASTALIKLARI

PORTAL VEN OBSTRÜKSİYONU

- Karın ağrısı, portal hipertansiyon ve özofagus varisleri, asit izlenir.
- **Ekstrahepatik tıkanma sebepleri**
  - Ekstrahepatik portal ven tıkanıklığının 1/3 nedeni idiopatiktir.
  - Peritoneal sepsis
  - Hiler lenf düğümünü büyüten metastazlar
  - Pankreatit
  - Postoperatif trombozlar
  - Banti sendromu (portal venin subklinik trombozu; neonatal omfaliti takiben gelişebilir).
- Portal venin intrahepatik dallarının tıkanması (trombozu) infarkta değil kızıl-mavi görünümlü staz'a yol açar **(Zahn infarktı).**

Küçük portal ven dal tıkanmasının en sık nedeni şistozomiyazdır.

KARACİĞER İÇİNDE KAN AKIMI BOZUKLUKLARI

- En sık intrahepatik sebebi sirozdur. Orak hücreli anemide sinüzoidler deforme eritrositlerle dolar. DIK'te de mikrotrombusler sinüzoidleri doldurur. Eklampside periportal sinüzoidal oklüzyon ve parankim nekrozu, intraabdominal hemorajiler olur.

PASİF KONJESYON VE SENTRİLOBÜLER NEKROZ

- Sağ kalp yetmezliği de, sol kalp yetmezliği de öncelikle **perisantral alanı** tutarlar. Yağlanma, nekroz, fibroz ve siroz oluşumuna yol açabilirler. **Nutmeg liver** görünümü oluşur.

HEPATİK ARTER TIKANIKLIĞI

- Hepatik arter tıkanıklığı soluk veya hemorajik infarkta neden olabilir. Çünkü karaciğer portal venden de beslenmektedir. PAN, sepsis ve neoplazi buna neden olabilir.

PELİOZİS HEPATİS

- **Patogenezi bilinmemektedir. Sinüzoidal damarlarda anormal dilatasyonla** karakterizedir. Ölümcül kanama ve hepatik yetmezliğe neden olabilir.

Klinik Bilimler 167. soru
Patoloji Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 224

HEPATİK VEN TROMBOZU (BUDD-CHIARI SENDROMU)

- **Hepatik venin akut ve genellikle fatal oklüzyonudur.**
- Nedenleri; miyeloproliferatif hastalıklar (polistemia vera gibi), SLE, gebelik, postpartum periyod, oral kontraseptif kullanımı, paroksismal noktürnal hemoglobinüri ve intraabdominal kanserlerdir (özellikle HCC). Parankimde ağır **sentrilobüler konjesyon** ve nekroz görülür.

SİNÜZOİDAL TIKANMA SENDROMU (VENO-OKLÜZİV HASTALIK)

- **Allojenik kemik iliği transplantı sonrasında genellikle 3 hafta içinde veya kemoterapi alan kanser hastalarında izlenir.**
- Patogenezde kullanılan kemoterapötiklerin sinüs endoteline toksik etkisi nedeniyle ortaya çıkan fibrozis vardır.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 167

167.Aşağıdakilerden hangisi portal hipertansiyonun postsinüzoidal posthepatik nedenlerinden biridir?

A) Splenik ven trombozu
B) Siroz
C) Budd-Chiari sendromu
D) Splenomegali
E) Primer sklerozan kolanjit

Doğru Cevap:C

Portal Hipertansiyon Nedenleri		
Prehepatik durumlar	Posthepatik nedenler	İntrahepatik nedenler
• Portal ven trombozu • Portal venin karaciğere gimeden daralması	• Sağ kalp yetmezliği (major neden) • Konstriktif perikardit • Hepatik ven tıkanıklığı	• Siroz (major etken-sinüzoidal) • Şistozoma enfeksiyonu (presinüzoidal) • Masif karaciğer yağlanması • Diffüz fibrozan granülomatöz nedenler (sarkoidoz vb.) • Nodüler rejeneratif hiperplaziler • İnfiltratif maligniteler • Amiloidoz • Venooklüzif hastalık (postsinüzoidal)
Sonuç: Asit, portosistemik venöz şantlar (hemoroid özofagus varisleri, göbekte "meduza başı" görünümü) konjestif splenomegali (hipersplenizm gelişebilir, büyümüş dalakta özellikle kapsül altındaki fokal hemorajiler sonucu fibrozis ve demir yüklü siderotik nodüller **"Gamma-Gandy nodülleri"** gelişir) ve hepatik ensefalopati oluşur.		

SARILIK VE KOLESTAZ

Bilirubin ve Safra Asidleri

- Eritrosit yıkımı ile hemoglobindeki hem halkası **"hem oksijenaz"** ile **biliverdine; biliverdin redüktaz** ile de **indirekt bilirubine** dönüşür.
- Kanda **albümine** bağlı olarak taşınan bu **"indirekt bilirubin" karaciğere** gelir.
- Hepatosit içine alınıp endoplazmik retikulumda **"glukoronil transferaz"** ile konjuge bilirubine (direkt bilirubin) dönüşür.
- Hepatositlerin arasındaki küçük safra kanalikküllerine atılır.
- Portal bölgedeki safra kanallarına dökülürler. Bağırsağa dökülür, bağırsaktaki bakterilerdeki **glukoronidaz** ile renksiz **urobilinojene** parçalanır, bu da feçesle atılır.
- Bilirubin safraya rengini verir ama safranın büyük bir kısmını safra asidleri oluşturur. Primer safra asidleri "kolik asid" ve "kenodeoksikolik asid"dir. Büyük oranda bağırsaktan emilip karaciğere dönerler.

- Sarılık 2 mg/dL'yi geçen (normali 1.2 mg/dL) serum bilirubin seviyesiyle ortaya çıkan, deri ve skleranın sarı renk alması durumudur.
- **Kolestaz** ise bilirubin yanında safranın diğer elemanlarının da katıldığı sistemik bir retansiyon durumudur (safra tuzu ve kolesterol gibi).

Sarılığın Fizyopatolojisi

- **Unkonjuge bilirubin (indirekt bilirubin)** suda çözünmez ve albümine bağlanır. Bu form serumda yükselse bile idrara çıkamaz. İnfantta, beyinde birikip **kernikterus** oluşturabilir.
- **Konjuge bilirubin (direkt bilirubin)** ise suda çözünür, toksik değildir ve albümine çok zayıf bağlanır, idrarla atılabilir. Uzamış konjuge hiperbilirubinemide pigmentin albümine bağlandığını görürüz (delta fraksiyonu).
- Sarılık 2 mg/dl'yi geçen bilirubin seviyelerinde gelişir.
- **Mekanizmaları:**
  - Aşırı bilirubin üretimi
  - Azalmış hepatosit alınımı
  - Yetersiz konjugasyon
  - Azalmış konjuge bilirubin salınımı
  - İntra ya da ekstrahepatik nedenli azalmış safra akımı.
- İlk 3 neden unkonjuge hiperbilirubinemi, son ikisi konjuge hiperbilirubinemi yapar.
- En sık nedenler hemolitik anemiler, hepatit ve safra akımı obstrüksiyonlarıdır.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 167

167.Aşağıdakilerden hangisi portal hipertansiyonun postsinüzoidal posthepatik nedenlerinden biridir?

A) Splenik ven trombozu
B) Siroz
C) Budd-Chiari sendromu
D) Splenomegali
E) Primer sklerozan kolanjit

Doğru Cevap:C

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

Safra kesesinin hidropsu ile ilişkili durumlar

- Kawasaki hastalığı
- Streptokok farenjiti
- Stafilokok enfeksiyonu
- Leptospirozis
- Askariyazis
- Kılkurdu
- Orak hücre krizi
- Titoid ateş
- Talasemi
- Total parenteral beslenme
- Uzamış açlık
- Viral hepatit
- Sepsis
- Henoch-Schönlein purpurası
- Mezenterik adenit
- Nekrotizan enterokolit

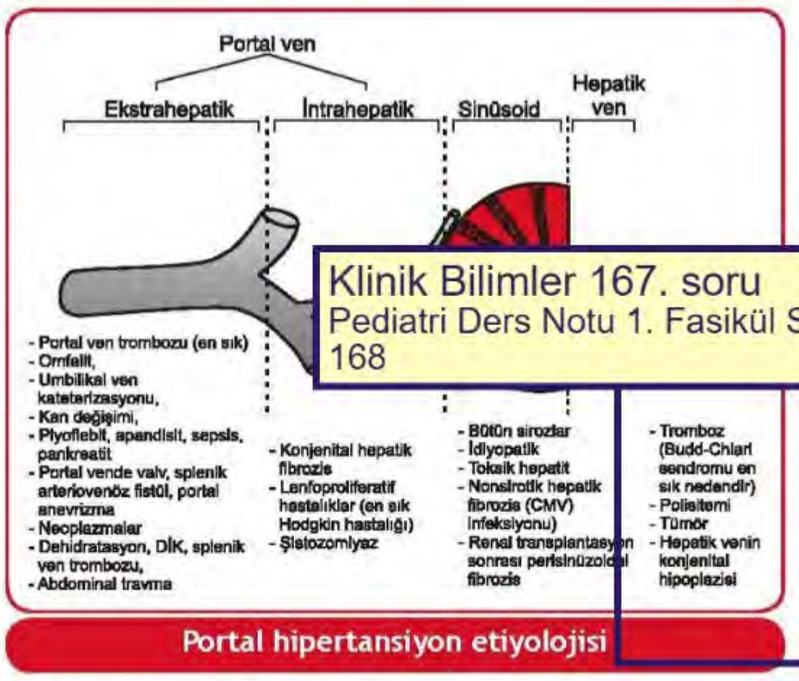
Kolelitiyazis ile ilişkili durumlar

- Biliyer diskinezi
- Kronik hemolitik hastalık (orak hücreli anemi, sferositoz, talasemi, Gilbert hastalığı)
- Obesite
- Ileum rezeksiyonu veya hastalığı
- Kistik fibrozis
- Siroz
- Kolestaz
- Uzamış parenteral beslenme
- Komplike tıbbi veya cerrahi seyirle birlikte olan prematürite
- Uzamış açlık veya hızlı tartı kaybı
- Çocukluk çağı kanseri tedavisi
- Batın cerrahisi
- Hamilelik
- Sepsis

Klinik Bilimler 167. soru
Pediatri Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 168

PORTAL HİPERTANSİYON

- En sık neden sirozdur.
- KC içinde kan akımı azalmıştır.
- Ekstrahepatik portal ven tıkanıklarında portal yollarda fibrozis görülür.
- Splenomegali çocuklarda ilk bulgudur.
- Asit, özefagus varisleri (GİS kanamları-ölüme neden olur), Kollateral gelişimler (Kaput medusa) ortaya çıkar.
- Asit oluşumu hipoalbuminemi-hipovolemi-hiperaldosteronizm nedeniyle olur.



Portal hipertansiyon etiyolojisi

Klinik Bilimler 167. soru
Pediatri Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 168

PANKREAS HASTALIKLARI

- Ektopik pankreas dokusu en sık mide, duodenum, jejunum ve ileumda yerleşir.
- Anüler pankreas sıklıkla Down Sendromu, anal atrezi, yarık damak gibi malformasyonlarla birliktedir.
- En sık pankreas anomalisi pankreas divisumdur.
- Kistik fibrozis, Schwachman-diamond sendromu, Pearson sendromu, Johanson-Blizzard sendromu, izolale enzime defektleri, enterokinaz eksikilği, kronik pankreatit pankreas fonksiyon bozukluğu yapan başlıca hastalıklardır.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 167

167.Aşağıdakilerden hangisi portal hipertansiyonun postsinüzoidal posthepatik nedenlerinden biridir?

A) Splenik ven trombozu
B) Siroz
C) Budd-Chiari sendromu
D) Splenomegali
E) Primer sklerozan kolanjit

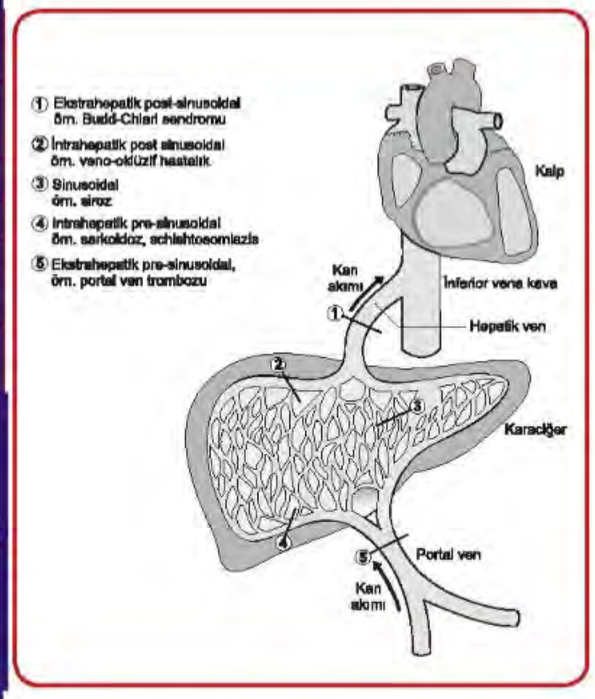
Doğru Cevap:C

Klinik Bilimler 167. soru
Dahiliye Ders Notu 3. Fasikül Sayfa 406

☑ **Sınıflama:**

Portal hipertansiyon nedenleri ve sınıflaması

Lokalizasyon	Lezyon yeri	Nedenleri
1. Sinüzoidal	Sinüzoid	Siroz (% 90, en sık neden)
2. Presinüzoidal		
Presinüzoidal intrahepatik	İntrahepatik portal venüller	Şiztozomiyazis, sarkoidoz, konjenital hepatik fibrozis
Presinüzoidal ekstrahepatik	Portal ven, splenik ven	Portal ven trombozu, splenik ven trombozu,
Postsinüzoidal ekstrahepatik	Hepatik ven, VCİ, kalp	Budd-Chiari sendromu, VCI trombozu, konstriktif perikardit, konjestif kalp yetmezliği



Klinik Bilimler 167. soru
Dahiliye Ders Notu 3. Fasikül Sayfa 406

☑ **Tanı:**

- **Görüntüleme yöntemleri: Doppler USG**, MR anjiyografi (daha duyarlı) kullanılabilir.
- **Basınç ölçümleri:** Portal ven basıncı en iyi indirekt olarak **hepatik ven kateterizasyonu** ile ölçülür.

Postsinüzoidal Portal Hipertansiyonlar

☑ **Budd-Chiari Sendromu:**

- **Hepatik venlerin trombozu** nedeniyle gelişir.
- **Etiyoloji**
  - ✓ **Miyeloproliferatif hastalıklar (en sık neden)** (özellikle polisitemia vera)
  - ✓ Hiperkoagülabilite ile karakterize tüm hematolojik bozukluklar
  - ✓ Behçet hastalığı
  - ✓ Gebelik ve postpartum dönem
  - ✓ Oral kontraseptif kullanımı
  - ✓ Paroksismal nokturnal hemoglobinüri
- Hastalar genellikle hepatomegaliye bağlı akut gelişen **sağ üst kadran ağrısı** ve/veya **asit** ile başvururlar.
- Tanıda **doppler USG** öncelikli tercihtir. **Kaudat lob** drenajı direkt kaval vene olduğu için kompansatuvar olarak hipertrofiye olur.
- Kesin tanısı **hepatik venografi ile konur**.
- **Tedavi**de akut gelişen vakalarda trombolitik tedavi ve antikoagülasyon yapılır. Ancak dekompanse siroz gelişen vakalarda tedavi **karaciğer nakli**dir.

☑ **Venooklüzif Hastalık (sinüzoidal obstrüksiyon sendromu)**

- **İntrahepatik postsinüzoidal venüllerin** oklüzyonudur.
- Genellikle kemik iliği nakli gibi ağır kemoterapi (özellikle busulfan) uygulaması sonrası gelişir.
- Hem tedavi hem profilakside **defibrotid** kullanılır.

☑ **Peliozis hepatis**

- Karaciğer içerisinde multipl, içi kan dolu keseciklerle karakterize vasküler malformasyondur.
- Genellikle anabolik steroidler ile ilişkilidir.

☑ **Kardiyak Siroz**

- Kronik kardiyak patolojilere (sağ kalp yetmezliği, kapak hastalıkları, konstrüktif perikardit vb.) sekonder karaciğer konjesyonu sonucu gelişir.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 168

168.Karaciğer parankiminin periton ile örtülü olmayan alanı olan ve karaciğerin "bare alanı" olarak adlandırılan lokalizasyonun aşağıdakilerden hangisidir?

A) Segment I
B) Porta hepatis'in hilar bölgesi
C) Ligamentum teres'in sol laterali
D) Ana safra kanalının anterioru
E) İnferior vena cava'nın sağ laterali

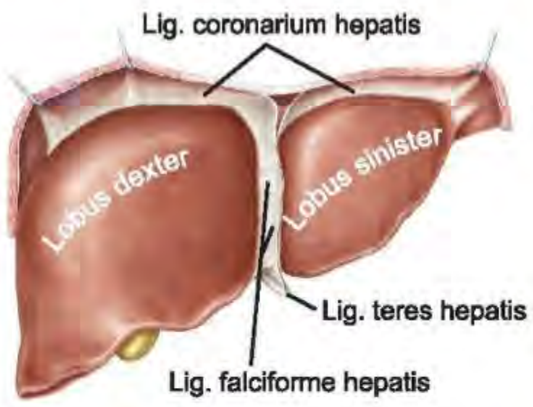
Doğru Cevap:E

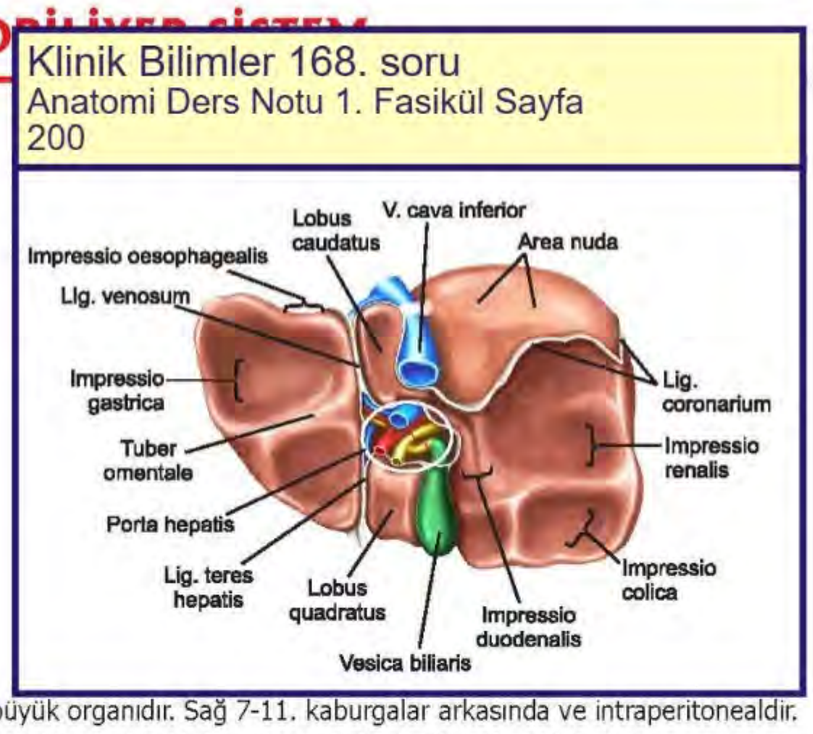
DERS NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

(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 168. soru
Anatomi Ders Notu 1. Fasikül Sayfa
200

KARACİĞER (HEPAR)





- Vücudun en büyük bezi ve deriden sonra en büyük organıdır. Sağ 7-11. kaburgalar arkasında ve intraperitonealdir.
- **Sol lobu;** mide (fundus bölümü) ve özofagus ile komşudur. **Tuber omentale** denilen tümsek bulunur.
- **Sağ lobu;** colon ascendens, flexura coli dextra, sağ böbrek, diafragma, sağ gl. suprarenalis, duodenum'un birinci ve ikinci parçalarının birleşme yeri, v. cava inferior ve vesica biliaris (vesica fellea) ile komşudur.
- **Fissura ligamenti venosi;** lig. venosum oturur. Lobus caudatus ile lobus hepatis sinister arasındadır.
- **Fissura ligamenti teretis hepatis;** lig. teres hepatis oturur. Lobus quadratus ile lobus sinister arasındadır.
- **Fossa vesicae biliaris;** vesica biliaris oturur. Lobus dexter ile lobus quadratus arasındadır.
- **Sulcus venae cavae;** v. cava inferior oturur. Lobus dexter ile lobus caudatus arasındadır.
- **Lobus caudatus;** sulcus venae cavae ile fissura ligamenti venosi arasındadır.
- **Lobus quadratus;** fossa vesicae biliaris ile fissura ligamenti teretis hepatis arasındadır.

Karaciğerin peritonsuz alanları; area nuda, porta hepatis, sulcus venae cavae, fossa vesicae biliaris, fissura ligamenti teretis hepatis ve fissura ligamenti venosi.
Glisson kapsülü; karaciğeri saran fibröz kapsüldür. Gerilmesi sağ üst kadranda ağrıya yol açabilir.

Porta hepatis'te bulunan yapılar

- Önde; **ductus hepaticus dexter** ve **sinister**
- Arkada; **v. portae hepatis** ve dalları
- Ortada (arada); **a. hepatica propria** ve dalları
- Ayrıca bu yapılar arasında, sinir pleksusu (plexus hepaticus) ve lenf damarları bulunur.

Karaciğerin damar ve sinirleri

- **Arteri:** Karaciğere gelen kanın % 30'unu **a. hepatica propria** (a. hepatica communis'in dalı) taşır.
- **Veni:** Karaciğer içindeki v. centralis'ler birleşerek **vv. hepaticae**'leri oluşturur. Genellikle üç tane olup, centrum tendineum'un hemen altında **v. cava inferior**'a açılırlar. Hepatik venler, intrahepatiktir.
- **V. portae hepatis,** karaciğerin fonksiyonel venidir ve karaciğere gelen kanın % 70'ini taşır.
- **Sinirleri:** Plexus coeliacus'tan çıkan dallar, porta hepatis'te plexus hepaticus'u oluşturur. Bu pleksus içindeki parasimpatik dallar n. vagus'tan, simpatikler ise T_7-T_9'dan gelir.
- Diaphragma'nın altındaki bölümünü örten periton'un duyusu, n. phrenicus (başlıca sağ taraf sinir) ile taşınır.

İLGİLİ NOTLAR

Evet belki de doğrudan referans olamamışız ama konu Anatomi olunca canlı ders ve görseller vazgeçilmezimiz. Resme birkaç kere bakmış olsanız bile "bare area_area nuda"nın vena cava inferior'un lateralinde olduğu bilgisini hatırlarsınız.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 168

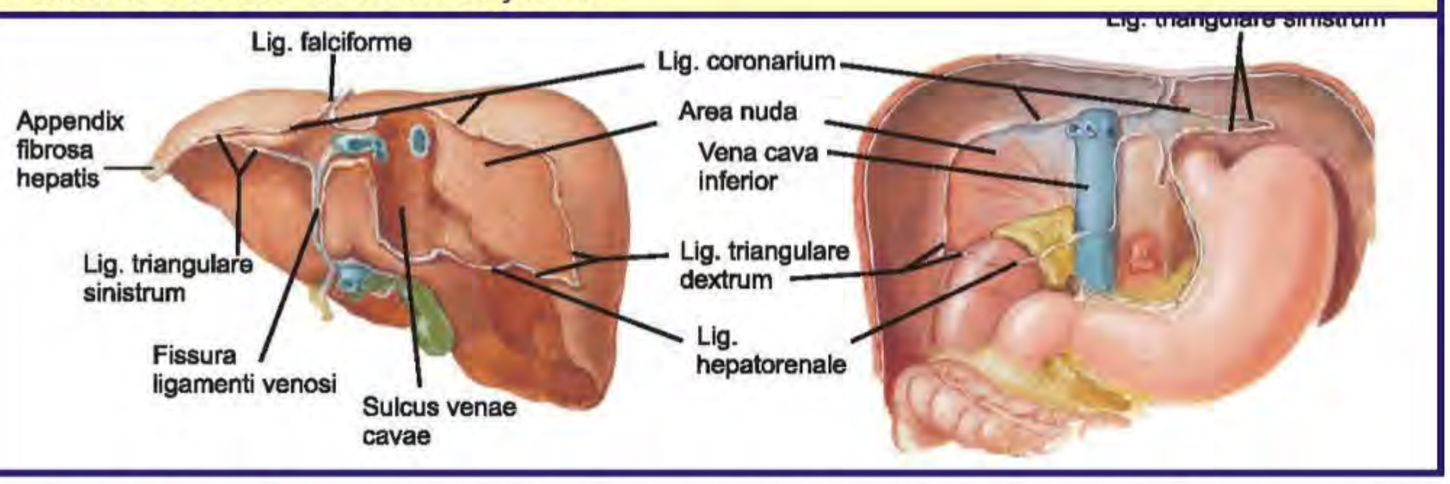
168.Karaciğer parankiminin periton ile örtülü olmayan alanı olan ve karaciğerin "bare alanı" olarak adlandırılan lokalizasyonun aşağıdakilerden hangisidir?

A) Segment I
B) Porta hepatis'in hilar bölgesi
C) Ligamentum teres'in sol laterali
D) Ana safra kanalının anterioru
E) İnferior vena cava'nın sağ laterali

Doğru Cevap:E

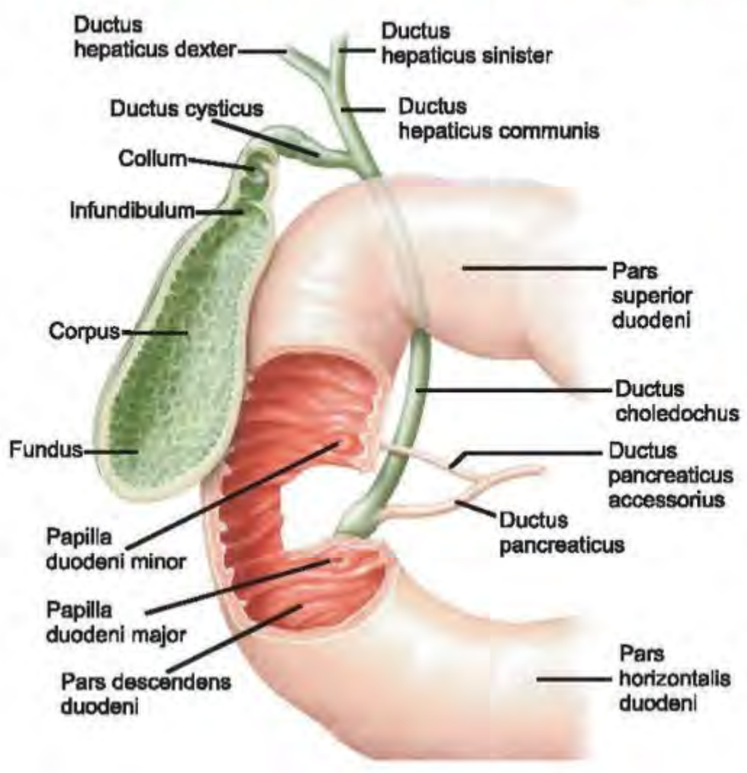
Evet belki de doğrudan referans olamamışız ama konu Anatomi olunca canlı ders ve görseller vazgeçilmezimiz. Resme birkaç kere bakmış olsanız bile "bare area_area nuda"nın vena cava inferior'un lateralinde olduğu bilgisini hatırlarsınız.

Klinik Bilimler 168. soru
Anatomi Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 201



- **Lig. falciforme hepatis;** karaciğeri karın ön duvarına bağlar. Lig. coronarium'un ön yaprağının iki tarafı arasındadır. İçinde paraumbilikal venler ve v. umbilicalis'in kalıntısı olan **ligamentum teres hepatis** bulunur.
- **Lig. coronarium (anterior ve posterior) hepatis;** karaciğeri diafragma'ya bağlayan esas ligamenttir. **Area nuda,** bu ligamentin yaprakları arasında kalan üçgen şeklindeki peritonsuz bir alandır.
- **Lig. hepatorenale;** karaciğer arkasından böbrek ön yüzüne geçen lig. coronarium parçasıdır.
- **Lig. triangulare dextrum ve sinistrum;** lig. coronarium hepatis'in ön ve arka yaprakları tarafından oluşturulur.
- **Omentum minus;** karaciğeri, mide ve duodenum'a bağlayan iki tabakalı periton yaprağıdır. **Ligamentum hepatoduodenale** ve **ligamentum hepatogastricum** denilen iki ligamentten oluşur.
- **Lig. teres hepatis;** periton tarafından oluşturulmaz. Doğumdan sonra oblitere olan **v. umbilicalis**'in kalıntısıdır. Lig. falciforme hepatis'in serbest alt kenarında ve iki yaprağı arasında seyreder.

SAFRA SİSTEMİ VE SAFRA KESESİ (VESICA FELLEA)



- **Ductus biliferi intralobularis** (Hering kanalları)
- **Ductus biliferi interlobularis** (Portal triad'dadır)
- **Ductus hepaticus dexter** ve **sinister**
- **Ductus hepaticus communis**
- **Ductus cysticus**
- **Ductus choledochus**

Vesica fellae'nın fundus'u midklavikuler çizgide 9. kıkırdak kostanın tepesinde lokalize olur. Bu noktaya bastırıldığında ağrı hissedilmesine **"Murphy belirtisi"** denilir.

Sistohepatik üçgen: Medialde ductus hepaticus communis, aşağıda ductus cysticus ve yukarıda karaciğer ile sınırlanan üçgendir. İçinde **a. cystica** ile **hepatik arterin sağ dalı** bulunur.

A. cystica'nın sınırladığı küçük üçgen **Calot üçgeni**dir.

Hartmann kesesi olarak bilinen doğumsal anomali safra kesesi boynu ile ductus cysticus'un birleşme yeri yakınından başlayıp duodenum'a doğru uzanan kese şeklinde bir çıkmazdır.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 169

169.İnvaziv lobüler meme kanserleriyle ilgili aşağıdaki ifadelerden hangisi yanlıştır?

A) Boyutları uygun olanlarda negatif cerrahi sınır sağlandıysa meme koruyucu cerrahi yapılabilir.
B) Neoadjuvan kemoterapiye çok iyi yanıt verirler.
C) Gerçek boyutlarını göstermede manyetik rezonans görüntüleme kullanılabilir.
D) Genellikle hormon reseptörleri pozitiftir.
E) CDH1 germline mutasyonu taşıyan ailelerde daha sık görülürler.

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.)

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 • Duktal asimetri • Normal meme yapısının distorsiyonu

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

Klinik Bilimler 169. soru
Genel Cerrahi Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 118

• 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

Toplu halde olmasa da, soruda seçeneklerde yer alan doğru ifadeler notumuzda farklı sayfalarda bulunmaktadır.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 169

169.İnvaziv lobüler meme kanserleriyle ilgili aşağıdaki ifadelerden hangisi yanlıştır?

A) Boyutları uygun olanlarda negatif cerrahi sınır sağlandıysa meme koruyucu cerrahi yapılabilir.
B) Neoadjuvan kemoterapiye çok iyi yanıt verirler.
C) Gerçek boyutlarını göstermede manyetik rezonans görüntüleme kullanılabilir.
D) Genellikle hormon reseptörleri pozitiftir.
E) CDH1 germline mutasyonu taşıyan ailelerde daha sık görülürler.

Doğru Cevap:B

MEME KANSERİ TEDAVİSİ

- Meme kanserinde cerrahi tedavi tümörün lokal kontrolünü ve evrelemeyi sağlamalıdır.
- **Erken evre meme kanserinin (Evre 1-2) güncel tedavisi aksiller lenf nodu durumunun belirlenmesi ile birlikte mastektomi veya meme koruyucu cerrahidir.**
- **Sentinel lenf nodu biyopsisi aksillasında klinik olarak lenf nodu olmayan (N0) hastalarda yapılır.**
- **Klinik olarak aksiller lenfadenopati saptanması (N1) veya sentinel aksiller lenf nodunda metastaz saptanması aksiller lenf nodu disseksiyonunu gerektirir.**
- Sentinel lenf nodu biyopsisi için **peritümöral enjeksiyon** veya **subareolar veya subdermal enjeksiyon teknikleri**

Klinik Bilimler 169. soru
Genel Cerrahi Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 135

- **Memenin korunarak primer tümörün eksizyonu**, lumpektomi, parsiyel mastektomi, segmenter mastektomi, segmentektomi, tilektomi ve geniş lokal (yerel) eksizyon, kadranektomi gibi birçok terimle adlandırılmıştır.
- **Her evre 1 ve 2 meme kanserine uygulanabilir.**

- BRCA mutasyonu taşıyıcılığı bilinen kadınlara tavsiye edilmez.

MKC'nin bileşenleri

- Lumpektomi
- Aksiller lenf nodu durumunun belirlenmesi
- Radyoterapi

- **Önerilen temiz cerrahi sınır 2-5 mm'dir.**
- Meme koruyucu cerrahi sonrası **lokal rekürrens oranları** yaşlı kadınlara göre **genç kadınlarda daha yüksektir. Gençlerde kötü seyreder.**
- **MKC sonrasında mutlaka ameliyat edilen memeye radyoterapi eklenir.** Eksizyon sonrası **radyoterapi sağkalımı artırmaz** lokal nüksü azaltır.
- **Aksiller sentinel lenf nodu örneklemesi klinik ve radyolojik olarak N0 hastalara yapılır.**

Aksiller/Sentinel lenf nodu durumuna göre tedavi	
Sentinel lenf nodu negatif ise	Yapılan ameliyat yeterlidir.
Sentinel lenf nodu pozitif ise	Aksiller diseksiyon ameliyata eklenir.
Ameliyat öncesi aksillada lenf nodu pozitif ise (N1)	Neoadjuvan tedavi veya aksiller disseksiyon yapılır.

Radyoterapi kontrendikasyonları	
Mutlak	Göreceli
Hamilelik	• **Sistemik skleroderma ve aktif SLE** (Diğer kollajen vasküler hastalıklar radyasyona karşı kontrendikasyon değildir, ancak hastalar radyoduyarlı oldukları için metotreksat gibi immünsüpresifler almamalıdır.) • Göğüs duvarına **daha önce radyoterapi alması** • **Ciddi akciğer hastalığı** • **Ciddi kalp hastalığı** (tümör solda ise) • **Supin pozisyonu alamaması** • O taraftaki **kolun abdüksiyon yapamaması** • **p53 mutasyonu** (radyasyon bağlantılı sekonder kanser riski yüksek)

MKC'nin uygun olmadığı meme kanseri histolojik tipi yoktur. Açıkça görülüyor.

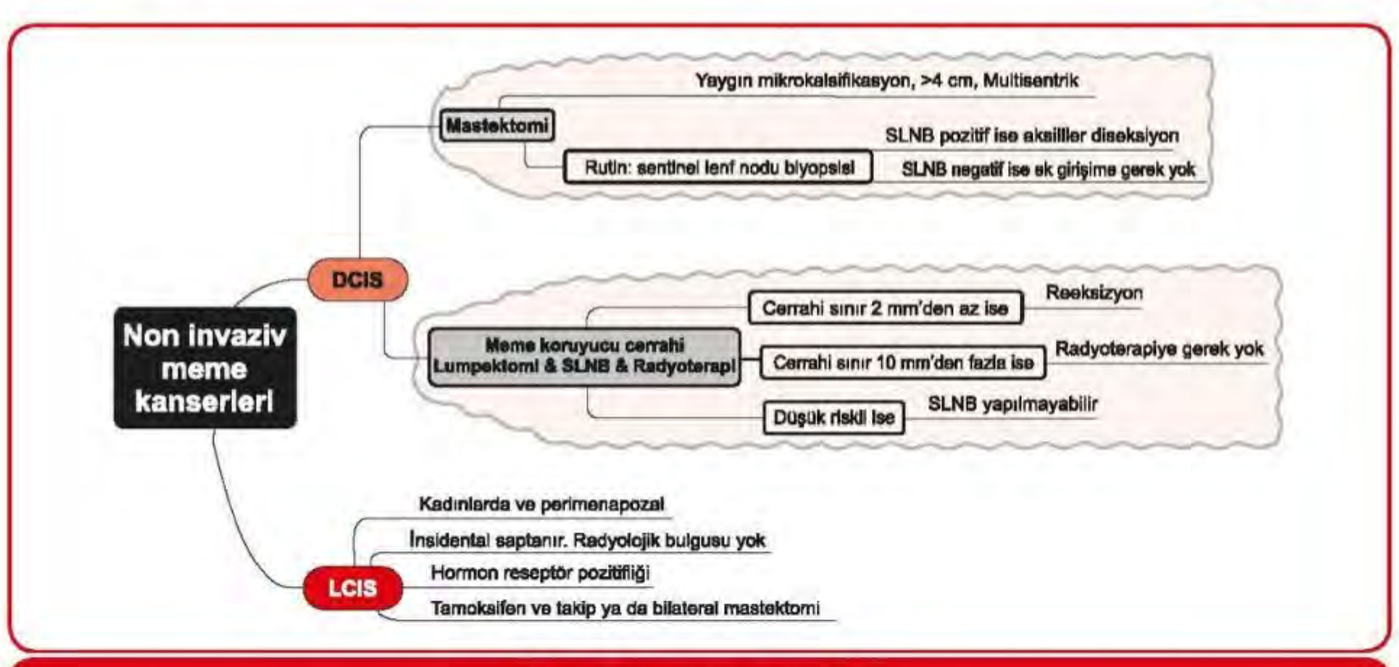
Orijinal Soru: Klinik Bilimler 169

169.İnvaziv lobüler meme kanserleriyle ilgili aşağıdaki ifadelerden hangisi yanlıştır?

A) Boyutları uygun olanlarda negatif cerrahi sınır sağlandıysa meme koruyucu cerrahi yapılabilir.
B) Neoadjuvan kemoterapiye çok iyi yanıt verirler.
C) Gerçek boyutlarını göstermede manyetik rezonans görüntüleme kullanılabilir.
D) Genellikle hormon reseptörleri pozitiftir.
E) CDH1 germline mutasyonu taşıyan ailelerde daha sık görülürler.

Doğru Cevap:B

Hormon reseptör pozitifik oranının yüksek olduğu sayfa sonunda yazmaktadır.



Non-invaziv meme kanserleri

Paget Hastalığı

- Meme başının egzamatoid lezyonudur. Sıklıkla ödem ve inflamasyon vardır.
- Biyopside süt kanallarında malign hücreler görülür.
- Meme başı ve areolada epitel tabakaları arasında **geniş sitoplazmalı, soluk vakuollü** hücreler (**Paget hücreleri**) gözlenir.
- **Yüzeysel olarak yayılan melanomla** karıştırılabilir. Melanomda S-100 antijen immünohistokimya boyası pozitiftir. Paget hücrelerinde ise CEA immünohistokimyasal boyanma pozitiftir.
- Birlikte genellikle **santral yerleşimli DCIS veya invaziv duktal karsinom** vardır.
- Tedavide mastektomi + aksiller evreleme veya meme başı areola kompleksinin eksizyonu + aksiller evreleme + radyoterapi uygulanabilir.

İNVAZİV MEME KANSERLERİ

- Bazal membranı aşmış olan kanserlerdir.

İnvaziv Duktal Karsinom (Skiröz, Simpleks, Non-Special Type: NST)

Klinik Bilimler 169. soru
Genel Cerrahi Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 130

İnvaziv Lobüler Karsinom

- İnvaziv meme kanserlerinin **%10'unu oluşturur** (2. sık).
- **Klinik değişkendir.** Ele gelmeyen tümörler şeklinde de olabilir; tüm memeyi dolduran kitleler halinde de görülebilir. **Multisentrik, bilateral olma olasılığı yüksektir.**
- Lobüler karsinomlarda **mikrokalsifikasyon görülmez**. Radyolojik tanısı güçtür.
- Histopatolojik olarak; yuvarlak nükleuslu küçük hücreler, fark edilmeyen nükleoluslar karakteristiktir. Orta derecede kötü prognoza sahiptir. **ER (+) oranı > %90'dır.**

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 169

169.İnvaziv lobüler meme kanserleriyle ilgili aşağıdaki ifadelerden hangisi yanlıştır?

A) Boyutları uygun olanlarda negatif cerrahi sınır sağlandıysa meme koruyucu cerrahi yapılabilir.
B) Neoadjuvan kemoterapiye çok iyi yanıt verirler.
C) Gerçek boyutlarını göstermede manyetik rezonans görüntüleme kullanılabilir.
D) Genellikle hormon reseptörleri pozitiftir.
E) CDH1 germline mutasyonu taşıyan ailelerde daha sık görülürler.

Doğru Cevap:B

✓ Malignite riski en yüksek olan mide polipleridir. Çap büyüdükçe malignite olasılığı artar; özellikle 2 cm'nin üzerindeki adenomatöz polipte malignite olasılığı çok yüksektir (% 20).

Hamartomatöz, inflamatuvar ve heterotopik polipler

✓ Malignite riski yok / çok azdır.

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. Düşük sosyoekonomik bölgelerde daha yaygındır. A kan grubu olanlarda daha sık görülür.

Etiyoloji

Mide kanseri gelişme riskini artıran faktörler

- Aile hikayesi
- Düşük yağ ve protein tüketimi
- Tuzlu et ve balık tüketimi
- Tütsülenmiş tuzlu besinler
- Yüksek nitrat tüketimi
- Yüksek kompleks karbohidrat tüketimi
- Sigara ve alkol
- Buzdolabı yokluğu
- Kötü su kullanımı
- Düşük sosyoekonomik düzey
- Familyal polipozis
- Helicobacter pylori enfeksiyonu (atrofik gastrit, intestinal metaplazi, displazi)
- Pernisyöz anemi
- Geçirilmiş gastrektomi veya gastrojejunostomi (en az 10 yıl sonra)
- Menetrier hastalığı
- Epstein-Barr virüs enfeksiyonu
- Abdominal radyoterapi öyküsü
- Erkek cinsiyet
- **Genetik faktörler: P53, cox-2 (en sık 2 faktör), APC, ras, CDH1**

Klinik Bilimler 169. soru
Genel Cerrahi Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 238

✓ **CDH1 geni** E-kadherin proteinini kodlar. CDH1 mutasyonu herediter diffüz mide kanserine neden olur. Bu durum **profilaktik total gastrektomi** endikasyonudur. CDH1 mutasyonunda **30 yaşından önce profilaktik total gastrektomi düşünülmelidir. Bu hastalarda yaşam boyu mide kanseri gelişme riski %60-70 kadardır. CDH1 mutasyonlu hastalarda** aynı zamanda **lobüler meme kanseri gelişme riski de yüksektir; profilaktik risk azaltıcı bilateral mastektomi** de bir seçenek olarak, göz önünde bulundurulup, 30 yaşında taramaya başlanmalıdır.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 171

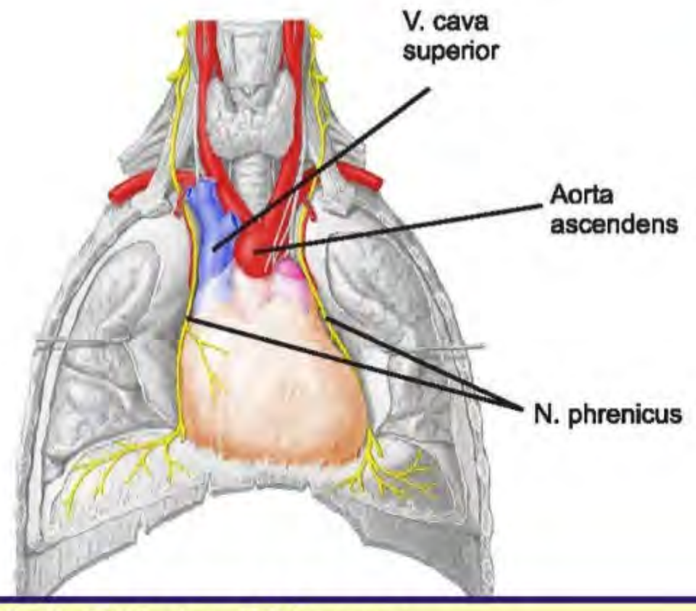
171.Aşağıdaki lokalizasyonların hangisinde aberran tiroid dokusu bulunması en az olasıdır?

A) Lingual
B) Anterior mediastinal
C) Posterior mediastinal
D) Sublingual
E) Aortopulmoner pencere

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.)



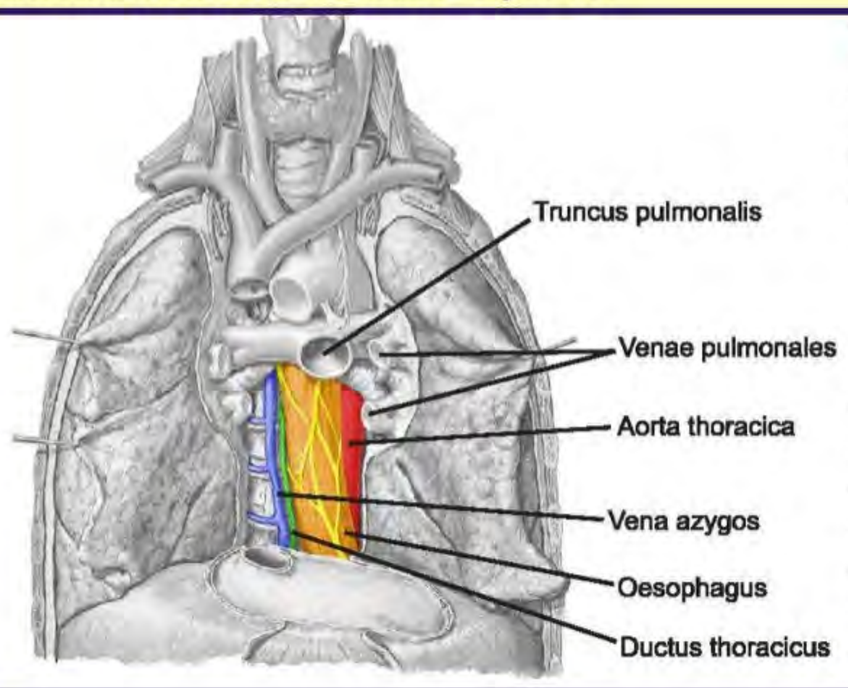
MEDIASTINUM MEDIUM

Önde; pericardium fibrosum ile ön mediastinum'dan,

Arkada; bifurcatio trachea ve pulmonal damarlarla arka mediastinum'dan ayrılır.

- Kalp ve pericardium
- Aorta ascendens, truncus (a.) pulmonalis
- V. cava superior
- V. azygos
- Vv. pulmonales
- N. phrenicus, a.v. pericardiacophrenica'lar
- Bifurcatio trachea
- Bronchus principalis'ler

Klinik Bilimler 171. soru
Anatomi Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 136

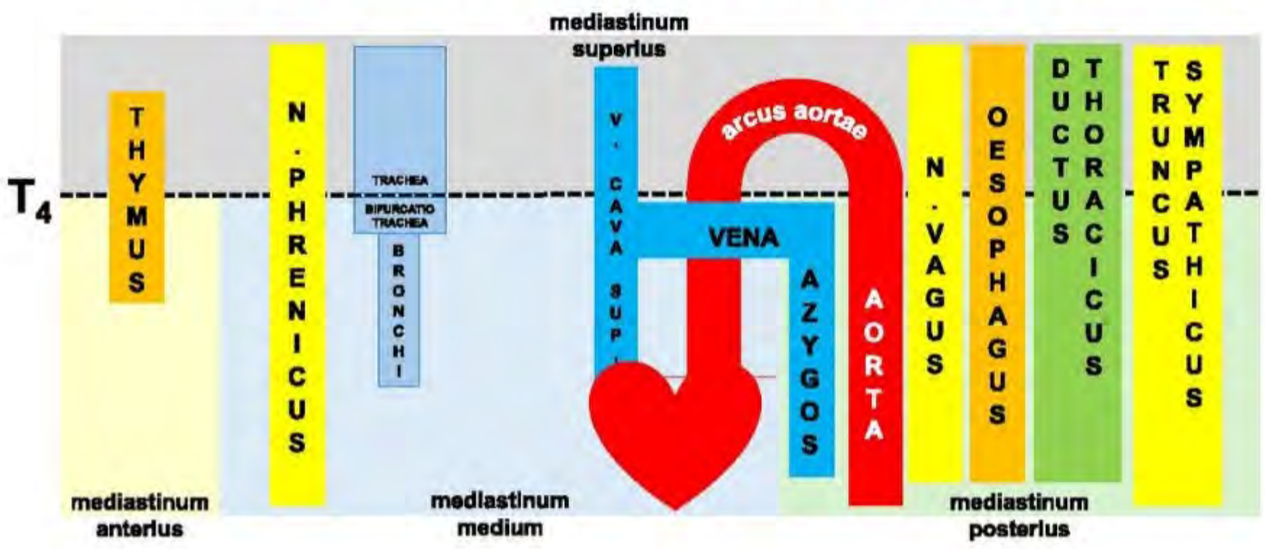


MEDIASTINUM POSTERIUS

Önde: Pericardium fibrosum
Arkada: Son 8 torakal vertebra
Altta: Diaphragma
Üstte: Hayali çizgi

- Oesophagus ve n. vagus'lar
- Aorta thoracica
- V. azygos, v. hemiazygos, v. hemiazygos acc.
- Ductus thoracicus
- Truncus sympathicus
- Splanknik sinirler (simpatik)
- Posterior mediastinal lenf düğümleri

İKİ MEDIASTINUM'DA YER TUTAN OLUŞUMLAR



İLGİLİ NOTLAR

Yine doğrudan değil ama yorum yoluyla yol gösterdiğimiz bir referans. Tiroid bezinin embriyolojik olarak nasıl aşağı indiğini, nerede olduğunu ve posterior mediastenin nerede olduğunu biliyorsanız, soruyu görünce hafif bir tebessümle doğru cevaba gidersiniz.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 172

172. Yorgunluk, hafıza problemleri, depresyon ve kaslarda güçsüzlük nedeniyle başvuran 56 yaşındaki kadın hastanın distal 1/3 radius'ta ciddi osteopenisi olduğu ve lomber vertebralarda da kemik yoğunluğunda azalma olduğu tespit ediliyor.
Bu hastadaki tablonun en olası nedeni ve istenmesi gereken tetkik/tetkikler aşağıdakilerin hangisinde birlikte verilmiştir?

A) Primer hiperparatiroidi - Kalsiyum ve PTH düzeyleri
B) D vitamini eksikliği - D vitamini düzeyi
C) Osteoporoz - Kalsiyum ve D vitamini düzeyleri
D) Tiroidit - Tiroid fonksiyon testleri
E) Demans - B12 vitamini düzeyi

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

- **Ailesel predispozisyon** suçlanır (bazı vakalarda).
- **Bazı diyetler** ilişkili olabilir.
- Güneş ışığına aralıklı maruz kalmak primer hiperparatiroidi ile ilişkili olabilir.
- İlerleyen yaşla birlikte **böbrek fonksiyonlarının azalması** ve **kalsiyum kaçağı** hastalığın gelişmesinde rol oynuyor olabilir.
- **Lityum tedavisi ilişkili** olabilir. **Lityum** hiperkalsemi ve hiperparatiroidinin iyi bilinen bir nedenidir. On yıldan uzun süredir kronik lityum kullanan hastaların %15 kadarında hiperparatiroidi gelişir. Lityum, paratiroid hücrelerinin **kalsiyuma duyarlılığını azaltır** ve PTH sekresyonu için kalsiyum ayar noktasını değiştirir. Lityumla ilişkili hiperparatiroidi ayrıca nispeten daha yüksek bir paratiroid hiperplazisi insidansı ile birliktedir.

Klinik Bilimler 172. soru
Genel Cerrahi Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 169

KLİNİK

- Hastaların çoğu **minimal semptomatik** veya **asemptomatiktir.**
- Ancak çoğunda halsizlik, yorgunluk, poliüri, polidipsi, noktüri, kemik ve eklem ağrıları, kabızlık, iştahsızlık, bulantı, kaşıntı, depresyon, unutkanlık gibi non spesifik belirtiler, özellikle hastalar detaylı sorgulandığında bulunabilir.

Primer hiperparatiroidizmin belirti ve semptomları

Hedef organ veya sistem	Belirtiler	Yorumlar
Böbrek	Nefrolitiyazis, nefrokalsinoz, poliüri, polidipsi, böbrek yetmezliği	Hastaların %15-20'sinde böbrek taşı vardır
İskelet	Frajilite kırıkları	Travmadan bağımsız kırıklar
	Osteopeni / osteoporoz	Kortikal kemik > trabeküler kemik En çok etkilenen radiusun distal üçte biri
	Kemik ağrısı	Yaygın
	Osteitis fibrosa sistika	Nadir olmakla birlikte, ilerlemiş hastalıkta ortaya çıkabilir Kemik ağrısı ve kafatasının tuz ve biber görünümü, Kemik kistleri ve kahverengi kemik tümörleri
Nöromüsküler	Proksimal kas güçsüzlüğü, kas atrofisi, yürüme bozukluğu	Nadir
	Kolay yorulma, zayıflık	Yaygın
Gastrointestinal	Gastroözofageal reflü, kabızlık, karın ağrısı, peptik ülser hastalığı	Yaygın
	Mide bulantısı, kusma, akut pankreatit	Nadir, şiddetli hiperkalsemi vakalarında görülebilir
Nöropsikiyatrik	Yorgunluk, depresyon, anksiyete, duygusal değişkenlik, uyku bozuklukları, uyuşukluk, hafıza kaybı, konsantre olamama, zihinsel durum değişikliği, psikoz, obtundasyon ve koma	Sık
Kardiyovasküler	Hipertansiyon, kapak hastalığı, miyokardiyal kalsifikasyonlar, erken ateroskleroz, sol ventrikül hipertrofisi, kısalmış QT aralığı, iletim anormallikleri ve kalp bloğunun alevlenmesi	Paratiroidektomi sonrası kardiyak parametrelerin düzelmesine ilişkin veriler çelişkilidir.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 172

172. Yorgunluk, hafıza problemleri, depresyon ve kaslarda güçsüzlük nedeniyle başvuran 56 yaşındaki kadın hastanın distal 1/3 radius'ta ciddi osteopenisi olduğu ve lomber vertebralarda da kemik yoğunluğunda azalma olduğu tespit ediliyor.
Bu hastadaki tablonun en olası nedeni ve istenmesi gereken tetkik/tetkikler aşağıdakilerin hangisinde birlikte verilmiştir?

A) Primer hiperparatiroidi - Kalsiyum ve PTH düzeyleri
B) D vitamini eksikliği - D vitamini düzeyi
C) Osteoporoz - Kalsiyum ve D vitamini düzeyleri
D) Tiroidit - Tiroid fonksiyon testleri
E) Demans - B12 vitamini düzeyi

Doğru Cevap: A

Renal Komplikasyonlar

- ✓ Hastaların çoğunda bir derece böbrek fonksiyon bozukluğu veya böbrekle ilgili semptomlar vardır. Primer hiperparatiroidinin **en ciddi klinik sonuçları** sıklıkla böbrekle ilgili komplikasyonlardır.
- ✓ **Poliüri, polidipsi** ve **noktüri** diğer renal yakınmalardır.

Hipertansiyon

- ✓ **Hipertansiyon** sık görülür **(%50). Yaşlı hastalarda** daha sıktır. Böbrek fonksiyon bozukluğunun derecesi ile ilişkilidir. Primer hiperparatiroidizmin paratiroidektomiden sonra düzelme olasılığı **en az olan semptomu hipertansiyondur.**

Kemik Hastalığı

- ✓ Belirgin kemik hastalığı nadir görülür (%5-15).
- ✓ Primer hiperparatiroidi kemik kütlesi kaybına neden olur, bu en çok **radyusun distal üçte birlik kısmındaki ve femur boynun kortikal kemik bölgelerinde görülür.**
- ✓ Kemik ağrısı ve hassasiyeti ve/veya patolojik kırıklar nadir görülür; osteopeni ve osteoporoz daha sıktır.
- ✓ **Osteitis fibroza sistika** çok nadir görülür.
- ✓ Osteoklastik **(Brown) tümör**ler ve **kemik kistleri** bulunabilir.
- ✓ Kemik hasarının derecesi **alkalen fosfataz düzeyleri** ile ilişkilidir. Alkalen fosfataz düzeylerinin normal olduğu hastalarda klinik olarak belirgin ciddi kemik hastalığı olmaz.

Nörolojik, Psikiyatrik ve Nöromusküler Belirtiler

- ✓ Depresyon veya anksiyeteden psikoz veya komaya kadar değişen **nörolojik veya psikiyatrik bozukluklar** ile karşılaşılır.
- ✓ Özellikle proksimal kaslarda daha belirgin kas yorgunluğu, halsizlik, bitkinlik gibi semptomlarda gelişebilir.

Klinik Bilimler 172. soru
Genel Cerrahi Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 170

TANI

- Yüksek **kalsiyum** ve serum **intakt PTH (iPTH)** düzeyleri ile tanı konur.
- Hastaların yaklaşık yarısında **serum fosfat** düzeyi düşüktür.
- **Yaklaşık %60'ında 24 saatlik idrarla kalsiyum atımı** yüksektir (>200 mg / gün).
- **Klasik primer hiperparatiroidi, yüksek parathormon seviyesi veya uygun olmayan şekilde normal parathormon seviyesi ile ilişkili hiperkalsemi ile tanımlanır.** Hiperkalsemisi, primer hiperparatiroidi dışında bir nedenden kaynaklanan hastalarda, PTH seviyeleri düşüktür (baskılanmıştır). Hiperkalsemili bir hastada, **PTH seviyesi 25 pg / mL'den fazlaysa**, primer hiperparatiroidi düşünülmelidir. Bu hastalarda, şayet kullanılıyor ise, PTH testinden birkaç hafta önce biotin takviyesi kesilmelidir, çünkü biotin PTH testi sonuçlarını hatalı bir şekilde düşük gösterebilir.
- Benign ailesel hipokalsiürik hiperkalsemide 24 saatlik idrar kalsiyum atımı düşüktür (<100 mg/dL). Benign ailesel hipokalsiürik hiperkalsemi CARS genindeki mutasyona bağlı otozomal dominant geçen, yaşam boyu hiperkalsemi görülen, paratiroidektomi ile düzelmeyen bir durumdur.
- Primer hiperparatiroidide klor düzeyi yüksektir.Hafif hiperkloremik metabolik asidoz bulunabilir (%80).
- **Klor/fosfat oranı > 33 olması** tanısaldır.
- Hastaların %10-40'ında alkalen fosfataz yüksektir.
- **Normokalsemik primer hiperparatiroidi** (primer hiperparatiroidide serum kalsiyumunun normal olması)
  - ✓ **Nedenleri**
    - ➢ D vitamini eksikliği
    - ➢ Hipoalbüminemi
    - ➢ Aşırı hidrasyon
    - ➢ Diyetle yüksek fosfat alımı

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 172

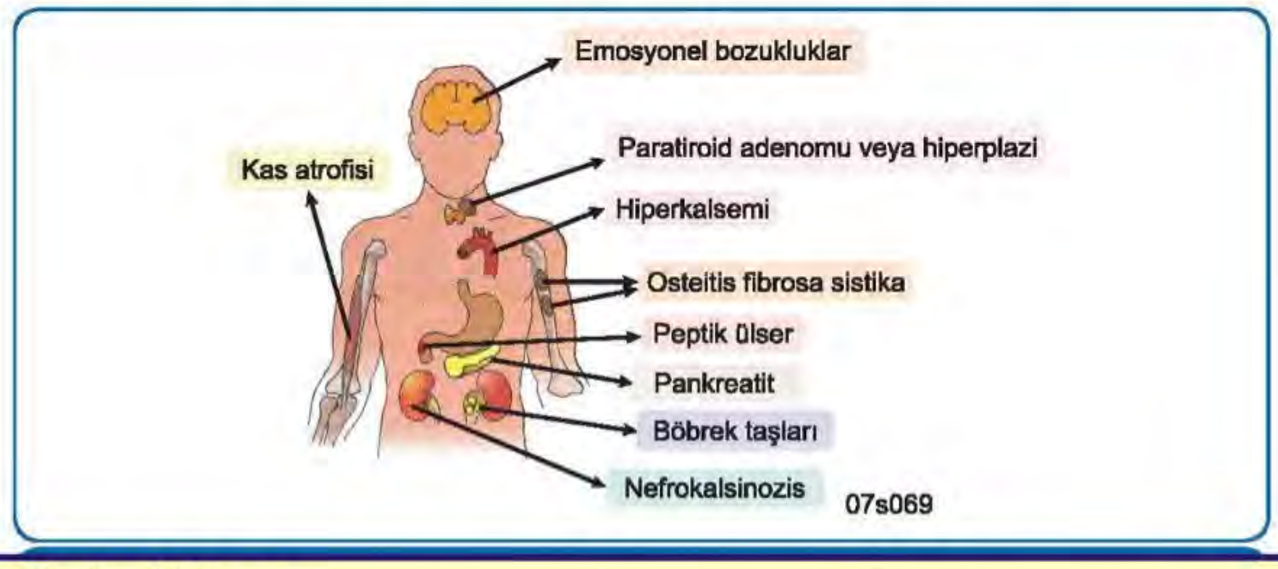
172. Yorgunluk, hafıza problemleri, depresyon ve kaslarda güçsüzlük nedeniyle başvuran 56 yaşındaki kadın hastanın distal 1/3 radius'ta ciddi osteopenisi olduğu ve lomber vertebralarda da kemik yoğunluğunda azalma olduğu tespit ediliyor.
Bu hastadaki tablonun en olası nedeni ve istenmesi gereken tetkik/tetkikler aşağıdakilerin hangisinde birlikte verilmiştir?

A) Primer hiperparatiroidi - Kalsiyum ve PTH düzeyleri
B) D vitamini eksikliği - D vitamini düzeyi
C) Osteoporoz - Kalsiyum ve D vitamini düzeyleri
D) Tiroidit - Tiroid fonksiyon testleri
E) Demans - B12 vitamini düzeyi

Doğru Cevap: A

- Diğer organ değişiklikleri özellikle iskelet sistemi ya da böbreği ilgilendirir. Kemiklerde osteoklastlar belirginleşir, kemik matriksini eritip kalsiyumu salar. Kemik rezorpsiyonuna artmış osteoblastik aktivite de eşlik eder ve yeni trabekül formasyonları olur. Kemik rezorbsiyonu en çok uzun kemiklerin metafizinde olur. Hiperparatiroidizmdeki artmış osteoklastik aktivite kortikal kemiği medüller kemikten daha şiddetli etkiler.
- Daha ağır vakalarda korteks incelmiş, medullada kanama, fibrozis ve kistik formasyonlar oluşmuştur **(osteoitis fibrosa cystica).** Birikmiş osteoklastlar, kanama ve reaktif dev hücreler, **brown tümö**r adı verilen yalancı bir tümör görüntüsü oluştururlar.
- Böbreklerde taş oluşumu, interstisyel dokuda ve tübüllerde kalsifikasyon görülebilir. Bu metastatik kalsifikasyon; mide, akciğer, miyokard ve damarda da izlenebilir.

- Paratiroid hiperplazisinde 4 gland büyümüştür.
- Paratiroid adenomunda tek gland büyür, diğerleri normaldir.
- Paratiroid kanserinde kriter invazyon veya metastazdır.
- Normal paratiroid yağ dokusu içerir. Adenom, hiperplazi veya kanserde yağ dokusu azalmıştır.



Klinik Bilimler 172. soru
Patoloji Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 304

- En sık bulgusu serum serbest kalsiyumunun artmasıdır. Hipofosfatemi ve idrarda kalsiyum ve fosfat atılımı görülür. Eğer sekonder böbrek hastalığı varsa kan fosfat düzeyleri normal olabilir. Primer hiperparatiroidili hastalarda PTH seviyeleri çok yüksekken, paratiroid dışı nedenlerde düşüktür. Ektopik PTH related protein üretimi yapan paratiroid dışı tümörleri dışlamak için PTH ve PTHrP, radioimmünoassay yöntemlerle ayrılabilir.

Semptomatik hiperkalseminin en sık nedeni malignitelerken, asemptomatik ve tüm hiperkalsemilerin en sık nedeni primer hiperparatiroididir.

- **Diğer bulgular:**
  - GİS bulguları, kabızlık, bulantı, peptik ülser, pankreatit, safra taşları
  - SSS değişiklikleri, depresyon, uyuşukluk, felç
  - Kaslarda zayıflık ve hipotoni
  - Poliüri ve sekonder polidipsi

Sekonder Hiperparatiroidizm

- Serum kalsiyumunun düşmesi ile olur. Paratiroidlerde komponsatuvar hiperaktivite olur.
- **En sık nedeni böbrek yetmezliğidir.** Ayrıca yetersiz kanser alınımı, steatore ve vitamin D eksikliği de neden olabilir.
- **Morfoloji:**
  - **Paratiroid glandları hiperplaziktir**. Primerdeki kemik değişiklikleri de aynı şekilde görülebilir. Pek çok dokuda (akciğer, kalp, mide, kan damarları) metastatik kalsifikasyonlar görülebilir.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 172

172. Yorgunluk, hafıza problemleri, depresyon ve kaslarda güçsüzlük nedeniyle başvuran 56 yaşındaki kadın hastanın distal 1/3 radius'ta ciddi osteopenisi olduğu ve lomber vertebralarda da kemik yoğunluğunda azalma olduğu tespit ediliyor.
Bu hastadaki tablonun en olası nedeni ve istenmesi gereken tetkik/tetkikler aşağıdakilerin hangisinde birlikte verilmiştir?

A) Primer hiperparatiroidi - Kalsiyum ve PTH düzeyleri
B) D vitamini eksikliği - D vitamini düzeyi
C) Osteoporoz - Kalsiyum ve D vitamini düzeyleri
D) Tiroidit - Tiroid fonksiyon testleri
E) Demans - B12 vitamini düzeyi

Doğru Cevap: A

Bir hastada **hiperkalsemi** ile birlikte **PTH da yüksekse** öncelikle su durumlar akla gelmelidir:

Klinik Bilimler 172. soru
Dahiliye Ders Notu 3. Fasikül Sayfa 318

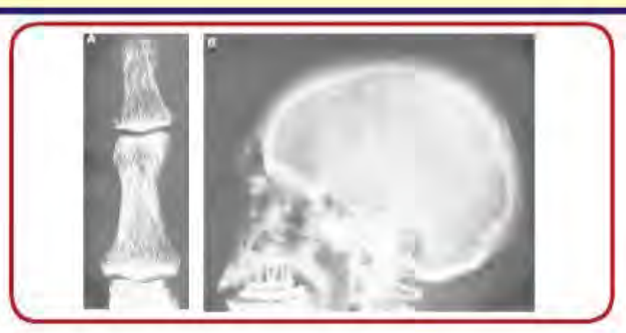
Hiperkalsemi semptom ve bulguları	
Santral sinir sistemi	Halsizlik, konsantrasyon bozukluğu, depresyon, uykuya meyil, konfüzyon, letarji, koma, DTR'de azalma
Kardiyovasküler sistem	Kısa QT intervali, aritmi, hipertansiyon, bradikardi, 1° AV blok
Renal sistem	Nefrokalsinozis, nefrolitiazis, poliüri, polidipsi, GFR'de azalma
Gastrointestinal sistem	Bulantı, kusma, peptik ülser, pankreatit, konstipasyon
Kas iskelet sistemi	Kemik ağrısı, osteopeni, kemik kırıkları, proksimal kas güçsüzlüğü, psödogut
Diğer	Gözde bant keratopati, konjunktival kalsifikasyon, yumuşak dokuda kalsifikasyon

☑ **Primer Hiperparatiroidizm:**

- **Genel bilgiler**
  - ✓ En sık nedeni **paratiroid adenomu**dur (paratiroid bez hiperplazisi, kanserine bağlı da olabilir)

Klinik Bilimler 172. soru
Dahiliye Ders Notu 3. Fasikül Sayfa 318

- **Kemik bulguları:**
  - ✓ **Osteopeni, osteoporoz**
  - ✓ Osteitis fibroza sistika
  - ✓ Brown tümörü
  - ✓ Kafa grafisinde ekilmiş tuz - biber manzarası
  - ✓ Subperiostal kemik rezorbsiyonu (el grafisinde falankslarda gösterilir)
  - ✓ Kortikal kemikte incelme



- **Tanı ve laboratuvar:**
  - ✓ Primer hiperparatiroidide; PTH **yüksek**, kalsiyum **yüksek** ve fosfat **düşüktür**.
  - ✓ Klor **yüksekliği** ve bikarbonat **düşüklüğü** (hiperkloremik asidoz) olabilir.
  - ✓ Serum alkalen fosfataz düzeyi **yüksektir**.
  - ✓ İdrarda hidroksiprolin ve cAMP **artmıştır**, kemik turnoveri **artmıştır**.
  - ✓ Preoperatif paratiroid adenomun gösterilmesinde **Technetium-99m sestamibi sintigrafisi** kullanılır.
- **Ayırıcı tanı (hiperparatiroidi tipleri)**

Sekonder ve tersiyer hiperparatiroidinin en sık nedeni ise **kronik böbrek hastalığıdır.**

Hiperparatiroidi tipleri			
Hastalık	Kalsiyum	Fosfor	PTH
Primer	Yüksek	**Düşük**	Yüksek
Sekonder	**Düşük**	**Yüksek**	Yüksek
Tersiyer	Yüksek	Yüksek	Yüksek

Hiperparatiroidi tipleri		
	BFT	AHO*
Psödohipoparatiroidi	Normal	Var
Sekonder hiperparatiroidi	Bozuk	Yok
* AHO: Albright'ın herediter osteodistrofisi		

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 172

172. Yorgunluk, hafıza problemleri, depresyon ve kaslarda güçsüzlük nedeniyle başvuran 56 yaşındaki kadın hastanın distal 1/3 radius'ta ciddi osteopenisi olduğu ve lomber vertebralarda da kemik yoğunluğunda azalma olduğu tespit ediliyor.
Bu hastadaki tablonun en olası nedeni ve istenmesi gereken tetkik/tetkikler aşağıdakilerin hangisinde birlikte verilmiştir?

A) Primer hiperparatiroidi - Kalsiyum ve PTH düzeyleri
B) D vitamini eksikliği - D vitamini düzeyi
C) Osteoporoz - Kalsiyum ve D vitamini düzeyleri
D) Tiroidit - Tiroid fonksiyon testleri
E) Demans - B12 vitamini düzeyi

Doğru Cevap: A

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**

Klinik Bilimler 172. soru
Pediatri Ders Notu 3. Fasikül Sayfa 441

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 172

172. Yorgunluk, hafıza problemleri, depresyon ve kaslarda güçsüzlük nedeniyle başvuran 56 yaşındaki kadın hastanın distal 1/3 radius'ta ciddi osteopenisi olduğu ve lomber vertebralarda da kemik yoğunluğunda azalma olduğu tespit ediliyor.
Bu hastadaki tablonun en olası nedeni ve istenmesi gereken tetkik/tetkikler aşağıdakilerin hangisinde birlikte verilmiştir?

A) Primer hiperparatiroidi - Kalsiyum ve PTH düzeyleri
B) D vitamini eksikliği - D vitamini düzeyi
C) Osteoporoz - Kalsiyum ve D vitamini düzeyleri
D) Tiroidit - Tiroid fonksiyon testleri
E) Demans - B12 vitamini düzeyi

Doğru Cevap: A

442 Klinik Bilimler 172. soru
Pediatri Ders Notu 3. Fasikül Sayfa 442

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:** a. Beta hücre fonksiyonlarında genetik defektler (MODY): OD kalıtılır. <25 yaş ortaya çıkar, insulin bağımlı değildir. En sık tip 3 (HNF1A) görülür. b. Egzokrin pankreas bozuklukları (kistik fibrozis, hemokromatozis) c. Endokrinopatiler (Cushing sendromu, feokromasitoma, hipertiroidi) d. İlaç veya kimyasallar (glukokortikoid, diazoksit, beta agonistler, takrolimus, L-asparaginaz) e. Enfeksiyonlar (konjenital rubella, CMV)
4. **Gestasyonel diyabet**

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 173

173.Mide gastrointestinal stromal tümörleriyle (GIST) ilgili aşağıdaki ifadelerden hangisi doğrudur?

A) Midenin mukoza tabakasından gelişirler.
B) Prognozda esas olarak mide duvarında yayılım ve lenf nodu tutulumu belirleyicidir.
C) Adjuvan ve neoadjuvan tedavide sıklıkla 5-FU tabanlı kemoterapi kullanılır.
D) KIT protoonkogenini aktive eden mutasyonlar sıktır.
E) Primer tedavi radikal gastrektomi + D2 lenf nodu diseksiyonudur.

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, Tanı, Tedavi

- ✓ Mide kanserine benzer. Ancak en sık semptom epigastrik ağrıdır. **Lenfomadaki B semptomları (yani ateş, gece terlemeleri) hastaların sadece % 10'unda görülür.** Tümör **obstrüksiyon ve kanamaya** yol açabilir.
- ✓ Lenfadenopati ve/veya organomegali sistemik hastalığı düşündürmelidir.
- ✓ Kesin tanı **endoskopi** ve **biyopsi** ile konur.
- ✓ Mide kanserlerine benzer bir yayılım paterni gösterir. Çevre organlara lokal invazyon, bölgesel lenf nodu metastazı ve uzak metastaz yapma eğilimindedir.
- ✓ Gastrik lenfoma tanısı konulunca, sistemik lenfomayı ekarte etmek için **akciğer, abdominopelvik tomografi** ve **kemik iliği biyopsisi** yaparak mide dışı hastalık dikkatli bir şekilde araştırılmalıdır.

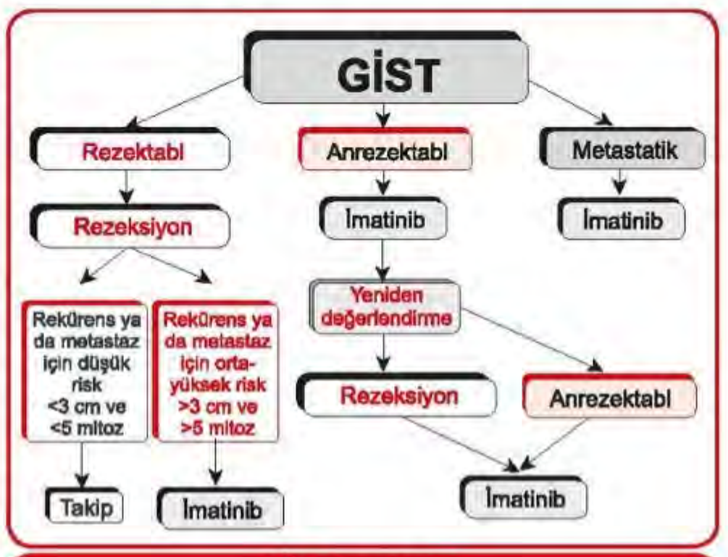
Klinik Bilimler 173. soru
Genel Cerrahi Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 244

MALİGN GASTROİNTESTİNAL STROMAL TÜMÖR (GİST)

- Malign mide tümörlerinin %1'ini oluşturur. Malign GİST'lerin 2/3'ü midede yerleşir; mide GİST'leri diğer bölgelere göre daha iyi prognozludur. GIST'ler en yaygın olarak midede (% 40-60), ince bağırsakta (%20-40) ve kolon / rektumda (%5-15) ortaya çıkar.
- **Cajal'ın interstisyel hücresinden** (kas tabakası içinde; pacemaker) köken alır. Bu yüzden eskiden **leiyomiyom** ve **leiyomiyosarkom** olarak isimlendirilmiştir.
- GİST'lerde %95 oranında **c-kit proto-onkogen (CD117)** aşırı ekspresyonu mevcuttur. Ayrıca %60-70 oranında **CD 34 pozitifliği** vardır. **PDGF reseptör A da pozitif bulunabilir.** Düz kas tümörleri aktin ve dezmin pozitiftir.
- GİST'ler nadiren Carney triadı (mide GİST'i, paraganglionoma ve pulmoner kondroma) veya nörofibromatozis tip 1 ve von Hippel-Lindau hastalığı gibi tümör sendromlarının parçası olabilir.
- Yavaş büyüyen, submukozal tümörlerdir.
- **Hastalara yapılan endoskopide santral ülserasyon** alanı içeren, **pürüzsüz görünen, yuvarlak**, submukozal bir tümör tespit edilir. **Çoğu midenin korpusunda** yerleşir, genellikle **tek lezyondur**. Küçük lezyonlar genellikle tesadüfen saptanır. Daha büyük tümörler **kilo kaybı, karın ağrısı, dolgunluk, erken doyma** ve **kanamaya** neden olabilir ve karında palpe edilen kitle oluşturabilirler
- En sık epigastrik ağrı ve kanama ile başvururlar.
- Lenfatik yayılım nadiren görülür; esas yayılım yolu hematojendir. Karaciğer ve akciğer metastazları gelişebilir.
- Tanı **endoskopik biyopsi** ile konur. **CD117, CD34, and PDGFRA bakılır.**

Tedavi

- ✓ **Tümör > 2 cm:** Cerrahi. Tümör büyüklüğüne bağlı olarak geniş lokal eksizyon, enükleasyon, sleeve gastrektomi veya total gastrektomi ± çevre organların en bloc rezeksiyonu.
- ✓ **Tümör < 2 cm:** Tartışmalıdır. Yüksek riskli (ülserasyon, heterojenite, irregular sınır) ise cerrahi önerilirken; düşük risklilerde EUS ile 6-12 ay aralıklarla takip önerilir.
- ✓ Prognoz tümör lokalizasyonu, tümör boyutu ve mitoz sayısına bağlıdır. **Ki-67 indeksi de prognozla ilişkilidir.** Prognoz adenokanserden daha iyidir.
- ✓ Düşük grade tümörler kür edilebilir (5 yıllık sağkalım %80), yüksek grade algoritması prognozu kötüdür (5 yılık sağkalım %30). GİST'lerde c-kit (CD 117) protoonkogeni genellikle bulunur.



GİST algoritması

Bu genin tirozin kinaz ürününün aktivitesini bloke eden kemoterapötik ajan **imatinib** metastatik veya cerrahi olarak çıkarılamayan GİST'lerde kullanılır. Imatinib dirençli vakalarda **sunitinib veya regorafenib** verilir.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 173

173.Mide gastrointestinal stromal tümörleriyle (GIST) ilgili aşağıdaki ifadelerden hangisi doğrudur?

A) Midenin mukoza tabakasından gelişirler.
B) Prognozda esas olarak mide duvarında yayılım ve lenf nodu tutulumu belirleyicidir.
C) Adjuvan ve neoadjuvan tedavide sıklıkla 5-FU tabanlı kemoterapi kullanılır.
D) KIT protoonkogenini aktive eden mutasyonlar sıktır.
E) Primer tedavi radikal gastrektomi + D2 lenf nodu diseksiyonudur.

Doğru Cevap:D

- Aksillaya metastaz yaparsa **Irish**, göbek çevresine metastaz yaparsa **Sister Marry Joseph** ve rektuma metastaz yaparsa **Blumer's shelf** denir.
- **Mide kanserinde** en güçlü prognostik göstergeler, **invazyon derinliği** ile **lenf nodu ve uzak metastazların yaygınlığıdır.**

Gastrik Karsinomla da Görülmesi Beklenen Paraneoplastik Sendromlar

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

Mide Lenfoması

- **Ekstranodal lenfomanın en sık çıkış yeri midedir.**
- Midede lenfoma sıklıkla antrum yerleşimlidir ve **etken H.pylori'dir**. H.pylori etkisi ile mide **antrumda** gelişen lenfoma B hücre kökenli, düşük grade'li **MALT** (mukozaya eşlik eden lenfoid doku) tipi lenfomadır, ancak kısa süre sonra yüksek grade'li **diffüz büyük hücreli lenfoma**ya transforme olabilirler**. En sık maltoma,** sonra **diffüz büyük hücreli lenfoma gelişir**. Kronik inflamasyon olan her yerden (MALT) ve peyer plaklarından ortaya çıkabilir.
- **En sık t(11;18)** görülür. Daha az oranda t(1;14), t(14;18) ve t(3;14) saptanabilir.
- Histolojik olarak, **mide MALToması, lamina propriada yoğun lenfositik infiltrasyon** şeklinde görülür. **Neoplastik lenfositler, mide glandlarını infiltre ederek lenfoepitelyal lezyonlar** oluşturur.

Klinik Bilimler 173. soru
Patoloji Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 192

Gastrointestinal Stromal Tümör

- **Abdomendeki en sık mezenkimal tümördür.**
- **En sık mide**de ortaya çıkar. 60 yaş civarında ortaya çıkar.
- Gençlerde görülen formu **Carney triadına** eşlik eder. Bu triad genç kadında görülür, gastrik GİST, paragangliyoma, pulmoner kondrom eşlik eder. **Mitokondriyal süksinat dehidrojenaz enzim mutasyonunda** (SDHA, SDHB, SDHC, SDHD) ise GİST ve paragangliyoma ortaya çıkar **(Carney- Stratakis sendromu). Nörofibromatozis tip 1**'de de risk artar.
- **Kajal hücreleri**nden gelişir. Bu hücreler gastrointestinal sistemin pacemaker hücreleridir. **İğsi (spindle)** veya **epiteloid morfolojiler** gösterebilir. Her iki tipin birlikteliği de görülebilir.
- **C-KİT (CD 117)** mutasyonu vardır. 2. sıklıkla **PDGFR alfa** mutasyonu içerirler. Otuz cm çok büyük boyutlara ulaşabilirler.
- İmmünhistokimyasal olarak **CD34**, **DOG-1** ve **vimentin** pozitiftirler.
- **Prognostik faktörler** tümör boyutu, mitotik indeks, yerleşim yeri (ince bağırsak yerleşimliler mide yerleşimlilere göre daha kötü).
- Tedavide c-KİT antagonisti **imatinib** verilir. Tirozin kinaz blokeridir.

İNCE VE KALIN BAĞIRSAK HASTALIKLARI

İNCE BAĞIRSAK GELİŞİM ANOMALİLERİ

- **Atrezi:** Lümenin oluşmamasıdır. **Sıklıkla duodenumda** görülür.
- **Stenoz:** Lümenin dar olmasıdır. Tüm GİS'te stenoz **en sık özofagus ve ince bağırsakta** görülür.
- **Intussussepsiyon:** Gelişim anomalisi olup bir bağırsak segmentinin bir diğer segment içine girmesi ile karakterizedir ve obstrüksiyon yaratır. **2 yaşın altında intestinal obstrüksiyonun en sık nedenidir**. **En sık ileoçekal bölgede izlenir**. Çocuklarda görülenlerde altında genellikle anatomik defekt çıkmaz. Rotavirüs enfeksiyonu buna neden olabilir. İleri yaşta ve ergenlerde tümörler buna neden olur. Baryumlu enema infant ve gençlerde etkin iken ileri yaşta cerrahi gerekir.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 173

173.Mide gastrointestinal stromal tümörleriyle (GIST) ilgili aşağıdaki ifadelerden hangisi doğrudur?

A) Midenin mukoza tabakasından gelişirler.
B) Prognozda esas olarak mide duvarında yayılım ve lenf nodu tutulumu belirleyicidir.
C) Adjuvan ve neoadjuvan tedavide sıklıkla 5-FU tabanlı kemoterapi kullanılır.
D) KIT protoonkogenini aktive eden mutasyonlar sıktır.
E) Primer tedavi radikal gastrektomi + D2 lenf nodu diseksiyonudur.

Doğru Cevap:D

Mide Lenfoması

- Ekstranodal lenfomaların **en sık** köken aldığı yer midedir.
- Mide lenfomalarının önemli bir kısmını **MALT (mucosa associated lenfoid tissue) lenfoma** veya **MALToma** oluşturur. Mide lenfomalarının bir diğer önemli kısmını da **diffüz büyük B hücreli lenfoma** oluşturur.
- MALToma **düşük dereceli, B hücreli bir non-Hogdkin** bir lenfomadır ve **H. Pylori** ile yakından ilişkilidir.
- Tanı **endoskopi+biyopsi** ile konur. Biyopside **CD20+ lenfoepiteliyal hücre infiltrasyonu** vardır.
- **MALToma tedavisi**

Klinik Bilimler 173. soru
Dahiliye Ders Notu 3. Fasikül Sayfa 433

Gastrointestinal Stromal Tümör (GIST)

- Gastrointestinal sistemin **en sık görülen mezenkimal tümörleri**dir.
- En sık **mideye** yerleşirler.
- **C- kit gen mutasyonu (CD-117)** ile karakterizedir.
- Bu tümör **Cajal** hücrelerinden köken alır.
- Tanıda **EUS** oldukça değerlidir (submukozal lezyonların gösterilmesi).
- **Prognostik faktörler;** mitoz sayısı, tümör boyutu, tümörün yerleşimi (midede yerleşim iyi prognoz, ince bağırsakta yerleşim kötü prognoz)
- Sınırlı vakalarda tedavi **cerrahidir**, metastatik vakalarda tirozin kinaz inhibitörü olan **imatinib** (alternatif sunitinib) kullanılabilir. **Exon 11 mutasyonu** olan vakalar imatinibe daha iyi yanıt verir.

ÜST GASTROİNTESTİNAL SİSTEM KANAMALARI

☑ Tanım ve Etiyoloji

- Treitz ligamentinin üzerindeki kanamalar (özofagus, mide ve duodenum) **üst GİS**, altındaki kanamalar (jejenum, ileum ve kolon) **alt GİS** kanamaları olarak bilinir.
- Üst GİS kanamaları içinde **en sık** görülen **peptik ülser**dir. Ancak **en şiddetli ve mortal** olan üst GİS kanama nedeni ise **özofagus ve mide varisleri**dir.

Üst GİS kanamalarında etiyoloji	
Sık Nedenler	**Nadir nedenler**
• Peptik ülser • Özofagus ve mide varis kanaması • Erozif hemorajik gastrit • Özofagus ve mide tümörleri • Mallory-Weis sendromu	• Dieulafoy lezyonu • Aorto-enterik fistül • Gastrik-antral vasküler ektazi • Hemobilia

Dieulafoy lezyonu	Hemobilia
➢ Sıklıkla mideye yerleşir ➢ Submukozal seyreden aberran bir arteryel lezyondur	➢ En sık nedeni iyatrojeniktir (PTK, ERCP vb) ➢ Klasik triadı; biliyer kolik, sarılık ve hematemez-melena (Quincke triadı)

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 174

174.Aşağıdakilerden hangisinin özofagusun orta kısmındaki anatomik darlığa neden olması en olasıdır?

A) Arcus aortae
B) Vena azygos
C) Ductus thoracicus
D) Vena subclavia
E) Nervus vagus

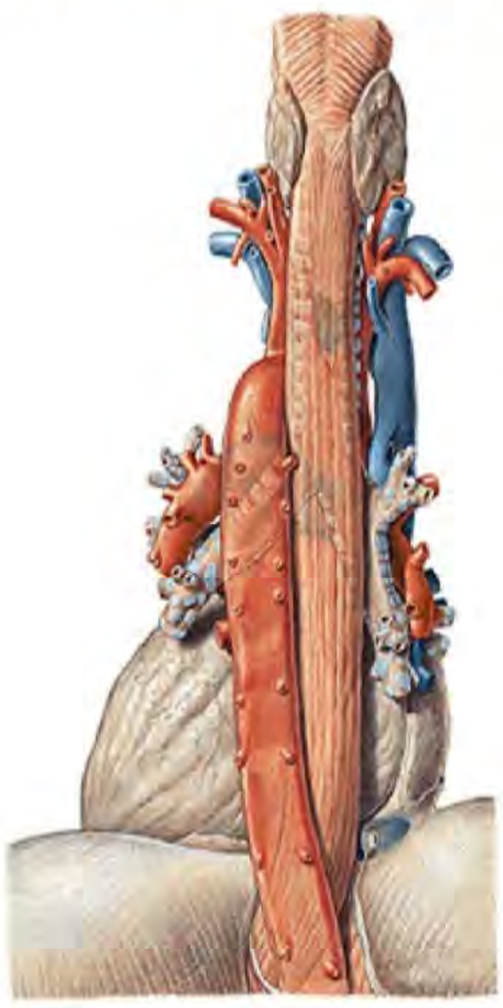
Doğru Cevap:A

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.)

GASTROİNTESTİNAL KANAL VE PERİTON

OESOPHAGUS



Klinik Bilimler 174. soru
Anatomi Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 186

Ozofagus, üç yerde darlık gösterir:

1- Başlangıç yerinde (en dar, kesici dişlerden 15 cm mesafede)
2- Arcus aortae ve **bronchus principalis sinister**'i çaprazladığı yerde
3- Diaphragma'dan geçtiği yer (kesici dişlerden 40 cm mesafede)

Arterleri:

- Pars cervicalis; **a. thyroidea inferior**'dan
- Pars thoracica; **aorta thoracica** ve **aa. bronchiales**'lerden
- Pars abdominalis; **a. gastrica sinistra**'dan beslenir.

Venleri:

- Pars cervicalis; **v. thyroidea inferior**
- Pars thoracica; **v. azygos, v. hemiazygos** ve v. hemiazygos accessoria
- Pars abdominalis; **v. gastrica sinistra**

Lenfatikleri:

- Servikal parçasının lenfi; nodi cervicales profundi'ye,
- Torakal parçasının lenfi; mediastinal lenf düğümlerine,
- Abdominal parçasının lenfi; nodi gastrici sinistri'ye.

Oesophagus komşulukları:

Pars cervicalis: Trachea, n. laryngeus recurrens, a. carotis communis, glandula thyroidea, ductus thoracicus
Pars thoracica: Trachea, n. vagus'lar, bronchus principalis sinister, sol atrium, aorta thoracica, v. azygos ve hemiazygos
Pars abdominalis: Karaciğer, truncus vagalis anterior (sol n. vagus) ve posterior (sağ n. vagus)

- **Oesophagus hernileri;** hiatus oesophageus'taki zayıflama ya da defekt, **paraözofageal (rolling)** hiyatal herninin major nedenidir. Bu hernide, mide fundus'unun bir bölümü toraksa geçer. Çok daha sık görülen **sliding** hiyatal hernide, özofagogastrik birleşme diafragma üzerine çıkar. Bu hernide, incisura cardialis'in mide iç yüzünde yaptığı plika şeklindeki kabartı ve gastroözofageal açı kaybolur.
- **Zenker divertikülü;** faringoözofageal birleşmenin yukarısında, pharynx arka duvarında görülür.
- **Oesophagus varisleri;** portal vendeki obstrüksiyon nedeniyle kan, porto-cava anastomozlarla venöz dolaşıma aktarılır. Bu durumda özofagus alt ucunda porto-cava anastomoz oluşturan özofageal venlerin yükü artar ve genişler (varis). Venler yırtılırsa ölümcül kanamalara neden olabilir.

İLGİLİ NOTLAR

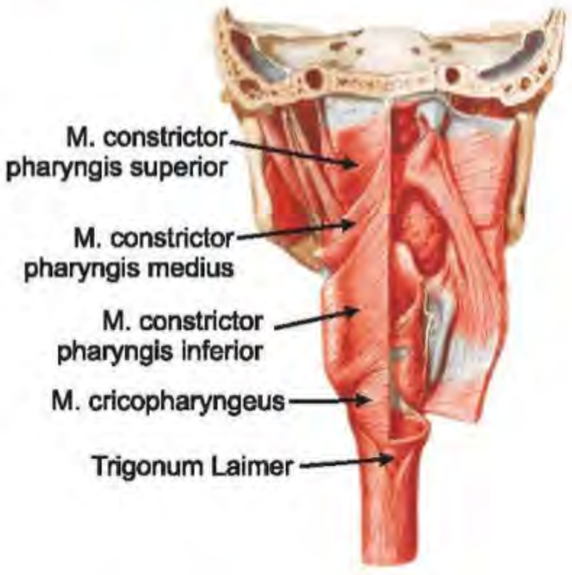
Genel cerrahi branşında sorulmuş saf bir Anatomi sorusu. Ama telaşlanmaya gerek yok Tusdata tüm kaynaklarıyla size her zaman yol göstermeye devam ediyor. İlkbahar 2023 sınavında Anatomi branşında sorulan bu bilgi, bu sınavda klinikte karşımıza çıktı.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 174

174.Aşağıdakilerden hangisinin özofagusun orta kısmındaki anatomik darlığa neden olması en olasıdır?

A) Arcus aortae
B) Vena azygos
C) Ductus thoracicus
D) Vena subclavia
E) Nervus vagus

Doğru Cevap:A



Pasavan kabartısı:

M. constrictor pharyngis superior - yumuşak damaktan uzanan aponörotik yapı birleşir palatofaringeal sfinkter olarak bilinir.

Yutma sırasında bu sfinkter: Farinks arka duvarında kabartı yapar – crista palatopharyngea/passavan kabartısı

Yutmada oropharynx – nasopharynxi ayıran yapılar:

1. M. levator veli palatini

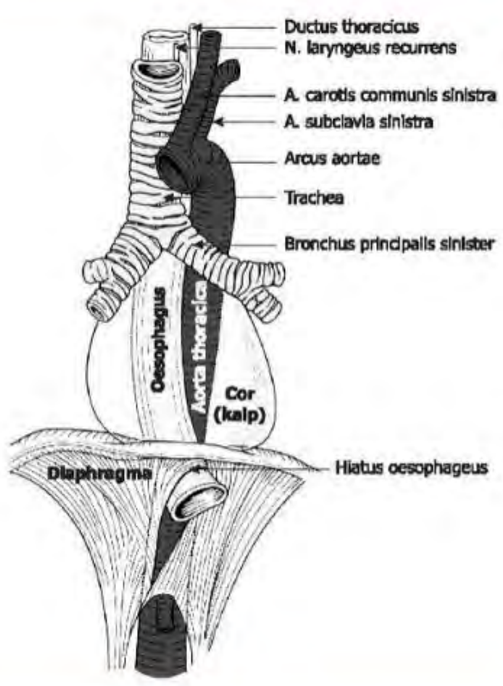
2. Crista palatopharyngea/passavan kabartısı

OESOPHAGUS

Klinik Bilimler 174. soru
Anatomi Ders Notu (M) 1. Fasikül
Sayfa 287

Oesophagus'un darlık gösterdiği yerler:

I. Başlangıcında (faringoözofageal birleşme) en dar olanıdır.
II. Arcus aortae'yi çaprazladığı yerde
III. Bronchus principalis sinister'i çaprazladığı yer
IV. Diaphragma'dan geçtiği yerde



Yapısı:

- Dışta longitudinal, içte sirküler yapıda kas tabakası vardır.
- Sadece abdominal parçasının peritonu vardır.

Oesophagus bölümü	Arterleri	Venleri	Lenfatikleri
Servikal bölgede	A.thyroidea inferior	V.thyroidea inferior	Nodi cervicale profundi
Torasik bölgede	Aorta thoracica - a.brachialis	V.azygos -v.hemiazygos	Mediastinal lenf nodları
Abdominal bölgede	A.gastrica sinistra	V.gastrica sinistra	Nodi gastrici sinistri

OESOPHAGUS KOMŞULUKLARI

Servikal Bölge	Torasik bölge	Abdominal bölge
• Trachea • N.laryngeus recurrens • A.carotis communis • Glandula thyroidea • Ductus thoracicus • Sol vagina carotica	• Sol atrium • N.vagus • Aorta thoracica • V.azygos - hemiazygos • Trachea • Broncus principalis sinister	• N.vagus • Karaciğer

Zencker divertikülü: Faringoözofageal bileşkenin yukarısında pharynx arka duvarında görülür.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 175

175.Aşağıdakilerden hangisi intestinal bir fistülün spontan kapanma olasılığını azaltan etkenlerden biri değildir?

A) Malnütrisyon varlığı
B) Fistül traktı uzunluğunun 8 cm olması
C) İnflamatuvar bağırsak hastalığı varlığı
D) Fistül debisinin 600 mL/gün olması
E) Fistül distalindeki bağırsakta obstrüksiyon varlığı

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

Enterik fistül kapanmasını olumsuz yönde etkileyen faktörler	
Hasta faktörleri	**Fistül bölgesi**
• Malnütrisyon • Steroidler gibi ilaçlar	• Gastrik • Duodenal (lateral)
• Etiyolojik faktörler	**• Lokal faktörler**
• Malign fistüller • Crohn hastalığı ile ilişkili fistüller • Radyasyon tedavisi almış alanlardaki fistüller • Cerrahi dışı etiyoloji	• Fistül traktının **2 cm'den kısa olması** • Fistül traktının **geniş olması** • Fistül traktının **epitelizasyonu** • Bağırsak açıklığının 1 cm'den büyük olması • Yüksek debili fistül >500mL/24 st • %50'den fazla çapı ilgilendiren fistül • Uç fistül • Multipl fistül • Devam eden lokal inflamasyon ve sepsis • Yabancı cisim varlığı (yamalar veya sütürler) • Fistül alanının distalinde bağırsak obstrüksiyonu bulunması • Transferrin <200 mg

· Spontan kapanma için ideal fistül uzun ve ince; epitelize değil

Klinik Bilimler 175. soru
Genel Cerrahi Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 341

ateştir.

- İnce bağırsağı üreter, mesane veya uterus gibi organlara bağlayan fistüllerde ameliyat zorunludur.
- **Kolovezikal (en sık nedeni akut divertikülit)** veya gastrokolik fistüller de kapatılmalıdır. Gastrokolik fistüllerde intestinal içeriğin hızlı geçişi sonucu ağır metabolik bozukluklar ortaya çıkar.

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

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 176

176.Aşağıdakilerden hangisinin kısa bağırsak sendromunun komplikasyonlarından biri olması en az olasıdır?

A) Dehidratasyon
B) Diyare
C) Nefrolitiyazis
D) Hiperglisemi
E) Hiperkalsemi

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.)

RADYASYON ENTERİTİ

- **Akut dönemde** öncelikle mukoza ve submukozal damarlar etkilenir. Bu dönemdeki bulgular (**diyare, ağrı, malabsorpsiyon**) geçicidir.
- Çoğu hasta, tedavinin 3. haftasında semptomları fark eder ve **bu semptomlar** radyoterapinin tamamlanmasından **2 - 6 hafta sonra düzelir. Kronik radyasyon hasarı** tipik olarak bir radyoterapiden sonra **18 ay ile 6 yıl arasında** gelişir. İntestinal epitelin yenilenme gücünden dolayı genellikle radyoterapi kesildikten sonra akut radyasyon enteriti düzelir.
- **Geç dönemde** vasküler skleroz, striktür, obstrüksiyon, kanama, apse ve fistül gelir. Geç dönemde en sık tutulan yer terminal ileumdur.
- **Enteroklizis en uygun görüntüleme yöntemidir.**
- **Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri, sukralfat** ve **statinler** radikal pelvik radyoterapi sırasında akut gastrointestinal semptomları belirgin şekilde geriletir.
- En etkili radyoprotektan ajan **amifostindir.** (WR-2721)

PNÖMATOZİS İNTESTİNALİS

- **Pnömatozis intestinalis bağırsak duvarı içerisinde gaz olmasıdır. En sık jejunumda görülür. Bağırsak iskemisi** veya **enfarktına** bağlı ise cerrahi açıdan önem arz eder.

İNTUSUSEPSİYON

- İntususepsiyon ile **bir bağırsak segmentinin daha distaldeki bağırsak segmentinin lümeni içine geçişi ifade edilir.**
- En sık görülen tipi; **ileumun çekumun içine geçtiği ileoçekal** intususepsiyondur; özellikle çocuklarda sık görülür. Çocuklarda sıklıkla idiyopatik bir durumdur ve **radyolojik redüksiyon ile non-operatif olarak tedavi edilir.**
- Erişkinlerde intususepsiyona çok daha az rastlanır ve sıklıkla belirgin bir patolojik başlangıç noktası bulunur ki vakaların yarısında malignite nedenlidir. Bu nedenle erişkinlerde intususepsiyon görüldüğü zaman, pediatrik hastalardaki gibi

Klinik Bilimler 176. soru
Genel Cerrahi Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 274

- **İnce bağırsak uzunluğunun 200 cm'nin altına inmesi kısa bağırsak sendromu** olarak değerlendirilir.
- Pek çok besinin emilimi proksimal ince bağırsakta tamamlanır. Demir, folat, kalsiyum özellikle proksimal ince bağırsaklardan, **safra tuzları** ve **B12 vitamini terminal ileumdan emilir.**
- İnce bağırsakların % 80'den fazlasının rezeksiyonu yaşamla bağdaşmaz.
- Anaeroblardan elde edilen mikrobiyal metabolitler, **kolon hücreleri için bir yakıt kaynağı** olan **bütiratı** üretir. **Lüminal laktat ince bağırsak kök hücre çoğalmasını** ve **farklılaşmasını** destekler.

Kısa bağırsak sendromuna yol açan geniş ince bağırsak rezeksiyonu nedenleri

- **Mezenterik damar tıkanmaları (en sık)**
- Crohn hastalığı
- Malignensi
- Strangüle fıtıklar
- Mezenterik damar yaralanmaları
- İnce bağırsak volvulusu
- İnce bağırsak tümörleri
- Radyasyon enteriti

İnce bağırsak rezeksiyonu sonrası yaşam şansını ve kalitesini olumsuz etkileyen faktörler

- İnce bağırsak uzunluğu <200 cm
- **İleal rezeksiyon**
- **Sağlam kolon yokluğu**
- **İleoçekal valvin yokluğu**
- Kalan ince bağırsaklarda hastalık olması (Crohn hastalığı)

- **En sık neden mezenter damar tıkanıklıklarıdır.**
- **Yeni doğanlarda en sık neden** nekrotizan enterokolit (NEK) için yapılan ince bağırsak rezeksiyonlarıdır.

İLGİLİ NOTLAR

Referanslarımızı bir bütün olarak incelediğinizde yanlış tüm seçenekleri elediğimizi göreceksiniz.
*İshal/diyare, buna bağlı dehidratasyon
*D vitamini eksikliği ve emilim problemine bağlı hipokalsemi
*Nefrolitiazis (Crohn, tüm bağırsakları tutabilir. Bunu kısa bağırsak sendromunun simülasyonu gibi düşünebiliriz)

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 176

176.Aşağıdakilerden hangisinin kısa bağırsak sendromunun komplikasyonlarından biri olması en az olasıdır?

A) Dehidratasyon
B) Diyare
C) Nefrolitiyazis
D) Hiperglisemi
E) Hiperkalsemi

Doğru Cevap:E

Komplikasyonlar

Lokal Komplikasyonlar (GİS İle İlgili Olan Komplikasyonlar)

- **Obstrüksiyon: En sık komplikasyondur.**
- İntraabdominal apse
- İnternal fistül
- Perforasyon
- Kanama
- Perianal apse ve fistül

Crohn ve ülseratif kolit karşılaştırması		
	Crohn koliti	Ülseratif kolit
Semptom ve Bulgular		
İshal	Yaygın	Yaygın
Rektal kanama	Daha az	Hemen her zaman
Abdominal ağrı (kramplar)	Şiddetiyle ilişkili	Hafif derecede
Ele gelen kitle	Ara sıra	Yok (büyük tümör olmadıkça)
Anal yakınmalar	Sık (> % 50)	Sık değil (<% 20)
Radyolojik bulgular		
İleal hastalık	Yaygın	Nadir (backwash ileitis)
Nodülarite, kabartı	Yok	Var
Dağılım	Atlamalı (skip) bölgeler	Rektumdan yukarı genişleyerek ve sürekli
Ülserler	Lineer, kaldırım taşı fissürler	Düğme deliği
Toksik dilatasyon	Nadir	Seyrek
Proktoskopik bulgular		
Anal fistül, fissür, apse	Yaygın	Nadir
Anal tutulum	Yaygın (% 50)	Nadir (% 5)
Granüler mukoza	Yok	Var
Ülserasyon	Lineer, derin, dağınık	Yüzeyel, yaygın

Sistemik Komplikasyonlar

- Ekstraintestinal tutulum hastaların %30'unda görülür.
- En sık ekstraintestinal bulgular eritema nodozum ve pyoderma gangrenozum gibi cilt lezyonlarıdır. **Eritema nodozum** ve **periferik artritin** şiddeti intestinal inflamasyonun şiddeti ile paraleldir. Diğer sistemik komplikasyonlar; malnütrisyon, büyüme ve gelişme geriliği, anemi, küçük eklemleri tutan gezici tipte poliartrit olarak sayılabilir.

Crohn hastalığının ekstraintestinal bulguları	
Dermatolojik	Eritema nodozum, pyoderma gangrenozum
Romatolojik	Periferal artrit, ankilozan spondilit, sakroileit
	it
	mer sklerozan kolanjit, perikolanjit
Ürolojik	Nefrolitiyazis, üreteral tıkanıklık (en sık ürolojik komplikasyon)
Diğer	Tromboembolik hastalık, vaskülit, osteoporoz, endokardit, miyokardit, plevraperikardit, interstisyel akciğer hastalığı, amiloidoz, pankreatit

Klinik Bilimler 176. soru
Genel Cerrahi Ders Notu 2. Fasikül
Sayfa 260

Referanslarımızı bir bütün olarak incelediğinizde yanlış tüm seçenekleri elediğimizi göreceksiniz.
*İshal/diyare, buna bağlı dehidratasyon
*D vitamini eksikliği ve emilim problemine bağlı hipokalsemi
*Nefrolitiazis (Crohn, tüm bağırsakları tutabilir. Bunu kısa bağırsak sendromunun simülasyonu gibi düşünebiliriz)

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 176

176.Aşağıdakilerden hangisinin kısa bağırsak sendromunun komplikasyonlarından biri olması en az olasıdır?

A) Dehidratasyon
B) Diyare
C) Nefrolitiyazis
D) Hiperglisemi
E) Hiperkalsemi

Doğru Cevap:E

Klinik Bilimler 176. soru
Genel Cerrahi Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 275

- İntestinal içerik jejunumda izotoniktir; ileumda giderek daha konsantre bir hal alır. Kolonda özellikle su ve tuz emilir. **Jejunum rezeksiyonu sonrası,** ileum ve kolon artmış sıvı ve elektrolitleri emerek diyare gelişimini en aza indirmeye çalışırlar. Fakat ileal rezeksiyon sonrası, jejunumdaki izotonik içeriğin ve emilmeyen safra tuzlarının kolona geçmesi şiddetli diyareye neden olur.
- İleumun 1 m'den fazla bir kısmının çıkarılması, safra tuzları emilimini bozar. **Yağ emilimi de bozulur ve steatore** gelişir. Safra taşı oluşumu 3 kat yükselir.
- İnce bağırsak rezeksiyonu ile beraber gastrik asit hipersekresyonu gelişir. **Gastrik hipersekresyon geçicidir. Gastrik salgıların artışı** bağırsakların sıvı- elektrolit yükünü artırarak **diyareyi** şiddetlendirir.

KLİNİK EVRELER

1. Evre

- ✓ **Kalan bağırsak uzunluğu kolon yokken < 100 cm; kolon varken < 50-75 cm ise hayat boyu TPN gerekir.**
- ✓ Ameliyattan hemen sonra olan dönemdir. **Sıvı kayıpları en yüksek seviyede**dir. Sıvı elektrolit dengesi bozuklukları, mortalitenin en önemli nedenidir. Ortalama 3 hafta sürer.

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 sıktır.** Hastaların **% 30'unda osteomalazi** olur. **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 fazladır.**
- 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 mide, duodenum, pankreas, safra yolları ve tükürük bezi salgılarının hiperplazi yapıcı etkileri vardır. Aminoasitlerden **glutaminin** bağırsak mukozası üzerine trofik etkisi vardır.

Hormonal faktörler

- ➢ 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).

Referanslarımızı bir bütün olarak incelediğinizde yanlış tüm seçenekleri elediğimizi göreceksiniz.
*İshal/diyare, buna bağlı dehidratasyon
*D vitamini eksikliği ve emilim problemine bağlı hipokalsemi
*Nefrolitiazis (Crohn, tüm bağırsakları tutabilir. Bunu kısa bağırsak sendromunun simülasyonu gibi düşünebiliriz)

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 176

176.Aşağıdakilerden hangisinin kısa bağırsak sendromunun komplikasyonlarından biri olması en az olasıdır?

A) Dehidratasyon
B) Diyare
C) Nefrolitiyazis
D) Hiperglisemi
E) Hiperkalsemi

Doğru Cevap:E

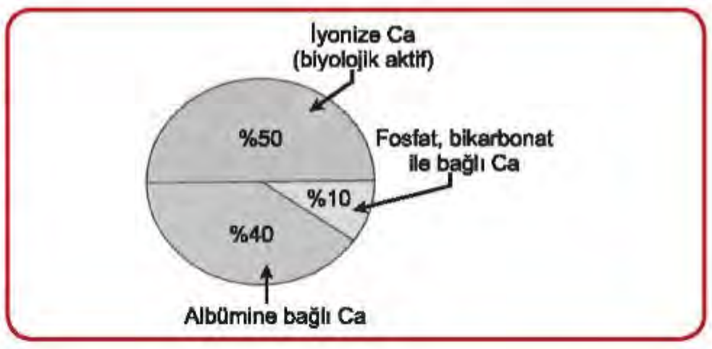
Kısa bağırsak sendromunun malabsorbsiyon yaptığı bilgisi aşikar. Dolayısı ile hipokalsemi bekliyoruz.

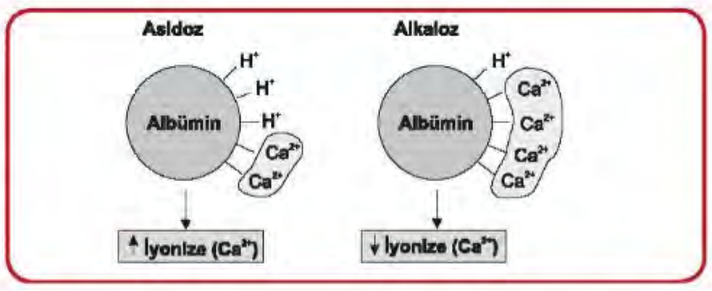
Referansımız direkt yanlış cevaba götürüyor bizi

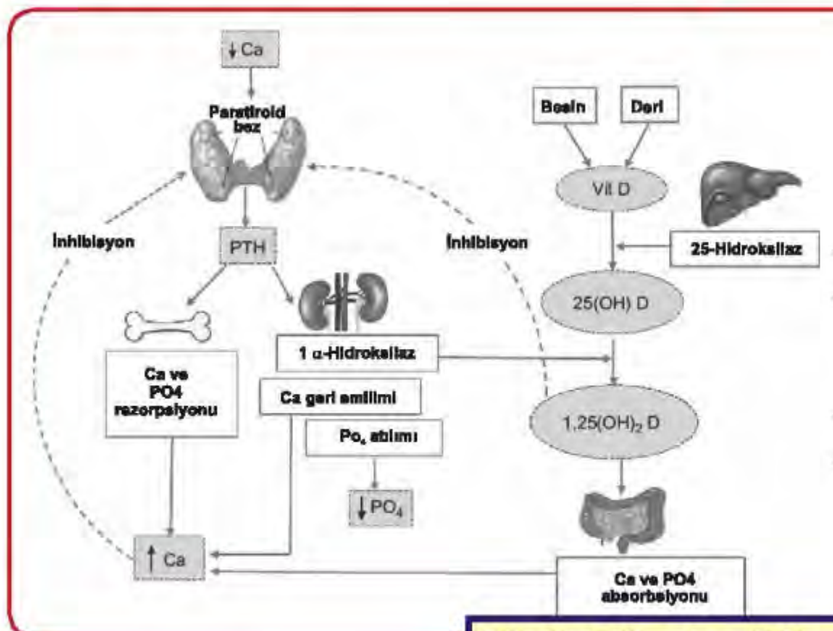
PARATİROİD HASTALIKLARI VE KALSİYUM METABOLİZMASI

KALSİYUM METABOLİZMASI

- Serum kalsiyumun normal aralığı **8.5-10.5** mg/dl'dir. Kalsiyumun yaklaşık **%50'si iyonize**, geri kalan kısmı başta **albümin** olmak üzere proteinlere bağlıdır (%40), bir kısmı da **fosfat, bikarbonat** gibi anyonlarla kompleks oluşturur (%10).
- Total serum kalsiyumu serum albuminin düzeyindeki değişikliklere bağlı olarak artabilir veya azalabilir. Ancak iyonize kalsiyum, albümin düzeyindeki değişikliklerden etkilenmez.
- **Düzeltilmiş kalsiyum = Ölçülen kalsiyum + 0.8 x (4 – hasta albumini)**
- İyonize kalsiyum düzeyi asit-baz düzeyindeki değişikliklere bağlı olarak artabilir veya azalabilir. Ancak total kalsiyum, asit-baz düzeyindeki değişikliklerden etkilenmez.







Kalsiyumun düşmesi ile uyarılan PTH'un etkileri: (Ca ↑, PO_4 ↓)

- ✓ Kemikten Ca ve PO_4 rezorpsiyonu
- ✓ Proksimal tübülde 1 alfa hidroksilaz aktivasyonu (kalsitriol-aktif vit D oluşumu) (Aktif vit D → GİS'ten Ca ve PO_4 emilimini ↑)
- ✓ Proksimal tübülde PO_4 geri emiliminin azalması
- ✓ Distal tübülde Ca geri emiliminin artması

Klinik Bilimler 176. soru
Dahiliye Ders Notu 3. Fasikül Sayfa 316

HİPOKALSEMİ

Hipokalsemi nedenleri

PTH ilişkili nedenler

- **Genetik sendromlar:** Di George sendromu, poliglandüler otoimmün sendom (PGO) tip 1
- **İyatrojenik:** Tiroidektomi sonrası, radyasyon hasarı
- **İnfiltratif:** Hemokromatozis, amiloidoz vb.
- **Hipomagnezemi** (PTH salınımı bozulur)

Hipomagnezemi sonuçları
- Hipokalemi
- Hipokalsemi

Vit D ilişkili nedenler

- Vitamin D eksikliği (yetersiz alım, malabsorpsiyon)
- 25-hidroksilasyon bozukluğu (karaciğer hastalıkları)
- 1-alfa hidroksilasyon bozukluğu (böbrek hastalıkları)

Ciddi akut hiperfosfatemi

- Tümör lizis sendromu, rabdomiyoliz vb.

Diğer nedenler

- Kemiklerde aşırı kalsiyum tutulması (osteoblastik malignansi/ prostat kanseri metastazı, aç kemik sendromu)
- Kemik rezorpsiyonunda azalma (bifosfonat tedavisi vb.)

Aç kemik sendromu

Şiddetli hiperparatiroidi nedeni ile paratiroidektomi yapılan hastada kemikte osteoblastik aktive hızla artar. Postoperatif dönemde kemik, kalsiyum ve fosforu hızla içine çeker (Ca ↓, PO4 ↓, PTH değişken).

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 177

177.Femoral kanaldan herniye olan herni kesesi ve içeriğinin aşağıdaki anatomik yapılardan hangisine direkt teması <u>en az olasıdır</u>?

A) İnguinal ligament
B) Lakunar ligament
C) Femoral ven
D) Pektineal ligament
E) İlioinguinal sinir

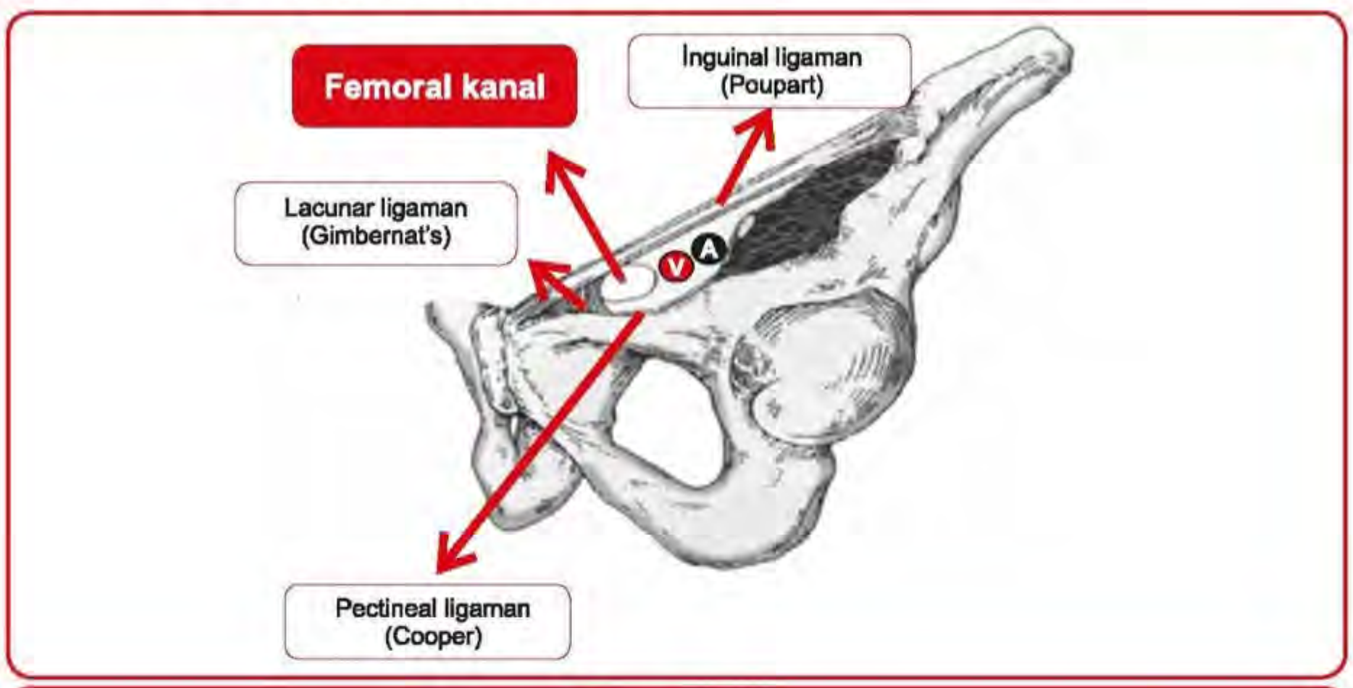
Doğru Cevap:E

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 177. soru
Genel Cerrahi Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 430

- Arka duvarda **Hesselbach üçgeni** bulunur. Üçgenin lateralini inferior epigastrik damarlar, inferiorunu inguinal ligaman ve superomedialini rektus kılıfının lateral kenarı oluşturur.
- **Femoral kanal:** Sınırları önde **iliopubik trakt,** posteriorda **Cooper ligamanı** (pektineal ligaman), lateralde **femoral ven** ve medialde **lakünar ligaman** oluşturur.



Femoral kanal

Femoral kanalın komşulukları	
Lateral	Femoral ven ve konnektif doku septumu
Posterior	Pektineal ligaman (Cooper)
Anterior	İliopubik trakt veya inguinal ligaman veya her ikisi
Medial	Transversus abdominis kası, aponörotik insersiyosu ve transvers fasya veya **lakünar ligaman**

- **İnternal oblik kas ve aponevrozu:** İnguinal kanalın üst sınırını oluşturur. İnternal oblik kas aponevrozunun mediyaldeki lifleri transversus abdominis aponevrozunun lifleri ile birleşerek **"conjoined tendon"u (birleşik tendon)** oluşturur. Conjoined tendon gerçekte insanların sadece %5-10'unda bulunur. **Kremaster kasların lifleri** internal oblik kas liflerinden oluşur; spermatik kordu sararak testiste tunica vaginalise tutunur.
- **İliopubik trakt:** Transvers fasya ve transversus abdominis aponevrozunun kalınlaşmış inferior kenarıdır. **İnguinal ligamanın derin kısmı** olarak düşünülebilir. Aynı zamanda **iç (derin) inguinal halka'nın da alt sınırını** oluşturur.
- **Cooper ligamanı (Pektineal ligaman):** Pubisin süperior ramusu boyunca uzanan **fasya ve periost tarafından** oluşturulur. Femoral kanalın posterior sınırıdır.
- **Transvers fasya:** Karın duvarı kaslarının altında bulunan bağ dokusu tabakasıdır. **Fıtık gelişmini önleyen en önemli tabakadır.**
- İnguinal kanalın içinden **erkeklerde vas deferens, testiküler ve kremasterik arterler, pampiniform pleksus venleri, sinirler (ilioinguinal, genitofemoral sinirin genital dalı ve sempatik sinirler)** ve prosesus vajinalis geçer.
- **Kadınlarda** ise inguinal kanalın içinden **round ligaman** geçer.
- Preperitonun içinde iki potansiyel boşluk vardır. Periton ve transvers fasyanın posterior laminası arasında **Bogros (preperitoneal) boşluğu** bulunur. Bu alan, preperitoneal yağ ve gözenekli doku içerir. Mesanenin üzerinde bulunan, preperitoneal boşluğun en mediyal bölgesi **Retzius boşluğu** olarak bilinir.

İLGİLİ NOTLAR

yanlış seçeneklerin 4 tanesini bir çırpıda görselimiz ile eliyoruz

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 177

177.Femoral kanaldan herniye olan herni kesesi ve içeriğinin aşağıdaki anatomik yapılardan hangisine direkt teması <u>en az olasıdır</u>?

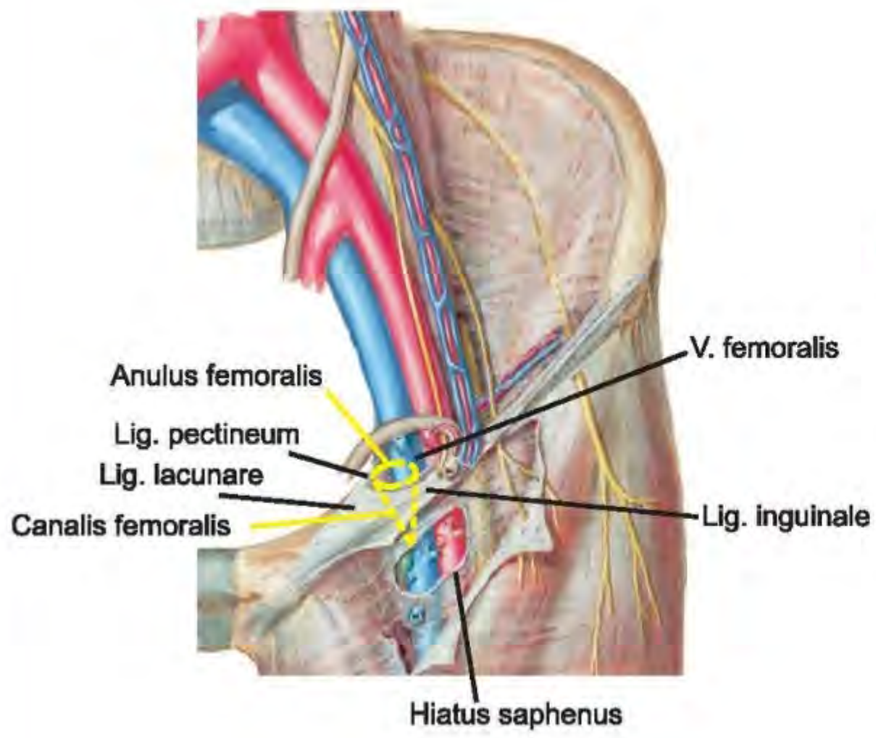
A) İnguinal ligament
B) Lakunar ligament
C) Femoral ven
D) Pektineal ligament
E) İlioinguinal sinir

Doğru Cevap:E

Klinik Bilimler 177. soru
Anatomi Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 100

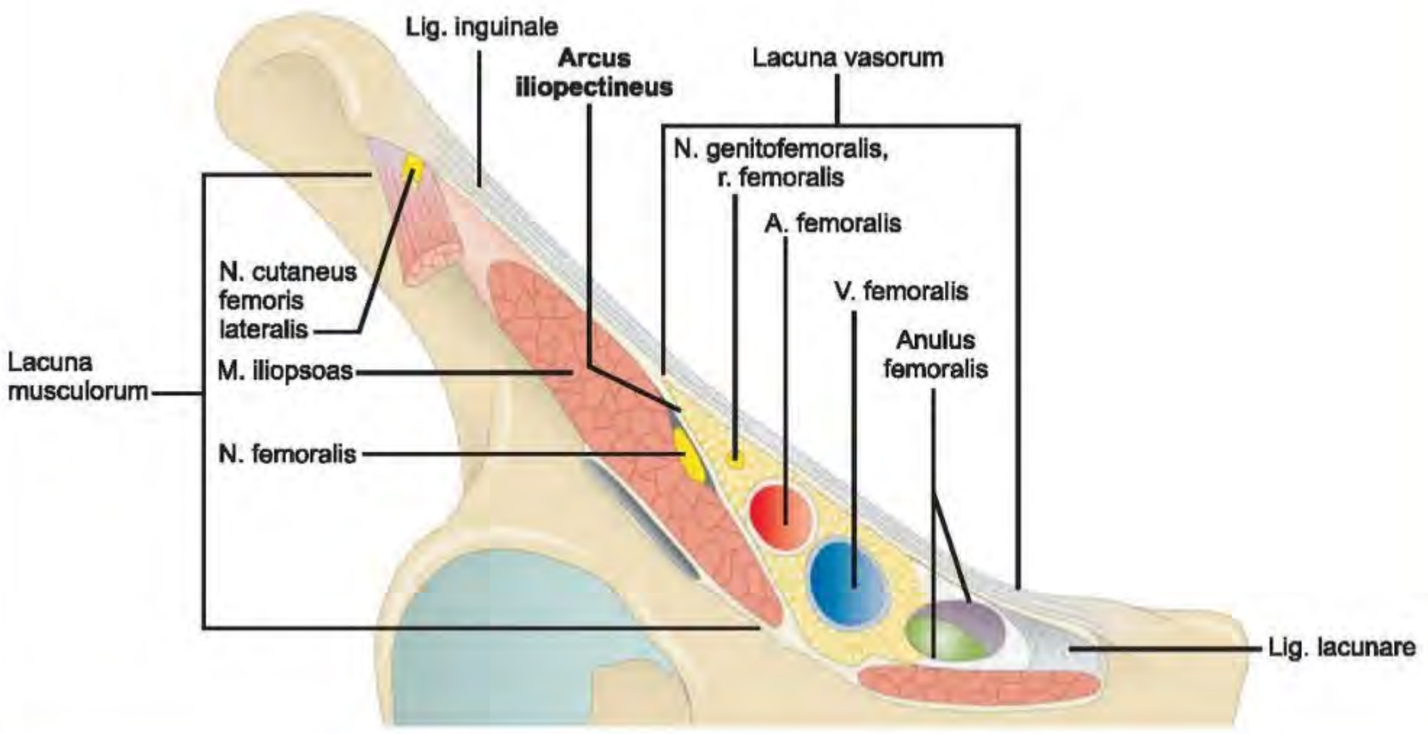
CANALIS FEMORALIS

- Femoral kılıf içinde, v. femoralis'in medialinde, yaklaşık 1.25 cm uzunluğunda bir kanaldır.
- Kanalın karın boşluğuna bakan proksimal ucuna **anulus femoralis** denir.
- İçinde lenf damarları ve anulus femoralis'e yakın bir tane derin inguinal lenf düğümü bulunur. Buna **Rosenmüller** ya da **Cloquet lenf düğümü** adı verilir.



Anulus femoralis'in sınırları

- Önde; **ligamentum inguinale**
- İçte; **ligamentum lacunare**
- Arkada; **m. pectineus** ve fasyası ile ligamentum pectineum
- Dışta; **v. femoralis**



Orijinal Soru: Klinik Bilimler 177

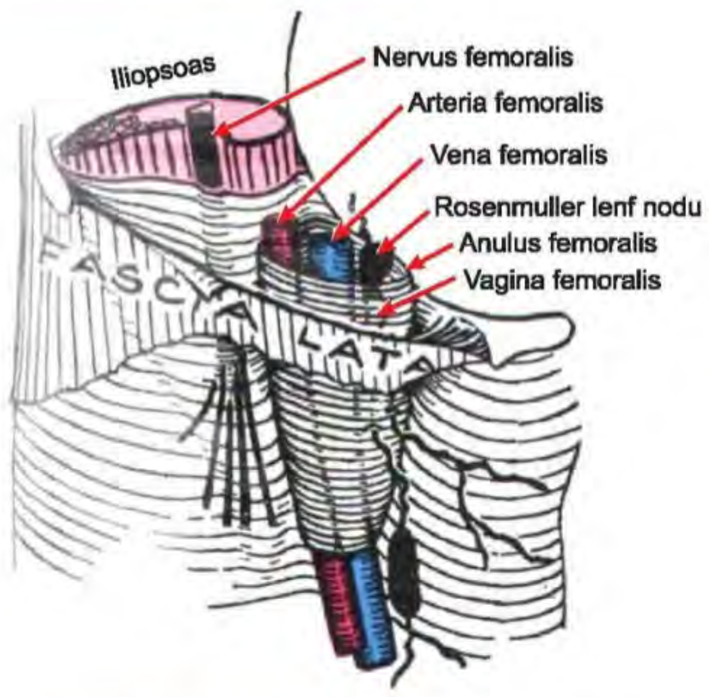
177.Femoral kanaldan herniye olan herni kesesi ve içeriğinin aşağıdaki anatomik yapılardan hangisine direkt teması <u>en az olasıdır</u>?

A) İnguinal ligament
B) Lakunar ligament
C) Femoral ven
D) Pektineal ligament
E) İlioinguinal sinir

Doğru Cevap:E

Klinik Bilimler 177. soru
Anatomi Ders Notu (M) 1. Fasikül Sayfa 087

CANALIS FEMORALIS



Vagina femoralis – femoral kılıf:

Femoral damarları saran kılıftır.

Bu kılıfın v. femoralis ve lig.lacunare arasında kalan potansiyel aralığına **canalis femoralis** denir.

Vagina femoralisi delenler:

- N.genitofemoralis ramus femoralis
- V.saphena magna

Anulus femoralis:

- **Canalis femoralisin** (vagina femoralis de denebilir) **karın boşluğuna bakan ağız kısmı.**
- Özellikle buraya yakın bölgede: **rosenmüller – clouqet lenf düğümü**
- Anulus femoralis'i destekleyen ve kapatan bölmeye **septum femorale** denir.

Anulus femoralis sınırları:

Ön: Lig. inguinale
Arka: M. pectineus ve lig.pectineum
Medial: Lig. lacunare
Lateral: V. femoralis

Anulus femoralis **kadınlarda** daha geniştir. Bu nedenle kadınlarda **femoral herniler** için daha risklidir.

İnguinal fıtıklar **ligamentum inguinale'nin üzerinde** yer alırlarken femoral fıtıklar **lig. inguinale'nin altında**dır.

CANALIS INGUINALIS



Yaklaşık 4cm uzunluğunda oblik seyrili bir pasajdır. Kadınlarda erkeklere göre daha küçüktür. Erkekte testisler 25 – 35. gebelik haftalarında bu kanalı geçerek **scrotuma** iner.

Ön duvar: M.obliquus externus abdominis **(1)** ve miktarda M. obliquus internus.

Üst duvar: M.obliquus internus abdominis + M.transversus abdominis **(2-3)**

Alt duvar: Lig. inguinale **(5)** ve az miktarda lig. lacunare

Arka duvar: Fascia transversalis **(4)** ve az miktarda tendo conjonctivus

Anulus inguinalis superficialis **m.obliquus externus abdominis** aponörozunda oluşur.
Anulus inguinalis profundus **fascia transversalis'te** bulunan açıklıktır.

Canalis inguinaliste bulunan yapılar

Erkek	Kadın
• Gubernaculum (lig. scroti) • Testis • Funiculus spermaticus ve içindekiler: ➢ A. testicularis ➢ Plexus testicularis ➢ Plexus pampiniformis ➢ Ductus deferens ➢ A. ductuli deferentis • Funiculus spermaticusu saran fascia spermatica • **N. genitofemoralis r. genitalis** • **N. ilioinguinalis**	• Lig. teres uteri • **N. genitofemoralis r. genitalis** • **N. ilioinguinalis**

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 178

178. Üç gün önce başlayan karın ağrısı şikâyetiyle başvuran 63 yaşındaki erkek hastanın fizik muayenesinde akut karın saptanıyor. Ayakta direkt karın grafisinde diyafragma altında serbest hava saptanan hasta acil ameliyata alınıyor. Ameliyatta prepilorik 5 mm çaplı perforasyon alanı tespit ediliyor. Hastaya primer onarım yapılıyor. Bağırsaklarda yaygın ödem olduğu görülüyor. Ameliyat sonrası 2. günde solunum sıkıntısı gelişen hastanın karnında distansiyon tespit ediliyor. Takiplerinde vücut sıcaklığının 37,5 °C, arteriyel kan basıncının 90/60 mmHg, nabzının 110/dakika ve kan gazında pO_2'sinin 91 mmHg olduğu görülüyor. Santral venöz basıncı 18 mmHg, lökositi 14.000/mm^3 ve hematokriti %42 olan hastanın son 8 saatte 60 mL idrar çıkardığı saptanıyor.
Bu hasta için <u>en olası</u> tanı aşağıdakilerden hangisidir?

A) Hemorajik şok
B) Kardiyojenik şok
C) Adult respiratuvar distres sendromu
D) Abdominal kompartman sendromu
E) Pulmoner tromboemboli

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

ABDOMİNAL KOMPARTMAN SENDROMU

- **İntraabdominal basıncın ileri düzeyde artışına bağlı** olarak gelişir.
- Normal intraabdominal basınç, ortalama vücut yapısındaki bireyde, supin pozisyonda 5-10 mmHg kadardır. Ölçümler, boş mesane içine 25-100 mL serum fizyolojik verilerek ekspiryum sonunda yapılır; 11 mmHg üzerindeki basınçlar anormaldir ve derecelerine göre 1'den 4'e kadar evrelenir.
- **Schwartz bilgisi:** Karın içi hipertansiyon 20 mmHg'den daha yüksek bir basınçtır. Abdominal kompartman sendromu 25-30 mmHg'den yüksek karın içi basınç ve bozulmuş solunum, oligüri veya anüri, intrakraniyal basıncın artması gibi durumlardan en az birinin de olmasını gerektirir.
- **Sabiston bilgisi: Normal intraabdominal basınç <8 mm Hg'dir.** Abdominal kompartman sendromu, karın içi basıncın **12 mm Hg veya üzerinde olması ve beraberinde hipotansiyon, oligüri veya solunum yetmezliği** gibi ilişkili organ disfonksiyonunun bulunmasıdır.

NEDENLER

- **Primer abdominal kompartman sendromu,** karın içi patolojilerin (künt veya penetran karın travması, kanama, abdominal aort anevrizma rüptürü, bağırsak tıkanıklığı, retroperitoneal hematom) sonucunda gelişir.
- **Sekonder abdominal kompartman sendromu,** abdominal yaralanma olmadan gelişir ve şiddetli yanık yaralanması, çok sayıda ekstremite kırığı ve / veya septik şoku olan hastalarda gözlenir.

BULGULARI

- Abdominal kompartman sendromu bulguları; ilerleyici abdominal distansiyon, diyafram elevasyonu ve intratorasik basınç artışı, havayolu basınçlarında artış (mekanik ventilatörde), solunum yetmezliği, oligüri, anüri, böbrek yetmezliği, juguler venlerde dönüşün bozulması ve intrakraniyal hipertansiyon, ekstremitelerde ve iç organlarda iskemi, santral ven basıncında artış ve kalp debisinde düşmedir.

Karın içi basınç artışına bağlı değişiklikler	
Azalanlar	**Artanlar**
• Kardiyak output • Ventriküler diyastol sonu hacmi • Atım hacmi • Santral venöz dönüş • Visseral kan akımı • Renal kan akımı • Glomerüler filtrasyon • Akciğer kompliansı	• Kalp hızı • Pulmoner damar köşe basıncı • Hava yolu basıncı • Zirve inspiratuar basınç • Santral venöz basınç • İntraplevral basınç • Sistemik vasküler direnç • İntrakranial basınç

- Bunların nedeni diyafram elevasyonu ve venöz sistem üzerinde artan basınç nedeni ile vena kava ve renal venlerdeki dönüşün bozulmasıdır.
- **Evre 1 ve 2 abdominal hipertansiyon**, övolemik durumun korunması adına hemen her zaman nazogastrik sonda ve laksatif/lavmanlar yardımıyla bağırsak dekompresyonun sağlanması, enteral alımın kesilmesi, asit varlığında parasentez uygulanmasıyla karın duvarı relaksasyonu ve hipotonik intravenöz sıvıların uygulanması şeklindeki medikal girişimlerle tedavi edilir. Evre 3 ve 4 vakalar, ağır hipertansiyon ve organ disfonksiyonu agresif medikal tedaviye hızla yanıt vermediğinde, çoğu zaman laparotomi ile cerrahi dekompresyon ve açık karın uygulaması gerektirir.
- **Karın içi basınç mesaneye konan bir Foley sonda ile ölçülür.**

Klinik Bilimler 178. soru
Genel Cerrahi Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 449

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 179

179.I. Safra taşlarının tanısında, görüntülemede ilk tercih bilgisayarlı tomografidir.
II. Hemolitik hastalıklarda siyah pigment taşları görülür.
III. Akut kolesistit McBurney noktasında belirgin ağrı ile karakterizedir.

Safra kesesi ve safra yolları hastalıklarıyla ilgili yukarıdaki ifadelerden hangileri doğrudur?

A) Yalnız I
B) I ve III
C) Yalnız II
D) II ve III
E) I, II ve III

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.)

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 azalır.** İnflamatuvar hastalıklarda ise, **lökositoz** görülür.

DİREKT GRAFİ

Klinik Bilimler 179. soru
Genel Cerrahi Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 368

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.**

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.**

PERKÜTAN TRANSHEPATİK KOLANJİYOGRAFİ (PTK)

- Mekanik biliyer kanal obstrüksiyonu ile intrahepatik kolestaz ayrımını sağlar.
- İntrahepatik kanallardan birinin içine **radyopoak madde** verilir.

İLGİLİ NOTLAR

İlk tercih, BT değil; USG

Bulgu McBurney (apandisit) değil; Murphy

1 ve 3. öncülleri elediğimizde sadece 2. öncül doğru kalıyor.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 179

179.I. Safra taşlarının tanısında, görüntülemede ilk tercih bilgisayarlı tomografidir.
II. Hemolitik hastalıklarda siyah pigment taşları görülür.
III. Akut kolesistit McBurney noktasında belirgin ağrı ile karakterizedir.

Safra kesesi ve safra yolları hastalıklarıyla ilgili yukarıdaki ifadelerden hangileri doğrudur?

A) Yalnız I
B) I ve III
C) Yalnız II
D) II ve III
E) I, II ve III

Doğru Cevap:C

İlk tercih, BT değil; USG

Bulgu McBurney (apandisit) değil; Murphy

1 ve 3. öncülleri elediğimizde sadece 2. öncül doğru kalıyor.

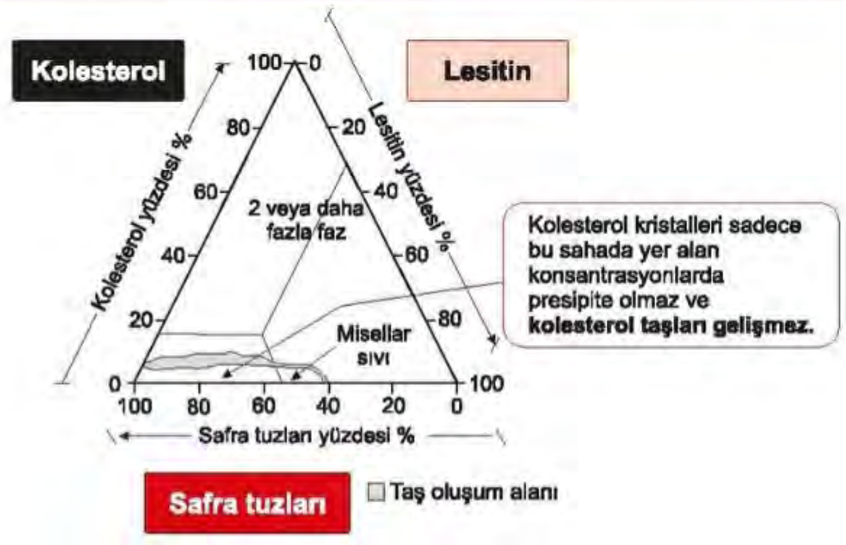
Klinik Bilimler 179. soru
Genel Cerrahi Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 371

- Otopsi raporlarına göre prevalansı %11-36 kadardır. **Kırk yaşın üzerindeki 5 kadından birinde safra taşı vardır.** Ailesinde kolelitiyazis bulunan kişilerde safra taşı gelişme olasılığı 2 kat artmıştır.
- Safra taşı gelişmesi ile ilişkili görülen faktörler tabloda gösterilmiştir.

Safra taşı gelişmesi risk faktörleri

• Obezite, hızlı kilo kaybı	• Gastrik cerrahi
• Kadın cinsiyet, hamilelik	• Herediter sferositoz, orak hücreli anemi, talasemi
• Beslenme faktörleri	• Aile öyküsü (birinci derece akrabalar)
• HDL dışı hiperlipidemi	• Yaş
• Crohn hastalığı	• Etnik köken
• Terminal ileum rezeksiyonu	• İlaçlar (somatostatin, postmenopozal östrojen)

- Oluşma şekline göre 3 tip safra taşı vardır; kolesterol taşları, Ca-bilirubinat taşları, saf bilirubin (pigment) taşları



Safra taşı oluşumu

PATOGENEZ

- Safra kesesi taş oluşumu çoğunlukla dört ana faktör ile açıklanır: salgılanan safranın süpersatürasyonu, safra kesesindeki safranın konsantrasyonunun artması, kristal nükleasyon ve safra kesesi dismotilitesi

Safra Bileşimindeki Anormallikler

- ✓ Karaciğer hastalığı, diyabet, şişmanlık, hamilelik, hiperkolesterolemi gibi olaylarda safra tuzları, fosfolipidler ve kolesterol arasındaki dengeli oran bozulur ve **kolesterol taşı** oluşur.
- ✓ **Hemolitik durumlarda** artan bilirubin seviyesine bağlı olarak, safra bilirubin konsantrasyonu da artar ve fazla bilirubin çöker ve taş oluşur.
- ✓ Klofibrat ve benzeri ilaçlar da yüksek kan lipit seviyelerini düşürürken safra kolesterol seviyesini yükseltir ve taş oluşumuna neden olur.
- ✓ **Terminal ileum rezeksiyonu** ve terminal ileum patolojileri sonucu safra tuzları emilemez ve safra içerikleri arasındaki denge bozulup taş oluşumuna zemin hazırlanır.
- ✓ Safra taşlarının çoğu kolesterol taşıdır. Mikst taşların bile % 50'si kolesteroldür. Bu nedenle safra taşlarının çoğu radyolusenttir.
- ✓ Ancak **% 10-15'i direkt filmde görülür** ve bunlar da Ca-bilirubinat taşıdır.

SAFRA KESESİ TAŞLARINDA KLİNİK

- Kolelitiyazisin semptomu biliyer koliktir. Hastaların çoğu **asemptomatiktir**. Hafif bir distansiyon, dispepsi, gaz, sağ üst kadranda huzursuzluk hissi olabilir. Taşlar sistik kanalı tıkarsa şiddetli ağrılar görülür. Beş-10 yıl içinde çeşitli komplikasyonlar ortaya çıkabilir.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 179

179.I. Safra taşlarının tanısında, görüntülemede ilk tercih bilgisayarlı tomografidir.
II. Hemolitik hastalıklarda siyah pigment taşları görülür.
III. Akut kolesistit McBurney noktasında belirgin ağrı ile karakterizedir.

Safra kesesi ve safra yolları hastalıklarıyla ilgili yukarıdaki ifadelerden hangileri doğrudur?

A) Yalnız I
B) I ve III
C) Yalnız II
D) II ve III
E) I, II ve III

Doğru Cevap:C

İlk tercih, BT değil; USG

Bulgu McBurney (apandisit) değil; Murphy

1 ve 3. öncülleri elediğimizde sadece 2. öncül doğru kalıyor.

- ✓ **Jeneralize enfeksiyonlar** (özellikle solunum yolu enfeksiyonları)
- ✓ **Fibrozis** özellikle yaşlılardaki akut apandisiten sorumludur. Nedeni, dolaşım bozukluğudur.
- ✓ Diğer nedenler (% 10)...
- ✓ **Yenidoğanda akut apandisit görülürse** kistik fibrozis, aganglionik megakolon, neonatal nekrotizan enterokolit gibi nedenler akla gelir.

BAKTERİYOLOJİ

- Multibakteriyeldir. En sık sırasıyla B. fragilis ve E. coli görülür. **Escherichia coli** en sık **aerobik** ve **Bacteroides fragilis** en sık **anaerobik** bakteridir.

AKUT APANDİSİTİN FAZLARI

Klinik Bilimler 179. soru
Genel Cerrahi Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 307

Somatik Faz

- ✓ İnflamasyon apendiks vermiformisi aşmıştır. **Seröz ve çevre dokular da enfektedir.** Pariyetal peritonun enfeksiyonu ile **iyi lokalize edilebilen, keskin ağrı** ortaya çıkar. Ağrı çoğunlukla **McBurney noktasın**dadır. Fakat, apendiksin lokalizasyonuna göre ağrı yeri değişebilir.

KLİNİK BELİRTİLER

- **Anokreksi, bulantı, kusma ve ateş** görülür. Bölgesel inflamasyon ayrıca **ileus, diyare, ince bağırsak tıkanıklığı ve hematüriye** neden olur.

Karın Ağrısı

- ✓ **Visseral fazda** ağrı künt ve umbilikus etrafındadır. Ortalama 4-6 saat (1-12 saat) sonra ağrı lokalize olur ve şiddetlenir. Bu durum, **somatik faz** başlangıcını gösterir. Ağrı sağ alt kadrana lokalize olur.

Anoreksi (İştahsızlık)

- ✓ Hastaların % 90-95'inde vardır, ama pek dikkat çekmez. Ağrıdan önce ortaya çıkar. **İlk saptanan belirtidir.**

Bulantı, Kusma

- ✓ Hastaların % 75'inde vardır. Kusma şiddetli değildir (şiddetli kusma varsa, başka nedenler düşünülür). **Kusma ağrıdan sonra ortaya çıkar. Eğer önce kusma, sonra ağrı olmuşsa, genellikle bu akut apandisit değildir.** Kusma nedeni, periton irritasyonudur. Mide içeriği kusulur.

BULGULAR

Ateş

- ✓ Orta derecede ateş görülür. Genellikle 38 derecenin üzerine çıkmaz. **Eğer 39 dereceden yüksek ateş varsa, bir komplikasyon ortaya çıkmış demektir.**

Taşikardi

- ✓ Hafif taşikardi vardır, 120-140/dakikalık aşırı bir taşikardi varsa, yine komplikasyon lehinedir.

AKUT APANDİSİTTE FİZİK MUAYENE BULGULARI

Defans (İstemsiz Kas Direnci)

- ✓ **İstemsiz defans en değerli** periton iritasyon bulgusudur.

Rovsing Belirtisi

- ✓ **Sol alt kadrana basıldığında** inen kolondaki gaz yukarı doğru elle karın üzerinden itilince, **sağ alt kadranda ağrı ortaya çıkması**dır.

Obturator Testi

- ✓ Obturator bulgusu, apendiks pelvise dönük olanlarda görülür. Sağ uyluğa fleksiyon ve iç rotasyon yaptırılır. Ağrı varsa pozitiftir.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 179

179.I. Safra taşlarının tanısında, görüntülemede ilk tercih bilgisayarlı tomografidir.
II. Hemolitik hastalıklarda siyah pigment taşları görülür.
III. Akut kolesistit McBurney noktasında belirgin ağrı ile karakterizedir.

Safra kesesi ve safra yolları hastalıklarıyla ilgili yukarıdaki ifadelerden hangileri doğrudur?

A) Yalnız I
B) I ve III
C) Yalnız II
D) II ve III
E) I, II ve III

Doğru Cevap:C

SAFRA KESESİ VE SAFRA YOLLARI HASTALIKLARI

KOLELİTİAZİS

☑ **Genel bilgiler ve patofizyoloji**

- Safra taşlarının **%90'ı kolesterol** taşları, %10'u pigment taşlarıdır (kalsiyum bilirubinat). Gerçekte taşların çoğu **miksttir**, ancak ağırlıklı komponente göre isimlendirilir.
- Safra; mukus, glikoprotein ve bakterilerin katkısıyla **nükleasyon** ve **kristalizasyona** uğrar. Safra kesesi **hipomotilitesi** bu süreci kolaylaştırır ve kristalize olan safrada önce **çamur** daha sonra **taşlaşma** gelişir.
- Kolesterol taşlarının %10-15'i, pigment taşlarının %50'si radyoopakdır ve direkt grafide görülebilir.
- **Kolesterol taşı** oluşumunda en önemli faktör safrada **kolesterol miktarının artmasıdır.**
  - ✓ Biliyer kolesterol salgısını arttıran durumlar: **Östrojen, obezite, fibrat kullanımı**

Klinik Bilimler 179. soru
Dahiliye Ders Notu 3. Fasikül Sayfa 464

- **Pigment taşları** siyah veya kahverengi olabilir.
  - ✓ Siyah pigment taşları **indirekt bilirubinin arttığı** durumlarda (hemoliz, hipersplenizm, inefektif eritropoez) görülür.
  - ✓ Kahverengi pigment taşları ise **kronik staz ve enfeksiyona** bağlıdır. Primer safra kanalı taşları bu yüzden sıklıkla kahverengi pigment taşlarıdır.

☑ **Klinik**

- En özgün semptom **biliyer kolik**tir. Özellikle yemek sonrası interskapular alana ve sağ skapulaya yayılan şiddetli ağrı, bulantı ve kusma ile karakterizedir.
- Safra kanalında tıkanma olursa sarılık ve bilirubin yüksekliği görülebilir. Aksi halde kolestaz bulgusu **beklenmez**.

Klinik Bilimler 179. soru
Dahiliye Ders Notu 3. Fasikül Sayfa 464

...tıkanma ikteri yapabilir, bu durum **Mirizzi**

...**anjit** akla gelmelidir.

☑ **Tanı**

- Abdominal USG seçilecek **ilk** ve **en iyi metot**tur.

☑ **Tedavi**

- Semptomatik vakalar, > **3 cm'den büyük taşlar** ve **porselen kese** varlığında profilaktik cerrahi tedavi uygulanır. (**laparoskopik kolesistektomi**)
- **Litotripsi** cerrahi uygulanamayan vakalarda tercih edilebilir.

Klinik Bilimler 179. soru
Dahiliye Ders Notu 3. Fasikül Sayfa 464

AKUT KOLESİSTİT

☑ **Tanım**

- Akut kolesistit vakalarının **%90'ı taşa bağlı**dır.
  - ✓ Sistik kanalın taş ile obstrüksiyonu ve sekonder enfeksiyon sonucunda oluşur. En sık etken **E. coli**'dir.
- Bazen vaskülit, iskemi, safra kesesinin direkt enfeksiyonu sebebi ile **taşsız kolesistit** olabilir. **Diyabet** taşsız kolesistit riskini artırır.

☑ **Klinik**

- Sağ üst kadran ağrısı, bulantı ve kusma ile birlikte enfeksiyon belirtileri görülebilir.
- Derin inspiryumda palpasyon ile ağrının artması ve inspiryumun kesilmesi **(Murphy işareti) en değerli** FM bulgusudur.
- Laboratuvar bulgularında lökositoz, akut faz reaktanlarında artış, hafif bilirubin ve ALP yüksekliği olabilir.
- Akut kolesistit atağı komplike olmayan vakalarda **1-2 gün** içerisinde geriler.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 180

180.Aşağıdakilerden hangisinin akut pankreatit etiyolojisinde yer alması <u>en az olasıdır</u>?

A) Alkol
B) ERCP (Endoskopik retrograd kolanjiyopankreatografi)
C) Hipertrigliseridemi
D) Östrojen replasman tedavisi
E) Hipokalsemi

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.)

PANKREATİT

- **Pankreatit, pankreasın inflamasyonu** olup **hafif ödemden, hemorajik** nekroza kadar farklı patolojik ve klinik tablolar ile seyredebileceği gibi, fibrozis ve kalıcı ekzokrin ve endokrin fonksiyon bozukluğu ile de sonlanabilir.
- Temel olarak **akut** ve **kronik** olmak üzere iki grupta incelenir.
- Akut pankreatitte primer nedenin tedavisi ile morfolojik değişiklikler normale dönerken, kronik pankreatitte tekrarlayan ataklar ve inflamasyonla kalıcı ve ilerleyici doku hasarı oluşmaktadır.

Klinik Bilimler 180. soru
Genel Cerrahi Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 386

AKUT PANKREATİT

ETİYOLOJİ

- Tüm pankreatitlerin **% 75-80'i biliyer ve alkolik pankreatittir.**
- Akut pankreatitin Türkiye'de ve Amerika'da **en sık nedeni safra taşlarına** bağlı pankreatittir.
- Pediatrik hastalarda **künt karın travması** ve **sistemik hastalıklar** pankreatite yol açan en yaygın iki durumdur.

Pankreatit etiyolojisi

Klinik Bilimler 180. soru
Genel Cerrahi Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 386

	tik duktal obstrüksiyon lazm (%1-2) reas divisum Ampüller ve duodenal lezyonlar **Enfeksiyonlar** (Kabakulak, Coxackie, Mycoplasma pneumoniae, Ascaris, Clonorchis) **İlaçlar** (Tiyazid, furosemid, azatiyoprin, 6-merkaptopürin, metil dopa, sülfonamidler, tetrasiklin, pentamidin, nitrofurantoin, dideoksinosin, valproik asit, asetilkolinesteraz inhibitörleri, propofol, metronidazol, eritromisin, 5-ASA, sulfasalazin, asetaminofen, antiretroviral ajanlar) **Akrep zehiri** İdiyopatik
Hiperkalsemi Hiperlipidemi (tip 1, 2 ve tip 5 hiperlipoproteinemi) Herediter Eksternal travma Cerrahi İskemi Hipoperfüzyon Ateroemboli Vaskülit	

Safra Taşları

✓ **En sık nedendir.** Akut pankreatitin **%40'ı biliyer pankreatittir.** Genellikle 50-70 yaş arası **kadınlarda** görülür.

Alkol

✓ **Fazla alkol tüketimi** (>100 g/gün, en az 5 sene) 2. sık nedendir. Vakaların %30'undan sorumludur. Genellikle 30-45 yaş arası **erkeklerde görülür**.

✓ Alkol kullananların %5-10 kadarında akut pankreatit gelişir.

✓ **Sigara içenlerde** alkol ilişkili pankreatit riski 4.9 kat yüksektir.

✓ Alkol pankreasda pek çok yıkıcı etkiye sahiptir. **Alkol nükleer faktör kappa B (NF-κB) gibi proinflamatuvar yolakları tetikler.** NF-κB de **TNF-α ve IL-1 yapımını uyarır.**

✓ **Alkol, kaspazların** ekspresyonunu ve aktivitesini değiştirir. Kaspazlar **apoptozisi** yöneten proteazlardır. Ayrıca alkol pankreas perfüzyonunu azaltır. **Oddi spazmına yol açar.** Pankreas kanallarında proteinlerin çökelmesine yol açarak kanalları tıkar.

✓ **Lizozomlardaki katepsin B ve zimojen granüllerdeki tripsinojen** pankreatit oluşturan uyaranlardır. Aktive edilmiş tripsin kolokalize organellerin sızıntısını başlatarak, katepsin B'yi sitozol içine serbest bırakır. Ardından **sitozolik katepsin B apoptozise veya nekroza neden olur ve asiner hücre ölümüne** yol açar.

İLGİLİ NOTLAR

Hipokalsemi değil, hiperkalsemi akut pankreatit yapar.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 180

180.Aşağıdakilerden hangisinin akut pankreatit etiyolojisinde yer alması <u>en az olasıdır</u>?

A) Alkol
B) ERCP (Endoskopik retrograd kolanjiyopankreatografi)
C) Hipertrigliseridemi
D) Östrojen replasman tedavisi
E) Hipokalsemi

Doğru Cevap:E

Hipokalsemi değil, hiperkalsemi akut pankreatit yapar.

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 lezyonları kistik fibrozis, akut ve kronik pankreatit ve karsinomdur.

KONJENİTAL ANOMALİLERİ

- **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.

Klinik Bilimler 180. soru
Patoloji Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 229

- **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.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 180

180.Aşağıdakilerden hangisinin akut pankreatit etiyolojisinde yer alması <u>en az olasıdır</u>?

A) Alkol
B) ERCP (Endoskopik retrograd kolanjiyopankreatografi)
C) Hipertrigliseridemi
D) Östrojen replasman tedavisi
E) Hipokalsemi

Doğru Cevap:E

Hipokalsemi değil, hiperkalsemi akut pankreatit yapar.

☑ **Tedavi**

- Alt GİS kanamaları genellikle masif değildir.
- Acil yaklaşım basamaklarını takiben hasta izleme alınır ve elektif şartlarda **kolonoskopi** ile etiyolojiye yönelik araştırılır. Kolonoskopide saptanan vasküler lezyonlara endoskopik tedavi metotları uygulanır.
- **Masif kanaması** devam eden hastalarda **anjiyografi** yapılarak radyolojik tedavi yöntemleri uygulanır.
- Kontrol altına alınamayan şiddetli kanamalarda **cerrahi** tedavi uygulanır.

☑ **Odak belirsiz GİS kanaması**

- Üst ve alt endoskopiye rağmen kanama odağı belirlenemeyen GİS kanamalarına **odak belirsiz (obscure)** kanama denir.
- Odak belirsiz kanamalarda en sık neden **ince bağırsak kanamasıdır**. Bunun da en sık nedeni **anjiyodisplazi**dir.
- Bu hastaların değerlendirilmesi için aktif kanama sırasında **anjiyografi**, aktif kanama yoksa **kapsül endoskopi** öncelikle önerilir.
- Yine kanama odağı bulunamayan hastalarda enteroskopi teknikleri (çift-balon, tek balon, spiral), BT enterografi, MR enterografi, anjiyografi gibi ileri araştırma ve görüntüleme yöntemleri uygulanır.
- Tüm araştırmalara rağmen odak tespit edilemeyen ve kanamanın devam ettiği hastalarda **intraoperatif endoskopi** uygulanır.

PANKREAS HASTALIKLARI

AKUT PANKREATİT

☑ **Etiyoloji**

- Coğrafi olarak değişmekle beraber en sık nedeni **safra taşı ve alkoldür.**
- **Safra taşı** koledoktan geçişi sırasında pankreatik kanalı tıkayarak pankreas sekresyonuna engel oluşturur ve

Klinik Bilimler 180. soru
Dahiliye Ders Notu 3. Fasikül Sayfa 457

Akut pankreatit yapan nedenler

Sık nedenler	Nadir nedenler
- Safra taşları (Mikrolitiyazis dahil) - Alkol (Akut ve kronik alkolizm) - Hipertrigliseridemi - Endoskopik retrograt kolanjiyografi (ERCP) - İlaçlar (Azatiopürin, 6-merkaptopürin, sülfonamidler, östrojen, tetrasiklin, valproik asit, HIV ilaçları, 5-aminosalisilik asit, GLP1 analogları, DPP4 inhibitörleri) - Postoperatif, Travma	- Vasküler nedenler ve vaskülitler - Konnektif doku hastalıkları - Pankreas kanseri - Hiperkalsemi - Periampüller divertikül - Pankreas divisium - Herediter pankreatit, Kistik fibrosis - İnfeksiyonlar - Otoimmünite

☑ **Patogenez:**

- Normalde pankreas enzimleri **inaktif salınır**. Duodenuma gelince aktifleşir.
- Pankreatik enzimler, bir nedenle **pankreas içinde aktifleşirse akut pankreatit** oluşur.
- Sonuçta pankreasta **otosindirim** başlar, **inflamatuvar lokal veya sistemik hasarlar (SIRS, ARDS vb)** gelişir.

☑ **Klinik**

- Karın ağrısı **en belirgin** semptomdur. **Kuşak tarzındadır, öne doğru eğilince** ve açlıkla **azalır**. Sırtüstü yatma, yemek yeme, kusma ve alkol ağrıyı artırır.
- Pankreatitin şiddetine bağlı olarak fizik muayenede karında yaygın hassasiyet, defans, distansiyon, ateş, taşikardi ve hipotansiyon görülebilir.
- Pankreatit safra taşına bağlıysa sarılık ve eşlik eden kolanjite ait belirtiler görülebilir.
- Hemorajik pankreatitte; **Grey Turner** (lomber bölgelerde) ve **Cullen işareti** (göbek etrafında) olarak tanımlanan hematoma sekonder mavi-mor lekeler görülebilir.
- Klinik seyirde en önemli parametre **organ yetmezliğidir**. Organ yetmezliği; ilk 10 gün içerisinde genellikle **SIRS**'a (sistemik inflamatuar yanıt sendromu) bağlı iken, 10 günden sonra **enfeksiyonlara** bağlıdır.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 181

181. İlk kez akut anterior miyokard enfarktüsü geçiren bir hastaya trombolitik tedavi uygulanmış olup koroner yoğun bakım ünitesinde gözlem altında tutuluyor. Tanı konulduktan 24 saat sonra hastada tekrarlayıcı anjina ile ani hemodinamik bozukluk ve kardiyojenik şok tablosu ortaya çıkıyor. Fizik muayenede sternum sol kenarı boyunca şiddetli pansistolik üfürüm duyulan ve akciğer grafisinde pulmoner vaskülaritede artış saptanan olgunun elektrokardiyografisinde geçici atriyoventriküler ileti defekti saptanıyor.
Bu olgudaki <u>en olası</u> komplikasyon aşağıdakilerden hangisidir?

A) Sol ventrikül anevrizması
B) Ventriküler septal defekt
C) Triküspit yetmezliği
D) Ventrikül serbest duvar rüptürü
E) Pulmoner emboli

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.)

- ✓ **Statin tedavisi:**
  - ➢ Akut miyokart infarktüsü hastalarına özellikle ilk 24 saatte, **kolesterol düzeyleri ne olursa olsun** 80 mg atorvastatin veya 40 mg rosuvastatin tedavisi başlanmalıdır. Bu tedavi antioksidan etkisi ile (pleotropik etki) endotel fonksiyonunu düzeltir.
- ✓ **GP IIb/IIIa inhibitörleri (abciximab, tirofiban):** Primer PCI esnasında koroner damarda yeterli kan akışı sağlanamayan hastalarda kullanılabilir.

Akut miyokart infarktüsünde, ilk verilecek ilaç aspirindir.

Akut miyokart infarktüsünde mortaliteyi azaltan tedaviler

- Aspirin
- Trombolitik tedavi
- $P2Y_{12}$ inhibitörleri
- ACE inhibitörleri, ARB
- Beta blokörler
- Erken antilipidemik tedavi
- Perkütan koroner girişim
- Aldosteron antagonistleri

- ☑ **Aritmi tedavisi:** Miyokart infarktüsünde profilaktik antiaritmik önerilmez. Aritmi varlığında lidokain, prokainamid ve amiadoron kullanılabilir.
- ☑ **Ciddi iletim bozukluklarının tedavisi:** Önce atropinle tedavi edilmeli yanıt vermemesi durumunda geçici pacemaker takılmalıdır. Akut MI sonrası 5 günde hala düzelmezse kalıcı pacemaker takılmalıdır.
- ☑ **Sağ ventrikül infarktüsünde tedavi:**
  - Sağ MI en sık **inferior MI** ile birlikte görülür.
  - Klinikte hipotansiyon, bradikardi ve sağ kalp yetmezliği bulguları vardır. Kussmaul belirtisi gözlenir.
  - Sol kalp ve akciğer muayenesi normaldir.
  - EKG'de **V3R** ve **V4R'de ST** yükselmesi görülür.
  - Tedavide, **izotonik sıvı** ile kan basıncı yükseltilir.
  - **Vazodilatör (nitrat)** ilaçlar kontrendikedir. Morfin ve diüretiklerden kaçınılmalıdır.
- ☑ **Akut Miyokart İnfarktüsü'nün Komplikasyonları:** Mİ'da komplikasyonlar erken ve geç olmak üzere 2'ye ayrılır. Erken komplikasyonlar, aritmilerdir. **En sık görülen aritmi ventriküler ekstrasistol**dür. **En sık ölüm**e neden olan aritmi, **ventriküler fibrilasyon**dur.

AMİ'nün mekanik komplikasyonları (4-10. günlerde görülür)

Patoloji	İlişkili koroner damar	Klinik	Eşlik eden bulgu	Tanı	Tedavi
			Ciddi durum, akut sağ kalp		
Septum rüptürü	Hem inferior hem de anterior MI da	Mezokardiyak odakta pansistolik üfürüm	Sağ kalp yetmezliği bulgusu, venöz dolgunluk, asit, ödem, hepatomegali	EKO	Cerrahi
	Özellikle inferior				
Papiller kas rüptürü	MI' da (PM papiiler kas sadece RCA'dan kanlanır)	Yeni başlayan erken sistolik üfürüm, apekste	Akciğer ödemi bulguları	EKO	Cerrahi
Sol ventrikül anevrizması	En sık anterior MI' da	Apeks ve anterior duvarda sıktır. 2 haftadan daha uzun süren STyüksekliği	Aritmi, emboli, kalp yetmezliği	EKO (yetersizse kardiyak MR)	Cerrahi
Psödoanevrizma: İnkomplet duvar rüptürüne bağlı gelişir. Yırtık bölgesini trombüs ve perikart kapatmış ve anevrizmaya dönüşmüştür. Tabanı dar olup yırtılma riski çok yüksektir.					

Klinik Bilimler 181. soru
Dahiliye Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 195

İLGİLİ NOTLAR

Bir MI hastasının genel durumunun bozulması komplikasyon düşündürür. AMI komplikasyonlarını yazdığımız bu tablodan da görüyoruz ki; Pansistolik üfürüm yapacak tek AMI komplikasyonu septum rüptürüdür.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 181

181. İlk kez akut anterior miyokard enfarktüsü geçiren bir hastaya trombolitik tedavi uygulanmış olup koroner yoğun bakım ünitesinde gözlem altında tutuluyor. Tanı konulduktan 24 saat sonra hastada tekrarlayıcı anjina ile ani hemodinamik bozukluk ve kardiyojenik şok tablosu ortaya çıkıyor. Fizik muayenede sternum sol kenarı boyunca şiddetli pansistolik üfürüm duyulan ve akciğer grafisinde pulmoner vaskülaritede artış saptanan olgunun elektrokardiyografisinde geçici atriyoventriküler ileti defekti saptanıyor.
Bu olgudaki <u>en olası</u> komplikasyon aşağıdakilerden hangisidir?

A) Sol ventrikül anevrizması
B) Ventriküler septal defekt
C) Triküspit yetmezliği
D) Ventrikül serbest duvar rüptürü
E) Pulmoner emboli

Doğru Cevap:B

Sistolik Regurjitasyon Üfürümleri

Pansistolik üfürümler

Klinik Bilimler 181. soru
Pediatri Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 231

- **VSD**'de mezokardiyak odakta duyulur ve sternum boyunca yayılır.
- A-V kapak yetmezliğinde (**mitral yetmezliği, triküspid yetmezliği**) duyulurlar. Mitral yetmezliğinde apekste duyulur ve sol koltuk altına yayılır. Triküspid yetersizliği sternum sol alt kenarda duyulur.

Geç sistolik üfürüm

Mitral valv prolapsusu: Korda tendinealar normalden uzun veya gevşek ve miksomatözdür. Sistol sonunda atriyum içine lefletler prolabe olur ve korda tendineaların gerilme sesi **non- ejeksiyon kliği** duyulur. Hemen ardından atriyum içine kaçan kan geç sistolik üfürüme neden olur **(non-ejeksiyon "midsistolik" klik - geç sistolik üfürüm)** martı sesini andıran müzikal bir sesdir.

- **Marfan sendromu, Ehlers-Danlos sendromu**, Stickler sendromu gibi bağ dokusu hastalıklarında görülebilir. MVP'li hastaların üçte birinde ek bir konjenital kalp hastalığı eşlik eder.
- **En sık sekundum tip ASD** ile beraberdir.
- **Adolesan kızlarda sıktır.**
- **Göğüs ağrısı ve çarpıntıya neden olur.**

Sistolik üfürümlerin duyulduğu yerler

- **Sol alt sternal kenardaki sistolik regürjitan üfürüm** (mezokardiyak odaktaki pansistolik= holosistolik) VSD'nin karakteristiğidir.
- **Apekste** duyulan pansistolik üfürüm ise mitral yetersizliğini düşündürür. MVP, hipertrofik obstrüktif KMP'de apekste duyulur.
- **Sol üst sternal kenarda** duyulanlar: Pulmoner stenoz, ASD, Fallot tetralojisi, aort koarktasyonu, pulmoner hipertansiyonlu PDA, pulmoner venöz dönüş anomalisi
- **Sağ üst sternal kenarda** duyulanlar: Aort stenozu
- **Sol alt sternal kenarda** duyulanlar: VSD, hipertrofik obstrüktif KMP, triküspid yetersizliği

DİYASTOLİK ÜFÜRÜMLER

Erken Diyastolik Üfürümler

- Regürjitasyon üfürümüdür. Dekreşendo tarzındadır.
- **Aort yetmezliği, pulmoner yetmezlik** üfürümleridir.
- **Pulmoner hipertansiyonda;** pulmoner anuler dilatasyonla beraber (pulmoner kapak ringi genişler) ve **fonksiyonel pulmoner yetersizlik** olur (**Graham-Steell** üfürümü).

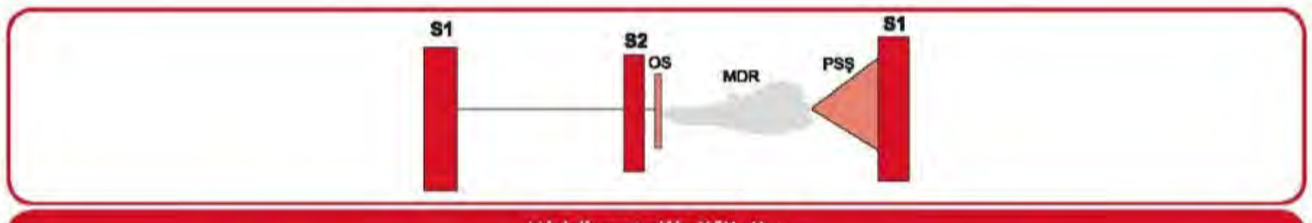


Erken diyastolik üfürümün özellikleri

Middiyastolik Üfürümler

A-V kapak darlıkları

- **Mitral stenozunda** açılma sesini (opening snap) takiben diyastol boyunca kanın sol atriyumdan sol ventriküle akışının oluşturduğu üfürüm (**rulman**) duyulur ve diyastol sonunda atriyumların içinde kalan kan güçlü bir kontraksiyon ile boşaltılır ve geç diyastolik üfürüm duyulur.



Middiyastolik üfürüm
PSŞ: Presistolik şiddetlenme, **MDR:** Middiyastolik rulman, **OS:** Opening snap

Hastada pansistolik üfürüm var
Notumuzda bunu yapan 3 hastalık olduğunu yazmışız
*Mitral yetmezlik
*Triküspit yetmezlik
*VSD

Şıklarda Triküspit yetmezlik ve VSD var
Triküspit yetmezlik olsa notumuzda yazdığımız gibi sol alt sternal kenarda olurdu
Ama sternum sol kenarı boyunca dediğinde en olası VSD oluyor, bununla ilgili nottan bir referans daha aşağıya ekledim

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 181

181. İlk kez akut anterior miyokard enfarktüsü geçiren bir hastaya trombolitik tedavi uygulanmış olup koroner yoğun bakım ünitesinde gözlem altında tutuluyor. Tanı konulduktan 24 saat sonra hastada tekrarlayıcı anjina ile ani hemodinamik bozukluk ve kardiyojenik şok tablosu ortaya çıkıyor. Fizik muayenede sternum sol kenarı boyunca şiddetli pansistolik üfürüm duyulan ve akciğer grafisinde pulmoner vaskülaritede artış saptanan olgunun elektrokardiyografisinde geçici atriyoventriküler ileti defekti saptanıyor.
Bu olgudaki <u>en olası</u> komplikasyon aşağıdakilerden hangisidir?

A) Sol ventrikül anevrizması
B) Ventriküler septal defekt
C) Triküspit yetmezliği
D) Ventrikül serbest duvar rüptürü
E) Pulmoner emboli

Doğru Cevap:B

Bir önceki referansta bahsettiğim ilgili kısım

Klinik

- Bulgular defektin çapı ve şantın miktarına bağlıdır.
- Şantın miktarı defektin büyüklüğüyle ve pulmoner vasküler direncin (PVR) düzeyiyle belirlenir. **Pulmoner vasküler direnç azaldıkça** (2.haftadan itibaren) sol sağ şant miktarı artar.
- **Geniş bir VSD'li yenidoğanda bile PVR'nin yüksek olması nedeniyle ilk 2 haftada konjestif kalp yetersizliği görülmezken, PVR'nin azalması şantların başlaması ile konjestif kalp yetersizliği genellikle 1.aydan itibaren gelişir.**
  - **Küçük VSD:** Hasta asemptomatik, büyüme gelişmesi normaldir.

Klinik Bilimler 181. soru
Pediatri Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 240

siyon,

ür.

Fizik bulgular

- VSD'de sternum sol kenarında ve mezokardiyak odakta **pansistolik üfürüm** duyulur.
- **Apekste** mitral kapağın relatif stenozuna bağlı olarak **middiastolik üfürüm** duyulabilir.
- **Küçük VSD'lerde üfürümün şiddeti fazlayken, septumdaki defektin boyutu arttıkça üfürümün şiddeti azalır.**
- Aort kapağına yakın defektlerde zamanla **AY gelişebilir** ve **erken diyastolik üfürüm** duyulabilir. Bu üfürüm aort kaspının herniasyonu nedeniyle oluşur **(to and fro üfürümü).**
- **Pulmoner hipertansiyon** gelişmiş ise; karakteristik üfürüm azalır veya kaybolur.
  - S2 sert ve belirgin pulmoner kompanent duyulur **(P2 sert)**
  - Pulmoner yetmezliğe bağlı erken diyastolik üfürüm **(Graham Steell üfürümü)** duyulabilir.
- Siyanoz ve çomak parmak olduğu zaman **pulmoner vasküler hastalık (PVH)** gelişmiştir (**Eisenmenger sendromu**).

EKG

- Küçük VSD'de normaldir.
- Orta büyüklükteki VSD'de, **sol atrial genişleme, sol aks ve sol ventrikül hipertrofisine** neden olur.
- EKG'de geniş VSD'de sol aks, sol atriyal dilatasyon ve biventriküler hipertrofi görülebilir.
- Pulmoner vasküler hastalık gelişmiş ise **sağ aks, sağ ventrikül hipertrofisi** görülür.

TELE

- Kardiyomegali, değişik derecelerde sol atriyum, sol ventrikül, bazen de sağ ventrikülde büyüme saptanabilir.
- **Pulmoner kan akımı artar, pulmoner konus belirgindir.**
- Pulmoner hipertansiyon gelişmiş ise; hiler pulmoner arter dalları genişler, perifer akciğer alanlarında vaskularite azalmıştır **(budanmış ağaç manzarası)**.



A. Geniş VSD'li bir çocukta pulmoner konus belirgin, pulmoner kan akımı artmış ve kardiyomegali
B. Postoperatif 3 yıl sonraki görünüm

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 182

182. Genel anestezi altında açık kolesistektomi ameliyatı planlanan bir hastaya uygulanabilecek aşağıdaki inhalasyon anesteziklerinden hangisinin analjezik etkisinin olması en olasıdır?

A) Nitröz oksit
B) Halotan
C) Enfluran
D) İzofluran
E) Desfluran

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

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.
- Metabolizması sırasında açığa çıkan flor nedeniyle diabetes insipidus ve akut böbrek toksisitesi oluşturur (böbrekte Ca-oksalat taşları yapar). ****TUS****

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.

Klinik Bilimler 182. soru
Küçük Stajlar Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 374

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.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 182

182. Genel anestezi altında açık kolesistektomi ameliyatı planlanan bir hastaya uygulanabilecek aşağıdaki inhalasyon anesteziklerinden hangisinin analjezik etkisinin olması <u>en olasıdır</u>?

A) Nitröz oksit
B) Halotan
C) Enfluran
D) İzofluran
E) Desfluran

Doğru Cevap: A

274 Klinik Bilimler 182. soru
Farmakoloji Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 274

Azot protoksit / Nitröz oksit (N_2O)

- **Güldürücü** etkisi vardır.
- **En zayıf anestezik (inkomplet** anestezik), **kuvvetli analjeziktir,** diş hekimliğinde kullanılır.
- Kan ve dokularda **çözünürlüğü çok azdır.** Bu nedenle **etkisi hızlı başlar ve hızlı biter.**
- Karaciğer ve böbrek üzerinde **toksik etkisi yoktur.**
- **Malign hipertermi oluşturmaz (parenteral genel anestezikler gibi).**
- **Solunum ve kalp-damar** sisteminde belirgin bir depresyon oluşturmaz.
- Diğer genel anesteziklerden farklı olarak **kas gevşetici etkisi yoktur.** Nöromusküler blokör ilaçların etkinliğini artırmaz.
- İnhalasyon anesteziklerinin tersine uterusta gevşeme oluşturmaz, bu nedenle doğumda kullanılabilir.
- **Hastalar anestezi sırasında seksüel içerikli rüyalar görebilir.**
- B_{12} vitamin eksikliği ve **methemoglobinemi yapabilir.**
- Kronik kullanımda metiyonin sentaz aktivitesini baskılar ve megaloblastik anemi oluşturur.
- Diğer inhalasyon anesteziklerinin dokulara tutunmasını arttırır **(ikincil gaz etkisi).**

- **Bu genel anestezik madde;** gaz taşıyan vücut bölümlerinde birikmeye yol açar.
- Bu bölümlerde **volüm genişlemesi** oluşturur. **Pnömotoraksli** hastalarda kullanılmamalıdır.
- **Bağırsak distansiyonu, göz ve kafa içi basıncı artışı** ve kulak zarı yırtılması oluşabilir.

- **Nitröz oksit kullanıldığında;** ayılma sırasında **diffüzyon hipoksisi** (oksijen açlığı, fink fenomeni) denilen bir durum oluşabilir.
- Bu ilaç, tüm vücut boşluklarına hızlı bir şekilde geçtiği için aynı şekilde alveol boşluğuna da hızlı bir şekilde geçer.
- Alveol havasında aşırı artan nitröz oksitten dolayı alveol havasında oksijene yer kalmaz.
- Bu diffüzyon hipoksisidir. Bu nedenle uyanma sırasında hastaya **% 100 oksijen** solutulur.

İNTRAVENÖZ GENEL ANESTEZİKLER

- **Lipofilitesi çok yüksek** olduğu için beyne çok hızlı girerler ve beyinden redistribüsyonla uzaklaştırılırlar.
- Malign hipertermi oluşturmazlar.
- **Ketamin dışında; NMDA reseptörünü bloke etmezler, analjezi yapmazlar ve kafa içi basıncını artırmazlar.**

İntravenöz genel anesteziklerin yarı ömürleri ve çeşitli etkileri

	t 1/2 (h)	Proteine bağlanma oranları	Serebral kan akımı	Kafa içi basınç	Kalp atım sayısı
Deksmedetomidin	2-3				
Midazolam	1.7 - 2.6				
Diazepam	20-50				
Tiopental	12.1	85	↓	↓	↑
Metoheksital	3.9	85			
Propofol	1.8	98	↓	↓	↑
Etomidat	2.9	76	↓	↓	0
Ketamin	3.0	27	↑	↑	↑↑

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

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 183

183. Otuz üç yaşındaki kadın hasta uzun süredir devam eden boyun arkasından başlayıp skapula altına kadar ilerleyen ağrı şikâyetiyle başvuruyor. Sağ kolunda uyuşma tarifleyen hasta uyuşukluk hissinin iş yaparken arttığını, dinlenme ile azaldığını belirtiyor. Fizik muayenede sağ elin iç kısmındaki kaslarının sol ele nazaran atrofik olduğu tespit ediliyor. Akciğer grafisinde servikal kosta varlığı gözleniyor.

Bu hasta için <u>en olası</u> tanı aşağıdakilerden hangisidir?

A) Akut miyokard enfarktüsü
B) Torasik outlet sendromu
C) Tromboanjiitis obliterans
D) Raynaud fenomeni
E) Poland 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.)

ÖZOFAGUS YIRTIĞI

- Genelde künt travmadan çok penetran yaralanmalar sonucu oluşur.
- **Hızla gelişen mediastinite yol açar.**
- Tedavi kapsamlı mediastinal drenajla birlikte primer onarım ve onarım sahasının yumuşak doku (plevra, interkostal kas veya mide) ile desteklenmesidir.

KARDİYAK KONTÜZYON

- Direkt sternal darbe ile olur. Ağırlık derecesi, epikardiyal peteşi ile tüm duvar yaralanması arasında değişebilir.
- **Fonksiyonel komplikasyonlar:**
  - ✓ Aritmiler (ör. prematür ventriküler kontraksiyonlar, supraventriküler taşikardi ve atriyal fibrilasyon), miyokard rüptürü, ventriküler septal rüptür ve sol ventrikül yetmezliğidir.
- **Tanı,** elektrokardiyogram, kardiyak enzim düzeyi ve ekokardiyogram ile konur.
- **Tedavi,** kardiyak ve hemodinamik monitörizasyon, uygun farmakolojik aritmi kontrolü, kardiyojenik şok varsa inotropik destek ile yapılır.

AKCİĞER KONTÜZYONU

- **Travma sonrası akciğer alanlarında intraalveoler hemoraji ve interstiyel ödem ile karakterizedir.**
- **Göğüs travmasıyla birlikte en sık görülen yaralanmadır (majör göğüs yaralanmalı hastaların %30-75'i)**
- **Nedenleri:** Künt travma sonucu kapiller yaralanma, intraalveolar kanama, ödem ve küçük hava yolu obstrüksiyonuna yol açar.
- **Tanı,** akciğer grafisi, arteriyel kan gazlar ve solunum sıkıntısının klinik bulguları ile konur.
- **Tedavi** sıvı kısıtlaması, ek oksijen tedavisi, agresif akciğer bakımı, yeterli analjezi (epidural narkotikler) ve plevral boşluk komplikasyonları varsa göğüs tüpü ile yapılır.
- **Pnömoni, %50-70 oranıyla en sık görülen komplikasyon olup takipte akciğer apsesi ve ampiyem gelişebilmektedir.**

GÖĞÜS DUVARI HASTALIKLARI VE TÜMÖRLERİ

PEKTUS EKSKAVATUM (KUNDURACI GÖĞSÜ)

- Sternumun aşırı depresyonu, **en sık görülen göğüs deformitesidir.**
- Genellikle asemptomatiktir. Ancak bir miktar fonksiyonel kısıtlılığa yol açabilir.
- Cerrahi, orta ve ağır derecedeki deformitelerin çoğunda endikedir ve 4-5 yaş arası yapılır.
- Ameliyatta yapılan işlemler:
  - ✓ İlgili tüm kostal kartilajlar kesilir.
  - ✓ Sternuma osteotomi yapılır, kemik kama parçası ile sternal defekt düzeltilir.

PEKTUS KARINATUM (GÜVERCİN GÖĞSÜ)

- Aşırı çıkıntılı bir sternum genelde çökük sternuma göre daha az fonksiyonel kısıtlılığa yol açar.
- Tamir pektus ekskavatumla benzerlik gösterir.

DİSTAL STERNAL DEFEKT

- Cantrell pentalojisi ile birlikte görülebilir.

POLAND SENDROMU

Klinik Bilimler 183. soru
Küçük Stajlar Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 332

TORASİK OUTLET SENDROMU (TOS)

- **25-35 yaş kadınlarda sıktır.**
- Subklaviyen arter, subklaviyen ven, brakiyal pleksus sıkışır.
- Bunlar bası sonucu meydana gelir.
- Bu bası sonucu nörojenik, venöz, arteriyel obstrüksiyon bulguları ortaya çıkar.

İLGİLİ NOTLAR

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 183

183. Otuz üç yaşındaki kadın hasta uzun süredir devam eden boyun arkasından başlayıp skapula altına kadar ilerleyen ağrı şikâyetiyle başvuruyor. Sağ kolunda uyuşma tarifleyen hasta uyuşukluk hissinin iş yaparken arttığını, dinlenme ile azaldığını belirtiyor. Fizik muayenede sağ elin iç kısmındaki kaslarının sol ele nazaran atrofik olduğu tespit ediliyor. Akciğer grafisinde servikal kosta varlığı gözleniyor.

Bu hasta için <u>en olası</u> tanı aşağıdakilerden hangisidir?

A) Akut miyokard enfarktüsü
B) Torasik outlet sendromu
C) Tromboanjiitis obliterans
D) Raynaud fenomeni
E) Poland sendromu

Doğru Cevap: B

Klinik Bilimler 183. soru
Küçük Stajlar Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 333

- **Skalenus antikus sendromu:** Skalen üçgen üç yapıdan oluşur.
  1. Servikal kosta
  2. Middle skalen kas
  3. Anterior skalen kas
- Subklaviyen arter ve brakiyal pleksus bu üçgenin içinden geçerler. 1. kot, skalenus anterior veya medius kaslarından birinde anatomik bir varyasyon sonucu arteriyel iskemi bulguları yada nörojenik semptomlar ortaya çıkar. Bu sendromun en sık sebebi anterior skalenin kosta yapışma yerinin konjenital hipertrofik olmasıdır.
- **Kostoklavikular sendrom:** Subklaviyen arter - ven, brakiyal pleksus; 1. kot ile klavikula arasından yani kostaklavikular mesafeden geçerler. 1. kotun konjenial kötü gelişimi, akkiz 1. kot yada klavikula kırığına bağlı kalkış oluşumu ile mesafe daralır. Bası meydana gelir.
- **Hiperabduksiyon sendromu:** Pektoralis minör kası skapulanın korakoid çıkıntısında sonlanır. Uzun süre hiperabduksiyonda bu oluşumlar bası altında kalır.
- **Servikal kot:** Fazladan bir anormal servikal kot vardır. %50 bilateraldir. Konjenitaldir. Subklaviyen arterde poststenotik dilatasyon meydana gelir.

Klinik

- ✓ **Nörojenik semptomlar:**
  - ➢ **Ağrı;** özellikle kol egzersizlerinde
  - ➢ Ön kolda ve el parmaklarında uyuşma
  - ➢ Fonksiyonlarda kısıtlık, özellikle yakalama, sıkma, ince hareketlerde kısıtlılık olur.
  - ➢ Kol kaslarında atrofi; uzun dönemde ortaya çıkar.
  - ➢ Uyuşma, karıncalanma gibi duyu belirtileri ortaya çıkar.
- ✓ **Vasküler semptomlar:**
  - ➢ Arteriyel basıya bağlı o kolda kolay üşüme, Raynoud fenomeni, ağrı, emboli olur.
  - ➢ **Venöz basıya bağlı ödem, venlerde belirginleşme meydana gelir.**

Tanı

- ✓ Boyun filmi çekilerek, servikal kot araştırılır. **Adson testi yapılır.** Etkilenen kolun nabzı palpe edildikten sonra derin nefes aldırılıp o kol abdüksiyona getirilir.
- ✓ Nabızda zayıflama, arteriyel kan basıncında testten önceye göre 15-20 mmHg'den fazla düşme olursa test (+)'dir.
- ✓ Ayırıcı tanıda; Raynoud hastalığı, ulnar sinir patolojileri, servikal disk hernisi, karpal tünel sendromu

Tedavi

- ✓ Servikal kot cerrahi olarak çıkarılır.
- ✓ Anterior skalen kas hipertrofisinde kas kesilir.
- ✓ Kostoklavikular sendromda 1. kot çıkarılır.
- ✓ Subklaviyen arterde dilatasyon varsa anevrizmatik bölge çıkarılır. Arteriyel greft konur.
- ✓ Meslekle ilgili ise (abduksiyon sendromu) iş değiştirilir.

Göğüs Duvarı Tümörleri

- Göğüs duvarı tümörleri; torasik tümörlerin % 5'ini ve tüm primer tümörlerin %1'inden azını oluşturur; % 40-60 arası maligndir.
- Genellikle benign ve malign tümörleri eşit dağılıma sahiptir.
- Primer göğüs duvarından kaynaklanabilir, metastaz olabilir veya komşu yapılardan lokal invazyon şeklinde meydana gelebilir.
- **Göğüs duvarına sık metastaz yapan tümörler; melanom, meme kanseri, akciğer kanseri, renal hücreli kanser ve mezotelyomadır.**
- Enfeksiyöz etkenler olabilir ve göğüs duvarında **en sık görülen fungal enfeksiyonlardır** (nokardiya ve aktinomikoz)
- Klinik olarak sıklıkla ağrısız büyüyen kitle ve progresif büyüme ile birlikte gelişen ağrı vardır.
- Tanıda hikaye, FM, radyolojik yöntemler (direk grafi, BT, MRG, PET-BT) kullanılır.
- Biyopsi (iğne, insizyonel veya eksizyonel) tanı için genellikle gereklidir.
- Tümör tipine göre cerrahi, kemoterapi ve radyoterapi yapılır.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 184

184.Aşağıdakilerden hangisi ektopik testis olarak değerlendirilmez?

A) Kanaliküler testis
B) Pubopenil (penopubik) testis
C) Transvers ektopik (kontralateral hemiskrotal) testis
D) Perineal testis
E) Femoral testis

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.)

Retraktil testis

- Kremaster adalesi çocuklarda erişkinlere oranla daha fazla gelişmiştir.
- Bu nedenle, uyluğun, perinenin uyarılması veya soğuk etkisiyle ortaya çıkan kremasterik refleks çocuklarda daha belirgindir.

  Bu refleks söz konusu uyaranlarla **testisin yukarı çekilmesine neden olur.**
- Muayenede testis skrotumda bulunamaz.
- Ancak yüksek skrotal pozisyonda, süperfisyal inguinal poşta veya inguinal kanalda palpe edilebilen testis, **sıvazlanarak normal yerine kadar indirilebilir.**
- Bırakıldığı zaman tekrar yukarı kaçan retraktil testislerde bile tedavi endikasyonu yoktur. Adölesan döneme kadar spontan olarak düzelir.

İnmemiş testis

- Prematür doğan bebeklerin %25'inde, terminde doğan bebeklerin yaklaşık %3'ünde testisler henüz skrotuma inmemiştir.
- Ancak, aynı çocuklar birinci yaşın sonunda tekrar incelendiklerinde prematür doğanların %5, terminde doğanların sadece %0,5'inde tek veya iki taraflı olarak testislerin hala inmemiş olduğu görülür.
- **Embriyolojik olarak sol testis daha önce skrotuma indiği için** inmemiş testis sağda biraz daha sık görülür <<<<<<<<<<<<<<<

Klinik Bilimler 184. soru
Küçük Stajlar Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 361

- İnmemiş testis intraabdominal, intrakanaliküler veya yüksek skrotal pozisyonda bulunabildiği gibi olguların %75'inde olduğu gibi süperfisyel inguinal poş denen cilt altında, eksternal oblik adalenin üstünde bir lokalizasyona yerleşebilir.

Tanı

- ✓ Testislerin bir veya her ikisinin skortumda palpe edilemediği durumlarda, retraktil testis ve ektopik testisin, yukarıda sayılan özelliklerinden yararlanılarak, inmemiş testisten ayırt edilmesi gerekir.
- ✓ Anorşidiyi fizik muayene ile ayırt etmek mümkün değildir, zaten anorşidinin kesin tanısı için cerrahi eksplorasyon gerektiğinden ameliyat öncesi inmemiş testisle ayırıcı tanısının yapılması koşulu yoktur.

Tedavi

- ✓ İnmemiş testiste **cerrahi tedavi esastır,** ameliyat birinci yaş bitiminden sonra, ikinci yaş doldurulmadan önce yapılmalıdır.
- ✓ Cerrahi ile birlikte ve cerrahiye ek olarak human koryonik gonadotropin veya gonadotropin releasing hormone'un kullanılması genel kabul gören bir yöntemdir.
- ✓ Cerrahi tedavide amaç tek veya bazen iki seansta testisin normal skrotal pozisyonuna indirilmesidir.
- ✓ Disgenetik ve atrofik testis dokusu ile karşılaşıldığında aşağı indirmek yerine **orşiektomi** yapılması daha uygundur.

TESTİS TORSİYONU

- ☑ Testis torsiyonu, **testisin tunica vaginalis içinde dönmesiyle** (intravajinal torsiyon) ya da daha yukarıda, spermatik kordun, içindeki bütün elemanlarıyla birlikte kendi etrafında dönmesiyle oluşur (ekstravajinal torsiyon).
- ☑ Sol testisin saatin ters yönünde, sağ testisin saat yönünde dönmesi sonucu oluşur.
- ☑ Birinci tip çok daha sıktır ve prepübertal çocuklarda görülür. Her ikisinde de **temel patoloji** a.spermatica interna'nın kan akımının bozulmasıdır.
- ☑ Testis torsiyonu en sık orşiepididimitle karışır, ayırıcı tanı için zaman kaybedilmesi testisin kaybedilmesine neden olacağından çok hızlı davranılmalıdır.
- ☑ Testis kan akımının strangülasyonu nedeniyle 3-4 saatte testiküler atrofi gelişebilir.
  - İnmemiş testiste daha sık görülür.
  - Testis şiş ve hassastır.

İLGİLİ NOTLAR

referanstan da anlaşılacağı üzere kanaliküler testis, ektopik değil; inmemiş testistir.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 185

185. Yirmi iki yaşındaki hasta bulanık görme şikâyetiyle başvuruyor. Hastanın bir hafta önce sağ orbitofrontal bölgeye yakın kafa travması geçirdiği öğreniliyor. Muayenesinde sağ pupilin sola göre dilate olduğu, sağ göze ışık tutulduğunda irisin bazı kısımlarının kontraksiyon gösterdiği ancak diğer kısımların göstermediği saptanıyor.

Bu hastada etkilenmiş olması <u>en olası</u> ganglion aşağıdakilerden hangisidir?

A) Siliyer
B) Gasser
C) Dorsal kök
D) Genikulat
E) Superior servikal

Doğru Cevap:A

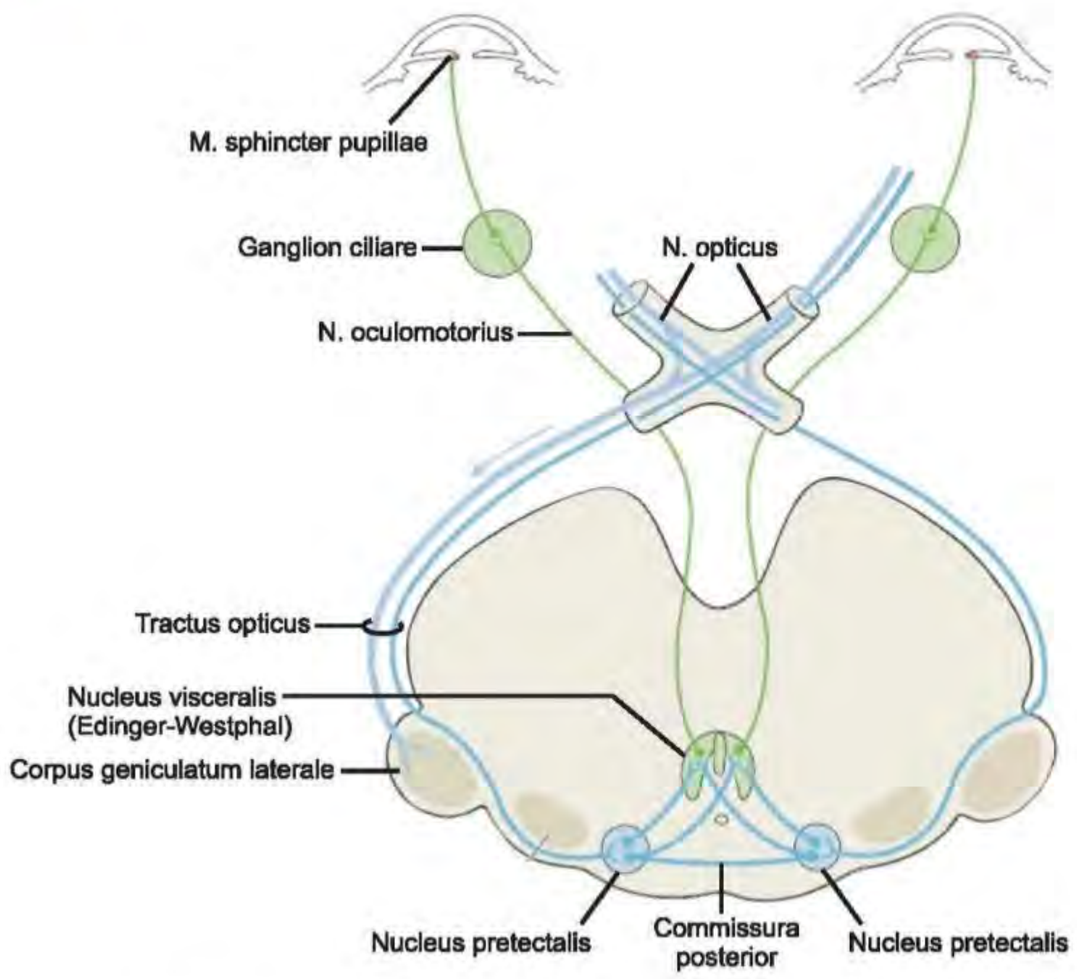
DERS NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

(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
Anatomi Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 270

VİZÜEL REFLEKSLER

Pupilla ışık refleksi



IŞIK UYARISI
⬇
RETİNA
⬇
N. OPTICUS **(Afferent)**
⬇
TRACTUS OPTICUS **(Afferent)**
⬇
AREA PRETECTALIS (nuc. pretectalis)
(commissura posterior'dan karşı tarafa da geçer)

⬇		⬇
EDINGER-WESTPHAL		EDINGER-WESTPHAL
⬇		⬇
N. OCULOMOTORIUS	**(Efferent)**	N. OCULOMOTORIUS
⬇		⬇
GANGLION CILIARE		GANGLION CILIARE
⬇		⬇
M. SPHINCTER PUPILLAE		M. SPHINCTER PUPILLAE
⬇		⬇
(DİREKT) MİYOZİS		(İNDİREKT) MİYOZİS

- **Okulomotor sinir lezyonunda;** Sinir harabiyeti olan taraf gözde direkt ve indirekt pupilla ışık refleksi alınamaz. Sağlam taraf gözde her iki refleks de alınır.
- **Optik sinir / tractus opticus lezyonunda;** Lezyonlu taraf gözde direkt, sağlam taraf gözde indirekt pupilla ışık refleksi alınamaz. Lezyonlu taraf gözde indirekt pupilla ışık refleksi, sağlam taraf gözde de direkt pupilla ışık refleksi alınır.
- **Tractus opticus'tan sonraki** görme yollarının ve chiasma opticum lezyonlarında ışık refleksi **sağlam kalır.**

İLGİLİ NOTLAR

Pupil refleksi ile ilişkili gangliyon : Gang ciliare

Anatomi notumuz ne güzel de referans verdi

Hem görsel hem de text

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 186

186. İki yaşında erkek çocuk sol kolunu oynatmak istemediği ve havaya kaldıramadığı şikâyetleriyle annesi tarafından getiriliyor. Öyküsünden herhangi bir travmasının olmadığı, yalnızca annesinin çocuk dengesini kaybedip düşecekken, çocuğun iki elinden hızla tutup kendine çektiği ve çocuğun düşmesini engellediği öğreniliyor. Fizik muayenesinde dirseklerde şişlik ya da deformite saptanmıyor. Çocuğun sol dirseğini hafif fleksiyonda ve ön kolunu pronasyonda tuttuğu, dirsek muayenesinde huzursuz olduğu görülüyor. Her iki dirseğin karşılaştırmalı direkt grafilerinin normal olduğu belirleniyor.

Bu çocuk için <u>en uygun</u> yaklaşım aşağıdakilerden hangisidir?

A) Basit yumuşak doku yaralanması nedenli, bu haliyle takip ve 7-10 gün sonra kontrol
B) Dirsekte zorlanma öyküsü ve ağrı nedenli, uzun kol atel ve 7-10 gün sonra kontrol
C) Nondeplase suprakondiler kırık (humerus alt uç kırığı) tanısı ile uzun kol atel
D) Radius başı subluksasyonu (dadı dirseği) tanısı ile kapalı redüksiyon
E) Olası dirsekte kırık (nondeplase kırık) için dirsek bilgisayarlı tomografisi

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.)

ARTICULATIO CUBITI



- Üç eklemden oluşur. İkiden fazla kemik arasında kurulu bir eklem olduğu için **art. composita**'dır.
- Art.humeri'den sonra çıkığı en sık görülen eklemdir. Çıkıklar %80-90 arkaya doğru ve art. humeroulnaris'dedir.
- Kollateral ligamentlerin gerilmesi sonucu sık olarak **epicondylus medialis kırılır** ve **n. ulnaris** yaralanır.
- Bu eklemde abduksiyon-adduksiyon ve sirkumdüksiyon hareketleri yapılamaz.

- **Art. humeroulnaris;** trochlea humeri ile incisura trochlearis arasında **ginglymus** tipi eklemdir. Ön kol fleksiyon/ekstansiyon yapar.
- **Art. humeroradialis**; humerus'un capitulum humeri'si ile radius başı arasındaki **sferoid** tip eklemdir. Ancak hareket oluşturmaz. Art. humeroulnaris ile birlikte hareket eder.

Klinik Bilimler 186. soru
Anatomi Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 042

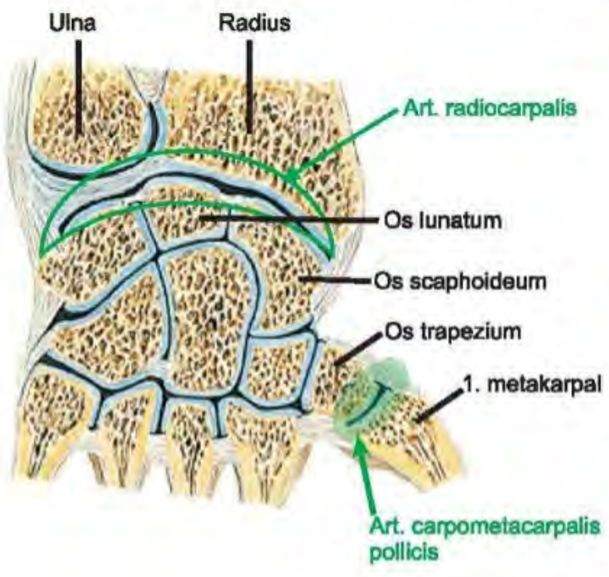
- **Lig. anulare radii**; radius başını kuşatıp, ulna'daki incisura radialis'in uçlarına tutunur. Radius başını, ulna'daki incisura radialis'te tutar. Çekmeye bağlı çıkıkları özellikle çocuklarda sık görülür (pulled elbow-nursemaid's elbow).
- **Art. cubiti'nin ligamentleri;** lig. collaterale ulnare, lig. collaterale radiale, lig. anulare radii, lig. quadratum ve chorda obliqua.

ARTICULATIO RADIOULNARIS DISTALIS

- Caput ulnae ile radius'taki incisura ulnaris arasında **trokoid** tip eklemdir. **"L"** şeklinde **discus articularis**'i vardır. Discus articularis art. radioulnaris distalis'i art. radiocarpalis'den ayırır. Art. radiocarpalis'in proksimal eklem yüzüne katılır.
- **Triangüler fibrokartilaj kompleks (TFCC)** articulatio radioulnaris distalis'e aittir ve discus articularis'i de içerir.

ARTICULATIO RADIOCARPALIS

- **Radius**'un distal ucu ile **os scaphoideum, os lunatum** ve **os triquetrum** arasında elipsoid tip eklemdir. Ulna ve os pisiforme ekleme **katılmaz**. Çıkıklarında, n. medianus zarar görebilir.



ART. CARPOMETACARPALIS POLLICIS

- Birinci metakarpal kemik ile **os trapezium** arasında kurulu **sellar** tip eklemdir. Başparmak, hareketlerinin büyük bölümünü bu eklemde yapar. **Opozisyon** ve **repozisyon** hareketleri de bu eklemde yapılır.

ARTT. METACARPOPHALANGEAE

- Metakarpal kemiklerle falankslar arasında kurulu **elipsoid** tip eklemlerdir.
- Parmakların fleksiyon-ekstansiyon ve abduksiyon-adduksiyon hareketleri bu eklemlerde yapılır.

ARTT. INTERPHALANGEAE MANUS

- Falankslar arasında kurulu **ginglymus** tip eklemlerdir.
- Proksimal (PIP) ve distal (DIP) iki grup eklemdir.

İLGİLİ NOTLAR

Aynı vaka sorusunda belirtildiği gibi çocuklarda çekmeye bağlı çıkık durumunda akımıza öncelikle radius başı lüksasyonu gelmeli.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 187

187. On altı yaşındaki erkek çocuk sol el bileğinin ve parmaklarının aktif fleksiyon hareketinde kayıp, fleksiyon kontraktürü ve pasif ekstansiyonun sınırlı olması nedeniyle getiriliyor. Öyküsünden altı ay önce babasının iş yerinde ön kolunun bir iş makinesine sıkıştığı, travma sonrasında bir süre ağrısının olduğu, kısa süre sonra ağrısının geçtiği öğreniliyor. Hastanın fizik muayenesinde duyu kaybı saptanmıyor.
Bu hasta için <u>en olası</u> tanı aşağıdakilerden hangisidir?

A) Çok sayıda kapalı tendon yaralanması
B) Dupuytren kontraktürü
C) Tetik parmak
D) İzole median sinir kesisi
E) Volkmann iskemik kontraktürü

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

- ✓ **Minör bulguları:**
  - ➢ Ateş (39-40 °C)
    - Taşikardi
    - Karaciğer yetmezliği
  - ➢ Oligüri, anüri
    - Anemi, trombositopeni, lökositoz
  - ➢ EKG bulguları

Tanı: Yağ globülinleri + 1 majör + 4 minör bulgu ile konur.

3- Fulminan:

- ✓ Travmadan saatler sonra ortaya çıkar, kliniği çok ağrıdır.
- ✓ Yağ embolisi sendromunda en önemli kriter PaO_2'nin 60 mmHg'nin altında olmasıdır.

KOMPARTMAN SENDROMU

Genel Bilgiler

- Osseofasyal yapılarla sınırlı, içinde kas ve nörovasküler yapıları içeren bölmelere kompartman, kompartman içi basınç artışına bağlı perfüzyon bozukluğu sonucu iskemi gelişmesine kompartman sendromu denir.
- **Erişkinde en sık kompartman sendromu nedeni: Tibia kırığı**
- **Çocukta en sık kompartman sendromu: Humerus suprakondiler kırığı**

Etiyoloji:

- Travma (kırık, ödem, hematom)
- Tümör
- Yanık
- Yılan sokması
- Anjiyonörotik ödem

Klinik:

- Kompartman içi basınç 30 mmHg'yi aşınca venöz konjesyon olur.
- Arteriyoler spazma bağlı iskemi gelişir.
- **İlk belirti derin şiddetli ağrıdır**. Bu ağrı basit analjezikler ve immobilizasyonla geçmez.
- Erken dönemde spazm arteriyoler düzeyde olduğu için nabız alınabilir. İleri dönemde **5P belirtisi** ortaya çıkar.
- Bu nedenle erken dönemde distalde nabız alınması kompartman sendromunu ekarte ettirmez.

Klinik Bilimler 187. soru
Küçük Stajlar Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 275

VOLKMANN İSKEMİK KONTRAKTÜRÜ

- ☑ Ön kol volar yüzünün kompartman sendromu sonucu gelişen bir deformitedir.
- ☑ Genellikle **10 yaşın altındaki çocuklarda** görülür.
- ☑ Kan akımını engelleyen sıkı alçı ve sargılar, dirsekte 90 derecenin üzerinde açıyla immobilizasyon uygulama, ön kol ezilmesi, arteriyel emboli ve ilaç ekstravazasyonu nedeniyle oluşabilir.
- ☑ Özellikle **suprakondiler humerus kırıklarında görülür. **TUSX4****
- ☑ En sık yaralanan damar **A. brakiyalisti**r.

Klinik

- Travmadan birkaç saat sonra ön kolda şiddetli bir ağrıyla başlar. Parmakların ekstansiyonu ile ağrı artar.
- Volar yüzde ısı artışı, şişlik, kızarıklık vardır.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 187

187. On altı yaşındaki erkek çocuk sol el bileğinin ve parmaklarının aktif fleksiyon hareketinde kayıp, fleksiyon kontraktürü ve pasif ekstansiyonun sınırlı olması nedeniyle getiriliyor. Öyküsünden altı ay önce babasının iş yerinde ön kolunun bir iş makinesine sıkıştığı, travma sonrasında bir süre ağrısının olduğu, kısa süre sonra ağrısının geçtiği öğreniliyor. Hastanın fizik muayenesinde duyu kaybı saptanmıyor.
Bu hasta için <u>en olası</u> tanı aşağıdakilerden hangisidir?

A) Çok sayıda kapalı tendon yaralanması
B) Dupuytren kontraktürü
C) Tetik parmak
D) İzole median sinir kesisi
E) Volkmann iskemik kontraktürü

Doğru Cevap: E

276 Klinik Bilimler 187. soru
Küçük Stajlar Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 276

- Birkaç günde fleksör ve elin intrinsik kasları paralize olur, radial ve ulnar sinir dermatomunda duyu azalır.
- Ön kolun volar yüzü sertleşir ve **5P bulgusu** ortaya çıkar:
  - ✓ Pain (ağrı)
  - ✓ Pallor (solukluk)
  - ✓ Paralizi
  - ✓ Pulselesness (nabızsızlık)
  - ✓ Parestezi
- Metakarpofalangeal (MCP) eklem ekstansiyonu, proksimal interfalangeal (PİP) ve distal interfalengeal (DİP) eklem fleksiyonu şeklinde kontraktür deformitesi kalır, elde atrofi olur.
- Tedavide akut dönemde acil cerrahi dekompresyon yapılır. Geç dönemde kontraktür düzeltilmeye çalışılır.



Volkmann'ın iskemik kontraktürü

OSTEOKONDRİTİS DİSSEKANS

- ☑ Eklem kıkırdağının altındaki kemikle beraber normal yerinden ayrılıp eklem içine düşmesidir.
- ☑ Dizde ağrı, şişlik gelişir. Bazen parça elle hissedilebilir **(eklem faresi)**.
- ☑ Osteokondritis dissekans en sık **dizde** görülür (en sık **femur medial kondil**). **TUS**

Tedavi:

- Parça eklem içine düşmemişse konservatif kalınır; istirahat, cihaz ve alçı uygulanır.
- Eklem içine düşmüşse de cerrahi olarak çıkarılır.

ÜST EKSTREMİTE KIRIK VE ÇIKIKLARI

Radius Baş ve Boyun Kırıkları Radius-ulna Cisim Kırıkları

Monteggia Kırıklı Çıkığı

- ✓ **Ulna kırığı + radius başı çıkığıdır.**
- ✓ Çocuklarda kapalı redüksiyon tercih edilir, ancak ulna kırığı stabil değilse veya radius başı redükte edilemezse opere edilir.
- ✓ Yetişkinlerde açık redüksiyon ve internal fiksasyon yapılır.
- ✓ En sık **posterior interosseöz sinir** lezyonu olur.

Galeazzı Kırıklı Çıkığı

- ✓ Radius alt 1/3 ile orta 1/3 birleşim yerinde transvers kırık ile beraber alt radioulnar çıkık bulunmasıdır.



Monteggia ve Galeazzi kırıklı çıkıkları

Colles Kırığı

- ✓ Radius alt eklem yüzünden 3 cm yukarıya kadar olabilen, distal parçanın dorsale, radiale kaydığı ve tepesi volarde açılanma yaptığı kırıklardır.
- ✓ **Radiusun ekstansör yüz kırığıdır. **TUS****
- ✓ En sık avuç içine düşmeler sonucu görülür.
- ✓ Redüksiyon + uzun kol alçısı yapılır. 6 haftada iyileşir.



Colles kırığı

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 188

188.Aşağıdaki böbrek taşlarından hangisi radyografik olarak değerlendirildiğinde radyolusent (opak olmayan) taş grubunda yer alır?

A) Kalsiyum okzalat
B) Kalsiyum fosfat
C) Magnezyum amonyum fosfat
D) Ürik asit
E) Sistin

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

Kalsiyum Dışı Taşlar

Strüvit

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



Çift taraflı geyik boynuzu taşı

Ürik asit:

- **Düşük pH, düşük idrar hacmi, hiperürikozüri** en önemli üç nedendir.

Klinik Bilimler 188. soru
Küçük Stajlar Ders Notu 2. Fasikül
Sayfa 240

ve maligniteleri için sitotoksik ilaçlarla

e aşırı pürin alımına bağlıdır.

- Hastaların **idrar pH'ı sürekli 5.5 altındadır.**
- Saf ürik asid taşı **non-opaktır.**

Sistin

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

Ksantin

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

Medikasyona bağlı taşlar:

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

İndinavir:

- Edinsel immün yetmezlik sendromlu hastalarda proteaz inhibitörleri etkili ve popüler tedavilerdir.
- İndinavir, hastaların %6'ya varan bölümünde radyosaydam taşlara neden olan rutin bir proteaz inhibitörüdür.

Belirtiler ve Bulgular

Ağrı

- ✓ Böbrek koliği (renal kolik) ve kolik tarzında olmayan ağrı olmak üzere 2 tip ağrı söz konusudur.
- ✓ Toplayıcı sistem veya üreterin gerilmesi genellikle böbrek koliğine neden olur. Buna karşın, kolik tarzında olmayan ağrı böbrek kapsülünün gerilmesi sonucudur.
- ✓ Üreterden aşağıya doğru gidildiğinde lokal ağrı ilioinguinal sinirin ve genitofemoral sinirin genital dalının dağıldığı yerlerde algılanır.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 188

188.Aşağıdaki böbrek taşlarından hangisi radyografik olarak değerlendirildiğinde radyolusent (opak olmayan) taş grubunda yer alır?

A) Kalsiyum okzalat
B) Kalsiyum fosfat
C) Magnezyum amonyum fosfat
D) Ürik asit
E) Sistin

Doğru Cevap:D

BÖBREK TAŞLARI VE HİDRONEFROZ

BÖBREK TAŞLARI

- **En sık görülen böbrek taşı kalsiyum oksalat taşlarıdır.**
- Çoğu olguda hiperkalsemi olmadan kalsiüri vardır. Bunun nedeni ise bağırsaktan fazla kalsiyum emilmesi (absorbtif hiperkalsiüri) ve renal tübüler kalsiyum emilmesinin azalmasıdır (renal hiperkalsiüri). **Hiperürikozüri ve hipositratüri** de kalsiyum taşı oluşmasına neden olabilir. Hipositratüri asidoz ve kronik diyare ile ilişkilidir.

Klinik Bilimler 188. soru
Patoloji Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 252

* Ürik asit asidik pH'da çözünmediği için asidik idrarda oluşur. Radyolusendir. Ancak çoğu hastada hiperürisemi yoktur.
* Magnezyum amonyum fosfat taşları (staghorn) büyük olurlar ve üremin amonyağa dönüşmesi buna neden olur (Proteus, stafilokok). İdrarın alkalileşmesi buna neden olur.
* Sistin taşları sistinin geri emilmesinde defekt sonucu oluşur. Asidik idrarda oluşurlar.

** İdrarda kristal oluşmasını engelleyen faktörler vardır; pirofosfat, difosfonat, sitrat, glikozaminoglikan, osteopontin ve nefrokalsin eksikliğinde de taş oluşur!
** Hiperkalsiüri, hiperoksalüri, hiperürikozüri taş için predispozan olsalarda bu bireylerde genellikle taş oluşmaz.
** Büyük taşlar hematüri ile gelirken küçük taşlar genellikle ağrı ile gelirler.

HİDRONEFROZ

- Renal pelvisin ve kalikslerin, parankim atrofisiyle giden dilatasyonudur. İdrar yolundaki tıkanıklıktan kaynaklanır.

Etiyoloji
A) **Konjenital sebepler** B) **Edinsel sebepler:** 1) **Yabancı cisim:** Taş, nekrotik papilla 2) **Tümörler:** Benign prostat hiperplazisi, prostat kanseri, mesane tümörleri, komşu kitle yapan maligniteler 3) **İnflamasyon:** Prostatit, üretrit, retroperitoneal fibroz 4) **Nörojenik:** Spinal kord hasarı ile oluşan mesane paralizisi 5) **Gebelik:** Hafif ve reversibl

- Bilateral hidronefroz, tıkanıklık üreterden daha aşağıda ise olur. Böbrek ileri derece büyümüştür, organ büyük oranda genişlemiş pelvi-kalisyel sistemden oluşur. Mikroskobik olarak erken dönemde tübüler dilatasyon, daha sonra atrofi ve fibrozis gelişir. İleri dönemde glomerüller bile atrofiye gidebilir. Akut tıkanmada renal papilla nekrozu olabilir.
- **İlk olarak tübüler fonksiyon bozulur. İdrar konsantrasyon yeteneği kaybolur. Glomerüler filtrasyon daha sonra bozulur. Komplet tıkanmada 3 hafta, inkomplette 3 ayda irreversibl hasar oluşur.** Hızlı gelişen tıkanmada dilatasyon olmadan renal fonksiyon bozulabilir.

BÖBREK TÜMÖRLERİ

BENİGN TÜMÖRLER

Renal Papiller Adenom

- **Renal adenom** histolojide **düşük dereceli renal papiller kanser ile karışır.**
- Otopside sık görülür. Tübüler epitelden köken alır.
- Düşük dereceli papiller kanserde izlenen **trizomi 7** ve **trizomi 17** görülebilir.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 188

188.Aşağıdaki böbrek taşlarından hangisi radyografik olarak değerlendirildiğinde radyolusent (opak olmayan) taş grubunda yer alır?

A) Kalsiyum okzalat
B) Kalsiyum fosfat
C) Magnezyum amonyum fosfat
D) Ürik asit
E) Sistin

Doğru Cevap:D

ÜRİK ASİT TAŞLARI

- Ürik asit, insan pürin metabolizmasının son ürünüdür.
- İdrarda ürat kristallerinin görülmesi ve asit idrar saptanması halinde düşünülmelidir.
- Pürin metabolizmasının bozuk olduğu durumlarda görülebilir. Lesh-Nyhan sendromu, tip I glikojen depo hastalığı, kısa bağırsak sendromu, kronik dehidratasyon ve asidoz tablosu olanlarda, pürin turnover'inin arttığı miyeloproliferatif hastalıklarda sık rastlanır. Baklava ya da oval şeklinde kristalleri vardır.

SİTRÜVİT TAŞLARI

- Üriner sistem infeksiyon etkenlerinden üreyi parçalayan bakteriler (**Proteus**, Klebsiella, E. coli, Pseudomonas), idrarın alkalinizasyonuna ve aşırı miktarda amonyak oluşumuna neden olarak, amonyum magnezyum-fosfatın (sitrüvit) ve kalsiyum fosfat çökmesine ve taş oluşumuna neden olur. **Geyik boynuzu** şeklinde kaliksleri dolduran büyük taşlardır. Özellikle augmentasyon sistoplasti gibi mesane rekonstrüksiyonu yapılmış nöropatik mesane hastalarında gözlenir. Tabut şeklinde kristalleri vardır.

SİSTİN TAŞLARI

- **Kalıtsal aminoasit transport defektlerinden sistinüri, taş oluşumu ile seyreder.**
- Bu hastalıkta dibazikaminoasitlerin (sistin, ornitin, arginin ve lizin) transportu bozulmuştur.
- Bu aminoasitlerin idrar ile aşırı atılmaları, taş oluşumuna zemin hazırlar. İdrar pH'sı 7,5'in altında ise, sistin kristallerinin çözünmesi yavaştır, daha alkali ortamda çözünmesi hızlanır.
- Bu aminoasitlerin içerdiği sülfür, taşlara belli belirsiz radyoopak görünüm verir. **Heksagonal** kristalleri vardır.

İNDİNAVİR TAŞLARI

- HIV enfeksiyonu tedavisinde kullanılan proteaz inhibitörü indinavir sülfat ilacı kullananların %4'ünde semptomatik ürolityazis gelişir.
- Radyolüsent (non-opak) ve **dikdörtgen** ya da yıldız patlaması şeklinde kristalleri olan taşlardır.
- Diğer taşlardan farklı olarak **asidik** idrarda çözünürlüğü arttığı için tedavide amonyum klorür ve askorbik asit kullanılır.

ÜROLİTİYAZİS'TE TANI

Spiral BT taşı göstermede en iyi testtir, ancak radyasyon riski dezavantajıdır. BT yerine abdominal grafi + USG kullanılabilir. Ancak USG mesaneye yakın olmayan taşları ve 3 mm altındaki taşları göstermeyebilir.

Röntgen	Taşlar
Görüntü+++ (Opak)	
Görüntü+ (Semiopak)	
Görüntü yok (Nonopak)	Ürat ksantin, indinavir

Klinik Bilimler 188. soru
Pediatri Ders Notu 3. Fasikül Sayfa 564

ÜROLİTİYAZİS'TE TEDAVİ

- Taşların cerrahi tedavisinde ektrakorporal şok dalga litotripsi (< 2 cm renal; < 1 cm alt lob ve proksimal üreteral taşlarda), üreteroskop yoluyla holmiyum lazer ile litotripsi (distal üreteral taşlarda) ya da perkütan nefrostolitotomi yolu ile ultrasonik litotripsi (>2 cm renal ve >1 cm alt lob taşlarında) yapılabilir.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 189

189. Diabetes mellitus nedeniyle takip edilen 56 yaşındaki kadın hasta sol göz kapağında şişlik ve kızarıklık nedeniyle kulak burun boğaz ve göz hastalıkları polikliniklerine başvuruyor. Öyküsünden iki hafta önce başlayan soğuk algınlığı sonrası artan burun tıkanıklığı, burun akıntısı ve ateşinin olduğu ve iki gün önce göz şikâyetlerinin başladığı öğreniliyor. Göz muayenesinde sağ göz muayenesi normal saptanıyor; sol göz kapağında ödem ve hiperemi, sol gözde kemozis ve proptozis tespit ediliyor. Göz hareketleri normal ve ışık refleksi her iki gözde pozitif saptanıyor.
Bu hasta için <u>en olası</u> tanı ve hastada gelişmiş olan <u>en olası</u> komplikasyon aşağıdakilerin hangisinde birlikte verilmiştir?

A) Akut rinosinüzit - Preseptal selülit
B) Kronik rinosinüzit - Subperiosteal apse
C) Akut rinosinüzit - Orbital selülit
D) Kronik rinosinüzit - Orbital apse
E) Akut rinosinüzit - Kavernöz sinüs trombozu

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.)

Rinosinüzit Komplikasyonları

- **Sinüzit komplikasyonları 3 kategoride incelenir.**
  - ✓ **Orbital komplikasyonlar**
  - ✓ **İntrakraniyal komplikasyonlar**
  - ✓ **Kemik komplikasyonları**

Orbital komplikasyonlar

- ✓ En sık neden **etmoid sinüzit**tir.
- ✓ En sık etkenler **streptokok** türleridir.

Preseptal selülit:

Klinik Bilimler 189. soru
Küçük Stajlar Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 192

Orbital selülit:

- ➢ **Proptozis, kemozis, azalmış göz hareketleri, ağrılı göz hareketleri ve diplopi ile karakterizedir.**

Subperiosteal abse:

- ➢ **Periost ve lamina papyrecea** arasındaki absedir.

Orbital abse:

- ➢ Orbital selülitin ilerlemesi ile olur. **Ciddi egzoftalmi, kemozis, tam yerleşmiş oftalmopleji** ile karakterizedir. Tablonun ilerlemesi **körlüğe** yol açabilir.

Kavernöz sinüs trombüsü:

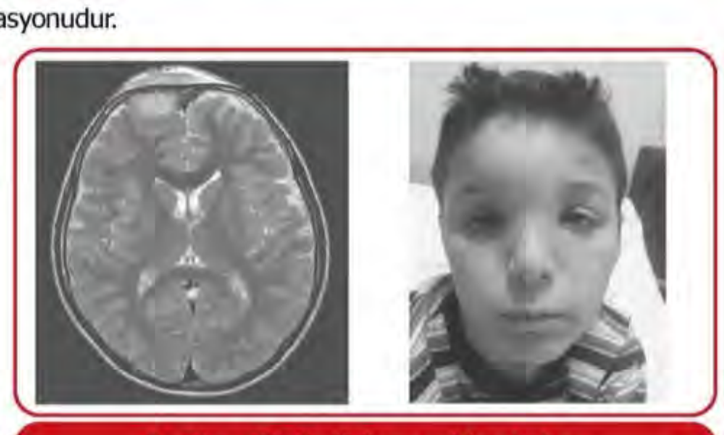
- ➢ Bu komplikasyon intrakraniyal komplikasyonlar içinde de değerlendirilebilir. **Kemozis, orbital ağrı, proptozis ve oftalmopleji** ile karakterizedir. En dikkat çekici özelliği karşı gözü etkileyebilmesidir.
- ➢ **Tedavi:** Antibiyotik ve abse drenajı

İntrakraniyal Komplikasyonlar

- Frontal sinüzit **beyin komplikasyonlarına** daha sık yol açar.
- Komplikasyona bağlı menenjitin en sık etkeni Streptococcus pneumoniae'dır.
  - ➢ **Menenjit:** En sık intrakraniyal komplikasyonlardır.
  - ➢ **Epidural abse:** Frontal sinüzitin komplikasyonudur.
  - ➢ **Subdural abse:** Frontal sinüzitin komplikasyonudur. Yüksek mortalite ve morbidite oranı vardır.
  - ➢ **İntraserebral abse:** Frontal sinüzitin komplikasyonudur.
  - ➢ **Venöz sinüs trombozu**

Kemik Komplikasyonları

- ✓ Frontal sinüzite bağlı **osteomiyelit** gelişebilir.
- ✓ Periostun altına biriken pürülasyona bağlı şişliğe **Pott's puffy tümörü** denilir.



Poat's puff tümörü ve epidural abse

TUS-NOT

BOS sızıntısı şüphesinde toplanan sıvıda **β-2-transferrin**, BOS için oldukça spesifik bir proteindir ve tanı için günümüzde kullanılan yöntemdir.

İLGİLİ NOTLAR

Orbital sellülit başka seçenekte yok zaten, nokta atış doğru cevaba gidiyoruz.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 189

189. Diabetes mellitus nedeniyle takip edilen 56 yaşındaki kadın hasta sol göz kapağında şişlik ve kızarıklık nedeniyle kulak burun boğaz ve göz hastalıkları polikliniklerine başvuruyor. Öyküsünden iki hafta önce başlayan soğuk algınlığı sonrası artan burun tıkanıklığı, burun akıntısı ve ateşinin olduğu ve iki gün önce göz şikâyetlerinin başladığı öğreniliyor. Göz muayenesinde sağ göz muayenesi normal saptanıyor; sol göz kapağında ödem ve hiperemi, sol gözde kemozis ve proptozis tespit ediliyor. Göz hareketleri normal ve ışık refleksi her iki gözde pozitif saptanıyor.
Bu hasta için <u>en olası</u> tanı ve hastada gelişmiş olan <u>en olası</u> komplikasyon aşağıdakilerin hangisinde birlikte verilmiştir?

A) Akut rinosinüzit - Preseptal selülit
B) Kronik rinosinüzit - Subperiosteal apse
C) Akut rinosinüzit - Orbital selülit
D) Kronik rinosinüzit - Orbital apse
E) Akut rinosinüzit - Kavernöz sinüs trombozu

Doğru Cevap: C

OTİTİS EKSTERNA

- Dış kulak yolunun akut bir enfeksiyonudur. Travma ya da uzun süren nemli ortam, enfeksiyona zemin hazırlar.
- **Pseudomonas aeruginosa** önde gelen etkendir ve bunu **S. aureus** ile diğer deri florası izler.
- Otitis eksternada timpan zar normalken, kanal eritemlidir.

SİNÜZİT

- Sinüsler intrauterin yaşamda gelişmeye başlarlar. Pnömatizasyonları ise daha sonradır.
- **Ethmoid ve maksiller sinüsler doğumda mevcuttur.**
- Etmoid sinus hemen havalanır ama maksiller sinus 4 yaş civarında havalanır.
- Sfenoid sinüsler 5 yaş civarında ortaya çıkarlar.
- Frontal sinüslerin gelişimi 7-8 yaşında başlar ve adölesan çağa dek sürer.
- **Çocuklarda en sık ethmoid sinüzit görülür.**
- Maksiller, ön ethmoid, ve frontal sinusler orta meatusa drene olur. Arka ethmoid ve sphenoid sinüsler superior meatusa drene olur.

Etiyoloji

- Akut sinüsitin iki tipi vardır: viral ve bakteriyel. Soğuk algınlığı kendini sınırlayan viral bir sinüsit oluşturur. Çocuk ve ergenlerde viral üst solunum yolu enfeksiyonlarının %0.5 ile %2'si akut bakteriyel sinüsit ile komplike olur.
- **Çocuklarda rutin olarak pnömokokal konjugat aşısının (PCV) kullanımı sonucunda, tiplendirilemeyen H. influenzae akut bakteriyel sinüzitin en sık nedeni olmuştur.** Diğer bakteriyel patojenler arasında Streptococcus pneumoniae (%30) ve Moraxella catarrhalis (%10) bulunur.
- **Sinüs içinde mukus retansiyonuna yol açan durumlar patogenezdeki en önemli nedenlerdir:**
  1. **Sinüs ostiumunun tıkanması,**
  2. **Silia sayı veya fonksiyonunun kaybı,**
  3. **Salgı viskozitesindeki değişiklikler.**
- **En sık neden, viral üst solunum yolu enfeksiyonunu takiben sinüs mukozasının inflamasyonu ve ödemi nedeniyle ostiumların tıkanmasıdır.**
- **Sinüzit tanısında en değerli bulgu, nazal semptomların süresidir.** Viral üst solunum yolu enfeksiyonunu takiben nazal semptom ve bulguların 10-14 günden uzun sürmesi sinüzit düşündürür.
- Viral enfeksiyon gibi başlayıp 3-4 gün boyunca yüksek ateş (<39°C) ve pürülan nazal akıntı, ila seyreden **akut başlangıçlı sinüzit çocuklarda daha nadirdir.**
- Akut sinüzitte süre 30 günden kısa, subakut 1-3 ay, kronik sinüzit 3 aydan uzun süren bulgular ile görülür.

Zemin hazırlayan faktörler

- Alerjik rinit
- Septum deviasyonu
- Siliyer fonksiyonların bozulduğu durumlar: İmmotil silia sendromu, Kartagener sendromu
- Adenoid vejetasyon
- Tonsil hipertrofisi
- Bazı immün yetersizlikler (IgG2 subgrup eksikliği, IgA eksikliği, Bruton Hastalığı)
- Kistik fibrozis
- Viral üst solunum yolu enfeksiyonları
- Tütün dumanına maruziyet
- Fagosit fonksiyon anomalileri
- KİT ve malignite nedeniyle immün süpresyon (artmış fungal sinüzit riski)
- Gastroözefageal reflü
- Nazogastrik sonda kullanımı

Klinik Bilimler 189. soru
Pediatri Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 327

Klinik Bulgular

- Hastalar **ateş, burun tıkanıklığı, pürülan burun akıntısı** (tek taraflı veya çift taraflı) ve **öksürük** gibi spesifik olmayan şikayetlerle başvururlar. Daha nadir olarak **kötü nefes (halitoz), hiposmi** ve **periorbital ödem** bulunur. **Baş ağrısı** ve **yüz ağrısı** çocuklarda nadirdir. Diğer belirtiler arasında **maksiller diş rahatsızlığı** ve öne **doğru eğilmekle artan yüz ağrısı** veya **basınç** bulunur.
- Fiziksel muayenede **nazal mukozanın eritemi ve şişmesi** ile **pürülan burun akıntısı** görülebilir.

Bu soruyla ilgili ders notu referanslarımızı 2 parçada sunacağım.

Bu sayfada soruda verilen tüm klinik özelliklerden bahsederek ayrıntılı bir şekilde rinosinüzit tanısını koyduruyoruz

İkinci sayfada ise en sık komplikasyonunun orbital selülit olduğunu söyleyip, sorudaki tüm anahtar noktalara değinen ayrıntılı bir anlatımını sunuyoruz
Dolayısıyla çok net bir şekilde soruyu yaptırıyoruz

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 189

189. Diabetes mellitus nedeniyle takip edilen 56 yaşındaki kadın hasta sol göz kapağında şişlik ve kızarıklık nedeniyle kulak burun boğaz ve göz hastalıkları polikliniklerine başvuruyor. Öyküsünden iki hafta önce başlayan soğuk algınlığı sonrası artan burun tıkanıklığı, burun akıntısı ve ateşinin olduğu ve iki gün önce göz şikâyetlerinin başladığı öğreniliyor. Göz muayenesinde sağ göz muayenesi normal saptanıyor; sol göz kapağında ödem ve hiperemi, sol gözde kemozis ve proptozis tespit ediliyor. Göz hareketleri normal ve ışık refleksi her iki gözde pozitif saptanıyor.
Bu hasta için en olası tanı ve hastada gelişmiş olan en olası komplikasyon aşağıdakilerin hangisinde birlikte verilmiştir?

A) Akut rinosinüzit - Preseptal selülit
B) Kronik rinosinüzit - Subperiosteal apse
C) Akut rinosinüzit - Orbital selülit
D) Kronik rinosinüzit - Orbital apse
E) Akut rinosinüzit - Kavernöz sinüs trombozu

Doğru Cevap: C

Bir önceki referansta sözünü ettiğim komplikasyonun ayrıntılı tarifinin yer aldığı kısım işte tam da burası

Major semptomlar	Minor semptomlar
- Pürülan anterior nazal akıntı - Pürülan veya renksiz posteriyor nazal akıntı - Nazal dekonjesyon veya obstrüksiyon - Fasiyal konjesyon veya dolgunluk - Fasiyal ağrı veya basınç - Hiposmi veya anosmi - Ateş (sadece akut sinüzit için)	- Baş ağrısı - Kulakta ağrı, baskı ya da doluluk hissi - Halitozis - Diş ağrısı - Öksürük - Ateş (subakut ve kronik sinüzit için) - Yorgunluk

Tanı

Tanısı klinik bulgulara dayanır, fakat bulgular soğuk algınlığı ile büyük ölçüde örtüşür. İkisi arasındaki ayrımı yapmak için mevcut pediatrik kılavuzlar, **akut bakteriyel sinüziti şu şekilde tanımlar:**

- 10 günden uzun süren ve iyileşmeyen üst solunum yolu enfeksiyonu (rinit, soğuk algınlığı) belirtileri, burun akıntısı ve/veya gündüz öksürüğü
- Aniden kötüleşen veya yeni ortaya çıkan belirtiler, iki aşamalı hastalık olarak bilinen başlangıçta iyileştikten sonra ateş, burun akıntısı, gündüz öksürüğü
- 3-4 ardışık gün boyunca ateş (> 39°C) ve pürülan burun akıntısı

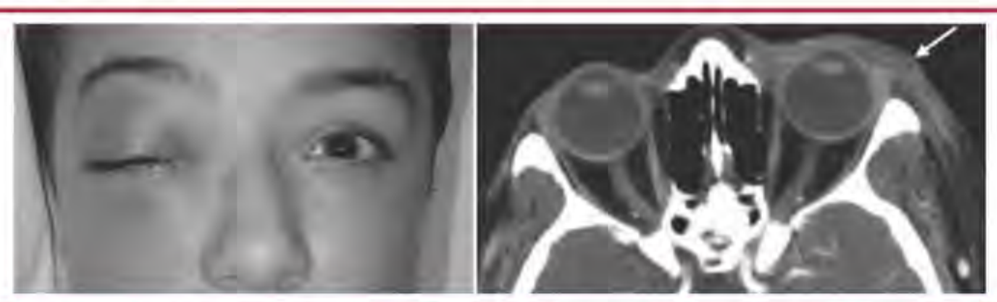
Yukarıdaki belirtileri olan çocukların maksiller sinüs aspiratlarından %70 oranında bakteri elde edilir.

Sinüs aspirat kültürü, tanı için tek uygun yöntemidir, ancak immünokompetan hastalar için rutin kullanım için uygun değildir. İmmünosupresif hastalarda fungal sinüzit şüphesi varsa gerekli olabilir.

Klinik Bilimler 189. soru
Pediatri Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 328

Komplikasyonlar

- **En sık komplikasyonu, periorbital ve orbital sellülittir** (en sık etmoid sinüzit sonrası görülür). Ayrımında, ödem ve eriteme eşlik eden **propitozis, kemozis ve göz küresinin hareketle ağrılı olması,** orbital sellülit lehine değerlendirilmelidir.



Akut sinüzit komplikasyonu olarak Periorbital ve orbital selülite ait görünüm

- Subdüral ve epidüral ampiyem (frontal sinüzit)
- Beyin Apsesi (ethmoid ve frontal sinüzit)
- Paramenengial menenjit (ethmoid ve sfenoid sinüzit)
- Kavernöz sinüs trombozu
- Osteomiyelit (frontal sinüzit)
- Frontal sinüs enfeksiyonu, ön duvarda osteite sebep olarak, buradan yayılırsa frontal periostium altında püy birikimine sebep olabilir ki; buna **Pott'un kabarık (puffy) tümörü** denir.

Tedavi

Klinik olarak tanısı konan akut bakteriyel sinüzitin antimikrobiyal tedavisinin önemli bir yarar sağlayıp sağlamadığı belirsizdir. Altta yatan hastalığı olmayan ve son 1 ayda antibiyotik tedavisi gerektiren persistan semptomları olmayan hastalar ailelerle tartışılarak tedavisiz izlenebilirler.

Bazı topluluklarda antibiyotik dirençli S. pneumoniae'nin yüksek prevalansı nedeniyle, akut bakteriyel sinüzit için tercih edilen **başlangıç tedavisi olarak amoksisilin-klavulanat önerilmektedir fakat yüksek doz amoksisilin de düşünülebilir.**

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 191

191.I. Su çiçeği
II. Kızamık
III. Influenza

Gebe bir kadında yukarıdaki viral enfeksiyonlardan hangileri pnömoni riskini artırır?

A) Yalnız III
B) I ve II
C) I ve III
D) II ve III
E) I, II ve III

Doğru Cevap:E

DERS NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

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

İLGİLİ NOTLAR

RESPİRATUVAR VİRÜS ENFEKSİYONLARI:

İnfluenza:

- İnfluenza A ve B virüsleri, solunum damlacıkları ile insandan insana kolayca bulaşabildiği gibi, kontamine eşyalara temas sonucu dolaylı bulaş da söz konusudur. Zarflarındaki hemaglütinin antijenleri (HA) ile solunum yolu epitel hücrelerinin sitoplazmik membranlarındaki siyalik asitlere tutunur, nöraminidaz antijenleri (NA) aracılığıyla da hücre içine girer ve çoğalır.
  - **İnfluenza A virüsü** ördekler ve su kuşları dahil **birçok kanatlı türünün** yanı sıra insan, fok, domuz, at ve maymun gibi **memelilerde** de replike olabilir. Virüsün **18 HA, 11 NA** alt tipi söz konusudur. **En sık H1N1** (domuz gribi), en fatal olan ise **H3N2** enfeksiyonudur. Genomlarının segmentli olması nedeniyle, **bir RNA segmentinde nokta mutasyon** gelişme olasılığı fazladır. Sıklıkla HA antijeninde, bazen de NA antijeninde küçük boyutlu, yıllık antijenik değişimler görülür **(antijenik drift)**. Kökten değişimlere neden olmaz. İnfluenza A virüsünün replikasyonunda, bazı özel koşulların varlığında, **ciddi antijenik karışımlar** da gözlenebilir. Farklı suşların **antijenik shift** ile karışması ve **yeni melez bir virüs** suşunun şekillenmesi olayına **reassortment** adı verilir.
  - **İnfluenza B virüsü** ise sadece memelileri enfekte eder. Antijenik değişimler çok küçüktür, drift düzeyindedir ve nadiren gelişir.
  - **İnfluenza C virüsü** de memeliler dışında replike olamaz. Shift ya da drift görülmez. **Soğuk algınlığına** yol açar.

Klinik Bilimler 191. soru
Dahiliye Ders Notu 4. Fasikül Sayfa 553

- Kalp-akciğer hastalığı olanlarda, sigara içenlerde, yaşlılarda, bebeklerde, gebelerde, morbid obez çocuklarda ve immünite sorunu yaşayan hastalarda hastalık oldukça ciddi seyreder. Solunum yolunda siliyer hücre disfonksiyonuna neden olur. **Erişkinlerdeki en sık viral pnömoni** etkenidir. Toplumdan edinilmiş bütün erişkin viral pnömonilerinin >%50'sinden sorumludur. **Pnömoni**, grip hastalığında **en sık gelişen ve ölümlere neden olan komplikasyondur**. Diğer sık görülen bir komplikasyonu **akut otitis media** gelişmesidir. Nadiren ensefalit, ensefalopati, Guillain-Barré sendromu ve Reye sendromu (influenza B virüsü)'na neden olabilir.

- Nazofarinks sürüntüsünden **direkt antijen belirlemeye yönelik** hızlı tanı testleri kullanılabilir. Virüs RNA'sını belirlemeye yönelik **RT-PCR** ve antikora yönelik serolojik testler de kullanılabilir.
- Tedavisinde başarıyla kullanılabilen etkili **antiviraller** vardır:
  - **Viral soyunmanın önlenmesi (M2 iyon kanal inhibitörleri):** Amantadin ve rimantadin, gelişen yaygın direnç nedeniyle günümüzde influenza A tedavi ve profilaksisi için önerilmemektedir.
  - **Nöraminidaz inhibitörleri:** Bu grupta yer alan **zanamivir** ve **oseltamivir**, siyalik asit analoglarıdır. Zanamivir parenteral ve inhalasyon formunda, oseltamivir ise oral formda kullanılır. Viral nöraminidaza bağlanarak bu enzimin aktivitesini bozarlar. Böylece konaktan serbestleşemeyen virüsler hücre yüzeyinde birikirler; viral saçılım gerçekleşemez. A ve B tipi virüslere etkilidirler. Semptomların başlangıcından itibaren **ilk 48 saatte** uygulanması yaşam kurtarıcıdır. Zanamivir ve oseltamivirden farklı yapıda parenteral bir nöraminidaz inhibitörü olan **peramivir**, diğer antivirallere dirençli olguların tedavisi için iyi bir alternatif oluşturmaktadır. Profilakside ise kullanılmaz. Erişkinde **tek doz, IV yoldan kullanılır**.
  - **Viral RNA transkripsiyon inhibitörü: Baloksavir,** viral RNA transkripsiyonunu inhibe eden yeni bir ilaçtır. İnfluenza A ve B tedavisinde ve temaslıların profilaksisinde **oral tek doz** kullanılır.
- **Oseltamivir** ve **zanamivir,** aşının uygulanamadığı ya da aşısızken salgın gelişmesi halinde **risk grubu bireylerin profilaksisine** yönelik olarak yedi gün süreyle uygulanır. En etkili ve uzun süreli korunma seçeneği, ideal olarak, her yılın influenza mevsimi öncesinde, Ekim ayındaki **aşı uygulamasıdır**. İnaktif aşılarda **iki A tipinin (H1N1 ve H3N2) ve B tipi virüsün/virüslerin HA ve NA antijenleri** vardır. İntranazal uygulanan **zayıflatılmış canlı aşıları** da mevcuttur. Aşı, burunda çoğalan, ancak akciğerlerde çoğalamayan, ısıya duyarlı bir influenza virüsü mutantını içerir.

YILLIK GRİP AŞISI UYGULANACAK RİSK GRUPLARI

- ✓ Sağlıklı da olsa 65 yaşın üzerindeki bütün bireyler
- ✓ Sağlıklı da olsa 6-59 ay arasındaki çocuklar
- ✓ HIV enfeksiyonlular dahil immün sistem defekti/baskılanması olanlar
- ✓ Uzun süreli aspirin alan çocuk ve genç erişkinler (Reye sendromu önlemi)
- ✓ Kış mevsiminde gebeliğinin 2. ve 3. üç ayını yaşayacak olanlar
- ✓ Diyabetikler, kronik kalp, karaciğer, akciğer (astım ve KOAH dahil), hematolojik ve böbrek hastalığı olanlar
- ✓ Aspirasyon açısından yüksek riskli nörolojik hastalığı olanlar ya da kronik bakıma muhtaç çocuk ve erişkinler
- ✓ Sağlık personeli

Kızamık, Kızamıkçık, Kabakulak:

- MMR aşısının rutinleştirildiği ülkelerde ve ülkemizde bu virüslere duyarlı birey sayısı dramatik olarak azaltılabilmiştir.
- Rutin pediatrik programa göre MMR aşısının ilk dozu 12. – 15. aylarda, ikincisi ise 4 – 6. yaşlarda uygulanır. İmmünite sorunu olmadıkça da koruyuculuk yaşam boyu devam eder.
- Daha önce MMR aşısı uygulanmamış veya hastalığı geçirmemiş olan, mevcut koşullarda canlı aşı yapılamayan immün yetmezlikli, malign veya kronik hastalığı olan ya da immün sistemi baskılayıcı ilaç kullanan çocuk ve erişkinlere, non-immün temaslı gebelere ve kızamık hastalığını geçirmekte olan anneden yenidoğanlara temas sonrası **ilk altı gün içinde standart immünglobülin** uygulanır.
- **Bir yaşın üzerindeki aşısız temaslı çocuklara** bulaş sonrasındaki **ilk üç gün içinde** MMR aşısı uygulanır.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 191

191.I. Su çiçeği
II. Kızamık
III. Influenza

Gebe bir kadında yukarıdaki viral enfeksiyonlardan hangileri pnömoni riskini artırır?

A) Yalnız III
B) I ve II
C) I ve III
D) II ve III
E) I, II ve III

Doğru Cevap:E

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 ünitesi, kistik fibroz	Yeşil balgam, fulminant gidiş, akciğerde çok sayıda küçük nekroz odakları	Yanık enfeksiyonu, eksternal otit, ektima gangrenozum; ventilatör ilişkili pnömonilerde en sık etken, kistik fibrozda en sık akut alevlenme	Kistik fibrozlularda aljinat kapsüllü olabilen, gram negatif basiller; kültürde turkuaz/yeşil koloniler, hareketli basiller

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

Klinik Bilimler 191. soru
Dahiliye Ders Notu 4. Fasikül Sayfa 474

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: Klinik Bilimler 191

191.I. Su çiçeği
II. Kızamık
III. Influenza

Gebe bir kadında yukarıdaki viral enfeksiyonlardan hangileri pnömoni riskini artırır?

A) Yalnız III
B) I ve II
C) I ve III
D) II ve III
E) I, II ve III

Doğru Cevap:E

gebelerin bağışıklık yanıtının baskılandığını bilen bir öğrenci VZV, Kızamık ve influenza virüs gibi virüslerin pnömoni sıklığının arttığını kolaylıkla cevaplayacaktır.

Viral döküntülü hastalıklar		
Lezyon	Hastalık	Ajan
Makülopapüler döküntü	Kızamık	Kızamık virüsü
	Kızamıkçık	Rubella virüs
	Roseola infantum	Human herpes virüs-6
	Eritema enfeksiyozum	Parvovirüs B-19
	Enfeksiyöz mononükleoz	EBV, CMV
Vezikül	Oral veya genital herpes	HSV I-II
	Su çiçeği, maymun çiçeği	VZV, poks virüs
	El-ayak-ağız hastalığı/Herpangina	Kokzaki A virüs
Papillom	Siğil	Human papilloma virüs
	Molluscum (ortası göbekli)	Molluscum contagiosum

VARICELLA ZOSTER VİRÜS (VZV)

- Primer olarak **su çiçeği,** tekrarladığında **zona** oluşturur. Suçiçeği bir kere geçirilir. **Sadece insanda** hastalık yapar.

Klinik tablolar

Su çiçeği

☑ Bulaşma **solunum** yoluyla (damlacık çekirdekleri) ve lezyonla doğrudan temasla olur. Solunum yoluyla bulaşan tek herpesvirüstür. HSV-1 ve HSV-2'nin aksine VZV, giriş yerindeki ilk replikasyondan sonra **primer viremi** ile lenfatiklere, oradaki üreme sonrasında sekonder **viremi** ile de cildin epidermis tabakasına, **Langerhans hücrelerine** ulaşır ve **suçiçeği** klinik tablosu gelişir. Derideki lezyonlar da bulaştırıcıdır. 14-21 günlük kuluçka süresini takiben görülür. Deride **makül, papül, vezikül, püstül** oluşur. Döküntü **gövdede belirgin** ekstremitelerde daha azdır.

☑ **Tüm evrelerde lezyonların aynı anda görülebilmesi ve daha hafif** seyretmesi ile çiçekten ayrılır.

Klinik Bilimler 191. soru
Mikrobiyoloji Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 189

ve **sakral** ganglionlardır.

☑ En önemli iki komplikasyonu **pnömoni ve ensefalittir.** Erişkinlerde ölümcül olabilen pnömoniye sebep olabilir.

☑ Su çiçeği enfeksiyonu geçiren çocuklara **aspirin** verilmesi durumunda **Reye sendromu** görülebilir.

☑ İmmünsüprese kişilerde yaygın tutulumlar, hemorajik ve nekrotik lezyonlar (**retina nekrozu**) yapabilir. Lezyonlar bakterilerle (özellikle **S. aureus, S. pyogenes**) enfekte olabilirler.

☑ **Konjenital Varicella Sendromu:** İlk trimesterde ise bebekte anomali olabilir (**kortikal atrofi,** korioretinit, **ekstremite hipoplazisi**, deri skarları, mikrosefali). Nadir görülür.

☑ **Neonatal Varicella:** Son dönemde geçirilirse bebekte **neonatal varicella** olabilir. Annede doğumdan 5 gün öncesinde ya da 48 saat sonrasında su çiçeği gelişmişse **bebekte çok ağır klinik** tablo gelişebilir. Bu durumda **VZV hiperimmünglobülin** kullanımı önerilir.

Zona

☑ Latent VZV enfeksiyonunun reaktivasyonu ile ortaya çıkar (olguların yaklaşık %10-15'inde).

☑ **Dermatomla sınırlı bölgede** önce **ağrı**, kaşıntı gibi bulgular belirir. **Eritemli zeminde** tipik veziküler lezyonlar belirginleşir. Zona lezyonları olan kişiler çocuklara su çiçeği bulaştırabilirler. Lezyonlar iyileştikten sonra (yaklaşık 7-10 gün) aylarca ağrı sürebilir **(postherpetik nevralji)**. Çocuklarda seyrek iken yaşlılarda önemli bir problemdir.

☑ Kulak zonasına **Ramsay-Hunt sendromu** denir. En sık **7. sinir (fasial)** paralizisi görülür. Hastalar da şiddetli **kulak ağrısı** mevcuttur.

Tanı

➢ Lezyonlardan **dev hücrelerin** gösterilmesi **(Tzanck), Cowdry A** inklüzyonlarının belirlenmesi faydalı olabilir. DFA ile **antijen,** kültürde izolasyon, **PCR** kullanışlı tanı yöntemleridir. PCR doğal virüs ile aşı kökenini ayırabilir.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 191

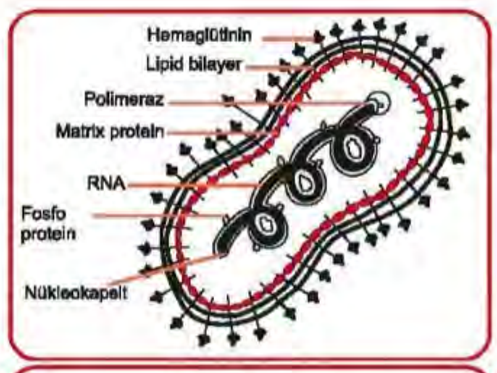
191.I. Su çiçeği
II. Kızamık
III. Influenza

Gebe bir kadında yukarıdaki viral enfeksiyonlardan hangileri pnömoni riskini artırır?

A) Yalnız III
B) I ve II
C) I ve III
D) II ve III
E) I, II ve III

Doğru Cevap:E

- Virüs **damlacık çekirdeği** ile bulaşır. Yaklaşık 7-14 gün inkübasyondan sonra klinik bulgular gelişir. Solunum yollarında bulaşma ve çoğalma sonrası virüs lenfatiklerde yayılır.
- **Sistemik yayılım** ile pek çok bölgeye ulaşır (**konjunktiva,** solunum yolları, gastrointestinal sistem, üriner sistem, deri kapillerleri, lenfatikler, MSS).
- **Virüsün bulaşma ihtimali** prodrom bulgular sonunda artmakla beraber döküntünün bir hafta öncesinden bir hafta sonrasına kadar **saçılmaya devam eder.** Bulaştırıcılığın en fazla olduğu dönem döküntü öncesi **48 saattir**.



Kızamık virüsü

- **Prodrom** dönemi 2-4 gün sürer. **Öksürük, burun akıntısı (coryza), konjunktivit, fotofobidir**. Bu dönemde mukozalarda tipik ortası beyaz, çevresi eritemli döküntüler tuz tanesi görünümlü **koplik lekeleri** oluşur. **Koplik**

Klinik Bilimler 191. soru
Mikrobiyoloji Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 205

- **T lenfosit** hücre yanıtı ile deride **döküntüler** oluşur. **T-hücre yetmezliği** olanlarda döküntüsüz, **dev hücreli** pnömoni **(Hecht's pnömonisi)** ve **ensefalit** yapar.
- **En sık** komplikasyon **otitis media,** kızamıktan **ölümün** en sık nedeni **pnömonidir.** Kızamık mortalitesi gelişmekte olan ülkelerde, beslenme bozukluğu olan infantlarda yüksektir.
- Makrofajların **CD46** reseptörüne bağlanır, **IL-12** yapımını baskılar, belirgin olarak **anerji** oluşturur. **Tüberküloz reaktivasyonu** ve **PPD negatifleşmesi** gözlenebilir.
- Gebelikte **düşüklere** ve **ölü doğuma** yol açabilir.

- **SSPE (Subakut Sklerozan Panensefalit):** Kızamıktan yıllar sonra gelişen, çok seyrek, genelde **fatal** bir klinik tablodur. Virüsün **M-proteinlerindeki defekt** sorumlu tutulmaktadır. Bu virüs replike olabilir fakat salınamaz. BOS ve kanda yüksek oranda kızamık antikoru belirlenir, beyin dokusunda inklüzyon cisimleri belirlenir. **Aşı** SSPE oluşumunu önlemede en etkin yöntemdir.

Tanı

- **Klinik** bulgular çoğu kere tanıda çok yardımcıdır. Serolojik olarak ELISA ile **IgM pozitifliği** veya **Ig G'de** iki hafta arayla **dört kat** artışın gösterilmesi ile tanı konulur. Kültürü güçtür. Burunda, idrarda **multinükleer dev hücrelerin** ve hem **sitoplazmada** hem **nükleusta** eozinofilik **inklüzyon cisimlerinin** görülmesi tanıda yardımcıdır.

Tedavi

- Etkili antiviral bulunmamaktadır. Tedavide **A vitamini** kullanılmaktadır.

Korunma

- Kızamık geçiren olgularda ömür boyu bağışıklık gelişir (tek serotipi olduğu için).
- Anneden geçen antikorlar **6 ay** koruyucudur. Maternal antikorların aşı virüsünü nötralize etme riski nedeniyle, canlı atenue aşı **12. ayda** ve **4-6 yaşta** iki doz olarak yapılır. İlk doz aşı %93, ikinci doz aşı ise %97 koruyucudur.
- Salgın nedeniyle daha erken yapılan aşı (bizim ülkemizde salgın zamanlarında 9. aydan itibaren yapılmaktadır, 6. aya kadar da çekilebilir, 6. aydan önce anneden geçen antikorlar nedeniyle aşı etksizdir) **yapılmamış kabul edilerek**, 12. ayda yeniden aşılama yapılır. **Kızamıkçık** ve **kabakulak** aşılarıyla birlikte (MMR) uygulanabilir.
- İmmünsüpresiflerde, **CD4 sayısı <200 olan** AIDS'lilerde ve gebelerde **kontrendikedir.**
- **Temas sonrası profilaksi** için **3 gün** içinde aşı ya da 6 gün içinde **standart immün globülin** verilir. İkisi birden verilmez.
- Aşılanmış bile olsa CD4 sayısı **<200** olan AIDS'lilere standart immün globülin verilmelidir.
- Kızamıklı hasta, **negatif basınçlı** odada **solunum izolasyonuna** alınmalıdır.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 191

191.I. Su çiçeği
II. Kızamık
III. Influenza

Gebe bir kadında yukarıdaki viral enfeksiyonlardan hangileri pnömoni riskini artırır?

A) Yalnız III
B) I ve II
C) I ve III
D) II ve III
E) I, II ve III

Doğru Cevap:E

Klinik Bilimler 191. soru
Mikrobiyoloji Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 178

Önemli viral patojenlerin ana bulaşma yolları

Giriş Kapısı	Virüs	
Solunum yolu	• Rhinovirüs • **Coronavirüs** • İnfluenza virüs • Parainfluenza virüs • Respiratuvar sinsityal virüs • Epstein-Barr virüs • Kızamık virüsü • Kabakulak virüsü	• Kızamıkçık virüsü • Varicella Zoster virüs • Hantavirüs • **Adenovirüs** • Kokzaki virüs • Ekovirüs • Parvovirüs
Sindirim kanalı	• **Hepatit E virüs** • **Hepatit A virüs** • **Coronavirüs** • Enterovirüsler	• **Adenovirüs** Tip 40,41 • **Rotavirüs** • Calicivirüs (Norovirüs) • Astrovirüs
Deri	• Kuduz virüsü • Sarı humma virüs	• Deng virüs • Insan papillomavirüs
Genital kanal	• **İnsan papillomavirüs** • **Hepatit B virüs** • **İnsan immünyetmezlik virüsü**	• İnsan T-lenfotropik virüs (HTLV) • **Herpes simpleks virüs tip 2**
Kan	• **Hepatit B virüs** • Hepatit C virüs • Hepatit D virüs	• İnsan T-hücre lösemi virüs • İnsan immünyetmezlik virüsü • **Sitomegalovirüs**
Transplasental	• **Sitomegalovirüs (en sık)**	• Kızamıkçık (en teratojen)

Kan dolaşımı ile yayılan (viremi yapan) virüsler

Yayılım yolu	DNA virüsleri	RNA virüsleri
Lenfositler	EBV, CMV, HBV, JC ve BK virüs	Kızamık, kabakulak, kızamıkçık (rubella) virüsleri, HIV
Monosit/makrofajlar	CMV	Poliovirüs, HIV, kızamık virüsü
Nötrofiller	-	Influenza virüs
Eritrositler	Parvovirüs B19	Colorado kene ensefaliti virüsü
Plazmada serbest	-	Togavirüsler, pikornavirüsler

Konjenital ve perinatal enfeksiyonlara neden olan etkenler ve bulaşma yolları

Bulaşma yolu	Virüs	Bakteri	Parazit
Transplasental	CMV HIV, HTLV Parvovirüs B19 Kızamıkçık virüsü Zikavirüs	Treponema Leptospira	Toxoplasma
Doğum sırasında	CMV HBV, HCV HIV, HTLV HSV-2, HPV	Gonokok Chlamydia B grubu streptokok	
Emzirmeyle	CMV HIV, HTLV		

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 192

192.Aşağıdaki kardiyak durumlardan hangisinin varlığı, gebelikte maternal açıdan diğerlerine göre daha yüksek risk oluşturur?

A) Önceden onarılmış olan fallot tetralojisi
B) Önceden onarılmış olan ventriküler septal defekt
C) Pulmoner stenoz
D) Mekanik kalp kapağı
E) Patent duktus arteriozus

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 192. soru
Kadın Doğum Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 309

Gebelikte Kalp Hastalıklarının Mortalitesi

- **Normale göre mortalitede ve morbiditede artış olmayan hastalıklar (WHO clas I)**
  - **Komplike olmayan, küçük veya hafif derecede; pulmoner darlık, PDA, belirgin mitral regürjitasyonu olmayan mitral valv prolapsusu**
  - **Başarılı şekilde onarılmış; sekundum ASD, VSD, PDA, total pulmoner venöz dönüş anomalisi**
  - **İzole ventriküler ekstrasistoller ve atriyal ektopik atımlar**
- **Maternal mortalite riskinde hafif, maternal morbidite riskinde orta düzeyde artış olan hastalıklar (WHO clas II)**
  - Komplike olmayan; opere edilmemiş ASD, VSD, tamir edilmiş Fallot tetralojisi, çoğu aritmiler, Aort dilatasyonu olmayan Turner sendromu
- **Maternal mortalite riskinde orta düzeyde artış ve maternal morbidite riskinde orta-ciddi düzeyde artış olan hastalıklar (WHO clas II veya III)**
  - Hafif sol ventrikül disfonksiyonu
  - Hipertrofik kardiyomyopati
  - Sınıf 1 veya 4'e girmeyen doğal veya doku kalp kapak hastalıkları
  - Aort dialatasyonu olmayan marfan sendromu
  - Kalp transplantasyonu
  - Onarılmış koarktasyon
- **Maternal mortalite riskinde belirgin artış ve maternal morbidite riskinde ciddi artış olan hastalıklar (WHO class III)**
  - Mekanik kapak
  - Sistemik sağ ventrikül
  - Fontan ameliyatı geçirmiş hastalar
  - Onarılmamış siyanotik kalp hastalığı
  - Diğer kompleks konjenital kalp hastalıkları
  - Orta derecede sol ventrikül bozukluğu
  - Sekelsiz geçirilmiş peripartum kardiyomiyopati
  - Orta derecede mitral darlık
  - Şiddetli asemptomatik aort darlığı
  - Orta derecede aort dilatasyonu (40-50 mm)
  - Ventriküler taşikardi
- **Çok yüksek maternal mortalite riski veya ciddi maternal morbidite riski olan hastalıklar (WHO clas IV) (Gebelik kontrendikedir ve terminasyon düşünülmelidir)**
  - **Pulmoner hipertansiyon (en yüksek)**
  - **Ciddi sistemik ventriküler disfonksiyon**
  - Sekeli kalmış geçirilmiş peripartum kardiyomiyopati
  - **Ciddi sol kalp obstrüksiyonu**
  - Ciddi aortik dilatasyon
  - Komplikasyon sekeli olan geçirilmiş Fontan operasyonu
  - Ciddi koarktasyon

Gebelikte Kalp Hastalıkları NYHA (New York Heart Association) Fonksiyonel Sınıflaması *(N-23)*

- **Sınıf I:** Fiziksel aktivitede kısıtlama yok. Bu gebelerde kalp yetmezliği semptomları veya anjina ağrısı görülmez.
- **Sınıf II:** Fiziksel aktivitede hafif kısıtlama. Bu gebeler istirahat halindeyken rahattırlar, ancak normal fiziksel aktivite ile aşırı yorgunluk, çarpıntı, nefes darlığı veya anjinal ağrı şeklinde rahatsızlık oluşur.
- **Sınıf III:** Belirgin fiziksel aktivite kısıtlaması. Bu gebeler istirahatte rahattır, ancak normalden daha az aktivite aşırı yorgunluk, çarpıntı, nefes darlığı veya anjinal ağrıya neden olur.
- **Sınıf IV:** Ciddi derecede risk altındadır. Herhangi bir fiziksel aktiviteyi rahatsızlık duymadan gerçekleştirememe: Kalp yetmezliği veya anjina semptomları istirahatte bile gelişebilir. Herhangi bir fiziksel aktivite yapılırsa rahatsızlık artar.

İLGİLİ NOTLAR

A şıkkı CLASS 2
B şıkkı CLASS 2
C şıkkı CLASS 1
D şıkkı CLASS 3
E şıkkı CLASS 1

REFERANSIMIZ HEPSİNİ GÖZLER ÖNÜNE SERİYOR

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 193

193. Yirmi beş yaşındaki 18 haftalık gebe rutin muayene için polikliniğe başvuruyor. Daha önce yapılan test sonuçlarının değerlendirilmesinde, birinci trimester kombine testinde Down sendromu riskinin 1/50'nin üzerinde olduğu görülüyor. Yapılan ultrasonografide fetal biyometrik ölçümler 18 hafta ile uyumlu saptanıyor ve fetusta herhangi bir anomali izlenmiyor.
Bu olguda kesin tanı için <u>en uygun</u> yaklaşım aşağıdakilerden hangisidir?

A) Maternal kanda hücre dışı DNA analizi
B) Kordosentez
C) Koryonik villus örneklemesi
D) Dörtlü test
E) Amniyosentez

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.)

- ☑ **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 *(A-24)*.
- ☑ **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 β-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**

Klinik Bilimler 193. soru
Kadın Doğum Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 232

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 β-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.

İLGİLİ NOTLAR

Hasta birinci trimesterde tarama testi yaptırmış olmasına karşın şu anda ikinci trimesterde bulunduğu için mevcut haftasına göre yaklaşım yapılmalıdır.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 194

194.Detrusor kasının aşırı aktivitesine bağlı gelişen urge inkontinans tedavisinde aşağıdakilerden hangisinin yeri yoktur?

A) Midüretral sling uygulamaları
B) Antikolinerjikler
C) Sakral nöromodülasyon
D) Onabotulinumtoksin A enjeksiyonu
E) Beta-3 reseptör agonistleri

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

Vajinal ve üretral araçlar

☑ Vajinal koniler SÜİ'da etkildir. Pesserler, vajinaya yerleştirilen bir topuzu olan silikon halka cihazları olup, idrar yolundaki hipermobiliteyi ortadan kaldırmak ve karın içi basıncındaki artışlar sırasında üretral basıncı arttırmak amacıyla kullanılır.

URGE İNKONTİNANS

Genel bilgiler

- Urge inkontinans, kuvvetli idrar hissinin ardından gelen idrar kaçırma olarak tariflenir ve **istemsiz detrusor kontraksiyonuna** (detrüsör instabilitesi = aşırı aktif mesane) bağlı olarak gelişir *(Ş-19)*. Ancak bu tanı için mutlaka **ürodinamik** çalışma (sistometri) gerekir.
- İstemsiz detrusor kontraksiyonları eğer nörolojik kökenli ise (örneğin Parkinson ve multipl skleroz) **detrusor hiperrefleksi** olarak adlandırılır.
- Stress inkontinans nedeni ile operasyon geçirmiş olmak urge inkontinans için bir risk faktörüdür.

Urge inkontinans, yaşlı kadınlar arasında en sık karşılaşılan idrar inkontinans tipidir.

Klinik Bilimler 194. soru
Kadın Doğum Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 138

Tedavi

- İlk aşamada **Kegel egzersizleri** ve **davranış tedavileri** denenmelidir.
- Urge inkontinansın temel tedavisi medikaldir. Detrusor kontraksiyonu parasempatik uyarı sonucu kolinerjik aktivite ile gerçekleşir. **Bu nedenle tedavide antikolinerjikler kullanılır** (N-14, N-17). Bu amaçla kullanılan ilaçlar; **oksibutinin, hyosiyamin, disiklomin, probantelin, tolterodin, imipramin, fesoterodin, trospiumklorid, solifenasin süksinat ve darifenacin'dır.**
- Ancak tüm bu antikolinerjiklerin önemli yan etkileri bulunmaktadır. Bunlar arasında; ağızda kuruluk (en sık), kalp atımının artması, hipertermi, üriner retansiyon, konstipasyon ve görme bulanıklığı başta gelir.

Detrüsör düz kasını gevşeterek mesane kapasitesini arttıran ve aşırı aktif mesane tedavisinde kullanılan beta3 adrenerjik reseptör agonisti Mirabegron'dur. *(N-17)*

- Konservatif ve medikal tedaviye yanıt vermeyen hastalarda alternatif tedavilere geçilir. En önemlisi sakral **nöromodülasyon**dur. Bu yöntemde; sakral sinirleri devamlı uyarıp semptomları azaltan implante edilen bir cihaz mevcuttur. Refraktör urge inkontinansta çalışmalarla desteklenmiş iyi bir seçenektir.
- **Intradetrüsör onabotulinum toksin A enjeksiyonu;** Sistoskopi vasıtasıyla mesane duvarına enjekte edilir ve detrüsör düz kasını paralize eder. %60-70 iyileşme oranları vardır. 3-12 ay fayda sağlar ve tekrar enejeksiyonlar da etkilidir.

Stres ve Urge İnkontinans Semptomlarının Karşılaştırılması

idrar semptomları	urge	stres
Sıkışma hissi (Urgency)	var	yok
Sıkışma hissi ile birlikte sık idrara çıkma	var	yok
Karın içi basınç artışıyla idrar kaçırma	yok	var
Her inkontinans esnasındaki idrar kaçırma miktarı	çok	az
Nokturi	var	yok
Çocuklukta altına kaçırma	var	yok

- Gerçek stres inkontinansın primer tedavisi **cerrahidir.**
- Urge inkontinansın primer tedavisi **medikaldir,** antikolinerjikler kullanılır.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 194

194.Detrusor kasının aşırı aktivitesine bağlı gelişen urge inkontinans tedavisinde aşağıdakilerden hangisinin yeri yoktur?

A) Midüretral sling uygulamaları
B) Antikolinerjikler
C) Sakral nöromodülasyon
D) Onabotulinumtoksin A enjeksiyonu
E) Beta-3 reseptör agonistleri

Doğru Cevap:A

Üriner İnkontinansın Tedavisi

- **Nonfarmakolojik tedavi**
  - ✓ Geri döndürülebilir inkontinans nedenleri düzeltilmelidir (kabızlık, ilaçlar, enfeksiyon vb).
  - ✓ Kafein, çay vb sıvı tüketimi sınırlandırılmalıdır
  - ✓ Obez hastaların kilo vermesi sağlanmalıdır (obezite, urge ve stress inkontinansı agreve edebilir)
  - ✓ Taşma (overflow) inkontinans yönetiminde kateterizasyon (aralıklı, kalıcı) denenebilir.
  - ✓ **Mesane eğitimi**
    - Özellikle **urge inkontinans** (aşırı aktif mesane) yönetiminde kullanılır.
    - Hastaya önce sık aralıklarla istemli idrar yapması söylenir.
    - Sıkışma hissi geldiğinde beklemesi ve sıkışmayı azaltmaya veya geçirmeye konsantre olması istenir
    - Sıkışma hissi baskılandıktan sonra tuvalete giderek idrar yapması istenir.
    - Bu şekilde 2 gün süreyle idrar kaçırmazsa tuvalete gitme periyotları uzatılmakta, 3-4 saatte bir idrar kaçırmadan tuvalete gitme sağlanıncaya kadar programa devam edilmektedir.
  - ✓ **Pelvik taban egzersizleri (Kegel egzersizleri)**
    - Özellikle **stress inkontinans** yönetiminde kullanılır.

Klinik Bilimler 194. soru
Dahiliye Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 145

- **Farmakolojik tedavi**
  - ✓ **Urge inkontinans tedavisi**
    - Detrüsörün kasılması inhibe eden **antikolinerjik (antimuskarinik)** ilaçlar ilk tercihtir.

Urge İnkontinans Tedavisinde Antikolinerjik (Antimuskarinik) İlaçlar	Antikolinerjik (Antimuskanik) İlaçlara Bağlı Gelişebilen Yan Etkiler
• Oksibütinin • Darifenasin • Solifenasin • Trospium • Tolterodin • Foseterodin	• Kabızlık • Ağız kuruluğu • Bulanık görme • Kognitif fonksiyonlarda bozulma • Deliryum

    - Yan etkileri nedeni ile antikolinerjik (antimuskarinik) ilaçları tolere edemeyen hastalara aynı amaçla beta 3 reseptör agonisti olan **mirabegron** verilebilir.
    - Mirabegronun en önemli yan etkileri ise **hipertansiyon**dur.
  - ✓ **Stres inkontinans tedavisi**
    - Sfinkter tonusunun arttırılması için **alfa1 agonistler** (imipramin, efedrin, psödoefedrin, vb) kullanılabilir.
    - Aynı amaçla **duloksetin** de kullanılabilir.
    - Vajinal/üretral atrofi nedeni ile **lokal östrojen** tedavisi denenebilir.
  - ✓ **Taşma (overflow) inkontinans tedavisi**
    - Üretral obstrüksiyonu olan hastalarda, **α-adrenerjik antagonistler** (tamsulosin, silodosin vb.) ve **5-alfa**

Klinik Bilimler 194. soru
Dahiliye Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 145

- **Cerrahi tedavi**
  - ✓ Urge inkontinans tedavisinde cerrahinin yeri kısıtlıdır. Bu hastalarda esas tedavi, mesane eğitimi ve farmakolojik tedavidir.
  - ✓ Stres inkontinansın **esas** tedavisi ise cerrahidir. Birçok cerrahi teknikte ortak amaç üretrovezikal bileşkenin elevasyonu ile mesane boynunun desteklenmesidir.
  - ✓ Taşma (overflow) inkontinansta özellikle BPH gibi üretral obstrüksiyon varlığında transüretral prostat rezeksiyonu (TUR-P) yapılabilir.

Ne güzel de yazmışız "urge inkontinans tedavisinde cerrahinin yeri kısıtlıdır, cerrahi esas olarak stress inkontinansta yapılır" diye Dahası medikal tedaviyi de güzelce özetliyoruz

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 195

195. Otuz iki yaşındaki kadın hasta son iki aydır ara ara olan sol kasık ağrısı yakınması ile başvuruyor. Fizik muayenesinde vulva, vajen, serviks doğal ve batın rahat olup, defans veya rebaund saptanmıyor. Transvajinal ultrasonografide sol overde 6 cm çapında, düzgün sınırlı, hipoekoik, septa ve solid alan içermeyen kistik bir kitle tespit ediliyor.
Tümör belirteçleri normal sınırlarda olan bu hastaya, bu aşamada aşağıdakilerden hangisinin önerilmesi <u>en uygundur</u>?

A) 1 yıl sonra rutin jinekolojik muayene ve transvajinal ultrasonografik değerlendirme
B) 8 hafta sonra transvajinal ultrasonografik değerlendirme
C) 6 ay oral kontraseptif tedavi
D) Kist aspirasyonu
E) Laparoskopik kistektomi

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 195. soru
Kadın Doğum Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 121

FONKSİYONEL OVER KİSTLERİ

Follikül Kisti

- **En sık görülen fonksiyonel over kistidir.** Ovulasyonun olmadığı durumlarda içi berrak sıvı ile dolu, 3 cm üzerindeki duvarı granüloza hücreleri döşeli kistlerdir. Bu kistler 8 cm çapa ulaşabilirler ve sıklıkla spontan olarak 4-8 hafta arasında kaybolurlar.

Korpus Luteum Kisti

- Unilateraldirler ve 3-11 cm boyutundadırlar. Lokal ağrı ve hassasiyet yapabilirler. Genellikle kendiliklerinden 1-2 ay içinde gerilerler. **Bu kistler sıklıkla siklusun 20-26. günleri arasında rüptüre olabilirler ve intraabdominal kanamaya yol açarlar.** Antikoagülan kullanan kadınlar özellikle risk altındadır. Sağ tarafta ve koitusu takiben daha fazla görülmektedir. Korpus luteum kistlerinin klinik bulguları adneksial torsiyon ile karışır. Genellikle **amenore veya adet gecikmesine yol açtığından rüptüre ektopik gebelikle klinik olarak karışabilir** *(N-92).* **En sık rüptüre olan ve hemoperitoneuma neden olan kisttir.**

Fonksiyonel over kistleri neoplastik over tümörlerine oranla daha sık rüptüre olma eğilimindedirler *(N-09).*

Teka Lutein Kisti (Hiperreaktio Luteinalis)

- **Fonksiyonel kistlerin en nadir görülenleridir** *(E-09).* **Genellikle bilateral olurlar ve çoğunlukla gebelikte ortaya çıkarlar (özellikle molar gebelik ve çoğul gebelik).** *(M-22).* Bu kistler genellikle büyük boyutta olurlar (30 cm) ve multikistiktirler. Yüksek hCG bir risk faktörü olduğundan **molar gebelik, çoğul gebelikler, diyabet, plasentomegali, Rh izoimmünizasyonu, klomifen sitrat, hMG** veya **FSH ile ovulasyon indüksiyonu** ve **GnRH analoglarının** kullanımı ile birliktelik gösterir. Spontan regrese olabilirler. *(A-18).*

En sık görülen benign ovaryan neoplazi **matür kistik teratomdur** *(E-11).*

Tanı

- Tam bir **pelvik muayene** (rektovajinal muayene dahil) yapılmalıdır. Tanıda **USG** oldukça değerlidir ve özellikle adolesanlarda primer tanısal araçtır. Transvajinal USG, transabdominal USG'ye oranla pelvik kitlelerin tanısında daha doğru ve güvenilir sonuçlar verir.

Adneksial kitlelerin ultrasonografi kriterleri *(N-88)*

Benign	Malign
- Çap < 8 cm	- Çap > 8-10 cm
- Unilokuler kist	- Multilokuler – solid kitle
- Düzgün yüzeyli	- Düzensiz yüzeyli
- Asit yok	- Asit var
- Unilateral	- Bilateral
- Mobil	- Fikse (etraf dokularla yapışık)
- İnce cidarlı	- Kalın cidarlı
- Ek abdominal organ patolojileri yok	- Ek abdominal organ patolojileri var
- Neovaskularizasyon yok	- Neovaskularizasyon var
- Doppler normal	- Doppler değişiklikleri var
- İnternal ekojenite ve kalın septasyon yok	- İnternal ekojenite ve kalın septasyon var

Solid Ovaryan Kitleler *(N-16)*

- **Fibroma ve fibrotekoma (en sık)**
- Seks-kord stromal tümörler
- Krukenberg tümörü
- Ovaryan leiomiyoma ve leiomiyosarkom
- Karsinoid tümör
- Primer lenfoma
- Transisyonel hücreli tümör (Brenner)
- Ovaryan remnant sendromu

Sensitivite ve spesifitesi düşük olduğundan özellikle premenarşal ve üreme çağındaki kadınlarda adneksiyal kitle varlığında **Ca-125** bir tanı belirteci olarak kullanılmaz. Postmenapozal dönemde ise sensitivite ve spesifitesi arttığından kullanılmaktadır.

- Premenapozal kadınlarda malignite riskinin belirlenmesinde ultrasonografik özellik Ca-125 ten daha yardımcıdır. Ultrasonografide maligniteyi düşündüren bulgular; **solid komponent, mural nodül, papiller uzantı ve asidin bulunmasıdır.**

İLGİLİ NOTLAR

Soruda fonksiyonel kist olan folikül kisti tarif edilmektedir.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 195

195. Otuz iki yaşındaki kadın hasta son iki aydır ara ara olan sol kasık ağrısı yakınması ile başvuruyor. Fizik muayenesinde vulva, vajen, serviks doğal ve batın rahat olup, defans veya rebaund saptanmıyor. Transvajinal ultrasonografide sol overde 6 cm çapında, düzgün sınırlı, hipoekoik, septa ve solid alan içermeyen kistik bir kitle tespit ediliyor.
Tümör belirteçleri normal sınırlarda olan bu hastaya, bu aşamada aşağıdakilerden hangisinin önerilmesi <u>en uygundur</u>?

A) 1 yıl sonra rutin jinekolojik muayene ve transvajinal ultrasonografik değerlendirme
B) 8 hafta sonra transvajinal ultrasonografik değerlendirme
C) 6 ay oral kontraseptif tedavi
D) Kist aspirasyonu
E) Laparoskopik kistektomi

Doğru Cevap: B

Reprodüktif ve Postmenopozal Dönemde Adneksial Kitle Yönetimi

(E-88, E-92, N-94, N-00)

- Premenopozal hastalarda klinik olarak şüpheli lezyonlarda (büyük, solid alan ağırlıklı, fikse veya düzensiz sınırlı) laparotomi planlanmalıdır.
- Postmenopozal hastalarda kompleks adneksial kitleler hangi çapta olursa olsunlar laparotomiye alınmalıdır. Bununla birlikte **asemptomatik, <5 cm, uniloküle, ince duvarlı kistlerin, beraberinde CA-125 düzeyi de normal** ise malign potansiyeli oldukça düşüktür ve konservatif yaklaşım (2-3 ayda bir USG ile takip) uygulanabilir.

Gebelik ve Adneksial Kitlede Yönetim

- **Rüptür** veya **torsiyon** durumunda ve **eylem obstrüksiyonuna neden oluyorsa** cerrahiye alınmalıdır.
- Tümör büyüklüğüne göre; **çap >10 cm** ise bütün kitleler cerrahi ile çıkartılmalıdır. Çap < 5 cm ise izlem yeterlidir. Çap 5-10 cm arasında ise basit görünümde bir kitle ise doppler ultrasonografi ve MR ile takip edilir, komplike görünümde ise cerrahiye alınır. Elektif yapılacak olan **cerrahiler tercihen 16-**

Klinik Bilimler 195. soru
Kadın Doğum Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 123

- **Fonksiyonel over kisti** olan olgularda, KOK ile supresyon tedavisi ile gözlem (takip) arasında kistin küçülmesi veya tamamen kaybolması açısından fark yoktur. Her ne kadar KOK'lar fonksiyonel over kisti oluşumu için koruyucu olsa da büyük fonksiyonel kistlerin tedavisinde yardımcı değildir.
- Cerrahi uygulanacak olgularda kitlenin benign olduğu düşünülüyorsa primer yaklaşım **laparoskopi** olmalıdır. Ayrıca fertilitesini tamamlamamış ve reprodüktif yaş grubu olgularda ise konservatif cerrahi yaklaşımlar (kistektomi, kist kapsül koagülasyonu) öncelikle denenmelidir. Ayrıca diğer bir yaklaşım olan ultrasonografi eşliğinde yapılan kist aspirasyonlarının **rekürrens riski yüksektir (%50).**
- Torsiyon veya malignite şüphesi olan olgularda **mutlaka cerrahi** eksplorasyon gerekir. Ayrıca malignite şüphesi bulunan over kistlerinin ultrason eşliğinde aspirasyonundan da kaçınılmalıdır.
- **Doppler ultrasonografide ovaryan kan akımının izlenmesi torsiyonu kesin olarak ekarte ettirmez.** Günümüzde over torsiyonunun tedavisinde nekrotik bile görünse öncelikle **laparoskopi ile detorsiyon ve kistektomi** önerilir.

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 <u>hiçbir şekilde helal etmeyeceğini</u> ve bir çeşit "hırsızlık" yoluyla elde edilen yayınımızın <u>fayda etmemesini gönülden dilediklerini</u> açıkça deklare etmektedir.

Bu esere <u>gerçekten ihtiyacı olan öğrenci arkadaşlarımızın</u>; 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

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 196

196. Yirmi yaşında evli ve çocuksuz olan kadın hasta her iki alt kadranda daha yoğun olmak üzere karın ağrısı, hâlsizlik, ateş ve vajinal akıntı şikâyetleriyle başvuruyor. Hasta kontraseptif yöntem olarak kondom kullandığını ve âdet kanamasının yaklaşık olarak bir hafta önce başlayıp iki gün önce bittiğini belirtiyor. Fizik muayenede vücut sıcaklığı 39 °C ölçülüyor ve karın her iki alt kadranda hassasiyet ve rebound bulgusu tespit ediliyor. Bimanuel muayenede serviks hareketlerinin hassas olduğu saptanıyor. Serum β-hCG testi negatif olan kadının hastaneye yatışı planlanıyor.
Bu aşamada, bu hastada aşağıdaki ilaç kombinasyonlarından hangisinin kullanılması tedavi için yeterli değildir?

A) Sefotetan IV + Doksisiklin PO
B) Klindamisin IV + Gentamisin IV
C) Gentamisin IV + Metronidazol PO
D) Ampisilin/sulbaktam IV + Doksisiklin PO
E) Sefoksitin IV + Doksisiklin PO

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.)

- **Tanı değerini arttıran ek kriterler**
  - ☑ Endometriyal biyopside endometrit bulguları
  - ☑ CRP veya ESR'de yükseklik
  - ☑ 38 dereceden yüksek ateş
  - ☑ Lökositoz
  - ☑ Gonore veya klamidya için pozitif test
- **Tanı değeri yüksek kriterler**
  - ☑ Ultrasonografide tuboovaryan abse görünümü
  - ☑ Laparoskopide salpenjit görünümü

PİH komplikasyonları

- Rekürren enfeksiyon, infertilite, ektopik gebelik ve kronik pelvik ağrı

Tedavi

- **PİH şüphesi olduğunda tedaviye başlanmalıdır.** Olgunun durumuna göre ayaktan veya hospitalize edilerek uygulanır.
- **Pelvik inflamatuvar hastalık için hospitalizasyon endikasyonları** *(N-16, E-20)*
  - ☑ Gebelik
  - ☑ Yüksek ateş
  - ☑ Abse şüphesi
  - ☑ Kesin olmayan tanı
  - ☑ Generalize peritonit
  - ☑ Başarısız ayaktan tedavi
  - ☑ Lökosit > 15.000 /mm³
  - ☑ Oral alımı engelleyen bulantı-kusma
- **Ayaktan tedavi**
  - ☑ [Seftriakson (İM) + Doksisiklin (oral)] + Metronidazol (oral)

Klinik Bilimler 196. soru
Kadın Doğum Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 129

- **Yatarak Tedavi**
  - ☑ **Rejim A:** [Sefoksitin (İV) veya Sefotetan (İV)] + Doksisiklin (İV veya oral)
  - ☑ **Rejim B:** Klindamisin (İV) + Gentamisin (İM/İV)
  - ☑ **Alternatif;** Ampisilin/sülbaktam (IV) + Doksisiklin (İV veya oral)

Eş tedavisi mutlak gereklidir.

Tuba-Ovaryan Abse (TOA) *(N-23)*

- TOA, akut PİH atağını takiben genellikle unilateral ve multiloküler olarak ortaya çıkar. İlk PİH atağından sonra olabilir. Over genellikle bir ovulasyon yerinden tutulur ve abse formasyonu başlar.

Klinik

- Çok değişkendir. **Asemptomatikten akut batın ve septisemik şoka dek değişir**. Pelvik ve abdominal ağrı (%90), ateş (%60-80), bulantı, kusma, taşikardi sık rastlanılan semptomlar olup pelvik muayene çoğu zaman batın defansı nedeniyle yapılamaz ancak adneksial kitle (bilateral, ağrılı adneksial kitleler tipiktir) bazen palpe edilebilir. Rüptüre tubo-ovaryan absenin bulguları akut batına benzer.

Tanı

- PİH kliniği bulunan hastalarda tubaovaryan abse tanısı için tercih edilmesi gereken görüntüleme yöntemi **USG'dir** ve adneksial kitle görülmesi TOA'yı düşündürür. Kontrastlı veya kontrastsız **CT'**de tanı da kullanılabilir.

Tedavi

- Medikal tedaviye cevap alınamazsa CT veya USG eşliğinde perkutan drenaj yapılabilir. Antibiyotik baskısı altında perkutan drenaj ilk tedavi şekli olarak da düşünülebilir. Fertilite beklentisi olmayanlarda BSO ve histerektomi de yapılabilir.
- **TOA'nın progresyonu, rüptürü, hastada hipotansiyon** ve **oligüri** gibi endotoksik şok tablosu oluşması durumunda ise laparotomi mutlak gereklidir. *(E-22)*

İLGİLİ NOTLAR

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 197

197. Yirmi sekiz yaşındaki nulligravid kadın, 14 aydır gebe kalamama nedeni ile polikliniğe başvuruyor. Öyküsünden âdetlerinin 45 günde bir olduğu öğreniliyor. Laboratuvar tetkiklerinde TSH 2 mIU/L, AMH 3 ng/dL ve prolaktin 80 ng/mL olarak saptanıyor. Hastanın hipofiz MRG tetkikinde 5 mm çapında mikroadenom saptanıyor. Histerosalpingografide endometrial kavitesi düzgün ve her iki tüpte geçiş mevcut olarak izleniyor. Eşinin sperm analizinde patolojik bulgu saptanmıyor.
Bu hasta için aşağıdakilerden hangisi bu aşamada <u>en uygun</u> yaklaşımdır?

A) Letrozol ile ovulasyon indüksiyonu
B) Oral dopamin agonisti tedavisi
C) Oral kontraseptif ajanlar
D) Mikroadenom cerrahisi
E) Tedavisiz takip

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

- **Prolaktin ölçülmesi gereken durumlar:**
  - İnfertil kadın ve hipogonadotropik infertil erkek
  - Amenore
  - Galaktore
  - Amenore ile birlikte olan hirsutizm
  - Anovulatuvar kanama
  - Puberte tarda

Tanı

- Serum PRL düzeyinin iki ayrı ölçümde yüksek olması tanı koydurur ve tanısal algoritma şöyledir:
  - Gebelik ve laktasyon ekarte edilir.
  - Alınan medikasyonlar sorgulanır.
  - Hipotiroidi ekartasyonu için tüm hiperprolaktinemi olgularında **TSH** bakılır.

Klinik Bilimler 197. soru
Kadın Doğum Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 064

Tedavi

- Hastalara önerilecek tedavi, klinik yakınmaya göre planlanmalıdır. Yakınmalar **dopamin agonisti** ajanlarla düzeltilebilir.

Dopamin agonistleri (Ergot alkaloidleri)

- Bromokriptin
- Methergolin
- Lisürid
- Kabergolin *(N-06)*
- Pergolid

- Mikroadenom ve makroadenomlarda ilk tedavi seçeneği her zaman **medikal** yaklaşım olmalıdır. Makroadenomlarda diğer tedavi seçenekleri transsfenoidal eksizyon ve radyoterapidir.
- Gebelikte adenom büyüyebilir. Gebelik ve hipofiz adenomu olgularının takibinde PRL ölçümü yapmak anlamsızdır (fizyolojik olarak gebelikte PRL 10 kat yükselir). Bu nedenle **gebelerde görme alanı ölçümü** ile takip edilir, değişiklik varsa hipofiz MRG uygulanır. Gerekirse bromokriptin kullanılabilir.

Gebelikte en uygun ajan bromokriptindir. Hipofiz adenomu, gebelik ve emzirme için bir kontrendikasyon değildir.

ANORMAL UTERİN KANAMALAR (AUK)

- Normal bir menstrüel siklus genellikle **28 ± 7 gün** arasında sürmekte olup toplam kanama süresi 8 günden azdır. Toplam kanama miktarı 80 mL'yi aşmadıkça anemiye neden olmaz.
- Menarş sonrasındaki ilk 2-5 yıl anovulasyon sıktır ve adelösan dönemde siklus uzunluğu sıklıkla 21-45 gün sürmektedir.

Menstrüel siklus düzensizlikleri:

- **Oligomenore:** 35 günden uzun intervallerle oluşan kanamalardır ve folliküler faz uzamıştır. **(kronik anovulasyon)** *(A-17)*.
- **Polimenore:** 21 günden daha kısa aralıklarla oluşan kanamalardır ve folliküler faz kısalmıştır *(N-05)*.
- **Menoraji:** Miktarı fazla (>80 ml), süresi (> 8 gün) uzun ancak düzenli olan kanamalardır **(adenomiyozis, RİA)** *(N-15)*.
- **Metroraji:** Kanama aralıkları düzensiz ancak miktarı normal olan kanamalardır. **(endometriyal polipler, endometrit)** *(E-11)*.
- **Menometroraji:** Zamanı düzensiz ve sık aralıklarla oluşan fazla miktarda ve uzun süreli kanama
- **Hipomenore:** Miktarı az (<20 ml) düzenli kanamalardır.
- **Hipermenore:** Miktarı fazla (> 80 ml) düzenli kanamalardır.
- **İntermenstrüel kanama:** Siklus ortasında görülen kanamalardır **(ovulasyon kanaması)**.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 197

197. Yirmi sekiz yaşındaki nulligravid kadın, 14 aydır gebe kalamama nedeni ile polikliniğe başvuruyor. Öyküsünden âdetlerinin 45 günde bir olduğu öğreniliyor. Laboratuvar tetkiklerinde TSH 2 mIU/L, AMH 3 ng/dL ve prolaktin 80 ng/mL olarak saptanıyor. Hastanın hipofiz MRG tetkikinde 5 mm çapında mikroadenom saptanıyor. Histerosalpingografide endometrial kavitesi düzgün ve her iki tüpte geçiş mevcut olarak izleniyor. Eşinin sperm analizinde patolojik bulgu saptanmıyor.
Bu hasta için aşağıdakilerden hangisi bu aşamada <u>en uygun</u> yaklaşımdır?

A) Letrozol ile ovulasyon indüksiyonu
B) Oral dopamin agonisti tedavisi
C) Oral kontraseptif ajanlar
D) Mikroadenom cerrahisi
E) Tedavisiz takip

Doğru Cevap: B

Klinik Bilimler 197. soru
Dahiliye Ders Notu 3. Fasikül Sayfa 300

☑ **Tedavi:**

- Hem **mikroadenom** hem de **makroadenomda** öncelikli tercih edilen **medikal tedavi**dir (Dopamin agonisti). **Kabergolin (ilk tercih)** ve bromokriptin kullanılır.
  - ✓ En sık görülen yan etki **bulantı** ve **ortostatik hipotansiyon**dur.
  - ✓ Dopamin agonistlerine bağlı **apopleksi** gelişebilir.
- Prolaktinomada **cerrahi** tedavi ise aşağıdaki durumlarda tercih edilir:
  - ✓ Dopamin agonistlerine direnç veya intolerans varlığı
  - ✓ Medikal tedaviye rağmen bası bulguları düzelmeyen makroadenom

Gebelikte prolaktinoma yönetimi

- ✓ Gebelik planlayan hastalarda yarı ömrü kısa olması nedeni ile bromokriptin tercih edilir.
- ✓ Gebelik geliştiğinde ise dopamin agonistleri kesilir, hastalar prolaktin düzeyi, görme alanı ve semptomlar açısından takip edilir.
- ✓ Adenomda büyüme olması durumunda **bromokriptin** tedavisi başlanır. Görme alanı etkilenirse cerrahi planlanır.

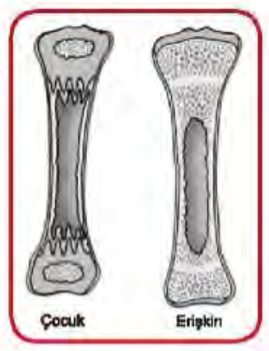
Asemptomatik mikroadenomlar tedavisiz izlenebilir.

BÜYÜME HORMONU SALGILAYAN ADENOM (AKROMEGALİ VE GİGANTİZM)

Akromegali Nedenleri	
Hipofizer GH salgısı (%98)	**GHRH salgısı (<%1)**
• Hipofiz adenomu (en sık) • Ailesel sendromlar (hipofiz adenomu gelişimi) - MEN 1 - McCune-Albright sendromu - Familyal akromegali - Carney komplexi	• **Bronşiyal veya abdominal karsinoid** • **Pankreatik islet cell tümör** • **Küçük hücreli akciğer karsinomu** • **Medüller tiroid karsinomu** • Feokromasitoma • Hipotalamik tümör

☑ Akromegalinin **en sık** nedeni hipofiz adenomundan aşırı büyüme hormonu salınımı olmasıdır.
☑ Bazı hastalarda bu adenom, **eş zamanlı prolaktin** de üretir (miks hücreli adenom, mammosomatotrop adenom).
☑ **Klinik:**

- BH fazlalığı yetişkinlerde **akromegali**, çocuklarda **gigantizm**e neden olur.
  - ✓ Bu farklılık epifiz plağının erişkinlerde kapanmış, çocuklarda ise henüz kapanmamış olmasından kaynaklanmaktadır.
- Akromegalide en sık görülen bulgu **akral büyüme** ve **yumuşak doku artışı**dır.
- **Akral büyüme:** Uç kısımlarda büyümeyi tanımlar.
  - ✓ El ve ayak boyutları artar.
  - ✓ Tipik yüz görünümü vardır; Burun, alın, çene (prognatizm) ve dudaklar büyümüştür.
- **Maloklüzyon** (Diş aralığında genişleme)
- **Artrit:** Kartilaj büyümesine bağlı artrit, artralji ve karpal tünel sendromu görülebilir.
- **Deri:** Deride kalınlaşma gelişir. Ciltte kötü kokulu yağlanma ve istirahatte dahi terleme artışı sık görülür (%70).
- **Yumuşak dokularda büyüme (visseromegali):** Tükürük bezleri, tiroid bezi, dil, timus, kalp, akciğer, karaciğer ve dalak büyüyebilir.
- **Uyku apne sendromu:** Yumuşak doku artışına bağlıdır.
- **Hiperprolaktinemik bulgular:** Prolaktin artışına bağlı galaktore ve cinsel fonksiyon bozuklukları, jinekomasti ve osteoporoz gelişebilir.
- **Hipertansiyon:** Vasküler tonüs artışına bağlı hipertansiyon vardır.
- **Sekonder diabetes mellitus:** BH doğrudan glukozun hücre içine girişini engeller ve buna bağlı sekonder diabetes mellitus oluşabilir.
- **Kolonda polip:** Kolonda polip sıklığı artmıştır. Polip zemininde gelişen kolon kanserine bağlı mortalite de artmıştır.
- **Kalp hastalığı:** Koroner arter hastalığı, konjestif kalp yetmezliği **hipertrofik kardiyomiyopati** görülür.
- Akromegaliye bağlı mortalite kardiyovasküler ve serebrovasküler olaylara, respiratuvar hastalığa bağlıdır.



Akromegali hastalarında **kemik değişiklikleri, hipertansiyon ve santral uyku apne sendromu** genellikle geri dönüşümsüzdür.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 198

198. Yirmi bir yaşındaki kadın hasta son 6 aydır âdet görememe şikâyeti ile başvuruyor. Öncesinde âdet. düzensizliği şikâyeti olmayan hastanın yapılan serum β-hCG testinin negatif olduğu saptanıyor.
Bu hastada, amenore etiyolojisinin araştırılmasında aşağıdaki tetkiklerden hangisinin yapılması <u>öncelikli değildir</u>?

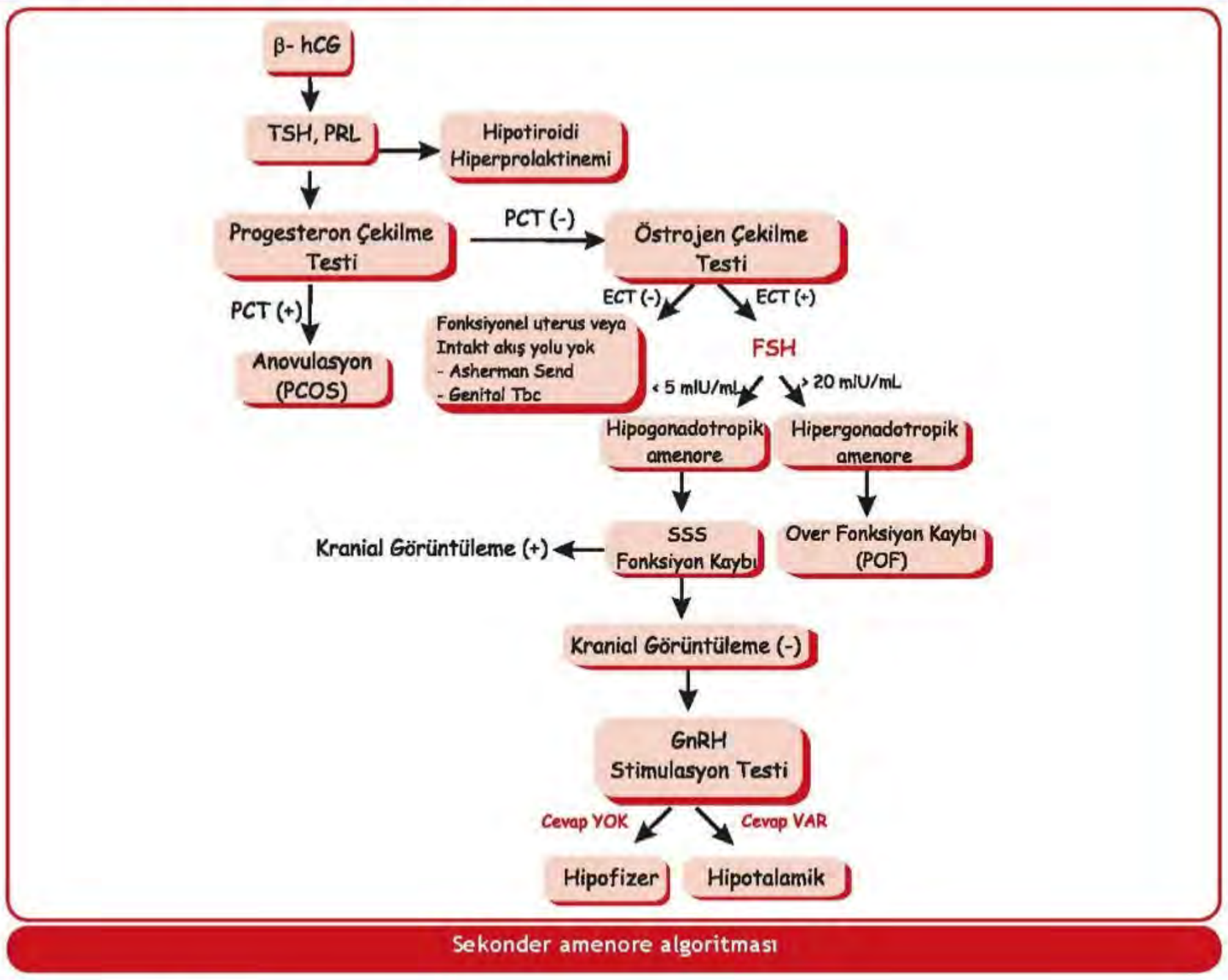
A) Prolaktin
B) TSH
C) Östradiol
D) FSH
E) Karyotip analizi

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 198. soru
Kadın Doğum Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 062



Sekonder amenore algoritması

Amenore Tedavisi

- Eğer mümkünse **primer neden düzeltilmelidir.**
- **Hipogonadotropik hipogonadizmde** primer neden düzeltilemiyorsa sekonder seks karakterlerini başlatmak, matür hale getirmek ve devamı için **kombine östrojen ve progesteron siklik** olarak kullanılır.
- Tüm gonadal yetmezlik ve **hipergonadotropik hipogonadizmle** birlikteki primer amenoreli hastalarda sekonder seks karakterlerini başlatmak, matür hale getirmek ve devamı için **kombine östrojen ve progesteron siklik** olarak kullanılır. **Y hücre dizisi taşıyanlarda gonadektomi yapılmalıdır.**
- **Gebelik isteği olanlarda**; hipogonadotropik hipogonadizmde ovulasyon indüksiyonunda klomifen etkisizdir. **İnsan menapozal gonadotropini (hMG) genellikle başarılıdır.** Hipofiz fonksiyonları normal ise GnRH pulsatil olarak kullanılabilir.

Hipergonadotropik amenore tedavisinde gonadotropinlerin yeri yoktur.

HİPERPROLAKTİNEMİ

- Prolaktin (PRL) 199 amino asitlidir ve etkinlik açısından büyüme hormonu ve hPL'ye benzemektedir. PRL ön hipofizdeki **laktotrop** hücrelerden salınır. Dolaşımda en çok monomerik formda (23 kd) **küçük prolaktin** bulunur ve **klinik olarak etkin formu monomerik prolaktindir**. Laboratuvarlarda sıklıkla total prolaktin ölçüldüğünden prolaktin düzeyi ile galaktore arasında korelasyon oldukça zayıftır *(E-90)*.
- Prolaktinin asıl etkisi **laktasyonun başlatılması ve sürdürülmesidir**. **Normal seviyesi 5-27 ng/mL'dir.** PRL 24 saat boyunca belirli bir düzende salınır. Gün içerisinde diürnal ritmi vardır. En düşük seviyesi gün ortasında izlenirken, öğleden sonra yükselmeye başlar ve uyku sonrasında artmaya devam eden PRL gece yarısı ve sabaha karşı en yüksek seviyesine ulaşır. Yarılanma ömrü yaklaşık 20 dk.'dır. PRL salınımını **dopamin (prolaktin inhibitor faktör)** ve dopamin agonistleri inhibe ederken bir dopamin antagonisti olan **metoklopramid** ise PRL salınımını arttırır.

İLGİLİ NOTLAR

İlk aşamada yapılması gerekenler; beta hCG, Prol, TSH östradiol (veya progesteron challenge testi) ve FSH'tır. FSH sonucuna göre yüksek çıkması durumunda karyotip analizi ikinci aşamada yapılacak tetkiklerdendir.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 199

199.Aşağıdaki ajanlardan hangisinin, kombine oral kontraseptiflerle birlikte kullanıldığında kontraseptif etkiyi azaltması en az olasıdır?

A) Varfarin
B) Griseofulvin
C) Karbamazepin
D) Rifampin
E) Fenitoin

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 199. soru
Kadın Doğum Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 093

İlaç etkileşimleri

KOK ilaç etkileşimleri

KC enzim aktivitesini artırarak KOK etkinliğini azaltan ilaçlar
(Bu ilaçlar kullanıldığında alternatif bir kontraseptife ihtiyaç olabilir)

- Rifampin
- Griseofulvin
- Fenitoin, mefenitoin
- Fenobarbital
- Pirimidon
- Karbamazepin, okskarbazepin
- Felbamat
- Etosüksimid
- Topiramat
- Nevirapin
- Rufinamide
- Ketokonazol, itrakonazol
- Siprofloksasin, ofloksasin
- Ampisilin, penisilinler
- Tetrasiklin, doksisiklin
- Antiretroviraller (Efavirenz)

KOK'lar bazı ilaç ve maddelerin plazma düzeylerini değiştirir

- Diazepam, alprazolam, klordiazepoksit, nitrazepam (seviyesi artar)
- Trisiklik antidepresanlar (seviyesi artar)
- Aminofilin, teofilin (seviyesi artar)
- Siklosporin (seviyesi artar)
- Etanol (seviyesi artar)
- Kafein (seviyesi artar)
- Meperidin (seviyesi artar)
- İmipramin (seviyesi artar)
- Kortikosteroidler (seviyesi artar)
- Metaprolol (seviyesi artar)
- Siklofentiazid (seviyesi azalır)
- Asetaminofen, Salisilik asit (seviyesi azalır)
- Morfin (seviyesi azalır)
- Lamotrijin (seviyesi azalır)
- Temazepam (seviyesi azalır)
- Fosamprenavir (etkinliği azalır)

KOK kullanımı laktasyonun kalitesini ve miktarını da olumsuz etkiler *(E-89, N-91, N-94, E-04).*

Kombine oral kontraseptif kullanımı esnasında görülebilen semptomlar ve yaklaşım

Oral kontraseptiflerin hemen kesilmesi gereken durumlar

Diplopi, görme kaybı	Muhtemel retinal arter trombozu
Tek taraflı uyuşukluk, güçsüzlük	Muhtemel serebrovasküler olay
Şiddetli göğüs, boyun ağrısı	Muhtemel miyokard infarktüsü
Konuşma bozukluğu	Muhtemel serebrovasküler olay
Bacak ağrısı ve hassasiyet	Muhtemel tromboflebit
Hemoptizi, dispne	Muhtemel pulmoner tromboemboli

KOK kullanımında özel durumlar

1. Kilo alımı, su tutulması, akne ve hirsutizm yakınması oluyorsa drospirenonlu ajan tercih edilmelidir.
2. KOK kullanımı esnasında meydana gelen gebeliklerde malformasyon riski artmaz.
3. KOK bırakıldıktan sonra amenore, 6 aydan fazla sürerse prolaktinoma araştırılmalıdır.
4. Elektif cerrahiden 4 hafta öncesinde KOK bırakılmalıdır.
5. SLE'li hastalarda atak sıklığını arttırabilirler.
6. KOK hipofizer mikroadenomu bulunan hastalarda adenom boyutunu arttırmaz.
7. Orak hücreli anemili hastalarda oraklaşmayı arttırabilir.
8. KOK kullanan obez kadınlarda gebelik riski obez olmayanlara benzer veya hafif artmıştır.

İLGİLİ NOTLAR

4 yanlış cevap, tablomuzun üst satırındaki kısımda: Rifampin, fenitoin, karbamezapin, griseofulvin

size sadece işaretlemek kalıyor

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 199

199.Aşağıdaki ajanlardan hangisinin, kombine oral kontraseptiflerle birlikte kullanıldığında kontraseptif etkiyi azaltması en az olasıdır?

A) Varfarin
B) Griseofulvin
C) Karbamazepin
D) Rifampin
E) Fenitoin

Doğru Cevap:A

Diğer genlerde polimorfizme bağlı ilaç kullanımı ve yan etkiler	
Gen polimorfizmi	**İlaç ve yan etki**
SLCO1B1	• Organik anyon transporter (OAT) P1B1 hepatositlerde bulunur ve SLCO1B1 tarafından kodlanır. • Statin, metotreksat ve bilirubinin karaciğere geri alımından sorumludur. • Simvastatine bağlı miyopati oluşumuna neden olabilir.
G6PDX	• Rasburikaz ilişkili hemolitik anemi ve methemoglobinemisi oluşum riskinde artış
İnterferon lambda-3 (interlökin-28B)	• Hepatit C tedavisinde kullanılan interferon alfa ve ribavirin kombinasyonunun etkinliğinde değişme
Meme kanseri direnç proteini (BCRP, ABCG2)	• ABCG2 geni ATP ailesine bağlı BCRP eflüks taşıyıcısını kodlar. • Bu taşıyıcı; böbrek, karaciğer, bağırsak ve kan beyin bariyerinde bulunur. • ABCG2 gen polimorfizminde allopürinol, rosuvastatin yanıtları değişir ve antineoplastiklerin toksisitesinde artış oluşabilir. • Birçok ilacın farmakokinetiği etkilenebilir.
CACNA1S ve RYR1	• Desfluran, Enfluran, Halotan, İzofluran, Metoksifluran, Sevofluran, • Süksinilkolin - Malign hipertermi riski
UGT1A1 geni	• İrinotekan toksisitesi ve Atazanavir ilişkili hiperbilirubinemi
Voltaj kapılı K+ kanalı etkileşimli protein 4 (KCNIP4)	• ACE inhibitörü - öksürük ilişkisi

OATP1B1 mutasyonu → Simvastatin myopati

Klinik Bilimler 199. soru
Farmakoloji Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 024

Sitokrom P450 (CYP) enzimlerini etkileyen ilaçlar	
Enzim inhibisyonu yapan ilaçlar	**Enzim indüksiyonu yapan ilaçlar**
• **Simetidin** • **Kloramfenikol** • **Metronidazol** • **İzoniazid (**)** • Greyfurt suyu (Naringin, Furanokumarin) • Kırmızı şarap • Karbonmonoksit (CO) • Alkol (akut etki ile)* • **Amiodaron** • Oral kontraseptifler • Ritonavir* • **Makrolid grubu antibiyotikler** - Klaritromisin / **Eritromisin (CYP3A4)** / Streptograminler • **Antifungaller** - **Ketokonazol (CYP3A4)** / Flukonazol / İtrakonazol • **Kinolon grubu antibiyotikler** - **Siprofloksasin** / Norfloksasin / Enoksasin • **Seçici Serotonin Geri Alım İnhibitörleri** - Fluoksetin / Paroksetin / Sertralin / Fluvoksamin • **Ca^{2+} kanal blokörleri** - Nifedipin / Nikardipin / **Diltiazem** / **Verapamil** • **Antipsikotikler** - Haloperidol / Tiyoridazin • **Diğer** - **Kinidin, Valproik asit** / Nefazodon / **Disülfiram** / Dikumarol / Tiklopidin / Klopidogrel / Ko-trimoksazol / Trimetoprim / Allopürinol / Antihistaminikler - Androjenik steroidler / Propiltiyourasil / Fenilbutazon (**) / **Spironolakton** / Omeprazol (***)	• **Barbitüratlar (Sekobarbital hariç)** • **Fenitoin** • **Karbamazepin** • **Rifampisin** • **Griseofulvin** • **Sigara dumanı (Polisiklik aromatik hidrokarbon)** • **Kronik alkol kullanımı** • Glukokortikoidler • Nafsilin • Rifabutin • Pioglitazon (**) • Klofibrat • Tolbutamid • Siklofosfamid • Fenilbutazon (**) • Omeprazol (***) • İzoniazid (**) • Ritonavir (**) • **St. John's Wort**

* **Alkol ve Ritonavir akut etki ile enzim inhibisyonu yaparlar. Özellikle ritonavirin inhibitör etkisi çok güçlüdür. Kronik etki ile bu iki madde enzimlerde indüksiyon yaratırlar.**
** **İzoniazid, Pioglitazon ve Fenilbutazon; CYP enzimlerini hem indüklerler hem de inhibe ederler. CYP enzimlerinin 50'den fazla alt tipi olduğu unutulmamalıdır.**
*** **Omeprazol, CYP2C19'u inhibe ederek fenitoin ve disülfiram seviyelerinde artışa neden olur. Omeprazol aynı zamanda CYP1A2 enzimini indükleyerek imipramin ve teofilin plazma seviyelerinde azalmaya neden olur.**

Tablonun sağında yer alan 4 ilaca dikkat ettiniz mi? CYP enzim indüksiyonu yapan ilaçlar oral kontraseptiflerin etkinliğini azaltırlar.

Dolayısıyla referansımız yanlış olan 4 seçeneği eleterek bizi doğru cevaba götürüyor... Buyursunlar...

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 200

200.Molar gebelikte aşağıdaki klinik durumlardan hangisinin görülme sıklığında artış olması en az olasıdır?

A) Preeklampsi
B) Hipertiroidi
C) Gestasyonel diyabet
D) Hiperemezis gravidarum
E) Teka lutein kistleri

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

Molar gebeliklerin karşılaştırılması		
	Komplet mol	Parsiyel mol
Karyotip	Diploid (46, XX)	Triploid (69, XXY)
Klinik prezentasyon		
- Teşhis	Molar gebelik	Missed abortus
- Beklenenden büyük uterus	% 28	% 4
- Vajinal kanama	% 84	% 73

Klinik Bilimler 200. soru
Kadın Doğum Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 189

Medikal komplikasyonlar		
- Preeklampsi	% 27	% 3
- Hipertiroidi	% 7	Yok, nadir
- Teka lutein kisti	% 50	Yok, nadir
- Hiperemezis	% 8	Yok, nadir
- Trofoblastik emboli	% 2	Yok
- Postmolar trofoblastik neoplazi	% 15	% 4,6
Patoloji		
- Koryonik villuslarda hidatiform şişme	Diffüz hidropik	Fokal hidropik
- Fetus veya embriyonik doku	Yok	Var
- Trofoblastik hiperplazi	Diffüz	Fokal
- Trofoblastik stromal inklüzyon	Yok	Var
- Koryonik villusta çentiklenme	Yok	Var
- p57 immün boyanma	Negatif	Pozitif
- Genetik	Paternal	Biparental

GESTASYONEL TROFOBLASTİK NEOPLAZİLER

- Bu grup içerisinde invaziv mol, koryokarsinom, plasental site trofoblastik tümörler ve epiteloid trofoblastik tümörler yer almaktadır.
- Gestasyonel trofoblastik neoplaziler, tipik olarak herhangi bir gebelik formunu takiben gelişmektedir ancak **en sık molar gebelikleri takiben görülmektedir.**
- Nonmetastatik (lokal invaziv) veya metastatik olabilirler. İnvaziv mol ve plasental site trofoblastik tümörler genellikle nonmetastatik olarak izlenirken; metastatik hastalıkların çoğu koryokarsinoma bağlı olarak görülmektedir.

Metastatik gestasyonel trofoblastik neoplazilerin çoğu **non-molar** gebelikleri takiben gelişmektedir.

Histopatolojik Tipler

İnvaziv Mol (Koryoadenoma Destruens)

- **Miyometrium veya miyometriumun vaskuler alanlarına** bazen de periton, komşu parametrium veya vajinal duvara hidropik koryonik villusların penetre olduğu bir hastalıktır.
- İnvaziv mol hidatiformun neredeyse tamamı **komplet veya parsiyel molden** köken almaktadır.