

Orijinal Soru: Temel Bilimler 1

1. Altmış beş yaşındaki kadın hasta sol ayağında güçsüzlük şikâyetiyle başvuruyor. Hasta sol dizini uzun süre bükteğinde 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

SpeeTUS Notu

SpeeTUS Notu

UYLUĞUN ARKA BÖLGESİNİN KASLARI

FLASH
BACK

- İskiyokrural (hamstring) kaslar
- Tuber ischiadicum > tibia / fibula
- Uyluğa ekstansiyon, bacağı fleksiyon yaptırırlar.

M. BICEPS FEMORIS

- Fleksiyondaki bacağı dış rotasyon yaptırır
- N. ischiadicus tarafından uyarılan tek kas.

Origo: Tuber ischiadicum (caput longum) ve femur (caput breve)	İnversio: Caput fibulae	N. tibialis (caput longum) ve n. fibularis comm. (caput breve)
---	----------------------------	---

M. SEMITENDINOSUS

- Fleksiyondaki bacağı iç rotasyon yaptırır

Origo: Tuber ischiadicum	İnversio: Pes anserinus	N. tibialis
-----------------------------	----------------------------	-------------

M. SEMIMEMBRANOSUS

- Fleksiyondaki bacağı iç rotasyon yaptırır.
- Sonuç tendonu lig. popliteum obliquum'u oluşturur.

Origo: Tuber ischiadicum	İnversio: Tibia	N. tibialis
-----------------------------	-----------------	-------------

FOSSA POPLITEA

Sınırları

- Yukarıda:** İçte; m. semimembranosus ve m. semitendinosus, dışta; m. biceps femoris
- Aşağıda:** İçte; m. gastrocnemius, caput mediale, dışta; m. gastrocnemius, caput laterale ve m. plantaris

İçindekiler

- A. poplitea ve dalları (en derinde)
- V. poplitea ve dalları
- N. fibularis communis ve n. tibialis (en yüzeyde)
- N. suralis'i oluşturan dallar

Temel Bilimler 1. soru
Anatomi Speetus Notu 1. Fasikül
Sayfa 031

BACAĞIN ÖN BÖLGESİNİN KASLARI

FLASH
BACK

- Ayağa dorsal fleksiyon (ekstansiyon) yaptırırlar.
- N. fibularis (peroneus) prof. tarafından uyarılırlar.

M. TIBIALIS ANTERIOR

- Ayağın en kuvvetli ekstansörü + inversiyon yaptırır
- 1. metatarsalde ve cuneiforme mediale'de sonlanır.

M. EXTENSOR HALLUCIS LONGUS

- Lateralinde a. dorsalis pedis'in pulsasyonu alınır.

M. EXTENSOR DIGITORUM LONGUS

M. fibularis (peroneus) tertius

- Ayağa ekstansiyon ve eversiyon yaptırır.



- N. fibularis profundus felcinde düşük ayak olur. Ayak ekstansiyon (dorsifleksiyon) yapamaz. Hastalarda stepaj yürüyüşü (yüksek adımlama) görülür.

Temel Bilimler 1. soru

Anatomi Speetus Notu 1. Fasikül
Sayfa 031

- Ayağın esas evertör kaslarıdır.
- Ayağa plantar fleksiyon (fleksiyon) yaptırırlar.
- N. fibularis (peroneus) s. ficialis tarafından uyarılırlar.
- Malleolus lateralis'in arkasından geçerler.

M. FIBULARIS (PERONEUS) LONGUS

- Arcus pedis transversus'un devamlılığını sağlar.
- 1. metatarsalde ve cuneiforme mediale'de sonlanır.

M. FIBULARIS (PERONEUS) BREVIS

- Tuberositas ossis metatarsi quinti'de sonlanır.



- N. fibularis superficialis felcinde ayakta; eversiyon bozulur, fleksiyon zayıflar ve ayak inversiyonda kalır.

BACAĞIN ARKA BÖLGESİNİN KASLARI

FLASH
BACK

- Ayağa plantar fleksiyon (fleksiyon) yaptırırlar (esas).
- N. tibialis tarafından uyarılırlar.
- Gastrocnemius+soleus="m. triceps surae".
- Sonuç tendonu; tendo calcaneus (Achilles)

M. GASTROCNEMIUS

- Femur'un kondillerinden başlar
- Hem ayağa, hem de bacağı fleksiyon yaptırır.

M. SOLEUS

M. PLANTARIS

M. POPLITEUS

- Tendonu, diz ekleminin içinden geçer (intrakapsüler).
- Bacağı fleksiyon ve iç rotasyon yaptırır.
- Diz eklemindeki kilitlemeyi çözer.

M. FLEXOR HALLUCIS LONGUS

M. FLEXOR DIGITORUM LONGUS

- M. quadratus plantae'ye insertio, mm. lumbricales'lere origo oluşturur.

M. TIBIALIS POSTERIOR

- Bacak arkasındaki kasların en derinde olanıdır.
- Malleolus medialis'in arkasından geçerek başlıca os naviculare'ye (calcaneus, cuboideum, kuneiformlara ve 2. - 4. metatarsallere) tutunur.
- Malleolus medialis'in arkasından geçen yapıların en önde olanıdır.
- Ayağa inversiyon ve fleksiyon (plantar fleksiyon).

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 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 en olasıdır?

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

Doğru Cevap:E

SpeeTUS Notu

SpeeTUS Notu

İLGİLİ NOTLAR

EKLEMLER

EKLEM SINIFLANDIRMASI

Articulatio fibrosa (synarthrosis)

Sutura...	SADECE KAFA kemikleri arasında. Tipleri; plana, squamosa, limbosa, serrata, denticulata ve schindylesis. Schindylesis; rostrum sphenoidale - ala vomeris arasında (TEK ÖRNEK)
Syndesmosis...	Art. tibiofibularis distalis (inferior) vücuttaki EN BÜYÜK örnek (Diğerleri; radius ve ulna gövdeleri arasında, syndesmosis tympanostapedialis)
Gomphosis...	Diş kökleri ile çene kemikleri arasında (art. dentoalveolaris) (TEK ÖRNEK)

Articulatio cartilaginea (amphiarthrosis)

Synchondrosis...	(Primer kartilaginöz eklem) Eklem yüzlerini hiyalin kıkırdak örter. Yaşla beraber kemikleşir. Örnek: Sfenoid ile oksipital kemik eklemi, epifiz-diafiz arası eklemler.
Symphysis...	(Sekonder kartilaginöz eklem): ORTA HATTA yer alırlar. Eklem yüzleri arasında HER ZAMAN fibröz kıkırdak yapısında bir diskus bulunur. Örnek: Symphysis pubica ve symphysis intervertebralis.

Sinovyal eklemleri diğer eklemlerden ayıran üç önemli özellik;

- Eklem boşluğu (cavitas articularis)
- Eklem kapsülü (capsula articularis, en önemlisi)
- Eklem sıvısı (sinovya).

Mezenşimal membrandan kemikleşen kemiklerde eklem yüzleri fibröz kıkırdak ile kaplıdır:

- Os clavícula
 - Art. acromioclavicularis
 - Art. sternoclavicularis
- Os temporale
- Mandibula
 - Art. temporomandibularis

Discus'u olan sinovyal eklemler;

- Art. sternoclavicularis
- Art. acromioclavicularis
- Art. radioulnaris distalis
- Art. temporomandibularis

Meniscus'u olan sinovyal eklem;

- Art. genus

Labrum'u olan sinovyal eklemler;

- Art. humeri (labrum glenoidale)
- Art. coxae (labrum acetabuli)

Articulatio synovialis (diarthrosis)

	Eksenler ve Hareketler	Örnekler
Ginglymus (art. trochlearis)	• transvers - fleksiyon - ekstensiyon	• Art. talocruralis • Art. humeroulnaris • Artt. interphalangeae manus ve pedis
Art. bicondylaris	• transvers - fleksiyon - ekstensiyon - rotasyon (sınırlı)	• Art. genus • Art. temporomandibularis
Art. trochoidea	• vertikal - iç rotasyon - dış rotasyon	• Art. atlantoaxialis mediana • Art. radioulnaris proximalis • Art. radioulnaris distalis
Art. sellaris	• transvers ve sagittal - fleksiyon - ekstensiyon - abduksiyon - addüksiyon - sirkumdük-siyon - rotasyon (sınırlı)	• Art. carpometacarpalis pollicis • Art. sternoclavicularis • Art. calcaneocuboidea • Art. incudomallearis
Art. ellipsoidea (art. condylaris)	• transvers ve sagittal - fleksiyon - ekstensiyon - abduksiyon - addüksiyon - sirkumdük-siyon	• Art. radiocarpalis • Art. atlantooccipitalis • Artt. metacarpophalangeae • Artt. metatarsophalangeae
Art. spherioidea (art. cotylica)	• tüm eksenler - tüm hareketler	• Art. humeri • Art. coxae • Art. humeroradialis (şekil olarak) • Art. incudostapedialis
Art. plana	• eksensiz - kayma	• Artt. zygapophysiales (faset eklemler) • Artt. intermetacarpales • Artt. intermetatarsales • Artt. atlantoaxialis lateralis • Art. acromioclavicularis

ÜST EKSTREMİTE EKLEMLERİ

ART. STERNOCLAVICULARIS

Eklem tipi: **Sellar**

Ligamentleri: Lig. sternoclaviculare anterior ve posterior,

Temel Bilimler 2. soru
Anatomi Speetus Notu 1. Fasikül
Sayfa 013

ART. ACROMIOCLAVICULARIS

Eklem tipi: **Plana**

Ligamentleri: lig. **conoideum** + lig. **trapezoideum**
(Lig. **coracoclaviculare**)



Akromiyoklaviküler eklem, en sık omuz/dirsek üzerine düşmeler sonucu yaralanır. Çıkıklarında, lig. coracoclaviculare yırtılır ve scapula ile clavícula birbirinden ayrılır.

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 en az olasıdır?

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

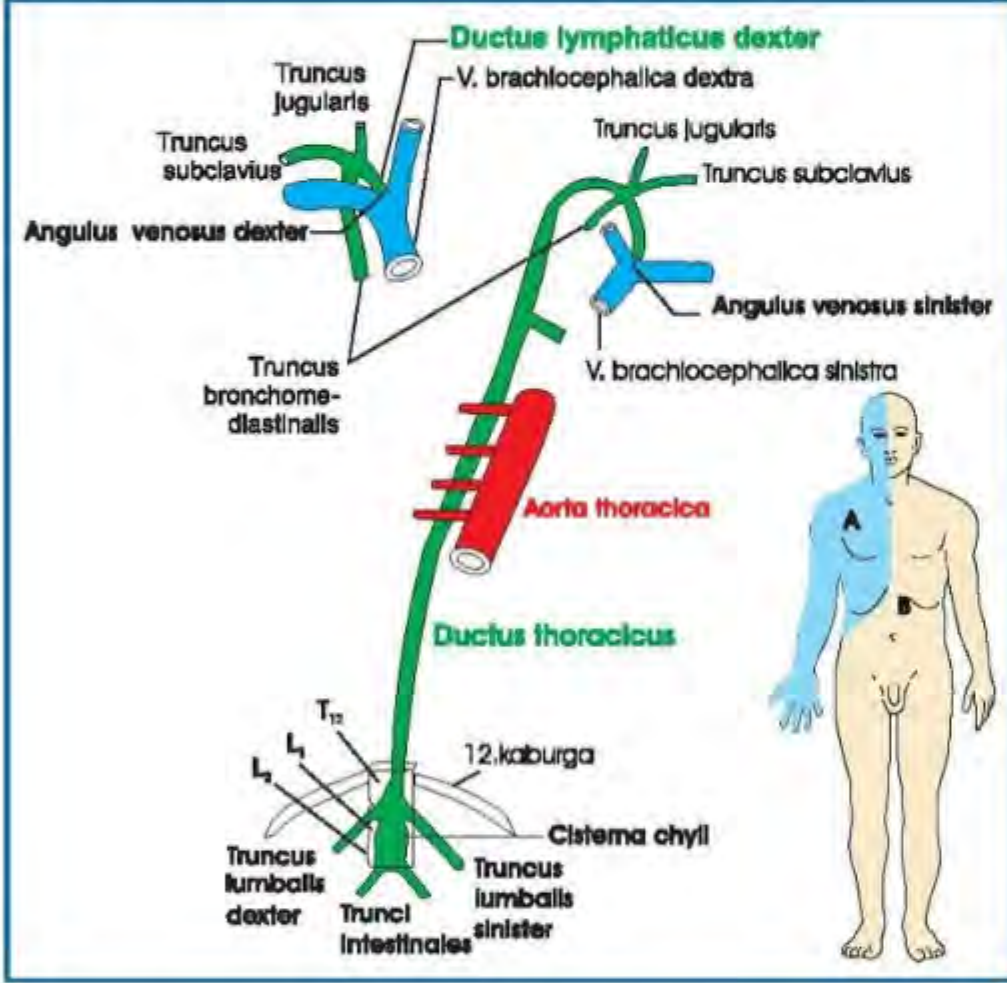
Doğru Cevap:B

SpeeTUS Notu

SpeeTUS Notu

LENFATİK SİSTEM

- **Lenf kapillerleri** avasküler dokular (epidermis, kıl, tırnak, kıkırdak, cornea), kemik iliği, merkezi sinir sistemi, bulbus oculi, orbita, pankreas adacıkları, akciğer alveolleri ve iç kulakta **bulunmaz**.
- Lenfatik yapılar olan; **timus, dalak, Waldeyer halkasını yapan tonsiller ve Peyer plaklarının afferent lenf damarı yoktur**. Sadece efferent lenf damarı vardır. Bu nedenle bu lenfoid organlara lenf gelmez yani lenfatik metastaz olmaz.
- **Truncus subclavius** < nodi apicales
- **Truncus jugularis** < derin servikal lenf düğümleri
- **Truncus bronchomediastinalis** < trakeobronşiyal, paratrakeal, parasternal ve brakiyosefalik lenf düğümleri
- **Cisterna chyli**: L₁-L₂ gövdesi önünde, buraya açılanlar:
 - **Trunci intestinales** < nodi preaortici
 - **Truncus lumbalis dexter ve sinister** < nodi paraaortici (lateral aortik lenf düğümleri)



Ductus thoracicus

- **Cisterna chyli**'nin üst ucundan (T12 alt kenarı) başlar.
- Hiatus aorticus'tan, arka ve üst mediastinum'dan geçer > sol angulus venosus'a açılır
- Ductus lymphaticus dexter'in drene ettiği yerler hariç geri kalan lenfayı toplar (B).

Ductus lymphaticus dexter

- > sağ angulus venosus'a açılır
- **Drene ettiği yerler**: baş ve boynun sağ yarısı, sağ üst ekstremitate, sağ toraks duvarı ve toraks boşluğunun sağ tarafını dolduran organlar, sağ meme, diafragmanın sağ kubbesi ve buraya komşu karaciğer bölümü, sağ kalbin büyük bölümünün lenfi ile **sol akciğer alt lobunun büyük bölümü** (A).

FLASH
BACK

Genel olarak bir organ veya dokunun lenf drenajı, o organ ya da dokuyu besleyen arterin orijinlendiği yerdeki lenf düğümlerine olur (öm; testis lenfatikleri paraaortik lenf düğümlerine).

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**



GIS veya toraks organlarının tümörlerinde ductus thoracicus'la olan bağlantılar nodenile **nodi supraclaviculares** tutulur.

Temel Bilimler 4. soru

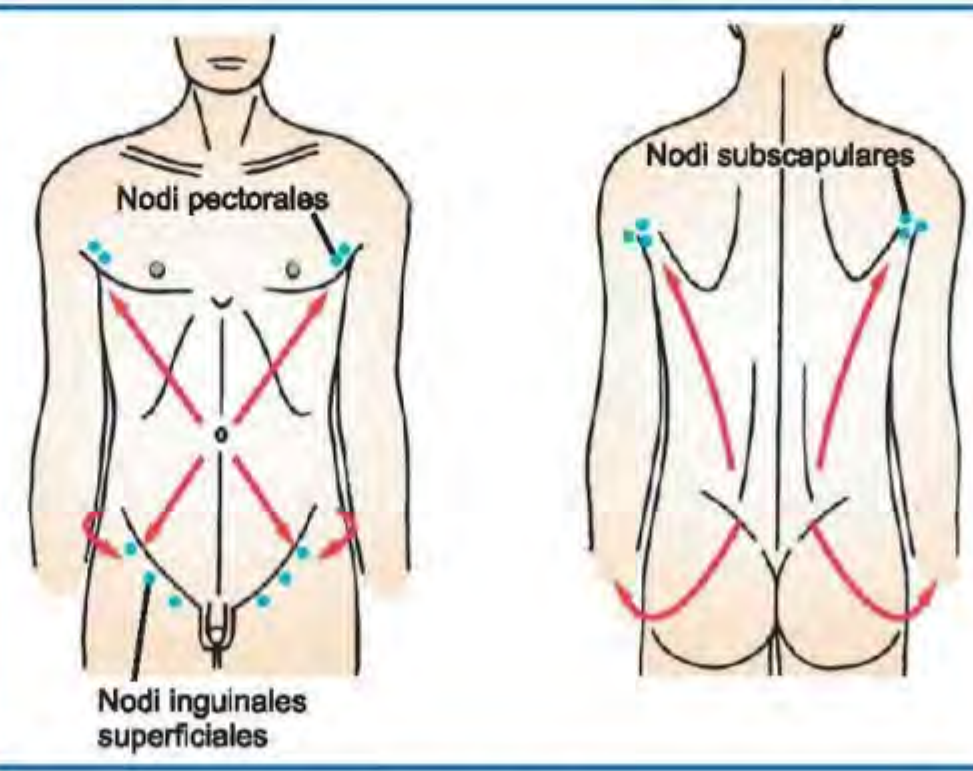
Anatomi Speetus Notu 1. Fasikül
Sayfa 064

Aksiller lenf düğümleri

- **Nodi humerales** (laterales) < Laterali hariç üst ekstremitate
- **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 duvarı
- **Nodi centrales** (mediales) < Bu 3 grubun efferentleri
- **Nodi apicales**: terminal grup > truncus subclavius



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



Yüzeyel inguinal lenf düğümleri

- 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, alt ekstremitate büyük bölümü derisinin yüzeyel lenfini alır.

Derin inguinal lenf düğümleri

- **V. femoralis**'in medialinde
- Anulus femoralis'te olanı = **Rosenmüller (Cloquet)**
- **Glans penis (clitoridis)** lenfini, yüzeyel inguinal lenf düğümlerinin efferentlerini, alt ekstremitenin derin lenf damarlarını, popliteal lenf düğümlerinin efferentlerini alır.
- Ayağın ve bacağın lateral bölümünün yüzeyel lenfası, v. saphena parva'ya eşlik ederek popliteal düğümlere dökülür.

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 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 en olasıdır?

- 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

SpeeTUS Notu

SpeeTUS Notu

İLGİLİ NOTLAR

DUYU ORGANLARI

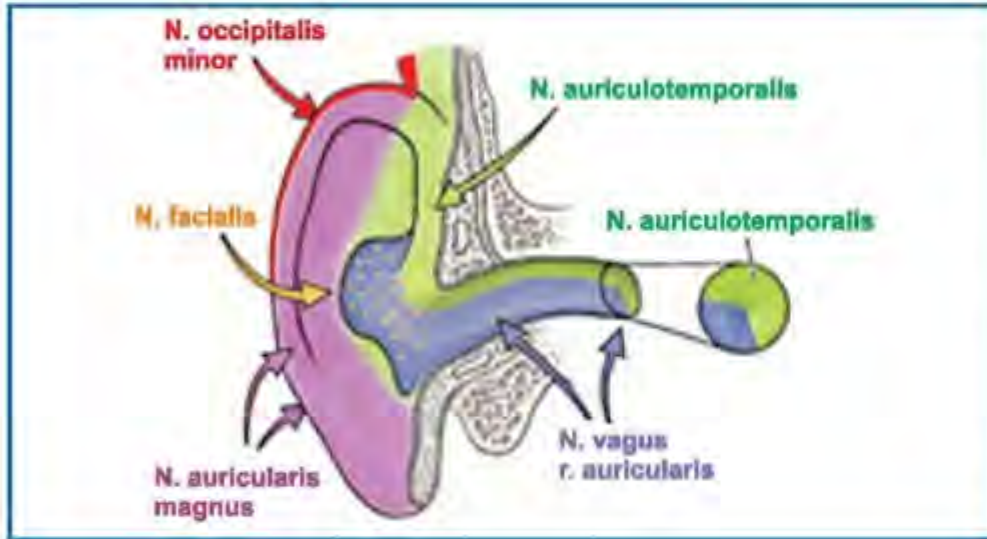
KULAK

AURIS EXTERNA

- Auricula ve meatus acusticus externus
- Auricula; deri ile örtülü tek parça elastik cartilago auricularis.
 - Bölgeleri; lobulus auricularae (kulak memesi), helix, antihelix, tragus, antitragus, scapha, concha auricularae.
- Meatus acusticus externus

Kulak kepçesi (auricula) ve dış kulak yolunun (meatus acusticus externus) duyu;

- N. mandibularis'in n. auriculotemporalis dalı,
- N. vagus'un ramus auricularis dalı (Arnold)
- N. facialis'in kulak kepçesinden duyu alan dalları
- Lobulus auricularae dahil dış yüzü n. auricularis magnus ve kranyal yüzü n. occipitalis minor (plexus cervicalis)



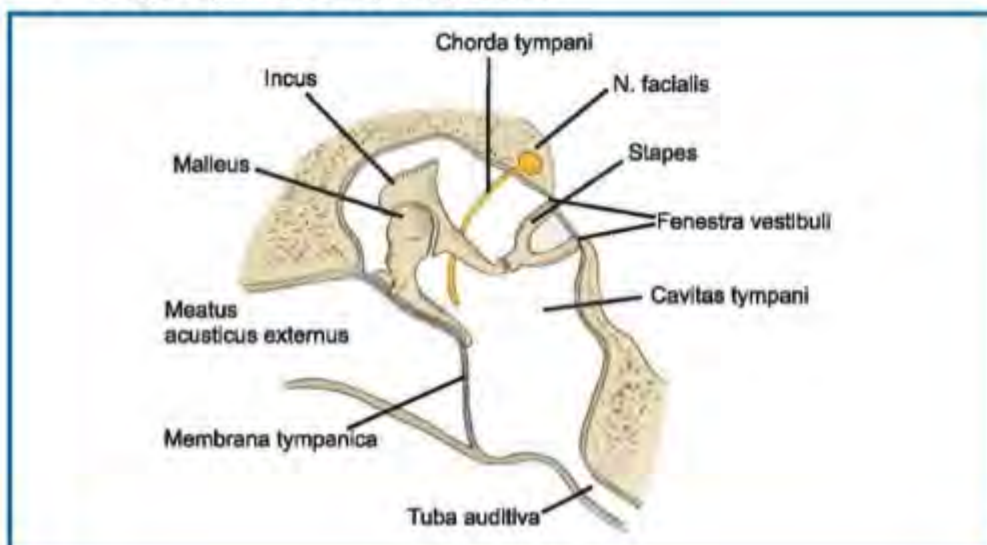
AURIS MEDIA

Temel Bilimler 5. soru
Anatomi Speetus Notu 1. Fasikül
Sayfa 103

- Chorda tympani, zarın iç yüzüne yaslanarak geçer.
- Poltzer üçgeni; ön-alt kadranda (tup yerleştirilir)
- Miringotomi; arka-alt kadranda
- Zarın dış yüzünün duyu;
 - N. auriculotemporalis
 - N. vagus, r. auricularis (Arnold)
- Zarın iç yüzünün duyu;
 - N. glossopharyngeus, n. tympanicus (Jacobson).

TUBA AUDITIVA (EUSTACHIAN TÜPÜ)

- Orta kulak boşluğu > nazofarinks
- Basınç farklılıklarında tuba auditiva'yı açan kas, m. tensor veli palatini (m. salpingopharyngeus yardımcı).
- Duyusu; n. glossopharyngeus



Kulak kemikçikleri

- Membrana tympanica > fenestra vestibuli
- Malleus, incus ve stapes
- Malleus
 - Manubrium mallei kulak zarına tutunur.
 - Manubrium'un üst ucuna m. tensor tympani tutunur.
- Incus
 - Art. incudomallearis; sellar tip
 - Art. incudostapedialis; sferoid tip
- Stapes
 - Basis stapedis, fenestra vestibuli'ye oturur.
 - Syndesmosis tympanostapedialis
 - Boyun kısmına m. stapedius tutunur.

Kulak kemikçikleri kasları

- Akustik reflekslerde fonksiyonları vardır.
- M. tensor tympani; siniri n. mandibularis
- M. stapedius; siniri n. stapedius (n. facialis)
 - M. stapedius çalışmadığında sese karşı duyarlılık artar (hiperakuzi).

Cavitas tympani'nin damarları ve sinirleri

- Dış kulak ve orta kulak boşluğunun arterleri
 - A. auricularis profunda (< a. maxillaris)
 - A. tympanica anterior (< a. maxillaris)
- İç kulağın arteri
 - A. labyrinthi (< a. basilaris)
- Orta kulak boşluğunun duyu
 - N. tympanicus (Jacobson) < n. glossopharyngeus

Temel Bilimler 5. soru
Anatomi Speetus Notu 1. Fasikül
Sayfa 103

Paries membranaceus (dış duvar)

- Membrana tympanica yapar
- Chorda tympani bu duvarda.

Paries tegmentalis (üst duvar)

- Tegmen tympani yapar.

Paries jugularis (alt duvar)

- V. jugularis interna ile komşu.
- N. tympanicus bu duvardan boşluğa girer.

Paries labyrinthicus (iç duvar)

- Promontorium; basis cochlea yapar
 - Üzerinde plexus tympanicus bulunur.
 - Pleksustan n. petrosus minor başlar.
- Prominentia canalis facialis; canalis n. facialis yapar.
- Fenestra vestibuli; scala vestibuli'ye bağlanır. Orta kulağı iç kulağa irtibatlar. Stapes'in tabanı ile kapatılır.
- Fenestra cochleae; scala tympani'ye bağlanır. Membrana tympanica secundaria ile kapatılır.

Paries mastoideus (arka duvar)

- Aditus ad antrum mastoideum; antrum mastoideum'un açıklığı
 - Antrum mastoideum, sinus sigmoideus ile komşu.
- Eminentia pyramidalis; içinde m. stapedius var.
- Chorda tympani, bu duvardan boşluğa girer.
- Canalis nervi facialis (inen segmenti).

Paries caroticus (ön duvar)

- A. carotis interna (canalis caroticus) ile komşu.
- Canalis musculotubarius
 - Üstte m. tensor tympani
 - Alta tuba auditiva

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 en olasıdır?

- 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) (MIKS)

- N. intermedius; sinirin duyu (+PS) kökü.
- Temporal kemikteki **canalis nervi facialis** (Fallopian) içinde seyreder. Kemik içi en uzun seyirli KS. Kanalin iç ağızı **meatus acusticus internus**, dış ağızı **foramen stylomastoideum**'dur.

Nuc. nervi facialis (motor, ÖVE)

- Mimik kasları, m. stapedius, m. stylohyoideus ve m. digastricus venter posterior.

Nuc. salivatorius superior (parasimpatik, GVE)

- Gl. lacrimalis'e giden bölümü: **nuc. lacrimalis**.
 - Gl. lacrimalis, gl. nasales, gl. pharyngeales, gl. palatinae, gl. buccales, gl. labiales (**n. petrosus major**).
 - Gl. sublingualis ve gl. submandibularis (**chorda tympani**).

Nuclei tractus solitarii (tat, ÖVA)

- Tat duyusunun 2. nöronlarını içerir.
- Damak** (n. **petrosus major**) ve **dilin 2/3 ön bölümünden** (**chorda tympani**) ile tat duyusu alınır.
- (GSA) N. facialis'in dış kulak yolu ve kulak kepçesinden duyu alan az miktardaki lifleri beyin sapındaki ilgili trigeminus çekirdeklerinde sonlanır.

FLASH BACK

Ganglion geniculi

N. facialis'in duyu ganglionudur. Temporal kemikte, fasiyal kanalın 1. dirseğindedir. GSA ve ÖVA liflerin 1. nöronlarını içerir.

Kanal içerisinde verdiği dallar;

- N. petrosus major**
 - G. geniculi hizasında ayrılır.
 - N. petrosus profundus ile birleşip n. canalis pterygoidei'yi (**Vidian siniri**) oluşturur

Temel Bilimler 5. soru

Anatomi Speetus Notu 1. Fasikül
Sayfa 099

Chorda tympani

- For. stylomastoideum'un biraz yukarısında verir.
- Orta kulağa arka duvarından girer, **kulak zarının iç yüzünden** geçer.
- Fissura petrotympanica**'dan (**Glaser**) > FIT.
- N. lingualis'e (V₃) katılır.

Kanalı terk edince verdiği dallar;

- N. auricularis posterior**
 - For. stylomastoideum'dan çıkınca verdiği ilk dal.
 - Kulak kepçesi kaslarını ve m. occipitofrontalis venter occipitalis'i innerve eder.
 - Auricula'da küçük bir alandan deri duyusu taşır.
- R. stylohyoidei ve r. digastrici

Gl. parotidea içinde verdiği dallar

- Rr. temporales, rr. zygomatici, rr. buccales, r. marginalis mandibulae, r. cervicalis (colli)



Periferik tip fasiyal paralizi (Bell paralizi)

- Intranükleer/infranükleer lezyonlar
- Ganglion geniculi'nin proksimalindeki lezyonlar**
 - Meatus acusticus internus, pontocerebellar köşe
 - İpsilateral n. facialis'in tüm fonksiyonları kaybolur.**
 - Tüm mimik kaslarında paralizi
 - Dilin 2/3 önünde tat duyusu kaybı**
 - Hiperakuzi**
 - Tükrük sekresyonu ile lakrimasyonda bozulma**
 - Kornea refleksi alınmaz.**
- Ganglion geniculi'nin hemen distalindeki lezyonlar**
 - Cavitas tympani
 - Bir önceki belirtilerin hepsi görülür, n. petrosus major, lezyondan etkilenmediği için sadece lakrimasyon sağlamdır.
- Foramen stylomastoideum'daki lezyonlar** (en sık)
 - Parotis bezi içi
 - Sadece motor kayıp**
 - İpsilateral yüz yarımının tüm kaslarında paralizi
 - Kornea refleksi alınmaz.**

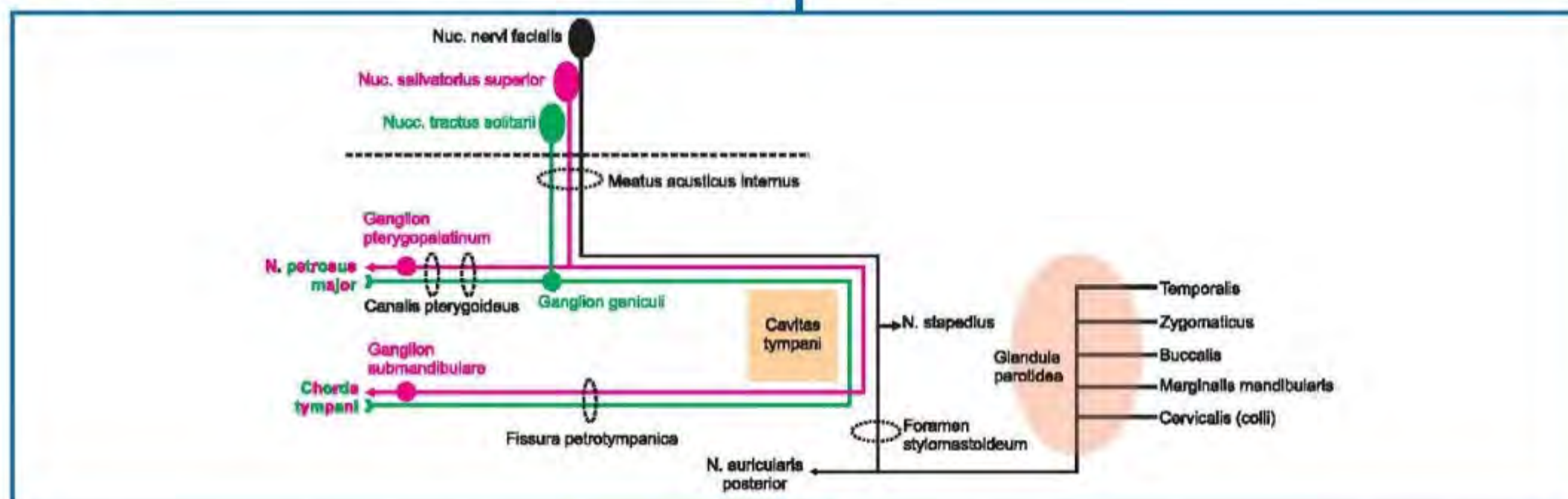


Krokodil gözyaşları sendromu

(crocodile tears, Bogorad sendromu) G. geniculi'nin proksimalindeki lezyonlarda, aksonların yanlış rejenerasyonu sonucu, parasimpatikler chorda tympani yerine n. petrosus major'a katılır ve uyan tükrük bezleri yerine gözyaşı bezine gider. Bu durumda kişi yemek yerken, lezyon tarafındaki gözünden yaş akar.

Ramsay Hunt Sendromu

G. geniculi'nin herpes zoster otikus ile tutulumu sonucu görülen ipsilateral periferik tipte fasiyal paralizi. N. facialis'in kulak kepçesinde dağılan sensitif liflerinin olması sebebi ile hastalarda kulak ağrısı ve kulak çevresi herpetik döküntüler karakterizedir.



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 en olasıdır?**

- 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

Tükürük Bezi Tümörleri

- ✓ % 80'i parotiste
- ✓ Parotis tümörlerinin %20'si malign
- ✓ Minör ve sublingual bezin % 65'i malign

Tükürük Bezi Tümörleri

Bening Tümörler	Malign Tümörler
Pleomorfik adenom ✓ Bening mikst tümör ✓ En sık parotis bezinde ✓ En sık tükürük bezi tümörü ✓ Radyasyon riski artırır ✓ PLAG1 overekspresyonu çoğu vakada görülür. ✓ Prestiloid alanda parotis derin lobu yer aldığından bu bölgenin en sık tümörleri tükürük bezi tümörleridir. En sık prestiloid parafarengeal bölgedeki iyi huylu kitle Pleomorfik adenomdur.	Mukoepidermoid karsinom ✓ En sık malign tümör ve en sık parotiste yerleşir.
Whartin tümörü ✓ Papiller kistadenoma lenfomatosum ✓ Sigara ile ilişkili ✓ En sık bilateral tükürük bezi tümörü ✓ En sık parotiste görülür	Adenoid kistik karsinom ✓ Submandibuler ve minör tükürük bezlerinin en sık malign tümörü ✓ Sinir yoluyla ilerleyen tükürük bezi tümörü (perinöral invazyon)
Onkositom ✓ İleri yaşta görülen, mitokondriden zengin tükürük bezi tümörü	Malign mikst tümör ✓ Bening pleomorfik adenoma + malign tümör dokusu birlikte bulunur

Orofarenks ve oral kavite tümörleri

- ✓ Orofarenks tümörlerine predispozan durumlara örnek olarak HPV verilebilir.
- ✓ Çoğu **skuamöz hücre** kökenlidir.
- ✓ Oral kavite kanserlerinde en sık **dil kanserleri** görülmektedir.
- ✓ Oral kavite kanserleri, TNM evrelemesine yeni olarak **HPV** enfeksiyonu ve ektranodal invazyon (N3b) dahil oldu.
- ✓ Normalde baş-boyun kanserlerinde en önemli prognostik faktör lenf nodu tutulumuyken **dil kanserinde en önemli prognostik faktör invazyon derinliğidir**.

HPV İlişkili Baş Boyun Tümörleri

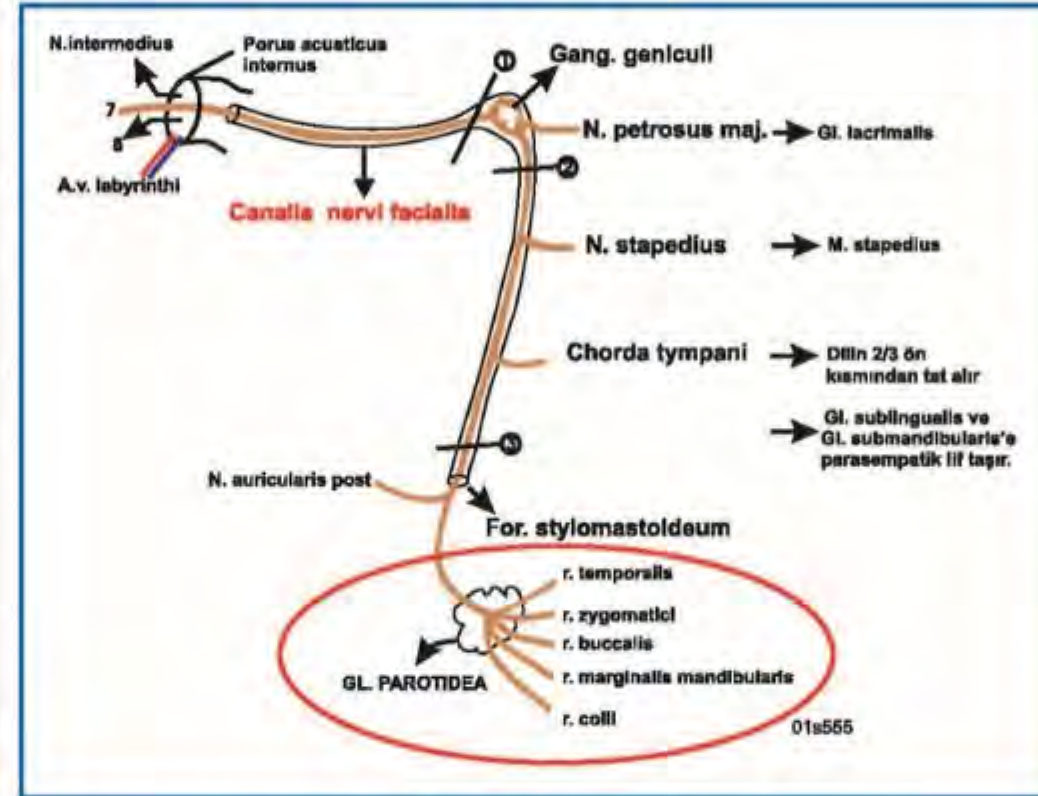
- ✓ Human papilloma virüsü (HPV), orofaringeal skuamöz hücreli karsinomların sorumlusu olan patojendir (Özellikle HPV 16).
- ✓ HPV ile ilişkili olanlar, HPV ile ilişkili olmayan tiplere kıyasla daha küçük primer tümörle ve lenf nodu tutulumu ile başvurma eğilimindedir.
- ✓ Bu hastalarda genellikle daha az eşlik eden hastalık bulunur ve yoğun sigara içme öyküsü daha azdır
- ✓ HPV ile ilişkili olmayan hastalara göre sağ kalım oranları daha iyidir.
- ✓ Bu tümörlerin çoğu orofarenksin lingual ve palatin lenfoid dokusundan kaynaklanır.

Frey Sendromu

- ✓ Parotis bezinin üzerinde cilt **sempatik** sinirlerle innerve, parotis bezi ise **parasempatik** innervasyona sahip
- ✓ Parotis cerrahisi sonrası parasempatik lifler cilde uzanır, cildi innerve edebilir.

Temel Bilimler 5. soru
Küçük Stajlar Speetius Notu 1. Fasikül
Sayfa 072

FASİYAL SİNİR HASTALIKLARI



N. Facialis ve Dalları

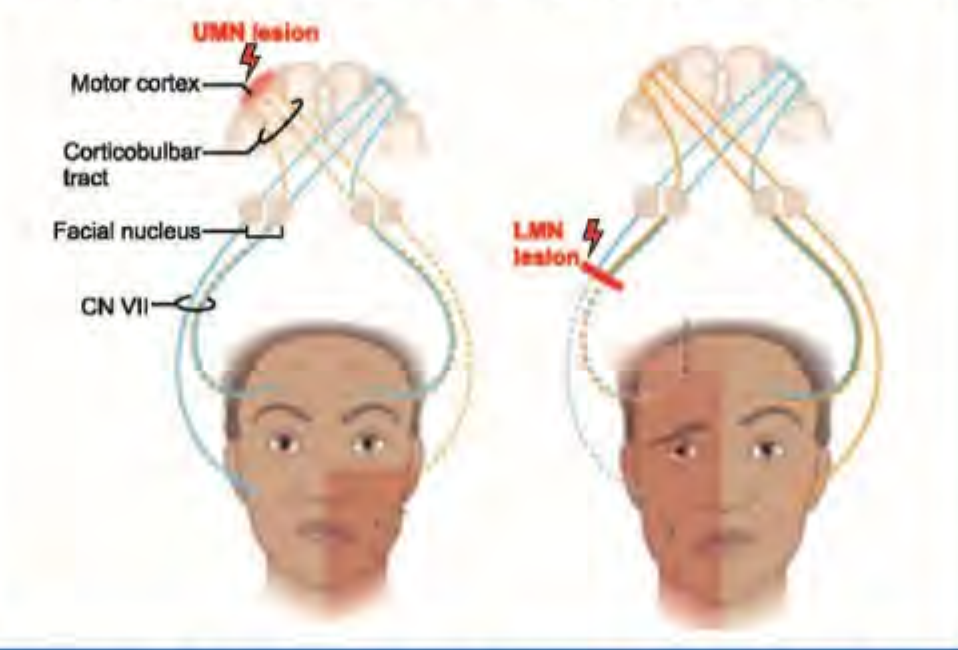
N. stapedius: Stapez kası işlev görmediğinde **hiperakuzi** oluşur.

Chorda Tympani: Kulak zarına içten yaslanarak gider.

Fasyal sinirin foramen stylomasteideumdan çıktıktan sonra verdiği ilk dal N. auricularis posteriordur

Fasyal sinirin en uzun ve en ince dalı marjinal mandibular dalıdır.

Santral Fasiyal Paralizi Periferik Fasiyal Paralizi



- ✓ Periferik fasyal paralizde **aynı taraf tüm yüz** yarımı etkilenirken, santral fasyal paralizde sadece **karşı taraf yüz alt yarımı** etkilenir.
(Santral—**Kontral**—**Kontralateral Alt** taraf)
- ✓ Fasyal sinir paralizilerinin derecelendirme en çok kullanılan sistem **House-Brackman** sistemi
- ✓ **Fasyal sinir fonksiyonu değerlendirmede kullanılan yöntemler:** Lakrimal fonksiyon (Schirmer's test), stapez refleksi, tat duyusu, tükürük miktarı (submandibuler gland), tükürük Ph

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 en olasıdır?

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

Doğru Cevap:C

SpeeTUS Notu

SpeeTUS Notu

- T₁-T₄ presinaptik sinirler simpatik zincirde sinaps yapar > **plexus cardiacus** ve **plexus pulmonalis**'e katılırlar (toraks içi organlarının simpatik innervasyonu).
- T₅-L₂ presinaptik sinirler = **splanchnik sinirler**
- Prevertebral ganglionlarda sinaps yaparlar:
 - G. coeliacum
 - G. aorticorenale
 - G. mesentericum superius
 - G. mesentericum inferius

N. splanchnicus major (T₅₋₉)

- Diafragma kruslarından geçip, g. coeliacum'da sinaps yapar.

N. splanchnicus minor (T₁₀₋₁₁)

N. splanchnicus imus (T₁)

Nn. splanchnici lumbales (L₁₋₂)

- Ejakulasyonu sağlayan sinirlerdir.

FLASH
BACK

- Centrum ciliospinale (Budge merkezi, T₁₋₅); baş ve boyundaki yapılara giden simpatiklerin merkezi.
- Kalbin simpatikleri bilateral olarak T₁-T₅'ten gelir.
- Testis'lerin ve ovaryum'ların simpatikleri; T₁₀₋₁₁

PARASİMPATİK SİSTEM

- Baş, torakal ve abdominopelvik organlar ile dış genital organların erektel dokularına gider. Vücut duvarı, ekstremiteler, epifiz bezi ve suprarenal beze gitmez.
- **Beyin sapındaki parasimpatik çekirdekler:**
 - **III; Edinger-Westphal** (nuc. visceralis, nuc. autonomicus, nuclei accessorii nervi oculomotorii).
 - **VII; nuc. salivatorius sup.** (üst bölümü nuc. lacrimalis).
 - **IX; nuc. salivatorius inf.**
 - **X; nuc. posterior** (dorsalis) **nervi vagi**.
- S₂₋₄ segmentlerden çıkan sinir **nn. splanchnici pelvici** (**saf parasimpatik**) flexura coli sinistra'dan itibaren kalın bağırsak bölümünün ve pelvik organların düz kasını uyarır. Ayrıca penis ve clitoris'in erektel dokularına gider. Miksiyon,

Temel Bilimler 6. soru

Anatomi Speetus Notu 1. Fasikül

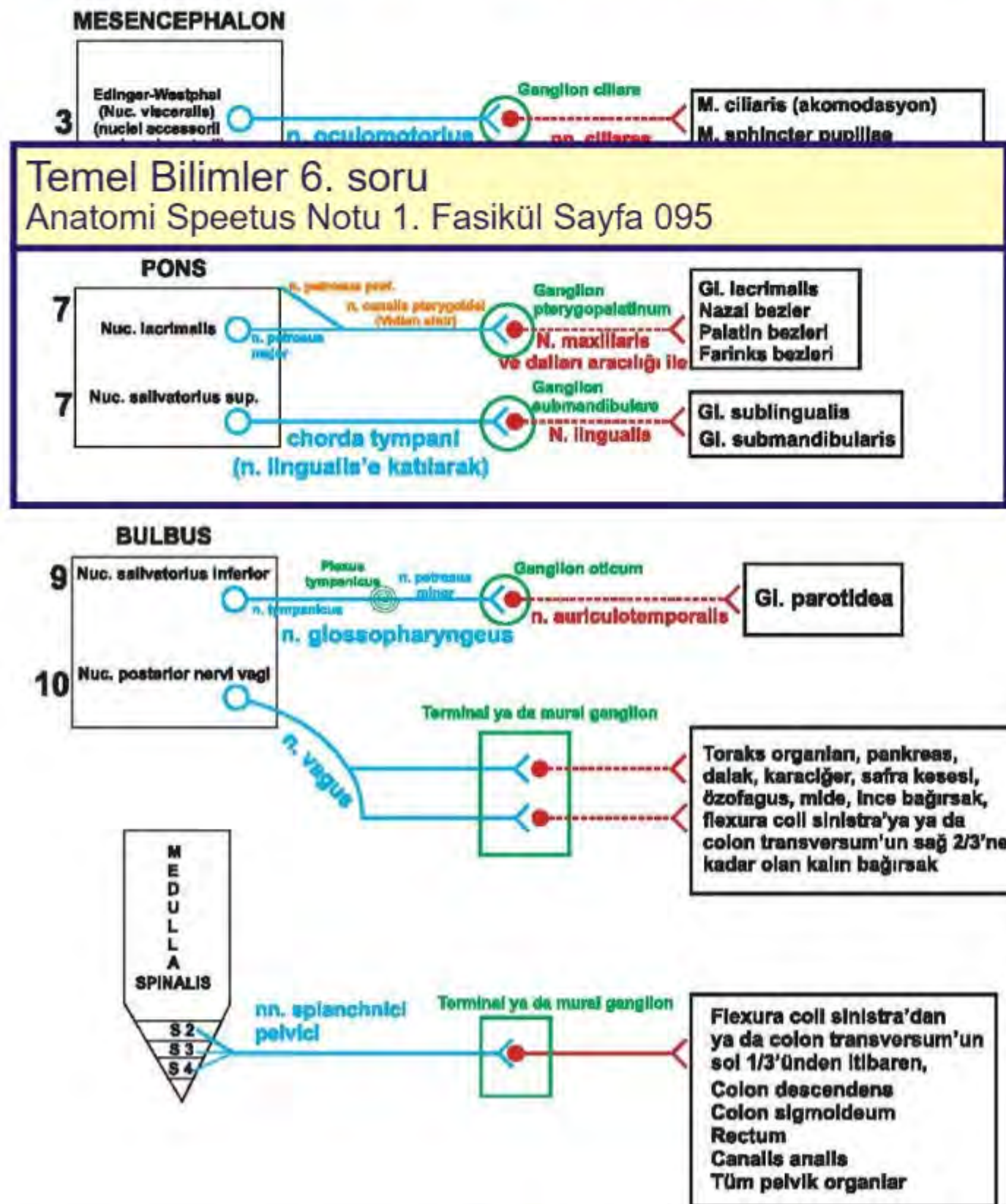
Sayfa 095

- **VII; g. pterygopalatinum** > **gl. lacrimalis**, farinks bezleri ve damak bezleri.
- **VII; g. submandibulare** > **gl. submandibularis** ve **gl. sublingualis**.
- **IX; g. oticum** > **gl. parotidea**.
- **X ve S₂₋₄**; Ganglia **terminales (murales)** > tüm torakal ve abdominopelvik organlar.

İLGİLİ NOTLAR

PREGANGLİYONİK NÖRON (PRESİNAPTİK NÖRON)

POSTGANGLİYONİK NÖRON (POSTSİNAPTİK NÖRON)



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

SpeeTUS Notu

SpeeTUS Notu

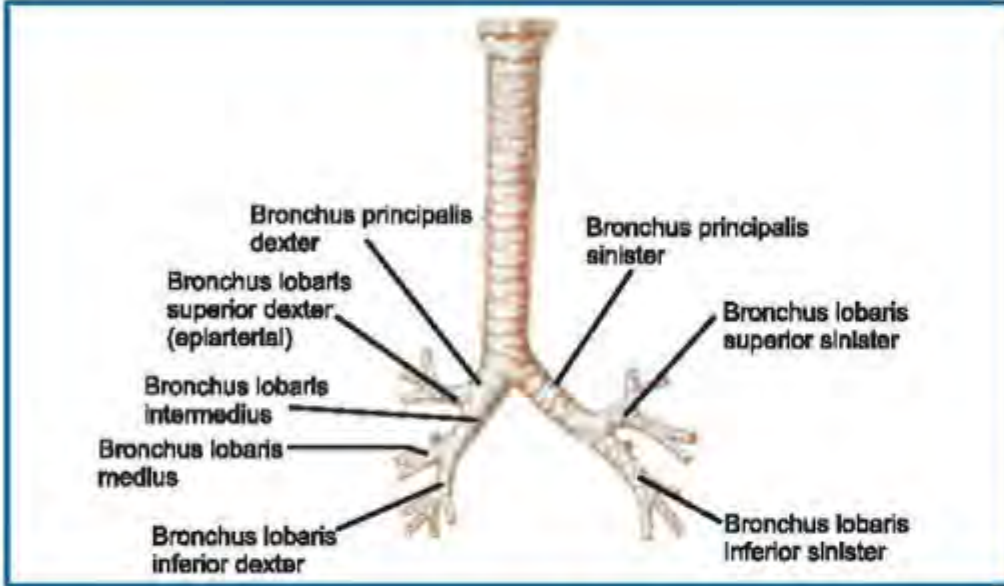
İLGİLİ NOTLAR

TRACHEA

- **Cartilago cricoidea'nın alt kenarı** (C₆ vertebra alt kenarı) seviyesinde başlar. T₄ vertebra gövdesinin alt kenarı seviyesinde, angulus sterni hizasında **bifurcatio trachea**'da iki ana bronkus'a ayrılır.
 - Son trakea halkasının iç yüzünde ana bronşları ayıran çıkıntıya **carina trachea** denilir.
- Cartilagine tracheales denilen 15-20 adet at nalı şeklinde hyalin kıkırdaktan oluşur. Bu kıkırdaklar **lig. anulare** (lig. tracheale) ile birbirlerine bağlanır.
- **Arka** komşuluğunda **oesophagus** ve aralarındaki **olukta n. laryngeus recurrens** bulunur.
- 2-4 trakea halkalarının önünde tiroid bezinin istmus'u vardır ve bu nedenle palpe edilemezler.
- **Trachea ve bronşlardan ağrı duyusunu** (öksürükte olduğu gibi) **n. vagus** taşır.

Trakeotomi ve trakeostomi...

Trakeotomi; trakea'da yapılan insizyondur. **Trakeostomi** ise, trakea'da ağız oluşumudur. Trakeostomi sırasında; yetişkinlerde tiroid bezinin istmus'u, arcus venosus jugularis, v. thyroidea inferior ve varsa a. thyroidea ima'nın, çocuklarda ise v. brachiocephalica sinistra ile timus bezinin yaralanma riski vardır.



BRONCHUS PRINCIPALIS DEXTER

- Daha geniş, daha kısa ve daha dik
- **Seyri sırasında v. azygos'un altından geçer.**
- Bronchus lobaris **sup. dexter** (**epiarteriyel** bronş); ana bronkus'tan hilum pulmonis dışında ayrılan tek lobar bronkus'tur. 3 segmental bronkus'a ayrılır.
- Bronchus **intermedius**; sağ ana bronş, epiarteriyel bronşu verince bu adı alır.
- Bronchus lobaris **medius**; 2 segmental bronşa ayrılır
- Bronchus lobaris **inferior dexter**; 5 segmental bronşa ayrılır.

SOLUNUM YOLLARI

- Trachea
- Bronchus principalis
- Bronchus lobaris
- Bronchus segmentalis
 - KIKIRDAK BİTTİ
- Bronchiolus lobularis
- Bronchiolus terminalis
- Bronchiolus respiratorius
- Ductus alveolaris
- Saccus alveolaris
- Alveoli pulmonis



AKCİĞERLER

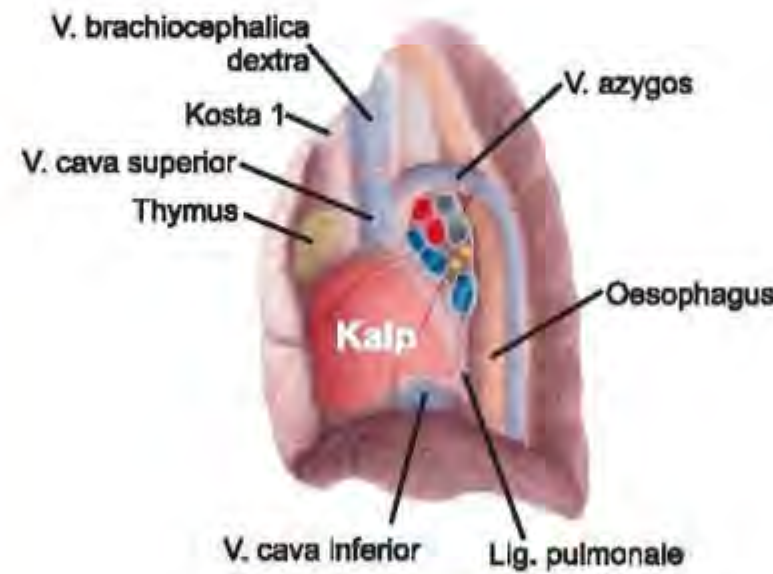
- Fissura **obliqua**; her iki akciğerde alt lobu diğer loblardan

Temel Bilimler 7. soru

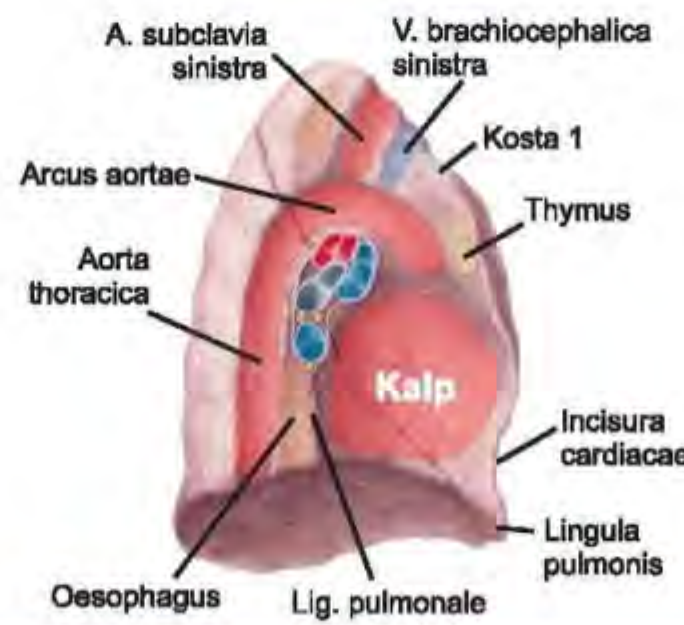
Anatomi Speetus Notu 1. Fasikül
Sayfa 050

- Akciğerlerin mediastinal yüzünde **her iki akciğerde** izi olan organlar; **kalp** ve **oesophagus** (trachea her iki akciğerle komşudur, fakat izi yoktur).
- **Incisura cardiaca ve lingula pulmonis sinisteri**; **sol akciğerin üst lobunda** bulunur.
- **Lig. pulmonale**; parietal ve visseral plevra'nın hilum pulmonis'in altında birbirine geçiş yaptığı yer.
- **Bronchus lingularis** superior ve inferior; bronchus lobaris superior sinister'e ait, sağ taraftaki bronchus lobaris medius'a karşılık gelir.
- **Bronchus cardiacus** (bronchus segmentalis basalis medialis); her iki akciğerde, kalple komşu.

SAĞ AKCİĞER



SOL AKCİĞER



Sağ akciğerin mediastinal yüz komşuları

- V. cava superior
- V. azygos (**hilum pulmonis'in yukarısında izi var**)
- V. cava inferior
- V. brachiocephalica dextra

Sol akciğerin mediastinal yüz komşuları

- A. subclavia sinistra
- Arcus aortae (**hilum pulmonis'in yukarısında izi var**)
- Aorta thoracica
- V. brachiocephalica sinistra



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

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 en olasıdır?

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

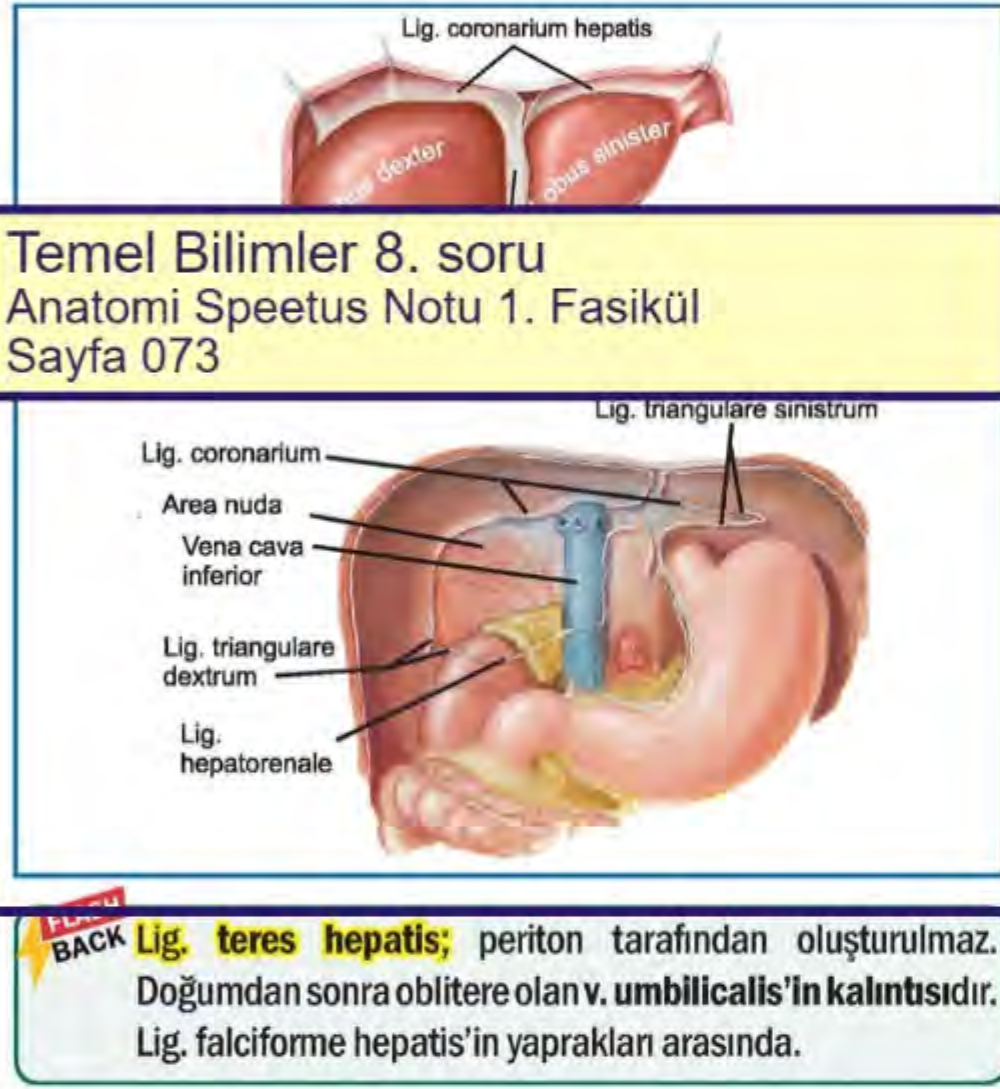
Doğru Cevap:C

SpeeTUS Notu

SpeeTUS Notu

İLGİLİ NOTLAR

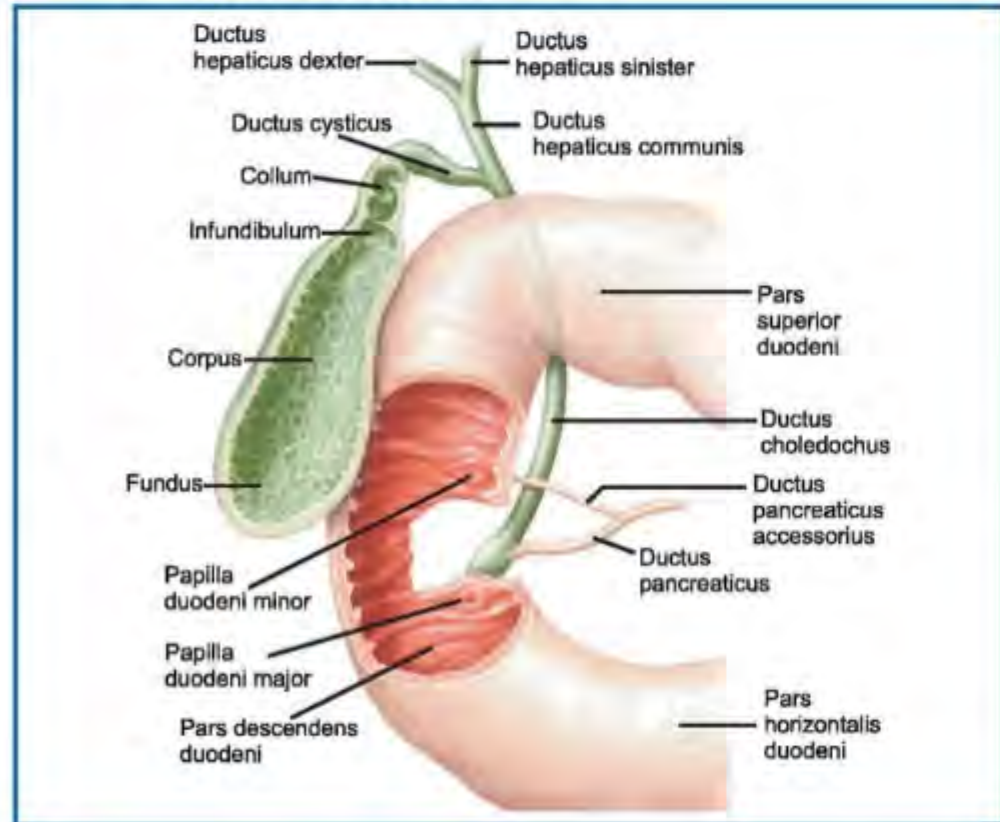
Sağ adrenal bezin, VCI ile komşuluğu net olarak görülmektedir.



SAFRA KESESİ (VESICA FELLEA)

Safra yolları:

- 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 bastındığında ağrı hissedilmesine "Murphy belirtisi" denilir.

Sistohepatik üçgen: Medialde ductus hepaticus communis, aşağıda ductus cysticus ve yukarıda karaciğer ile sınırlanır. İçinde a. cystica ile hepatic arterin sağ dalı bulunur. A. cystica'nın sınırladığı küçük üçgen Calot üçgenidir.

Hartmann kesesi; doğumsal anomalidir, safra kesesi boynu ile ductus cysticus'un birleşme yeri yakınından başlayıp duodenum'a doğru uzanan kese şeklinde bir çıkımdır.

ÜROGENİTAL SİSTEM ANATOMİSİ

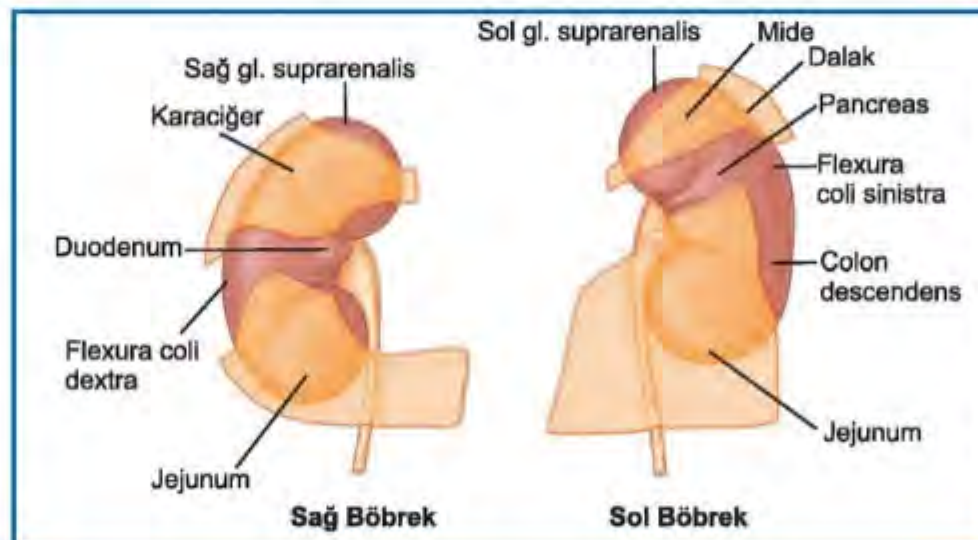
ÜRİNER SİSTEM ORGANLARI

BÖBREK (REN)

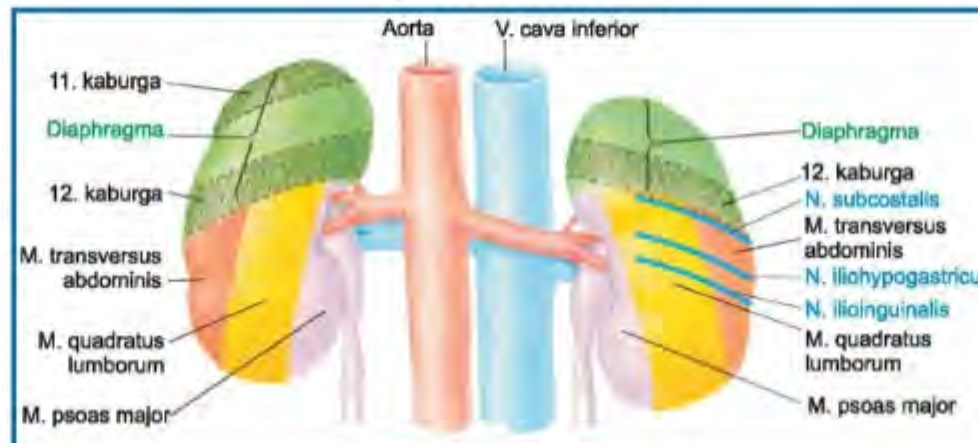
- Retroperitoneal
- Karaciğer nedeniyle sağ böbrek, sol böbrekten yaklaşık 2 cm daha aşağıdadır.

Böbreklerin komşulukları

Sağ böbrek - ön yüz	Sol böbrek - ön yüz	Her iki böbrek - arka yüz
- Sağ böbreküstü bezi - Karaciğerin sağ lobu - Pars descendens duodeni - Flexura coli dextra - Colon ascendens - Jejunum	- Sol böbreküstü bezi - Mide - Dalak - Pankreas gövdesi - Flexura coli sinistra - Colon descendens'in başlangıcı - Jejunum	- Diaphragma M. psoas major M. quadratus lumborum M. transversus abdominis V. a., n. subcostalis N. iliohypogastricus N. ilioinguinalis



* Böbreklerin ön yüzlerinde zar gibi gösterilen yapı, peritoneum'dur.



Böbrekleri Saran Yapılar (içten-dışa doğru);

- Capsula fibrosa
- Capsula adiposa (perirenal yağ tabakası)
- Fascia renalis (Gerota fasyası)
- Corpus adiposum pararenale

- Böbrekleri pozisyonunda tutan esas faktör, komşu organların pozisyonudur.
- Böbreği saran yapılardan, organı pozisyonunda tutan en önemlisi fascia renalis'tir.
- Hilum renale: Medial kenarda bulunur, böbrek içindeki sinus renalis ile devamlı.
- Hilum renale'deki yapılar önden arkaya; VAP - V. renalis > A. renalis > Pelvis renalis

Original 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.

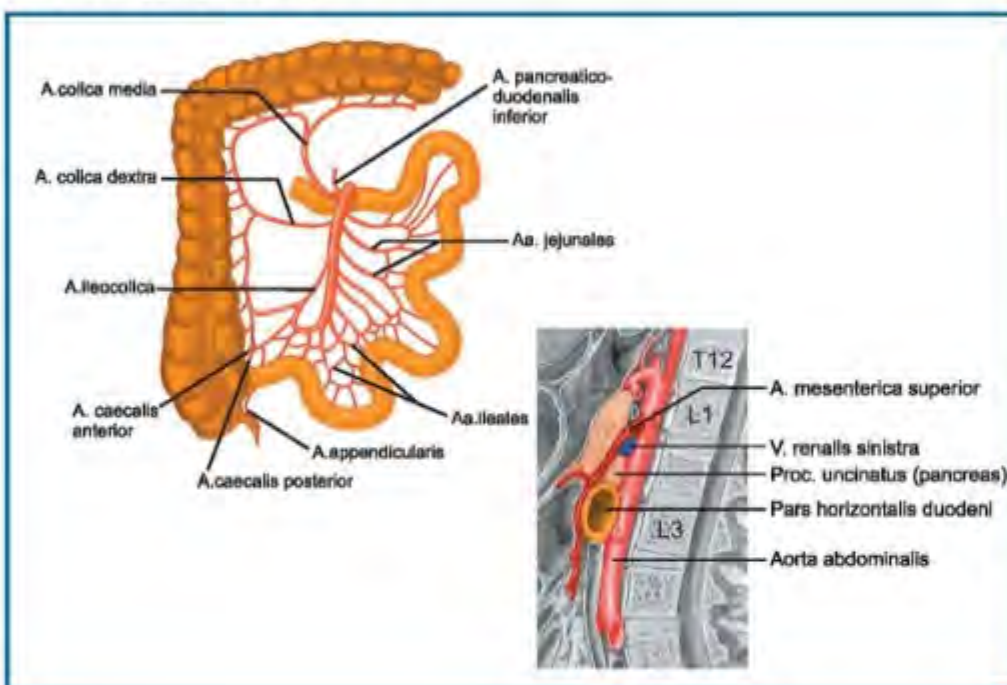
Bu hastada aşağıdakilerden hangisinde vasküler invazyon görülmesi en olasıdır?

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

Doğru Cevap:C

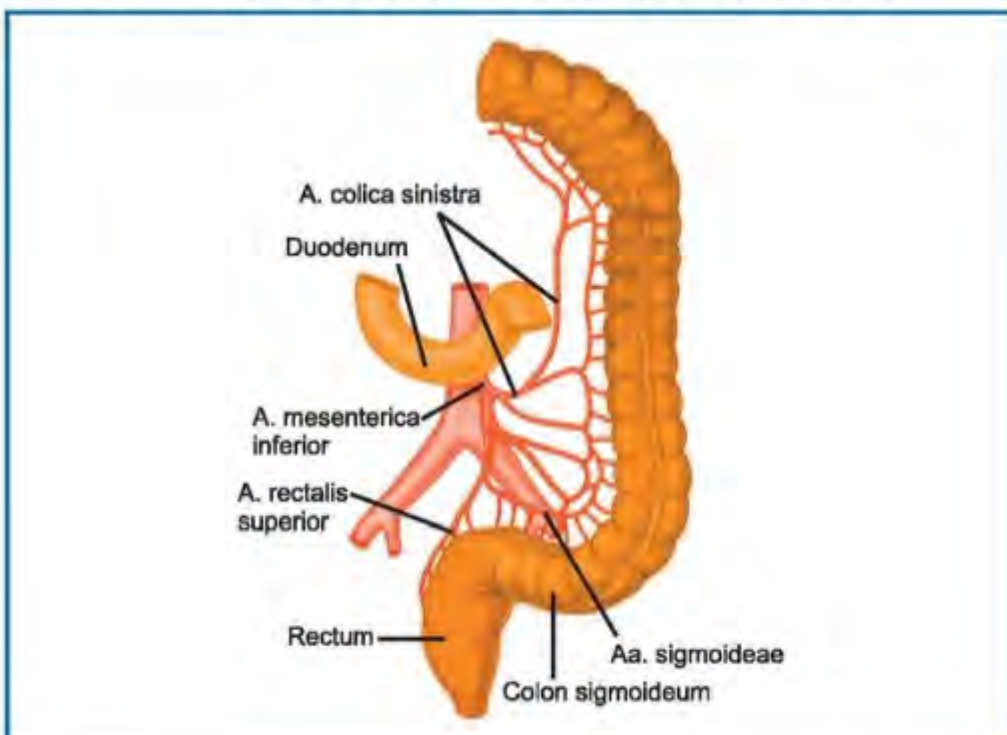
A. MESENTERICA SUPERIOR

- A. pancreaticoduodenalis inferior;
- Aa. jejunales
- Aa. ileales
- A. **ileocolica**; a. **appendicularis**ⁱ verior.
- A. colica dextra
- A. colica media



A. MESENTERICA INFERIOR

- A. colica sinistra
- Aa. sigmoideae
- A. **rectalis superior; rectum'un esas arteridir.** Linea pectinata'ya kadar rectum ve canalis analis'i besler.



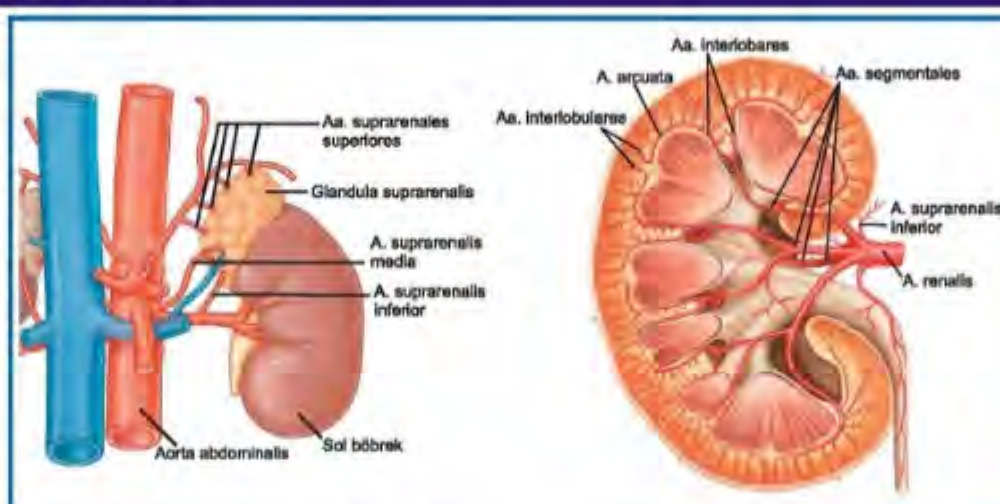
- **Riolan anastomozu (arkı)...** A. mesenterica inferior'un a. colica sinistra dalı ile a. mesenterica superior'un a. colica media dalı arasındadır.
- **A. marginalis coli (Drummond'un marginal arteri)...** A. ileocolica, a. colica dextra, a. colica media, a. colica sinistra ve aa. sigmoideae'nin en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



Kolon boyunca bazı kritik potansiyel beslenme bozukluğu olan bölgeler...

- **Griffith** noktası (flexura coli sinistra)
- **Sudeck** kritik noktası (rektosigmoid bileşke)

Temel Bilimler 8. soru
Anatomi Speetus Notu 1. Fasikül
Sayfa 059



Gl. suprarenalis'in arterleri;

- **Aa. suprarenales superiores** (< a. phrenica inf.)
- **A. suprarenalis media** (< aorta abdominalis)
- **A. suprarenalis inferior** (< a. renalis)

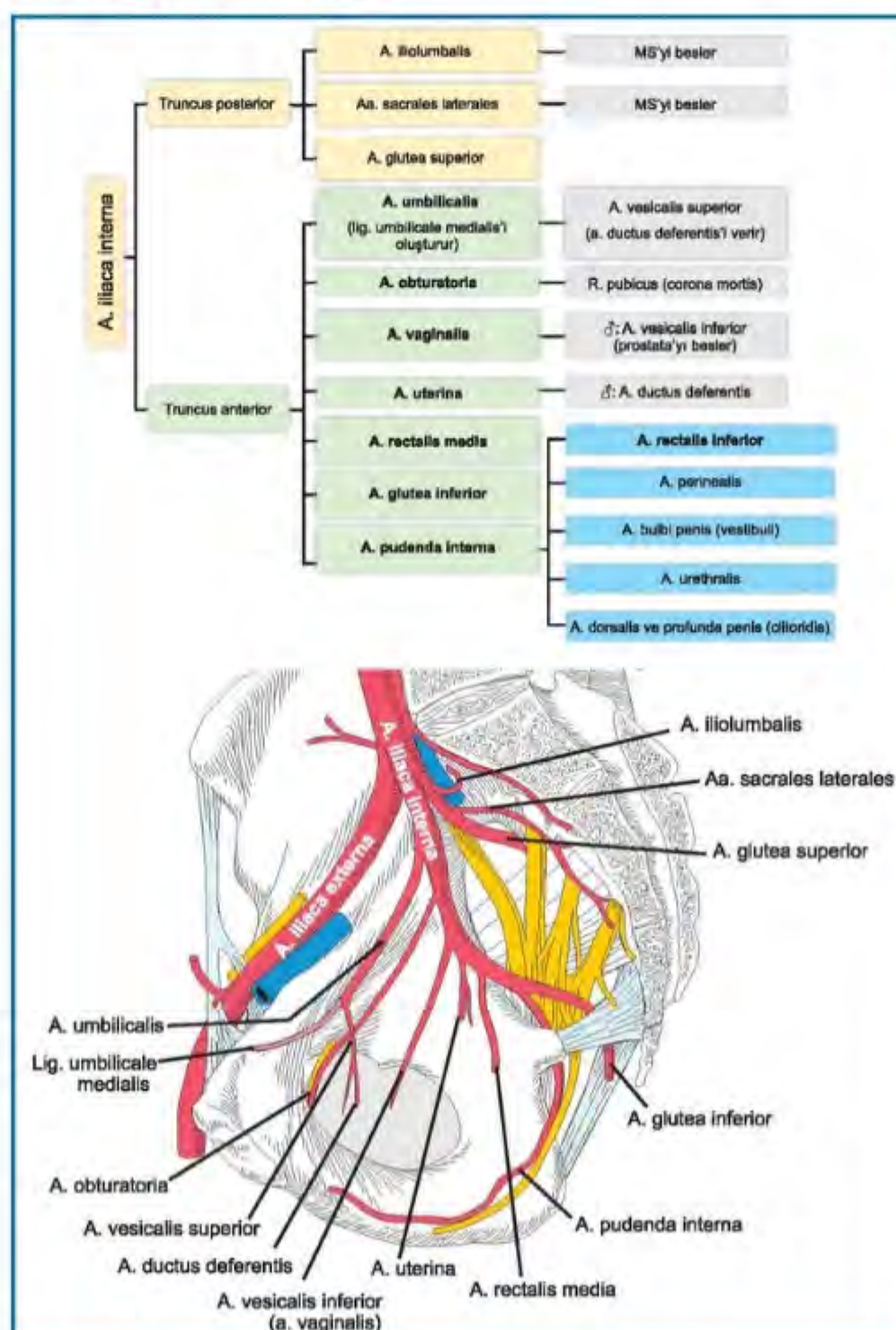
Gl. suprarenalis'in venleri;

- V. suprarenalis **dextra** > **VCI**
- V. suprarenalis **sinistra** > **v. renalis sinistra**

A. OVARICA (TESTICULARIS)

- N. genitofemoralis, ureter ve a. iliaca externa'yı (sağda ayrıca vena cava inf'u) önden çaprazlarlar.
- **A. testicularis, canalis inguinalis içinden** geçer
- **A. ovarica, lig. suspensorium ovarii içinden** geçer

A. ILIACA INTERNA



Köşesinden de olsa sağ
suprarenal bezin vena
cava inferior ile olan
komşuluğunu
gösterebilmişiz

Orijinal Soru: Temel Bilimler 9

9. Aşağıdakilerden hangisinin omentum majus ile ilişkili olması en olasıdır?

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

Doğru Cevap: B

SpeeTUS Notu

SpeeTUS Notu

Organların ve yapıların periton durumu:

Intraperitoneal; colon transversum, colon sigmoideum, appendix vermiformis, jejunum, ileum, karaciğer, vesica biliaris, dalak, mide, duodenum'un birinci parçasının ilk yarısı

Sekonder retroperitoneal; colon ascendens, colon descendens, pancreas ve duodenum'un birinci parçasının ilk yarısı hariç geri kalan kısmı

Ekstraperitoneal; böbrekler, böbrek üstü bezleri, üreterler, rectum, vesica urinaria, aorta abdominalis ve dalları, vena cava inferior, cisterna chyli ve truncus sympathicus



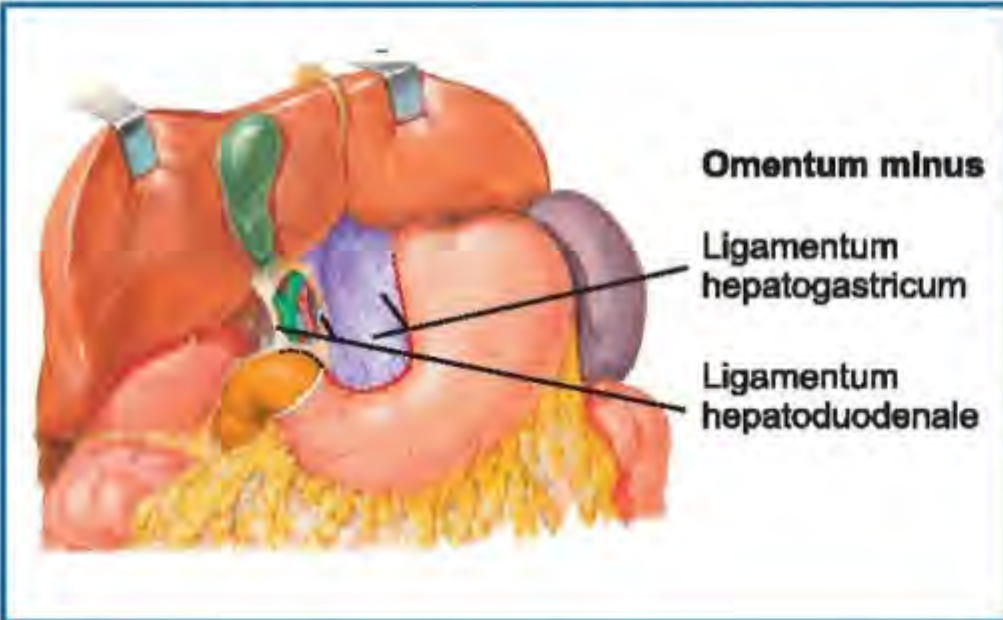
Paryetal peritoneum'un duyusunu taşıyan sinirler;

- Diaphragma altı; n. phrenicus
- Pelvis'deki peritoneum'dan; n. obturatorius
- Karın ön duvarı; n. intercostalis posterior 7-11, n. subcostalis ve L1 spinal sinir dalları.

OMENTUM MINUS

(Lig. hepatoduodenale + Lig. hepatogastricum)

- Karaciğer ile midenin curvatura minor'u pars superior duodeni arasındadır. İki ligamenttir.
- **Lig. hepatoduodenale içinde:**
 - V. portae hepatis (arkada)
 - A. hepatica propria (önde-solda)
 - Ductus choledochus (önde-sağda)
 - Lenf damarları ve plexus hepaticus
- **Lig. hepatogastricum içinde:**
 - A. v. gastrica dextra
 - A.v. gastrica sinistra
 - N. vagus'un gastrik dalları
 - Sol gastrik lenf düğümleri ve lenf damarları



- Karaciğer rezeksiyonlarında kanama kontrolü sağlamak amacıyla uygulanan "Pringle manevrası"nda lig. hepatoduodenale klemplenir.

OMENTUM MAJUS

- En büyük periton plikası
- Karın ön duvarı açıldığında ilk görülen yapı
- Dört yapraklıdır
 - Ön iki yaprağı, **pars superior duodeni** ve midenin **curvatura major**'undan başlar, ince bağırsak kıvrımları üzerinden aşağıya doğru iner. Daha sonra yukarıya döner
 - Arka iki yaprak olarak yükselir ve colon transversum'daki

Temel Bilimler 9. soru
Anatomi Speetus Notu 1. Fasikül
Sayfa 068

- **Lig. gastrosplenicum** (gastrosplenale); içinde aa. ve vv. gastricae breves ile a.v. gastroepiploica sin.
- **Lig. gastrocolicum** (gastrokolik omentum); mide ile colon transversum arasında, içinde a.v. gastroepiploica dextra ve sinistra
- **Lig. phrenicocolicum**; üzerine dalak oturur
- **Lig. splenorenale** (lienorenale); içinde cauda pancreatis ve a.v. splenica

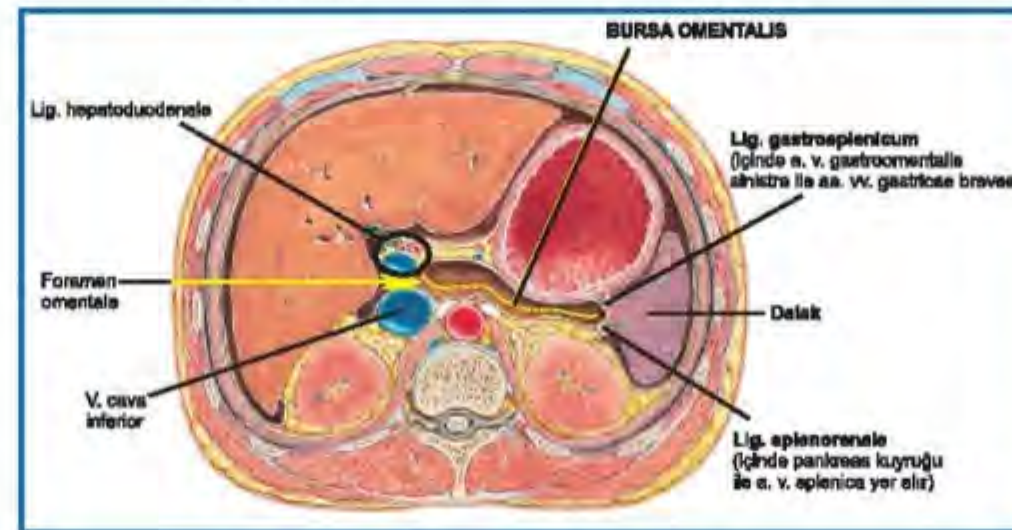
Temel Bilimler 9. soru
Anatomi Speetus Notu 1. Fasikül
Sayfa 068

Mesocolon transversum; periton ve karın boşluğunu alt ve üst olmak üzere ikiye ayırır.

Mesocolon sigmoideum; apeksinin arkasından sol ureter geçer. yaprakları arasında a.v. rectalis superior'lar ile aa.vv. sigmoideae'ler bulunur.

BURSA OMENTALIS (KÜÇÜK PERİTON BOŞLUĞU)

- Periton boşluğunun en büyük çıkması
- **Midinin arkasında**
- Duvarları:
 - Ön; omentum minus, mide ve duodenum'un ilk bölümü
 - Arka; pankreas, sol suprarenal bez, sol böbrek, aorta abdominalis ve truncus coeliacus
 - Sol; **lig. gastrosplenicum** ve **lig. splenorenale**
 - Sağ; **for. omentale** ile büyük periton boşluğuna irtibatlanır.



İLGİLİ NOTLAR

Orijinal Soru: Temel Bilimler 11

11. Otuz iki yaşındaki hastaya penil fraktür şüphesiyle yapılan MRG'de crus penis yaralanmasına bağlı sınırlı hematoma geliştiği belirleniyor.

Bu hastada hematomun aşağıdakilerden hangisinde sınırlı kalması **en olasıdır**?

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

Doğru Cevap:C

SpeeTUS Notu

SpeeTUS Notu

İLGİLİ NOTLAR

DIAPHRAGMA PELVIS

FLASH
BACK

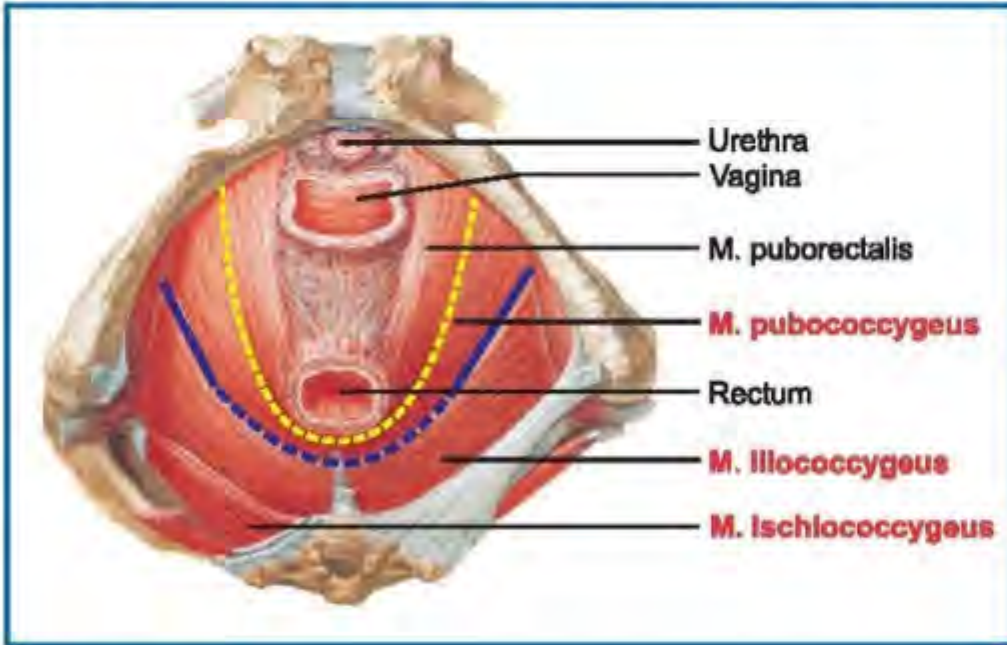
- **M. levator ani**
 - M. pubococcygeus, m. puborectalis, m. iliococcygeus
- M. (ischio) **coccygeus**
- Pelvis döşemesi ve perineum'un sınırı **n. pudendus'tur.**

M. PUBOCOCYGEUS

- Her iki taraf kasları arasında kalan açıklıktan üretra, anorektal birleşme ve vagina (♀) geçer.
- ♂ prostata'yı inferolateralinden destekleyen lifleri:
 - **M. levator prostatae**
- ♀ vagina'nın duvarlarına karışan lifleri:
 - **M. pubovaginalis**
- Her iki cinste anal kanala atlayan lifleri:
 - **M. puboanalis**

M. PUBORECTALIS

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



PERINEUM

FLASH
BACK

Sınırları; (apertura pelvis inferior'un sınırları)

- Önde; symphysis pubica
- Arkada; os coccygis'in ucu
- Yanlarda; ramus ischiopubicus'lar, tuber ischiadicum'lar ve lig. sacrotuberales



- **Corpus perineale (centrum perinei)** median epizyotomi'de kesilen yapıdır.
- **Corpus perineale yapısına katılan kaslar:** M. sphincter ani externus, mm. levatores prostatae (mm. pubovaginales), m. bulbospongiosus, m. transversus perinei superficialis ve profundus, m. sphincter urethrae externus, m. sphincter urethrovaginalis, m. compressor urethrae (bazen).

TRIGONUM ANALE

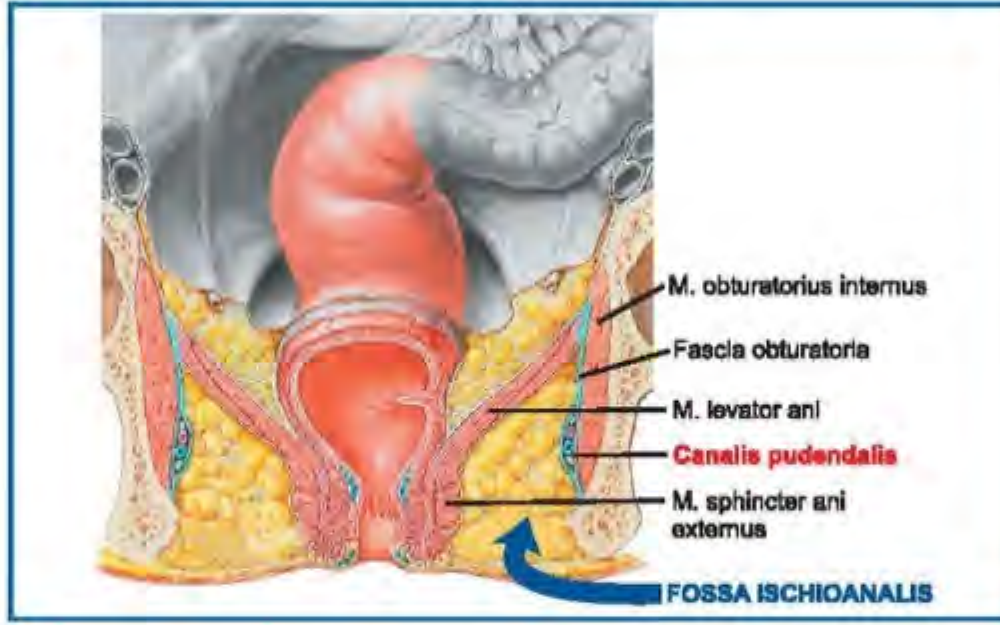
- Burada yer alan yapılar: M. sphincter ani ext., lig. anococcygeum, canalis analis ve fossa ischioanalıs.

Fossa ischioanalıs'ın sınırları:

- **Lateralde:** Tuber ischiadicum, m. obturatorius int. ve fasyası
 - **Canalis pudendalis (Alcock kanalı)** bu duvarda, obturatorius internus ve fasyası arasında.
 - **İçinden; a.v. pudenda int. ve n. pudendus** geçer.
- **Medialde:** **M. sphincter ani ext. ve m. levator ani**
- Arkada: M. gluteus maximus ve lig. sacrotuberales
- Önde (apeksi): **Derin perine aralığına** uzanır

İçindekiler;

- V.a.n. rectalis inferior ve S₂₋₄'ün dalları



TRIGONUM UROGENITALE

Temel Bilimler 11. soru
Anatomi Speetüs Notu 1. Fasikül
Sayfa 039

Spatium superficiale perinei

Erkek

- Radix penis (bulbus penis ve crus penis'ler)
- Spongios üretra'nın proksimal bölümü

Kadında

- Radix (crus) clitoridis ve **bulbus vestibuli**
- **Gl. vestibularis major** (Bartholin)

Her iki cinste ortak yapılar;

- M. transversus perinei superficialis, M. bulbospongiosus ve m. ischiocavernosus
- A.v. pudenda interna'nın perineal dalları
- N. pudendus ve n. cutaneus femoris post.'un perineal dalları
- **Corpus perineale** (centrum perinei)

M. bulbospongiosus: glandula vestibularis major ve bulbus vestibuli'leri örter. Üretra içeriğini dışarı atar. **Vaginismus** sebebidir. Bartholin bezinin sekresyonuna yardım eder.

M. ischiocavernosus: Corpus perineale'ye tutunmayan **tek kastır**. Crus'lara bası yaparak venöz dönüşü önler ve penisin (clitoris'in) **ereksiyonunu devam ettirir**.

Spatium profundum perinei

Erkek

- Pars membranacea urethrae
- **Gl. bulbourethralis** (Cowper)
- N. dorsalis penis
- A. profunda, dorsalis, bulbi penis

Kadında

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

Her iki cinste ortak yapılar;

- M. transversus perinei profundus
- **M. sphincter urethrae externus**
- Arteria urethralis

Orijinal Soru: Temel Bilimler 12

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

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

Doğru Cevap:A

SpeeTUS Notu

SpeeTUS Notu

SYMPHYSIS INTERVERTEBRALIS

- Corpus vertebrae arasında, discus intervertebralis (fibröz); #23 adet (sadece C₁-C₂ arasında yok)
 - **Nucleus pulposus (notokord kalıntısı)**
 - **Anulus fibrosus**

Ligamentleri

- Lig. **longitudinale anterius**;
 - Oksipital kemik (pars basilaris) - sakrum arası, omurganın **ön yüzünü** örter
 - **Aşırı ekstansiyonunu önler**
- Lig. **longitudinale posterius**
 - Membrana tectoria'nın devamı
 - C₂ (axis) gövdesi - canalis sacralis arası, vertebra gövdelerinin ve disklerin **arka yüzünü** örter.
 - **Aşırı fleksiyonunu önler**



Herniye disk epidural aralığa sarkarken lig. longitudinale posterius'un bir kenarından geçer.

ART. ZYGAPOPHYSIALES (FASET EKLEMLER)

Eklem tipi: **Plana**

- Processus articularis'ler arasında

Ligamentleri

- Ligg. **supraspinalia**; proc. **spinosus**'ların uçlarını bağlar. Omurganın aşırı fleksiyonunu ve rotasyonunu önler. C₇'den yukarıda yerini ligamentum nuchae alır.
 - **Lig. nuchae**; C₁ (proc. spinosus) - protuberentia occipitalis ext. arasında uzanır. Başın dik tutulması + başın aşırı fleksiyonunu önler.
- Ligg. **interspinalia**; proc. **spinosus**'ların aralarını doldurur.
- Ligg. **flava**; atlas - S₁ arasında **lamina arcus vertebrae**'leri bağlar. **Omurganın dik durmasında ve omurganın normal kavislerinin korunmasında fonksiyonları vardır.**
- Ligg. **intertransversarii**; omurganın lateral fleksiyonunu kısıtlarlar.

ART. LUMBOSACRALIS

Eklem tipi: **Symphysis**

- L₅ - sacrum arasında, lig. iliolumbale

ART. SACROILIACA

Eklem tipi: **Plana**

- Sacrum ve os ilium'un **facies auricularis**'leri arasında

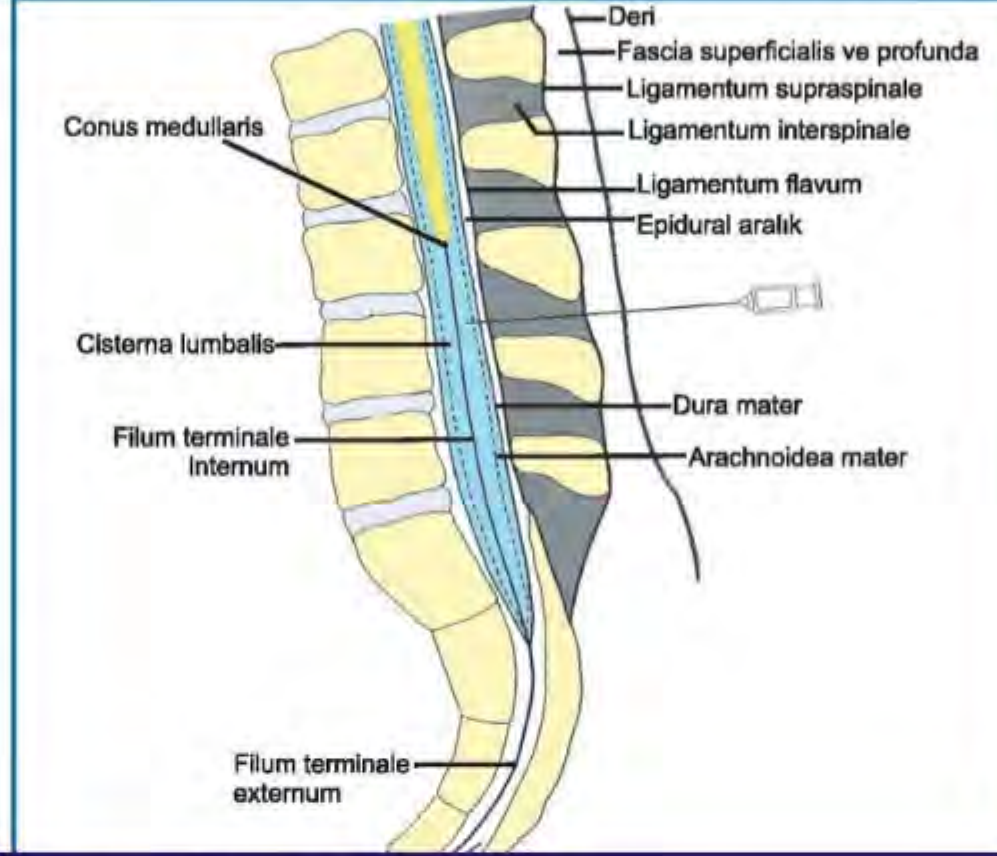
Vertebropelvik ligamentler

- Lig. **iliolumbale**; L₅-ilium arasında
- Lig. **sacrotuberale**
- Lig. **sacrospinale**

Lumbal ponksiyon'da sırasıyla geçilen yapılar;

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

- Subaraknoid aralık



Temel Bilimler 12. soru
Anatomi Speetus Notu 1. Fasikül
Sayfa 018



Epidural aralık;

- Arkada; dura mater ile lig. flavum arasında
- Önde; dura mater ile lig. longitudinale post. arasında

SYMPHYSIS MANUBRIOSTERNALIS

Eklem tipi: Symphysis (ileri dönemde sinostozis)

- **T4 alt kenarı** seviyesinde

SYMPHYSIS XIPHOSTERNALIS

Eklem tipi: Symphysis (ileri dönemde sinostozis)

ART. CAPITIS COSTAE

Eklem tipi: **Plana**

- Lig. capitis costae intraarticulare (1, 10, 11 ve 12. eklemlerde yok)

ART. COSTOTRANSVERSARIA

Eklem tipi: **Plana** (11 ve 12. kostalarda yok)

ART. COSTOSTERNALES;

- 1. > synarthrosis
- 2.-7. > plana



Apertura thoracis superior'un sınırları;

- Manubrium sterni
- Costa prima
- T1 vertebra

Apertura thoracis superior'dan geçenler; 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

İLGİLİ NOTLAR

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 en olası yapı aşağıdakilerden hangisidir?

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

Doğru Cevap:A

SİNİR SİSTEMİ ANATOMİSİ

GENEL BİLGİLER

SİNİR SİSTEMİNİN GELİŞİMİ VE BÖLÜMLERİ

- Sinir sistemini oluşturan tüm yapılar ektoderm kökenlidir.
- Tubus neuralis > Merkezi sinir sistemi
- Crista neuralis > Periferik sinir sistemi
- Prosencephalon** (ön beyin, forebrain):
 - Telencephalon** (cerebrum); cortex cerebri, substantia alba, nuclei basales, limbik sistem ve koku beyni. **Olfaktor sinirler, telencephalon'dan** derive olurlar.
 - Diencephalon**; thalamus, hypothalamus, epithalamus, subthalamus. Epifiz bezi çatısından, **optik sinirler ve retina'lar** her iki yan tarafından optik vezikülden derive olur.
- Mesencephalon (orta beyin, midbrain)
- Rhombencephalon (arka beyin, hindbrain);
 - Myelencephalon = medulla oblongata = bulbus
 - Metencephalon = pons + cerebellum

Nöronların fonksiyonlarına göre lif tipleri

	SOMATİK	VİSSERAL
GENEL	GSA (genel duyu) 5,7,9,10	GVA (visseral duyu) 9,10
ÖZEL	ÖSA (görme ve işitme) 2,8	ÖVA (koku ve tat) 1,7,9,10
GENEL	GSE (çizgili kaslar, motor) 3,4,6,11(RxS),12	GVE (otonom, PS) 3,7,9,10
ÖZEL		ÖVE (yutak kavislerinden gelişen kaslar, motor) 5,7,9,10,11 (RxC)

LEMNISCUS'LAR

- Tümü çapraz yapmış 2. nöronlardır.

LEMNISCUS	İlgili duyu	İlgili yol
MEDIALIS	Bilince ulaşan proprioseptif duyu, vibrasyon ve iki nokta ayrımı	Fasciculus gracilis ve fasciculus cuneatus
LATERALIS	İşitme	İşitme yolu
TRIGEMINALIS	Yüzden somatik duyu	
SPINALIS	Gövdeden somatik duyu	Tr. spinothalamicus lat. ve tr. spinothalamicus ant.

GANGLIONLAR

- Nöron gövdeleri kümeleri (PSS) = ganglion
- Nöron gövdeleri kümeleri (MSS) = nucleus

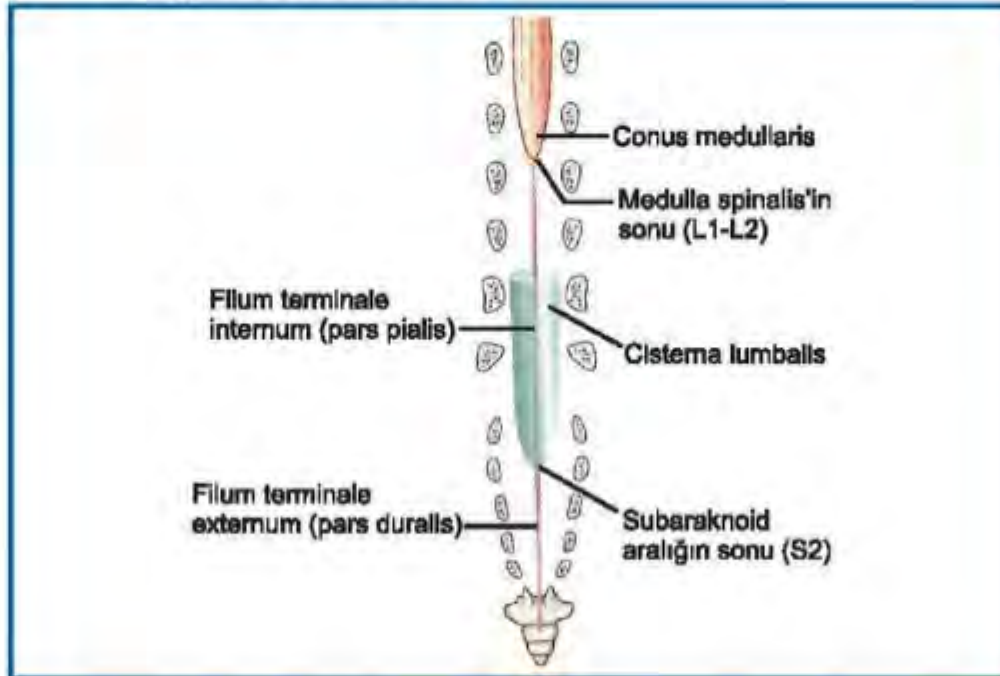
Duyu	Simpatik	Parasimpatik
G. spinale G. trigeminale (V) G. geniculi (VII) G. spirale cochleae (Corti) (VIII) G. vestibulare (Scarpa) (VIII) G. superius, g. inferius (IX) G. superius, g. inferius (X)	Paravertebral g. G. cervicale superius G. cervicale medium G. cervicothoracicum (stellatum) G. trunci sympathici G. impar Prevertebral g. G. coeliacum G. mesentericum sup. G. mesentericum inf. G. aorticorenale	G. ciliare (III) G. pterygopalatinum (VII) G. submandibulare (VII) G. oticum (IX) G. terminalis ve gang. muralis (X ve S2-4)

FLASH BACK

- Bipolar nöronlar** sinir sisteminde sadece; **retina'da**, **olfaktor mukozada** ve VIII'in ganglionlarında (**g. vestibulare** (Scarpa) ve **g. spirale cochleae** (Corti)) vardır.

MEDULLA SPINALIS

- For. magnum-L₁-L₂ arasındaki disk arasında
- Intumescentia **cervicalis**; C₄-T₁ segmentleri arasında (en geniş C₆).
- Intumescentia **lumbosacralis**; L₁-S₃ segmentleri arasında (en geniş S₃)
- Canalis centralis**
- Conus medullaris**
- Cauda equina**; L₁'den sonraki kökler
- Filum terminale**;
 - Filum terminale **internum** (pars pialis) > S₂, pia mater kalıntısı
 - Filum terminale **externum** (pars duralis, lig. anococcygeum) > Co₁, dura mater kalıntısı



MEDULLA SPINALIS'İN ZARLARI

Dura mater ve arachnoidea mater;

- For. magnum-S₂ arasında
- Spatium subarachnoideum; S₂'de kapanır

Pia mater:

Temel Bilimler 12. soru

Anatomi Speetus Notu 1. Fasikül

Sayfa 079

FLASH BACK

- Epidural (ekstradural) aralık**; arkada lig. flava, önde ise lig. longitudinale post. arasındadır. İçinde; **plexus venosus vertebralis internus** bulunur.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 13

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

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

Doğru Cevap:D

SpeeTUS Notu

SpeeTUS Notu

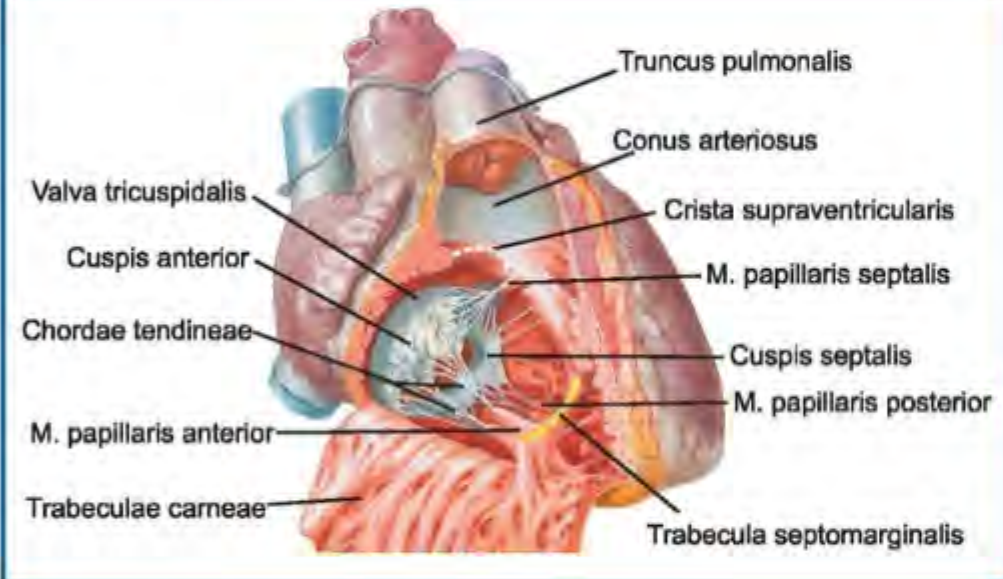
İLGİLİ NOTLAR

ATRIUM SINISTRUM

- Kalbin en arkada bulunan bölümü (**basis cordis**)
- Arka komşuları; aorta descendens ve **oesophagus**

Temel Bilimler 13. soru
Anatomi Speetus Notu 1. Fasikül
Sayfa 053

- **Trabeculae carneae** (ventriküllerin kas tabakası)
 - Conus arteriosus dışında tüm duvarlarda bulunur
 - Kalınlaşarak **m. papillaris** leri oluşturur
- **Trabecula septomarginalis (Moderatör band):**
 - Septum interventriculare'den m. papillaris ant.'un tabanına uzanır. **İçinden ileti sistemine ait crus dextrum geçer.**
- **Conus arteriosus (infundibulum):**
 - Truncus pulmonalis'in başlangıcına yakın düz alan. Pulmonal kapağın kapakçıklarını destekler.
- **Crista supraventricularis:**
 - Triküspit ve pulmonal kapağı ayırır, kana yön verir.
- **Valva trunci pulmonalis**

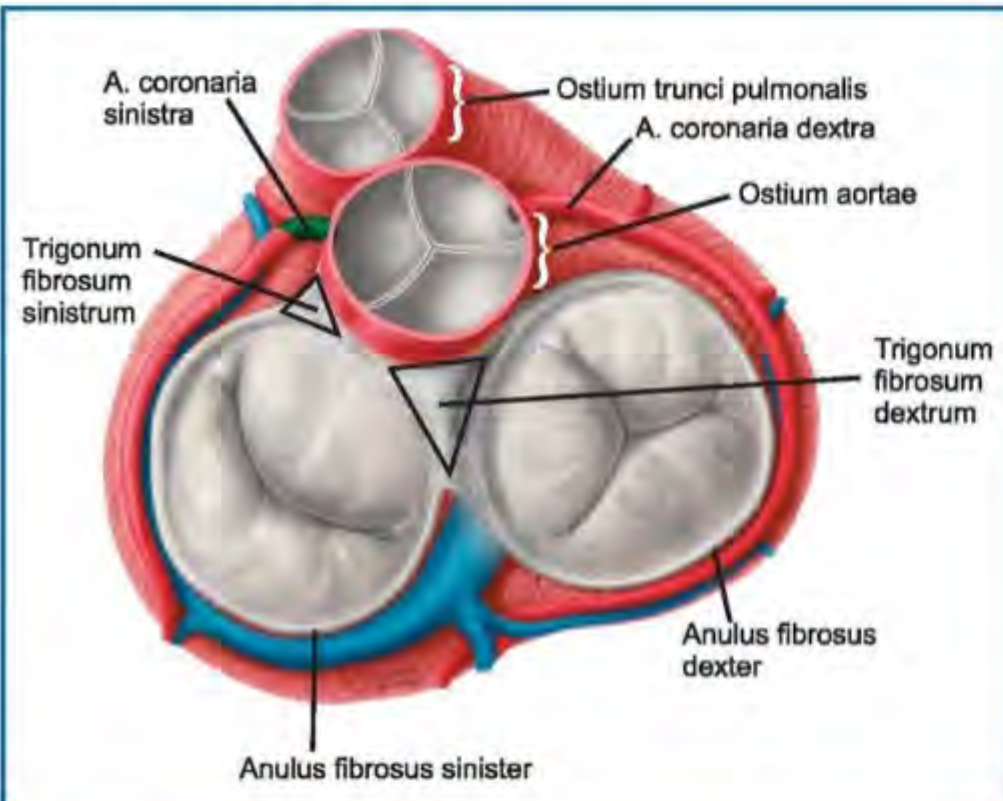


SEPTUM INTERVENTRICULARE

- **Membranöz parça:** Triküspit kapağın septal küspisi ile iki bölüme ayrılır; atriyoventriküler parça ve interventriküler parça.
- **Musküler parça:** Sağ ve sol ventriküller arasında

KALBİN FİBRÖZ İSKELETİ

- Kalbin iskeletini yapan oluşumlar;
 - **Septum membranaceum**
 - **Trigona fibrosa ve**
 - **Anuli fibrosi**



- **Trigonum fibrosum dextrum;**
 - Ostium A-V dextrum, sinistrum ve ostium aortae arasındadır. HIS demeti bu yapıyı deler.
- **Trigonum fibrosum sinistrum;**
 - Ostium aortae ile ostium A-V sinistrum arasında
- **Anulus fibrosus sinister;** ostium A-V sinistrum
- **Anulus fibrosus dexter;** ostium A-V dextrum

KALBİN SINIRLARI

- **Parasempatik;** her iki taraf **n. vagus**'lar
- **Simpatik;** medulla spinalis'in **T₁-T₅** segmentleri
- Plexus cardiacus; **Wrisberg ganglionu** denilen bir parasempatik ganglion içerir.



İskemiye bağlı kalp ağrısı simpatikler yoluyla medulla spinalis T₁-T₅ segmentlerine bağlanır ve bu segmentlerde soldaki dermatomlarda hissedilir.

KALBİN İLETİ SİSTEMİ

Nodus sinuatrialis (SA, Keith-Flack)

- **Crista (sulcus) terminalis'in üst ucunda**
- V. cava superior'un sağ atrium'a girdiği yere yakın

Nodus atrioventricularis (AV, Aschoff-Tawara)

- **Septum interatriale'de**
- **Kalpde iletinin en yavaşlatıldığı yer**

Fasc. atrioventricularis (His demeti, AV bandı)

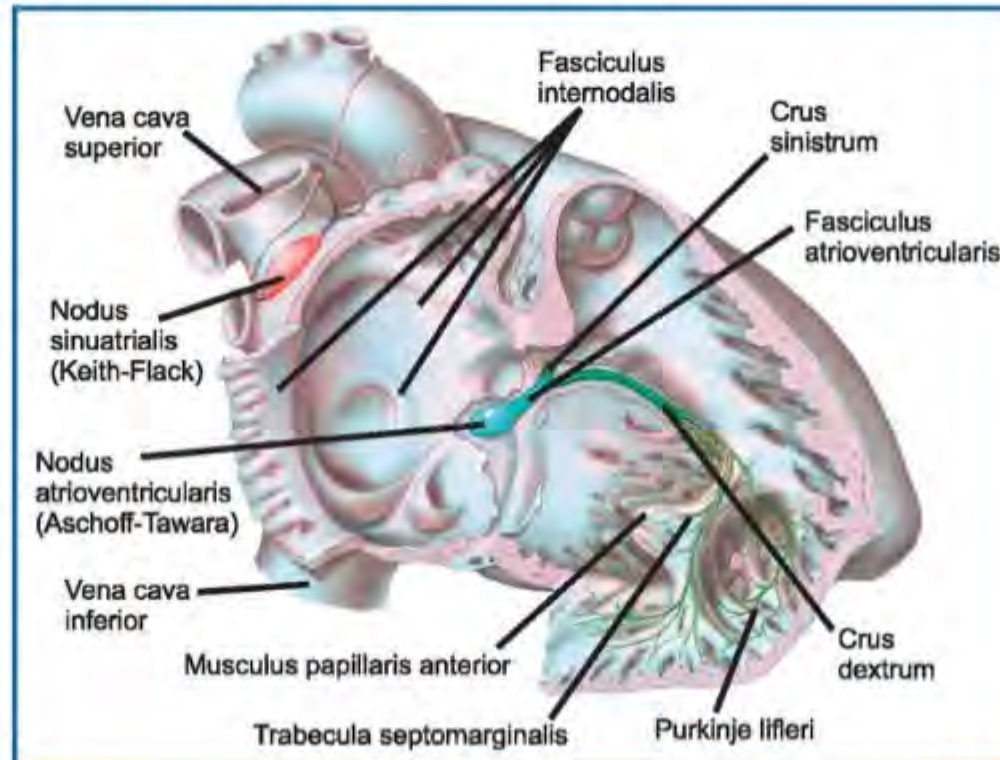
- **Membranöz septum üzerindedir.**
- Atriumlarla ventriküllerin kas dokusu arasındaki tek fizyolojik bağlantıdır. Trigonum fibrosum dextrum'u deler.

Crus dextrum ve crus sinistrum

- **İnterventriküler septumun musküler parçasında**
- **Crus dextrum, trabecula septomarginalis'ten** m. papillaris anterior'a ve ön duvara ulaşır.
- Crus sinistrum

Plexus subendocardialis (Purkinje lifleri)

- Ventrikül duvarının endokardium'u altında
- **Kalpde iletinin en hızlı ilerlediği yer**



Orijinal Soru: Temel Bilimler 13

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

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

Doğru Cevap:D

DOLAŞIM SİSTEMİ ANATOMİSİ

KALP

Kalp kapaklarının projeksiyonları

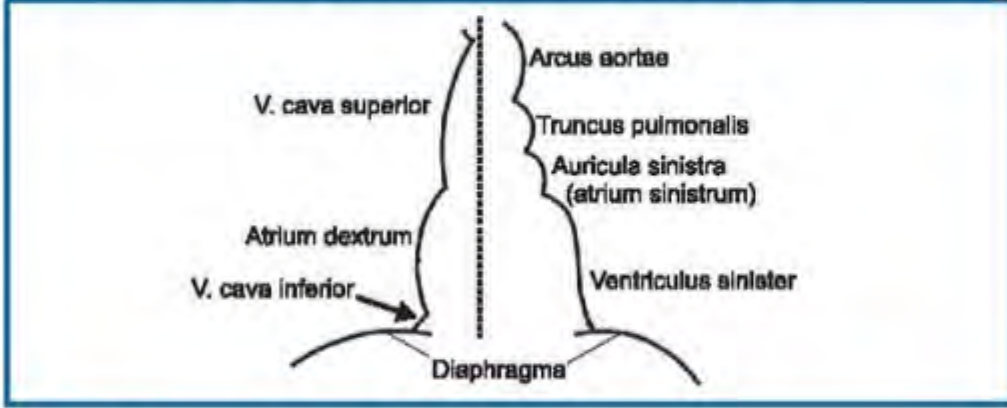
- **Valva trunci pulmonalis;** sternum'un sol kenarının, sol 3. kıkırdak kaburga ile kesiştiği yer
- **Valva aortae;** sternum'un sol kenarının, üçüncü interkostal aralık ile kesiştiği yer
- **Valva tricuspidalis;** dördüncü interkostal aralık hizasında, sternum'un corpus'unun arkası
- **Valva bicuspidalis (valva mitralis);** sternum'un sol kenarının, sol 4. kıkırdak kaburga ile kesiştiği yer

Kalp kapaklarının oskültasyon yerleri

- **Valva trunci pulmonalis'in** sesi; sol 2.interkostal aralığın sternum ile kesiştiği yerde
- **Valva aortae'nin** sesi; sağ 2.interkostal aralığın sternum ile kesiştiği yerde
- **Valva tricuspidalis'in** sesi; sol 5.interkostal aralığın sternum ile kesiştiği yerde, sternum'un arkasında
- **Valva mitralis'in** sesi; sol 5. interkostal aralıkta, sternum'dan 9-10 cm uzakta

KALP RÖNTGENİNDEKİ KABARTILAR

- Kalp röntgeninde kalbin kenarlarında **ventriculus dexter**, **auricula dextra** ve **vv. pulmonales** görülmez.



KALBİN YÜZLERİ

- Facies **sternocostalis** (anterior); **sağ ventrikül**

Temel Bilimler 13. soru

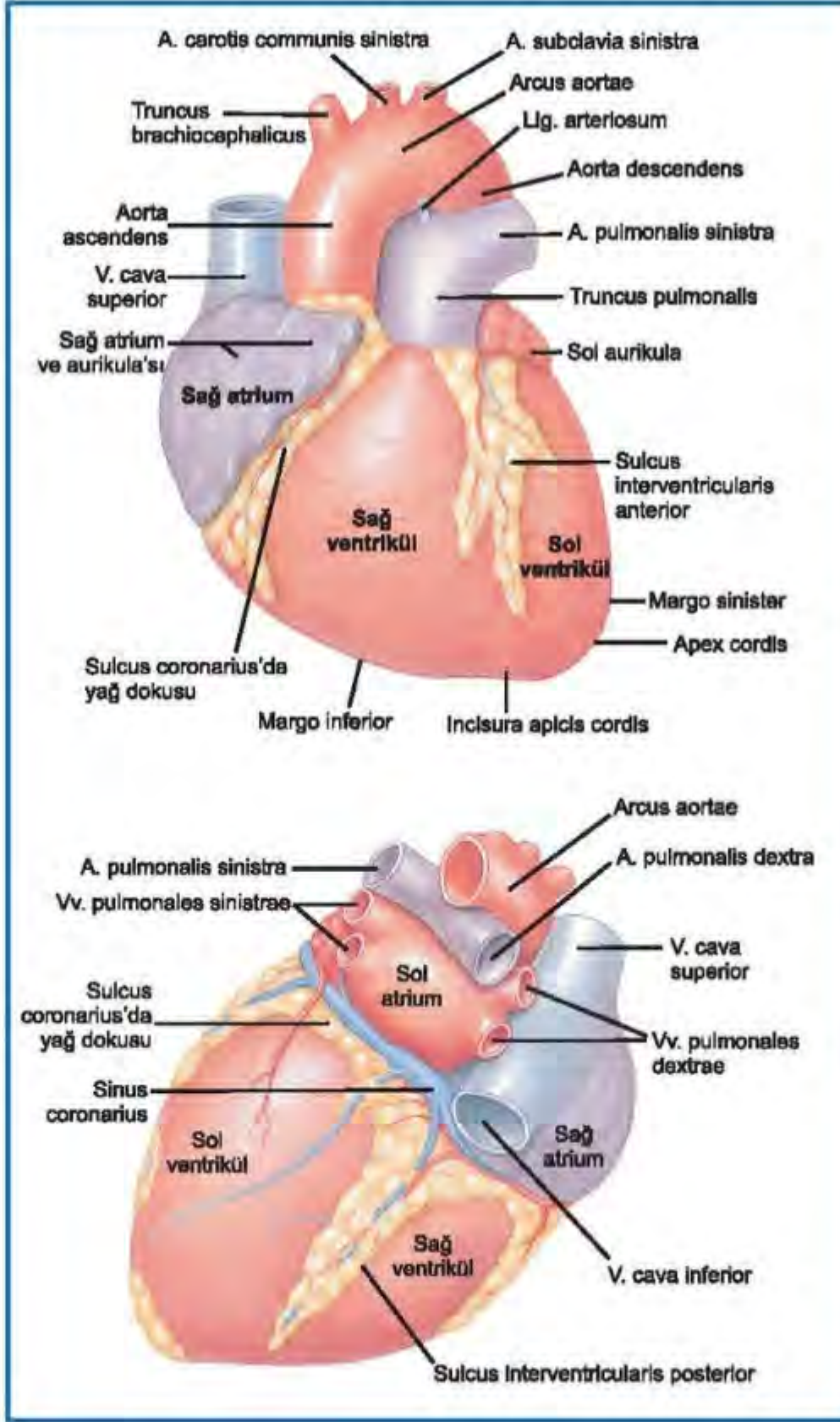
Anatomi Speetus Notu 1. Fasikül

Sayfa 052

FLASH BACK

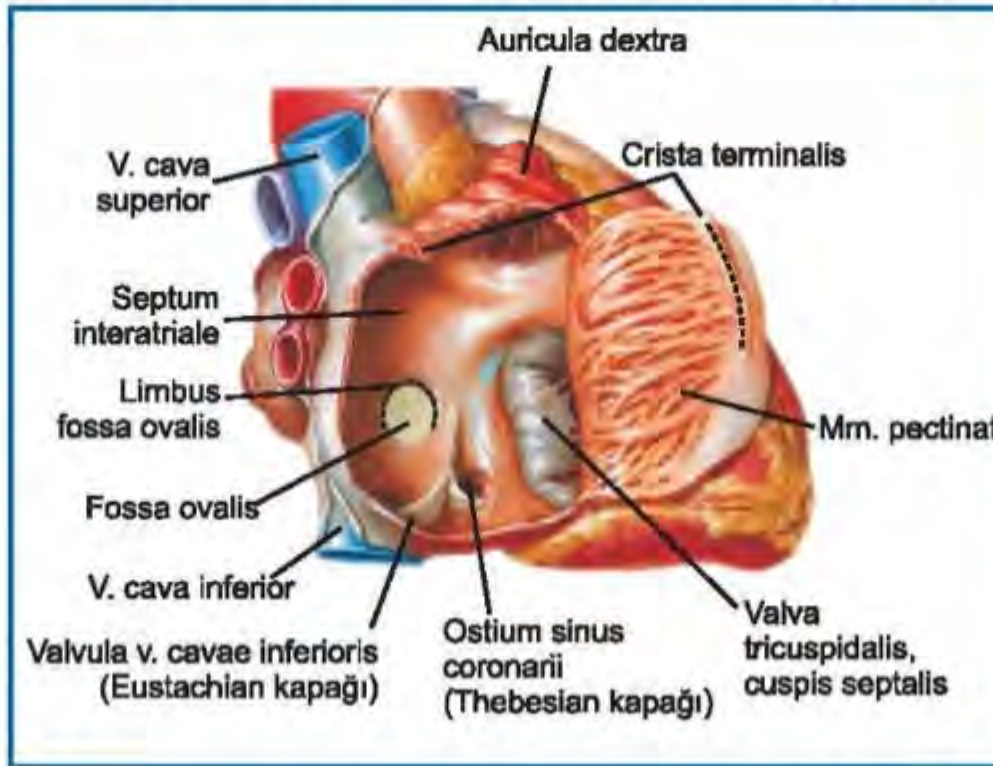
Facies posterior (basis cordis)'un arka yüzünün komşuluk yaptığı primer anatomik yapı **oesophagus**'tur. Basis cordis, **sinus obliquus pericardii**'nin ön duvarını yapar.

- **Apex cordis;** sol ventriküle aittir.
- **Sulcus interventricularis anterior:**
 - R. interventricularis ant. ve v. cardiaca magna
- **Sulcus interventricularis inferior (posterior):**
 - R. interventricularis inf. (post.) ve v. cardiaca media
- **Incisura apicis cordis**
- **Sulcus coronarius:**
 - Basis cordis ile diafragmatik yüzü ayırır (atriumlar ile ventrikülleri ayırır)
 - 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 orta noktasına yakın **sinus coronarius**



ATRIUM DEXTRUM

- **Mm. pectinati** (atrium'ların kas tabakası)
- **Crista (sulcus) terminalis**
 - Sinus venarum ile atrium proper'in birleşim yeri
- **Fossa ovalis** ve **limbus fossa ovalis** (fetal)
- **Tuberculum intervenosum** (fetal)
- **Valvula venae cavae inferioris** (fetal)
- **Ostium sinus coronarii** ve valvula sinus coronarii
- **Trigonum nodi atrioventricularis (Koch üçgeni)**



Orijinal Soru: Temel Bilimler 13

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

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

Doğru Cevap:D

- ✓ Üç damar (veya proksimal LAD içeren iki damar) hastalığı varlığı + DM olması
- ✓ Damar hastalığının anatomik olarak perkütan koroner anjiyoplastiye (PCI) uygun olmaması

Akut MI'de mortaliteyi azaltan tedaviler

- Aspirin
- P2Y₁₂ inhibitörleri
- ACE inhibitörleri, ARB
- Beta blokörler
- Statin
- Aldosteron antagonistleri
- Trombolitik tedavi
- Perkütan koroner girişim

Sağ MI ve tedavisi

- ✓ Genellikle **inferior MI** ile birlikte görülür.
- ✓ Hipotansiyon, **bradikardi** ve sağ KY bulguları vardır.
- ✓ Akciğer muayenesi **normaldir**.
- ✓ EKG'de **V3R ve V4R'de ST yükselmesi** tanı koydurur.
- ✓ Tedavide, **izotonik sıvı** ile kan basıncı yükseltilir.
- ✓ Nitrat ve morfin **kontrendikedir**.

Komplikasyonlar

Erken komplikasyonlar → Aritmiler

- ✓ En sık görülen: **Ventriküler ekstrasistol**
- ✓ En sık ölüme yol açan: **Ventriküler fibrilasyon**
- ✓ Profilaktik antiaritmik kullanılması önerilmez.

Geç komplikasyonlar

- ✓ **Mekanik komplikasyonlar**

	Serbest duvar rüptürü	Septum rüptürü	Papiller kas rüptürü
Klinik	Tamponad	VSD	Akut mitral yetmezlik
Bulgu	• Akut sağ kalp yetmezliği • Pulsus paradoksus • Kalp sesleri derinden gelir	• Mezokardiyak odakta pansistolik üfürüm	• Apikal odakta erken sistolik üfürüm • Akciğer ödemi (üst zonlara kadar raller)

*Tümü, sıklıkla 4-10. günde gelişir
*Tümünde hastanın kliniği aniden bozulur
*Tümünün tanısı EKO ile konulur
*Tümünün tedavisinde acil cerrahi yapılır

- ✓ **Sol ventrikül anevrizması**
 - MI sonrası remodelling nedeni ile gelişir (ACE inh/ARB ile önlebilir)
 - > 2 hafta süren ST yüksekliği varsa şüphelenilir
 - Anevrizmanın komplikasyonları
 - Aritmi
 - Tromboemboli
 - Kalp yetmezliği
 - Rüptür
- ✓ **Dressler sendromu** (Otoimmün perikardit tablosu)
 - Birkaç hafta sonra gelişir
 - Ateş, göğüs ağrısı ve akut faz yanıtı ile karakterizedir
 - FM'de perikardiyal frotman alınabilir
 - Tedavide aspirin kullanılır.
 - İyileşme dokusunu bozabilme ve mekanik komplikasyon riskinden dolayı MI'dan sonra ilk 4 hafta içinde steroidden kaçınılmalıdır.

KAPAK HASTALIKLARI VE ENDOKARDİT

Genel bilgiler

- ✓ Genel olarak en sık nedeni **akut romatizmal ateş** tir
 - **Karsinoid tümörler** genel olarak sağ kapakları etkiler (hem yetmezlik hem de darlık yapabilir)
- ✓ Tanılarında **EKO** kullanılır
- ✓ **Ciddi kapak hastalığı** varlığında, **girişimsel/cerrahi** tedavi şu durumlarda yapılır:
 - Semptomatik hasta
 - Asemptomatik hasta + Kapak hastalığına bağlı gelişen **önemli bir komplikasyon** varsa
 - Düşük EF, pulmoner HT, yeni başlangıçlı AF

MİTRAL DARLIK

Etiyoloji

- ✓ **Akut romatizmal ateş** (gelişmekte olan ülkelerde en sık)
 - Çocuklarda MY → **Erişkinlerde MD**
- ✓ Kalsifikasyon, atriyal miksoma vb

Patofizyoloji

Temel Bilimler 13. soru

Dahiliye Speetüs Notu 1. Fasikül
Sayfa 080

Klinik tablo

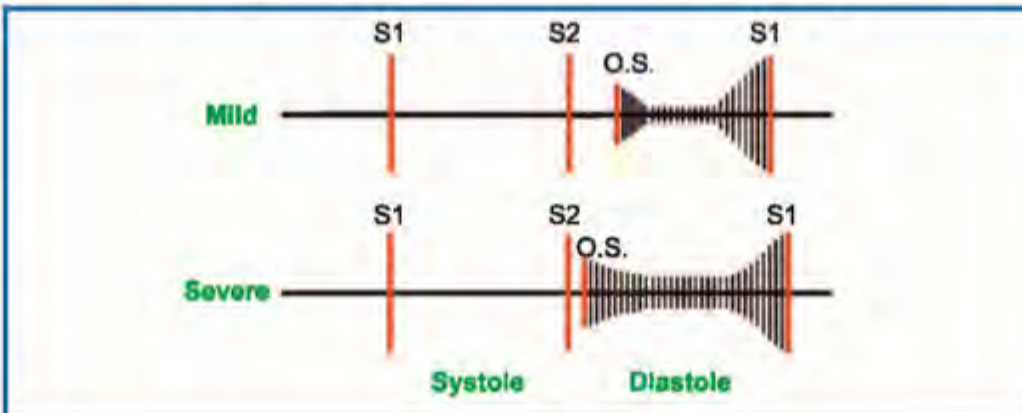
- ✓ **Sol atriyum dilatasyonu**
 - Disfaji (Özofagusu bası)
 - Ses kısıklığı (Laringeal sinire bası)
 - Atriyal fibrilasyon
- ✓ **Pulmoner venöz konjesyon** (hidrostatik P > onkotik P)
 - Dispne (alveolde sıvı transüstasyonu)
 - Hemoptizi (endobronşiyal venlerin rüptürü)
- ✓ **Pulmoner arteriyel hipertansiyon**
 - Pulmoner ring genişler (pulmoner kapak yetmezliği)
 - Graham-Steel üfürümü (erken diyastolik üfürüm)
 - Sağ ventrikül hipertrofi → Dilatasyon → Sağ KY

MD, sol ventrikül basıncını **artırmaz**.

Bu nedenle **sol kalp yetmezliği yapmaz**.

Fizik muayene

- ✓ **Durozie's belirtisi**
 - Opening snap (OS) / açılma sesi (kapak zor açılır)
 - **MİD**diyastolik üfürüm (**Mitral Darlık**)
 - Presistolik şiddetlenme (atriyal kasılma)
 - S1 sert (kapak sert)
- ✓ Mitral darlık şiddeti artarsa; **OS, S2'ye yaklaşır**
- ✓ AF gelişirse, **presistolik şiddetlenme kaybolur**



Bir bilgiye farklı açılardan bakabilmek kestirmeden doğru cevaba götürebilir. Sol atriyumun büyümesi özofagusu bası. Özofagusun sol atriyumla komşuluğu daha nasıl anlatılabilirdi?

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

SpeeTUS Notu

SpeeTUS Notu

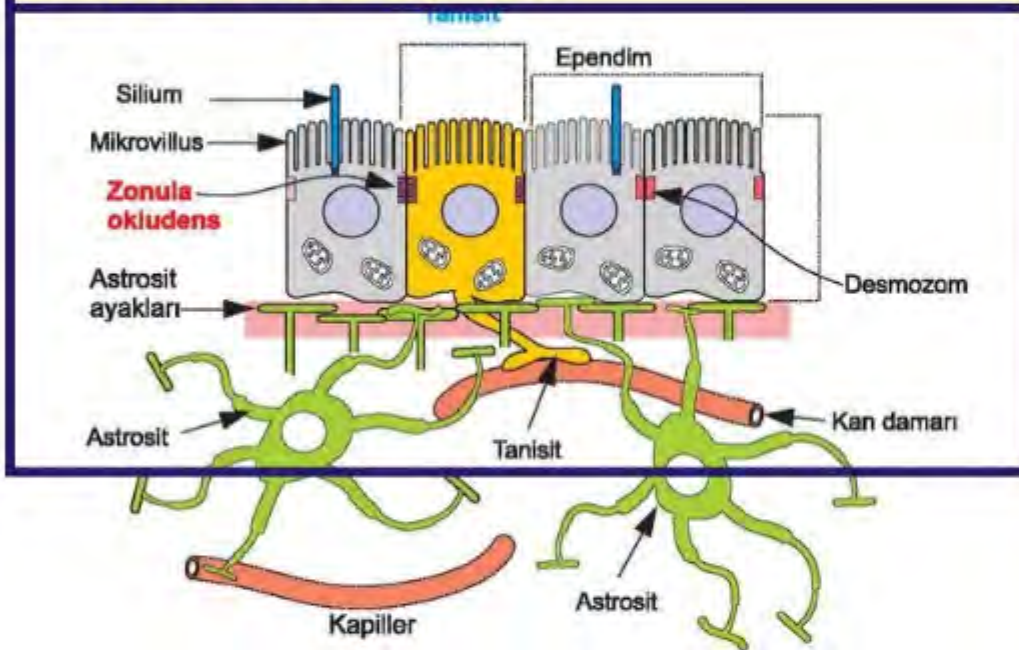


Astrositler

Ependim Hücreleri

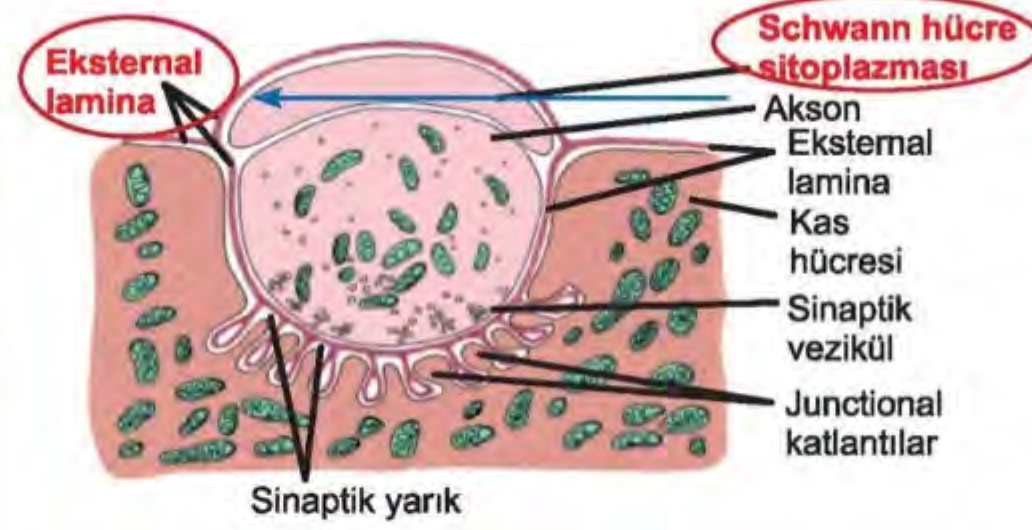
- Beyin ventrikülleri ve medulla spinalis santral kanalını döşer.
- Modifiye ependim hücre → **Koroid pleksusları**

Temel Bilimler 14. soru
Fizyoloji, Histoloji, Emriyoloji Speetus
Notu 1. Fasikül Sayfa 077



Ependim hücreleri ve tanisit hücreler

Glia Hücre Tipi	Kökeni	Temel İşlevleri
Oligodendrosit	Nöral tüp	Miyelin yapımı, elektrik yalıtımı
Astrofit	Nöral tüp	Yapısal destek, onarım işlevleri, Kan-beyin bariyeri, metabolik değişim
Ependim	Nöral tüp	Merkezi sinir sisteminin boşluklarının döşenmesi, destek olma ve BOS'un hareketi
Mikroglia	Kemik iliği	Makrofaj aktivitesi, bağışıklıkla ilişkili etkinlikler ve hücrel yıkıntıların fagositozu
Schwann (nörolemmosit) (PSS)	Nöral krsta	Miyelin yapımı, elektrik yalıtımı
Uydu hücresi (satellite hücre) (PSS)	Nöral krsta	Duyu gangliyonunda bağ dokusundan kapsül ve nöron gövdesine yapısal-metabolik destek veren uydu hücresi bulunur.

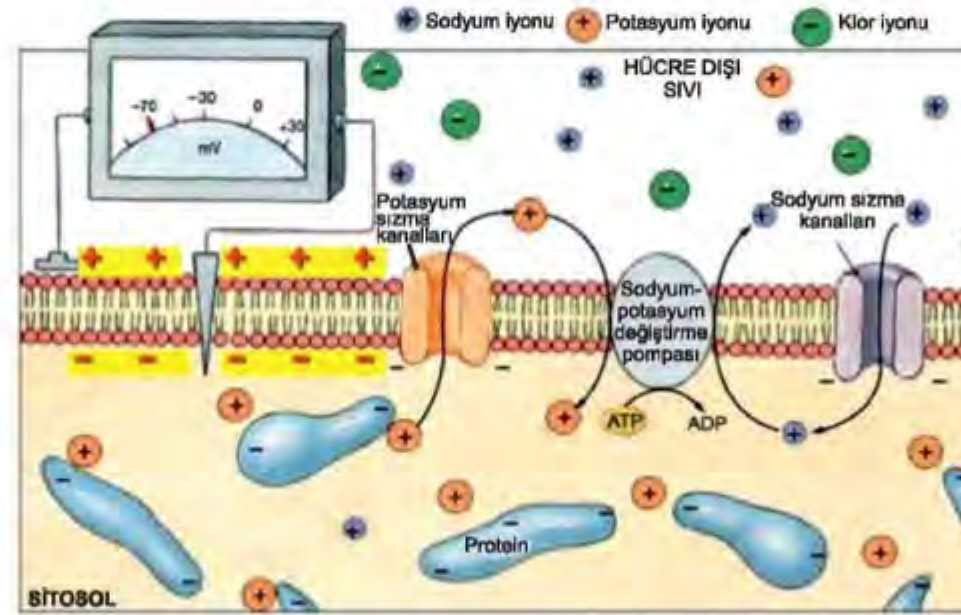


Nöromuskuler bağlantı ve eksternal lamina yapısı

Periferik sinir sisteminde, **eksternal lamina** yapısına katılan glia hücresi, **schwann**dır.

ELEKTROFİZYOLOJİ

İSTİRAHAT MEMBRAN POTANSİYELİ (İMP)



- İMP -70 mV → Membranın içi 70 mV daha (-) Polarize hücre
- İMP oluşumunda en önemli iyon → **Potasyum**
- İMP oluşumuna katkıda bulunan pompa → **Na-KATPaz pompası**

AKSIYON POTANSİYELİ (AP)

- Sinir hücresinde aksiyon potansiyeli yaklaşık **1 milisaniye** kadar sürer.
- Uyarı sonrası istirahat membrane potansiyelinden eşik değere yaklaşıyorsa **EPSP**
- Eşik değerden uzaklaşıyorsa...**IPSP**
- Na⁺ içeri girdikçe (+) **feedback**'le daha çok kanal açılır. **Depolarizasyon**
- Aktivasyon kapısının açıldığı voltajda **inaktivasyon kapısı kapanır**.
- Uyarı oluşuktan sonra tekrar uyarılamadığı dönem **absolut refrakter peryod (mutlak duyarsız dönem)**.
- Şiddetli bir uyarı ile uyarıldığı dönem **rölatif refrakter peryod**



Inaktivasyon kapısı kapalı (-90'dan +35mV kapalı)

İLGİLİ NOTLAR

Görselde ependim hücresindeki silyum ve mikrovillus yapısının birlikteliği gösterilmektedir, Fizyoloji notu görselleri ile ünlü olup aynı görselden Tanisit hücresi de gelmiştir.

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

SpeeTUS Notu

SpeeTUS Notu

EPİTEL DOKUSU

Bazal Lamina

- Ana bileşenleri;
- ✓ **Tip 4 Kollajen**
- ✓ **Laminin**
- ✓ **Entaktin (nidogen)**
- ✓ **Perlakan (heparan sülfat)**

Fonksiyonları

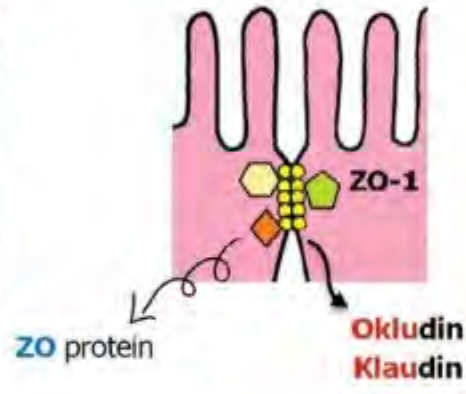
- ✓ Hücre **polaritesini** değiştirir.
- ✓ Hücre **proliferasyonunu** ve **farklılaşmasını** düzenler.
- ✓ Hücre **metabolizmasını** etkiler.
- ✓ Hücre **göçü** için yol göstericidir.



HÜCRE-HÜCRE BAĞLANTILARI

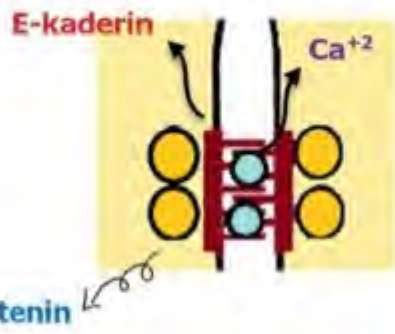
Zonula Okludens (Tight Junction)

- ✓ Geçirgen olmayan bağlantı olup **kan-doku bariyerleri** oluşturur.
- ✓ **Yüzeye en yakın** bağlantıdır.
- ✓ **3. Ventrikül tabanında** sıkı bağlantılı ependim **Tanisit** adı alır.



Zonula Adherens

- ✓ Transmembran **E-kadherin** ve onun hücre içerisinde bulunduğu **katenin**'den oluşur.
- ✓ **Kadherin-katenin** kompleksi **vinkulin** ve **a-aktinin'e** bağlanır.
- ✓ **Fasia adherens** (diskus interkalaris) ile benzerdir.
- ✓ **Homofilik E-kadherin** bağlantısı, temas eden hücrede bölünmesini **durdurur (kontak inhibisyon)**.



E-kadherin mutasyonu klinikte özellikle **diffüz tip mide karsinomu** ile **invaziv lobuler meme karsinomunun** patofizyolojisinde önemli yer tutmaktadır.

Desmozom (Makula Adherens)

- ✓ Hücreler arasında **en güçlü** bağlantı ünitesi olup hücreyi **mekanik strese** karşı korur.
- ✓ **Desmozomun** bulunduğu yerde **intermediate filaman** kalınlaşan hücre zarı ile ilişkidir.
- ✓ **Kadherin** ailesinden **desmoglein** ve **desmokollin** proteini içerir.

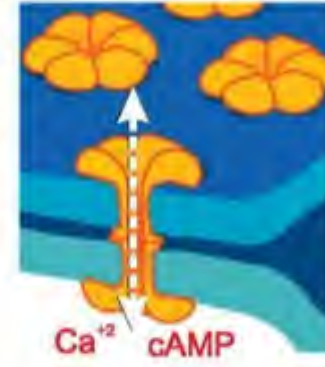


Pemfigus vulgaris'te **desmozomlara** karşı **antikor** gelişir.



GAP Junction (Neksus/Oluklu Bağlantı/Geçitli Bağlantı)

- ✓ Hücreden hücreye **elektriksel iletimi** (elektriksel sinaps) sağlar.
- ✓ İki hücre arasında **iyon, su, hormon, ikincil habercilerin** geçişini sağlar.
- ✓ Hücre **iskelet** komponenti **bulunmaz**.
- ✓ Moleküler boyut esaslı geçirgenlik gösterir.
- ✓ Kalpte sayısı fazla ise uyarı hızlıdır.
- ✓ Hücrede daha az enerji harcar.
- ✓ İskelet kası ve eritrositlerde bulunmaz.
- ✓ Ca artışı, azalmış hücre içi pH kapatır.
- ✓ **6 adet konneksin** bir araya gelip, **konneksonu**, iki konneksin bir araya gelip **"neksus"**u oluşturmaktadır.
- ✓ Kalpte **ileti** yolları ve **kalp kası** hücreleri arasındaki **diskus interkalaris**lerde en fazla bulunan bağlantıdır.
- ✓ Kalpte sayısı artınca ileti hızı artar.

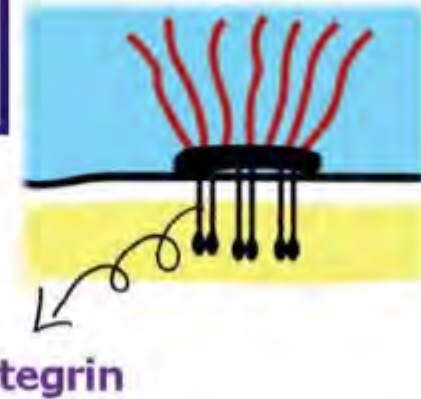


Periferik nöropati olan **Charcot-Marie-Tooth** hastalığının X'e bağlı şeklinde **konneksin 32** mutasyonu vardır.

Temel Bilimler 15. soru
Fizyoloji, Histoloji, Emriyoloji Speetus
Notu 1. Fasikül Sayfa 008

Hemidesmozom

- ✓ Epitel hücrelerinin hemen altındaki **bazal laminaya** tutunmasını sağlarlar.
- ✓ Hemidesmozom içerisindeki **tutunma plakları integrin** den zengindir.



Fonksiyonel BP 230'ın yokluğu blister oluşumuyla karakterize bir hastalık olan **büllöz pemfigoid**'e neden olur.

Fokal Adezyon

- ✓ Epitel hücrelerin **göçünde** veya **yara iyileşmesi** gibi olaylarda rol alır.
- ✓ Yoğun olarak **integrin** içermektedir.



ADEZYON MOLEKÜLLERİ

- **Kalsiyuma bağımlı** adezyon molekülleri **kadherin** ve bazı selektinlerdir.

Kadherin

- ✓ **Aynı tip** hücreleri bağlarlar (**Homofilik**).
- ✓ **Zonula adherens** ve **makula adherens** kadherin içerir.

Selektin

- ✓ **Farklı tip** hücreleri bağlarlar (**Heterofilik**).
- ✓ **Endotel, lökosit (L selektin)** ve trombositte bulunur.

İLGİLİ NOTLAR

Epitel hücresinin altındaki bazal laminaya tutturucu bağlantı biriminin hemidesmozom olduğu notumuzda Bold ve kırmızı 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

- Yoğun infiltrasyon nedeniyle dermoepidermal bileşke sınırları epidermal pitlerde sivrilmiştir ve **testere dişi görünümü** izlenir.
- **Civatte** cisimleri görülür.
- **Granüler tabaka kalınlaşmıştır.**

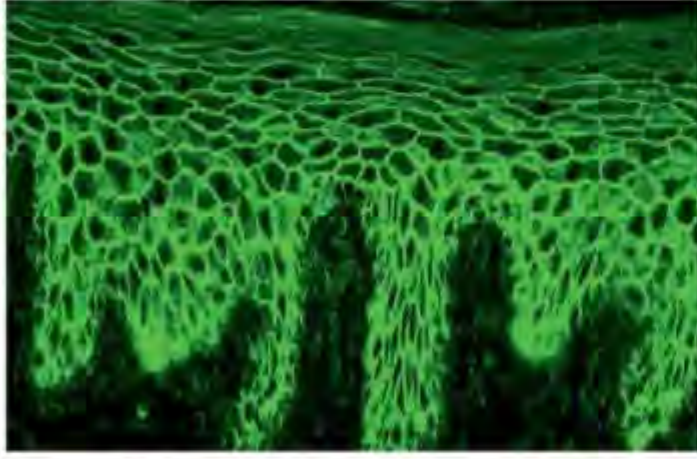
İNFLAMATUVAR BÜLLÖZ HASTALIKLAR

PEMFIGUS

- **Otoimmün** kaynaklı, mukoza epiteli ve epidermiste **desmozom** hasarına bağlı olarak normal intersellüler bağların bütünlüğünde kayıp ve bunun sonucunda **intraepidermal bül** gelişimi ile karakterize bir hastalıktır.
- **Tip II aşırı duyarlılık** reaksiyonudur. **Desmogelinlere** karşı IgG sınıfı antikorlar bulunur.
- En sık **4-6.dekadda**, E=K şeklindedir.

Pemfigus Vulgaris

- ✓ En sık görülen tiptir.
- ✓ Çoğu olguda lezyon **oral mukozadan** başlar. Sonra, en sık **saçlı deri**, yüz, aksilla, kasık, gövde ve basınca maruz kalan bölgeleri tutar.
- ✓ İmmüno Floresan incelemede tüm epidermisi kapsayacak şekilde intersellüler IgG birikimi (**balık ağı** veya **retiküler tarzda**) görülür.
- ✓ Büller intraepidermal ve suprabazal yerleşimlidir.
- ✓ **İntraepidermal bül kolay rüptüre olur (Nikolski fenomeni).**



Pemfigus Vegetans

- ✓ En sık kasık, aksilla gibi katlantı bölgelerinde görülür.

Pemfigus Foliaceus

- ✓ Pemfiguslar arasında **en iyi** prognozlu formdur.
- ✓ Büller sadece deridedir, mukozal yüzeyler çok nadiren tutulur.
- ✓ Büller **subkorneal**dir.
- Pemfigus vulgaris'te **desmoglein 1 ve 3'e karşı antikor** varken pemfigus foliaceus'ta sadece desmoglein-1'e karşı antikor vardır.
- Lezyonlar mikroskopik olarak; **akantolizis** (skuamöz epitelde intersellüler adezyonun kaybı) ile karakterizedir.

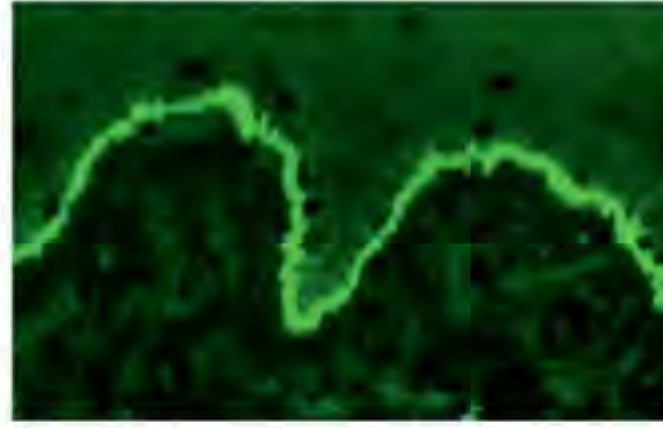
BÜLLÖZ PEMFIGOİD

- Sıklıkla **yaşlılarda** görülen, **mukoza ve deriyi** tutabilen, berrak sıvı ile dolu, gergin ve **kolay rüptüre olmayan (Nikolski negatif)** büllerin bulunması ile karakterize bir hastalıktır.

- **Tip II hipersensitivite** örneğidir.
- En sık etkilenen bölge, **ön kolun fleksör yüzleri**, aksilla,

Temel Bilimler 15. soru
Patoloji Speetüs Notu 1. Fasikül
Sayfa 100

- IF ile epidermin bazal tabakada **hemidesmozomlara** karşı gelişen **bazal membran boyunca lineer Ig depolarını** izlenir.
- BPAG1 (plakin proteini) ve BPAG2 (Kollagen tip 18)/(**Büllöz pemfigoid antijen: BPAG**) gibi bazal membran proteinleri hedeflenir.

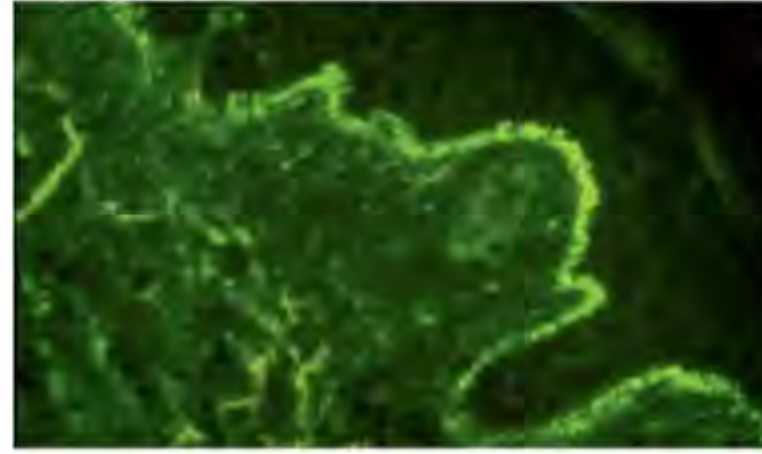


Patolojide Lineer Birikimler

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

DERMATİTİS HERPETİFORMİS

- Sıklıkla **3-4.dekadda erkeklerde** daha sık görülen, **Çölyak hastalığı** ile birlikte görülebilen bir hastalıktır.
- Ürtikeryel plaklar ve **veziküller** ileri derecede kaşıntılıdır.
- **Ekstensör yüzeyler** dirsek, diz, sırt üst kısmı ve kalçalarda bulunan **bilateral ve simetrik** lezyonlar ile karakterizedir.
- Lezyonlar **subepidermal büller** şeklindedir.
- IF ile olgularda dermal papilla uçlarında nötrofilik mikroabseler, selektif olarak lokalize **IgA'ya ait devamlı olmayan granüler depolanım** izlenir.
- Hastalarda diyetdeki glutene karşı gelişen IgA ve IgG'nin **retikülin** ile çapraz reaksiyon vermesi söz konusudur.



FLASH
BACK

Dermatolojide Bül Lokalizasyonları

- ✓ Pemfigus vulgaris → Suprabazal
- ✓ Pemfigus foliaceus → Subkorneal
- ✓ Büllöz pemfigoid → Subepidermal
- ✓ Dermatitis herpetiformis → Subepidermal

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

DERMATOLOJİ

DERİNİN HİSTOLOJİSİ

Epidermis

Epidermis tabakaları

Stratum corneum	- Çekirdeksiz, yassı, çok katlı keratinli epiteliden oluşur. - El içi ve ayak tabanında daha kalın - Bariyer görevi yapar.
Stratum lucidum	- Eleidin maddesi içeren hücrelerden oluşur. - El içi, ayak tabanı ve dudakta yoğun
Stratum granulosum	Keratohipalin granülleri içerir.
Stratum basale	Desmozomla bağlı hücrelerden oluşur

Temel Bilimler 15. soru
Küçük Stajlar Speetius Notu 1. Fasikül
Sayfa 038

Dermis

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

ELEMENTER LEZYONLAR

Terimler

- Hiperkeratozis: Stratum corneum kalınlığının artması
- 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

Elementer Lezyonlar

Primer Lezyonlar

Makül
Patch
Papül
Plak
Nodül
Vezikül
Bül
Püstül

Sekonder Lezyonlar

Kurut
Ekskoriasyon
Erozyon
Likeniifikasyon
Ülser
Skar
Skvam

PAPÜLOSKUAMÖZ HASTALIKLAR

PSÖRIAZİS (SEDEF HASTALIĞI)

- Gümüş renkli, iyi sınırlı, eritematöz plaklarla karakterize,
- Nonenfeksiyöz, inflamatuvar, hiperproliferatif deri hastalığı
- Epidermal turnover süresi 28 günden 5-6 güne düşmüştür. (Bazal membrandaki hücrelerin aşırı çoğalması nedeniyle)
- Diz, dirsek ve saçlı deri en sık tutulan bölgeler
- Genellikle ekstansör yüzleri tutar.
- Psöriaziste etiyolojik faktörlerden en belirgin olanı TRAVMA
- Travma alanlarında lezyonların ortaya çıkmasına KOEBNER FENOMENİ denir.

FLASH
BACK

KOEBNER FENOMENİ POZİTİF HASTALIKLAR

- ✓ PS-öriazis
- ✓ KA-posi sarkomu
- ✓ L-iken planus
- ✓ P-triazis rosea
- ✓ V-tiligo
- ✓ ER-ite me multiforme

Yalancı Koebner Belirtisi

- Enfeksiyöz ajanların yayılması ile oluşan dermatozlar için Psödo-Koebner belirtisi tanımı kullanılır.
 - Molloscum contagiosum
 - Verrüler
 - Aspergillus enfeksiyonu
 - Tüberküloz

FLASH
BACK

Mikroapseler

- Psöriaziste.... Munro mikroapseleri
- Mkozis fungoideste... Pautrier mikroapseleri

Psöriazisin patolojik ve klinik bulguları

- 1- Munro mikroapseleri
- 2- Auspitz bulgusu: Kabuklar kaldırılınca noktasal kanamalar olması
- 3- Akantozis: Epitelde kalınlaşma
- 4- Stratum granulosum az ya da yoktur.
- 5- Parakeratoz
- 6- Mum lekesi belirtileri

DİP NOT

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 yassılaştırmış ve bazal kompartmana doğru yer değiştirmiştir.
- E) Goblet hücreleri tek hücreli ekzokrin bez epiteline örnektir.

Doğru Cevap:D

SpeeTUS Notu

SpeeTUS Notu

İntegrin

- ✓ Epitel hücrelerini, altındaki **bazal membrana** bağlar.
- ✓ Bazal membranda **laminine** ve matrikste ise kollajen ve **fibronektine** tutunurlar.
- ✓ Hücre içinde **aktin** iskeletini **ECM**'ye bağlar.

İmmunglobulin Süperaillesi

- ✓ **NCAM**, **VCAM**, **ICAM** ve **DSCAM** örnekleridir.

EPİTEL DOKUSU

- **Tek katlı epitelde** tüm hücreler **bazal laminaya** oturur.
- **Tek katlı yassı epitel** (**endotel**, **mezotel**, Bowman kapsülü **pariyetal** yaprak, **ince henle**, **tip 1 pnömosit**)
- **Tek katlı kübik epitel** (proksimal, distal ve kalın henle, **tiroid follikül**, **over yüzey örtü** epiteli)
- **Tek katlı prizmatik epitel** (mideden itibaren **GİS**, safra yolu-safra kesesi, **endometriyum**, **Fallop tüpü**)
- **Çok katlı yassı keratinize ciltte** bulunur.
- **Sert damak-gingiva parakeratinize** epitel bulunur.
- **Çok katlı yassı non-keratinize ıslak boşlukları** (ağız tabanı, yumuşak damak, **vokal kord**, **kornea epiteli**, **özofagus**, **vajina**, anal kanal) döşer.
- **Konjunktiva** ve **erkek üretrası membranöz** kısmında **çok katlı prizmatik epitel** bulunur.
- Çok katlı **değişici** (**transizyonel/ürotelyal**) epitel Renal **kaliks**, **renal pelvis**, **üreter**, **mesane** ve **ürettranın proksimali** döşer. **Şemsiye** hücreleri içerir.
- Yalancı çok katlı **silli silindirik** epitelde (Vestibulum hariç nazal boşluk, **trakea** ve bronş) **tüm hücreler bazal laminaya tutunmuş** ancak bazıları **apikale ulaşamaz**.
- Yalancı çok katlı **stereosilyalı** silindirik epitel **Epididimis**, **duktus deferens** ve **iç kulakta** bulunur.

BEZ EPİTELİ

İntraepitelial Bez

- ✓ Örtü **epitel** hücreleri arasında (**Goblet/Kalisiform**) bulunur. **Tek tek** yerleşir grup halinde bulunmaz.

Egzokrin Bez

- ✓ **Salgılama** işlemini **asinus** denen birim yapmaktadır.
- ✓ **Salgılama biçimine** göre **üç**e ayrılır;

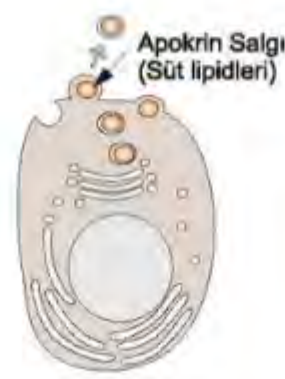
Ekrin (Merokrin)

- ✓ **Salgı granülünün** zarı ile **membran** ile kaynaşmasıyla salgıyı boşaltır.
- ✓ **Sitoplazma kaybı olmaz**.
- ✓ **Ekrin ter bezi**, **pankreas**, tükürük lakrimal bez



Apokrin

- ✓ Salgı **sitoplazmanın bir kısmı** ile birlikte atılır.
- ✓ **Meme bezleri** (süt lipidi), **serumen** bezleri



Holokrin

- ✓ Salgı **programlı hücre ölümüyle** gerçekleşir.
- ✓ **Yağ bezi** (**beyaz/sarı**), gonad, tarsal bez (**Meibomian**) örnekleridir.

Seröz Bez

- ✓ **Protein** (enzim, kollajen, Ig) **madde** salgılar.
- ✓ **GER** çok gelişmiş olup **H&E** ile **yoğun bazofili** gösterir.
- ✓ **Seröz salgı berrak, sulu ve akıcıdır**.
- ✓ **Parotis, pankreas, lakrimal bez** seröz bezdir.

Temel Bilimler 16. soru
Fizyoloji, Histoloji, Emriyoloji Speetus
Notu 1. Fasikül Sayfa 009

- ✓ **Mukus** dolu **granüller** **sitoplazmanın apikalini** doldurur, **nükleus bazalde** **yassılaşır**. **Golgi supranükleer** bölgede yerleşir.
- ✓ **PAS (+)** boyanır.
- ✓ Duodenal **Brunner, goblet** (kalisiform), mide **kardiya** bezi örnekleridir.



Serömüköz Bez

- ✓ Hem **müköz** hem **seröz** salgı yapar.
- ✓ **Seröz yarımaya** (**Gianuzzi**) bulunur.
- ✓ **Submandibuler bez seröz** ağırlıklı, **sublingual bez müköz** ağırlıklı mikst bezdir.



Myoepitel Hücre (Basket/Sepet)

- ✓ **Egzokrin** bezlerin kanallarını döşer, **salgının boşalmasına** yardımcı olur.
- ✓ İçinde kasılabilen **mikrofilaman** (**aktin/miyozin**) vardır.
- ✓ **Ekrin ter bezi duktuslarında**, **apokrin ter bezi duktuslarında** ve **sebase glandda** bulunmaz.
- ✓ Bazal hücre ile asinus arasında yerleşir.

Nöroendokrin hücre

(DNES-APUD-Argentaffin -Kromaffin)

- ✓ **Kultchinsky** ve **enterokromaffin** hücre, **parafoliküler C hücreleri**, **Merkel**, **adrenal medulla kromaffin** hücre (%80 adrenalin, %20 noradrenalin salgılar) örnekleridir.
- ✓ **Hipofiz** ve **prostatta** da yer alırlar.
- ✓ **Kromloma** veya **gümüşleme** ile boyanır.



GİS'teki **APUD** hücreleri **serotonin** salgılar ve **karsinoid tümör** oluşumunda rol oynar.

İLGİLİ NOTLAR

Nükleusun bazale itilip yassılaştığı kırmızı bold olarak müköz bezde belirtilmiştir.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 17

17. Plasenta oluşuncaya 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

SpeeTUS Notu

SpeeTUS Notu

- ✓ **E₂ en yüksek** seviyeye çıkması (12-13. Gün) FSH ve LH üzerinde **pozitif feedback** yapar.
- ✓ **LH** ve FSH sekresyonunda **pik ovulasyon**a neden olur.
- ✓ Granülozadan salınan "**inhibin B**" FSH'ın aşırı **artmasını önler**.
- ✓ **Ovulasyonda** atılan, **2. mayoz metafaz**ında durmuş olan **sekonder oosit**tir.
- ✓ **Ovulasyonun ilk** histolojik bulgusu **endometrial bezde subnükleer vakualizasyon**dur.

Luteal Faz (15-28. gün) (Sekretuar Faz)

Temel Bilimler 17. soru
Fizyoloji, Histoloji, Emriyoloji Speetus
Notu 1. Fasikül Sayfa 020

Granüloza Lutein hücresi

- **Progesteron**, östrojeni ve **inhibin-A** sentezler.
- **Progesteron** östrojenin **miyometrial** etkisini **antagonize** eder.
- Ovulasyondan **6 gün** sonra **progesteron pik** yapar.

Teka Lutein hücresi

- **Teka interna** hücrelidir.
- **Androjen** salgılar.

FLASH
BACK

Progesteron Etkisi;

Bezde kıvrım artar.
Sitoplazma, **lipit** ve **glikojen** depolanır.
Kan miktarı artar, damarlar kıvrımlanır.
Bazal vücut ısı artar.
Serviks salgısı koyu ve kıvamlı hale gelir.
PEG hücre aktivitesi artar.

- Gebelik oluşmazsa **korpus luteum**, FSH & LH düşmesi ile **geriler**. E₂ ve **progesteronda ani düşme** olur.
- Korpus luteum **fibroblastlar** ile kaplanır ve **skar (korpus)** oluşur.

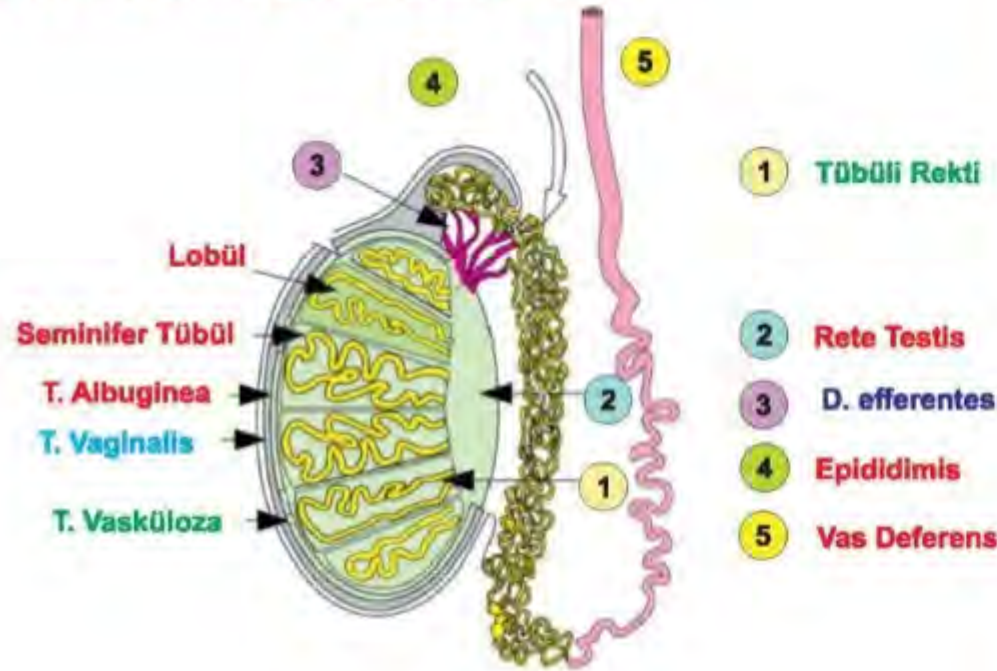
Temel Bilimler 17. soru
Fizyoloji, Histoloji, Emriyoloji Speetus
Notu 1. Fasikül Sayfa 020

depresyondan (**premenstruel sendrom**) sorumludur.

- Gebelik oluşursa, **HCG** sayesinde korpus luteuma **gebelik korpus luteumu** oluşur ve **4 ay** daha kalır.

ERKEK GENİTAL SİSTEM

ERKEK GENİTAL HİSTOLOJİSİ



Testis

- ✓ Fonksiyonu **spermatogenez** ve **steroidogenez**dir.
- ✓ Testis, **retroperitoneal** olarak gelişir.
- ✓ Doğum öncesi 3 hafta-1 ay önce **testosteron** etkisi ile **skrotum** içine göç eder.
- ✓ Skrotum içi ısı vücut sıcaklığından **2-3 derece daha aşağıda** olup bu ısı **gametogenez** için **şarttır** ancak **steroidogenez** için **şart değildir**.



Skrotum içine **inmez (Kriptorşidizm)** ise epitel hücreleri dejenere olur ve **interstisyel bağ dokusu** kalır. **Germ hücreli tümör** ve infertilite riski artar ancak **sertolide dejenerasyon beklenmez**.

- ✓ **T. vaginalis (periton)** adlı seröz kese içerisindedir.
- ✓ Tunika vaginalis **T. albuginea**'yı (kapsül) örter.
- ✓ T. albuginea arka yüzde **mediastinum testisi** oluşturur. Buradan bezin içine giren fibröz uzantılar bezi **testiküler lobüllere** böler.
- ✓ Her lobülde 1-4 adet **spermatogenez** gerçekleştiren **seminifer tübül** ve **androjen** sentezleyen **interstisyel hücre (Leydig)** izlenir.
- ✓ **Seminifer tübül kıvrımlı** olup **t. rekti** ile devam eder.
- ✓ Bu düz tübül **rete testis** ile bağlanır.
- ✓ Anastomoze rete testis, **d. efferentes** ile **caput epididime** bağlanır.
- ✓ Epididim **vaz deferense** açılır.
- ✓ Bilateral **bulboüretral bez (Cowper)** üretraya **mukus** salgılamaktadır.

Leydig

- ✓ Seminifer tübüller arası **interstisyel hücreler**dir.
- ✓ Sitoplazmada bol lipid damlacıkları ve gelişmiş DER içerir. **LH** etkisinde **androjen (testosteron)** sentezler.
- ✓ **Testosteron erkek iç genital yapılarının** ve **sekonder seks karakterlerinin** gelişmesinden sorumludur.
- ✓ Gebelikte **beta-HCG**, **Leydig**'i uyarır ve **testosteron** salgılar.



Androjen insensitivite sendromu...

- 46, XY kromozom
- Dişi tipinde dış genital
- Normal gelişim gösteren meme dokusu
- Testis inguinal kanal/labial bölgede
- İç genital izlenmez.

Sertoli

- ✓ **Kan-testis bariyerini** oluşturur.
- ✓ **Spermatogonium** ve **Leydig** bariyerin dışındadır.
- ✓ Aralarında **GAP Junction** var.
- ✓ **Charcot-Böttcher** cismi içerir.
- ✓ **Spermatozoonu destekler** ve **besler**.
- ✓ **Spermiyogenezde** atılan **artık cisimcikler fagosite** eder.
- ✓ **Androjen-bağlayıcı protein** üretir ve spermatogenez için **lokal yüksek testosteron** sağlar.
- ✓ **Testosteronu E₂'ye** çevirir (**aromataz**).
- ✓ **Inhibin B** sentezler.



İLGİLİ NOTLAR

Korpus Luteum yapısında granüloza lutein hücrelerinin östrojen ve progesteron sentezlediği, gebeliğin devamında HCG ile varlığını 4 ay devam ettirip sentez yapıtğı bold ve kırmızı olarak belirtilmiştir.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 17

17. Plasenta oluşuncaya 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

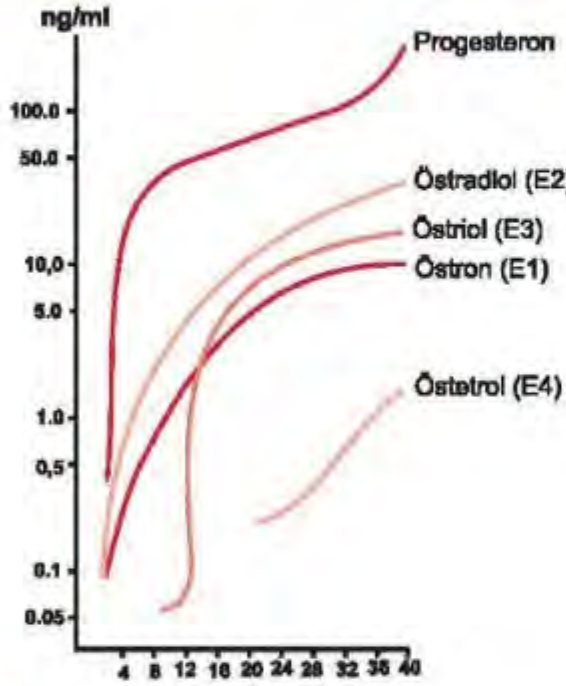
Erken gebelikte myometrial relaksasyonu sağlamada etkili olan Glomerüler filtrasyon hızı arttırır ve

Temel Bilimler 17. soru
Kadın Doğum Speetüs Notu 1.
Fasikül Sayfa 058

Progesteron

İlk 7 hafta hCG stimülasyonu ile **korpus luteumdan** üretilen progesteron, bu haftadan sonra plasentada **sinsityotrofoblastlardan** üretilir.

Asetattan kolesterol üretiminde hız kısıtlayıcı **3-hidroksi-3-metilglutaril koenzim A (HMG-CoA) redüktaz enzimi** plasental sinsityotrofoblastlarda yetersiz olduğu için **progesteron üretimi** için **maternal LDL kolesterol** kullanılmaktadır.



Östrojenler

Plasenta asetattan kolesterol sentezleyemez ve seks steroidlerinin yapımı için mutlak gerekli olan **17α-hidroksilaz** ve **17,20-liyaz (CYP17)** enzimlerini **içermez**. Bu nedenle plasentada 21 karbonlu steroidler 19 karbonlu steroidlere indirgenemezler.

Gebelikte östrojenlerin majör prekürsörü: DHEA-S

Gebelikte östrojen sentezinde ana kaynak: Fetal adrenal gland

Plasentada DHEA-S sinsityotrofoblastlarda bulunan 4 kritik enzimle östradiole (E2) dönüştürülür.

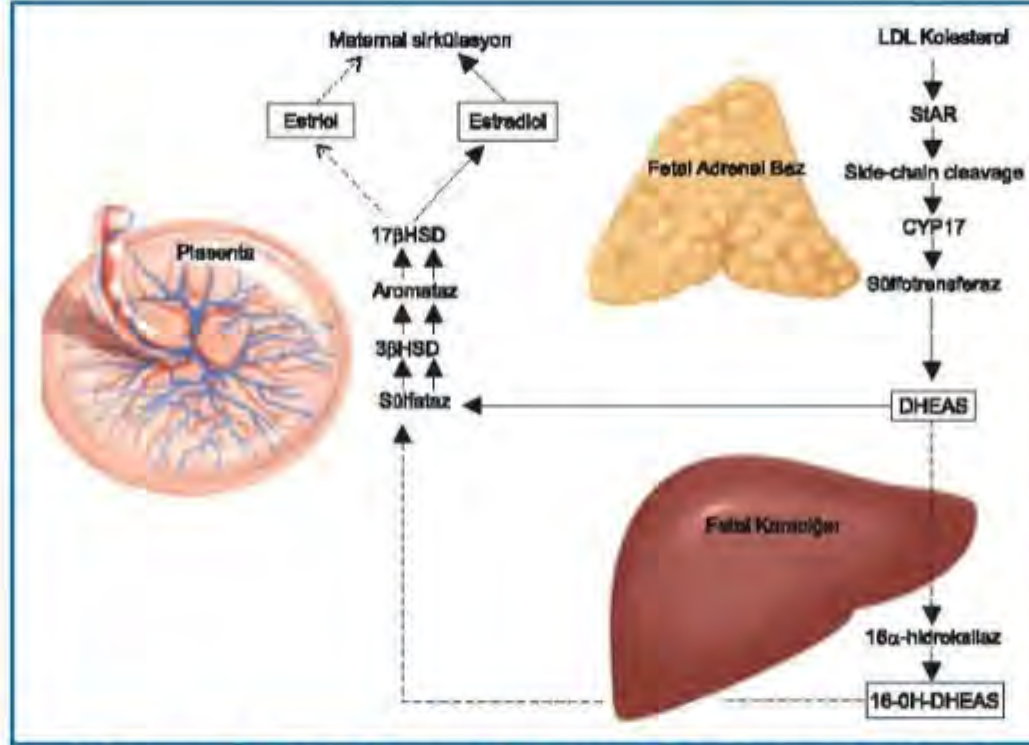
- Öncelikle **steroid sülfataz** enzimi DHEA-S'yi DHEA'ya dönüştürür,
- Takiben **3β-OHSD** enzimi DHEA'yı androstenediona dönüştürür,
- Oluşturulan androstenedion **sitokrom P450 aromataz (CYP19)** enzimi ile **östrona (E1)** dönüştürülür.
- Bu da **17β-OHSD** enzimi ile son ürün olan **östradiole (E2)** çevrilir.

DHEA-S'nin bir kısmı da **fetal karaciğerde** bulunan **16α-hidroksilaz** enzimi ile hidroksilasyona uğrayarak 16OH-DHEA-S şeklinde plasentaya gelir. Bu androjenin 4 enzimle tepkimesi sonucunda **östriol (E3)** oluşur.

Fetusa gelen östrojenler fetal karaciğerde hidroksilasyonla inaktivite edilir. Bu süreçte östriol, **östetrole (E4)** indirgenir.

Fetal adrenal bezin fetal zonunda 3β-OHSD enzim aktivitesi yoktur. Fetal adrenal bezde progesteron ve androstenedion sentezi sınırlıdır.

Fetal adrenal bezde steroid sülfotransferaz aktivitesi ise çok fazladır.



Maternal Fetal Placental United Oestrogen Sentezi
Williams Obstetrics, 25. edition, page 104, figure 5.20 kaynağından faydalanılmıştır.

E3 sentezinde plasenta ve fetus birlikteliği söz konusu olduğundan **E3 fetoplazental ünitenin normal çalışıp çalışmadığının bir göstergesidir.**

FLASH
BACK

E3'ün arttığı durumlar:

- Fetal eritroblastozis (plasental hipertrofi)
- Çoğul gebelikler

E3'ün azaldığı durumlar:

- Fetal ölüm
- Fetal anensefali
- Fetal adrenal hipoplazi
- Fetal-plasental sülfataz veya aromataz eksikliği
- Trizomi 21 (Down sendromu)
- Annenin glukokortikoid kullanması
- Annenin Addison hastalığı
- GTN'ler ve komplet mol hidatiform

Maternal serum estriol düzeyinin çok düşük olması (<0.25 MOM); Smith-Lemli-Opitz Sendromu (7-dehidrokolesterol redüktaz gen mutasyonu), X'e bağlı iktiyozis (steroid sülfataz eksikliği), konjenital adrenal hipoplazi, adrenokortikotropin eksikliği, hipotalamik kortikotropin eksikliği ve anensefali ile ilişkilidir.

Gebelikte Hormonlar

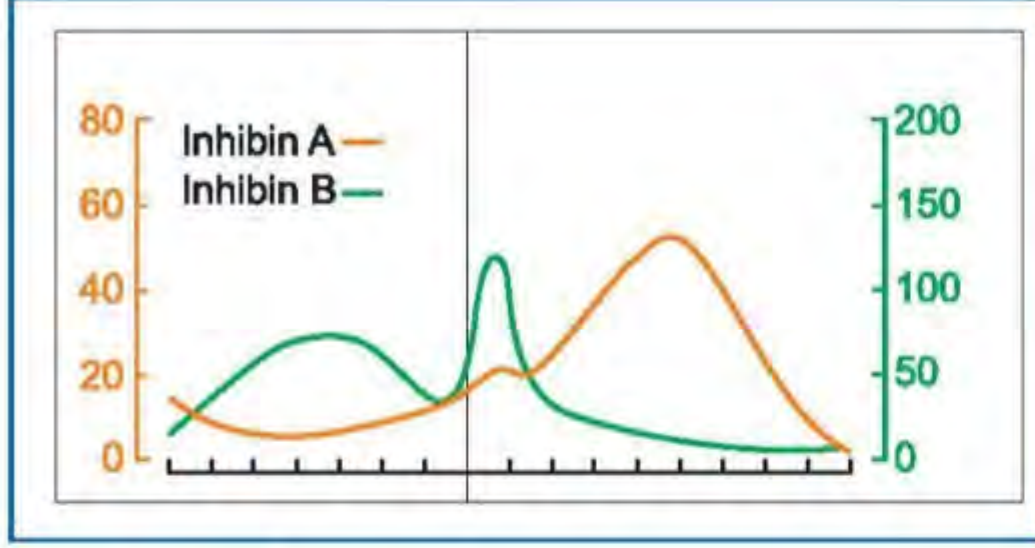
Fetal kompartman	Maternal kompartman
Alfafetoprotein	• Desidual proteinler ✓ Prolaktin ✓ Relaksin ✓ Progesteron ilişkili endometrijal protein ✓ IGFBP-1 ✓ İnterlökin-1 ✓ Koloni stimulan faktör-1 • Korpus luteum proteinleri ✓ Relaksin ✓ Pronenin

Orijinal Soru: Temel Bilimler 17

17. Plasenta oluşuncaya 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



OVARYAN SIKLUS

1-Foliküler Faz

Foliküler gelişim basamakları;

- Primordial follikül
 - ✓ Latent primordial follikül
 - ✓ Aktif primordial follikül (Tek katlı primer follikül)
- Preantral follikül (Çok katlı primer follikül)
- Antral follikül (Sekonder follikül)
- Preovulatuvar follikül (Graaf follikülü)

Doğumda over korteksinde bulunan follikül:

Primordial follikül

Primordial follikül içerisinde bulunan gamet:

Primer oosit (1. mayozun profazının diploten evresinde duraklamış)

Gonadotropinlerden bağımsız olan follikül:

Primordial follikül

Preantral follikülün yapısı:

- ✓ Çok katlı granuloza hücreleri
- ✓ Teka hücreleri
- ✓ Zona Pellucida; İlk preantral follikülde ortaya çıkar.
- ✓ Granuloza hücrelerinde FSH reseptörü; İlk preantral follikülde ortaya çıkar.

Preantral folliküllerdeki granuloza hücrelerinde önemli miktarda östrojen yapılır. Artan östrojenin etkisiyle folliküllerdeki FSH reseptör düzeyi artar. Östrojenler bu aşamadan sonra FSH ile sinerjik olarak folliküler gelişimi stimüle ederler.

Antral follikülün (Sekonder follikül) yapısı:

- ✓ Antrum (Kavite)
- ✓ Follikül sıvısı
- ✓ Çok katlı granuloza
- ✓ Teka interna
- ✓ Teka eksterna

Dominant follikülün seçildiği evre: Antral follikül aşamasında (Siklusun 5-7.günleri arasında)

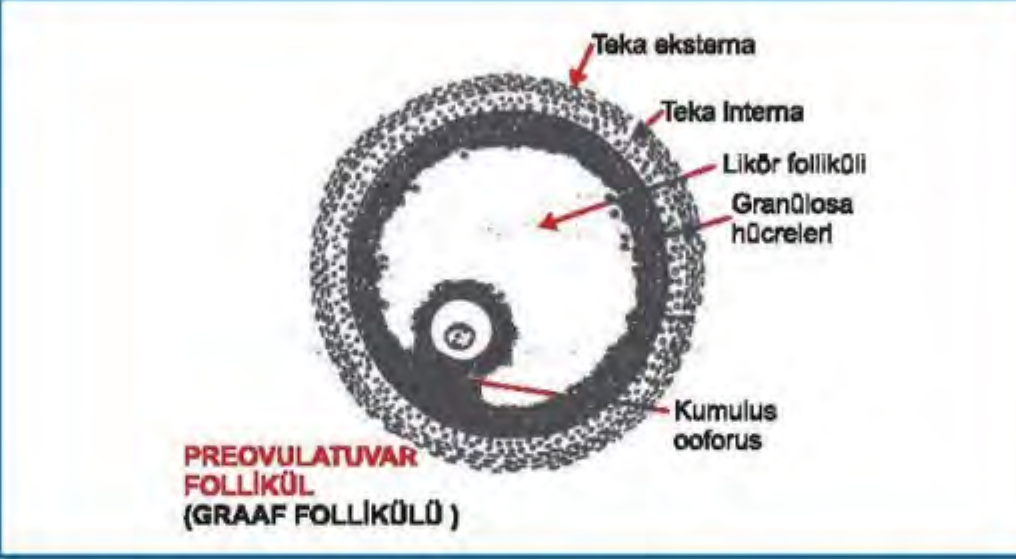
Dominant follikülü diğer folliküllerden ayıran iki önemli özellik:

- ✓ Daha fazla FSH reseptörü içermesi
- ✓ Aromataz kapasitesinin daha yüksek olması

FLASH
BACK

Antimüllerian hormon (AMH)

- ✓ Transforme edici büyüme faktörü-beta ailesine ait granuloza hücrelerinden salınan bir glikoproteindir.
- ✓ AMH salınımı primordial folliküllerde çok az olurken, preantral ve küçük antral folliküllerde oldukça yüksek seviyelere ulaşır.
- ✓ Salgılanması gonadotropik hormonlardan bağımsızdır.
- ✓ Over rezervinin belirlenmesinde kullanılır.



Foliküllerde oositi çevreleyen yapılar sırasıyla;

Zona pellusida, Granuloza ve Teka interna

Preovulatuvar follikülün son matürasyonu: Ovulasyona 2-3 gün kala ortamda yükselmeye başlayan FSH ve LH sağlar.

Midsiklus LH pikinin ovulasyon üzerine etkileri:

- Granuloza hücrelerinin luteinizasyonu ve progesteron sentezi; Kollajenaz aktivasyonu
- Ovulasyon için gerekli prostaglandinlerin sentezi
- Oositte 1. mayozun tamamlanması (Sekonder oosit)

Ovulasyon zamanı:

- LH artışının başladığı andan 34 - 36 saat sonra
- LH pik yaptığı andan 10 - 12 saat sonra

FLASH
BACK

Ovulasyonun göstergeleri:

- ✓ Bazal vücut ısısının (BBT) artması
- ✓ Servikal mukusun kalın olması, Spinnbarkeit ve Ferning (-) olması
- ✓ LH artışının gösterilmesi
- ✓ Endometriyal biyopside sekretuvar endometriyumun gösterilmesi
- ✓ Midluteal serum progesteron ölçümünün >3 ng/mL olması

Temel Bilimler 17. soru
Kadın Doğum Speetüs Notu 1.
Fasikül Sayfa 013

2-Luteal Faz

Luteal fazda overden salgılanan seks steroidlerinin ve inhibin A'nın majör kaynağı: Korpus luteum

Korpus luteumun oluşumunda görevi olan: LH etkisi ve VEGF

Menstrüel siklusta progesteron salgısının en fazla olduğu dönem: Midluteal Dönem (Siklusun 21. günü); implantasyona denk gelen gün

Luteal fazdan folliküler faza geçiş: Korpus luteumun regrese olmasına bağlı östrojen, progesteron ve inhibin A azalır. Böylelikle FSH ve LH inhibisyonundan kurtulur.

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

SpeeTUS Notu

SpeeTUS Notu

Retinada Pigment Epiteli

- Tek katlı kübik epitel
- Sıkı bağlantılar

Temel Bilimler 18. soru
Fizyoloji, Histoloji, Emriyoloji Speetus
Notu 1. Fasikül Sayfa 091

- **Fagositoz**

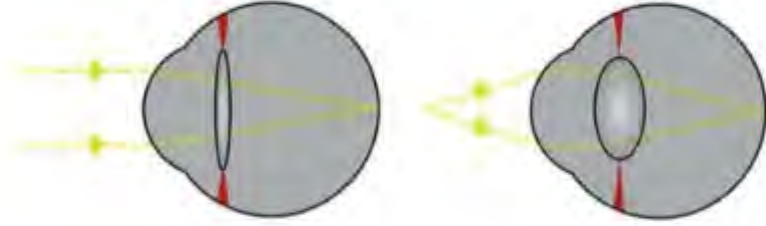


Gözün toplam kırma gücü +59 diyoptridir.

- Toplam kırma gücü içinde en büyük pay korneaya ait (40 diyoptri).
- Lensin kırma gücü ise 20 diyoptri kadardır. Ancak tek başına düşünüldüğünde en kırıcı yapı lenstir.

Akomodasyon

- Yakına bakılınca silyer kas kasılır.
- Silyer kas kasılınca Zinn lifleri gevşer.
- Lifler gevşeyince lens küreselleşir ve kırıcılığı artar.
- Böylece yakına uyum sağlanmış olur.
- Hipermetroplar silyer kası çok kullanırlar.



Akomodasyonun Mekanizması

1. Lens kırıcılığını artırır
2. Konverjans (Gözlerin içe bakar)
3. Miyozis (Pupillalar küçülür)

} Uyum triadı

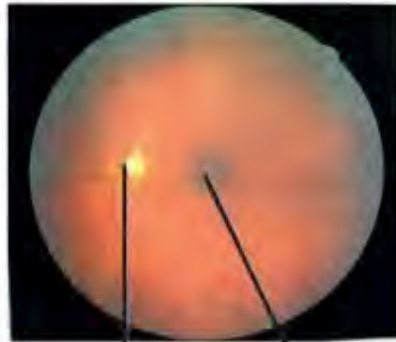
Göz Dibi

Papilla nervi optici

- Optik sinir
- Koni ve basil yok (Kör nokta)

Macula lutea (fovea sentralis)

- Koni çok fazla, basil yok ancak gangliyon hücresi, bipolar hücre, pigment hücre bulunur.
- En büyük rezolüsyon alanı
- **Görme keskinliğinin** en iyi



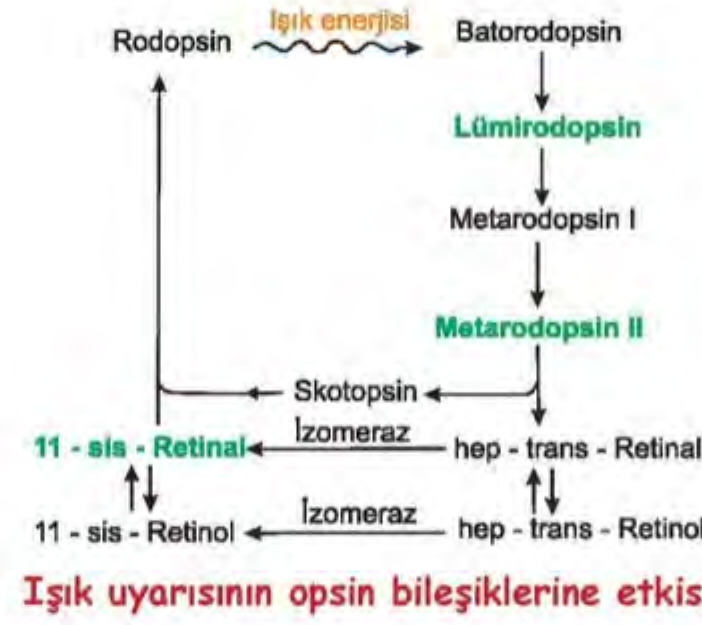
Papilla nervi optici (optik disk) Macula lutea (Fovea sentralis)

GÖRME DUYUSU

Görmenin Moleküler Mekanizması

Işık basillerde **rodopsine** (boya maddesi) düşünce, kimyasal dönüşümle sırasıyla **batorodopsin**, **lumirodopsin**, **metarodopsin II** oluşur.

- **Aktif rodopsin** → → → **Metarodopsin II**
- **A vitamini eksik** → → → **Gece körlüğü**



Işık uyarısının opsin bileşiklerine etkisi

Görme mekanizması

Reseptör potansiyeli Hiperpolarize edicidir

Işık Rodopsince emilir

Metarodopsin II

11-cis retinal - all-trans retinal dönüşümü

Transdusin aktiflenir

Fosfodiesterazı aktifler

cGMP miktarı azalır

Dış segmentteki Na kanalları kapanır ve

İçeri Na+ girişi azalır.

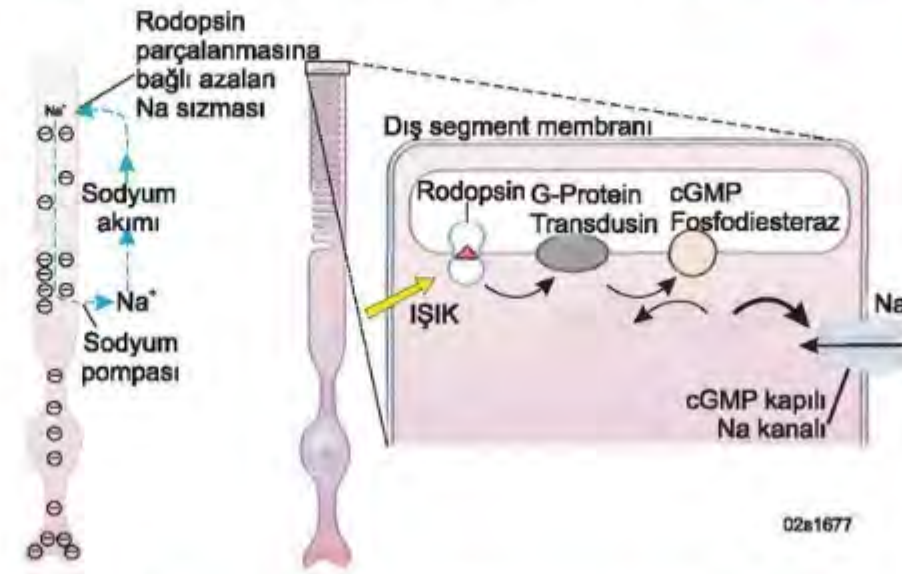
Hücre Hiperpolarize olur

Glutamat azalır.

... ve böylece uyarılır.

Karanlıkta;

- Dış segmentteki **cGMP-kapılı kanaldan içeri Na+ iyonu sızar.**
- **İç segmentten** dışarı pompa ile **devamlı Na+ atılır.**



Basillerin hiperprolizasyonla uyarılması

Aydınlıkta;

- Işık rodopsine ulaşınca, **metarodopsin II** oluşur.
- **Metarodopsin II**, **transdusini**, o da **cGMP-fosfodiesterazı** aktive eder.
- cGMP, 5'-cGMP'ye yıkılır ve **cGMP miktarı azalır.**
- Dış segmentteki **cGMP-kapılı Na kanalları kapanır** ve içeri **Na girişi azalır.**
- Ancak iç segmentten **Na+ iyonlarının** dışarı pompalanması devam eder.
- Hücre içinde **Na+ azalır** ve hücre **hiperpolarize**

İLGİLİ NOTLAR

Notumuzda retina pigment epitelinin, retinadaki fagositer hücre olduğu Kırmızı-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

Dokularda Bulunan Makrofaj Orijinli Hücreler

- ✓ **Kupffer** hücresi - Karaciğer
- ✓ Histiositler - Akciğer ve diğer dokular
- ✓ **Mikroglia** - Santral sinir sistemi

Temel Bilimler 18. soru
Patoloji Speetüs Notu 1. Fasikül
Sayfa 009

- ✓ **Retina pigment epiteli** - Retina

Dendritik hücreler

- Antijen sunan hücrelerdir (APC)
- **Interdigitating** dendritik hücreler
- **Foliküler** dendritik hücreler→AIDS patogeneğinde rol oynar.
- **Epidermisteki** olgunlaşmamış dendritik hücreler→**Langerhans** hücreleri

Eozinofiller

- IgE aracılıklı immün olaylarda (allerjik) ya da parazitik enfeksiyonlarda
- **Major basic protein (MBP)** ve **eozinofilik katyonik protein (ECP)** içerirler.

Mast Hücreleri

- Yüzeylerinde **IgE'nin Fc fragmanına** karşı reseptörler vardır.
- **Allerjik** reaksiyonlarda **histamin** salınımı

Akut ve Kronik İnflamasyonun Morfolojik Paternleri

Psödomembranöz	Difteri , adenovirüs, EBV
Seröz	Seröz yüzeylerde (periton, plevra ve perikart) Proteinden fakir, sıvıdan zengin Örnek; kalp yetmezliği, viral enfeksiyon
Fibrinöz	Seröz zarlarda, fibrinden zengin (yapışıklığa neden olur)
Seroanjinoz	Tümör , travma , tüberküloz (3T) Seröz + Eritrosit
Süperatif	Apse
Kataral	Mukus zengin Nezlenin geç dönemi
Ülserasyon	Epitelyal yüzeyde nekrotik kayıp GIS

FLASH
BACK

- ✓ Granülom, kronik inflamasyonda seyredilen bir morfolojik paternidir.

İNFLAMASYONUN SİSTEMİK ETKİLERİ

- TNF-alfa→IL-1→IL-6 (sırasıyla sentezlenirler)
- IL-6: fibrinojen, CRP, sedimentasyon artışı
- IL-1, TNF-alfa: **SAAP** artışı

- **Hepcidin**: akut faz proteini → **demir emilimini engeller**
- IL-1, IL-6, TNF-alfa, PGE2: **endojen** pirojen, Lipopolisakkaritler: **ekzojen** pirojen
- IL-1, TNF-alfa: **Lökositoz**

İMMÜN SİSTEM HASTALIKLARI ve PATOLOJİSİ

AŞIRI DUYARLILIK REAKSİYONLARI

TİP 1 AŞIRI DUYARLILIK

- **Allerjik hastalıklar** örnektir (prototipi bronşiyal astım).
- **Atopik** bireylerde görülür.
- Klinikte **kaşıntı**, **eritem**, **solunum güçlüğü** ve **hipotansiyon** gözlemlenebilir.
- **Patogenez**:
 - ✓ **Th2** lenfositler IL-4 ve IL-5 üreterek B lenfositleri aktive eder.
 - ✓ B lenfositler antijene karşı **IgE** üretir. **IL-4**, IgE tipi antikor üretimini sağlar.
 - ✓ Th2 lenfositler **IL-5** yardımıyla **eozinofilleri** uyarır.
 - ✓ IgE → **mast** hücre yüzeyindeki **reseptörlerine** (IgE Fc reseptörlerine) oturur.
 - ✓ Bu primer karşılaşmada reaksiyon olmaz.
 - ✓ Aynı antijenle tekrar karşılaşılır ve antijen iki IgE'nin ortasına oturursa **mast hücre degranülasyonuna** neden olur.
 - ✓ Antijen daima **ekzojendir**.
- **Başlangıç (hızlı) fazı**: **Histamin** sorumlu
- **İkinci (gecikmiş) faz**: İnflamatuvar hücre infiltrasyonu ve doku hasarı ile karakterizedir.
- **Primer mast hücre mediyatörleri (depo)**: Histamin, enzimler (**triptaz**, kimaz), heparin
- **Lipid mediyatörler (sonradan sentezlenir)**: **LTC4, D4, E4 (SRS-A)**, PGD2, PAF

Tip 1 hipersensitivite örnekleri (allerjik hastalıklar):

- ✓ Penisilin alerjisi
- ✓ Ürtiker
- ✓ Anjiyönotik ödem
- ✓ Saman nezlesi, nazal polipler
- ✓ Egzama
- ✓ Gıda alerjileri
- ✓ Böcek ısırması (arı sokması)
- ✓ Atopik astım

TİP 2 AŞIRI DUYARLILIK (SİTOTOKSİK)

- Temelinde intrensek veya ekstrensek antijenlere karşı **ANTİKOR** gelişimi vardır.
- **Patogenez**:

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 **bulunmaz**?

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

Doğru Cevap:E

SpeeTUS Notu

SpeeTUS Notu

- ✓ ITO sitoplazmasında **lipit damlacıkları** bulunup vitamin A (retinoik ester) depolar.



Sirozda ITO hücresi miyofibroblasta dönüşüp **fibrozise** neden olur.

Sinüzoid

Sinüzoid duvarındaki hücreler:

- Endotel (devamlı bazal lamina yok)
- Kupffer (doku makrofaji)



İndian Ink / Kupffer

Hepatosit Fonksiyonu

- ✓ Glukoneogenez ve glikojenez
- ✓ Aminoasit deaminasyonu ve **üre** sentezi
- ✓ **Plazma protein** (albumin, fibrinojen) sentezi
- ✓ **Koagülasyon faktör** (F3, F8, F4 hariç) sentezi
- ✓ **Demirin** depolanması (ferritin)
- ✓ **İlaç** ve zararlı maddelerin **DER**'de **detoksifikasyonu**
- ✓ **Östrojen** ve **insülinin** yıkımı
- ✓ Yaşlı **eritrosit** yıkımı (Kupffer)
- ✓ **Kolesterol**den primer **safrası** sentezi
- ✓ Bilirubin **konjugasyonu** (DER)

Safra Kanal Sistemi:

- ✓ İki hepatosit arası **safrası** kanalikülü bulunur.
- ✓ Safra **Hering** kanalına (duvarı hem **hepatosit** hem **kolanjiosit**) oradan da **safrası** kanalına aktarılır.
- ✓ Safra, **lobülün** merkezinden çevresine doğru ilerler
- ✓ Hering kanalı çevresinde **oval** hücre (**kök hücre**) vardır.
- ✓ Safra kanalları birleşip **sağ** ve **sol** hepatik kanalı oluşturur.
- ✓ **Ana hepatik** kanal **sistik** kanal ile birleşip **koledok** kanalı ile duodenuma açılır.
- ✓ **Hepatik, sistik, ana** safrası kanalları, **tek katlı prizmatik** epitelle örtülüdür.



Safra Kesesi

- ✓ **Safrayı** depolar ve **yoğunlaştırır**.

Temel Bilimler 19. soru
Fizyoloji, Histoloji, Embriyoloji Speetüs
Notu 1. Fasikül Sayfa 035

- ✓ **Submukoza** ve **muscularis mukoza** bulunmaz.
- ✓ Karaciğere komşu **üst yüz** dışında **serozayla** örtülüdür.
- ✓ Karaciğere komşu yüzde **aberran safrası** kanalları olan **Luschka** kanalıkları vardır.

Safra Sekresyonu

- ✓ **Koloretik** safrası salgısında artışa neden olur.
- ✓ Sekretin ve **vagal** stimülasyon koloretiktir.
- ✓ Kolegog safrası kesesinde kasılmaya neden olur.
- ✓ CCK (**en fazla**), sekretin ve ACh kolegogdur.

Safra Bileşimi

- ✓ İçerisinde; **safrası tuzu** (en fazla), kolesterol, bilirubin, **lesitin** vardır.
- ✓ Na^+ , Cl^- ve HCO_3^- **emilir**, Ca^{+2} ve K^+ **sekrete** edilir.



Karaciğer Vs Safra Kesesi Safrası
Kese safrasında K^+ ve Ca^{+2} daha fazladır.

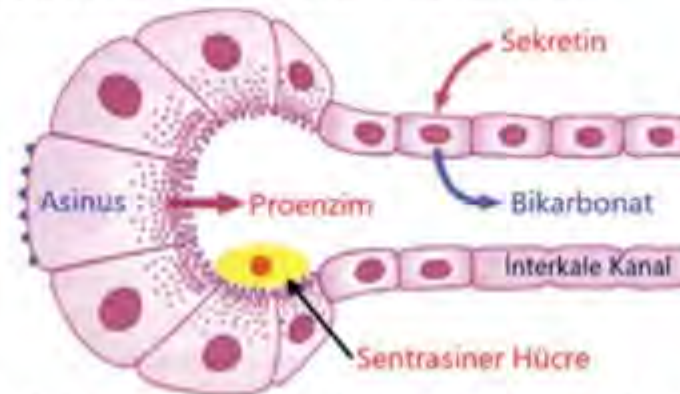
- ✓ Primer safrası asitleri **kolik asit** ve **kenodoksikolik asit** olup **kolesterol**den oluşur.
- ✓ Bu asitler **glisin** ve **taurin** ile birleşip **konjuge safrası** asitlerini oluşturur.

Bilirubin Oluşumu

- ✓ Hg ilk önce globin ve heme ayrılır.
- ✓ Hem, Hem oksijenaz ile **biliverdine** dönüşür.
- ✓ Biliverdin, **indirekt bilirubine** redükte olur.
- ✓ Serbest bilirubin, plazmada **albumin** ile taşınır.
- ✓ Bilirubin **OATP** ailesinin üyesi (Ligandin) ile hepatosite girer.
- ✓ **UDP-glukuroniltransferaz** ile konjuge edilir.
- ✓ Bilirubin **diglukuronid** (**direkt/konjuge**) oluşur.
- ✓ **MRP-2** ile gradiente zıt yönde safrası kanalikülüne taşınır.
- ✓ Bağırsağa geçen "**konjuge**" bilirubinin yarısı bakterilerce **ürobilinojene** çevrilir.
- ✓ Ürobilinojenin bir kısmı terminal ileum reabsorbe edilir.
- ✓ Ürobilinojenin yaklaşık yüzde 5'i idrara geçer.
- ✓ **İdrarda**, ürobilinojen **ürobiline**, feçeste **sterkobiline** oksitlenir.

PANKREAS

- İntrauterin **6. hafta**, **ön bağırsaktan** gelişen **dorsal** ve **ventral divertikül**den oluşur.
- **Wirsung** ve **Santori** (aksesuar) kanalları bulunur.
- **Parotis**in aksine **çizgili kanalı** yoktur.
- **Retroperitoneal** yerleşimlidir.
- **Endokrin** kısmı, **Langerhans** adacıklarıdır.



- ✓ **Egzokrin** pankreas **seröz**, **alkali** ve **enzimden zengin** salgı yapar.
- ✓ Proenzim salgılayan yoğun **GER**, **golgi** ve **apikalinde** **zimojen** granül içeren **asiner** hücre ve **spesifik sentroasiner** hücre içerir.
- ✓ **Asinüs** yassı epitelle döşeli **interkale** duktusa açılır.

Pankreatik Sekresyon

- ✓ **Yüksek** HCO_3^- , **düşük** Cl^- içerir ve **izotoniktir**.
- ✓ **Sekretin** interkale **duktus** hücrelerinden HCO_3^- 'den zengin sıvı salgılar.
- ✓ **CCK** asiner hücreden **enzim** sekresyonunu artırır.
- ✓ **CCK** sekretin sekresyonunu **potansiyalize** eder.

Endopeptidaz

- ✓ **Proelastaz**
- ✓ **Kallikreinogen**
- ✓ **Tripsinojen** (en fazla)
- ✓ **Kimotripsinojen**

İLGİLİ NOTLAR

Safra kesesi duvarında hem submukoza hem de muskularis mukoza'nın bulunmadığı Bold ve Kırmızı 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 en olası ön tanı aşağıdakilerden hangisidir?

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

Doğru Cevap:B

SpeeTUS Notu

SpeeTUS Notu

GLUKAGON

- Pankreas **alfa hücreleri** tarafından üretilir.
- Gs üzerinden adenilat siklazı aktive eder. Gq üzerinden de etki göstermektedir.
- **Enerji serbestleştirici** hormondur.
- Esas **hedefi karaciğerdir**.
- **En güçlü glukoneogenik hormon. Glikojenolizi** ↑
- En önemli salgılatıcı faktör **düşük kan glukozudur**.

Glukagon salınımını etkileyen faktörler

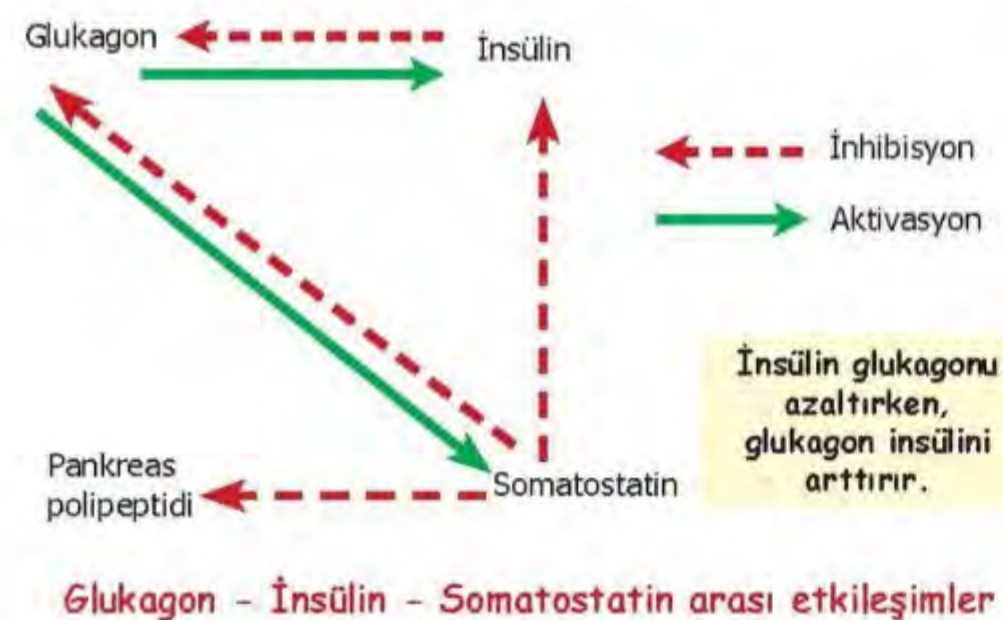
Glukagon salgısını uyaranlar	Glukagon salgısını inhibe edenler
• Amino asitler (özellikle glukogenik amino asitler: alanin, serin, glisin, sistin, treonin) • CCK, Gastrin • Kortizol, egzersiz • Enfeksiyon • Beta adrenerjik stimülatör • Teofilin • Asetilkolin • Stres	• Glukoz • Somatostatin • Sekretin • Serbest yağ asidi, keton • İnsülin • Fenitoin • Alfa adrenerjik stimülatör • GABA

İnsülin ve glukagonun karşılaştırılması

	Sekresyon için uyaran	Major etkiler
İnsülin (tirozin kinaz)	• Artmış kan glukozu, artmış aminoasitler, • Artmış yağ asitleri • Glukagon • GIP • Growth hormon • Kortizol	• Hücrelere glukoz alınımını ve glikojen formasyonunu artırır. • Glikojenoliz ve glukoneojenez azaltır. • Protein sentezini artırır. • Yağ depolanmasını artırır ve lipolizi azaltır. • Hücrelere K⁺ alınımını artırır.
Glukagon (cAMP)	• Azalmış kan glukozu, • Artmış aminoasitler, • CCK, • Nörepinefrin, • Epinefrin ve Ach	• Glikojenoliz ve glukoneojenez artar. • Lipoliz ve ketoasit üretimi artar (ketoasit fazla üretimi olursa asidoz).

SOMATOSTATİN

- **Delta hücrelerinde** üretilir
- Somatostatin **inhibitör etkileri**:
 - ✓ Langerhans adacıklarına parakrin etki
 - ✓ İnsülin + Glukagon sekres. ↓
 - ✓ Mide-duodenum-SK motilitesini ↓
 - ✓ GIS sekresyon + emilimi ↓



Glukagon - İnsülin - Somatostatin arası etkileşimler

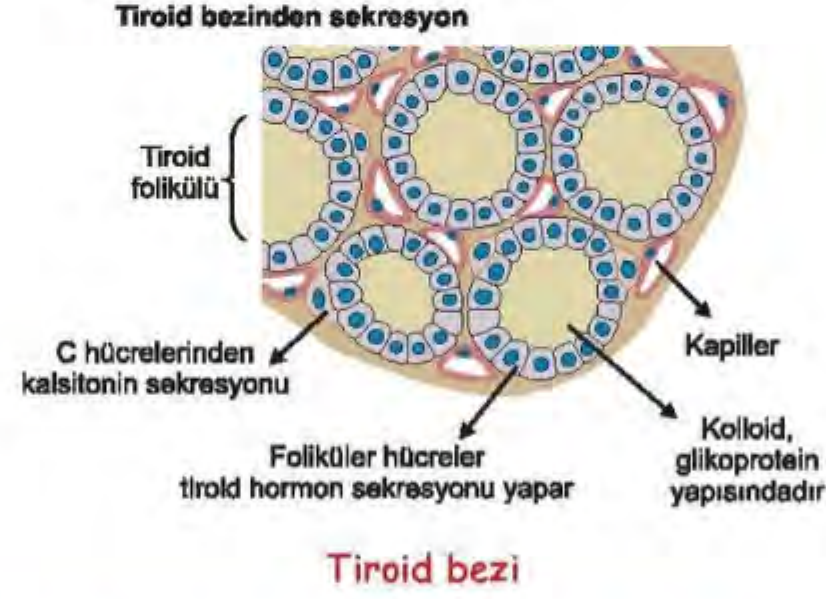
Temel Bilimler 20. soru

Fizyoloji, Histoloji, Emriyoloji Speetus
Notu 1. Fasikül Sayfa 060

- Tiroid, foramen çekum hizasında, **ön bağırsagın endoderminin** büyümesiyle gelişir.
- Tiroid bezi embriyolojik olarak **Primordiyal yutak tabanından** gelişir.
- **Parafoliküler C hücreleri**, 4. faringeal cebin ventral bölgesinden gelişen **ultimobrankiyal (ultimofaringeal) cisimden** gelişir. Hücreleri nöral kreste aittir.
- Tiroid bezi fetusta **10. haftadan sonra fonksiyon görmeye** başlar.

Tiroid bezinin parankimasında iki ayrı hücre tipi vardır:

- ✓ **Foliküler hücreler** (Tek katlı kübik epitel) (Tiroid hormon sentezi)
- ✓ **Parafoliküler clear hücreleri** (C hücreleri) (Kalsitonin yapımı)



TİROİDİN METABOLİK HORMONLARI

Triiyodotironin (T3)

Tiroksin (T4)

Etkin tip...T3
(daha yüksek afiniteli)

En çok salgı...T4

T3 negatif feedback ile TSH düzeyini azaltır.



Genel Özellikleri:

- T3 reseptörü nükleusta olup RNA sentezini artırır.
- Hücrelerin **metabolik hızını artırır** hormonlardır.
- **Tiroglobülin halinde** kolloidde biriktirilirler.
- **Vücuttaki en büyük hormon deposu.**
- **Hücre dışında depolanır.**
- **T4**'ün önemli bir aktivitesi yoktur, **öncü**dür.
- T4'ü T3'e dönüştüren enzim **5' deiyodinazdır**.
- **%99'u bağlı** haldedir (TBG, prealbumin, albumin). **Sadece serbest haldeyken aktiftir.**

Hormonların sentez ve birikimi 4 evrede gerçekleşir:

1. **Tiroglobülin** sentezi,
2. Kandan **iyodun alınması**,
3. **İyodun aktivasyonu** ve
4. Tiroglobülindeki tirozin kalıntılarının iyodinizasyonu.

İLGİLİ NOTLAR

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

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 en olası ön tanı aşağıdakilerden hangisidir?

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

Doğru Cevap:B

FLASH
BACK

Meme Kanseri Evreleme Püf Noktalar

- ✓ T2N1: Evre 2B
- ✓ T3N1: Evre 3A
- ✓ T4: Evre 3B
- ✓ N3: Evre 3C
- ✓ Metastaz: Evre 4

TİROİD HASTALIKLARI ve CERRAHİSİ

TİROİD ANATOMİSİ

- **Superior ve inferior tiroid** arterden kanlanır. Inferior tiroid arter alt ve üst paratiroid bezlerin kanlanmasından da sorumludur.
- **İnferior laringeal sinir (reküren)**, krikotiroid hariç larinksin tüm kaslarını inerve eder.
- **Süperior laringeal sinirin internal dalı** supraglottik larinksin duyusunu alırken, **eksternal dalı** krikotiroid kası inerve eder.
- Rekürren laringeal sinirin (RLN) hasar görme olasılığı en yüksek olan bölge: **Berry ligamanı**.

Boyun lenf nodu gruplar

- Seviye 1 --- Submental ve submandibular
- Seviye 2 --- Üst juguler
- Seviye 3 --- Orta juguler
- Seviye 4 --- Alt juguler veya supraklaviküler
- Seviye 5 --- Posterior servikal
- Seviye 6 --- Santral kompartman
- Seviye 7 --- Seviye 6'nın mediastene devamı

TİROİD FONKSİYON TESTLERİ ve GÖRÜNTÜLEME

TİROİD FONKSİYON TESTLERİ

- **TSH**, nodül değerlendirmede **ilk** başvuru testi.
- **Erken hipertiroidi** tanısında, **serbest T3** en yararlı testtir.
- **Tiroglobülin** diferansiye tiroid kanserlerinin **nüks** takibinde kullanılır (tanıda kullanılmaz).

GÖRÜNTÜLEME

Ultrasonografi

- Nodüllerin **kistik/solid ayırımında** faydalıdır.
- **Servikal lenf nodlarının** değerlendirilmesinde faydalıdır.

FLASH
BACK

USG'de tiroid malignitesi düşündürülen bulgular

- ✓ Mikrokalsifikasyon
- ✓ Hipoekojenite
- ✓ Düzensiz sınırlar veya halo yokluğu
- ✓ Solid nodül,
- ✓ Nodül içi damarlanma

Temel Bilimler 20. soru
Genel Cerrahi Speetüs Notu 1.
Fasikül Sayfa 033

Tiroglossal Kanal Kisti

- **En sık tiroid anomalisidir.** En sık konjenital servikal anomalidir.
- **Dil çıkarıldığında tiroglossal kanal kisti yukarı doğru hareket eder**
- 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.

GUATR

- Tiroid bezinin herhangi bir nedenle büyümesidir.
- Çoğu yetersiz tiroid hormon sentezi ve diğer parakrin büyüme faktörleri sonucunda artan TSH'a bağlıdır. Tiroidin büyümesi hastanın ötiroid kalmasını sağlamak içindir.
- İyot eksikliği, amiodaron, lityum kullanımı gibi sebeplere bağlı gelişebilir.

Cerrahi Tedavi Endikasyonları

- ✓ Bası semptomları
- ✓ Tiroksin süpresyonuna rağmen büyüme
- ✓ Retrosternal uzanım
- ✓ Malignite şüphesi
- ✓ İİAB ile malignitenin gösterilmesi
- ✓ Kozmetik sorunlar

TİROTOKSİKOZ

FLASH
BACK

- ✓ Tirotoksikoz → Dolaşımda tiroid hormonlarının artması
- ✓ Hipertiroidi → Tiroid bezinin fazla çalışması

GRAVES HASTALIĞI (TOKSİK DİFFÜZ GUATR)

- **Hipertiroidinin en sık nedenidir.** 20-40 yaş arası kadınlarda sık görülür.
- **Graves triadı:** Tirotoksikoz, diffüz guatr, tiroid dışı bulgular (oftalmopati, dermopati [pretibial miksödem], tiroid akropati, jinekomasti ve vitiligo gibi)

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 en olası ön tanı aşağıdakilerden hangisidir?

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

Doğru Cevap:B

SİNÜS TÜMÖRLERİ

- En sık sinüs tm. osteomdur, benign ve en sık frontal sinüse yerleşir. Gardner sendromunda multipl osteomlar.
- En sık malign sinonazal tm. skuamöz hücre tipindedir ve en sık maksiller sinüse lokalizedir. İkinci sıklıkta ise adenokanserler görülmektedir. İleri yaşta unilateral, kanlı ve pis kokulu burun akıntısı ile karakterizedir.
*** Küçük çocukta tek taraflı akıntı yabancı cismi düşündürmelidir
- Inverted papillom:** Borderline seyirli ve tümör içerisinde SCC odakları gelişebilen bir patolojidir.
- Kontrol altına alınamayan posterior epistaksis tedavisinde öncelikle bağlanacak arter:**
 - İnternal maksiller arter veya onun dalı olan sfenopalatin arter
 - Kiesselbach pleksusu;** Little alanı (septum nasi'nin ön-alt parçası) üzerinde bulunan bu pleksus, epistaksisin en yaygın (%90) yeridir. Pleksusu, a. facialis'in dalları ile a. sphenopalatina'nın dalları yapar. A. ethmoidalis anterior ve a. palatina descendens (a. palatina major) de katılır. A. ethmoidalis posterior katılmaz. Adölesan dönemdeki kanamalardan sorumludur.
 - Woodruff pleksusu;** septum nasi'nin arka-alt bölümünde bulunur. Yaşlılıktaki hipertansiyon sonucu oluşan burun kanamalarından (%10) sorumludur. A. sphenopalatina'nın dalları ve faringeal dallar yapar.

Apikal kök abseleri (çürük ilişkili pulpa enf.) sıklıkla MAKSİLLER sinüse drene olarak sinüzite neden olurlar.

BAŞ ve BOYUN HASTALIKLARI

KONJENİTAL BOYUN KİTLELERİ VE KİSTLERİ

Temel Bilimler 20. soru Küçük Stajlar Speetüs Notu 1. Fasikül Sayfa 069	
Lateral Boyun Kitlesi Brankial anomaliler - En sık görüleni 2. brankial kist - SKM kası derininde kist Laringosel - Larinks içi basıncın artmasından dolayı olur Timik kist İnfanın psödötümörü - İnfanın SKM tümörü veya fibromatosis coli	Tiroglossal duktus kisti - En sık konjenital boyun kitlesidir - Yutkunmakta hareket eden orta hatta kistik kitle. Boyun ÜSS - Tedavisinde kist çıkarılırken hyoid kemik de çıkarılmalıdır (Sistrunk operasyonu). Dermoid kist Plunging Ranula Boyun teratomları Orta hat ve Lateral Yerleşimli Kitleler Lenfanjiyom (kistik higroma) Hemanjiyom

LARENKS HASTALIKLARI

Larenjit

- Başlıca semptom, değişen sestir (örneğin, **ses kısıklığı**).
- Genellikle viral ÜSZE veya ses zorlanması nedeniyle oluşur
- Kronik larenjitin yaygın nedenleri arasında gastroözofageal veya laringofaringeal reflü, sigara içme ve geniz akıntısı bulunur.

KRUP SENDROMLARI

- Çocukluk çağıının sık rastlanılan orta solunum yolu hastalığıdır.
- Küçük çocuklarda kaba kalın ses, **havlama şeklinde kuru öksürük**, inspiratuvar stridor ve kısa zamanda gelişen solunum sıkıntısı

Viral krup

- En sık 6 ay-3 yaş arasında, ortalama 18 ayda görülür.
- Çocukluk çağıında en sık etken **parainfluenza tip 1'dir**.
- ÜSZE prodromal dönemi ile başlar, havlama şeklinde öksürük ve stridor ile kendini belli eder.
- Ateş olabilir. **Toksik görünüm yoktur**.
- Anteroposterior boyun ve göğsü içine alan grafide, **Çan kulesi (steeple) bulgusu** gibi subglottik daralma görülebilir
- Tedavide ilk uygulanacak ilaç deksametazondur.
- Soğuk buhar (acil servis tedavisinde etkili değildir), rasemik epinefrin, nemli oksijen, kortikosteroid verilebilir.
- Orta ve ağır krupta deksametazona yanıt alınamayan hastalarda, istirahat stridoru olanlarda, entübasyona gidişte, solunum sıkıntısı ve hipoksi varlığında, rasemik epinefrin verilmelidir

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.
- En sık etkeni H. influenzae tip B'dir.
- Tipik olarak, prodromal bir dönem olmaksızın ani ateş yükselmesi, disfaji, boğaz ağrısı, inspiratuvar retraksiyonlar, siyanoz, stridor ve hastalığın süresi ile sızda bol salivasyon vardır. Yutmada zorluk, boğuk ses boyunda **hiperekstansiyonlu oturma postürü** karakteristiktir.

- İltihap, epiglot ve aritenoid kıvrımda seviyesinde olduğu için seste boğuklaşma vardır ama ses kısıklığı olmaz. **Epiglottitte öksürük olmaz**.
- Tripod pozisyonu:** Çocuk elleriyle arkadan destek alarak oturur ve gene 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 görünümündedir. Dil basacağı ile farenks direkt muayene edilmemelidir (refleks laringospazm ile ani tam obstrüksiyon ve kardiyo-respiratuvar arrest gelişebilir).

Tedavi

- İlk basamak, hava yolu stabilizasyonu (nazotrakeal entübasyon) ve oksijen vermektir.
- Tüm hastalar entübe edilmelidir.
- IV seftriakson, sefotaksim veya meropenem başlanır.

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 **en olası** ön tanı aşağıdakilerden hangisidir?

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

Doğru Cevap:B

SİNDİRİM SİSTEMİ ANATOMİSİ

AĞIZ VE PHARYNX

CAVITAS ORIS

- **Isthmus faucium:** Cavitas oris propria-oropharynx arasında yer alan fauces'deki dar bölgedir. **M. palatoglossus**'lar bu geçiti daraltır.

Ağız boşluğunun bölümleri

Vestibulum oris	Cavitas oris propria
• Glandula parotidea, • Glandulae buccales, • Glandulae labiales ve • Glandulae molares'lerin kanalları buraya açılır	• Glandula submandibularis, • Glandula sublingualis, • Glandulae palatinae ve • Dildeki Von Ebner bezleri buraya açılır

PALATUM

- **Palatum durum** (sert damak): Proc. palatinus (maxilla) + lamina horizontalis (os palatinum)
- **Palatum molle** (yumuşak damak): Kasları:
 - M. **tensor veli palatini** (**Tuba auditiva'yı açar**)
 - M. uvulae (**Uvula** palatina isimli çıkıntıyı oluşturur)
 - M. palatoglossus (**Isthmus faucium'u daraltır**)
 - M. palatopharyngeus
 - M. levator veli palatini

FLASH BACK

- M. **tensor veli palatini** < **N. mandibularis (V₂)**
- Diğer kaslar < **Plexus pharyngeus (n. vagus_X)**

DİŞLER (DENTES)

- Dişleri besleyen arterler < **a. maxillaris**'in dalları
- **Dişlerin lenfi**
 - Alt santral dişler > **submental** > submandibuler

Temel Bilimler 20. soru
Anatomi Speetus Notu 1. Fasikül
Sayfa 065

Sulcus terminalis linguae; Ortasındaki for. caecum, **ductus thyroglossalis**'in üst ucunun kalıntısıdır.

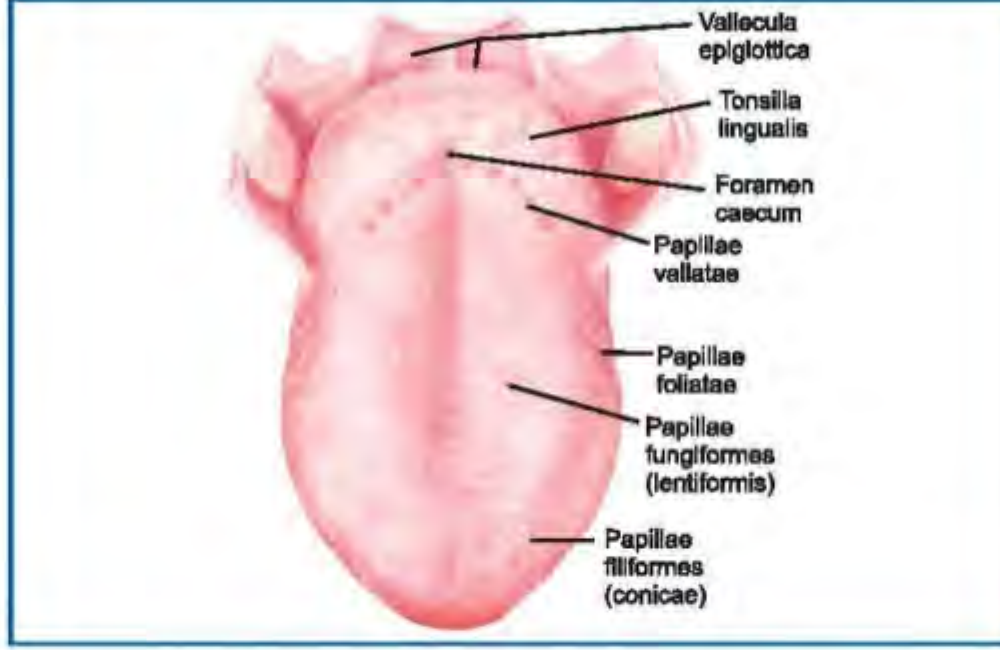
Vallecula epiglottica; dil ile epiglot arasında, n. laryngeus superior'un r. internus'u taşır.

Dil papillaları

- Papilla **filiformes** (uzun olanları **conicae**) hariç diğer dil papillalarında tat reseptörü bulunur. Papilla filiformis (conicae) **mekanik etki** yaparlar.

Tat reseptörü içerenler:

- Papillae **vallatae** (circumvallatae)
- Papillae **foliatae**
- Papillae **fungiformes** (kısa olanları **lentiformes**)

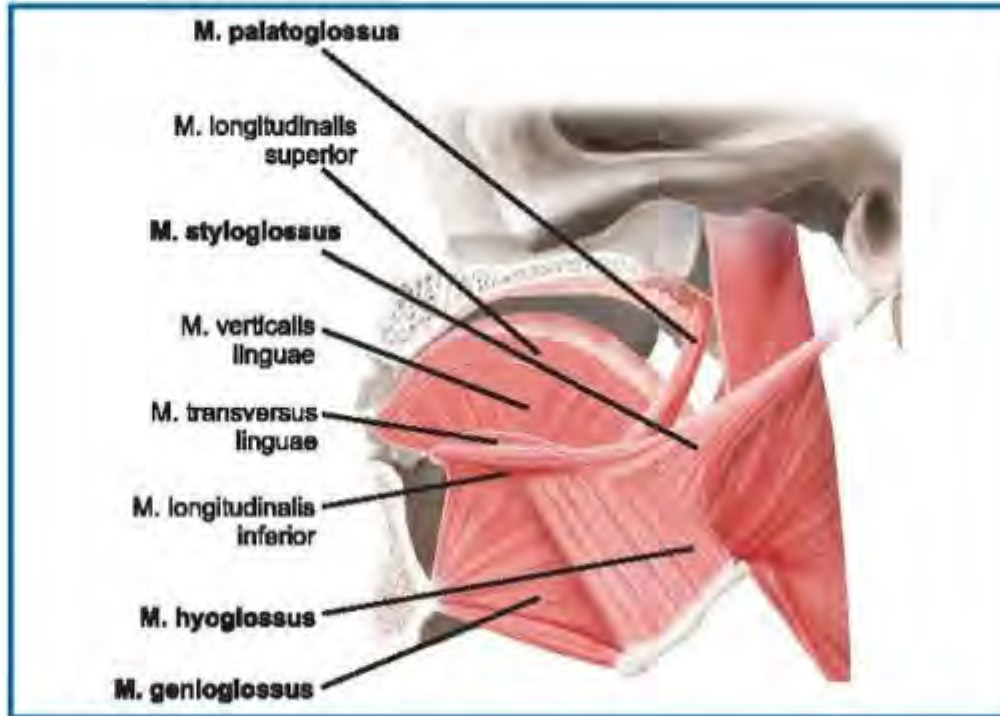


Dil kasları

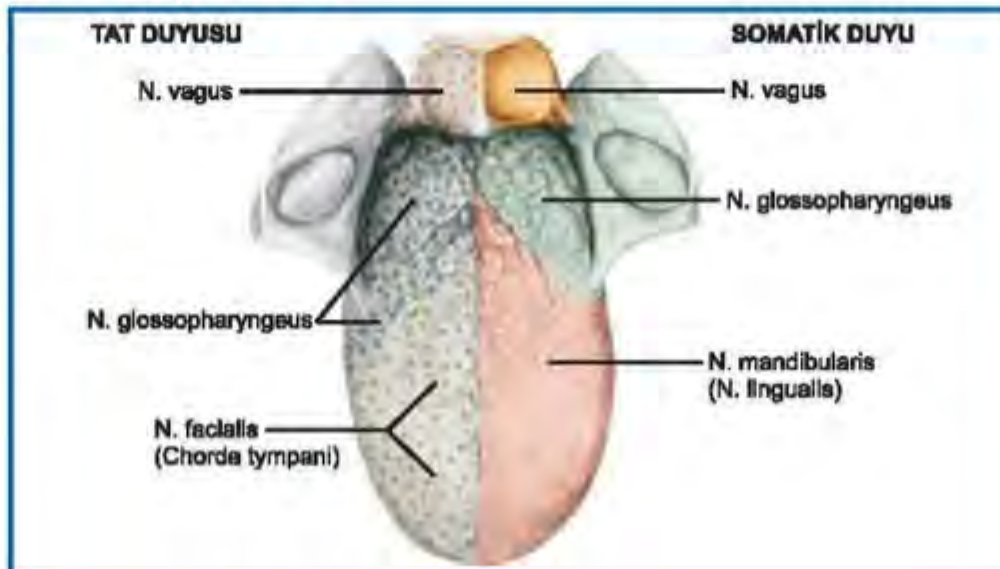
- **M. genioglossus:** Dili ağızdan dışarıya çıkarır (**protraksiyon**) ve **uykuda dilin arkaya kaçmasını önler**. Tek taraflı çalıştığında dili karşı tarafa iter.
- **M. styloglossus:** Dili arkaya ve yukarı kaldırır.
- **M. palatoglossus:** Dil kenarını yukarı kaldırır. Isthmus faucium'u daraltır.
- **M. hyoglossus:** Dil kenarını aşağı bastırır.
- **Dilin iç (intrinsik) kasları:** M. transversus linguae, m. verticalis linguae, m. longitudinalis superior ve inferior.

FLASH BACK

- **M. palatoglossus** < **Plexus pharyngeus (n. vagus, X)**
- Diğer kaslar < **N. hypoglossus (XII)**



Dilin duyu sinirleri



Dilin lenfatikleri

- **Submental** (dilin ucu)
- **Submandibüler** (dilin ön 2/3'lük kısmı yan tarafları)
- Nodus **juguloomohyoideus**
- Nodus **jugulodigastricus**

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 en olası 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 absorpsiyonunun artması
- E) Bağırsak epitel hücrelerinin bazolateral yüzeyindeki akuaporin ifadesinin artması

Doğru Cevap:B

SpeeTUS Notu

SpeeTUS Notu

İLGİLİ NOTLAR

FLASH
BACK

✓ Proteinlerin fosforilasyon ve defosforilasyonu

Temel Bilimler 23. soru

Biyokimya Speetus Notu 1. Fasikül
Sayfa 133

✓ **Kolera Toksini**

- ADP ribozil transferaz aktivitesi var.
- Gs-α subünitine aktif durumda iken ADP-ribozu bağlar.
- GTP'az etkisi bloke eder.
- Adenilat siklaz sürekli aktif → cAMP artar.
- Bağırsaklardan sıvı ve elektrolit kaybı görülür.
- Bağırsaktaki reseptörü **GM1 ganglioizid** yapısındadır.

✓ **Pertusis Toksini**

- ADP ribozil transferaz aktivitesi var.
- Gi-α subünitine inaktif durumda iken ADP-ribozu bağlar.
- Adenilat siklaz ters bir etki ile aktive olur → cAMP artar.
- Boğulma tarzı öksürüğün sebebi bronşlarda cAMP ile artan sekresyonlardır.

FLASH
BACK

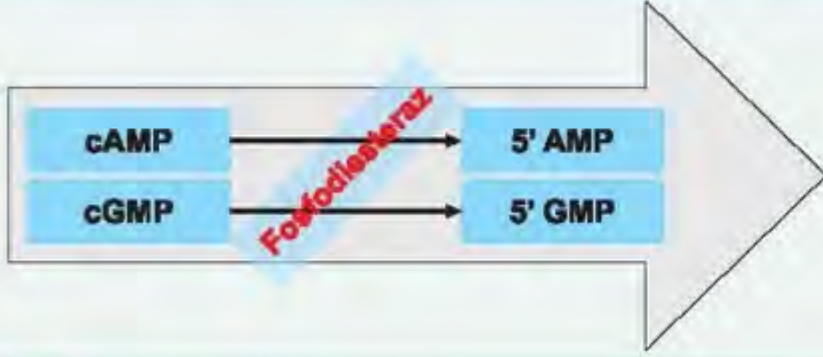
✓ **ADP-Ribozilasyon**

- Posttranslasyonel modifikasyondur.
- Niasinin aktif formu NAD^+ ADP-Riboz vericisidir.

FLASH
BACK

✓ **Sodyum florid (NaF)**

- Adenilat siklazın irreversibl bir aktivatörüdür.
- cAMP'nin artmasına sebep olur.
- Enolazın inhibitörüdür.



FLASH
BACK

✓ **Sodyum florid (NaF)**

- Adenilat siklazın irreversibl bir aktivatörüdür.
- cAMP'nin artmasına sebep olur.
- Enolazın inhibitörüdür.

GUANİLAT SIKLAZ SİSTEMİ

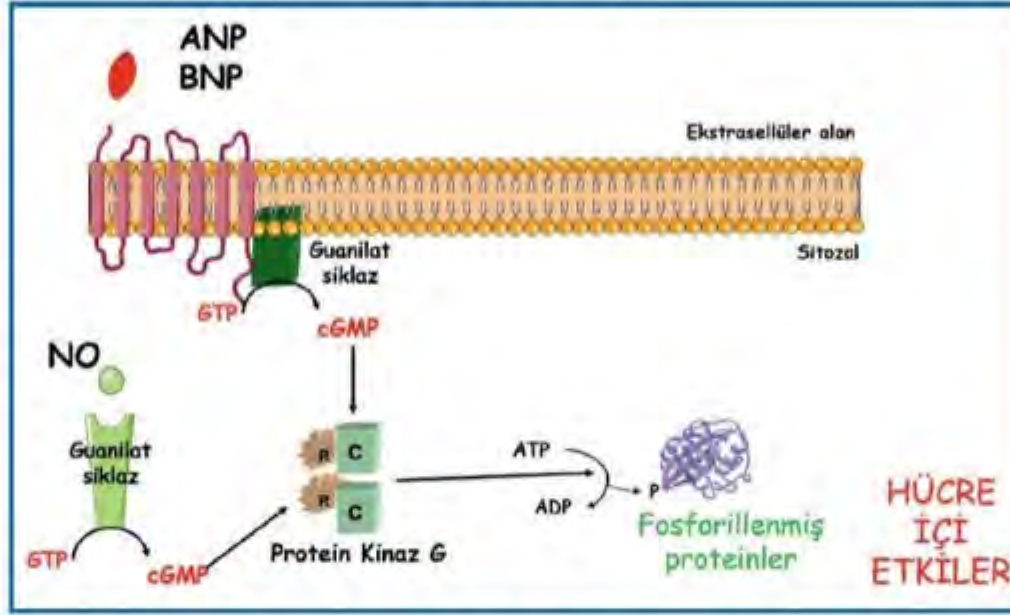
- GTP'den cGMP oluşturan bir enzimdir.
- G proteine bağımlı değildir.
- Guanilat siklaz enziminin hücrede iki formu bulunur.
 - ✓ Membrana bağlı guanilat siklaz
 - ✓ Sitozolik guanilat siklaz

1. Membrana bağlı guanilat siklaz

- ✓ Membrana bağlı guanilat siklaz reseptörün yapısal bir parçasıdır. Tirozin kinaza benzer.
- ✓ ANP ve BNP gibi hormonlar reseptörle birleşir → **guanilat siklaz direkt aktive olur.**

2. Sitozolik Guanilat Siklaz

- ✓ Nitrik oksid (NO) ile stimüle olur.
- ✓ Sadece NO'nin etkilerine aracılık eder.



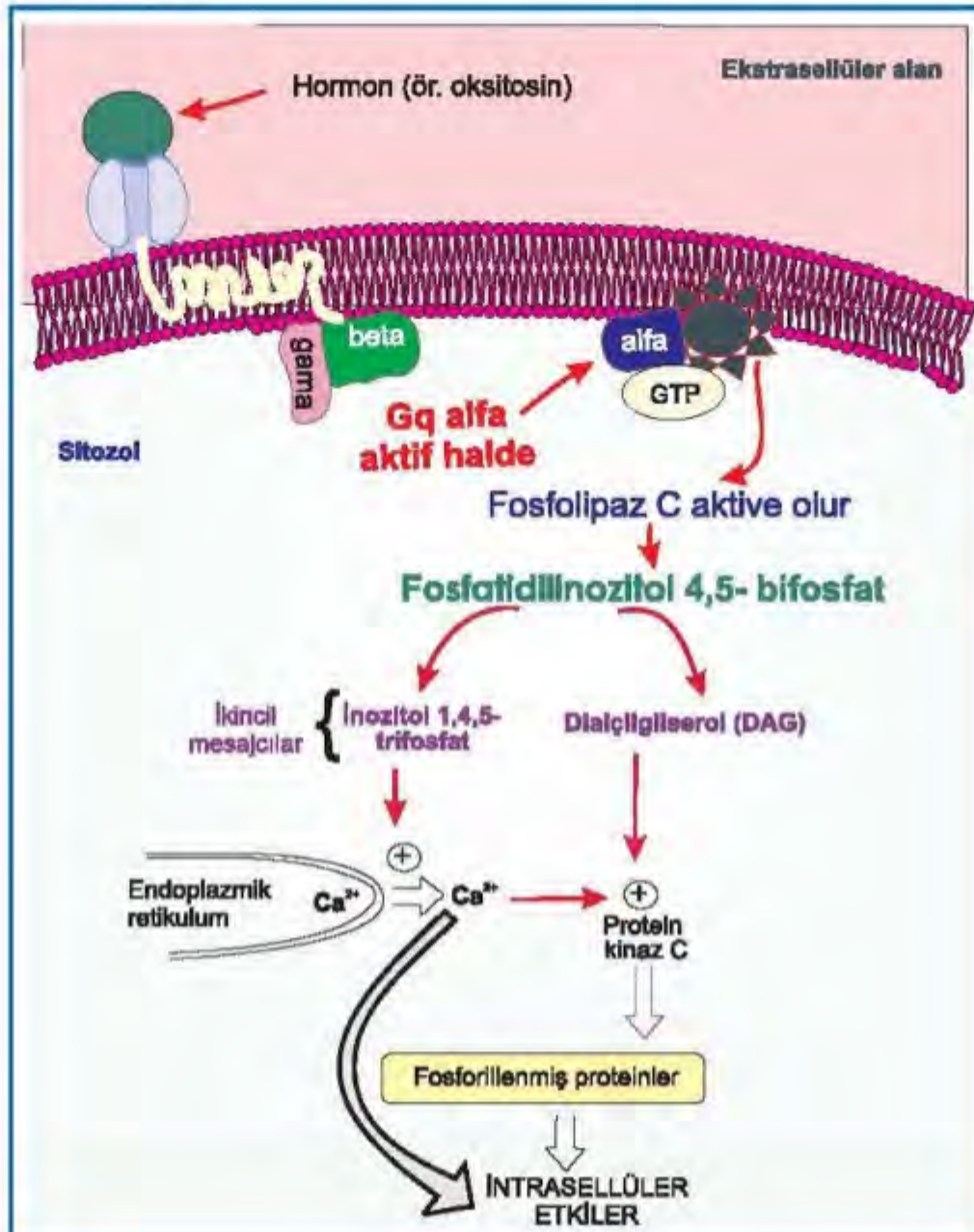
- ✓ İkincil mesajcısı **cGMP**'dir ve sitozolde inaktif formdaki **protein kinaz G**'yi aktifler.
- ✓ Aktiflenmiş protein kinaz G'ler hedef proteinleri fosforiller ve **fosforillenmiş proteinlerle hücre içi etkiler ortaya çıkar.**

✓ cGMP

- Düz kas gevşemesine neden olur.
- PLT agregasyonu inhibisyonunu yapar.
- Görmeye etkilidir.
- İntestinal bir peptid olan **guanilin** tarafından uyarılan bir reseptörün bileşenidir. Bu reseptörün uyarılması ile bağırsaklardan Cl salgılır.
- E.Coli'nin ısıya dayanıklı enterotoksini de bu reseptörü uyarak cGMP'yi artırır bu da bağırsakta Cl sekresyonunu artırır, su geri emilimi azalır → diare

KALSİYUM/FOSFATİDİL İNOZİTOL SİSTEMİ

- Fosfatidil inozitol 4,5-bifosfat membranda **fosfolipaz C** ile yıkıldığında **İnozitol trifosfat (IP₃)** ve **Diaçilgliserol** dönüşür.



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 en olası 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 absorpsiyonunun artması
- E) Bağırsak epitel hücrelerinin bazolateral yüzeyindeki akuaporin ifadesinin artması

Doğru Cevap:B

YERSINIA ENTEROCOLITICA

- Hayvanlarda (**domuz**) bulunur.
- +4 derecede üreyebilir.
- Soğuk besinlerle ya da **kan ürünleriyle** bulaşır.
- İnvazif ishal yapar.
- **Mezenter lenfadenit** yaptığından apandisit ile karışır.
- CIN agarda **37°C'de hareketsiz 22°-28°C'de hareketli**; "öküz gözü" şeklinde koloni oluşturur.

TİPİK VAKA

Talasemi/Orak hücreli anemi/Hemakromatoz hastası
Gastroenterit kliniği
Dışkı kültüründe 25°C'de hareketli 37°C'de hareketsiz
Gram negatif basil
EN OLASI BAKTERİ:
YERSINIA

OKSİDAZ POZİTİF KIVRIK GRAM NEGATİF BASİLLER

VIBRIO CHOLERAЕ

- **Kolera** etkindir.
- **Polar flagellası** ile çok hızlı hareket edebilir (Karanlık alan mikroskopisinde uçan sinek veya yıldız kayması manzarası).
- Diğer vibrioların aksine **halofilik** değildir.
- Tatlı sularla bulaşır, **kabuklu deniz ürünü** kaynaklı salgınlar da olabilir.
- V. cholerae'nin 140 serotipi mevcuttur. V. cholerae **O1** ve **O139** serotipleri **kolera toksini** üretir ve kolera **salgın**ları ile ilişkilidir.
- O1 serotipinin **klasik** ve **El Tor** olmak üzere 2 biyotipi vardır.

Vibrio cholerae'nin iki biyotipinin ayırt edici bazı özellikleri

Biyotip	Koyun kanlı agarda	Tavuk eritrositleri	Voges Proskauer	Polimiksin diski
Klasik*	Hemoliz yok	Aglütinasyon yok	Negatif	Üremez
Beta		Aglütinasyon		

Temel Bilimler 23. soru
Mikrobiyoloji Speetus Notu 1. Fasikül
Sayfa 029

- **Tek konak insandır.**
- Enterotoksini SB parçası ile ince bağırsak **GM1 ganglioizid reseptörlerine** bağlanır. Bu bağlanmadan sonra hücre içine girerek **adenilat siklazı aktive** eder, **cAMP artarak** hızla su kaybedilir ve **ishal** oluşur.
- Kolera yaklaşık 2-3 günlük kuluçka süresi sonrasında hızla gelişen **bol ishal**, **kusma** ile karakterize bir klinik tablodur. **İnce bağırsak** tipi **sekretuar** ishal yapar, bağırsakta **invazyon yapmaz**.
- Ateş, karın ağrısı, lökositoz, CRP artışı olmaz, dışkıda eritrosit ve lökosit **görülmez**.
- Aşırı sıvı ve elektrolit kaybı vardır; akut böbrek yetmezliğine rağmen **hipopotasemi** ve bikarbonat kaybına bağlı olarak **metabolik asidoz** gelişir.

Tanı

- "Pirinç yıkantı suyu" görünümünde ishal ve ishal örneğinde **lökosit bulunmaması** tipiktir.
- Transport besiyeri **alkali peptonlu su (APS)**, plak besiyeri ise **TCBS (tiyosülfat sitrat safra sukroz)**'dir. Koyu yeşil renkteki besiyerinde Vibrio cholerae **salgın** koloniler oluşturur.

TCBS

Tipik Cholera Besiyerini Sarartır.

- Sıvı besiyerinde üstte bir zar oluşturarak üremesi ve tipik, ok veya sinek gibi **hızlı hareketi** ile tanınabilir.
- Özgün antikor ile hareketin durması (**immobilizasyon testi**) hızlı tanıda kullanılabilir.

Tedavi

- Sıvı-elektrolit replasmanı önceliklidir.
- Antibiyotikler (**azitromisin**, **doksisisiklin**, tetrasiklin veya siprofloksasin) ishal süresini azaltır.
- Lokal IgA yanıtını uyaran **atenue** (zayıflatılmış) canlı aşısı vardır.

VIBRIO PARAHAEMOLYTICUS

- **Halofiliktir.**
- **Midye, istiridye** gibi deniz ürünleriyle bulaşarak **gastroenterit**lere neden olur.

VIBRIO VULNIFICUS

- **Liman vibriosu** olarak tanımlanır, **laktöz (+)** Vibrio'dur.
- Deniz ürünlerinin **yenmesi** sonrası **sepsis** etkindir.
- Deniz ürünlerinin **sokması**/cilde **bulaşması** sonrası **ağrılı vezikülobüllöz yara enfeksiyonu** yapar.

AEROMONAS

- **En sık etken** olarak belirlenen tür: **A. hydrophilia**
- Yaptığı tablolar:
 1. **İshal** (sağlıklı kişilerde)
 - ❖ Hem **sulu** hem de **dizanteriform** ishal yapabilir.
 2. **Yara enfeksiyonları**
 - ❖ **Sülük** tedavisinden sonra (**hirudoterapi**) **selülit**, **fasiit** ve miyonekroz yapabilir.
- **Ampisilin**, **penisilin** ve **sefazoline** dirençlidir.
- Tedavide **kinolonlar**, geniş spektrumlu sefalosporinler veya doksisisiklin kullanılır.

PLESIOMONAS SHIGELLOIDES

- **Karides, midye, istiridye** gibi deniz ürünleriyle bulaşır.
- Hem **sulu** hem de **dizanteriform** ishal yapar.
- Shigella'lar ile ortak antijenleri vardır, farklı olarak **oksidaz pozitif**dir.

CAMPYLOBACTER

- **Polar flagella** (bir tane, monotriş) ile **hızlı hareketli**, kıvrık, **oksidaz pozitif** gram negatif basildir.
- **Virgül** veya **S** şeklinde olup **martı kanadı** görüntüsü oluşturur (vibrio'ya benzer).
- Endotoksini **lipooligosakkarittir (LOS)**.
- **450 nm** çaplı filtrelerden geçebilir.
- Vibrioların aksine **karbonhidratları parçalayamaz**, enerjisini **amino asitlerden** elde eder.

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

SpeeTUS Notu

SpeeTUS Notu

Vestibül

- ✓ Labium minuslar arası bölümdür.
- ✓ Çok katlı yassı epitel ile döşelidir.

Küçük vestibüler bez (Skene)

- ✓ Prostat gland analogudur.

Büyük vestibüler bez (Bartholin)

- ✓ Bulboüretral bez (Cowper) analogudur.
- ✓ Lubrikasyonda katkı sağlar.

Cinsel uyarılma

- ✓ Meissner ve Pacini ve serbest sinir ucu katkı sağlar.
- ✓ Sakral ağdan nn. erigentes içindeki parasempatik liflerle kontrol edilir.
- ✓ Parasempatik liflerden sekrete edilen ACh ile NO ve nonadrenerjik nonkolinerjik liflerden sekrete edilen VIP ereksiyon sürecinde görevlidir.

MEME BEZİ

- Aksilladan inguinal bölgeye inen süt çizgilerinde oluşur.
- Modifiye tübuloalveoler apokrin ter bezidir.
- İnaktif bezde laktiferöz sinüs bulunur.
- Aktif (süt salgılayan) bez alveoler ve mioepitel hücre, bol GER, golgi ve Kazein dolu vezikül içerir.
- Lipit apokrin, protein ve karbonhidrat ekren salgınır.
- Meme ucu; sfinkter görevi görür. Laktiferöz kanallar meme ucuna açılır. Çevresinde pigmente areola vardır.
- Areolar bez (Montgomery) cilt pH'sını değiştirerek mikrobiyal büyümeyi engeller.



Kolostrum

- ✓ Doğum sonrası birkaç gün içerisinde salgınır.
- ✓ Lenfosit ve monosit, laktalbumin, yağda çözünen vitamin, kazein, sIgA içerir.
- ✓ Yüksek proteinli, düşük lipid ve karbonhidrat içerir.
- ✓ Na⁺ ve Cl⁻ içeriği yüksek ama K⁺ düşüktür.
- ✓ PRL sentezinde, oksitosin mioepitelleri kasarak salgınmasında görevlidir.

Büyüme & gelişme;

- ✓ Östrojen laktiferöz dukt proliferasyonunu uyarır.
- ✓ Progesteron alveolde büyüme ve stromada ödem
- ✓ PRL, hCS, GH, PTH, kortizolde gelişmede rol alır.
- ✓ Testosteron gelişimi durdurur.

KADIN GENİTAL FİZYOLOJİ

PUBERTE

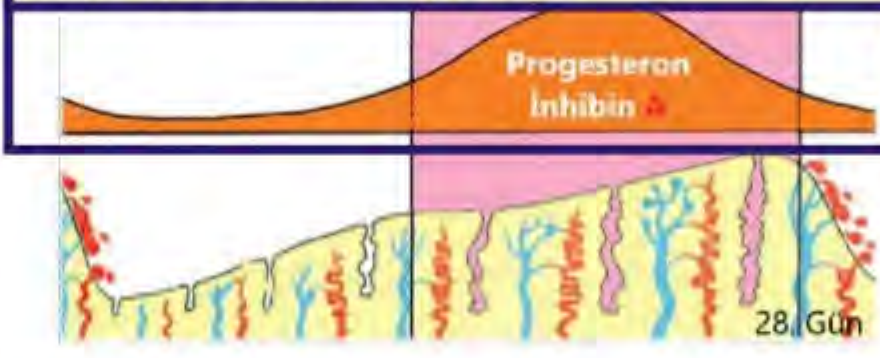
- Puberte yaşı kızda 8-13, erkekte 9-14
- Kızda ilk belirti telarş, erkekte testis volümünde artma (skrotum derisinde incelmeye)dir.
- Kızlarda sıra telarş, pubarş, menarş'dır.

Pubertenin başlaması

- ✓ Leptin belli ölçüye gelince GnRH pulsasyonu başlar.
- ✓ GnRH'nın pulsatil salınması ile başlar.
- ✓ Kisspeptin başlangıcında görev alır.
- ✓ BMI düşük kadınlarda puberte tarda izlenir.

KADINDA HORMONAL SİSTEM

Temel Bilimler 24. soru
Fizyoloji, Histoloji, Emriyoloji Speetus
Notu 1. Fasikül Sayfa 019



Hormonal sistem

- ✓ GnRH ön hipofizden FSH ve LH salgılatır.
- ✓ FSH follikül büyümesini sağlar.
- ✓ LH piki ovulasyon ve korpus luteum oluşturur.
- ✓ Östrojen, proliferasyondan sorumludur.
- ✓ Progesteron, sekretuar değişikliklere neden olur.
- ✓ İnhibin FSH'ı inhibe, aktivin ise aktive eder.
- ✓ Folistatin (aktivin bağlayıcı protein) indirekt FSH'ı inhibe eder.
- ✓ Siklus süresi yaklaşık 28 gündür (20 gün - 45 gün).

Ovaryum Siklusu

- ✓ Her siklus FSH etkisiyle 5-15 primordial follikül gelişir.
- ✓ Biri ovulasyona uğrar, diğerleri dejenere olur (atretik follikül) oluşur.

Uterus siklusu

- ✓ Her siklusta endometriyum fonksiyonel tabakası değişikliğe uğrar.
- Her siklus 4 dönemden oluşur;
 - Proliferatif faz (rejenerasyon)
 - Sekretuar faz
 - İskemik faz
 - Menstruasyon fazı (deskuamasyon)

Menstruasyon (1-4. gün)

- ✓ Siklus sonundan 2 gün önce, korpus luteum dejenere olur, östrojen ve progesteron hızla azalır.
- ✓ Menstrüel kanama nedeni, siklus sonu progesteronun ani çekilmesidir.

Menstruasyon 24 saat öncesi;

- Spiral arterde PGF2a etkisi ile vazospazm
- Endometriyumda nekroz (Patoloji fizyolojik apoptoz).
- Nekroze fonksiyonel tabaka dökülür.
- Bol lökositte menstruasyon sıvısı ile atılır (lökore)
- İçindeki fibrinolizin (plazmin) nedeni ile kanama pıhtılaşmaz.

Foliküler Faz (5-14. gün)

- ✓ Menstruasyon ile FSH salgısı başlar. İleri günlerde LH salgısı hafifçe artar.
- ✓ Her siklusta FSH etkisi ile 5-15 follikül gelişir.
- ✓ Follikül büyüdükçe teka ve granülozda FSH ve LH reseptörleri indüklenir, böylece androjen (LH, teka) ve östradiol (FSH, granüloza) sentezini stimüle eder.
- ✓ Teka internada üretilen androjen, granülozda aromataz ile östrojene çevrilir.
- ✓ Östrojen endometriyumda hiperplazi ve hipertrofi oluşturur (proliferatif faz).
- ✓ Östrojen, progesteron reseptör oluşumunu ve miyometriyum uyarılabilirliği artırır.
- ✓ Serviks salgısının elastisite ve miktarı artar.
- ✓ Memede stromal doku gelişmeye başlar.
- ✓ FSH ve LH, E₂ negatif feedback etkisi ile baskılanır.

İLGİLİ NOTLAR

Progesteron ve inhibin A düzeyinin siklusun ilk 14 gününde bazal düzeyde olduğu illustrasyonda gösterilmektedir.

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

Santral puberte prekoks nedeni olan en sık intrakranial tümör: Hamartom

En sık GnRH bağımsız (Pseudo, Periferik) puberte prekoks nedeni: Over kist veya tümörleri (En sık granuloza hücreli)

TIPIK VAKA

GnRH bağımsız puberte prekoks bulguları, kemikte polyostatik fibröz displazi ve ciltte cafe-au-lait lekeleri varlığında en olası tanı;

McCune Albright Sendromu

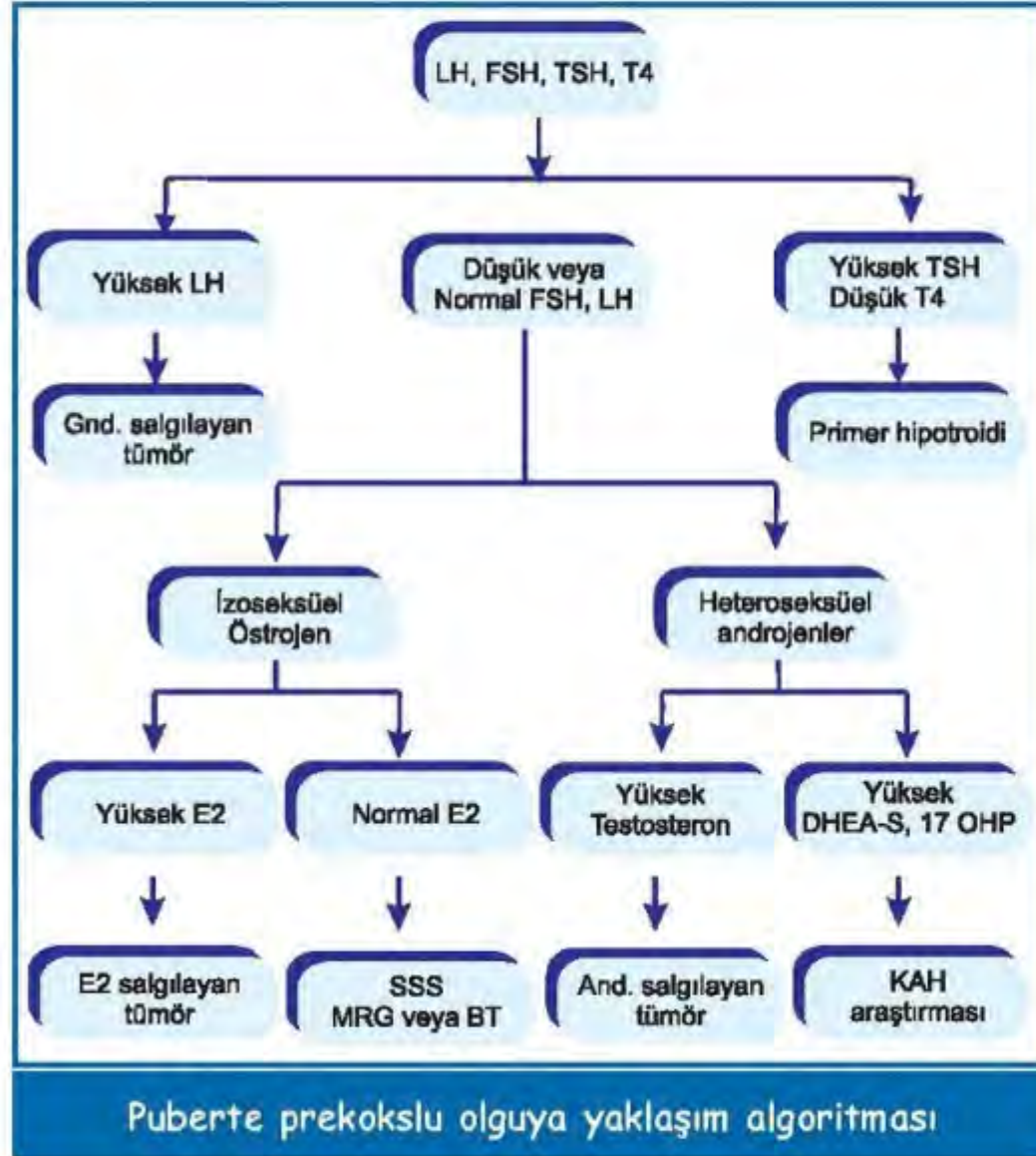
PUBERTE PREKOKSUN AYIRICI TANISI

Puberte prekoksun araştırılmasında ilk yapılması gereken: FSH ve LH

Puberte prekoksun araştırılmasında mutlaka ekarte edilmesi gereken: Hipotiroidi

Tüm puberte prekoks tanısı alan olgularda yapılması gereken: Kemik yaşı

Kemik yaşında gerilikle birlikte olan puberte prekoksun tek nedeni: Primer hipotiroidi



PUBERTE PREKOKSTA TEDAVİ

Amaçlar;

- ✓ İntrakranial hastalıkların tanısı ve tedavisi
- ✓ Normal pubertal yaşa kadar gelişimi durdurmak
- ✓ Boy kısalığına engel olmak
- ✓ Etiyolojiye yönelik destek tedavisi yapmak

İdiopatik olgularda puberteye kadar gelişimin durdurulması için GnRH analogları kullanılır. Puberte yaşına gelindiğinde tedavi kesilir.

McCune Albright Sendromunun tedavisinde saf östrojen reseptör antagonisti olan Fulvestrant umut verici!

Periferik puberte prekokssta tedavide yeri olmayan:

GnRH agonisti

PUBERTE TARDA

- ✓ 13 yaşında sekonder seks karakterlerinin oluşmaması
- ✓ 15 yaşında menarşın olmaması
- ✓ Pubertal gelişimin başlamasından itibaren 5 yıl geçmesine rağmen menarşın olmaması

Puberte tardanın en sık sebebi: Konstitüsyonel gecikme

Puberte tarda'nın tanısı ve tedavisi primer amenore gibi ele alınır.

Sekonder seks karakterleri gelişmemiş olan puberte tardalı olgularda FSH ve prolaktin düzeyine bakılmalı. Bu hastalarda ayrıca kemik yaşı da değerlendirilmeli.

FSH yüksekliği olan puberte tardalı olgularda karyotip analizi yapılmalı.

Heteroseksüel Puberte: Normal puberte zamanında karşıt seks karakterlerinin gelişmesi

En sık nedeni: Polikistik over sendromu

Heteroseksüel puberte prekoksun en sık nedeni: Konjenital adrenal hiperplazi

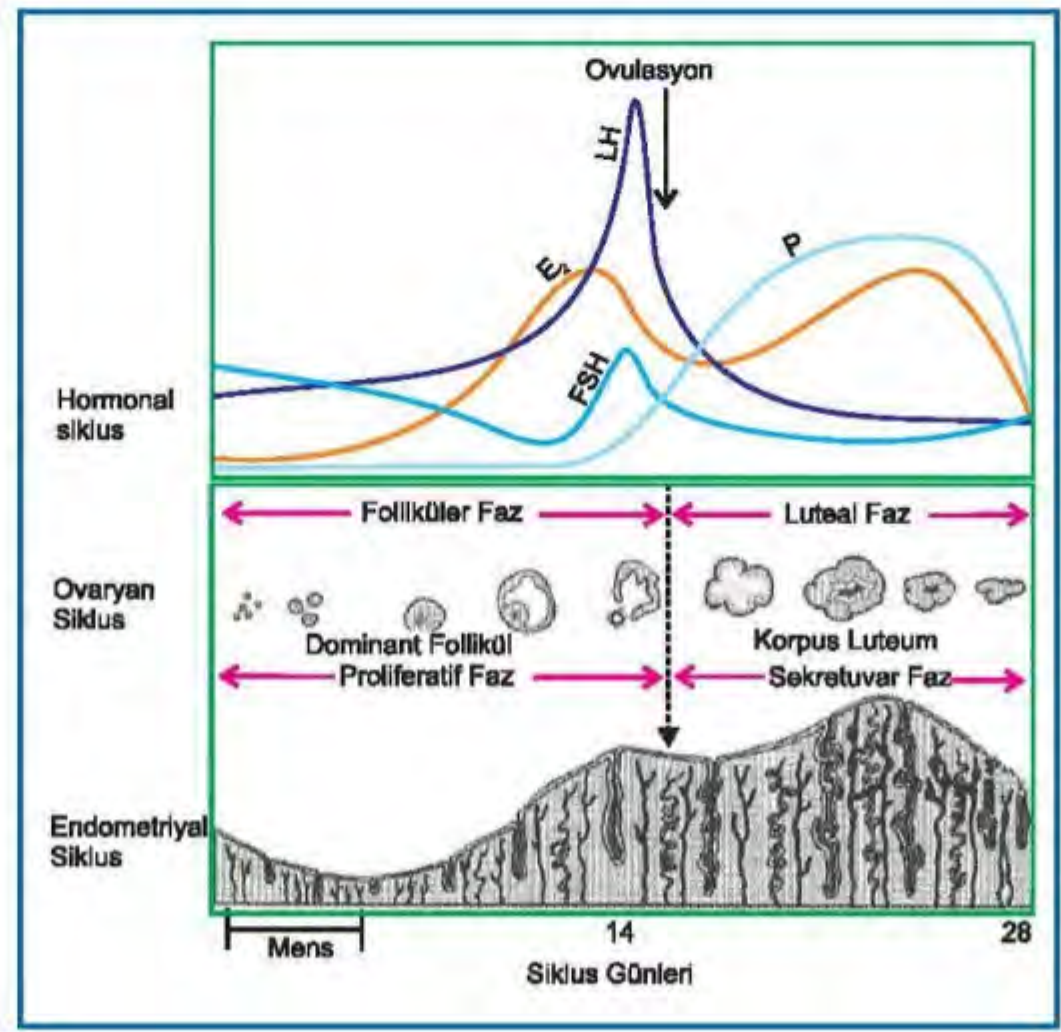
Asenkronize Pubertal Gelişim: Pubertal gelişimin normal sırasını takip etmemesi durumu

Örnek; Testiküler feminizasyon

MENSTRUEL SIKLUS ve

Temel Bilimler 24. soru
Kadın Doğum Speetüs Notu 1.
Fasikül Sayfa 012

MENSTRUEL SIKLUS

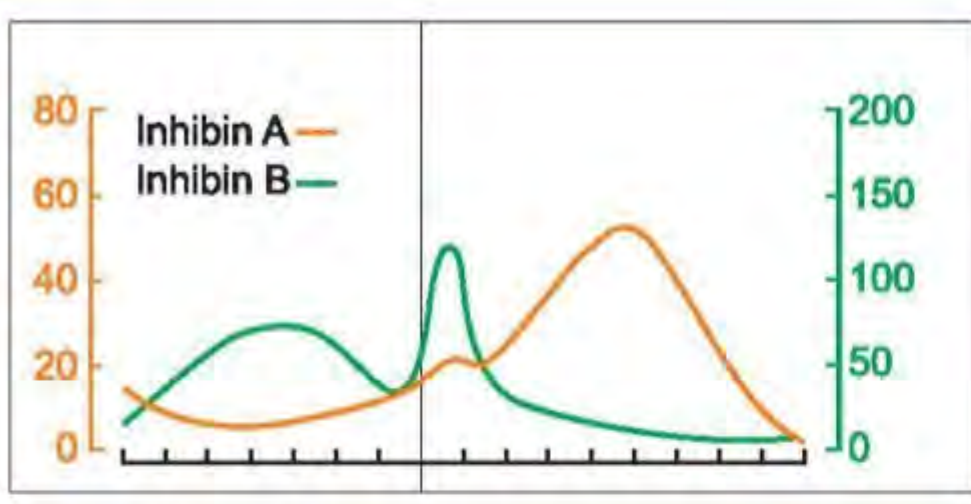


Orijinal Soru: Temel Bilimler 24

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 Speetüs Notu 1.
Fasikül Sayfa 013

Foliküler gelişim basamakları;

- Primordial follikül
 - ✓ Latent primordial follikül
 - ✓ Aktif primordial follikül (Tek katlı primer follikül)
- Preantral follikül (Çok katlı primer follikül)
- Antral follikül (Sekonder follikül)
- Preovulatuvar follikül (Graaf follikülü)

Doğumda over korteksinde bulunan follikül:

Primordial follikül

Primordial follikül içerisinde bulunan gamet:

Primer oosit (1. mayozun profazının diptoten evresinde duraklamış)

Gonadotropinlerden bağımsız olan follikül:

Primordial follikül

Preantral follikülün yapısı:

- ✓ Çok katlı granuloza hücreleri
- ✓ Teka hücreleri
- ✓ Zona Pellucida; İlk preantral follikülde ortaya çıkar.
- ✓ Granuloza hücrelerinde FSH reseptörü; İlk preantral follikülde ortaya çıkar.

Preantral folliküllerdeki granuloza hücrelerinde önemli miktarda östrojen yapılır. Artan östrojenin etkisiyle folliküllerdeki FSH reseptör düzeyi artar. **Östrojenler bu aşamadan sonra FSH ile sinerjik olarak folliküler gelişimi stimüle ederler.**

Antral follikülün (Sekonder follikül) yapısı:

- ✓ Antrum (Kavite)
- ✓ Follikül sıvısı
- ✓ Çok katlı granuloza
- ✓ Teka interna
- ✓ Teka eksterna

Dominant follikülün seçildiği evre: Antral follikül aşamasında (Siklusun 5-7.günleri arasında)

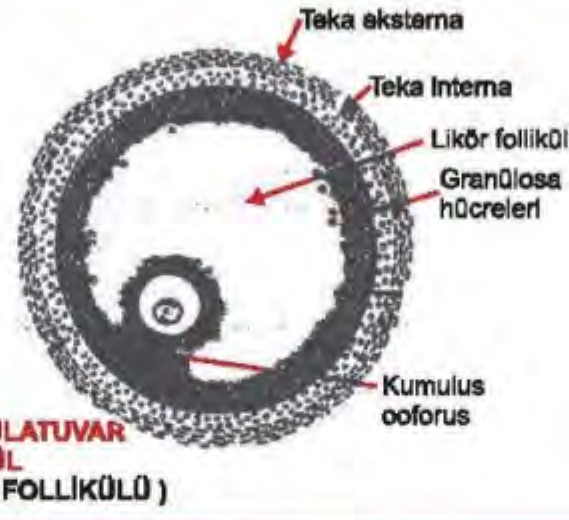
Dominant follikülü diğer folliküllerden ayıran iki önemli özellik:

- ✓ Daha fazla FSH reseptörü içermesi
- ✓ Aromataz kapasitesinin daha yüksek olması

FLASH
BACK

Antimüllerian hormon (AMH)

- ✓ Transforme edici büyüme faktörü-beta ailesine ait granuloza hücrelerinden salınan bir glikoproteindir.
- ✓ AMH salınımı primordial folliküllerde çok az olurken, preantral ve küçük antral folliküllerde oldukça yüksek seviyelere ulaşır.
- ✓ **Salgılanması gonadotropik hormonlardan bağımsızdır.**
- ✓ **Over rezervinin belirlenmesinde** kullanılır.



Foliküllerde oositi çevreleyen yapılar sırasıyla;

Zona pellusida, Granuloza ve Teka interna

Preovulatuvar follikülün son matürasyonu: Ovulasyona 2-3 gün kala ortamda yükselmeye başlayan **FSH ve LH** sağlar.

Midsiklus LH pikinin ovulasyon üzerine etkileri:

- Granuloza hücrelerinin luteinizasyonu ve progesteron sentezi; Kollajenaz aktivasyonu
- Ovulasyon için gerekli prostaglandinlerin sentezi
- Oositte 1. mayozun tamamlanması (Sekonder oosit)

Ovulasyon zamanı:

- LH artışının başladığı andan 34 - 36 saat sonra
- LH pik yaptığı andan 10 - 12 saat sonra

FLASH
BACK

Ovulasyonun göstergeleri:

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

2-Luteal Faz

Luteal fazda overden salgılanan seks steroidlerinin ve inhibin A'nın majör kaynağı: Korpus luteum

Korpus luteumun oluşumunda görevi olan: LH etkisi ve VEGF

Menstrüel siklusta progesteron salgısının en fazla olduğu dönem: Midluteal Dönem (Siklusun 21. günü); implantasyona denk gelen gün

Luteal fazdan folliküler faza geçiş: Korpus luteumun regrese olmasına bağlı östrojen, progesteron ve inhibin A azalır. Böylelikle FSH ve LH inhibisyonundan kurtulur.

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

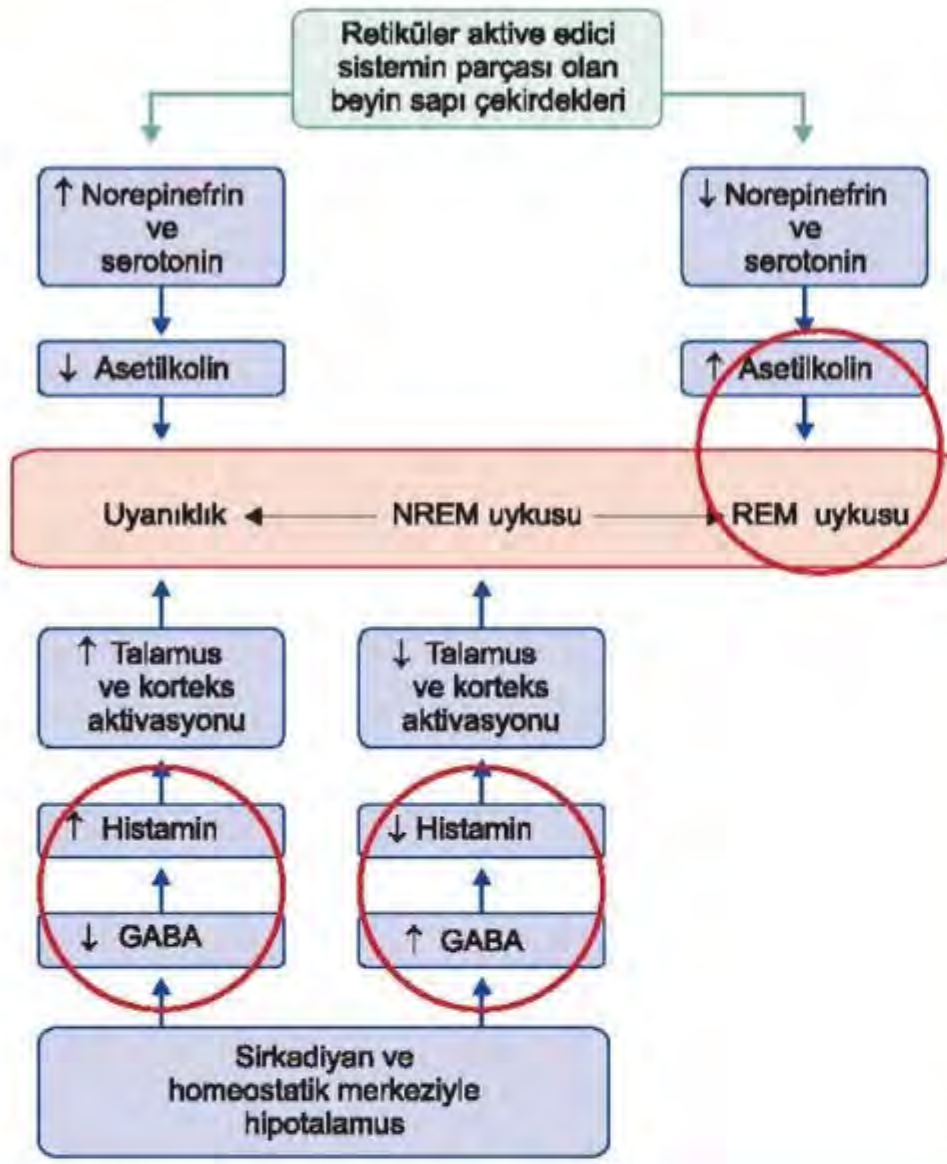
SpeeTUS Notu

SpeeTUS Notu

İLGİLİ NOTLAR

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

Uykunun Nörotransmitterleri



Uykunun Transmitterleri

- Beyin sapında (Pons'ta): ACh artışı ⇒ REM
- Beyin sapında NE ve Serotonin azalması ⇒ REM
- Talamus ve Kortekste GABA azalması ve Histamin artışı ⇒ Uyanıklık
- Talamus ve Kortekste GABA artışı ve Histamin azalması ⇒ nonREM

AĞRI FİZYOLOJİSİ

AĞRI TİPLERİ VE NİTELİKLERİ

- Ağrı reseptörleri → Serbest sinir uçları (Nosiseptör)
- Ağrı reseptörleri → Adapte olmazlar
- Sıcağa duyarlı rsp uyarılması için eşik değer 30 °C 15 °C altı ve 45 °C üstü AĞRI OLUŞTURUR
- Hızlı ağrı → Mekanik, Termal
- Yavaş ağrı → Mekanik, Termal, Kimyasal
- Doku zedelenmesi → Kimyasal uyarılar
- Yavaş, ızdırap veren ağrı

Kimyasal ağrı oluşturan maddeler:

- * Bradikinin
- * Potasyum
- * Serotonin
- * Asetilkolin
- * Histamin
- * Asitler ve Proteolitik enzimler
- En güçlü olanı → Bradikinin

Ağrı lifleri arka kökten omuriliğe girer → karşı taraf spinotalamik yolla talamusa ulaşırlar.

Nosiseptörlerden ağrılı uyarıyı omuriliğe getiren lifler → A-delta ve C lifleridir.

Periferik ve viseral ağrı liflerinin medulla spinalisin aynı segmentinde buluşması yansıyan ağrıya neden olur.

Temel Bilimler 25. soru
Fizyoloji, Histoloji, Emriyoloji Speetus
Notu 1. Fasikül Sayfa 088

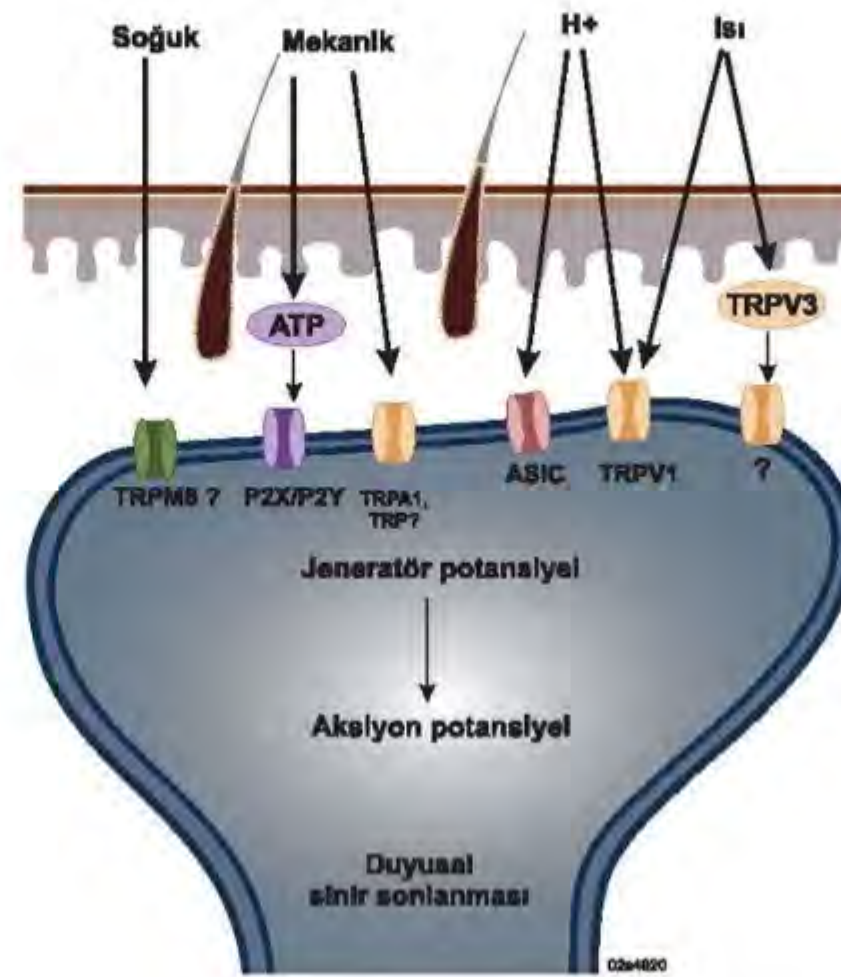
- A-delta lifleri myelinli olup, hızlı (epikritik), keskin, lokalize edilebilen ağrıyı iletir.
- C lifleri myelinsiz olup, yavaş ağrıyı iletirler.
- C liflerinin etkinleşmesiyle glutamat ve P maddesi birlikte salınır (Substance P akson refleksinde de görevli).
- Visseral, künt, yoğun, yaygın, huzursuzluk veren ve lokalize edilemeyen ağrıdır.
- Paleospinotalamik yolla beyne iletilirler.

Nosiseptif sinir sonlanmalarında bulunan duyarlı reseptörler

Rahatsız edici potansiyeli olan kimyasal, termal ve mekanik uyarılara duyarlıdır.
✓ Reseptörlerin çoğu geçici reseptör potansiyeli (TRP) kanalları denen seçici olmayan katyon kanallarıdır.

Rsp	Özelligi
TRPV 1 (V=Valinoid)	Yüksek ısı (>43 derece), asitler ve kapsaisine duyarlıdır.
TRPA 1 (A=Ankirin)	Rahatsız edici mekanik, soğuk, kimyasal uyarılara duyarlıdır
ASIC (Aside duyarlı iyon kanal)	pH değişiklikleri ile aktifleşir, asitle oluşturulan ağrıya aracılık ederler.
ATP P2X ve P2Y	Pürinerjik reseptörlerdir Nosiseptif mekanik uyarılarla etkinleşirler.

DERİNİN NOSİDEPTİF SINIR SONLANMALARINDAKİ RESEPTÖRLER



NGF

Doku zedelenmesi sonucu salınır

TrkA yı uyarır ve ağrı oluşmasında görevli.

Nav1.8 etkinliğini artırır. (lidokain Nav1.8 kanalı bloklar)

Masajla ağrının azalması

- Presinaptik inhibisyon - Kapı kontrol mekanizma
- A-Beta lifleri
- Masaj, akupunktur ve elektrik tedavisi
- Inhibitor transmitter madde → GABA

Orijinal Soru: Temel Bilimler 26

26. Kafa travması geçiren bir hastada sağ gözün direkt ve indirekt ışık refleksi alınamıyor, sol gözün direkt ve indirekt ışık refleksi normal bulunuyor.

Bu hastadaki en olası hasar yeri aşağıdakilerden hangisidir?

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

Doğru Cevap:C

SpeeTUS Notu

SpeeTUS Notu

İLGİLİ NOTLAR

N. OCULOMOTORIUS (III)

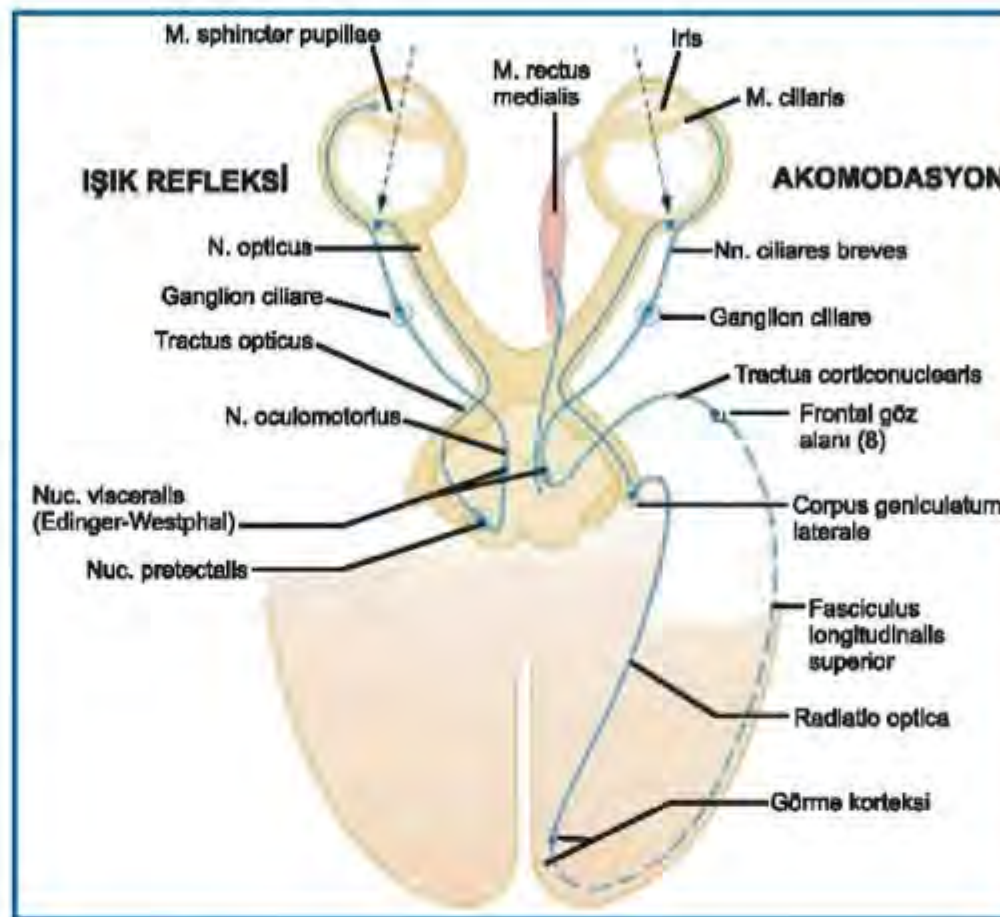
- Fossa interpeduncularis ve sulcus pontocruralis'ten beyin sapını terk eder.
- A. cerebri post. ile a. sup. cerebelli arasında geçer.**
- Sinus cavernosus'un dış duvarında.**
- FOS ve Zinn halkası'ndan > orbita.

Nuc. nervi oculomotorii (GSE)

- Colliculus superior seviyesinde.
- M. rectus lateralis ve m. obliquus superior hariç, ekstraoküler göz kaslarını ve m. **levator palpebra superioris'i** uyarır.
- Bu kaslar aracılığıyla **göz; yukarı ve içe bakar.**

Nuc. accessorius nervi oculomotorii (GVE)

- Nuc. visceralis, nuc. autonomicus, **Edinger-Westphal.**
- Colliculus superior seviyesinde.
- > g. ciliare (m. rectus lateralis'in medialinde) > nn. ciliares breves > m. ciliaris (lens'i kalınlaştırarak akomodasyonu sağlar) ve m. sphincter pupillae'ye (miyozis).
- N. oculomotorius;
 - R. **superior**; m. **rectus superior** ve m. **levator palpebrae superioris**
 - R. **inferior**; sinirin **diğer fonksiyonları**



Akomodasyon cevabı



FLASH BACK

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

N. TROCHLEARIS (IV) (Saf motor, GSE)

- Gözü **aşağı-dışa** baktıran m. **obliquus sup.**'u uyarır.
- Beyin sapını arka yüzünden** terkeden tek KS.
- En ince KS
- Çekirdekten çıkan liflerin çapraz yaptığı** tek KS
- Çekirdek lezyonu kontralateral** belirtiyi neden olan tek KS (çekirdek sonrası lezyonu ipsilateral).
- Sinus cavernosus'un dış duvarında.**
- FOS içinden ve **Zinn halkasının dışından** > orbita

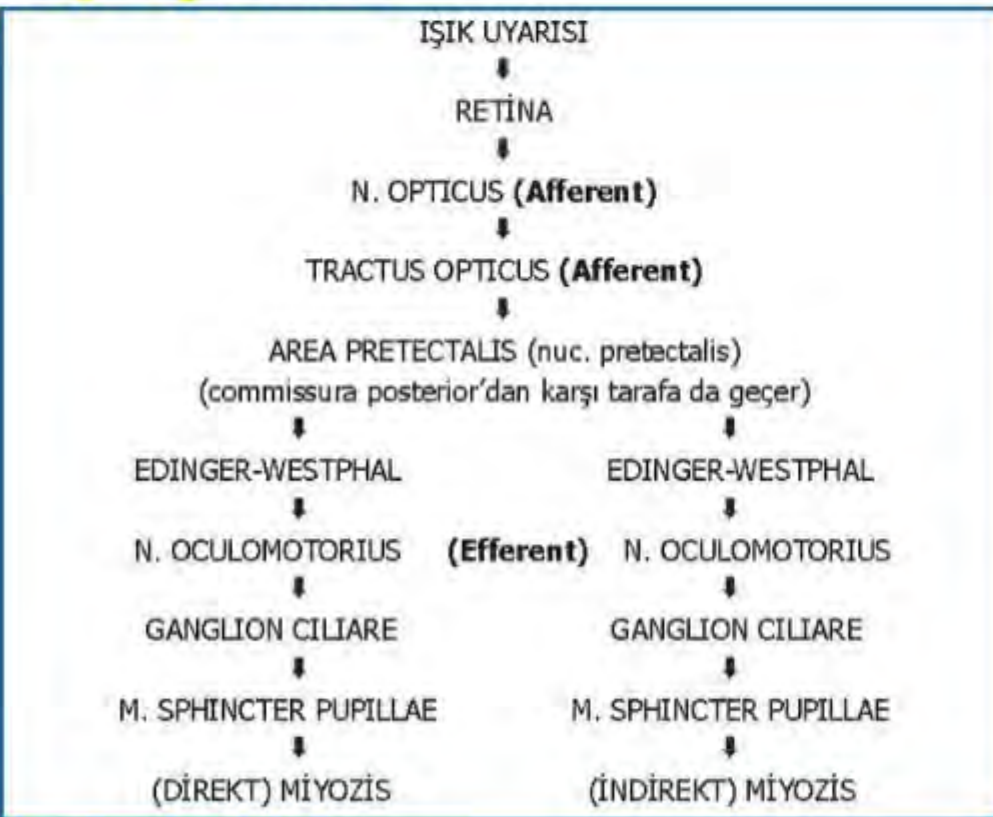
Nervus trochlearis lezyonları

- Göz **aşağıya ve dışa** bakamaz
- Hastalar merdiven inerken ve okurken **güçlük çeker**
- Vertikal diplopi** görülür.
- Bu kas kuvvetli iç rotasyon yaptırdığı için **lezyonunda göz dış rotasyonda kalır**. Hastalar bu durumu düzeltmek için, başlarını lezyonun karşı tarafına eğir. (lezyonları tortikolis ile karıştır).

Lezyonunda ipsilateral gözde:

- Gerçek pitoz (en önemli belirtisidir)
- Eksternal strabismus
- Vertikal diplopi
- Midriyazis
- Pupilla ışık refleksi kaybı ile akomodasyon bozukluğu
- III basısının ilk belirtisi; ipsilateral gözdeki ışık refleksindeki yavaşlama ve midriyazis'dir.
- En sık a. **comm. post.**'un anevrizmasından etkilenir.
- Tentoryal (unkal) herniasyonlardan en çok zarar gören sinir.

Pupilla Işık Refleksi



Temel Bilimler 26. soru
Anatomi Speetus Notu 1. Fasikül
Sayfa 097

	Okulomotor Sinir Felci		Optik Sinir Felci	
	HASTA	SAĞLAM	HASTA	SAĞLAM
DİREKT	0		0	
İNDİREKT	0			0

Orijinal Soru: Temel Bilimler 26

26. Kafa travması geçiren bir hastada sağ gözün direkt ve indirekt ışık refleksi alınamıyor, sol gözün direkt ve indirekt ışık refleksi normal bulunuyor.

Bu hastadaki en olası hasar yeri aşağıdakilerden hangisidir?

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

Doğru Cevap: C

SEREBELLAR LEZYONLAR

KRİTİK NOKTA

- Bulgular **İPSİLATERAL**'dir.
- **T-A-H-A-N + Dis...**
- **Tremor**
- **Asteni**
- **Hipotoni**
- **Ataksi**
- **Nistagmus**

Disdiadokinezi, Dissinerji
Dismetri, Disartri

Anatomik sınıflama

1. **Vermis serebelli:** Flocculonoduler lob (archioserebellum) vestibüler sistemle ilgili
 2. **Nuclei serebelli (nükleus fastigii):** Vestibüler sistemle ilgili esas serebellar çekirdektir.
- Fonksiyonları bakımından **üç** bölümde incelenir:
1. **Vestibüloserebellum:** Dengeyi sağlar
 2. **Spinocerebellum:** Hareketin yapımını ve kas tonusunu sağlar
 3. **Serebrocerebellum:** Ekstremité hareketlerinin planlanmasını sağlar

FLASH
BACK

Tremora neden olan hastalıklar

- ✓ Serebellar lezyonlarda – **Aksiyon** tremoru
- ✓ Parkinson hastalığında – **İstirahat** tremoru

SEREBRAL VEN TROMBOZU

- En sık tutulan sinüs, **süperior saggital sinüs**

TIPIK VAKA

- **Pıhtılaşma riskinin arttığı hastalık** öyküsü (Behçet, OKS kullanımı, faktör 5 leiden mutasyonu, post partum dönem)
- **KİBAS** bulguları (Baş ağrısı, bulantı kusma, papil ödem)

Tanı:

- **BT** acil koşullarda başvuru ilk tanı yöntemi (**Delta** belirtisi).
- En iyi tanı yöntemi, **manyetik rezonans venografi**

KOMA

Tanımlar

Bilinç	✓ Uyanık, iç ve dış uyaranları algılayıp uygun reaksiyonu gösterme hali
Konfüzyon	✓ Hasta uyanıktır. Bilinç bulanıktır, algılama, reaksiyon, dikkat ve konsantrasyon azalmıştır
Letarji (somnolans)	✓ Hasta uykudadır; ancak hafif (sesli) uyaranlarla kolayca uyandırılabilir
Stupor	✓ Hasta uykudadır ve ancak ağrılı uyaranlarla uyandırılabilir.
Koma	✓ Hasta dış uyaranlarla hiçbir şekilde uyandırılmaz

Pin point pupilla nedenleri

Pi-n P-Oİ-N-T



- **Pi**-lokarpin intoksikasyonu
- **P**-ons kanaması
- **O**-piad **İ**-ntoksikasyonu
- **N**-örosifiliz
- **T**-alamus kanaması

Anizokori nedenleri

Temel Bilimler 26. soru

Küçük Stajlar Speetus Notu 1. Fasikül

Sayfa 007

Pupilla Işık Refleksi

- Göze ışık tutulduğunda her iki gözün pupillasında miyozis oluşmasıdır. Işık tutulan gözde Direkt, karşı gözde İndirekt olarak miyozis oluşur. Bu refleksin afferenti n. opticus, efferenti n. oculomotorius'dur.
- Işık - N. Opticus - Chiasma opticum - Tractus opticus - Corpus Gen Laterale - Nuc. pretectalis olivaris - Edinger-Westphal nükleus - Parasempatik Presinaptik lif (n. oculomotorius içinde) - Ganglion Ciliare - Parasempatik Postsinaptik lif (nn. Ciliare breves olarak) - m. sphincter pupilla ve Miyozis
- N. oculomotorius lezyonunda hasta taraf gözde direkt ve indirekt reflex alınamaz. Sağlam taraf gözde, her iki ışık refleksi de alınır.
- N. opticus lezyonunda hasta taraf gözde sadece indirekt ışık refleksi alınır, sağlam taraf gözde ise sadece direkt ışık refleksi alınır.
- Argyll-Robertson pupilla'sında her iki gözün pupillasında da miyozis vardır. Işık refleksi alınamaz, ancak akomodasyon refleksi sağlamdır. Pretektal çekirdeklerden her iki taraf Ed. Westphal'e giden liflerde problem vardır.

Dipnot: Marcus Gunn pupil ya da afferent pupil defekti, optik sinir hastalığını gösterdiğinden önemlidir.

Marcus Gunn pupili bulmak için "sallanan fener testi" yapılır.

Komalı Hastada Solunum Tipleri

Cheyne-Stokes solunumu	Bilateral hemisfer	Başlangıçta derinliği artan sonra yüzeyleşip apnelerin başlaması
Santral nörojenik hiperventilasyon	Mezensefalon-üst pons	Birbirini izleyen derin inspiryum ve ekspiryumlar
Apnöstik solunum (Alt ponstik)	Orta-alt pons seviyesi	Her inspiryum sonrası apne
Ataksik solunum (Biot solunumu)	Bulbus (kötü prognoz)	Düzensiz solunum

Kusmall solunum: metabolik koma, diyabetik ketoasidoz koması

Orijinal Soru: Temel Bilimler 27

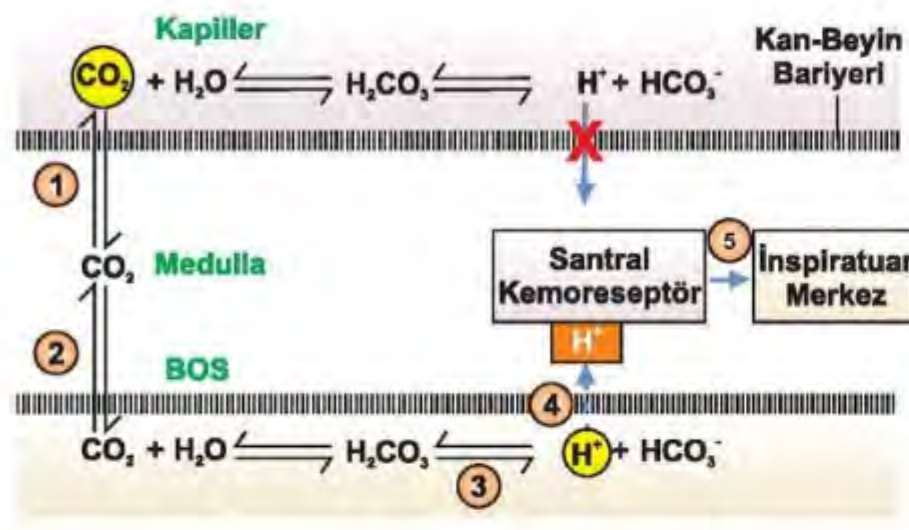
27. Aşağıdakilerden hangisinin kandaki artışı oksijen hemoglobin disosiyasyon eğrisini sola kaydırır?

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

Doğru Cevap:E

SpeeTUS Notu

SpeeTUS Notu



Santral kemoreseptörlerin hidrojene duyarlılığı

Ventilasyon

Dakikada solunum hacmi:
(Soluk hac) X Dakika soluk sayısı
500 X 12 = 6000 ml/dk

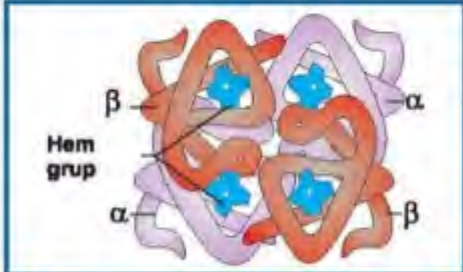
Alveoler ventilasyon:
(Soluk hac - Ölü boşluk hac) X Dakika soluk sayısı
(500-150) X 12 = 4200 ml/dk

Ventilasyonun göstergesi → Arteriyel PCO₂
Normal ventilasyon → PCO₂ = 40 mmHg
Hipoventilasyon → PCO₂ = 80 mmHg
Hiperventilasyon → PCO₂ = 20 mmHg

Gazların Difüzyonunu Etkileyen Faktörler

1. Membran kalınlığı
2. Membran yüzey alanı
3. Gazın membran içindeki difüzyon katsayısı
4. Membranın iki tarafı arasındaki gazın basınç farkı

HEMOGLOBİN VE OKSİJEN TAŞINMASI



Hemoglobinin moleküler yapısı (4 globin proteini ve her biri içerisinde protoporfirin 9 halkası)

Erişkin hemoglobinleri

HbA (alfa2-beta2) % 97
HbA2 (alfa2-delta2) % 2,5
Hb F (alfa2-gama2) < % 0,5

Hemoglobin

- Dört adet polipeptid zincir içerir.
- Allosterik modülasyon gösterir.
- Oksihemoglobin eğrisi sigmoidaldır.
- Miyoglobuline göre O₂ affinitesi düşüktür.

% 97'si → Hemoglobine bağlı (Hb satür)

% 3'ü → Kanda çözünmüş olarak

O₂ bağlanmış Hb → Oksi-hemoglobin

O₂ bağlanmamış Hb → Deoksi-hemoglobin / İndirgenmiş Hb

Fe³⁺ (ferrik) değerli Hb (Demir Fe²⁺ olmalı) → Met-hemoglobin

CO₂ bağlanmış Hb → Karbamino-hemoglobin

CO bağlanmış Hb → Karboksi-Hb

Hemoglobin A → Alfa 2 - Beta 2 globin

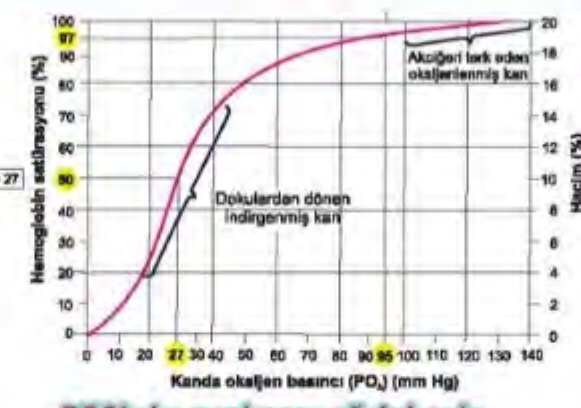
3.ay- Doğuma kadar en önemli Hb → Hb F (Alfa2 - Gama2)

Hb-O₂ eğrisi

- Allosterik Modifikasyon
- Hb-O₂ eğrisi = Sigmoidal

P50 değeri, %50 Hb doygunluğu elde etmek için gereken O₂ nin kısmi basıncıdır.

Özellikleri



P50'nin azalması eğriyi sola kaydırmaktadır.

Hb-o₂ Disosiasyon Eğrisini Etkileyen Faktörler

A) 2,3-Difosfoglisarik Asit (2,3-DPG)

- Olgun eritrositlerde → Mitokondri ve Çekirdek YOK
- Enerji ihtiyacı → Glisolitik yolla (Anaerobik)
- Yan ürün olarak → 2,3-DPG
- 2,3-DPG → Hb-O₂ Eğrisini SAĞA

B) Anemi ve Hipoksi

- Anemide 2,3-DPG artar → Eğri SAĞA kayar
- Dokulara daha fazla O₂ serbestlenir.

C) Fetal Hb

- 2,3-DPG bağlayamaz (az) → Eğri SOLA kayar
- Fetal Hb'nin O₂'ye ilgisi artar
- Fetal Hb annedeki O₂'yi alır → Bebeğe geçirir

Temel Bilimler 27. soru
Fizyoloji, Histoloji, Emriyoloji Speetus
Notu 1. Fasikül Sayfa 071

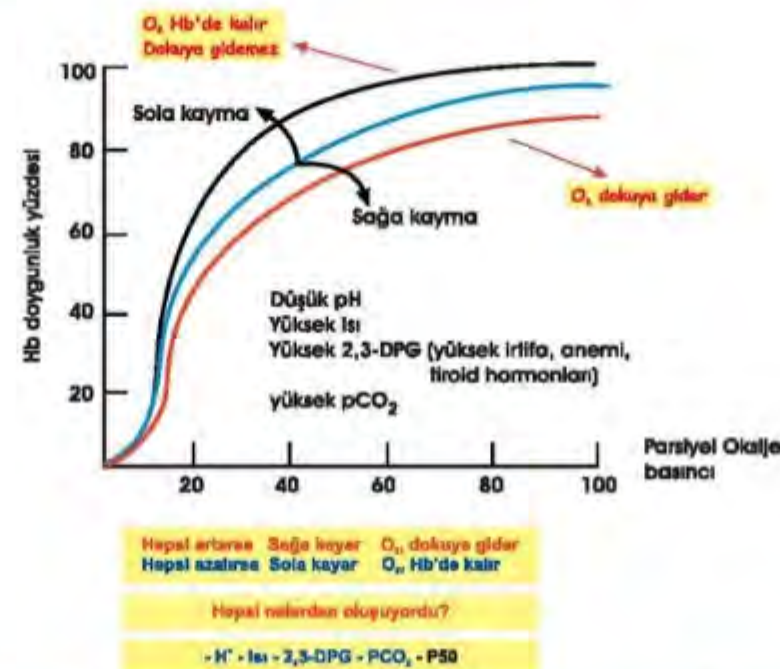
Sola kaydırıcılar

2-3 DPG azalması
Karbondioksit azalması
Hidrojen iyonu azalması (Alkaloz)
Sıcaklık azalması
Karbonmonoksit zehirlenmesi
Methemoglobinemi
HbF

Sağa kaydırıcılar

2-3 DPG artışı
Karbondioksit artışı
Hidrojen iyonu artışı (asidoz)
Sıcaklık artışı
Egzersiz
Hemoglobinopatiler (orak hücre anemisi, HbS)

Asidozda 2,3 DPG azalmaktadır.



Fetal, karboksihemoglobin ve miyoglobin oksijen disosiasyon eğrileri

İLGİLİ NOTLAR

Tablomuzda Hb F bold olarak eğriyi sola kaydırıcılar içerisinde gösterilmektedir.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 27

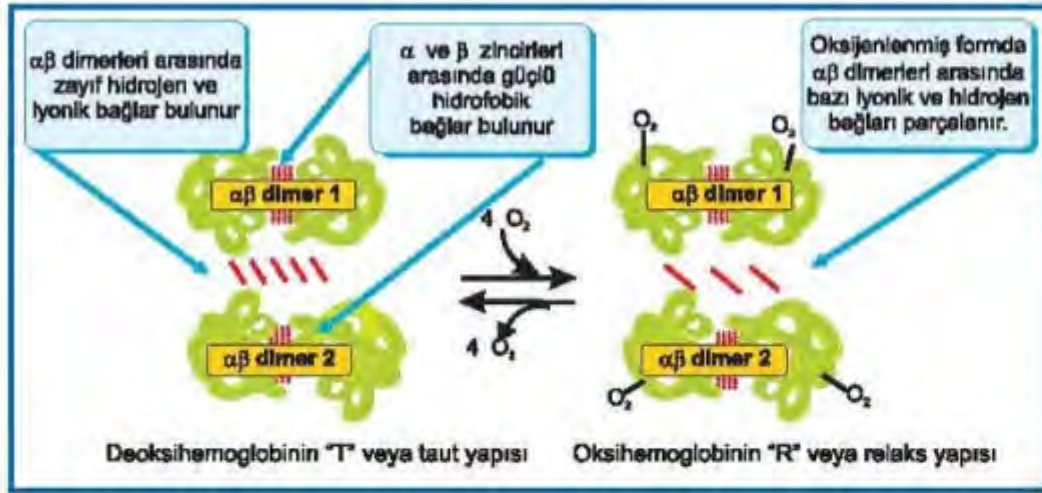
27. Aşağıdakilerden hangisinin kandaki artışı oksijen hemoglobin disosiyasyon eğrisini sola kaydırır?

- A) Hidrojen iyon (H^+) konsantrasyonu
- B) Sıcaklık
- C) CO_2 miktarı
- D) 2,3 difosfoglisarat konsantrasyonu
- E) Fetal hemoglobin konsantrasyonu

Doğru Cevap:E

Hem grafikte, hem de grafiğin altındaki metin içerisinde Hb-Oksijen disosiyasyon eğrisini sağa kaydıran etkenleri göreceksiniz. Size geriye kalan ise bunları sorunun eleyip doğru cevap olan sola kaydıranı işaretlemektir.

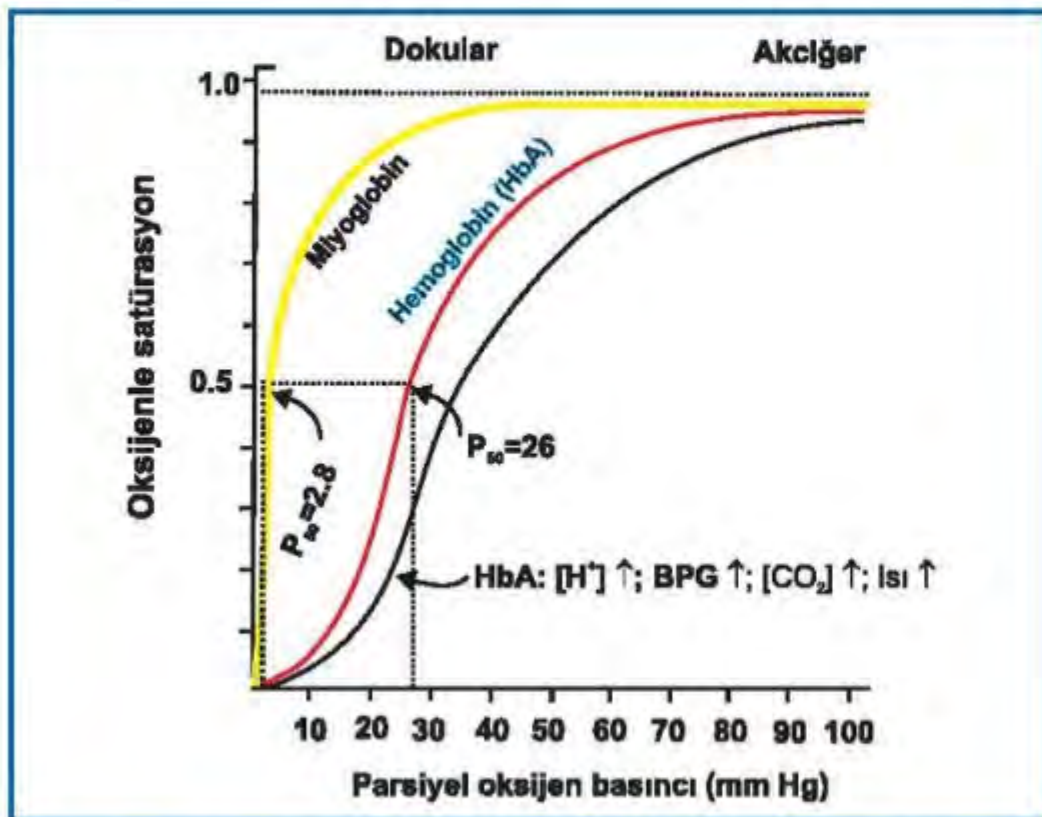
- ✓ Eritrositlerde bulunan ve **kofaktörü çinko** olan **karbonik anhidraz** enzimi **tamponlamada** görev alan **en önemli enzimdir**.
- ✓ Metabolik aktif hücrelerde üretilen **karbondioksit**, **karbonik asit/bikarbonat** **tampon sisteminin öncüsüdür**.



- ✓ İki α ve iki β zincirinden oluşan Hb'de **alfa** ve **beta** zincirleri **hidrofobik bağlarla** bir araya gelip **$\alpha\beta$ dimerlerini** oluşturur.
- ✓ **$\alpha\beta$ 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**.

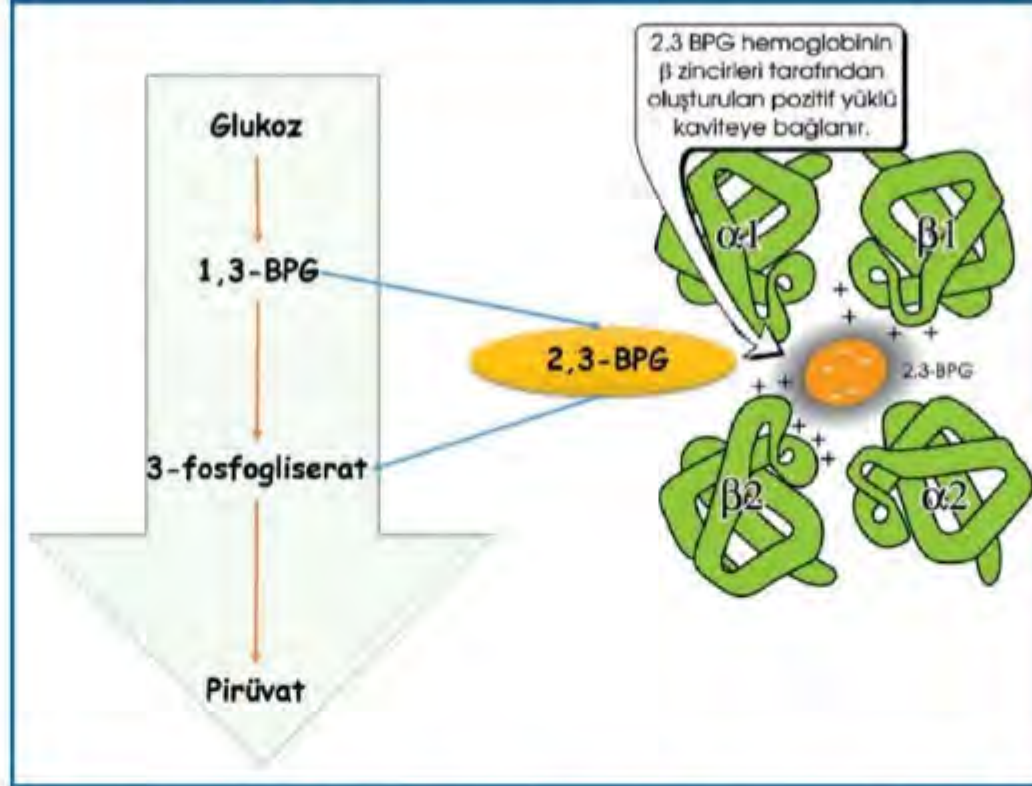
Temel Bilimler 27. soru

Biyokimya Speetus Notu 1. Fasikül
Sayfa 073



- ✓ **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 azalması da eğri sağa kayar**.
- ✓ **Eğri sağda iken Hb'nin oksijen ile saturasyonu azalmıştır, solda iken artmıştır**.

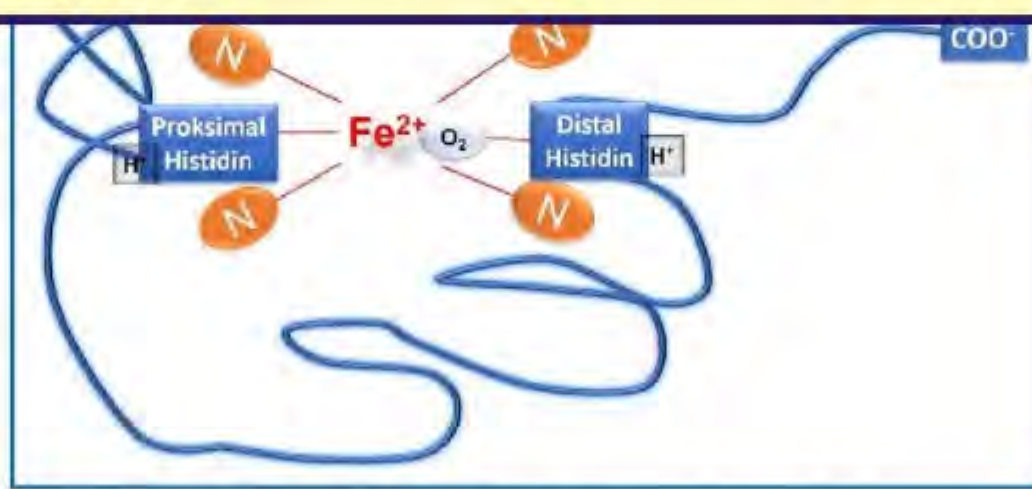


- ✓ **Anemiler, kronik hipoksemilerde, anaerobik glikoliz** artar.
- ✓ Glikolizde bir ara ürün olan **1,3 BPG $\rightarrow$ 2,3-BPG'ye dönüşür**.
- ✓ **2,3-BPG $\rightarrow$ Hb histidin, lizine** gibi bazik amino asitler ile beta globüler zincirlerdeki N-terminal **Valin'e** bağlanır.
- ✓ Eritrosit içi **2,3-BPG artışı hemoglobini taut** formda stabilize eder $\rightarrow$ **eğri sağa kayar**.
- ✓ 2,3-BPG daha sonra 3-fosfoglisarat üzerinden glikolize devam eder.
- ✓ **Eritrositlerdeki** bu döngüye **Rapaport-Lubering döngüsü** denir.

- ✓ **Isı artışı $\rightarrow$ metabolizma hızlanır $\rightarrow$ oksijene ihtiyaç artar $\rightarrow$ eğri sağa kayar**.
- ✓ **Yüksek rakımlarda $\rightarrow$ eğri sağa kayar**.

Temel Bilimler 27. soru

Biyokimya Speetus Notu 1. Fasikül
Sayfa 073



- ✓ Hem molekülündeki **demir atomu 6 tane bağ** yapar:
 - 4 tanesi **pirol halkası azotu** ile.
 - 1 tanesi **proksimal histidin**
 - 1 tanesi **distal histidin** ile.
- ✓ **Distal histidin ile demir atomu arasında** moleküler **oksijen** bağlanır.
- ✓ **Hem demirinin oksijeni tersinir** olarak bağlayabilmesi için **+2 oksidasyon düzeyinde** olması gerekir.
- ✓ **Moleküler oksijenin bağlandığı yere oksijenden daha yüksek bir affiniteyle CO ve NO** de bağlanabilir.

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

SpeeTUS Notu

SpeeTUS Notu

İLGİLİ NOTLAR

Referansımız yanlış seçenekleri eleliyor, doğru seçeneği de yorumlatarak bulmamızı sağlıyor

Ödem oluşumunda rol oynayan mekanizmalar:

1-Yüksek kan hidrostatik basıncı:

• Bozulmuş venöz dönüş

- ✓ Konjestif kalp yetmezliği
- ✓ Konstriktif perikardit
- ✓ Asit (karaciğer sirozu)
- ✓ Venöz obstrüksiyon ve kompresyon

• Arteriyoler dilatasyon

- ✓ Isı
- ✓ Nörohumoral disregülasyon (sempatik stimülasyon kaybı → VD)

2-Düşük plazma protein basıncı (Onkotik basıncın azalması):

- Nefrotik sendrom
- Karaciğer sirozu
- Malnütrisyon
- Protein kaybettiren gastroenteropati (Menetrier hastalığı)

3- Lenfatik obstrüksiyon (lenfödem):

- İnflamasyon (Elefantiyazis hastalığı)
- Neoplastik (meme kanserinde portakal kabuğu görünümü)
- Postoperatif (meme kanserinde aksillar küraj sonrası)
- Postradyasyon

4- Sodyum ve su tutulması

5- İnflamasyon → eksüda tarzında ödem

Temel Bilimler 28. soru
Patoloji Speetus Notu 1. Fasikül
Sayfa 019

Arteriye vazodilatasyon (histamin)	Bozulmuş venöz drenaj
Aktif	Pasif hiperemi
Lokal	Lokal ya da sistemik

- Sistemik pasif hiperemi (sistemik konjesyon) → kalp yetmezliğinde görülür.

KALP YETMEZLİKLERİ VE KONJESYON

Sol Kalp Yetmezliği

- Alveol boşluklarına serum ve eritrosit sızar.
- Alveoler histiyositler eritrositleri fagosit ederler → balgamda hemosiderin yüklü makrofajlar izlenir (kalp yetmezliği hücreleri).
- Ödem uzun sürerse → akciğerde interstisyel fibrozis, pulmoner hipertansiyon ve sağ kalp yetmezliği gelişir.

Sağ Kalp Yetmezliği

• Morfolojik bulguları:

- ✓ Sentrilobüler konjesyon ve sinüzoidal dilatasyon → nutmeg liver
- ✓ Santral ven çevresinde nekroz (kan akımına en uzak bölge)
- ✓ Periportal hepatositlerde yağlanma (hipoksiye bağlı)
- ✓ Sentrilobüler hemoraji ve atrofi
- ✓ Hemosiderin yüklü makrofajlar
- ✓ Kronik dönemde → perisantral fibrozis ve kardiyak siroz

HEMODİNAMİK HASTALIKLAR İLE İLGİLİ GENEL TERMİNOLOJİ

- Derideki küçük noktasal kanamalar → peteşi
- 3 mm'den büyük ya da eşitse → purpura
- Santimetreler ölçüsüne ulaşırsa → ekimoz
- Kanama doku içinde kitle yapıyorsa → hematoma

HEMOSTAZ

- Kanamayı durduran tıkaç: trombüs
- Trombüsün bileşenleri:
 - ✓ Damar duvarı
 - ✓ Trombositler
 - ✓ Koagülasyon faktörleri

NORMAL HEMOSTAZDA GELİŞEN OLAYLAR

- Vazokonstriksiyon (ilk, ani ve geçici, endotelin ile)
- Primer hemostatik tıkaç oluşumu
 - ✓ Trombositler vWF ile subendotelial kollajene yapışır (adezyon)
 - ✓ Granül salınımı olur (ADP, TXA2)
 - ✓ Agregasyon ortaya çıkar
- Sekonder hemostatik tıkaç oluşumu
 - ✓ Pıhtılaşma sisteminin aktivasyonu → fibrin oluşumu

NORMAL HEMOSTAZIN BİLEŞENLERİ

Endotel

Endotel Hücresinin Özellikleri

Antitrombotik özellikler	Trombotik özellikler
1-Antitrombotik etki - PGI₂ - NO - Adenozin difosfataz	1-Trombosit adezyonu - vWF
2-Antikoagülan etki - Heparin benzeri molekül → Antitrombin III'e bağlanır ve aktifler. Trombin, faktör IXa, Xa, XIa ve XIIa'yı inhibe eder. - Trombomodülin → trombin'e bağlanır, protein C ve protein S üzerinden faktör Va ve VIIIa'yı inhibe eder. - Doku faktör yolak inhibitörü (TFPI)	2-Koagülan etki - Doku faktörleri (faktör III) - Tromboplastin → ekstrems pıhtılaşma yolunun aktivasyonu
3-Fibrinolitik etki - t-PA	3-Antifibrinolitik etki - Plazminojen aktivatör inhibitörü

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

SpeeTUS Notu

SpeeTUS Notu

Tablo 2-10. Glikojen depo hastalıkları

Tip 0 - Aglikojenez	Eksik enzim: Glikojen sentaz Etkilenen doku: Karaciğer Temel bulgular: Yemek sonrası hiperglisemi, açlıkta hipoglisemisi
Tip 1 - von Gierke	Eksik enzim: Glukoz-6-fosfataz Etkilenen doku: Karaciğer, böbrek, bağırsaklar Temel bulgular: ✓ Ciddi şekilde açlık hipoglisemisi görülür. ✓ Metabolik yakıt olarak yağların mobilize olması ile hiperlipidemi görülür. ✓ Plazmada artan lipitler çoğunlukla serbest yağ asitleridir. ✓ Karaciğerde yağlanma ve hepatomegali olurken, splenomegali olmaz. ✓ Karaciğer laktik asitten glukoz yapmadığı için hiperlaktik asidemi görülür. ✓ Heksoz monofosfat yolunun hiperaktivitesi ile birlikte pentoz fosfatların artışı sonucu gut artriti ile birlikte hiperürisemi eşlik eder. ✓ Yağların aşırı mobilizasyonu keton cisimlerinin yapımını artırır . ✓ Ayrıca laktik asit artışına bağlı olarak metabolik asidoz meydana gelebilir.
Tip 2 - Pompe	Eksik enzim: Lizozomal bir enzim olan α1-4-glikozidaz (asit maltaz) Etkilenen doku: Kalp, karaciğer, kaslar Temel bulgular: Ciddi şekilde kardiyomegalisi olan hastalar erken çocukluk döneminde kaybedilirler.
Tip 3 - Forbes (Cori)	Eksik enzim: Dal yıkıcı enzim (amilo 1-6-glikozidaz) Etkilenen doku: Karaciğer, kas, kalp ve lökositler Temel bulgular: ✓ Biriken glikojen anormal yapıdadır . ✓ Hepatomegali, değişik kas tutulumları ve açlık hipoglisemisi ile karakterizedir.
Tip 4 - Anderson	Eksik enzim: Dal yapıcı enzim olan α1,4-$\rightarrow$$\alpha$1,6 transglikozilaz (glikozil α-4:6 transferaz) Temel bulgular: ✓ Biriken glikojen anormal yapıdadır . ✓ Jüvenil tipinde ilerleyen siroz ve miyopati; geç başlayan tipinde ise kalp yetmezliği görülür.
Tip 5 - Mc Ardle	Eksik enzim: Kas fosforilazı Temel bulgular: ✓ İskelet kaslarında glikojen depolanması ✓ Egzersize karşı intolerans ✓ Yaşamın ileri dönemlerinde miyoglobininüri gözlenir.
Tip 6 - Hers	Eksik enzim: Karaciğer fosforilazı Temel bulgular: ✓ Asemptomatik hipoglisemi ve hepatomegali
Tip 7 - Tarui	Eksik enzim: Fosfofruktokinaz Etkilenen doku: İskelet kasları , eritrosit Temel bulgular: ✓ Hemoliz ✓ Egzersize karşı tolerans azalması
Tip 11 - Fanconi-Bickel Sendromu	✓ GLUT-2 defekti sonucu ortaya çıkar. ✓ Karaciğer ve böbrekte glikojen birikir. ✓ Glukozüri, rickets ve büyüme-gelişme geriliği görülür.

FLASH BACK

Hem glikojenolizi hem de TCA döngüsünü hızlandıran element... **Kalsiyum**

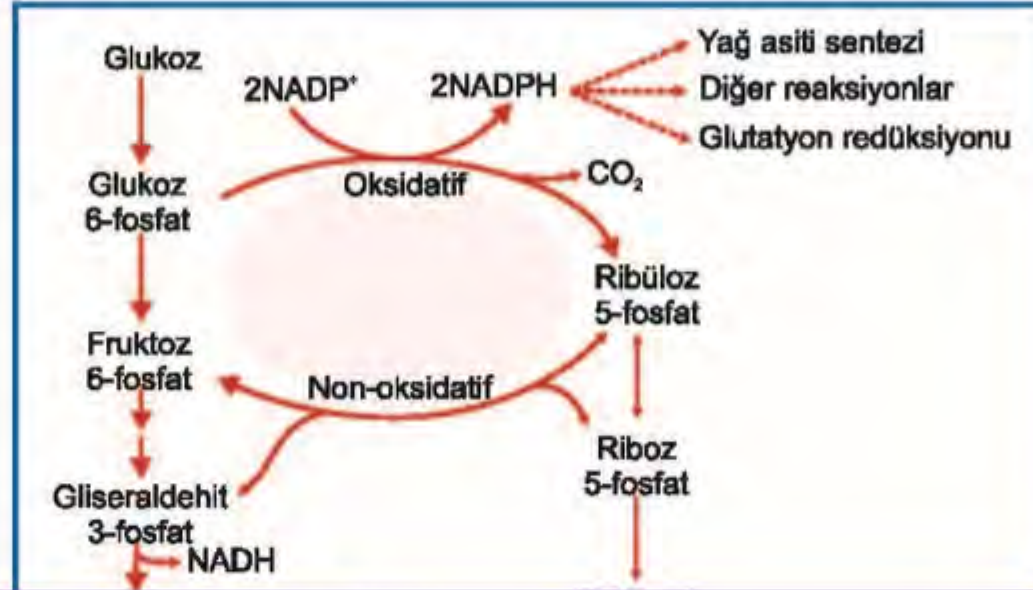
FLASH BACK

Anormal yapıda glikojen birikimi ile seyreden hastalıklar...

- **Tip 3- Forbes (Cori)**
- **Tip 4- Anderson**

HEKSOZ MONOFOSFAT YOLU (PENTOZ FOSFAT YOLU, FOSFOGLUKONOLAKTON YOLU)

- ✓ **Sitozolde** gerçekleşir.
- ✓ **Glukoz-6-fosfat dehidrojenaz (G6PDH)** düzenleyici enzimdir.
- ✓ **NADPH**, enzimin potent **kompetitif inhibitörüdür**.
- ✓ NADPH ihtiyacı arttıkça veya **NADP⁺ fazlalığında** G6PDH enziminin hızı artar.
- ✓ **İnsülin** de G6PDH enzimini **aktive** eder.
- ✓ Döngüde direkt olarak hiç **ATP tüketilmez ve üretilmez**.
- ✓ Bu yol **oksidatif (irreversibl)** ve bunu bir seri **oksidatif olmayan bölüm (reversibl)** şeker-fosfat dönüşümleri izler.



Temel Bilimler 29. soru

Biyokimya Speetus Notu 1. Fasikül
Sayfa 025

Pentoz fosfat yolunun üç amacı vardır:

- 1- **NADPH** üretmek.
- 2- Nükleotit sentezi için **riboz fosfatlar** üretilir.
- 3- **Üç** ila **yedi karbonlu** şekerlerin birbirine dönüşümünü ve **glikolize bağlantısını** sağlar.

Pentoz fosfat yolunun oksidatif evresi, **karaciğer, yağ doku, adrenal korteks, tiroit, eritrositler, gonadlar ve süt veren meme bezinde** aktiftir.

İLGİLİ NOTLAR

Pentoz fosfat yolunun üç amacından birisinin NADPH üretmek olduğu bilgisini burada paylaştık.

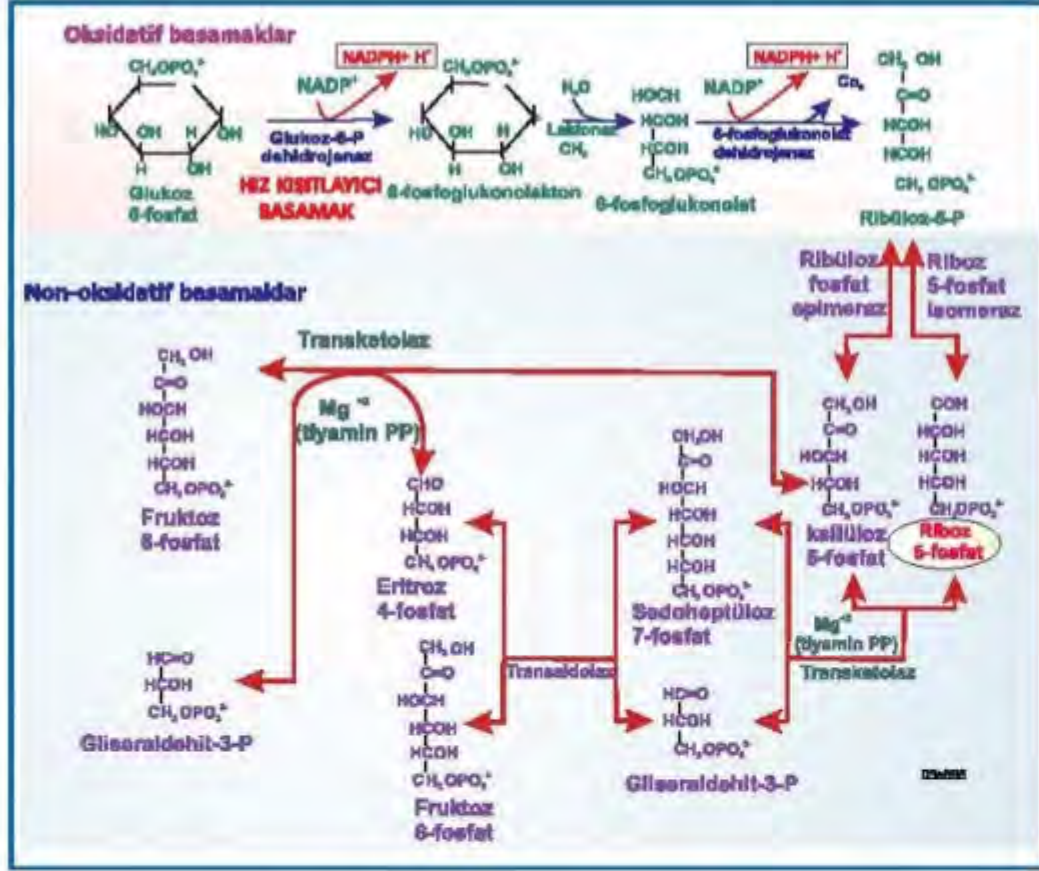
Orijinal Soru: Temel Bilimler 29

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

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



OKSİDATİF REAKSİYONLAR

- ✓ Kontrol basamağını katalizleyen enzim **glukoz 6-fosfat dehidrogenaz** (G6PDH)'dir.
- ✓ G6PDH, glukoz 6-fosfatı **irreversible** bir şekilde 6-fosfoglukonolaktone okside ederken **NADPH** sentezlenir.
- ✓ **6-fosfoglukonolat dehidrogenaz** ile katalizlenen bir reaksiyonla, 6-fosfoglukonolat **oksidatif dekarboksilasyona** uğrar.
- ✓ **İrreversible** olan bu reaksiyon ile **ribuloz-5-fosfat**, CO_2 ve ikinci bir **NADPH** molekülü sentezlenir.
- ✓ Glukoz-6-fosfatın 1. karbonundaki karbon CO_2 'nin yapısında açığa çıkar.
- ✓ Oksidatif evrenin son ürünü **ribuloz-5-fosfattır**.

OKSİDATİF OLMAYAN REAKSİYONLAR

- ✓ Üç, dört, beş ve yedi karbonlu şekerlerin birbirine dönüşümünü sağlar.
- ✓ Oksidatif evrede üretilen **ribuloz-5-fosfattan**, nükleotit sentezi için gerekli olan **riboz-5-fosfat** veya glikolizin ara ürünleri olan **fruktoz-6-fosfat** ve **gliseraldehit-3-fosfat** sentezlenir.
- ✓ Bu evrede görevli enzimler, **transaldolaz** ve **transketolaz**'dır.

- ✓ Transketolaz iki karbonlu, transaldolaz da üç karbonlu birimlerin transferini katalizler.
- ✓ Transketolazın koenzimi **tiyamin pirofosfattır**.

- ✓ Nükleotit ve nükleik asitlere ihtiyaç artarsa, oksidatif reaksiyonlar olmaksızın fruktoz 6-fosfattan non-oksidatif reaksiyonlar ile riboz-5-fosfat sentezi sağlanır.



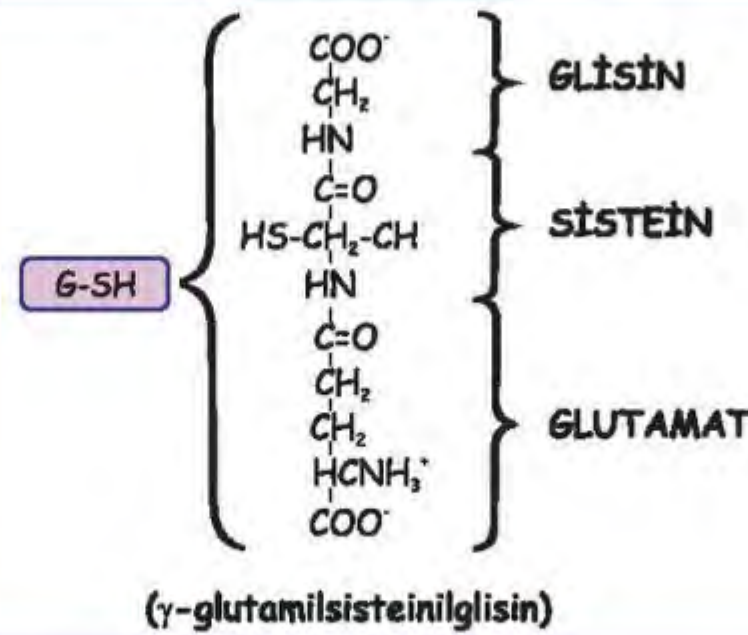
Temel Bilimler 29. soru
Biyokimya Speetus Notu 1. Fasikül
Sayfa 026

✓ NADPH yağ asidi ve steroid biyosentezinde kullanılır.

Hidrojen peroksidin indirgenmesi:



- ✓ Hidrojen peroksiti **glutasyon peroksidaz** detoksifiye ederken **redükte glutatyon** ihtiyaç duyar.
- ✓ Bu esnada redükte glutatyon okside olur.
- ✓ **Okside glutatyonu** tekrar **redükte glutatyon**a dönüştürmek için **glutasyon redüktaz** enzimi indirgeyici güç vericisi **NADPH**'a ihtiyaç duyar.
- ✓ **NADPH**, H_2O_2 'in indirgenmesinde indirekt elektron kaynağı olarak rol alır ve **antioksidan savunmaya** katkıda bulunur.



- ✓ Glutasyon **psödopeptid** örneğidir.
- ✓ Glutasyonun diğer adı olan **γ -glutamil sisteinil glisin**, yapısında bulunan amino asitler olan **glutamat**, **sistein** ve **glisini** ifade eder.

Glutasyonun 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

Pentoz fosfat yolunda üretilen NADPH'ların antioksidan savunmaya katkıda bulunduğunu da buradan kendimize mal edeceğiz.

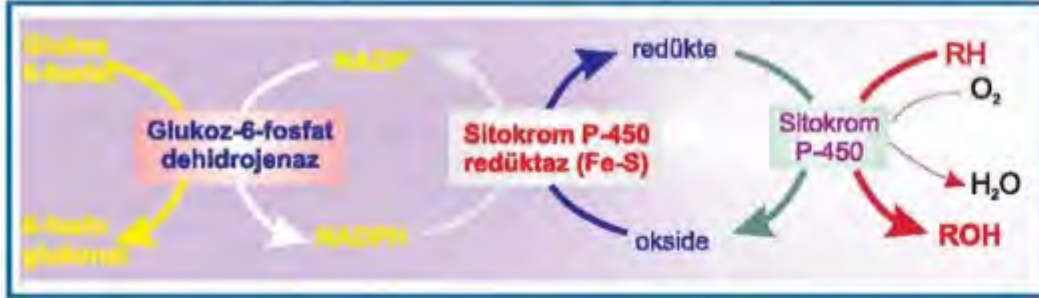
Orijinal Soru: Temel Bilimler 29

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

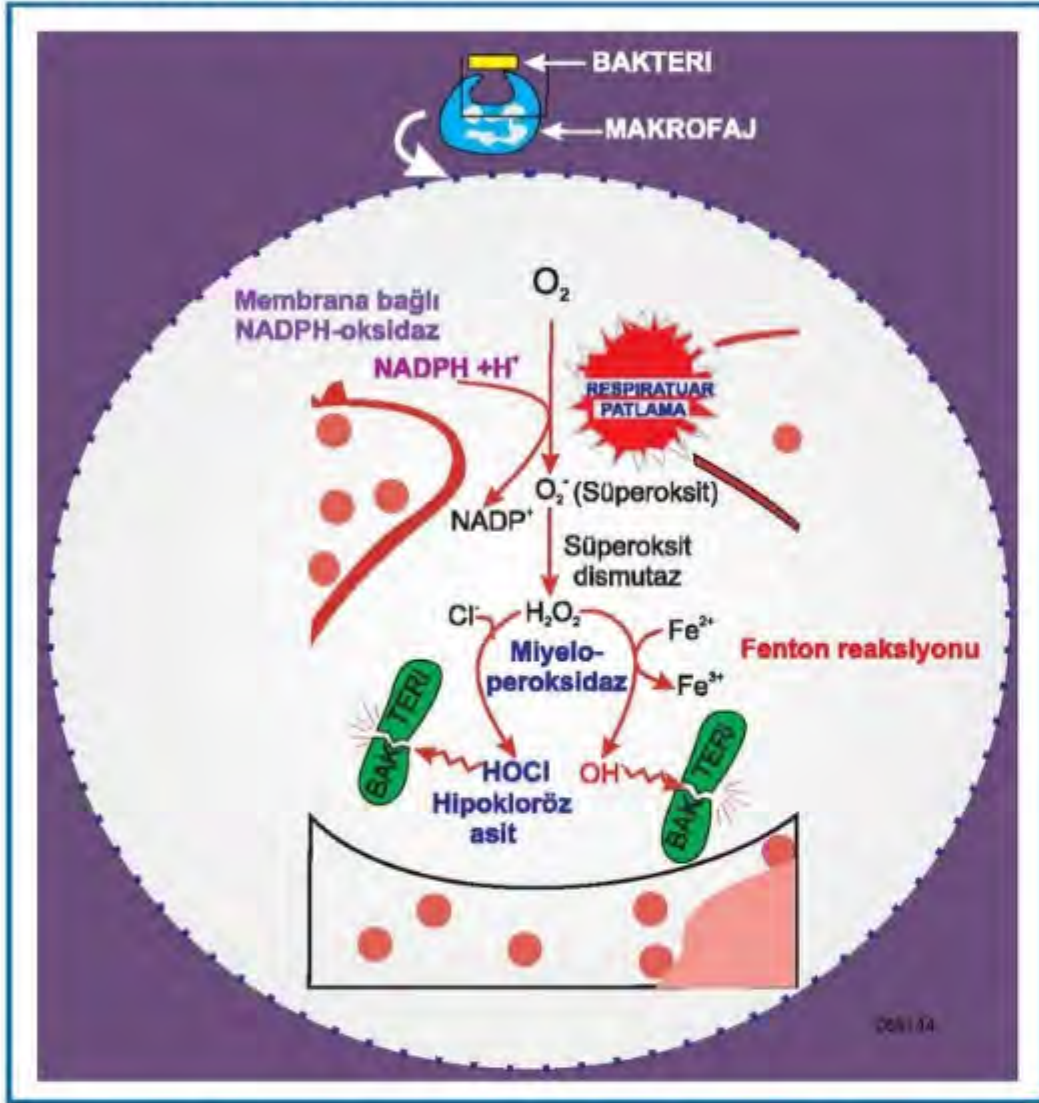
Doğru Cevap:A

Sitokrom P-450:



✓ Bu enzim **steroidler, alkoller, bazı ilaçların böbrek yoluyla atılabilir hale getirilip detoksifiye** edilmelerinde görev yapar.

Lökositler ile fagositoz:



- ✓ Makrofaj bakteriyi fagositte ettiğinde **membrana bağlı NADPH oksidaz** enzim sistemini uyarılır. Burada NADPH kullanılır.
- ✓ Bu enzim sisteminin uyarılması sonucunda **O₂⁻ (süperoksit) radikali** meydana gelir.
- ✓ Bu esnada O₂ tüketiminde aşırı bir artış görüldüğü için bu olaya "**Respiratuar Burst**" denilir.
- ✓ Süperoksit radikali **süperoksit dismutaz** ile veya spontan olarak **hidrojen peroksit** dönüşür.
- ✓ **Hidrojen peroksit klorür** varlığında **myeloperoksidaz** ile **hipokloröz asite (HOCl)** dönüşür.
- ✓ Hidrojen peroksit demir varlığında **bilinen en tehlikeli radikal olan hidroksil radikali**ne dönüşür.



Membrana bağlı NADPH oksidaz enzimin doğuştan eksikliğinde persistan kronik piyojen infeksiyonlar ile karakterize bir hastalık olan **kronik granüloamatöz** hastalığa neden olur.

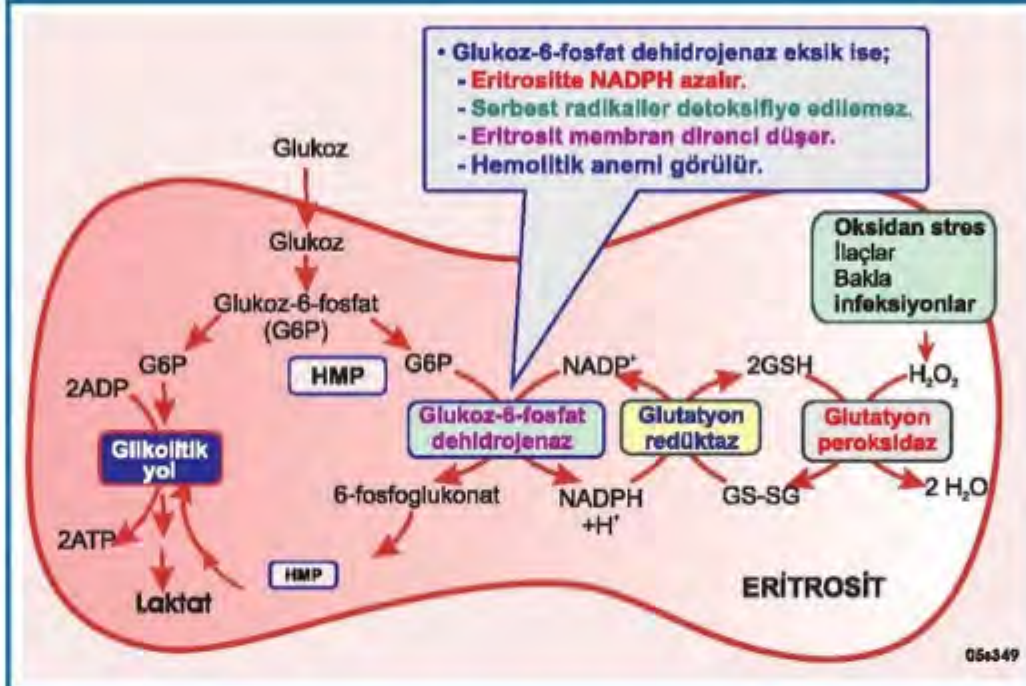


Glukoz 6-fosfat dehidrojenaz eksikliği

- **Hemolitik anemi** ile karakterize doğumsal bir hastalıktır.
- İnsanlarda **en sık görülen enzim anomalisidir**.
- **X'e bağlı** kalıtıldığı için erkekleri tutar.
- **Enfeksiyonlar hemolitik için en sık nedendir.**

Temel Bilimler 29. soru

Biyokimya Speetus Notu 1. Fasikül
Sayfa 027



Şekil 2-15. Eritrosit membran direnci ve NADPH ilişkisi

GLİKOZAMİNOGLİKANLAR

GENEL BİLGİLER

- ✓ Uzun, çoğunlukla **negatif yüklü** lineer tekrarlayan disakkarit birimlerinden (**asit şeker- amino şeker**) oluşan **heteropolisakkarit** zincirleridir.
- ✓ **Amino şekerler**, **D-glukozamin** veya **D-galaktozamin**dir.
- ✓ **Asidik şeker (üronik asit)** **D-glukuronik asit** veya C-5 epimeri olan **L-iduronik asittir**.
- ✓ **Üronik asit** ve **sülfat grupları** nedeniyle glikozaminoglikanlar **negatif yüklüdür**. Bu sayede su tutar.
- ✓ **Sülfat** birimlerinin kaynağı, aktif kükürt birimleri olan **fosfoadenozil fosfosülfattır (PAPS)**.

İçerdikleri glikozit bağ tipi ve sülfat birimlerine göre **6 tip glikozaminoglikan (GAG)** monomeri mevcuttur.

- **Kondroitin sülfat**: Kartilajlarda bulunur.
- **Keratan sülfat**: Üronik asit (asit şeker) içermez. Kartilajlarda bulunur.
- **Hiyalüronik asit**: Proteine kovalent bağlanmaz, Sülfat içermez.
- **Dermatan sülfat**: Deri, kalp kapakçığı ve kan damarlarında bulunur.
- **Heparin**: Sülfat bakımından en zengin, antikoagülan, lipit temizleyici, hücre içi yerleşimlidir.
- **Heparan sülfat**: Bazal membranda bulunur, lipoprotein lipazı bağlar.

Son olarak da bu şekilde eritrositlerde meydana gelen iki metabolik süreçten birisi olan pentoz fosfat yolunu göreceğiz. Hatta bu yoldaki NADPH üreten enzim eksikliğinden de oksidatif stres sonucu hemolitik anemi ortaya çıktığını öğreneceğiz.

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

BORDERLINE TÜMÖRLER

Hemanjiyoendoteliyoma

- Epiteloid tip → Erişkinlerde
- İnfanitil tip → Çocukta, karaciğere yerleşir.
- Yüksek debili kalp yetmezliğine neden olur.

Kaposi Sarkomu (KS)

- Damar endotelinden köken alır.
- AIDS'te en sık görülen tümördür. Etken HHV-8'dir.
- Yama-plak-nodül aşamaları vardır. Lezyonlar sıklıkla **mor renklidir**.
- **Morfoloji:** atipik içi hücreler, ekstrasvaze eritrositler, pembe hyalinli globüller
- **Dört formu bulunur:**
 - ✓ **Klasik KS:** Yaşlılarda, sıklıkla **alt ekstremite derisi** tutulur. İyi prognozudur.
 - ✓ **Afrika KS:** Genç erkek ve **çocuklarda** endemik olarak görülür. İç organları tutar. Kötü prognozudur.
 - ✓ **Transplantasyona eşlik eden KS:** İç organları tutar. Kötü prognozudur.
 - ✓ **AIDS'e eşlik eden (epidemik) KS:** İç organları ve gövdeyi tutar. Kötü prognozudur.

FLASH
BACK

Yama-plak-nodül aşamaları izlenen tümörler

- ✓ Kaposi sarkoma, endotelden
- ✓ Mycosis fungoides, CD4 T lenfosit

MALİGN TÜMÖRLER

Anjiyosarkom

- **Etiyoloji:** Polivinil klorid, thoratrast ve arsenik vardır.
- Meme kanseri nedeni ile radikal mastektomi olmuş kişilerde lenfödeme bağlı **lenfanjiyosarkom** → **Steward-Treves sendromu**

Hemanjiyoperisitoma

- Damar çevresindeki **perisitlerden** köken alır.
- **Hipoglisemiye** neden olabilir.

HEMATOPOETİK SİSTEM HASTALIKLARI ve PATOLOJİSİ

ERİTROSİT HASTALIKLARI

ANEMİLER

- Kan kaybına bağlı, hemolitik, eritropoezde azalmaya bağlı ortaya çıkabilirler.

Hemolitik Anemiler

Hereditör Sferositoz

- OD geçer.
- Eritrosit **membran** proteinlerinden **ankrin (en sık)** ve **spektrinin** mutasyonu sonucu, eritrositler

sferosit şekline alır ve **membran stabilitesi bozulur**. Bu nedenle tanıda **ozmotik frajilite testi** kullanılabilir.

- Sferositler dalaktan geçerken yıkılır. **Splenomegali**

Temel Bilimler 29. soru
Patoloji Speetüs Notu 1. Fasikül
Sayfa 045

Glukoz-6-Fosfat Dehidrogenaz (G6PD) Eksikliği

- **X'e bağlı geçer.**
- **Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz** eritrositlerin antioksidan sisteminde (**heksoz monofosfat şantında glutatyon redüksiyonu**) yeri olan bir enzimdir.
- Eksikliğinde eritrositlerde oksidatif stres yapan olaylar (enfeksiyon ve ilaçlar) globin zincirlerini denatüre eder. Denatüre globin zincirleri eritrosit membranına bağlanır **Heinz cisimcikleri** olarak adlandırılır. Heinz cisimleri membranı instabil hale getirir.

Orak Hücreli Anemi

- **OR** geçer. Globin genindeki nokta mutasyon sonucu **β zincirinin içinde glutamik asit → Valin**
- **HbA → HbS**
- Yenidoğanda bulgu vermez (Hb F var)
- Dehidratasyon-asidoz oraklaşmayı artırır.
- **Orak hücreler damarları tıkar.**
 - Vazooklüzif kriz
 - **Otosplenektomi** (kapsüllü bakteri enfeksiyonu artar)
 - Kemik infarktları (**ağrı**) (**el-ayak sendromu**)
 - Erişkinlerde bacaklarda ülserler
- Aplastik kriz (Parvovirüs B19)

Talasemiler

- Erişkin hemoglobinin çoğu Hb A 'dır ve 2 alfa, 2 beta globin zincirinden oluşur.
- Beta talasemide B zinciri, alfa talasemide alfa zinciri defektiftir. **Biriken zincir eritrosit membranını instabil hale getirir.**
- Kemik iliği hücrelerinde de aynı durum olduğu için **inefektif eritropoez** meydana gelir. Kan hücreleri kemik iliğinde ölür. Bir kısmı kana geçer. Ekstrasvasküler hemoliz görülür.
- Hemoglobin az ve oksijen taşıyamadığı için **hipokrom mikrositer anemi** oluşur.
- Hem kan transfüzyonuna, hem de artmış demir emilimine **sekonder hemokromatozis** ortaya çıkabilir.
- **Beta talasemi** majör, intermedia ve minör olarak ayrılır.
- **Talasemi majörde anizositoz, bazofilik noktalanma, target hücre** görülebilir.
- **Talasemi minör** demir eksikliği anemisi ile karışır.

Paroksizmal Noktürnal Hemoglobinüri

- **Glikozil fosfatidil inositol glikan komplementasyon grup A (PIGA)** genindeki **kazanılmış mutasyon** → **Komplemana artmış duyarlılık** → kronik intravasküler hemoliz
- Kompleman inhibitör protein (**CD55, CD59 ve C8 bağlayan protein**) defekti. Sonuçta C5-9 ile (MAK) hücre lizise gider.
- **Tanı:** Asit hemoliz testi (Ham's test)

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

Hemoliz bulguları olan bir hastada

EKSTRAVASKÜLER hemolizi düşündüren bulgu

- Splenomegali varlığı (yıkım özellikle dalakta olur)

İNTRAVASKÜLER hemolizi düşündüren bulgular

- Hemoglobinüri (Haptoglobin ve hemopeksin çok azalır)
- ABH, akut tübüler nekroz (Hemoglobin, tübülotoxiktir)
- Demir eksikliği (İdrarla demir kaybı)

KRONİK hemolizi düşündüren bulgular

- İndirekt bilirubin artışına bağlı safra kesesinde taş
- Folat tüketimine bağlı megaloblastik anemi

Hemolizin yerine göre sınıflandırması

Ekstravasküler hemoliz nedenleri (Sıcak: HOT)

- Sıcak tip OİHA
- Herediter sferositoz
- Orak hücreli anemi
- Talasemi

İntravasküler hemoliz nedenleri

Diğer birçok hemolitik anemi

Ekstravasküler hemolitik anemilerde kurallar ve istisnalar

- Splenomegali olur (Orak hücreli anemi Ø)
- Tedavide splenektomi yapılır (Orak hücreli anemi Ø)

Herediter Sferositoz

Patofizyoloji

- ✓ Eritrosit **membran-iskelet** kompleksindeki **ankrin, spektrin** gibi proteinlerde kalıtsal mutasyon vardır.
- ✓ Bağlantı defektleri nedeni ile **membranda kopmalar** olur.
- ✓ Eritrositler, normal şeklini kaybedip **sferosit** haline gelirler.
- ✓ Sferositin membran **deformabilitesi düşüktür**, dalakta yıkılır → **Splenomegali** ve **ekstravasküler hemoliz** olur.

Klinik tablo

- ✓ Ekstravasküler hemoliz bulguları (+)
- ✓ Safra taşı

Laboratuvar bulguları

- ✓ Ekstravasküler hemoliz bulguları (+)
- ✓ **MCHC > %34-36**
- ✓ Periferik yayma: Santral solukluğu kaybolmuş **sferositler**

Tanı

- ✓ **Osmotik fragilite testi**
 - Sferositler hipotonik ortamda daha kolay parçalanır
- ✓ **Eozin 5 maileimid testi**
 - Bu bir floresan boyadır ve iskelet proteinlerine bağlanır (renk ↑)
 - Sferositlerde bağlanma azalır (renk ↓)
- ✓ Membranda eksik proteinin gösterilmesi (**kesin tanı**)

Tedavi

- ✓ **Splenektomi**: Sferositozu değil, hemolitik anemiyi düzeltir.

Paroksizmal Noktürnal Hemoglobinüri

Patofizyoloji

- ✓ Eritrosit, lökosit ve trombosit membranında **antikompleman** etkili 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.(bu mutasyon kalıtsal değil, **edinseldir**)
- ✓ Buna bağlı olarak CD55 ve CD59 proteinleri membrana **yerleştirilemez**, kompleman aktivasyonu **engellenmez**.
- ✓ Sonuçta **membran atak kompleksi** ile intravasküler hemoliz gelişir.

Klinik ve laboratuvar bulguları

- ✓ **İntravasküler hemoliz** bulguları (+)
- ✓ Lökopeni, trombositopeni (**pansitopeni**)
- ✓ Trombositopeniye rağmen **tromboz** (özellikle Budd Chiari send.)
 - İntravasküler alanda parçalanmış trombositlerden açığa çıkan TXA₂, ADP vb mediyatörler tarafından trombosit aktivasyonu gelişir
- ✓ **Diğer komplikasyonlar**
 - Aplastik anemi
 - Akut lösemi

FLASH

BACK

Pansitopeni + Retikülositoz

- PNH
- Hipersplenizm

Tanı

- ✓ **Akım sitometrisi** (flow cytometry) ile **CD55 ve CD59 eksikliğinin** gösterilmesi

Tedavi

- ✓ Medikal tedavide en etkili ilaç: **Anti C5 antikor**
 - **Ekulizumab** ve **Ravulizumab**

Temel Bilimler 29. soru

Dahiliye Speetüs Notu 1. Fasikül
Sayfa 006

Glukoz 6 Fosfat Dehidrogenaz (G6PD) Eksikliği

Genel bilgiler

- ✓ **X'e bağlı resesif** geçer.
- ✓ **Erkeklerde** hastalığa neden olur.

Patofizyoloji

- ✓ G6PD, heksoz monofosfat şantında görev alır ve **NADPH sentezinden** sorumludur.
- ✓ NADPH, eritrositlerin **oksidatif hasardan** korunmasında önemlidir.
- ✓ G6PD eksikliğinde NADPH azalır ve eritrositler oksidatif streslere duyarlı hale gelir.
- ✓ Üç önemli **oksidatif stres**, hemolizi tetikler:
 - Enfeksiyonlar
 - Fava, soya fasulyesi, bakla
 - İlaçlar
 - Antimalaryaller; Primakin, klorokin vb.
 - Sulfonamidler; Kotrimoksazol, vb

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

SpeeTUS Notu

SpeeTUS Notu

1- Kolaylaştırılmış Transport:

- ✓ GLUT-1'den GLUT-14'e kadar bir dizi glukoz taşıyıcı, hücre membranında yer alır.
- ✓ Bu taşıyıcılar, **konsantrasyon farkına dayalı** olarak glukozu, dışarıdaki yüksek konsantrasyondan hücre içindeki düşük konsantrasyona taşır.

Tablo 2-5. 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 K_m 'i düşük
GLUT-2	Karaciğer Pankreas İnce bağırsak Böbrek proksimal tüp	Toklukta karaciğerde glukozun hızlı yakalanması Toklukta pankreas beta hücrelerinden insülin salınımı Bağırsak hücresinden kana glukoz salınımı Glukoza ilgisi en düşük, K_m 'i en yüksek V_{max} 'ı en yüksek
GLUT-3	Beyin (nöronlar) Plasenta	Glukoza afinitesi en yüksek, K_m 'i düşük V_{max} 'ı en 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

- K_m , maksimum hızın yarısına erişmek için gerekli substrat konsantrasyonudur.
- Bir enzimin K_m 'i o enzimin substratına olan ilgisini gösterir.
- K_m değeri ne kadar küçük ise ilgi o kadar fazla, K_m değeri ne kadar yüksek ise ilgi o kadar düşüktür.

2- Sodyum / Monosakkarit Kotransport Sistemi:

- ✓ Glukozun **konsantrasyon farkına karşı** olarak sodyum ile birlikte hücre içine girişi söz konusudur.
- ✓ **Enerji gerektiren** bir taşıma şeklidir.
- ✓ **Bağırsak** epitel hücrelerinde, **böbrek** tubuluslarında ve **koroit pleksusda** meydana gelir.

FLASH
BACK

Yüksek K_m ve yüksek V_{max} 'da çalışan glukoz taşıyıcısı GLUT 2 iken düşük K_m ve düşük V_{max} 'da çalışan GLUT 3 ve 1'dir.

İnsülin tarafından indüklenen glukoz taşıyıcısı, GLUT-4'tür.

GLİKOLİZ

GLİKOLİZİN AŞAMALARI

Glukozun pirüvata dönüşümü iki aşamada gerçekleşir.

- ✓ İlk beş reaksiyonu, **enerji yatırım fazıdır**.
- ✓ Son beş reaksiyonu ise **enerji üretim fazını** oluşturur.

1. Reaksiyon:

- ✓ Glukoz, **heksokinaz** veya **glukokinaz** tarafından

Temel Bilimler 30. soru
Biyokimya Speetus Notu 1. Fasikül
Sayfa 011

Tablo 2-6. Glukokinaz ve heksokinaz enzimlerinin karşılaştırılması

	Glukokinaz (Heksokinaz D veya tip-4)	Heksokinaz
Bulunduğu Doku	Karaciğer ve pankreas B hücreleri	Tüm dokular
Substrat Özgüllüğü	Glukoz	Heksozlar
K_m	Yüksek	Düşük
Glukoza Olan Afinitesi	Düşük	Yüksek
Maksimum Hız (V_{max})	Yüksek	Düşük
Inhibisyon	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.

Adında kinaz (örn:glukokinaz) yazan enzimler, **transferaz** grubuna ait bir enzimdir.

2. Reaksiyon:

- ✓ Glukoz-6-P'nin **fosfoglucoizomeraz** enziminin düzenlediği bir reaksiyon ile **fruktoz-6-P'a** dönüşümünü sağlar.

3. Reaksiyon:

- ✓ **Fruktoz-6-P'nin fosfofruktokinaz-1 (PFK-1)** enzimi ile **irreversibl** bir şekilde **fruktoz-1,6-bifosfata** dönüşmesini içerir.
- ✓ Glükolizin **en önemli düzenleyici basamağıdır**.

ATP ve sitrat PFK-1'i inhibe ederken, ADP, AMP ve fruktoz-2,6-bifosfat aktive eder.

İLGİLİ NOTLAR

Görüyorsunuz anlatmaya gerek yok..

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 şekeri 250 mg/dL olduğu, beraberinde idrar strip analizinde keton (+++) olduğu tespit ediliyor.

Bu hastanın en olası 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

SpeeTUS Notu

SpeeTUS Notu

1- Kolaylaştırılmış Transport:

- ✓ GLUT-1'den GLUT-14'e kadar bir dizi **glukoz taşıyıcı**, hücre membranında yer alır.
- ✓ Bu taşıyıcılar, **konsantrasyon farkına dayalı** olarak glukozu, dışarıdaki yüksek konsantrasyondan hücre içindeki düşük konsantrasyona taşıır.

Tablo 2-5. 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 beta hücrelerinden insülin salınımı Bağırsak hücresinden kana glukoz salınımı Glukoza ilgil en düşük, Km'i en yüksek Vmax'ı en yüksek Glukoza afinitesi en

Temel Bilimler 31. soru
Biyokimya Speetus Notu 1. Fasikül
Sayfa 011

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

- Km, maksimum hızın yarısına erişmek için gerekli substrat konsantrasyonudur.
- Bir enzimin Km'i o enzimin substratına olan ilgisini gösterir.
- Km değeri ne kadar küçük ise ilgi o kadar fazla, Km değeri ne kadar yüksek ise ilgi o kadar düşüktür.

2- Sodyum / Monosakkarit Kotransport Sistemi:

- ✓ Glukozun **konsantrasyon farkına karşı** olarak **sodyum** ile birlikte hücre içine girişi söz konusudur.
- ✓ **Enerji gerektiren** bir taşıma şeklidir.
- ✓ **Bağırsak** epitel hücrelerinde, **böbrek** tubuluslarında ve **koroit pleksusda** meydana gelir.

FLASH
BACK

Yüksek Km ve yüksek Vmax'da çalışan glukoz taşıyıcısı GLUT 2 iken düşük Km ve düşük Vmax'da çalışan GLUT 3 ve 1'dir.

İnsülin tarafından indüklenen glukoz taşıyıcısı, GLUT-4'tür.

GLİKOLİZ

GLİKOLİZİN AŞAMALARI

Glukozun pirüvata dönüşümü iki aşamada gerçekleşir.

- ✓ İlk beş reaksiyonu, **enerji yatırım fazıdır**.
- ✓ Son beş reaksiyonu ise **enerji üretim fazını** oluşturur.

1. Reaksiyon:

- ✓ Glukoz, **heksokinaz** veya **glukokinaz** tarafından **irreversibl** bir şekilde fosforile olur.
- ✓ Böylece glukoz, **hücre dışına difüze olamayan glukoz-6-fosfat** şekline dönüşmüş olur.
- ✓ **Glukokinaz** pankreas beta adacık hücrelerinde **glukoz sensörü** görevi görür ve insülin salınımını belirler.

Tablo 2-6. Glukokinaz ve heksokinaz enzimlerinin karşılaştırılması

	Glukokinaz (Heksokinaz D veya tip-4)	Heksokinaz
Bulunduğu Doku	Karaciğer ve pankreas B 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.

Adında kinaz (örn:glukokinaz) yazan enzimler, **transferaz** grubuna ait bir enzimdir.

2. Reaksiyon:

- ✓ **Glukoz-6-P'nin fosfoglucoizomeraz** enziminin düzenlediği bir reaksiyon ile **fruktoz-6-P'a** dönüşümünü sağlar.

3. Reaksiyon:

- ✓ **Fruktoz-6-P'nin fosfofruktokinaz-1 (PFK-1)** enzimi ile **irreversibl** bir şekilde **fruktoz-1,6-bifosfata** dönüşmesini içerir.
- ✓ Glikolizin **en önemli düzenleyici basamağıdır**.

ATP ve sitrat PFK-1'i inhibe ederken, ADP, AMP ve fruktoz-2,6-bifosfat aktive eder.

İLGİLİ NOTLAR

GLUT 4 aracılı glukoz kas ve yağ dokuda hücre içersine girebilmesi için insülin şarttır. Çünkü insülin ile uyarılan tek glukoz taşıyıcısı GLUT-4'tür.

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 şekeri 250 mg/dL olduğu, beraberinde idrar strip analizinde keton (+++) olduğu tespit ediliyor.

Bu hastanın en olası 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 insülin eksikliğinde gözlenen metabolik sonuçları sorgulamaktadır.

FLASH
BACK

✓ İnsülin

- Lipit sentezini uyarır.
 - Asetil KoA karboksilaz ve HMGKoA redüktazı aktive eder.
- ✓ Lipoprotein lipaz aktivitesini artırarak şilomikron ve VLDL'deki TAG'leri yıkar.
- ✓ Açığa çıkan yağ asitlerinin yağ dokusuna girerek TAG olarak depolanmasını artırır.
- ✓ Adipoz dokuda insülin, glukagon ve epinefrin etkisiyle artan lipolizi azaltır.
- ✓ Hormon sensitif lipazı inaktive eder.

İnsülin salınımını arttıran faktörler

- Glukoz, insülin sekresyonunu uyaran en önemli faktördür.
- Amino asitler içerisinde en güçlü stimulan L-arjinin ve L-lösin'dir.
- Salınımını arttıran diğer faktörler;
 - Gastrik inhibitör polipeptit (GIP)
 - Gastrin
 - Sekretin
 - Kolesistokinin
 - Sulfonilüreler, pankreastan insülin salgısını artırır.
 - Kafein ve teofilin de insülin sekresyonunu uyarır.

İnsülin salınımını azaltan faktörler

- Açlık ve travma periyodu boyunca insülin salgılanması azalır. Bu etkiler başlıca epinefrin ile sağlanır.
- Langerhans adacıklarının delta hücrelerinden salgılanan somatostatin, insülin ve glukagon salgılanması inhibe eder.

Temel Bilimler 31. soru

Biyokimya Speetus Notu 1. Fasikül

Sayfa 141

Tablo 8-2. İnsülinin etki ettiği metabolik yollar

İnsülinle hızlanan anabolik olaylar (Glukagon ile yavaşlayan olaylar)	İnsülin ile yavaşlayan katabolik olaylar (Glukagon ile hızlanan olaylar)
• Glikoliz • Glukojen 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	• Glukoneojenez • Glukojenoliz • 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 8-3. İnsülinin etki ettiği başlıca enzimler

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

Temel Bilimler 31. soru

Biyokimya Speetus Notu 1. Fasikül

Sayfa 141

✓ Glukagon, katabolik yolaktaki görevli enzimleri fosforile edip aktive ederken, anabolik yolda görevli enzimleri de fosforile edip inhibe eder.

✓ İnsülin, enerji metabolizmasında görevli üç enzim hariç her zaman defosforilasyon yapar.

✓ İnsülin anabolik yolda görevli enzimleri defosforile edip aktive ederken, katabolik yolda görevli enzimleri defosforile edip inhibe eder.

✓ İnsülinin enerji metabolizmasında fosforile aktive ettiği üç enzim;

- Fosfoprotein fosfataz
- Fosfodiesteraz
- Sitrak liyaz

ADİPOZ DOKUYA ENDOKRİN YAKLAŞIM

Adiponektin

- ✓ Adipoz doku tarafından sentezlenir.
- ✓ Adiponektin, anti-aterojenik olarak görev alır.
- ✓ Obezite, tip II diabetes mellitus ve koroner arter hastalıklarında düşüktür.
- ✓ Adiponektin fagositoz aktivitesini ve makrofajların köpük hücrelerine transformasyonunu baskılar.
- ✓ İnsüline duyarlılığı arttırıcı yönde etki eder.
- ✓ Diyabet, damar sertliği ve hipertansiyona karşı koruyucudur.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 32

32. Aşağıdakilerden hangisinin yapısında adenzin bulunur?

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

Doğru Cevap:B

SpeeTUS Notu

SpeeTUS Notu

- ✓ Asetaldehit mitokondride aldehit dehidrojenaz ile asetat dönüşür.
- ✓ Asetat molekülü **asetil-KoA**'ya dönüşerek sitrik asit döngüsünde metabolize edilir.
- ✓ Metanol metabolizmasında toksik etkiden sorumlu metabolit **formik asittir**.
- ✓ Metanolün yarısmalı inhibitörü **etanoldür**.

FLASH BACK

Pirüvattan tek bir enzimatik reaksiyon ile sentezlenen bileşikler:

- Laktat
- Okzaloasetat
- Asetil-KoA
- Alanin

SİTRİK ASİT DÖNGÜSÜ

- ✓ **Krebs döngüsü** veya **trikarboksilik asit (TCA) döngüsü** **asetil-KoA'nın ileri oksidasyonunun** olduğu bir metabolik yoldur.
- ✓ Amaç, iki karbonlu yüksek enerjili bir bileşik olan **Asetil-KoA'yı karbondioksit** parçalarken **enerji üretmektir**.
- ✓ TCA döngüsü, birçok metabolik yolak ile bağlantılıdır:
 - Hem sentezi
 - Glukoneogenez
 - Lipogenez ve yağ asidi yıkımı
 - Keton cismi yıkımı
 - Transaminasyon reaksiyonları
 - Üre siklusu

ETL (oksidatif fosforilasyon)

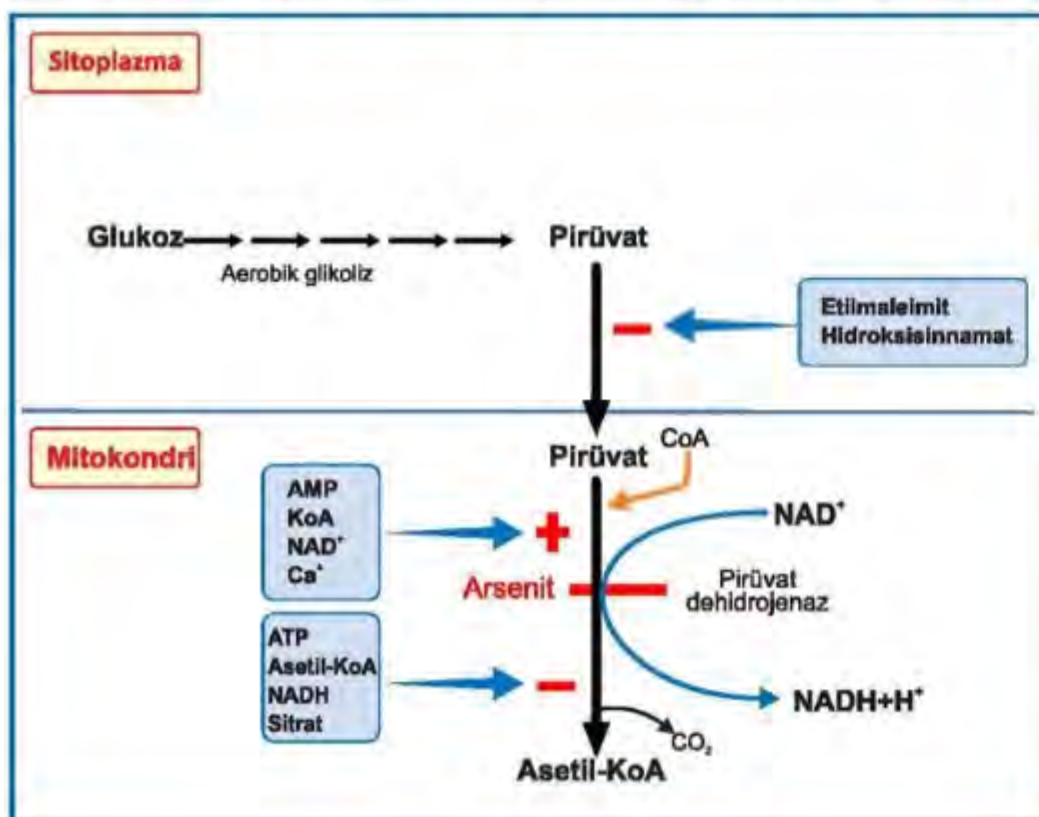
Temel Bilimler 32. soru

Biyokimya Speetus Notu 1. Fasikül
Sayfa 017

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

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

PIRÜVATIN OKSİDATİF DEKARBOKSİLASYONU



17

İLGİLİ NOTLAR

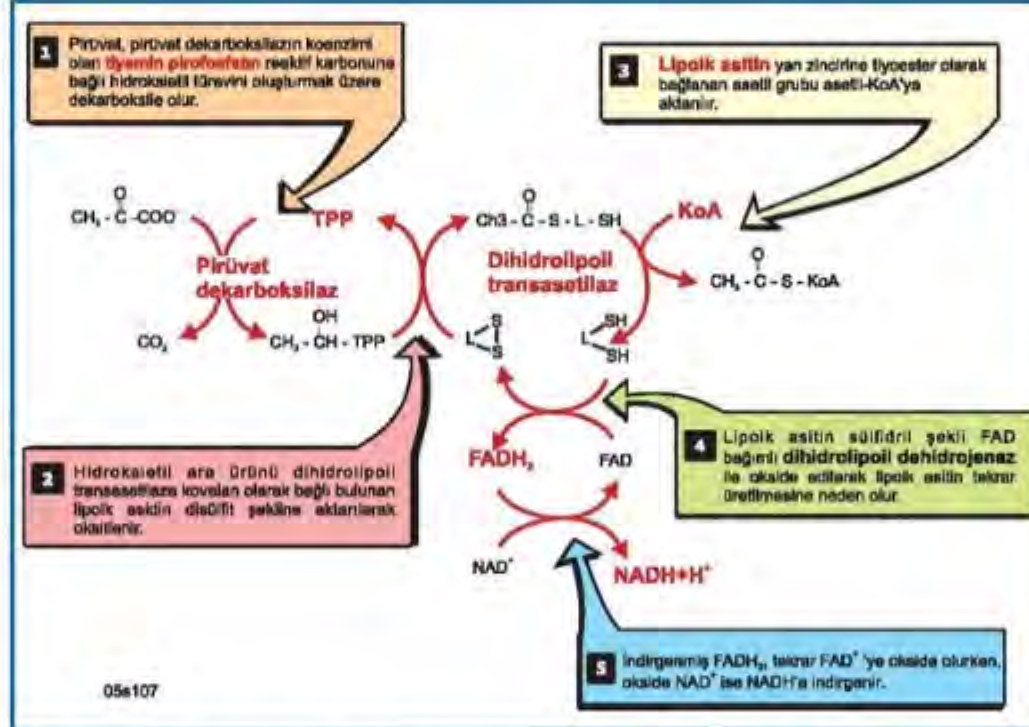
Metinde koenzim A'nın yapısında bulunanları görüyoruz.

- ✓ Glukoliz sonucu pirüvat oluşumu sitoplazmadadır.
- ✓ **Pirüvat**, mitokondri **iç zardan hidrojen iyonları** ile birlikte **simport** olarak mitokondri matrisine alınır.
- ✓ Bu taşıyıcı sistem, **etilmaleimit** ve **hidroksisinnamat** tarafından inhibe edilir.
- ✓ **Pirüvat dehidrojenaz enzimi**;
 - TCA döngüsünün enzimi değildir, ancak bu yolun **düzenleyici** enzimleri arasında kabul edilir.
 - Mitokondri **matrisinde** yerleşimlidir.
 - Pirüvati **irreversible** olarak **asetil-koA'ya** çevirir.
 - Reaksiyon tek yönlü olduğu için glukoneogenezde **asetil-KoA'dan glukoz** sentezlenemez.

FLASH BACK

- Glukolizin **tek oksidasyon-redüksiyon** reaksiyonu...
- **İnorganik fosfatın** kullanıldığı basamak...
- Glukolizde niasinin aktif formu olan **NAD'nin koenzim** olarak kullanıldığı basamak...
- İodoasetat tarafından inhibe olan glukoliz enzimi...

Gliseraldehit 3-fosfat dehidrojenaz



PDH enzim kompleksi üç enzimden oluşan multimoleküler bir yapıdır:

- ✓ Pirüvat dekarboksilaz
- ✓ Dihidrolipoil transasetilaz
- ✓ Dihidrolipoil dehidrojenaz

Pirüvat dehidrojenaz enzim kompleksi ve sitrik asit döngüsünde rol oynayan koenzimler:

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.

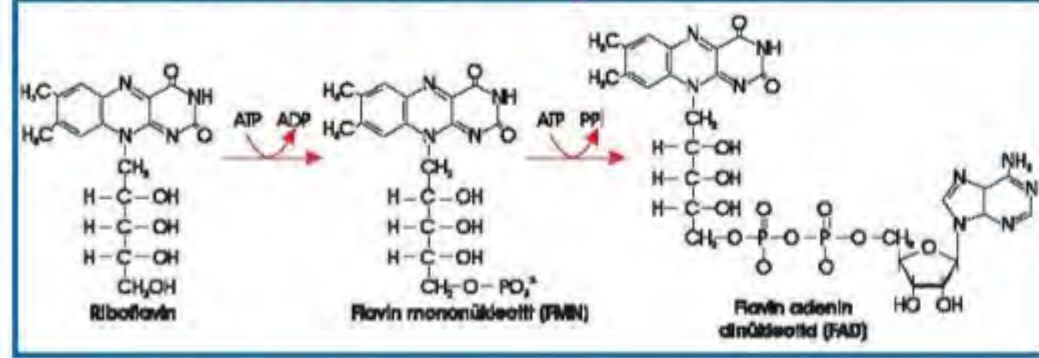
Orijinal Soru: Temel Bilimler 32

32. Aşağıdakilerden hangisinin yapısında adenozin bulunur?

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

Doğru Cevap: B

RİBOFLAVİN (VİTAMİN B₂)

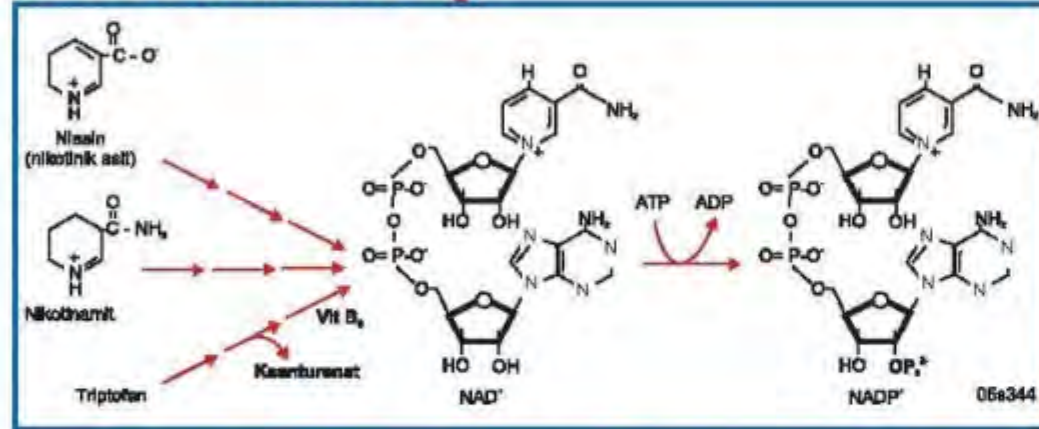


Şekil 7-1. FMN ve FAD'nin yapısı ve sentezi

- ✓ İki tane biyolojik aktif formu vardır.
 - **Flavin mononükleotid (FMN)**
 - **Flavin adenin dinükleotid (FAD)**
- ✓ **FMN ve FAD, oksidasyon veya redüksiyon** reaksiyonlarında kullanılır.
- ✓ **FAD'nin rol aldığı reaksiyonlar:**
 - Glukoz → glukronik aside çeviren **UDP-glukoz dehidrojenaz**
 - Okside glutatyon (GSSG) → redükte glutatyon (2GSH), **Glutatyon redüktaz** ***
 - Pürin yıkımında görevli **ksantin oksidaz**
 - TCA da görevli, **Süksinat dehidrojenaz**
 - β-Oksidasyonun ilk enzimi, **Açıl KoA dehidrojenaz**
 - **Piruvat dehidrojenaz** enzim kompleksi
- ✓ **FMN'nin görev aldığı enzim** ETZ'de **kompleks I** yani **NADH dehidrojenaz**dır.
- ✓ **FMN ve FAD, nitrik oksit sentazın** kofaktörleri arasındadır.
- ✓ **FAD, AMP türevidir** iken **FMN değildir**.

✓ Riboflavin eksikliğinde eritrosit **glutatyon redüktaz** aktivitesi düşüktür.

NİASİN (VİTAMİN B₃)



Şekil 7-2. NAD+ ve NADP+'nin yapısı ve sentezi

- ✓ **Biyolojik aktif koenzimleri**
 - **Nikotinamid adenin dinükleotid (NAD+)**
 - **Nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADP+)**
- ✓ **NAD+ ve NADP+; → Oksidasyon-redüksiyon** reaksiyonlarında koenzimdir.
- ✓ **Niasinin aktif formları, hidrit iyonu (2 elektron ve 1 proton) taşır.**
- ✓ **NADH, 340 nm** dalga boyunda verdiği absorpsiyon nedeni ile birçok enzimin tayininde kullanılır.
- ✓ **Piridoksal fosfat** ve **riboflavin** triptofandan niasin sentezinde koenzim olarak yer alır.
- ✓ **NAD+ ve NADP+, AMP türevidir.**

Hiperlipidemi tedavisi

- ✓ **Niasin veya nikotinik asit → Yağ dokusunda lipolizi baskılar.**
- ✓ **VLDL ve LDL'nin birlikte yükseldiği tip IIb hiperlipoproteinemi tedavisinde kullanılır.**

FLASH
BACK

Hormona duyarlı lipaz inhibitörleri

- **İnsülin**
- **Niasin**
- **PG E1**

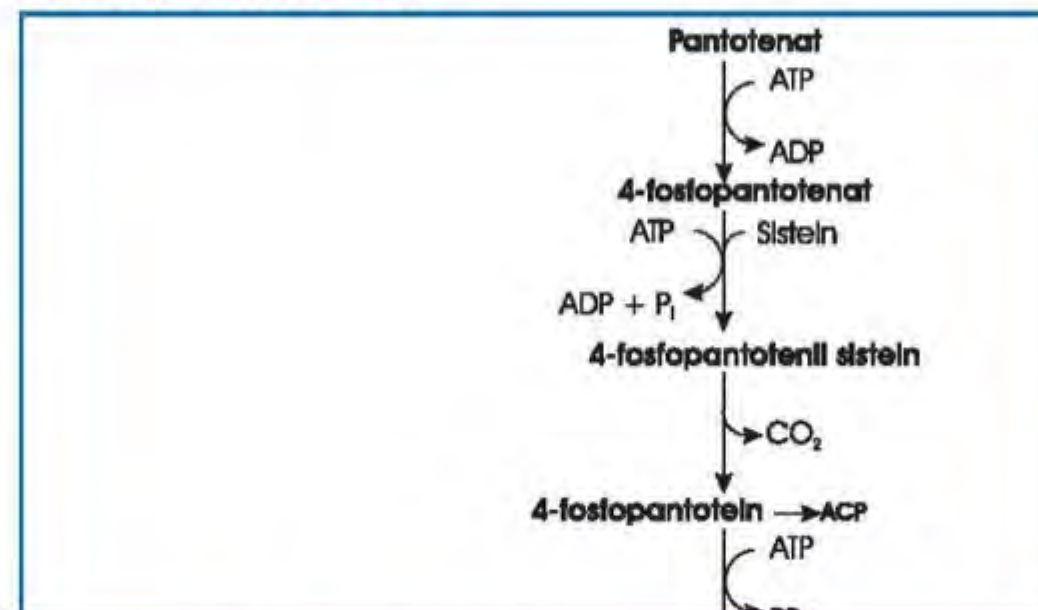
BIYOTİN (VİTAMİN H)

- ✓ **Karboksilasyon reaksiyonlarında koenzimdir.**
- ✓ **Aktive edilmiş karbondioksit taşıyıcısıdır.**
- ✓ **Karboksilaz reaksiyonları → Biotin, HCO₃⁻, ATP ve Mg²⁺ gerekir.**
- ✓ Biotin bazı enzimlerdeki **lizin** amino asidine bağlanır.
- ✓ **Biyotin başlıca dört enzimatik reaksiyon için gereklidir:**
 - Glukoneojenezin ilk enzimi olan **Pirüvat karboksilaz**,
 - Yağ asidi sentezinde hız kısıtlayıcı **Asetil KoA karboksilaz**,
 - Tek C sayılı yağ asidi yıkımında propionil KoA'yı metil malonil KoA'ya çeviren **Propionil KoA karboksilaz**,
 - Lösin ve bazı izoprenoid birimleri yıkan **β-metilkrotonil KoA karboksilaz**.

✓ Biotinin katılmadığı karboksillenme reaksiyonları:

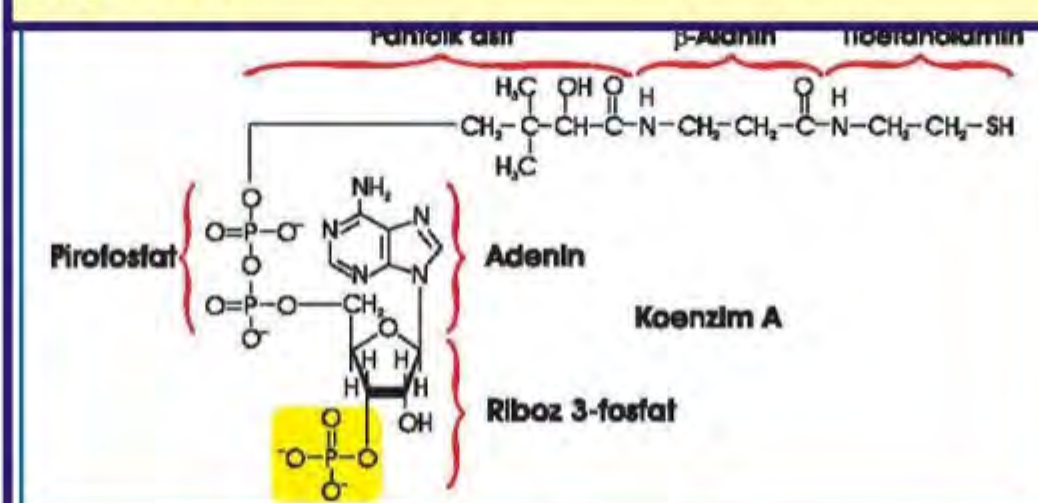
- **Faktör II, VII, IX ve X** gibi pıhtılaşma faktörlerinin aktivasyonunda **K** vitaminine bağlı **γ-karboksiglutammat** birimlerinin oluşumu
- **Karbamoil fosfat** sentezi
- **Pürin** sentezi gibi karboksilasyon reaksiyonları

PANTOTENİK ASİT



Temel Bilimler 32. soru

Biyokimya Speetüs Notu 1. Fasikül
Sayfa 125



Şekil 7-3. Pantotenik asitten KoA'nın sentezi

- ✓ **Pantotenik asit → pantoik asit + β-alanin**
- ✓ **Koenzim A** ve **yağ asit sentaz** kompleksindeki **açıl taşıyıcı proteinin** bir bileşenidir.
- ✓ **Alfa-ketoasitlerin oksidatif dekarboksilasyonda** görev alan beş vitaminden biridir.

Şekilde Koenzim A'nın yapısında bulunan (adenin, riboz 3-fosfat, pirofosfat, pantotenik asit ve beta merkaptotetilamin) görüyoruz. Peki soru kökünde yapısında bulunan diyor. Adenozin nedir biliyor muyuz?

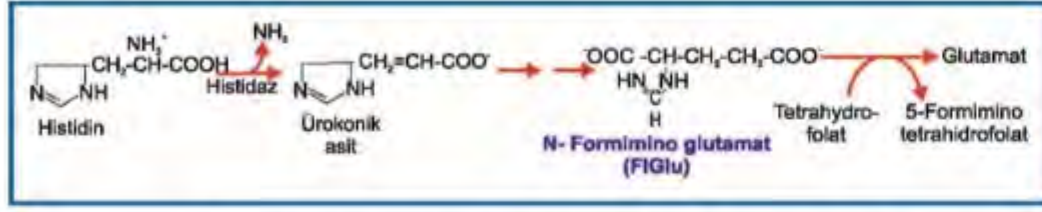
Orijinal Soru: Temel Bilimler 32

32. Aşağıdakilerden hangisinin yapısında adenozin bulunur?

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

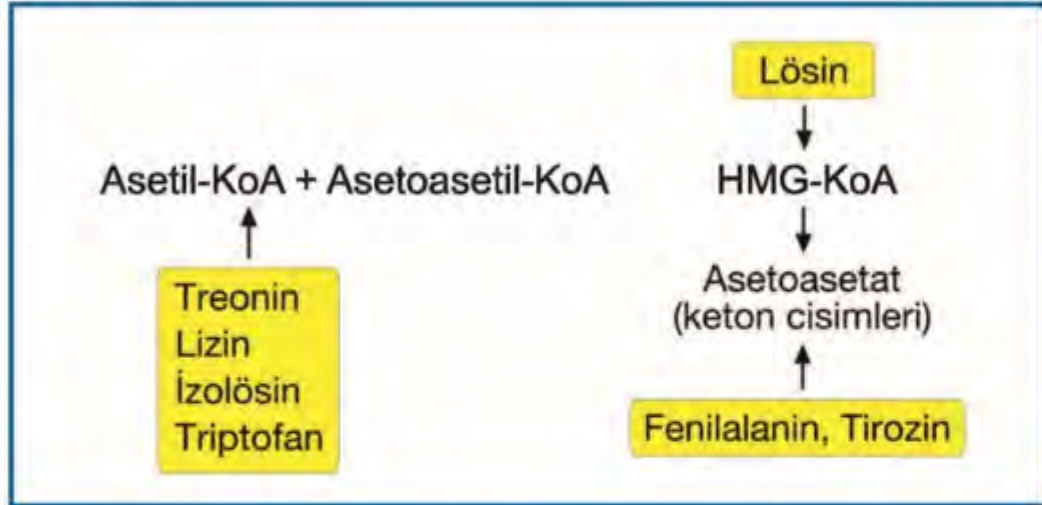
Doğru Cevap: B

Açıkça adenozin nedir yazmışız.



- Üronik asit birkaç basamak sonra **N-formimino glutamata (FIGLU)** kadar gelir.
- FIGLU, formimino grubunu **folik asite** aktarıp **glutamata** döner.
- Glutamat da **alfa-ketoglutarat** üzerinden TCA'ya girer.

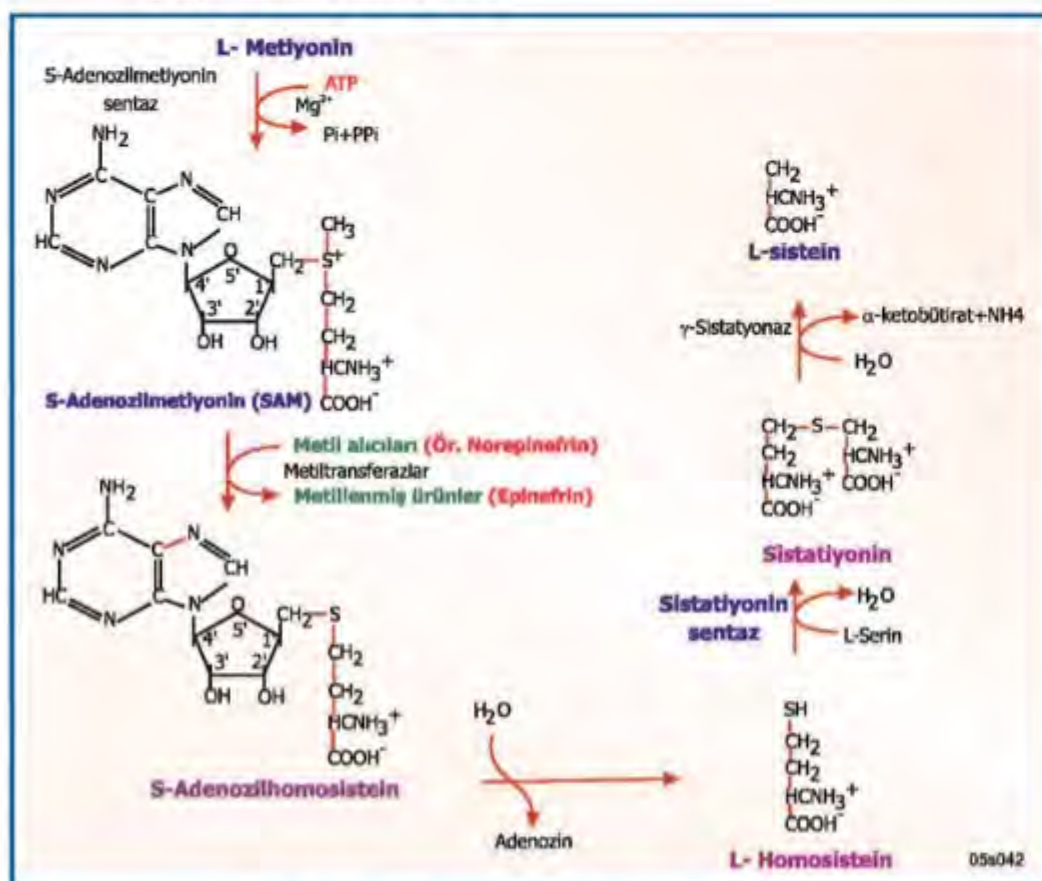
Asetil-KoA veya Asetoasetil-KoA Oluşturan Amino Asitler



- ✓ **Fenilalanin** ve **tirozin** katabolizmaları sırasında hem **asetoasetat** hem de **fumarat** açığa çıkar. Hem **glukojenik** hem de **ketojenik**tirler.
- ✓ **Lösin**, **saf ketojeniktir** ve katabolizması sonucu **asetil-KoA** ve **asetoasetat** oluşur.
- ✓ **İzolösin**, metabolizması sonucu hem **asetil-KoA** hem de **propionil-KoA** açığa çıkar. Dolayısıyla **hem glukojenik** hem de **ketojeniktir**.
- ✓ **Lizin** katabolizması sırasında sadece **asetoasetil-KoA** açığa çıktığı için **saf ketojeniktir**. Transaminasyona uğramaz.
- ✓ **Triptofan**, **asetoasetil-KoA**'ya çevrilir.

Süksinil-KoA Oluşturan Amino Asitler

- ✓ **Valin**, **izolösin**, **metiyonin** ve **treonin** yıkımı **süksinil-KoA** oluşmasına neden olur.



Şekil 5-6. Metiyonin metabolizması

- ✓ **Metiyonin** ATP'de **adenozin** (adenin+riboz) olarak **aktif metil g** dönüşür.
- ✓ **SAM** oluştuğunda **adenozin** açığa çıkar.

Temel Bilimler 32. soru

Biyokimya Speetus Notu 1. Fasikül Sayfa 083

- ✓ **SAM** fosfor içermemesine rağmen **yüksek enerjili bir bileşiktir**.

- ✓ **SAM** çeşitli metillenme reaksiyonlarında kullanıldıktan sonra **S-adenozilhomosisteine (SAH)** dönüşür.
- ✓ Örn. **norepinefrinin epinefrine** dönüşümü esnasında **SAM** kullanılır ve **SAH** açığa çıkar.
- ✓ Daha sonra **SAH**, **homosistein** ve **adenozine hidroliz** olur. Bu reaksiyonu katalize eden enzim **hidrolaz** enzim sınıfındadır.
- ✓ Homosisteinin iki kaderi vardır. Eğer metiyonin eksikliği varsa, homosistein tekrar metillenerek **metiyonine** dönüşür. Metiyonin depoları yeterli ise o durumda **sistein** sentezine kayar.
- ✓ **Sistationin sentaz** kataliziyle homosistein, **serinle** birleşerek **sistationin** oluşturur. **PLP** kullanılır.
- ✓ Sistationin ise **sistationaz** aracılığıyla α -ketobütirat ve sisteine hidroliz edilir. Koenzim olarak **PLP** kullanılır.
- ✓ α -ketobütirat dekarboksilasyonla **propionil-KoA**'ya çevrilir.

- ✓ **Sistein**, **esansiyel bir amino asit olan metiyonin** varlığında, **esansiyel değildir**.
- ✓ **Sistein** sentezinde kullanılan amino asitler **serin** ve **metiyonindir**.

- ✓ **Valin** ve **izolösin** dallı zincirli amino asitlerdir ve **süksinil-KoA**'yı oluştururlar.
- ✓ **Treonin**, **dehidrate** olarak α -ketobütirata dönüşür ve daha sonra **süksinil-KoA**'nın prekürsörü olan **propionil-KoA**'yı oluşturur (Not: Treonin **pirüvata** da çevrilebilir).



- ✓ Plazma **homosistein** düzeylerinin artması oksidatif stresi tetiklediği için **kardiyovasküler hastalık ve stroke** için risk faktörüdür.

Dallı Zincirli Amino Asitlerin Katabolizması

- **Valin**, **lösin** ve **izolösin** dallı zincirli amino asitler olup, **esansiyeldir**.
- Bunlar, **karaciğer yerine periferik dokular (özellikle kas dokusu)** tarafından metabolize edilirler.

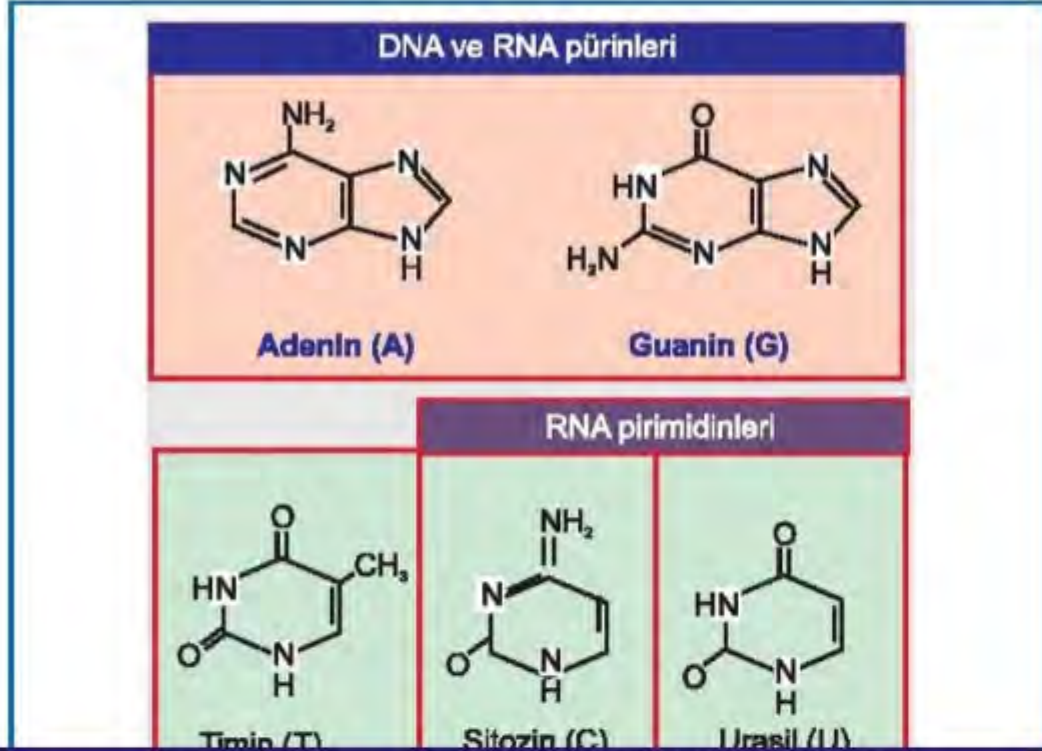
Orijinal Soru: Temel Bilimler 32

32. Aşağıdakilerden hangisinin yapısında adenozin bulunur?

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

Doğru Cevap:B

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



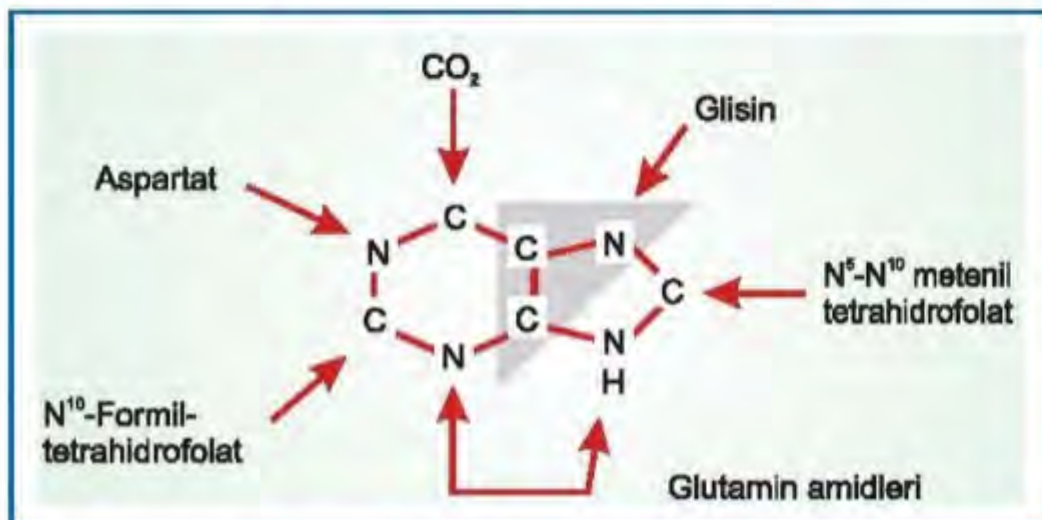
Temel Bilimler 32. soru
Biyokimya Speetus Notu 1. Fasikül
Sayfa 104

Tablo 6-1. Nükleozid ve Nükleotid isimlendirmeleri

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

- Timin, sadece DNA'da bulunduğundan, **timidin** hücre içine girişi **DNA sentez hızını** en doğru olarak yansıtır.
- **Üridin**, sadece RNA da bulunur ve **RNA sentez hızını** ölçmek için kullanılabilir.

DE-NOVO PÜRİN NÜKLEOTİT SENTEZİ



- Pürin halkası **5 karbon** ve **4 azot atomu** olmak üzere 9 atomdan oluşur.
- **Heterosiklik** bir halkadır. Hetero atom azottur.

✓ Pürin halkasına katılanlar:

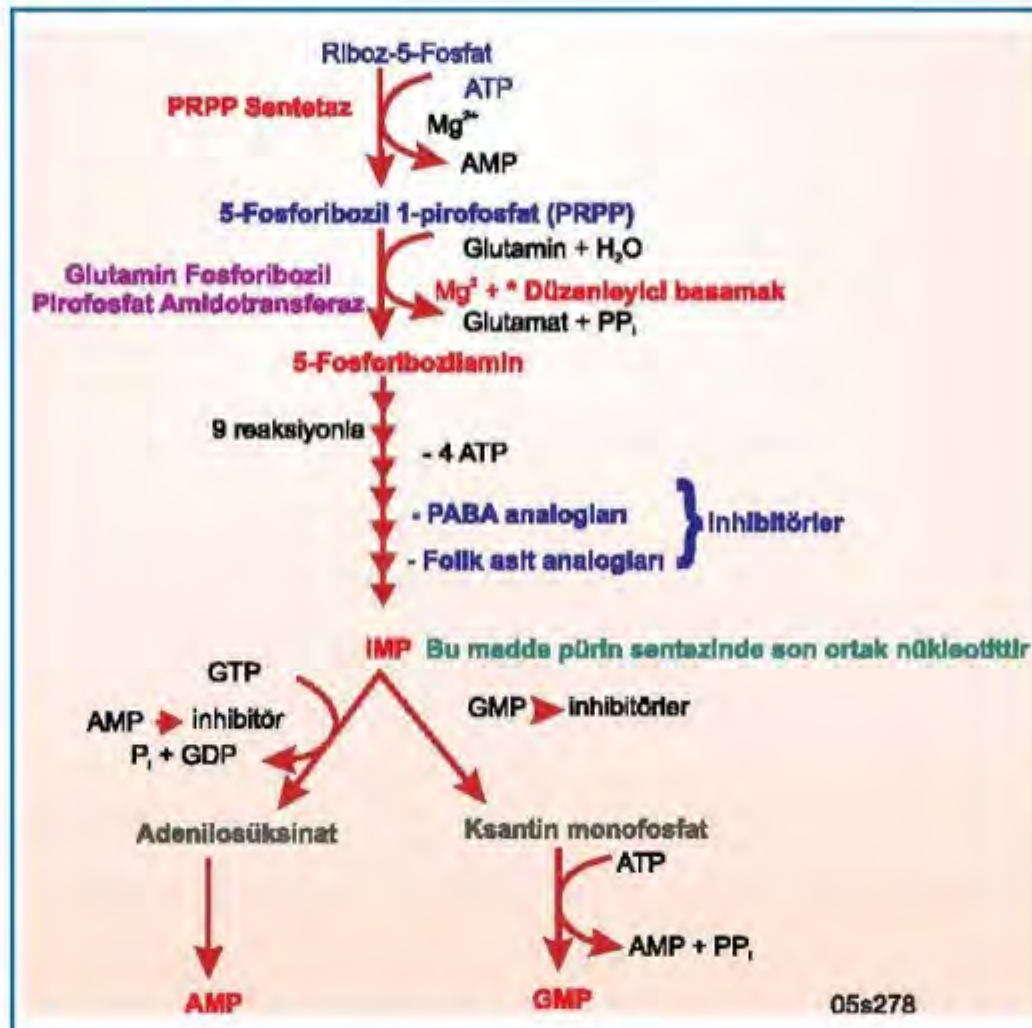
- **Aspartat** (N-1 atomu)
- **Glutamin** (N-3 ve N-9 atomları)
- **N¹⁰ formil THF** ve **N⁵-N¹⁰ metenil THF** (C-2 ve C-8 atomları) (Folattaki bu karbonların kaynağı ise serin amino asitidir.)
- **CO₂** (C-6 atomu)
- **Glisin** (C-4, C-5 ve N-7 atomları)

✓ Pürin halka yapısına hem karbon hem de azot atomu veren → **Glisin**

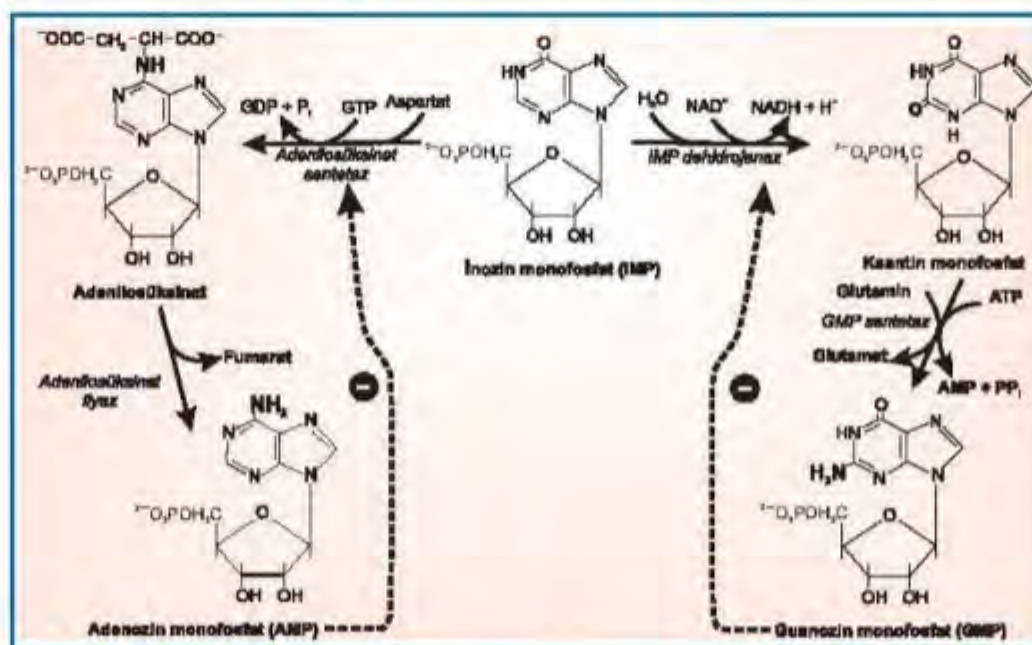
✓ Pürin halka yapısına sadece azot verenler → **Aspartat** ve **glutamin**

✓ Pürin halka yapısına sadece karbon atomu verenler → **Karbondioksit, N¹⁰ formil THF ve N⁵-N¹⁰ metenil THF**

- Pürin sentezi başlıca **karaciğerdedir** ve tamamen **sitoplazmada** gerçekleşir. Karaciğer, kendi biyosentezini yapamayan dokular için pürin ve pürin nükleozit sağlar.
- **İnsan beyin dokusu** düşük düzeyde PRPP glutamil amidotransferaz enzimine sahiptir ve bundan dolayı **ekzojen pürinlere bağımlıdır**.
- **Eritrositler ve polimorf nüveli lökositler**, 5-fosforibozilamini sentezleyemediğinden nükleotit sentezi için **ekzojen pürinleri** kullanır.



Şekil 6-2. De novo pürin sentezi



Şekil 6-3. IMP'den AMP ve GMP sentezi

Buradaki tabloda da adenozinin ne olduğunu görüyoruz. Geri sadece parça parça olan bilgileri birleştirmek ve doğru yanıt işaretlemek kalıyor.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 33

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

- 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

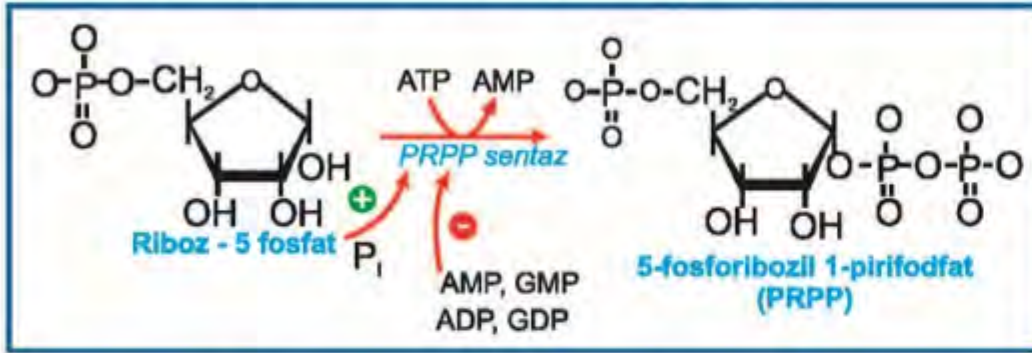
SpeeTUS Notu

SpeeTUS Notu

İLGİLİ NOTLAR

Hiperürisemi nedenlerinden birisi yakalandı. Varan -1..

5'-Fosforibozil 1-Pirofosfat (PRPP) Sentezi



- ✓ **PRPP**, Riboz-5- fosfat ve ATP'den **PRPP sentetaz** aracılığıyla sentezlenir.
- ✓ Pürin nükleotid sentezindeki **düzenleyici basamak**lardan birisidir.
- ✓ **İnorganik fosfat** (Pi) ve **PRPP** bu enzimi **aktif ederken**, **pürin nükleotid di** ve **trifosfatları inhibe** ederler.
- ✓ Bu enzimin **aktivasyonu** pürin sentezinin hızlanmasına, dolayısı ile **ürük asit** oluşumunu **artmasına** neden olur.
- ✓ **PRPP**'de bulunan şeker birimi **riboz**'dur.



- ✓ **PRPP sentetaz enzim aktivitesinde artış "Gut hastalığına"** neden olmaktadır.

- ✓ **PRPP**'ye **glutamin**den **amino grubu** aktarılınca **5-fosforibozilamin** sentezlenir.
- ✓ 5-fosforibozilamin sentezi **Glutamin fosforibozil pirofosfat amidotransferaz** tarafından katalizlenir.
- ✓ **Glutamin fosforibozil pirofosfat amidotransferaz** pürin nükleotid sentezinde **düzenleyici basamak** olup, **AMP** ve **GMP** tarafından **inhibe** edilirken **PRPP** tarafından **aktif** edilir.

İnozin Monofosfat (İMP) sentezi

- ✓ 5-fosforibozilamininden 9 basamak sonra İMP sentezlenir.
- ✓ **İMP**, de novo pürin sentezinde **ilk oluşan nükleotid** olup, bütün pürin nükleotidlerin kaynağıdır.
- ✓ **İMP**'de **hipoksantin** **bazı** bulunur.
- ✓ Bu yolda enerji, **dört tane ATP** molekülünden sağlanır.
- ✓ İMP daha sonra AMP ve GMP'ye dönüşür.

Pürin Sentez İnhibitörleri

- ✓ **Sülfonamidler** (PABA analogu) **dihidropteorat sentetaz** inhibitörüdür.
- ✓ **Methotrexate** (folik asit analogu) **dihidrofolat redüktaz** inhibitörüdür.
- ✓ **Azaserine** (glutamin analogu)
- ✓ **Diazanorlösün** (glutamin analogu)
- ✓ **6-Merkaptopürin** (hipoksantin analogu) → İMP'nin AMP ve GMP'ye dönüşümünü engeller.
- ✓ **İMP dehidrojenaz** inhibitörü **mikofenolik asit** İMP'nin GMP'ye dönüşümünü inhibe eder.

AMP ve GMP sentezi

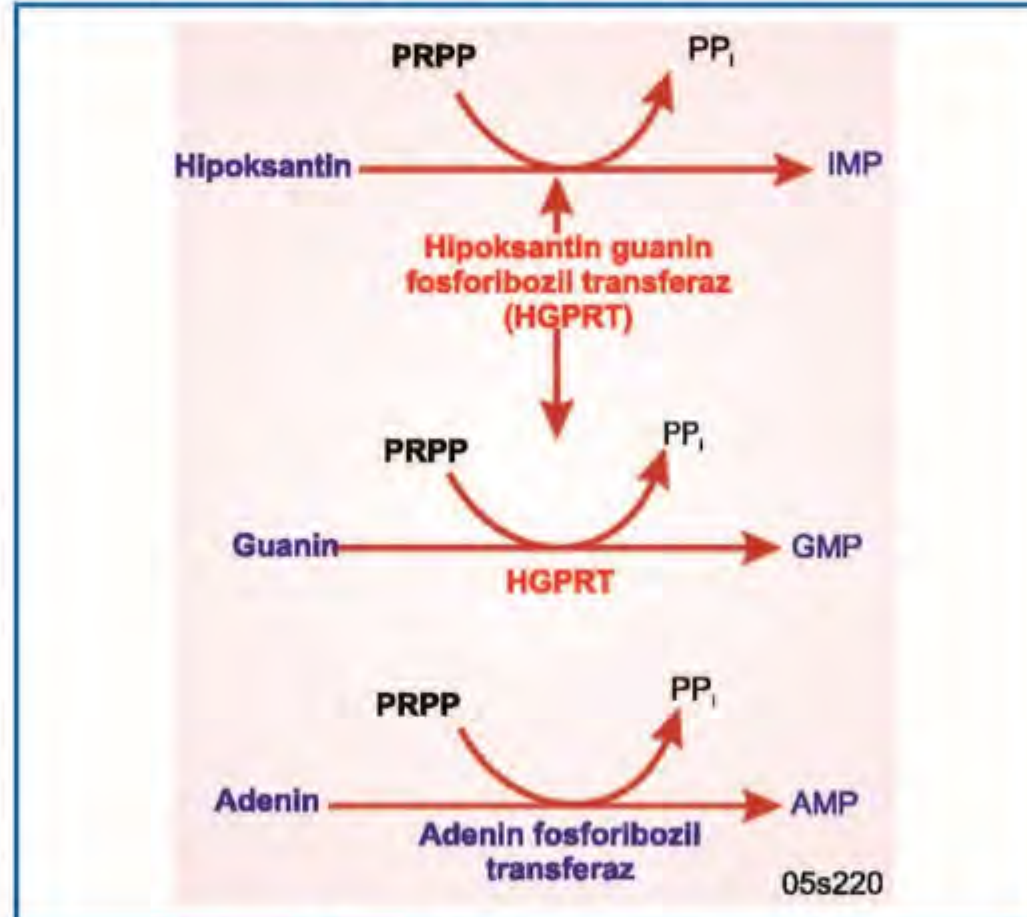
- İMP'den **AMP sentezlenirken** azot kaynağı olarak **Aspartat** ve enerji kaynağı olarak da **GTP** kullanılır.
- AMP sentezi esnasında adenilosüksinat denilen bir ara ürün oluşur.
- İMP'den **GMP sentezi için** enerji kaynağı olarak **ATP**, azot kaynağı olarak **Glutamin** kullanılır.
- GMP sentezi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



Şekil 6-4. Pürin sentezinde yan yol

- ✓ Yan yolda iki enzim görev yapar:
 - **Adenin fosforibozil transferaz (APRT)**
 - **Hipoksantin-guanin fosforibozil transferaz**

Temel Bilimler 33. soru

Biyokimya Speetus Notu 1. Fasikül Sayfa 105



Lesch-Nyhan Sendromu

- ✓ **X'e bağlı kalıtlıdır.**
- ✓ **HGPRT enzimi yok.**
- ✓ **İMP 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**

Orijinal Soru: Temel Bilimler 33

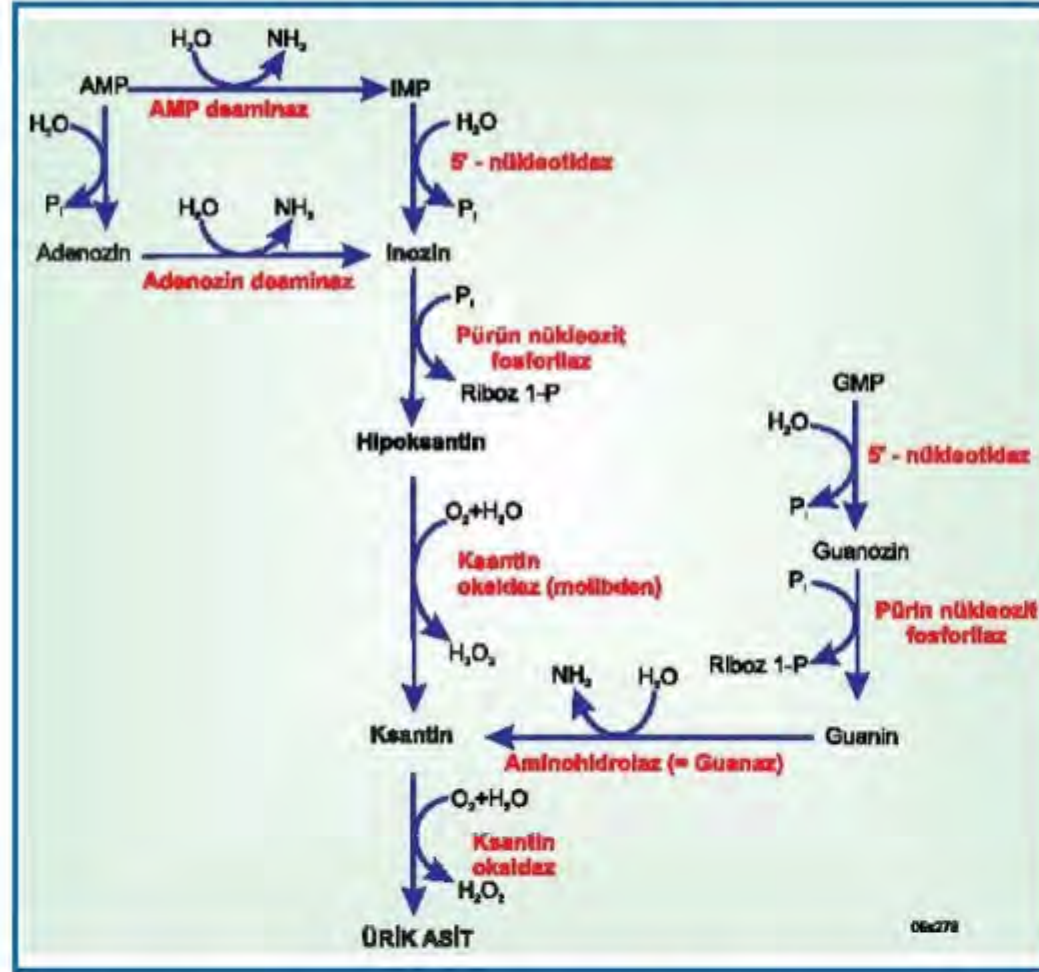
33. Aşağıdaki bozukluklardan hangisinde hiperürisemi ve/veya gut hastalığı görülmesi en az olasıdır?

- 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

Hiperürisemi yapan nedenlerden diğer üçünü de bu sayfada yakaladık.

PÜRİN NÜKLEOTİTLERİN YIKIMI



- Pürin nükleotidlerinin yıkım ürünü **ürik asittir**.
- **AMP**'den **amino grubunu uzaklaştırıp IMP** sentezleyen enzim **AMP deaminaz**dır.
- **Adenozin**'den **amino grubunu uzaklaştırıp inozin** sentezleyen enzim **adenozin deaminaz**dır.
- **IMP**, **AMP** ve **GMP**'den **fosfatı uzaklaştırıp** sırasıyla **inozin**, **adenozin** ve **guanozin** sentezleyen enzim **5'nükleotidaz**dır.
- **İnozin**, **adenozin** ve **guanozin** baz ve şekerden oluşan nükleozidlerdir.
- **Pürin nükleozid fosforilaz** enzimi **serbest inorganik fosfatı** kullanarak **inozin** ve **guanozin** yapılarından **ribozu**, **riboz 1-fosfat** olarak ayırır ve geriye sırasıyla **hipoksantin** ve **guanin** bazları kalır.
- **Guanaz** aracılığıyla **guanindeki amino grubu uzaklaştırılıp ksantin** sentezlenir.
- **Hipoksantini ksantine** ve **ksantini de ürik asite** okside eden enzim **ksantin oksidaz**dır.
- Ksantin oksidaz reaksiyonundan **hidrojen peroksit** açığa çıkar.
- **Ksantin oksidazın** kofaktörü **molibden**'dir. **Demir-sülfür** merkezleri içerir. **Flavoprotein** yapılı bir enzimdir.

FLASH BACK

✓ **Demir-Kükürt (Fe-S) Merkezi İçeren Enzimler:**

- **NADH dehidrojenaz** (Kompleks I)
- **Süksinat dehidrojenaz** (Kompleks II)
- **Ubiqinon-sitokrom c oksidoredüktaz** (Kompleks III)
- **Akonitaz**
- **Ksantin oksidaz**

PÜRİN NÜKLEOTİD METABOLİZMA HASTALIKLARI

Hiperürisemi nedenleri

1.Gut Hastalığı

- **Kanda üratların (hiperürisemi)** ve **idrarda ürik asidin** arttığı kalıtsal veya kazanılmış olabilen bir grup hastalıktır.

- **Üratlar** hızla **monosodyum ürat** kristalleri oluşturur→ **Tofüs**

Temel Bilimler 33. soru

Biyokimya Speetus Notu 1. Fasikül Sayfa 106

Primer Gut

- **Renal defekt** sonucu **ürik asit** atılım azalmıştır.
- **PRPP enzim aktivitesi** artmıştır.

Sekonder Gut

- **Lösemi**
- **Maligniteler**

Temel Bilimler 33. soru

Biyokimya Speetus Notu 1. Fasikül Sayfa 106

2.Von Gierke:



- **Glukoz-6-fosfataz** eksiktir.
- **Laktik asit** artar→ **Ürik asitin renal klirensini azaltır**.
- **Glukoz-6-P**, **Pentoz Fosfat Yoluna** kayar.
- Bu yolda aşırı sentezlenen **riboz 5-fosfat** pürin nükleotidlerinin sentezini uyarır.

Temel Bilimler 33. soru

Biyokimya Speetus Notu 1. Fasikül Sayfa 106

4. Atılım bozuklukları

- **Organik asidüri**, **laktat**, **asetoasetat** ve **β-OH bütirat** gibi asit moleküller **ürik asidin çözünürlüğünü ve atılımı azaltır**.

Hiperürisemi ve Gut Tedavisinde Kullanılan İlaçlar

- ✓ **Kolşisin:** Mikrotübülleri depolimerize eder (Akut gut atağında ağrıyı azaltır)
- ✓ **Allopurinol:** **Hipoksantin** analogu olup, **ksantin oksidazı** inhibe eder.
- ✓ **Febuksostat:** **Ksantin oksidazı** inhibe eder.
- ✓ **Probenesid** ve **sülfipirazon:** Ürik asit atılımını artırır.
- ✓ **Ürik asiti** → **allantoine** çeviren **Ürat oksidaz** (ürikaz) **insanda yoktur**.
- ✓ **Tümör lizis sendromu tedavisinde**→ **Rekombinan ürat oksidaz (rasburikaz)** kullanılır.

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

SpeeTUS Notu

SpeeTUS Notu

Tablo 5-7. Bazı plazma proteinleri ve fonksiyonları

Protein	Akut faz özelliği	Yorum
Prealbumin	Neg AFR	Beslenmenin takibi, Tiroksin ve retinolü taşır
Albumin	Neg AFR	Osmotik basıncın korur, Birçok hastalıkta azalır, Genel taşıyıcı proteindir.
Elektroforezde alfa₂ bölgesinde bulunan proteinler		
alfa1-Antitripsin	AFR	Tripsin ve diğer proteazların inhibisyonu, Eksikliği amfizem ve siroz
alfa1-Antikimotripsin		Proteazların inhibisyonu
alfa1-Asit glikoprotein (orosomucoid)	AFR	İnflamasyonda görev alır.
alfa1-Lipoprotein (Apo-A)		Lipitleri taşır.
alfa1-Fetoprotein		Fetal protein, artışı nöral

Temel Bilimler 34. soru

Biyokimya Speetüs Notu 1. Fasikül
Sayfa 095

Elektroforezde alfa₂ bölgesinde bulunan proteinler

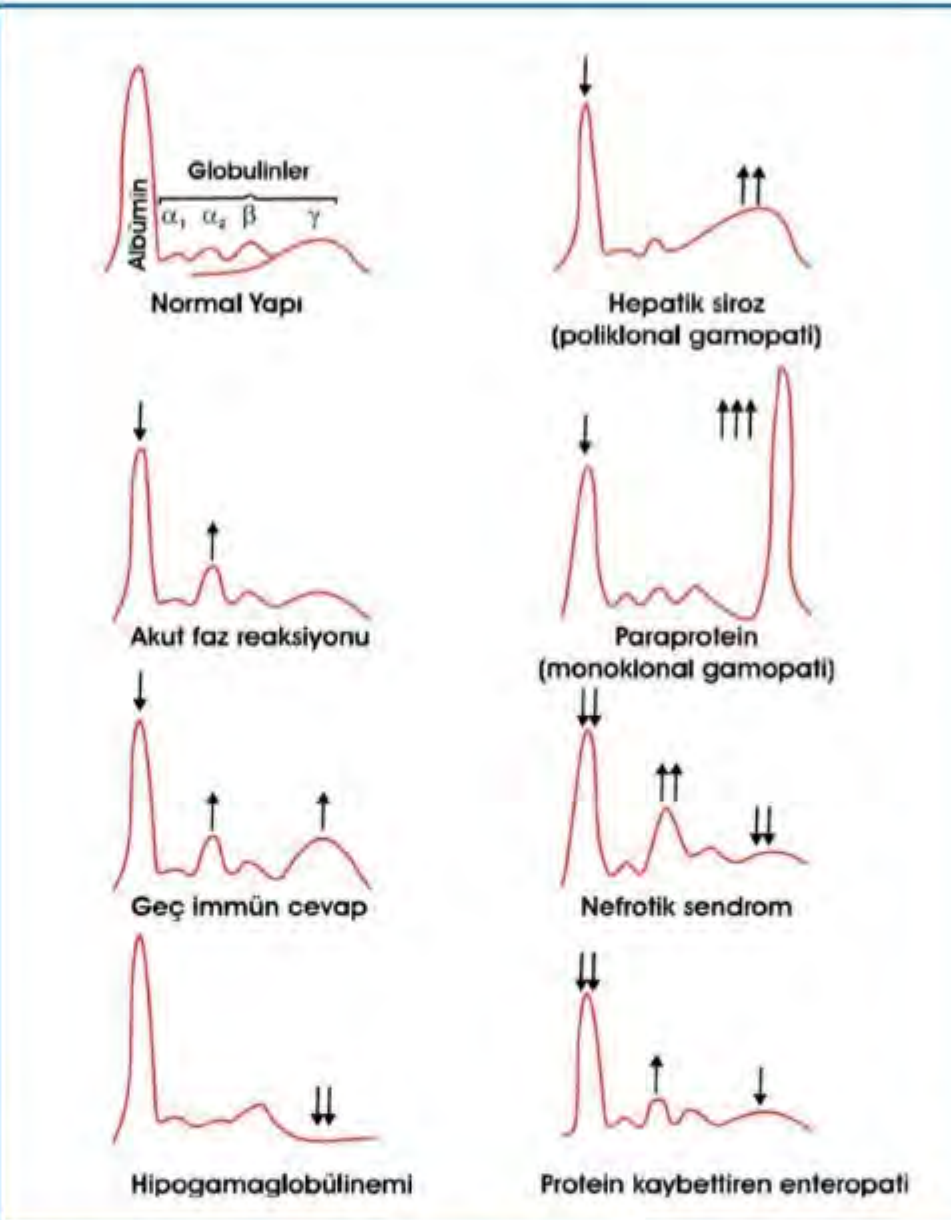
Haptoglobülin	AFR	Hemoglobini bağlar, hemolizde azalır.
alfa2-Makroglobülin		Nefrotik sendromda yükselir Panproteaz inhibitörü
Seruloplazmin	AFR	Wilson hastalığında azalır, bakır içerir. Ferooksidaz aktivitesi var Antioksidan
Antitrombin III		Pıhtılaşmanın inhibisyonu

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. İnflamatuvar olayların takibinde kullanılır.



Şekil 5-18. Çeşitli hastalıklarda gözlenen serum protein elektroforezi yapıları

Albumin

- ✓ Plazma proteinlerinin %40-60'ını oluşturur.
- ✓ Karaciğerde sentezlenir.
- ✓ % 40'ı plazmada, % 60'ı ekstrasellüler alanda yer alır.
- ✓ Albumin → glikoprotein değildir.
- ✓ Onkotik basıncı albumin sağlar.
- ✓ Eksikliğinde ödem görülür.

Albumin;

- Cu, Ca, Mg ve Zn gibi iyonları
- Tryptofan
- Bilirubin
- Hem grubu
- Hormonları (steroid hormonlar, kortizol, aldosteron, T₃ ve T₄ vb)
- Serbest yağ asitleri (oleat ve palmitat)
- Çeşitli ilaçları (salisilat, warfarin, sülfonamidleri) taşır.

- ✓ Dehidratasyon → albumin artışına neden olan tek durumdur!..
- ✓ Hipoalbuminemi;
 - Deri, gastrointestinal sistem ve böbrek yolu ile kayıplar
 - Karaciğer hasarı, malabsorbsiyon ve malnütrisyonla bağlı sentezin azaldığı durumlar
- ✓ Albumin ölçümü
 - Bromkrezol yeşili veya moru → anyonik boyalarla albuminin verdiği absorbansın spektrofotometrik ölçümü esasına dayanır.

İLGİLİ NOTLAR

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

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

SpeeTUS Notu

SpeeTUS Notu

1- Kolaylaştırılmış Transport:

- ✓ GLUT-1'den GLUT-14'e kadar bir dizi **glukoz taşıyıcı**, hücre membranında yer alır.
- ✓ Bu taşıyıcılar, **konsantrasyon farkına dayalı** olarak glukozu, dışarıdaki yüksek konsantrasyondan hücre içindeki düşük konsantrasyona taşır.

Tablo 2-5. Glukozun kolaylaştırılmış transportla taşınması

Glukoz	Yüksek Km	Düşük Km
Temel Bilimler 36. soru Biyokimya Speetus Notu 1. Fasikül Sayfa 011		
GLUT-2	Karaciğer Pankreas İnce bağırsak Böbrek proksimal tüp	Toklukta karaciğerde glukozun hızlı yakalanması Toklukta pankreas beta hücrelerinden insülin salınımı Bağırsak hücresinden kana glukoz salınımı Glukoza ilgisi en düşük, Km'i en yüksek Vmax'ı en yüksek
GLUT-3	Beyin (nöronlar) Plasenta	Glukoza afinitesi en yüksek, Km'i düşük Vmax'ı en 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

- Km, maksimum hızın yarısına erişmek için gerekli substrat konsantrasyonudur.
- Bir enzimin Km'i o enzimin substratına olan ilgisini gösterir.
- Km değeri ne kadar küçük ise ilgi o kadar fazla, Km değeri ne kadar yüksek ise ilgi o kadar düşüktür.

2- Sodyum / Monosakkarit Kotransport Sistemi:

- ✓ Glukozun **konsantrasyon farkına karşı** olarak **sodyum** ile birlikte hücre içine girişi söz konusudur.
- ✓ **Enerji gerektiren** bir taşıma şeklidir.
- ✓ **Bağırsak** epitel hücrelerinde, **böbrek** tubuluslarında ve **koroit pleksusda** meydana gelir.

FLASH BACK

Yüksek Km ve yüksek Vmax'da çalışan glukoz taşıyıcısı GLUT 2 iken düşük Km ve düşük Vmax'da çalışan GLUT 3 ve 1'dir.

İnsülin tarafından indüklenen glukoz taşıyıcısı, GLUT-4'tür.

GLİKOLİZ

GLİKOLİZİN AŞAMALARI

Glukozun pirüvata dönüşümü iki aşamada gerçekleşir.

- ✓ İlk beş reaksiyonu, **enerji yatırım fazıdır**.
- ✓ Son beş reaksiyonu ise **enerji üretim fazını** oluşturur.

1. Reaksiyon:

- ✓ Glukoz, **heksokinaz** veya **glukokinaz** tarafından **irreversibl** bir şekilde fosforile olur.
- ✓ Böylece glukoz, **hücre dışına difüze olamayan glukoz-6-fosfat** şekline dönüşmüş olur.
- ✓ **Glukokinaz** pankreas beta adacık hücrelerinde **glukoz sensörü** görevi görür ve insülin salınımını belirler.

Tablo 2-6. Glukokinaz ve heksokinaz enzimlerinin karşılaştırılması

	Glukokinaz (Heksokinaz D veya tip-4)	Heksokinaz
Bulunduğu Doku	Karaciğer ve pankreas B hücreleri	Tüm dokular
Substrat Özgüllüğü	Glukoz	Heksozlar
Km	Yüksek	Düşük
Glukoza Olan Afinitesi	Düşük	Yüksek
Maksimum Hız (Vmax)	Yüksek	Düşük
Inhibisyon	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.

Adında kinaz (örn:glukokinaz) yazan enzimler, **transferaz** grubuna ait bir enzimdir.

2. Reaksiyon:

- ✓ **Glukoz-6-P'nin fosfogluoizomeraz** enziminin düzenlediği bir reaksiyon ile **fruktoz-6-P'a** dönüşümünü sağlar.

3. Reaksiyon:

- ✓ **Fruktoz-6-P'nin fosfofruktokinaz-1 (PFK-1)** enzimi ile **irreversibl** bir şekilde **fruktoz-1,6-bifosfata** dönüşmesini içerir.
- ✓ Glikolizin **en önemli düzenleyici basamağıdır**.

ATP ve sitrat PFK-1'i inhibe ederken, ADP, AMP ve fruktoz-2,6-bifosfat aktive eder.

İLGİLİ NOTLAR

Karaciğerde bulunan glukoz taşıyıcısının bilinmesini isteyen bir sorudur.

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 belirtilmiştir.

PANKREAS

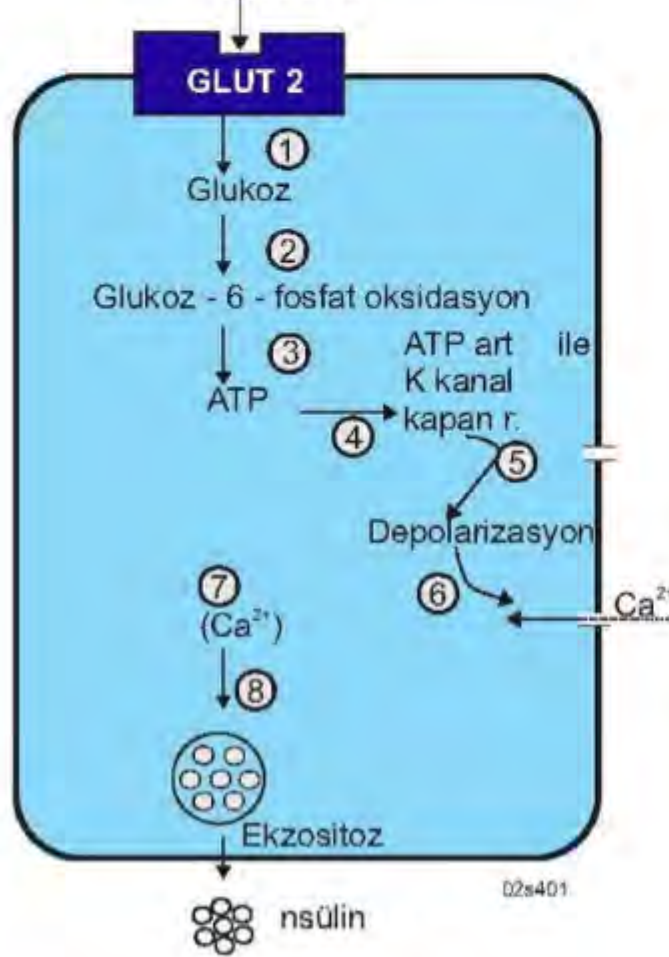
Langerhans adacıkları
İnsülin (β) %65
Glukagon (α) %20
Somatostatin (D) %10
Pankreatik polipeptid (F) %5



İNSÜLİN

- İnsülin küçük bir **proteindir**.
- Pankreasın B adacık hücrelerinden salgılanır
- Tirozin kinaz yolunu kullanır. İnsülinaz enzimi ile esas olarak karaciğerde** yıkıma uğratılır
- A ve B zincirleri bağlayan peptid segment olan **C peptid (connecting peptid)** katlanmayı kolaylaştırır

İnsülin salınımı



İnsülin salınım mekanizması

Memelilerde glukoz taşıyıcıları

	İşlevi	Önemli ekspresyon bölgeleri
İkincil aktif taşıma (Na^+-Glukoz birlikte taşıma)		
SGLT 1	Glukozun emilimi (lümenden)	İnce bağırsak, böbrek tübülleri
SGLT 2	Glukozun emilimi (lümenden)	Böbrek tübülleri
Kolaylaştırılmış difüzyon		

Temel Bilimler 36. soru
Fizyoloji, Histoloji, Emriyoloji Speetus
Notu 1. Fasikül Sayfa 059

GLUT 2	B hücre glukoz taşıyıcısı; bağırsak ve böbrek epitel hücrelerinden çıkış	Adacık B hücreleri, karaciğer, ince bağırsak epitel hücreleri, böbrekler
GLUT 3	Bazal glukoz alımı	Beyin, plasenta, böbrekler, diğer birçok organ
GLUT 4	İnsülinle uyarılan glukoz alımı	İskelet ve kalp kası, yağ dokusu, diğer dokular (fibroblast, düz kas, böbrek vs) (eritrosit ve SSS'e etki etmez)
GLUT 5	Fruktoz taşıması	Jejunum, sperm
GLUT 6	-	Beyin, dalak, lökosit
GLUT 7	Endoplazmik retikulumda glukoz 6-fosfat taşıyıcısı	Karaciğer, diğer dokular

İnsülin sekresyonunu etkileyen faktörler

Artıranlar	Azaltanlar
- Kan glukozunda artma - Kan serbest yağ asitlerinde artma - Kan amino asitlerinde artma - Gastrointestinal hormonlar (gastrin, kolesistokinin, sekretin, gastrik inhibitör peptid) - Glukagon, büyüme hormonu, kortizol - Parasempatik uyarı; asetilkolin - B-Adrenerjik uyarı İnsüline direnç; obezite - Sulfonilüre bileşikler (gliburid, tolbutamid)	- Somatostatin 2-Deoksiglukoz - Mannoheptüloz α-Adrenerjik uyarı (norepinefrin, epinefrin) - Galanin Diazoksid - Tiazid diüretikler K^+ kaybı - Fenitoin - Alloksan - Mikrotübül inhibitörleri - İnsülin - Leptin

İNSÜLİNİN ETKİLERİ

- ✓ Lipojenezi artırır.
- ✓ Glukoneogenezi azaltır.
- ✓ Glukojenolizi azaltır.
- ✓ Glukoz oksidasyonunu artırır.
- ✓ Keton cisimciklerinin yapımını inhibe eder.
- ✓ Yağ asidi sentezini artırır.
- ✓ Glukojen fosforilaz aktivitesini azaltır.
- ✓ Yağ asidi sentezi artışı
- ✓ Yağ asidi oksidasyonunu azaltır.
- ✓ Gliserol fosfat sentezi artışı
- ✓ Glukoz girişinde artış
- ✓ Glukoz-6 fosfatı inhibe eder.
- ✓ Glukokinaz ve heksokinaz aktivitesini uyarır.
- ✓ Lipoprotein lipaz aktivasyonu
- ✓ Hormon sensitif lipaz inhibisyonu

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 - Tiyoiaz - Dehidrogenaz
- B) Hidrataz - Dehidrogenaz - Tiyoiaz - Dehidrogenaz
- C) Dehidrogenaz - Hidrataz - Dehidrogenaz - Tiyoiaz
- D) Dehidrogenaz - Dehidrogenaz - Tiyoiaz - Hidrataz
- E) Hidrataz - Tiyoiaz - Dehidrogenaz - Dehidrogenaz

Doğru Cevap:C

SpeeTUS Notu

SpeeTUS Notu

İLGİLİ NOTLAR

β-Oksidasyon reaksiyonları:

- ✓ Aktive olmuş yağ asidinden beta oksidasyon reaksiyonları sonucu **karboksil terminal uçtan** iki karbonlu **asetil-KoA**'lar ayrıştırılır.
- ✓ Bu olay dört basamaklı bir reaksiyon zinciri sonucu olur.

Yağ asiti beta oksidasyon basamakları

- $FADH_2$ 'nin üretildiği **oksidasyon** basamağı
- **Su** girişinin olduğu **hidrasyon** basamağı
- $NADH$ 'in üretildiği **oksidasyon** basamağı
- Asetil-KoA'nın ayrıldığı **tiyolitik (tiyolaz) yarıma**

- ✓ Bu dört basamak çift karbon sayılı yağ asitleri için $(n/2 - 1)$ defa tekrarlanır (n=karbon sayısı).
- ✓ Her bir döngüde:

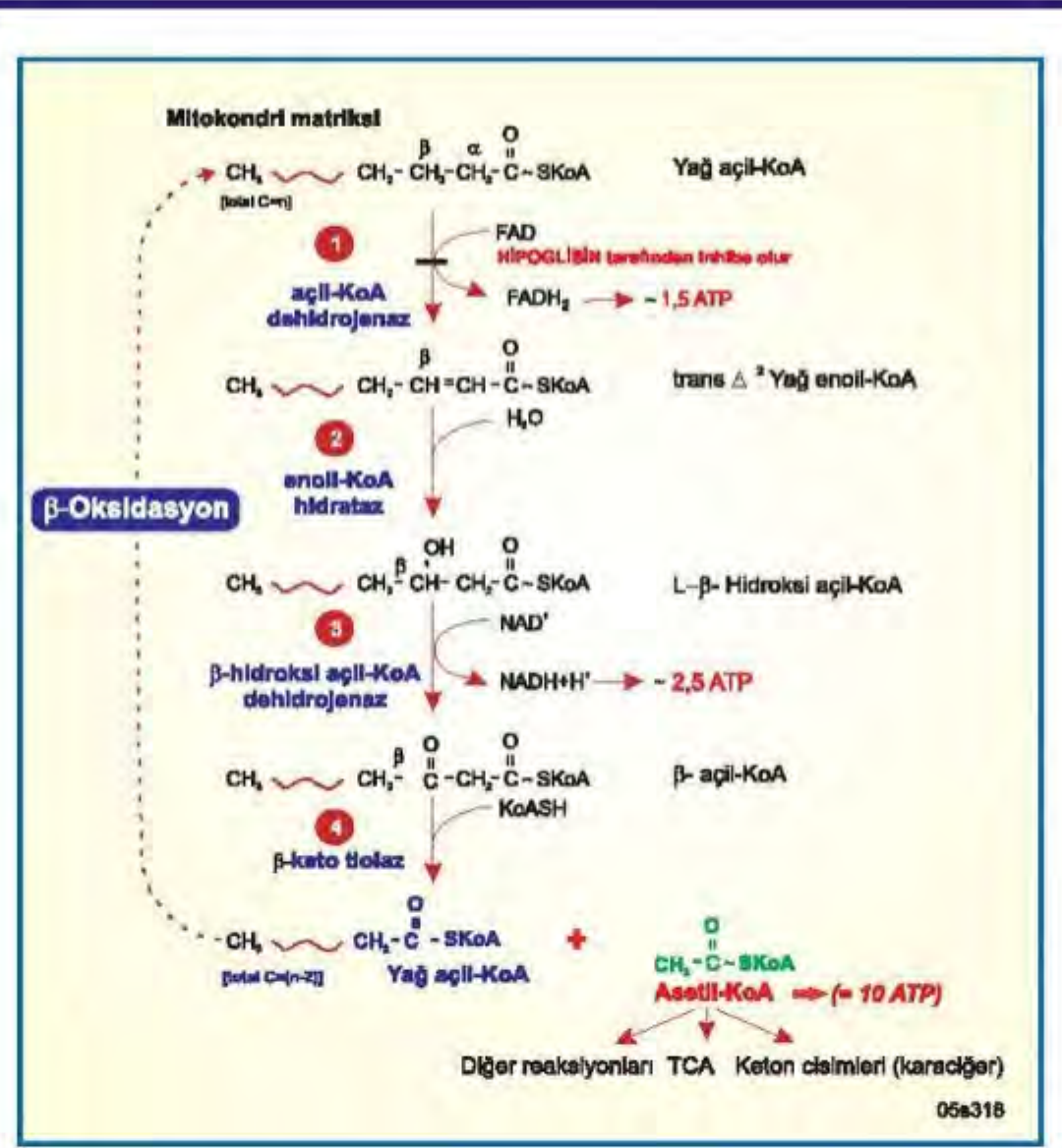


- ✓ En son **4 karbonlu bir bileşik** kaldığında tiyolitik yarıma ile **iki adet asetil-KoA** üretilir.
- ✓ Asetil-KoA'ların fazlası **karaciğerde keton cismi sentezinde** kullanılır.
- ✓ Asetil-KoA ayrıca **pirüvat karboksilazın allosterik aktivatörüdür**. Bu sayede glukoneogenez aktive olur.
- ✓ Dolayısıyla **yağ asitlerinin beta oksidasyonu ile glukoneogenez arasında bağlantı mevcuttur**.
- ✓ **Doymamış yağ asitleri**, doymuş yağ asitlerine göre **daha az enerji sağlar**. Çünkü çok daha az indirgenirler ve bu nedenle de **çok daha az indirgeyici ekivalan sağlar**.

FLASH BACK



FLASH BACK



Temel Bilimler 38. soru

Biyokimya Speetus Notu 1. Fasikül Sayfa 040

dehidrogenaz ile sağlanır.

- Bu enzimin **çok uzun zincirli, uzun zincirli, orta zincirli ve kısa zincirli** yağ asitleri için olan tipleri vardır.
- Açıl-KoA dehidrogenaz basamağında $FADH_2$ elde edilir.
- Bu enzim **hipoglisin** tarafından **inhibe** edilir.
- **Elektron transfer eden flavoprotein (ETF)**, yağ asitlerinin β-oksidasyonunda görevli bir enzim olan açıl-KoA dehidrogenaz ile solunum zinciri arasında elektron transfer eden bir taşıyıcıdır.

✓ 2. aşama:

- Trans-Δ2-enoyl-KoA'nın **çift bağına** 1 mol **su** sokulur. (**hidrasyon**)
- Trans-Δ2-enoyl-KoA'nın L-stereoizomeri olan L-β-hidroksi açıl-KoA elde edilir.
- Enzim **enoyl-KoA hidrataz**dır.

✓ 3. aşama:

- **β-hidroksi açıl-KoA dehidrogenaz**la, L-β-hidroksi açıl-KoA'dan β-ketoaçıl-KoA üretilir.
- Bu aşamada ayrıca bir adet **$NADH + H^+$** üretilir. (**Oksidasyon**)

✓ 4. aşama:

- Son basamak olup, **açıl-KoA asetil transferazla (keto tiyolaz)** katalizlenir.
- Bu aşamada orijinal yağ asidinden **2 C'lu asetil-KoA** olarak uzaklaştırılır. (**tiyolitik yarıma**)

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 (E₂) düzeylerinin düşük olduğu saptanıyor. Progesteron takviye tedavisi sonrası menstrüel kanaması gerçekleşmiyor.

Bu hastada **en olası** tanı aşağıdakilerden hangisidir?

- A) Menopoz
- B) Sheehan sendromu
- C) Polikistik over sendromu
- D) Boş kese sendromu
- E) Prematür ovaryan yetmezlik

Doğru Cevap:B

SpeeTUS Notu

SpeeTUS Notu

PARKINSON HASTALIĞI

- Sıklıkla 6. dekada görülen bir hastalıktır.
- **Tremor (istirahatte, para sayar tarzda), rijidite ve bradikinezi** tiradından oluşur.
- İdiopatik, OD veya OR geçişli formları olabilir.
- **Substantia nigra**, dopamin sekrete eden nöronların (selektif) progresif dejeneratif hasarı ve depigmentasyon (nöromelanin kaybı) ile karakterizedir.
- İkinci sıklıkta etkilenen bölge **locus ceruleus**dur.
- Mikroskobisinde nöronlarda **α-synuclein**'den oluşan **Lewy cisimcikleri** görülür.
- İlerleyen dönemlerde **demans** gelişebilir.

HUNTINGTON HASTALIĞI

- Striatal nöronların dejenerasyonu sonucu oluşan **OD** bir hastalıktır. **Poliglutamin trinükleotit tekrarı** hastalıklarının prototipidir (**CAG tekrarı**). **Huntingtin proteini** birikir.
- En tipik özellikleri **kaudat nükleus, putamen ve globus pallidus**'ta atrofidir. Ventriküller simetrik olarak dilateler.
- Klinikte 4-5. dekada bulgular başlar. İlk bulguları **koreiform hareketlerdir**.

MOTOR NÖRON HASTALIKLARI

AMYOTROFİK LATERAL SKLEROZ

- **En sık** görülen motor nöron hastalığıdır.
- **Hem üst hem alt motor** nöronlar etkilenir
- Çoğunlukla sporadiktir. Ailesel vakalarda **SOD mutasyonu** saptanabilir.
- Ön boynuz hücrelerinde **PAS (+) Bunina cisimcikleri**
- Duyu sinirleri tutulmaz.

SPİNAL MUSKÜLER ATROFİ (SMA)

- **Alt motor** hastalığıdır.
- **Yenidoğanda hipotoni** görülür.
- **Dilde fasikülasyon** vardır.

PERİFERİK SİNİR SİSTEMİ TÜMÖRLERİ

SCHWANNOM

- Schwannomların 8. kafa çiftini tutmaları özellikle sıktır (**akustik nörinom**).
- En sık **serebellopontin köşe** tümörüdür.
- Mikroskobik olarak hücreden zengin **Antoni A** (palizatik nükleuslar) ve mikroid hücreden fakir **Antoni B** alanları ile **Verocay** cisimleri içerirler.
- Malign potansiyel taşımazlar.
- **Bilateral olması NF-2 tanısını koydurur.**
- **S-100 pozitif** boyanır.

NÖROFİBROM

- Yüzeysel kutanöz, diffüz veya plexiform olabilir.
- **Pleksiform olanlar** nörolojik defisite neden olabilir ve **malignleşebilirler**.
- **NF-1'de sıklığı artar.**

MALİGN PERİFERİK SİNİR KİLİF TÜMÖRÜ

- Genellikle **sporadiktir** ama **NF-1'de pleksiform nörofibromdan** veya **radoterapi** ile ortaya çıkabilirler.



Triton Tümörü

Malign periferik sinir kılıfı tümörü içinde glandüler, kartilaginöz, osseöz ve rabdomiyoblastik alanların bulunmasıdır.

ENDOKRİN SİSTEM HASTALIKLARI VE PATOLOJİSİ

HIPOFİZ

Hipofiz Genel Bilgiler

- ✓ En sık somatotrop hücreler görülür.

Temel Bilimler 39. soru
Patoloji Speetus Notu 1. Fasikül
Sayfa 076

ADENOHIPOFİZ HASTALIKLARI

Hipopituitarizme Yol Açan Hastalıklar

- Genelde **çocuklarda gelişme geriliği**, erişkinlerde **libido azalması** ile klinik verirler.

Hipofiz Nöroendokrin Tümörler

- Hipofiz yetmezliğinin **en sık** nedenidir.
- Sekretuar ya da non-sekretuar olabilir.

Kraniyofaringeoma

- **Rathke kesesinden** kaynaklanan, **suprasellar** yerleşimli **benign** bir tümördür.
- **Adamantinomatöz tip**: Periferde palizatlanmış skuamöz epitel, süngerimsi retikulum, **kalsifikasyon**, keratinizasyon ve kist yapısı izlenir. **Beta-katenin mutasyonu** izlenir. **Çocuklarda** daha sıktır.
- **Papiller tip**: Kalsifikasyon, keratinizasyon ve kist

Temel Bilimler 39. soru
Patoloji Speetus Notu 1. Fasikül
Sayfa 076

Sheehan Sendromu

- Özellikle gebelikte **postpartum kanama** ile kan basıncının aşırı düşüşleri sonucu hipofiz **infarktı** oluşmasıdır.

Pituiter Apopleksi

- En sık adenomlarda görülen **hipofizin içine kanama** olmasıdır.

İLGİLİ NOTLAR

Başlığımız belli hipofiz bezi yetmezliği yapanlar. Sheehan için postpartum hipofiz nekrozu demişiz yani elimizde sağlam bir hipofiz yok. Dolayısıyla hipofizden üretilen hormonların olmadığı bir klinik göreceğiz ...

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 (E₂) düzeylerinin düşük olduğu saptanıyor. Progesteron takviye tedavisi sonrası menstrüel kanaması gerçekleşmiyor.

Bu hastada en olası tanı aşağıdakilerden hangisidir?

- A) Menopoz
- B) Sheehan sendromu
- C) Polikistik over sendromu
- D) Boş kese sendromu
- E) Prematür ovaryan yetmezlik

Doğru Cevap: B

Klinik ve laboratuvar bulguları

- ✓ Anemi (ACTH ve TSH ↓)
- ✓ Övolemik hiponatremi (ACTH ve TSH ↓)
- ✓ Hipoglisemi (BH ve ACTH ↓)
- ✓ Hipotansiyon (ACTH ↓)
- ✓ EKG'de düşük voltaj (perikardiyal efüzyon) (TSH ↓)
- ✓ Bradikardi (TSH ↓)
- ✓ Osteopeni ve osteoporoz (FSH-LH ve BH ↓)

Potasyum, düzeyi NORMAL (aldosteron salınmaya devam eder)

Temel Bilimler 39. soru
Dahiliye Speetüs Notu 1. Fasikül
Sayfa 114

Hipofiz yetmezliği aşağıda...

- ✓ ACTH ve BH eksikliğini göstermek için **stimülasyon (provakasyon testi)** kullanılabilir.

Tedavi

- ✓ İlk verilmesi gereken tedavi: **Glukokortikoid**
- ✓ Mineralokortikoid tedavi: **Gerek yok** (RAAS normal)

Temel Bilimler 39. soru
Dahiliye Speetüs Notu 1. Fasikül
Sayfa 114

Bazı Özel Hipopitüitarizm Nedenleri

Postpartum kadında hipofiz yetmezliği

TIPIK VAKA	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)

Pitüiter apopleksi (hipofiz içine akut kanama)

- Hipofizde **makroadenomu** olan hasta
- **Ani gelişen şiddetli baş ağrısı ve kusma**
- Nörolojik bası bulguları (görme bozukluğu, kraniyal sinir paralizisi, bilinç bozukluğu vb)
- Hipofiz yetmezliği bulguları

Pitüiter apopleksi tedavisi:

- ✓ Nörolojik bası bulguları **yoksa** → İlk tercih **steroid**
- ✓ Nörolojik bası bulguları **varsa** → İlk tercih **cerrahi**

Empty (BOŞ - BOS) sella sendromu

- ✓ Diafragma sellada hasar sonucu BOS, **sella tursika içerisine** girer ve hipofiz bezinde **atrofiye** neden olur.
- ✓ **Hipofiz yetmezliği**ne neden olabileceğinden, ön hipofiz hormonlarının değerlendirilmesi gereklidir.

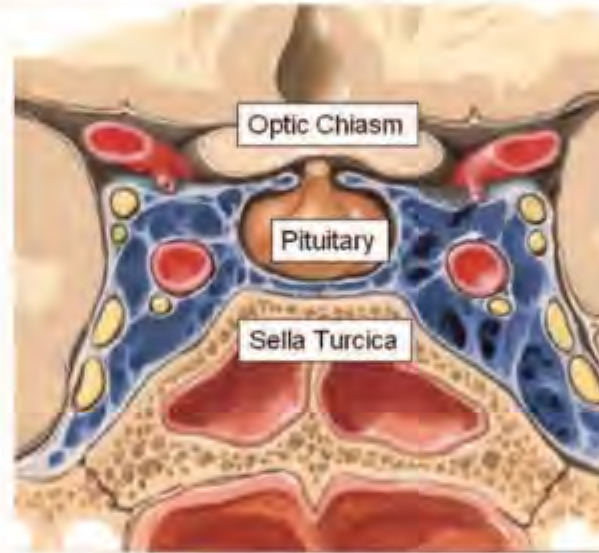
Hipofiz Adenomları

Genel bilgiler

- ✓ En sık görülen hipofiz adenomu: **Prolaktinomadır** (Harrison'a göre **non-fonksiyonel adenom**)

Klinik tablolar

- ✓ Aşırı üretime bağlı hormon fazlalığı bulguları
- ✓ Basiya bağlı:
 - Hipofiz yetmezliği
 - Baş ağrısı
 - Bitemporal hemianopsi (**optik kiazma**)
 - Kranial sinir hasarları (**3, 4, 5₁, 5₂, 6**)



Hipofizin anatomik komşulukları

Hipofiz adenomlarında boyut

- < 1 cm: Mikroadenom
- > 1 cm: Makroadenom

Tedavi

- ✓ **Prolaktinomada:** Öncelikle **medikal**
- ✓ **Diğer adenomlarda:** Öncelikle **transsfenoidal cerrahi**

Hipofiz Adenomlarıyla İlişkili Sendromlar

Ailesel Hipofiz Tümör Sendromları

- MEN 1
- MEN 4
- Carney kompleksi
- Ailesel hipofiz adenomu

MEN 2 Ø

Carney kompleksi

- Hipofiz adenomu
- Pigmente adrenal hiperplazi (Cushing sendromu)
- Atriyal miksoma

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 (E₂) düzeylerinin düşük olduğu saptanıyor. Progesteron takviye tedavisi sonrası menstrüel kanaması gerçekleşmiyor.

Bu hastada en olası tanı aşağıdakilerden hangisidir?

- A) Menopoz
- B) Sheehan sendromu
- C) Polikistik over sendromu
- D) Boş kese sendromu
- E) Prematür ovaryan yetmezlik

Doğru Cevap:B

8. Galaktozemi

Galaktoz metabolitlerinin toksik etkilerine bağlı olarak primordiyal folliküller süratle kaybedilirler ve primer ovaryan yetmezlik meydana gelir.

9. Enzim Defektleri

17 α -Hidroksilaz ve 17.20 desmolaz eksikliği:

Hipernatremi, hipokalemi ve hipertansiyon ile birlikte primer amenore durumu

Tedavisinde glukokortikoidler ve östrojen verilmeli

Aromataz eksikliği:

Testosteron östrojene dönüştürülemez ve pubertal gelişim bozulur.

Doğumda kliteromegali, posterior labioskrotal füzyon görülürken pubertede meme gelişimi olmaz, primer amenore, virilizasyon, kemik yaşında gerilik (hızlı büyüme olmaz) ve multikistik overler oluşur.

Konjenital lipoid adrenal hiperplazi:

Kolesterolün dış mitokondrial membrandan içtekinе taşıyan **StAR proteininde** (steriodogenik akut regülatuar protein) **mutasyon var**

Hiponatremi, hiperkalemi ve asidoz görülür

10. Radyasyon ve kemoterapi

Overin radyoterapi ve kemoterapiye en duyarlı olduğu evre: Prepubertal Dönem

Ovarian aktiviteyi tamamen sonlandıran radyasyon dozu: 800 rad

Overe en toksik kemoterapötik ajan: Alkilleyici ajanlar (Siklofosamid)

11. Enfeksiyonlar

Prematür ovaryan yetmezliğe yol açabilen enfeksiyonlar:

- ✓ Kabakulak
- ✓ HIV

FLASH BACK

Hipogonadotropik Amenore

(FSH < 5 IU/mL):

1. Fizyolojik (konstitüsyonel) gecikme (en sık)

2. Kallmann sendromu

3. SSS tümörleri (en sık kraniofarınjioma)

4. Hipofizer lezyonlar

- Boş sella sendromu
- **Sheehan sendromu** ve hipofizer apopleksi
- Enfeksiyonlar (tüberküloz, sarkoidoz)
- Hand Schüller Christian hastalığı
- Diyabetik vaskülit
- Orak hücreli anemi
- Pitüiter adenomlar
- Pitüiter hipoplazi

5. Hipotalamik GnRH salınımının bozulması

- **Anoreksia nervosa**, bulimia, malnutrisyon
- Stress, aşırı egzersiz
- Hiperprolaktinemi
- Hipotiroidi
- Cushing sendromu
- Kronik hastalıklar, neoplazi, malabsorbsiyon, marihuana kullanımı
- Obezite

6. GnRH reseptör mutasyonu

7. FSH eksikliği

Hipogonadotropik Amenore (FSH < 5 IU/mL):

1. Fizyolojik (konstitüsyonel) gecikme

Hipogonadotropik amenorenin en sık nedeni

2. Kallmann sendromu

✓ Konjenital olarak GnRH yoktur

Temel Bilimler 39. soru

Kadın Doğum Speetüs Notu 1.

Fasikül Sayfa 015

TİPİK VAKA

Postpartum kanama sonrası hipovolemik şok öyküsü, doğum sonrası laktasyonun olmaması ve amenore durumunda en olası tanı:

Sheehan Sendromu (Akut hipofizer nekroz)

5. Hipotalamik GnRH salınımının bozulması

Anoreksia Nervosa ile ilgili bilinmesi gerekenler;

Hipogonadotropik amenore - Hipotansiyon - Bradikardi - Hipotiroidi - Osteopeni - Hiperkarotenizm ve ciltte sararma - Kortizol yüksek - Diabetes insipidus - Sıcak soğuk intoleransı - Hiperkolesterolemi

En sık karşılaşılan akiz hipogonadotropik amenore nedeni: Stres

6. FSH eksikliği

7. GnRH reseptör mutasyonu

FLASH BACK

Normogonadotropik Amenore

(FSH 5-20 IU/mL arası):

1. Müllerian anomaliler

- a. İmperfore himen
- b. Transvers vajinal septa
- c. Serviks veya vajen yokluğu
- d. RKM sendromu**

2. Asherman sendromu

3. Endometriyum yokluğu

4. Komplet androjen insensitivitesi sendromu

Normogonadotropik Amenore (FSH 5-20 IU/mL):

TİPİK VAKA

Primer amenore şikayeti, Karyotip 46,XX, Gonad yapısı over olan ancak tuba, uterus ve vajen üst kısmı bulunmayan, vajinal muayenede kör vajen saptanan, fizik muayenede meme gelişimi ve pubik kıllanması normal olan hastada en olası tanı:

RKHM Sendromu (Müllerian agenezi)

En sık eşlik eden anomali: Çift topplayıcı kanal

TİPİK VAKA

Endometriyal küretaj, sezaryen, miyomektomi operasyonları sonrası bazal endometriyumun zarar görmesi ve hipomenore veya amenore durumunda en olası tanı:

Asherman Sendromu

Asherman Sendromu tanısında kullanılan yöntem;

Histerosalpingografi, histerosonografi

Histeroskopi (**En hassas tanı**)

Asherman Sendromu tedavisinde kullanılan yöntem;

Histeroskopi

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

SpeeTUS Notu

SpeeTUS Notu

Tablo 5-14. 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
Lösün 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)

Temel Bilimler 40. soru
Biyokimya Speetus Notu 1. Fasikül
Sayfa 103

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	Pitiüter 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

NÜKLEİK ASİTLER

NÜKLEİK ASİTLERİN METABOLİZMASI

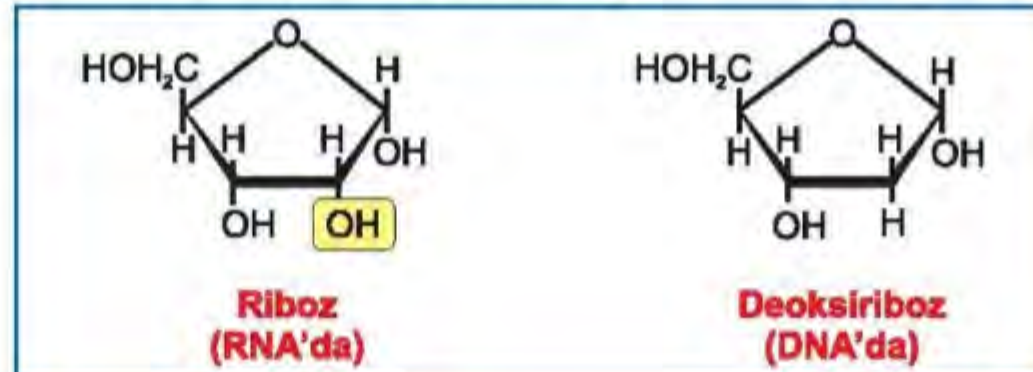
Nükleotidlerin görevleri;

- DNA ve RNA sentezine katılır.
- Nükleotidler, bazı karbonhidratların, lipidlerin ve proteinlerin sentezinde **aktifleştirilmiş bileşiklerin taşıyıcısı** olarak görev yaparlar (Örn. UDP-glukoz, GDP-mannoz vb.).
- Sitidin nükleotidleri **fosfolipitlerin sentezi**nde kullanılır.
- Koenzim A, FAD, NAD⁺ ve NADP⁺ gibi bazı esansiyel **koenzimlerin yapısal bileşenleri**dirler.
- Hücrede nükleotidler **enerji taşıyıcısı**dırlar (ATP, GTP).
- Metabolik yollardaki **kontrol basamağını katalizleyen enzimler** üzerinde **düzenleyici rol** oynarlar.
- cAMP, cGMP gibi moleküller **sinyal iletide görev** alırlar.
- S-adenozil metyonin, **metil gruplarının aktarılmasında rol alan aktif metil donörüdür**.
- PAPS (fosfoadenozin fosfosülfat), **sülfat vericisidir**.
- UDP-glukronik asit **bilirubin** ve **kse nobiyotiklerin konjugasyonunda** kullanılır.
- Guanozin nükleotidi **tetrahidrobiyopiterin** sentezinde kullanılır.

NÜKLEOZİTLER ve NÜKLEOTİDLER



- Baz ve ribozdan oluşan yapı **nükleozit** tir.
- Baz, riboz ve fosfattan oluşan yapı **nükleotid** tir.
- Fosfat grubu, pentozun 5'-OH grubuna bir **ester bağı** ile bağlanmıştır.
- Eğer pentozun 5' karbonuna **bir fosfat** eklenmişse **nükleozit monofosfat** (ör. AMP) **iki fosfat** eklenmişse **difosfat** (ör. ADP) veya **üç fosfat** eklenmişse **nükleozit trifosfat** (ör. ATP)'lar meydana gelir.
- Pirimidin bazları N-1, pürin bazları N-9 atomu üzerinden, şekerin 1' karbonuna β-N-glikozidik bağ ile bağlanır.
- Fosfat grupları nükleik asitlerin **negatif yüklerini sağlar**.
- Baz ile şeker arasındaki bağa **beta N-glikozidik bağ** denir.
- Fosforik asitler arasındaki bağ **asit anhidrit bağı**dır.



İLGİLİ NOTLAR

referansımız yanlış seçeneği nokta atış gösteriyor

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

Yetmiyor tiroglobulin
nerelerde pozitif onu da
bize söyleyerek gelecek
TUS'lara referans
oluyor...

Kronik Lenfositik Tiroidit (Hashimoto Tiroiditi)

- ✓ 45-65 yaş arası kadınlarda daha sık görülen otoimmün inflamatuvar bir hastalıktır.
- ✓ Patogeneizde Th1, CD8, NK ve plazma hücre aktivasyonu vardır.
- ✓ Otoantikorlar tiroid mikrozomlarına (%95), tiroglobüline (%60) ve TSH reseptörlerine karşı gelişir.
- ✓ Anti-TSH reseptör antikorları TSH reseptörlerini bloke eder ve hipotiroidi yaparlar.
- ✓ İyodun eksik olmadığı bölgelerde hipotiroidinin en sık primer nedenidir.
- ✓ İmmün regülasyon ile ilişkili gen mutasyonları (sitotoksik T lenfosit ilişkili antijen-4 (CTLA-4) ve protein tirozin fosfataz-22 (PTPN-22) bu hastalığa neden olabilir.
- ✓ Kronik lenfositik tiroidit (hashimoto) ve Graves hastalığında interlökin-2 reseptör alfa zinciri (IL2RA) mutasyonu görülebilir.
- ✓ Morfoloji:
 - Difüz ve simetrik büyüme görülür (guatrojenik hipotiroidizm).
 - 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.
 - Hurthle hücresi, çok sayıda mitokondri içeren (onkositik), geniş pembe sitoplazmalı metaplastik hücrelerdir.
 - Kapsülü aşmayan bir fibrozis görülebilir.
- ✓ Klinik:
 - Başlangıçta hipertiroidi, sonradan hipotiroidi görülür.
 - Tiroidin ağrısız olarak büyür.
 - Bu hastalarda ektranodal marjinal zone B-hücreli lenfoma (MALTOMA) ve papiller karsinom riski artar.

FLASH
BACK

Hem Graves Hem de Hashimoto Hastalığına Neden Olan Gen Mutasyonları

- ✓ CTLA-4
- ✓ PTPN-22
- ✓ IL-2RA

Riedel Tiroiditi

- ✓ Tiroidin sert ve fiks olduğu, tiroidde ve çevre dokularda ilerleyici fibrozis ile karakterizedir.
- ✓ Sistemik otoimmün IgG4-ilgili hastalığın bulgusu olabilir.
- ✓ Retroperitonda, orbitada, mediastende de tiroiddekine eşlik eden fibrozis görülebilir.

TIROID NEOPLAZMLARI

- ✓ Tiroid nodüllerinde benign/malign oranı yaklaşık 10/1'dir.



Tiroid nodüllerin malign olma riskini arttıran özellikler:

- ✓ Tek
- ✓ Soğuk (RAI tutulumu düşük)
- ✓ Gençlerde
- ✓ Erkeklerde
- ✓ Radyoterapi öyküsü

Foliküler Adenom

- ✓ En sık görülen benign tiroid tümörüdür.
- ✓ Folikül epitelinden köken alan solid, kapsüllü, ağrısız tümörlerdir.
- ✓ Adenom-karsinom ayırımında kapsül ve damar invazyonuna bakılır. Bu durum ince iğne aspirasyon biyopsisi ile ayırt edilemez. Eksizyonel biyopsi gerekir.
- ✓ Özellikle nonfonksiyonel olan adenomlarında RAS ve PPARγ mutasyonu bulunur ve bunlar karsinoma ilerleyebilir.
- ✓ Adenomda eozinofilik sitoplazmalı hücreler görülürse Hurthle hücreli adenom (oksifilik) denir.
- ✓ Genellikle soğuk nodül olarak görülür.

Tiroid Karsinomları

Papiller karsinom



- En sık subtip.
- Radyasyonla ilişkilidir. FAP'a eşlik edebilir.
- RET/PTC, MAP kinaz ve BRAF (kötü prognoz) mutasyonu vardır.
- Tanısı çekirdek özelliklerine göre konulur. (Orphan Annie (boş-şeffaf çekirdek) intranükleer pseudo inklüzyon, çentiklenme, yarıklanma, üst üste binme)
- Psammom cisimleri içerir.
- Lenfatik yayılır ve iyi prognozludur.
- Tall cell varyant; ileri yaşta, metastaz yapan ve BRAF mutasyonu görülen tiptir.
- Diffüz sklerozan tip; Gençlerde, diffüz fibrozis ve lenfosit (Hashimatoya benzer)
- Kribroform varyant; FAP'a eşlik eder.

Foliküler karsinom



- İleri yaş, kadınlarda sık
- İyot eksikliği ile ilişkilidir.
- Foliküler adenomdan kapsül ve/veya damar invazyonu olması ile ayrılır.
- Carney ve Cowden sendromuna eşlik eder.
- Hematojen yayılır.
- RAS ve PI-3K/AKT mutasyonu, t (2;3) (PAX8/PPARG) saptanır.

Medüller karsinom

- Kalsitonin ve CEA salgılar.
- Sıklıkla sporadiktir, MEN IIa ve IIb (en kötü) sendromlarına eşlik edebilir.
- Ailevi olgular; erken yaş, multisentrik, agresif seyir ve C-hücre hiperplazisi (prekürsör) ile beraberdir.
- RET mutasyonu vardır.

Temel Bilimler 40. soru
Patoloji Speetüs Notu 1. Fasikül
Sayfa 079

- Gençlerde kadınlarda, ileri yaşta K=E sıklıkta
- Medüller karsinom parafoliküler C hücrelerinden gelişirken diğer karsinomlar folikül epitelinden gelişir. Bu yüzden tiroglobulin negatiftir (Anaplastik karsinom da tiroglobulin negatiftir).

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

FLASH
BACK

✓ BRCA mutasyonlarının en sık görüldüğü over kanseri seröz kistadenokarsinomdur.

KONAĞIN TÜMÖRLERE KARŞI SAVUNMA MEKANİZMALARI

- **Sitotoksik T lenfositler (CD8)**
 - ✓ MHC class I antijenleri ile bağlanarak tümör hücrelerini lizis ederler.
 - ✓ T lenfosit üzerindeki **inhibitör** reseptörler **CTLA4** ve **PD-1**'dir.
- **Natural Killer (NK) hücreleri**
 - ✓ Tümör hücrelerine direkt sitotoksik etki ederler.
- **Makrofajlar** → TNF-alfa
- **Humoral antikorlar** → ADCC ile öldürürler.

PARANEOPLASTİK SENDROMLAR

- Paraneoplastik sendromlar **tümörün yayılımına bağlı** olmaksızın, tümörden (primer veya metastatik odak) **salınan hormonlara bağlı olarak** meydana gelen semptomlar kompleksidir. **En sık** paraneoplastik sendromlar **hiperkalsemi ve Cushing** sendromudur.
- Örneğin kemik metastazına sekonder hiperkalsemi paraneoplastik sendrom değildir.

Paraneoplastik Sendromlar

Klinik sendrom	Malignite
Endokrinopatiler	
Cushing sendromu	Küçük hücreli akciğer kanseri (ACTH ile)
Uyumsuz ADH sekresyon sendromu	Küçük hücreli akciğer kanseri
Hiperkalsemi	Skvamöz akciğer kanseri (PTH benzeri peptid ile) Renal hücreli kanser Meme kanseri
Hipoglisemi	Fibrosarkom Hemanjiyoperisitom Hepatoselüler kanser
Polisitemi	Hepatoselüler kanser Renal hücreli kanser (VHL sendromu) Serebellar hemanjiyoblastom (VHL sendromu)
Nöromusküler sendromlar	
Myastenia gravis	Timik neoplaziler
Lambert-Eaton miyastenik sendromu	Akciğerin nöroendokrin karsinomları
Dermatolojik hastalıklar	
Akantozis Nigrikans	Mide, akciğer kanseri
Dermatomyozit	Akciğer, meme kanseri
Kemik, Eklem, Yumuşak doku değişiklikleri	
Hipertrofik osteoartropati, çomak parmak	Akciğer adenokarsinomu
Vasküler ve Hematolojik değişiklikler	
Venöz tromboz (Trousseau fenomeni)	Pankreas ve akciğer adenokanseri (müsin)
Kırmızı hücre aplazisi (anemi)	Timik neoplaziler
Dissemine intravasküler koagülasyon	Akut promyelositik lösemi (AML M3) Prostat kanseri

Temel Bilimler 40. soru
Patoloji Speetüs Notu 1. Fasikül
Sayfa 026

Belirteç	Tümör
Hormonlar	
Kalsitonin	Tiroid medüller kanseri
Katekolaminler	Feokromositoma
HCG	Koryokarsinom Embriyonel karsinom (AFP+HCG)
Onkofetal antijenler	
CEA	Kolon, pankreas, mide kanseri
AFP	Hepatoselüler karsinom Hepatoblastom Yolk sac tümörü Embriyonel karsinom (AFP+HCG)
Müsin ve diğer glikoproteinler	
CA 125	Over kanseri
CA 19-9	Pankreas ve kolon kanseri
CA 15-3	Meme kanseri
Spesifik proteinler	
İmmünglobulinler	Multipl miyelom ve gamapatiler
PSA	Prostat kanseri
İzoenzimler	
Nöron Spesifik Enolaz	Küçük hücreli akciğer kanseri, Nöroblastom

İMMÜNHİSTOKİMYASAL TETKİKLER

- Tespit edilmek istenen antijenlerin **spesifik antikorlar** ile görünür hale getirilmesidir. Tümör hücrelerinin **kökenini** ve **geliştiği organı** saptamada, **hücre proliferasyon oranını** belirlemede ve **tedavi hedefi olabilecek moleküllerin** araştırılmasında kullanılır.

İmmünhistokimyasal Tetkikler

Intermediate filament	Tümör
Sitokeratin	Epitelyal tümörler
EMA	Epitelyal Membran Antijeni
LCA (CD45)	Lenfomalar
Desmin	Çizgili ve düz kas tümörleri
Vimentin	Mezenkimal tümörler
NSE	Nöronal tümörler
Sinaptofizin	Nöronal tümörler
GFAP	Glial tümörler
S-100, HMB-45, SOX10, Mel-A	Malign melanom
Kromogranin	Endokrin tümörler
vWF, CD31, CD34 ve lektinler	Vasküler neoplaziler (Damar endoteli)
GATA3	Meme kanseri

referansımız yanlış
seçeneği nokta atış
gösteriyor

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

Periferik T4-T3 dönüşümünü bozan bazı ilaçlar

- Propiltiourasil
- Kortikosteroid
- Propranolol
- Amiodaron

Tedavi

- ✓ Tiroid bezine yönelik tedaviye **gerek yoktur**
- ✓ **Altta yatan hastalık** tedavi edilir

İLAÇ İLİŞKİLİ TIROID HASTALIKLARI

- **Amidaron:** Hipotiroidi + Tirotoksikoz
- **Tirozin kinaz inhibitörleri (sunitinib ve sorafenib vb), interferon, immükontrol nokta inhibitörleri:** Önce tiroidit (tirotoksikoz), sonra hipotiroidi
- **Lityum:** Hipotiroidi

Amiodaron ilişkili tirotoksikoz (AİT)

	AİT tip 1	AİT tip 2
Altta tiroid hastalığı	Var	Yok
İlaç - klinik arası süre	Kısa (3 ay)	Uzun (30 ay)
Guatr	Genellikle +	Genellikle -
Doppler USG	Vaskülarite ↑	Vaskülarite ↓
RIU	Değişken	Düşük
Tedavi	Antitiroid ilaç	Steroid
Amiodarona devam?	Hayır	Edilebilir
Spontan remisyon	Hayır	Olabilir
Hipotiroidizm riski	Yok	Olabilir

Tiroid Nodülü

Tiroid nodülünde, karsinom için risk faktörleri:

- ✓ Radyasyon öyküsü
- ✓ Yaş < 20 veya > 65 olması
- ✓ Erkek cinsiyet
- ✓ Ailede tiroid kanseri, MEN-2, Cowden sendromu
- ✓ Malignite düşündüren bulgu (hızlı büyüme, bası, LAP vb)

Tiroid nodülünde maligniteyi telkin eden USG bulguları

- ✓ Hipoekojenite
- ✓ Mikrokalsifikasyon
- ✓ Düzensiz sınırlar
- ✓ Solid içeriğin fazla olması
- ✓ Boyunun eninden büyük olması

Tiroid nodüllerine yaklaşım

- ✓ Tiroid nodülü saptandığında ilk tetkik: **TSH düzeyi**
 - TSH **düşük** ise → Tiroid sintigrafisi
 - Sıcak nodül: Hipertiroidi tedavisi
 - Soğuk nodül: **USG + TİİABx**
 - TSH **yüksek/normal** ise → **USG + TİİABx**
- ✓ TİİABx sonuçları
 - **İki defa non-diagnostik** → Nodül riskine bakılır
 - Düşük riskli nodül: **Takip**
 - Yüksek riskli nodül: **Cerrahi**
 - **Malign** → Cerrahi
 - **Foliküler neoplazi** → Moleküler test veya lobektomi yapılır (TİİAB, foliküler adenom ve kanseri ayıramaz)

Tiroid Tümörleri

Papiller tiroid kanseri

- ✓ **En sık** görülen tiroid kanseridir
- ✓ **Radyasyonla** yakından ilişkilidir
- ✓ **En iyi prognozlu** tiroid kanseridir
- ✓ En sık mutasyonu **BRAF**tir.
- ✓ Genellikle **lenfatik** metastaz yapar

Foliküler tiroid kanseri

- ✓ **İyot eksikliği** olan bölgelerden daha sık görülür
- ✓ Genellikle **hematojen** metastaz yapar

Diferansiye tiroid kanserleri (Papiller ve Foliküler)

- **Tiroid hormonu** üretebilir (Hipertiroidi yapabilir)

Temel Bilimler 40. soru

Dahiliye Speetüs Notu 1. Fasikül
Sayfa 121

Medüller tiroid kanseri

- ✓ **Parafoliküler C** hücrelerinden köken alır (Bu nedenle tiroid hormonu ve tiroglobulin üretmez)
 - Tümör belirteci **kalsitonindir**.
- ✓ **RET** mutasyonu ile ilişkilidir
- ✓ **MEN2** sendromu ile ilişkilidir
- ✓ Tiroidin **nöroendokrin** tümörüdür (**ACTH**, serotonin, VIP vb salgılayabilir)

Tiroid lenfoması

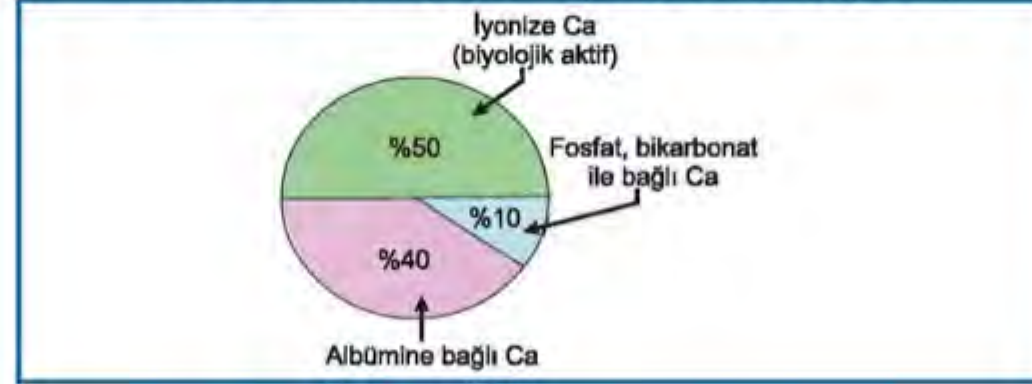
- ✓ Sıklıkla **Hashimoto tiroiditi** olan hastalarda görülür
- ✓ **Diffüz B hücreli lenfoma/MALToma** en sık subtiptir.
- ✓ Cerrahi tedavi tercih edilmez (**yayılma riski var**)
- ✓ Oldukça **radyosensitif**dir.

KALSIYUM METABOLİZMASI VE PARATIROID HASTALIKLARI

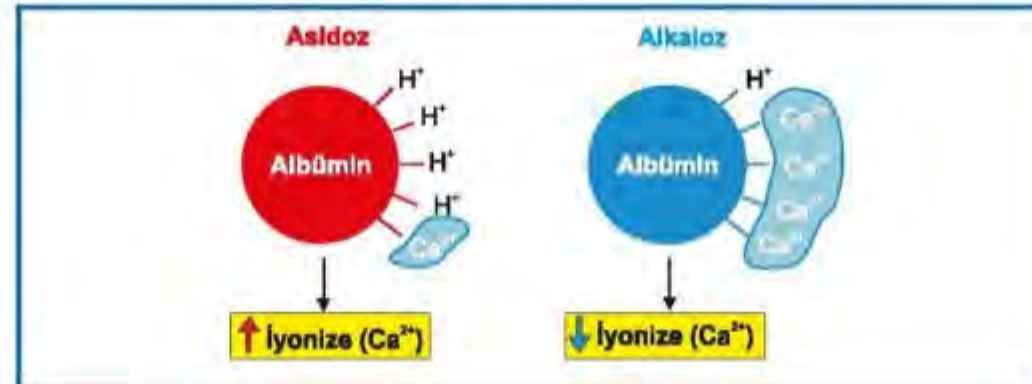
Kalsiyum Metabolizması

Genel bilgiler

- ✓ Serum total kalsiyum düzeyi **8.5-10.5 mg/dL**'dir.



- ✓ **Total kalsiyum**, albumin düzeyindeki değişikliklere bağlı olarak artabilir veya azalabilir. Ancak **iyonize kalsiyum**, albumin düzeyinden **etkilenmez**.
 - Düzeltilmiş kalsiyum = Ölçülen kalsiyum + 0.8 x (4 - hasta albümini)
- ✓ **İyonize kalsiyum**, asit-baz bozukluklarına bağlı olarak artabilir veya azalabilir. Ancak **total kalsiyum**, asit-baz bozukluklarından **etkilenmez**.



referansımız yanlış seçeneği nokta atış gösteriyor

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

- **Multisentrisite** oranı yüksektir.
- Total tiroidektomi ya da lobektomi (< 1-4 cm tümör) yapılabilir.
- Servikal metastatik LAP varsa o tarafa modifiye radikal boyun disseksiyonu yapılır.

FLASH
BACK

Patolojik incelemede psammoma cisimciği izlenen maligniteler

- ✓ Tiroid papiller karsinom
- ✓ Menenjiom
- ✓ Over seröz kistadenokarsinom
- ✓ Malign mezotelyoma

TIROID BEZİNİN FOLLİKÜLER KANSERLERİ

- **Tiroid kanserlerinin %10'unu (2. sık) oluşturur ve 4-6 dekatlar arası ve kadınlarda daha sık görülür.**
- **İyot eksikliği** ile ilişkilidir. Hemen her zaman tek odaklıdır. Hematojen yayılır. Lenf nodu metastazı çok nadir.
- Kanser tanısı kapsül ve vasküler invazyon bulunması ile konulur.
- Kapsül ve vasküler invazyon yoksa ve iyi diferansiye follikül hücrelerinden oluşuyor ise foliküler adenom (benign tümör) olarak adlandırılır.
- **İİAB ile foliküler kanser ile foliküler adenom ayırt edilemez.**
- İİAB ile foliküler lezyonu olduğu saptanan hastalara isthmus ve piramidal lobu da içerecek şekilde tiroid lobektomi (lezyonun olduğu tarafa) yapılmalıdır. Çünkü foliküler lezyonların çoğu adenomdur ve patolojik inceleme sonucu **adenom ise lobektomi ve isthmusektomi** ameliyatı yeterli olacaktır.
- Lobektomi ve isthmusektomi ameliyatı sonrasında patoloji tanısı **kanser gelirse, total tiroidektomi** yapılır.

TIROID BEZİNİN HÜRTHLE HÜCRELİ KANSERLERİ

- Hürthle hücreli kanser foliküler hücrelerden köken alan, bol asidofilik granüler sitoplazmaya sahip olan ve fonksiyonları tam olarak bilinmeyen oksiflik (veya onkositik) hücrelerden gelişir.
- Folliküler kanserin bir alt tipidir.
- **Tanısı İİAB ile konamaz.** Kapsül ve/veya damar invazyonu ve/veya metastaz varlığında konulur.
- Tek taraflı **Hürthle hücreli adenomlar için lobektomi ve isthmusektomi** yapılır. Patoloji sonucu **Hürthle hücreli kanser** olduğu belirlenen hastalara **total tiroidektomi** uygulanır.
- Kanser tanısı alan hastalara rutin olarak **profilaktik santral boyun disseksiyonu total tiroidektomiye eklenir.**

FLASH
BACK

Diferansiye tiroid kanserlerinin ortak özellikleri (Papiller-Foliküler-Hürthle hücreli kanser)

- ✓ TSH reseptörleri vardır
- ✓ Tiroglobulin (TG) üretir
- ✓ Postop dönemde TG ile takip edilir
- ✓ TG artış gösterirse iyot taraması (131I) yapılmalı
- ✓ Radyoaktif iyot tutar (Hürthle hücreli kanserlerin çoğu RAI tutmaz)

TIROID BEZİNİN MEDÜLLER KANSERLERİ

- Tiroid kanserlerinin %5'i (3. sık) C hücrelerinden köken alır.
- **Kalsitonin, CEA, ACTH üretebilir**, özellikle **kalsitonin** takibinde marker olarak kullanılır.

Temel Bilimler 40. soru
Genel Cerrahi Speetüs Notu 1.
Fasikül Sayfa 036

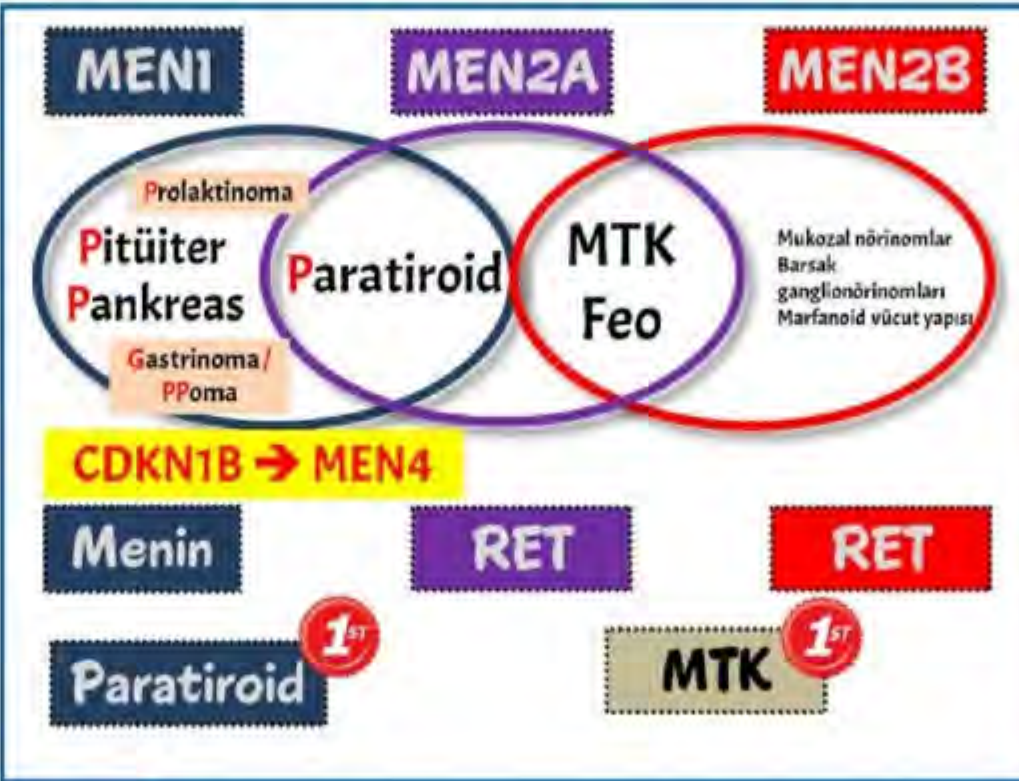
- Ailevi **medüller kanser sendromu** ile ilişkili olabilir.
- Medüller ca MEN sendromlarının parçası olabilir.
- **MEN-2A** en sık görülen MEN formudur. Medüller kanser, feokromositoma, hiperparatiroidi izlenebilir.
- **MEN-2B**'de medüller ca, feokromositoma, mukozal ganglionöromalar ve Marfanoid vücut yapısı izlenir.
- Medüller ca'ların %75'i sporadik, %25'i aileseldir. Spradikse tek odak, ailesel ise (MEN) multisentriktir.
- **Total tiroidektomi ve santral boyun disseksiyonu standart başlangıç ameliyatıdır.**

Medüller Troid Kanserlerinde Prognoz (En iyiden En kötüye sıralama)

- ✓ Familyal, non-MEN medüller tiroid kanseri
- ✓ MEN 2A
- ✓ Sporadik medüller tiroid kanseri
- ✓ MEN 2B

FLASH
BACK

- **MEN-1 sendromu tanısında kullanılan parametreler:** Prolaktin, gastrin, sekretin provakasyon testi, parathormon, kalsiyum.



FLASH
BACK

Tiroid medüller kanser

- ✓ Tiroid malignitesi ile birlikte
- ✓ Kalsitonin yüksekliği
- ✓ İshal ve Cushing Sendromu gibi paraneoplastik bulgular

TIROID BEZİNİN ANAPLASTİK KANSERLERİ

- Tiroid kanserlerinin **en nadir ve en agresif** olanıdır.
- **Endemik** guatr bölgelerinde daha sık görülür.

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

SpeeTUS Notu

SpeeTUS Notu

- ✓ **ALP**, Ca^{+2} ve PO_4^{-} çökmesi için **alkali ortamı** sağlar.
- ✓ **Tetrasiklin**, **apozisyon** (mevcut kemik üzerine depo) hızını ölçmek için kullanılır.



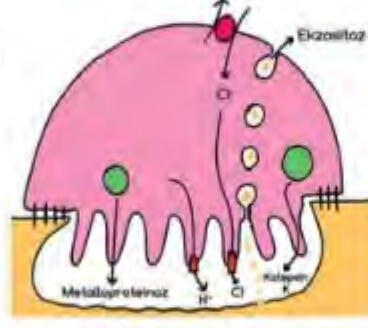
Kemik yapımının arttığı hastalıklarda (**Paget**) **ALP** sentezi artar.

Osteosit

- ✓ **Lakunada** tek **bir osteosit** bulunur ve **matriksin devamlılığında** aktif görev alırlar.

Osteoklast

- ✓ K.İ. **monosit** kökenlidir.
- ✓ **Rezorbsiyon/remodellingde** görevli **mitokondri**den zengin **multinükleer** hücredir.
- ✓ **Asit fosfataz**, **kollajenaz**, **Katepsin K** salgılar.
- ✓ **Piridinolinler** kemik yıkım hızının göstergesidir.



Howship Lakunasi



Korteksin kalınlaştığı ve kemik iliği kavitesinin daraldığı **osteopetroziste** fonksiyonu bozuk hücre **osteoklast**dır.

	Aktive Eden	İnhibe eden
Osteoblast	Vit D, IGF-1, PTH	Steroid
Osteoklast	Vit D, IL-6 & 11	Östrojen (IL-6 inh)

Temel Bilimler 41. soru
Fizyoloji, Histoloji, Emriyoloji Speetus
Notu 1. Fasikül Sayfa 012

- ✓ **Osteoblast**dan sentezlenen **OPG** osteoklast aktivasyonunu inhibe eder.
- ✓ **PTH** **OPG** sentezini **inhibe** eder. **RANKL** sentezini **stimüle** eder.
- ✓ **RANKL-RANK** ile bağlanarak osteoklast farklanmasını uyarır.



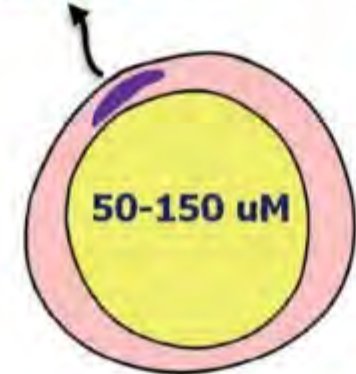
Osteon

YAĞ DOKU

BEYAZ YAĞ DOKU

- **Unilokülerdir.**
- **Göz kapağı, penis, skrotum** ve kulak kepçesinde yok.
- **Leptin** (iştahı baskılar), **adiponektin**, **rezistin** salgılar.
- Küçük ve az sayıda mitokondri içerir.
- Büyük yuvarlak hücredir.
- Yassı, periferik nükleus içerir.
- Büyük, tek, membransız yağ damlacığı içerir.

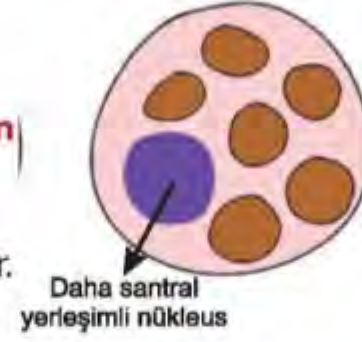
Periferik nükleus



50-150 µm

KAHVERENGİ YAĞ DOKU

- **Multilokülerdir.**
- **Mitokondri iç zarında termogenin (UCP-1)** vardır.
- **Enerji ısı** olarak harcanır.
- **Bol** ve çok sayıda **mitokondri** bulunur.
- Küçük hücrelerdir.
- Yassılaştırmış nükleus içerir.
- Çok sayıda lipid damlacığı içerir.
- Titremesiz ısı sentezi (sempatik uyarı ile) yapar.
- Fazla ve iyi gelişmiş mitokondri içerir.
- Yenidoğan ve yetişkinde görülür.



Daha santral yerleşimli nükleus

DERİ HISTOLOJİSİ

- ☑ Epidermis, dermis ve hipodermisten oluşur.

EPİDERMİS

- **Keratinize çok katlı yassı** epitelden oluşur.
- Keratinosit, **Melanosit**, **Langerhans**, **Merkel** ve **serbest sinir ucu** içerir.

Stratum Bazale

- ✓ **Mitozun en çok** olduğu tabakadır.
- ✓ Alttaki **bazal laminaya hemidesmozom** tutturur.

Melanosit

- ✓ **Nöral krest** kökenlidir.
- ✓ **Melanin** sentezleyip uzantıları aracılığıyla **keratinosite** aktarır ve orada **depo** edilir.
- ✓ Melanosit bulunan yapılar; epidermis, kıl kökü, iris, koroid, pia mater.

Melanozom



Melanin sentezindeki kalıtsal yetersizlikte **albinizm**, **melanosit kaybında** ise **vitiligo** oluşur.

Merkel (Taktıl Hücre)

- ✓ **Nöral krest** kökenlidir.
- ✓ **Kalın deride** bulunur.
- ✓ Duysal **mekanoseptördür.**



Merkel
Sinir ucu

Stratum Spinozum

- ✓ **Mitoz** ve **vitamin D** sentezi **Malpighi (bazale + spinozum)** tabakasında gerçekleşir.
- ✓ Yoğun **desmozom** (sağlamlık) içerir.



Bizozero

Langerhans Hücresi

- ✓ **Antijeni T lenfosit** sunar.
- ✓ İçinde **raket** biçiminde **Birbeck** granülleri bulunur.

Birbeck



Psöriaziste Malpighi tabakasında **proliferasyonda artma**, **hücre ömründe kısalma** ve **anormal keratinizasyon** izlenir.

İLGİLİ NOTLAR

OPG'nin Osteoklast maturasyonunu inhibe ettiği notumuzda 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

RANKL antagonizması yaparak osteoklast maturasyonunu engelleyen ilaç denosumabtır. Peki notumuzda da yer aldığı gibi denosumab hangi ilaca benzer? Cevap, sorumuzun da cevabı olan osteoprotegerin olacaktır... Buyursunlar...

Vitamin D

Liposolubl 2 form (benzer etkinlik);

- D3 (**kolekalsiferol**)
- D2 (**ergokalsiferol**)
- 23,24 (OH)₂ D3 (**Sekalsiferol**) en uzun etkili
- ✓ Provitamin önce **UV** ile **D2** ve **D3** şekline döner.
- ✓ **KC'de 25-hidroksilasyona** ve **böbrekte 1a hidroksilasyon** ile **1,25 (OH)₂ D3 (kalsitriol)** ve **1,25 (OH)₂ D2**'ye dönüşür.

Kalsitriol

- ✓ **Ca⁺²** ve **P** ince bağırsaktan **emilimini artırır**.
- ✓ Kemikten **Ca⁺² mobilizasyonu** sağlar.
- ✓ Renal **Ca⁺²** ve **P atılımını azaltır**.
- ✓ **Mononükleer** hücrede olgunlaşma ve sitokin sentezi

Endikasyon

- ✓ **Raşitizm** ve osteoporoz
- ✓ **Hiperparatiroidi**



Dokserkalsiferol / Parikalsitriol / Oksakalsitriol

- ✓ **KBH'a sekonder hiperparatiroidide**

Kalsipotriol

- ✓ **Psöriazis** tedavisinde

Kalsitonin

- ✓ **Osteoklast** aracılı kemik **rezorpsiyonu inhibitörüdür**.
- ✓ Renal **Ca⁺²** ve **P reabsorpsiyonunu azaltır**.

Salkatonin

- ✓ Kalsitonin türevidir.
- ✓ **Paget**, kansere bağlı hiperkalsemi ve **osteoporoz** tedavisinde



Paget hastalığının tedavisinde kullanılan ilaçlar: Bifosfanatlar ve Kalsitonin

FGF 23

- ✓ **Kemik hücreleri sentezler**.
- ✓ Renal **P atılımını artırır**, aktif vitD3 sentezi **baskılanır**

Burosumab

- ✓ SC uygulanan **FGF-23 antikorudur**.
- ✓ Tümör kaynaklı osteomalazi, **X'e bağlı hipofosfatemide**

Hiperkalsemi

- **İzotonik + furosemid**
- **Pamidronat/zoledronat**
- **Kalsitonin**
- Gallium Nitrat
- **Plikamisin** (Mitramisin)
- **IV fosfat**
- **Glukokortikoid** (lenfoma, sarkoidoz, toksikasyon gibi **vit D artışına** bağlı **hiperkalsemide**)



Hipokalsemi

- **Ca⁺²** gluseptat / klorid / **glukonat**
- **1.25 (OH)₂ D3 (kalsitriol)**



Bifosfonatlar

1. Kuşak

- **Medronat**
- **Klodonat**



- **Etidronat**
- **Tiludronat**

2. Kuşak

- **Alendronat**
- **Pamidronat**



- **İbandronat**

3. Kuşak

- **Risedronat**



- **Zoledronat**

- ✓ **En güçlü**, nitrojen içerir
- ✓ **Ca⁺²** gibi **iki değerli katyon** ile şelasyon yapabilen, **kemiğe afinitesi** yüksektir.
- ✓ **Osteoklastta apoptozu** uyarıp kemik **rezorpsiyonunu inhibe** eder.
- ✓ **Anti-anjiyojenik** etki ile **antitümör** etkilidir.
- ✓ İbandronat, kalça kırığı riskini azaltmaz.

Farmakokinetik

- ✓ Oral **biyoyararlanım** çok **düşük**
- ✓ **Yarıömür** çok **uzun**
- ✓ **Böbrekle atılır**.
- ✓ **En potent bifosfanatlar**; Risedronat (Oral), Zoledronat (Parenteral)'tır.

Yan Etki

- ✓ **Özefajit** (peptik ülser ve özefajitte kontrendike)
- ✓ **Mandibulada osteonekroz** (IV zoledronat)

Kalsiyuma Duyarlı Mimetik

- **Sinakalset** (oral)
- **Etelkalset** (IV)

- ✓ Paratiroid bezde, kalsiyum duyarlı reseptörü (**CaSR**) **aktive** edip, **PTH** salgısını **inhibe** eder.
- ✓ Sekonder hiperparatiroidi ve paratiroid CA'da

Osteoporoz Diğer İlaç

Temel Bilimler 41. soru
Farmakoloji Speetüs Notu 1. Fasikül
Sayfa 047

Denosumab

- ✓ **RANKL blokör** (**OPG** benzer)
- ✓ **Osteoklast** aktivasyonunu **engeller**.



Romozumab / Blozozumab

- ✓ **WNT** yolğını **aktive** edip yıkımı baskılar, yapımı artırır.
- ✓ **Anti-sklerostin** etkili
- ✓ MI ve SVO geçirende kontrendike



Osteoblast aktive, osteoklast inhibe
Romozumab, **Stronsiyum ranelat**

Sevelamer / Lantanum karbonat

- ✓ **Hemodiyaliz/hipoparatiroidi ile hiperfosfatemide**

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



İnflamatuvar Karsinom

- ✓ Özel bir patolojik tip değildir.
- ✓ Klasik **invaziv duktal karsinomun** çok hızlı büyüyen klinik varyantıdır.
- ✓ Genellikle **yüksek histolojik derecelidir**.
- ✓ Yaygın lenfovasküler invazyon yapar.
- ✓ Çoğu hastada uzak **metastaz** izlenir.
- ✓ Meme **eritemli**, şiş ve derisi kalın olarak izlenir.
- ✓ Meme derisinde **portakal kabuğu (peau d'orange) görünümü** izlenir.
- ✓ Çok kötü prognozludur. Görüldüğü kanser evresini **direkt evre 3'e** yükseltir.

- Meme kanseri hormon reseptör durumuna göre üçe ayrılır:
 - ✓ **ER (+), c-erbB2 (-)**
 - En sık görülen tiptir.
 - Grade'i düşüktür (1veya 2), prognozu iyidir.
 - **Lobüler, tübüler, müsinöz, papiller** karsinom bu profildedir.
 - mRNA profil grubuna göre **Luminal A** olarak bilinir.
 - ✓ **c-erbB2 (+)**
 - **İkinci en sık** görülendir, grade'i 2 veya 3'tür.
 - **Apokrin ve mikropapiller** karsinom bu profildedir.
 - mRNA profil grubuna göre **Luminal B** olarak bilinir.
 - Tedavide **trastuzumab** ve **lapatinib** kullanılabilir.
 - ✓ **ER (-), PR (-), c-erbB2 (-) (Triple (-))**
 - En nadir görülen tiptir.
 - Grade'i 3'tür. Prognozu kötüdür.
 - **Medüller karsinom** bu profildedir.
 - mRNA profil grubuna göre **bazal benzeri tip** buradadır.
 - **BRCA1** mutasyonları sıklıkla, **TP53** mutasyonu en sık bu tiptedir. En sık kemiğe metastaz yapar.

Meme kanserinde grade'leme için **Nottingham** (Bloom Richardson) histolojik skorlaması kullanılır. Bu grade'lemede **nükleer grade, tübül formasyonu, mitotik orana** bakılır.

FLASH
BACK

Patolojide Gradeleme Sistemleri

- ✓ Memede= Nottingham sistemi
- ✓ Böbrekte= Fuhrman/ISUP sistemi
- ✓ Prostatta= Gleason sistemi

- Meme kanserinde **iyi prognoz** kriterleri:
 - ✓ Evrenin düşük olması
 - ✓ Hormon reseptörlerinin pozitif olması (ER ve PR)
 - ✓ c-erbB2 amplifikasyonunun olmaması
 - ✓ Tümör içi lenfositlerin (TIL) çok olması

ERKEKLERDE MEME HASTALIKLARI

- Jinekomasti, östrojen artışı nedeniyle olur. Siroz, alkol, dijital kullanımı nedeniyle gelişebilir.
- **Erkek meme kanseri nadirdir. En sık invaziv duktal karsinom görülür, areola altına yerleşir ve kötü prognozludur. En sık görülen mutasyon BRCA2 mutasyonudur.**

KAS ve İSKELET SİSTEMİ HASTALIKLARI ve PATOLOJİSİ

KEMİK VE KIKIRDAK HASTALIKLARI

NORMAL KEMİK

Kemiğin Hücreleri

- ✓ **Osteoprogenitör hücreler:** Kök hücrelerdir, osteoblastlara dönüşürler.
- ✓ **Osteoblastlar:** Kemik yapan hücrelerdir. **Osteokalsin kemiğe özgüdür** ve osteoblastik aktivite **markerıdır**.
- ✓ **Osteosit:** Osteoblastların dinlenme konumundaki

Temel Bilimler 41. soru
Patoloji Speetüs Notu 1. Fasikül
Sayfa 090

✓ Osteoklastları aktive edenler:

- RANK / RANKL
- M-CSF

✓ Osteoklastları inhibe edenler:

- WNT/Beta-catenin
- LRP
- Osteoprotegerin

- ✓ **Albumin ve beta-2 mikroglobulin serum kaynaklı iken geri kalan kemik matriks proteinleri osteoblast kaynaklıdır.**

SİNYAL İLETİMİNDE DEFEKTLERE BAĞLI ORTAYA ÇIKAN KEMİK HASTALIKLARI

Akondroplazi

- ✓ **Cüceliğin en sık genetik** nedenidir. OD geçer.
- ✓ **FGFR3** mutasyonuna bağlı oluşur.
- ✓ **Epifiz plakları erken kapanır.** Kemiklerin uzunlamasına büyümesi durur. **Kafatası ve omurga** kemikleri büyümeye devam eder.
- ✓ **Proksimal ekstremitelerde kısa, gövde uzunluğu normaldir.**

Tanatrofik Cücelik

- ✓ **FGFR3**'teki başka bir mutasyona bağlı ortaya çıkar.
- ✓ **Cüceliğin en ölümcül** formudur (küçük göğüs kafesi sonucu solunum sıkıntısı).

Orijinal Soru: Temel Bilimler 41

41. Aşağıdakilerden hangisi RANK-ligand'ın RANK'a bağlanmasını azaltarak osteoklast matürasyonunu engeller?

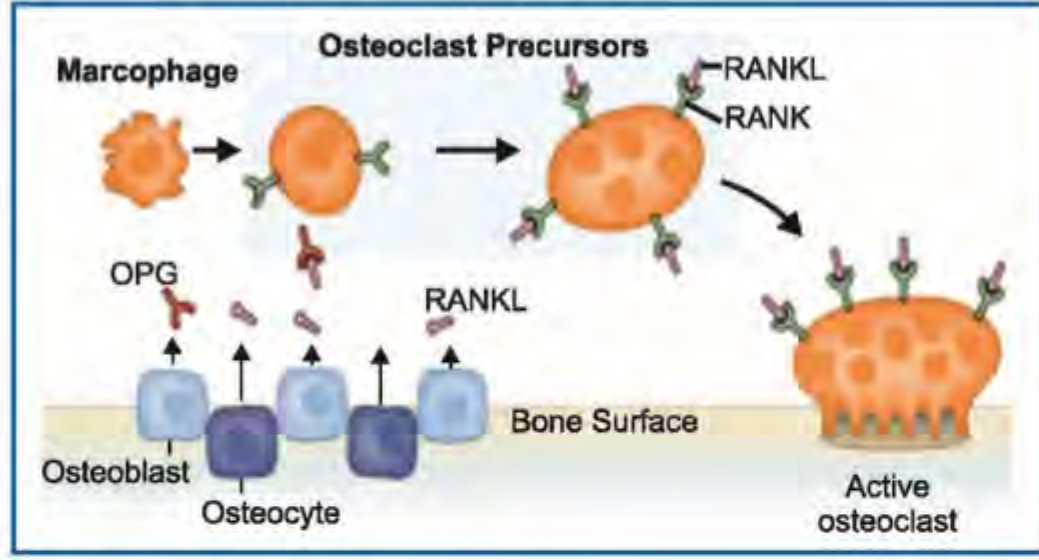
- A) Osteoprotegerin
- B) Osteokalsin
- C) Fibroblast büyüme faktörü-23
- D) RANK
- E) Makrofaj koloni uyaran faktör (M-CSF)

Doğru Cevap:A

Osteoporoz

Kemikte remodelling (yeniden şekillenme)

- ✓ **RANK ligand (RANKL):** Osteosit ve osteoblasttan salgılanır. Reseptörü RANK'tır (osteoklast üzerinde). RANK-RANKL birleşmesi, osteoklastı aktive eder.
- ✓ **Osteoprotegerin (OPG):** RANKL'in tuzaklayan yalancı reseptördür (RANK-RANKL etkileşimini engeller) Osteosit ve osteoblastlardan salgılanır.



Temel Bilimler 41. soru
Dahiliye Speetüs Notu 1. Fasikül
Sayfa 124

maior inhibitördür.

Osteoporozdan koruyucu bazı faktörler

- Obezite
- Egzersiz
- Tiyazid diüretik

Osteoporozun primer nedenleri

- Yaşlanma (senil osteoporoz)
- Menapoz (postmenapozal osteoporoz)

Osteoporozun sekonder nedenleri

- ✓ Hipogonadizm
- ✓ **Endokrin bozukluklar**
 - Cushing send, hipertiroidi, hiperparatiroidi vb
- ✓ Beslenme ve GİS bozuklukları (Ca ve vit D emilimi ↓)
- ✓ Romatolojik hastalıklar
- ✓ Hematolojik hastalıklar/Maligniteler
- ✓ **İlaçlar**
 - Aromataz inh, GnRH agonisti, Antiandrojen
 - Steroid, Levotiroksin
 - Tiazolidinedionlar, Kanagliflozin
 - Selektif serotonin re-uptake inhibitörleri (SSRI)
 - Proton pompa inhibitörleri (PPI)

Tanı

- ✓ Kemik mineral dansitesi, **DXA** (Dual Energy X-Ray Absorptiometry) yöntemi ile ölçülür.
- ✓ **Z skoru:** Hastalar, cinsiyet ve yaş açısından **aynı popülasyon** ile karşılaştırılır.
- ✓ **T skoru:** Hastalar, aynı cinsiyetteki **genç popülasyon** ile karşılaştırılır.
 - T skoru > -1.0: **Normal kemik kitlesi**
 - T skoru -1.0 ve -2.5 arası: **Osteopeni**
 - T skoru ≤ -2.5: **Osteoporoz**
 - T skoru ≤ -2.5 + Kırık: **Şiddetli osteoporoz**

FRAX skoru

- ✓ Kemik kırıklarının 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 eder.
- ✓ FRAX 10 yıllık **major fraktür riski > %20** ve **kalça kırığı riski > %3** olan hastalar osteoporoz tedavisi almalıdır.

Tedavi

Osteoporoz Tedavisinde Kullanılan İlaçlar

Antirezorbtif etkililer	Anabolik etkililer	Miks etkililer
✓ Östrojen ✓ Raloksifen ✓ Bazodoksifen + Östrojen ✓ Kalsitonin ✓ Bifosfonatlar ✓ Denosumab	✓ Teriparatid ✓ Abaloparatid	✓ Romosozumab

Bifosfonatlar (Alendronat, Risedronat vb)

- ✓ **Etki mekanizması:** Pirofosfat analogudur. Kemikte hidroksiapatit kristallerine bağlanır. Osteoklastları inhibe eder (apoptozu indükler)
- ✓ **Yan etkileri**
 - Kas-iskelet ağrısı, ateş (özellikle zoledronat)
 - Hipokalsemi
 - Çene osteonekrozu (BRONJ)
 - Atipik femur kırığı
 - Özofagus irritasyonu/Özofajit

Kalsitonin

- ✓ Osteoklastları inhibe eder.

Denosumab

- ✓ **Anti RANKL** antikordur
- ✓ Osteoklastları inhibe eder.

Teriparatid

- ✓ **PTH analogudur.**
- ✓ Osteoblast aktivitesini artırır (**anabolik etki**).
- ✓ Yan etkileri
 - **Hiperkalsemi**
 - **Osteosarkom** riski
 - Osteosarkom riskini arttıran durumlarda (Paget hastalığı, radyoterapi vb) **kontrendikedir**

Romosozumab

- ✓ **Anti sklerostin** antikordur.
- ✓ Kemik **yapımını** ↑ ve kemik **yıkımını** ↓

Orijinal Soru: Temel Bilimler 42

42. İç hastalıkları servisinde yatan bir hastadan tam kan sayımı ve rutin biyokimya tetkikleri isteniyor. Servis hemşiresi hastanın kanlarını alırken sadece mor kapaklı tüp götürdüğünü fark ediyor. Kan aldıktan sonra mor kapaklı tüpten biyokimya tüpüne kan aktararak analiz için biyokimya laboratuvarına gönderiyor.

Aşağıdakilerin hangisinde bu durumdan kaynaklanan en olası hatalı biyokimya sonuçları birlikte verilmiştir?

- A) Yüksek potasyum ve düşük kalsiyum
- B) Düşük kalsiyum ve yüksek alkalen fosfataz
- C) Yüksek alkalen fosfataz ve yüksek kreatin kinaz
- D) Düşük potasyum ve düşük alkalen fosfataz
- E) Yüksek kalsiyum ve düşük kreatin kinaz

Doğru Cevap:A

SpeeTUS Notu

SpeeTUS Notu

Leptin

- ✓ Yağ dokusundan dolaşıma salınan, **adipoz dokunun merkezi sinir sistemine sinyali** olan proteindir.
- ✓ **Leptin** genindeki mutasyon **obesiteye** neden olmaktadır.
- ✓ Leptinin primer fizyolojik fonksiyonu vücut yağını korumaktır.
- ✓ Serum ve adipoz dokudaki azalmış seviye beyinde, enerji defisitine işaret eder.

Yemenin Kısa Süreli Olarak Hormonlarla kontrol edilmesi

- **Kolesistokinin** → doyumluk hissi verir.
- **Mideden salgılanan ghrelin** → yemek öncesi kanda yükselir → iştahı artırır.

Yemenin Uzun Süreli Hormonal Kontrolü

- **İnsülin ve leptin** vücuttaki yağ ile orantılı olarak dolaşıma salınırlar.
- **Beyine etki ederek yemek yemeyi önler.**

- ✓ **Gastrik inhibitör polipeptit (GİP)** ve **vazoaktif intestinal peptit (VİP)** gastrik asit salınımını inhibe eder.
- ✓ **Motilin** intestinal motiliteyi başlatır.

Tablo 8-4. Hormonların iştah üzerine etkisi

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

KLİNİK BİYOKİMYA ve TESTLERİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER

- ✓ **Antikoagülanlı kan örneği gerektiren testler:**
 - Kan gazı, tam kan sayımı, eritrosit sedimentasyon hızı pıhtılaşma faktörleri, kurşun seviyesi vb.
- ✓ **Kjeldahl yöntemi**, protein tayininde kullanılan yöntemlerden olup, total nitrojen miktarının ölçülmesi ilkesine dayanır. Kjeldahl yöntemi proteinleri nitrojen içeriğine göre ölçen yöntemdir. Proteindeki nitrojeni amonium iyonuna çevirerek ölçer.
- ✓ **Yemek sonrası (post-prandial) kan glukoz düzeyi** yemekten 120 dk dakika sonra ölçülmelidir.

✓ Steroit hormon reseptörü tayininde kullanılan başlıca yöntemler:

- Radyoimmünoassay
- ELISA
- İmmünohistokimyasal yöntemler
- Kromatografik yöntemler

✓ Suda çözünen başlıca kimyasal gruplar:

- Alkol, Amin, Keton, Aldehit

✓ Biyokimyasal bir parametrenin klinik kullanımda sensitive olabilmesi için yüksek olması gereken oran; **Doğru Pozitiflik (DP) / [DP + Yanlış Negatiflik (YN)]**

✓ **Sensitivite (duyarlılık) (%) = DP / (DP + YN)**

✓ **Spesivite (özgüllük) (%) = DN / (DN + YP)**

✓ Yirmi dört saatlik idrar örneğinde ürik asit ölçümü için idrar toplanan kaba korucu olarak eklenen madde **sodyum**

Temel Bilimler 42. soru

Biyokimya Speetus Notu 1. Fasikül
Sayfa 142

✓ Sağlıklı bir bireyde kan analizi sonucu yaşamla bağdaşmayan derecede **düşük kalsiyum** ve **yüksek potasyum sonucu elde etmenin en olası nedeni, EDTA içeren mor kapaklı tüpten sarı ya da kırmızı kapaklı biyokimya tüpüne kan aktarımıdır.**

✓ **Esteraz enzimi**, idrar analizinde lökositleri tespit etmek için kullanılan enzimdir.

DİĞER KONULAR (TEMEL KİMYA ve KLİNİK BİYOKİMYA)

✓ **Moleküller arasında bulunan bağların en güçlüden en zayıfa doğru sıralanışı:**

- Kovalent bağ > İyonik etkileşimler > Hidrojen bağları > van der Waals etkileşimleri

✓ **Beyin omurilik sıvısı (BOS):**

- Normalde renksiz ve berraktır.
- Subaraknoid veya intraserebral kanama ksantokromik görünüme neden olur.
- Bakteriyel menenjitlerde protein düzeyi artar.
- Tüberküloz menenjitte adenzin deaminaz aktivitesi artar.

✓ **İdrarın hipotonik olması**, lökositlerin lizisine neden olarak; hastanın **nitrofurantoin** veya **klavulanik asit** kullanıyor olması veya **idrar kabında formalin bulunması**, **yanlış pozitif reaksiyona neden olarak**; **strip ve mikroskobik görüntü arasında uyumsuzluğa neden olabilir.**

✓ **İdrarla yüksek düzeyde glukoz veya protein atılması, stripde lökosit sonucunda yanlış negatif sonuca neden olur.**

✓ **Plevral sıvı analizinde:**

- Romatoid inflamasyonda, plevral sıvıda glukoz düzeyi düşüktür.
- Amilaz seviyesi yüksekliği, pankreatit, özefagus perforasyonu veya maligniteye bağlı olabilir.
- Plevral sıvıda trigliserit yüksekliği, şilöz efüzyona neden olur.
- Antibiyotik yanıt vermeyen pnömonide pH düşüklüğü görülür.
- Bakteriyel enfeksiyonlarda plevral sıvıda laktat artışı görülür.

İLGİLİ NOTLAR

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

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

SpeeTUS Notu

SpeeTUS Notu

Serin veya Treonin Kinaz Sinyal İletimi

- Serin/treonin kinaz aktivite artışı mekanizmasına örnek olarak **TGF-beta, inhibin, aktivin** verilebilir.

JAK-STAT Yolu ile Sinyal İletimi

- IFN-gama, IL-6, **GH, PRL, EPO, leptin**, inflamatuvar sitokinler JAK-STAT sinyal sistemini kullanır.
- JAK, tirozin kinaz** aktivitesine sahip olup **STAT** proteinini üzerindeki **tirozini fosforilleyip STAT'ı aktive** eder.
- STAT** ise **DNA'ya bağlanarak transkripsiyonu** sağlar.

STEROİD VE TİROİD HORMONLAR ETKİ MEKANİZMASI

- Steroid hormonlar** sitoplazmaya diffüze olup **hücre içindeki spesifik reseptörüne** bağlanır.
- Reseptörde DNA'ya bağlanan domain ortaya çıkar. Bu domain, steroid hormon ortamda yok iken **ısı şok proteini (Hsp-90)** ile örtülüdür. **Hormon reseptöre bağlandığında Hsp** aktif

Temel Bilimler 43. soru
Fizyoloji, Histoloji, Emriyoloji Speetus
Notu 1. Fasikül Sayfa 007

- Kortizol, aldosteron, androjen** reseptörleri **sitoplazmada** iken, **östrojen, progesteron tiroid hormonu (T₃), retinoik asit, D vitamini, PPAR** reseptörleri **nükleustadır**.

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* $\alpha 1$ reseptör - Glukagon**
Gi - Somatostatin - Alfa-2 - M2	Sitoplazmik Reseptör - Aldosteron - Kortizol - Androjen	Serin Treonin Kinaz - TGF-Beta - İnhibin - Aktivin
cGMP - NO (sitoplazmik guanilat siklaz) - Membranöz guanilat siklaz (ANP, BNP, Guanilin)	Nükleer Reseptör - Vitamin D - Östrojen - Retinoik asit - T3 - Progesteron	Tirozin Kinaz - İnsülin - IGF - 1 - Büyüme faktörleri

Ghrelin G protein kenetli reseptörler üzerinden etki gösterir.
*Vazokonstriksiyon, **Karaciğerde glikojenoliz

İyon kanalı reseptörleri

- Glisin A
- NMDA, AMPA, KAİNAT
- P2X ve P2Z
- GABA A ve C
- 5HT3

KONU SONU TABLOLARI;

FLASH
BACK

Zarsız organel;

- Ribozom
- Proteozom
- Hücre iskelet elemanları

İLGİLİ NOTLAR

Reseptörü nükleusta olan hormonumuzun D vitamini olduğu notumuzda bold olarak geçmektedir.

Hastalık & mutasyon;

- Akondroplazi** → **FGFR3**
- Ailevi hiperkolesterolemi** → **LDL**
- Kistik fibrozis** → **CFTR**
- Wilson hastalığı** → **ATP7B**
- I-Hücre hastalığı** → **GlcNAc** fosfotransferaz
- Hereditör sferositoz** → Spektrin ve **ankirin**
- Metastaz** → **Oligosakkarit** yan zincir
- PNH** → **GPI** kanca (**PIG-A** geni)

DOKU HİSTOLOJİSİ VE FİZYOLOJİSİ

DOKU ÇALIŞMALARINDA TEMEL BOYANMA KURALLARI

Mikroskop Tipleri

- Üç boyutlu görüntü sunan... Taramalı elektron mikroskopu
- Saydam ve renksiz olan boyanmamış hücreler ve doku kesitlerini inceleyen... Faz kontrast mikroskopu

Boya	Özellik & Boyadığı
Hematoksilen-Eozin	Rutin preparat boyası Ribozom bazofilik boyar.
Prusya mavisi	Depo demiri
Toluidin mavisi	Mast (metakromatik)
Giemsa-Wright	Kan hücrelerini ayırt etme
Trikrom Boyaları	Kas, bağ , sinir doku ayırt etme
Kongo-Red	Amiloid
Sudan Black & Oil Red	Yağ
Gümüş	Retiküler lif
PAS	Bazal membran, karbonhidrat
Orsein ve rodamin	Bakır
Alcian mavisi	Mukus
Fulgein	DNA
Osmium Tetraoksit	Lipid tespit ve boyanma
Indian ink	Kupffer
Verhoeff & Weigert	Elastik Lif

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

D vitaminin aktif formu olan kalsitriol grup I hormonlar içerisinde görülüyor.

FLASH
BACK

D vitamini!..

- Prohormon
- En toksik
- Kalsiyum ve fosfor metabolizmasını düzenler

FLASH
BACK

Eksikliğinde osteoporoz ve kanamaya eğilimi artıran vitamin!..

- K vitamini

METALLOTİYONİNLER

- ✓ **Metal bağlayıcı proteinlerdir.**
- ✓ Metallerin **transport, depolanma** ve **detoksifikasyonunda** rol alır.
- ✓ **Sisteinden zengin** hücre içi proteinlerdir.

Atomik absorpsiyon spektrofotometri:

- ✓ Çinko, bakır, selenyum, mangan, molibden, krom, kurşun ve kobalt gibi **eser elementlerin analizi** yapılabilir.

Tablo 7-4. Esansiyel mikromineraler (iz elementler 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 di amino oksidaz	Anemi (hipokrom mikrositer); malnutrisyon Menkes sendromuna sekonder
İyot	Tiroksin Triyodotironin	Çocuklar: Kretinizm. Erişkinler: Guatr ve hipotiroidi, miksödem
Demir	Hem proteinler; Hemoglobin Miyoglobin Katalaz NO sentaz Sitokromlar Tryptofan pirokraz	Anemi (hipokrom, mikrositer)
Mangan	Hidrolaz, dekarboksilaz ve transferaz enzimlerinin kofaktörü. Glikoprotein ve proteoglikan sentezi Arjinaz Süperoksit dismutaz (mit.) Galaktozil transferaz İzositrat dehidrojenaz Piruvat karboksilaz PEPCK	
Molibden	Ksantin oksidaz Sülfat oksidaz	
Selenyum	Glutasyon 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

HORMON METABOLİZMASI

Temel Bilimler 43. soru

Biyokimya Speetus Notu 1. Fasikül
Sayfa 131

(grup-2)

Tablo 8-1. Hormon sınıflarının genel özellikleri

	GRUP-1	GRUP-2
Tipleri	Steroidler, İyodotironinler, 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
Mediator	Reseptör-hormon kompleksi	cAMP, cGMP, Ca ²⁺ , inozitol trifosfat sistemi, kinaz kaskadları vb.

Temel Bilimler 43. soru

Biyokimya Speetus Notu 1. Fasikül
Sayfa 131

HORMONLARIN ETKİ MEKANİZMALARINA GÖRE SINIFLANDIRILMASI

I. Reseptörü Hücre İçinde Olan Hormonlar (Grup-1)

- ✓ Androjenler
- ✓ Östrojenler
- ✓ Glukokortikoidler
- ✓ Mineralokortikoidler
- ✓ Progesteronlar
- ✓ Kalsitriol 1,25 [OH]₂-D₃
- ✓ Retinoik asit
- ✓ Tiroit hormonları (T₃ ve T₄)

Kolesterolde sentezlenen hormonlar

II. Hücre yüzey reseptörlerine bağlanan hormonlar

A. İkincil Habercisi cAMP (Gs) Olanlar

- β-adrenerjik katekolaminler
- Glukagon

- Adrenokortikotropik hormon (ACTH)
- Melanosit uyarıcı hormon (MSH)
- Lipotropin (LPH)
- Tiroit uyarıcı hormon (TSH)
- Follikül uyarıcı hormon (FSH)
- Lüteinleştirici hormon (LH)
- İnsan koriyonik gonadotropin (hCG)

Ön hipofiz hormonları

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

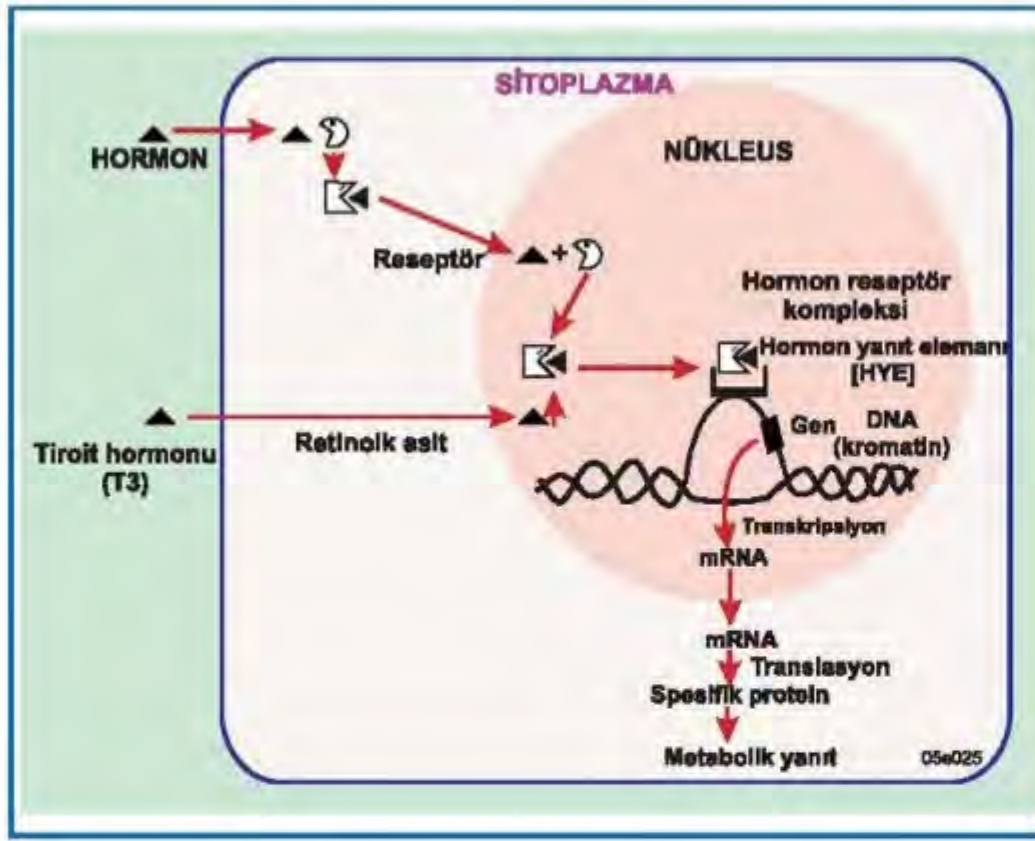
Doğru Cevap:D

Adrenal korteks hormonlarının salgılanması **hipotalamus** tarafından kontrol edilir.

Vücutta **stres** meydana geldiği zaman **hipotalamusta** üretilen **kortikotropin releasing faktör** salgılanır.

Temel Bilimler 43. soru

Biyokimya Speetüs Notu 1. Fasikül
Sayfa 137

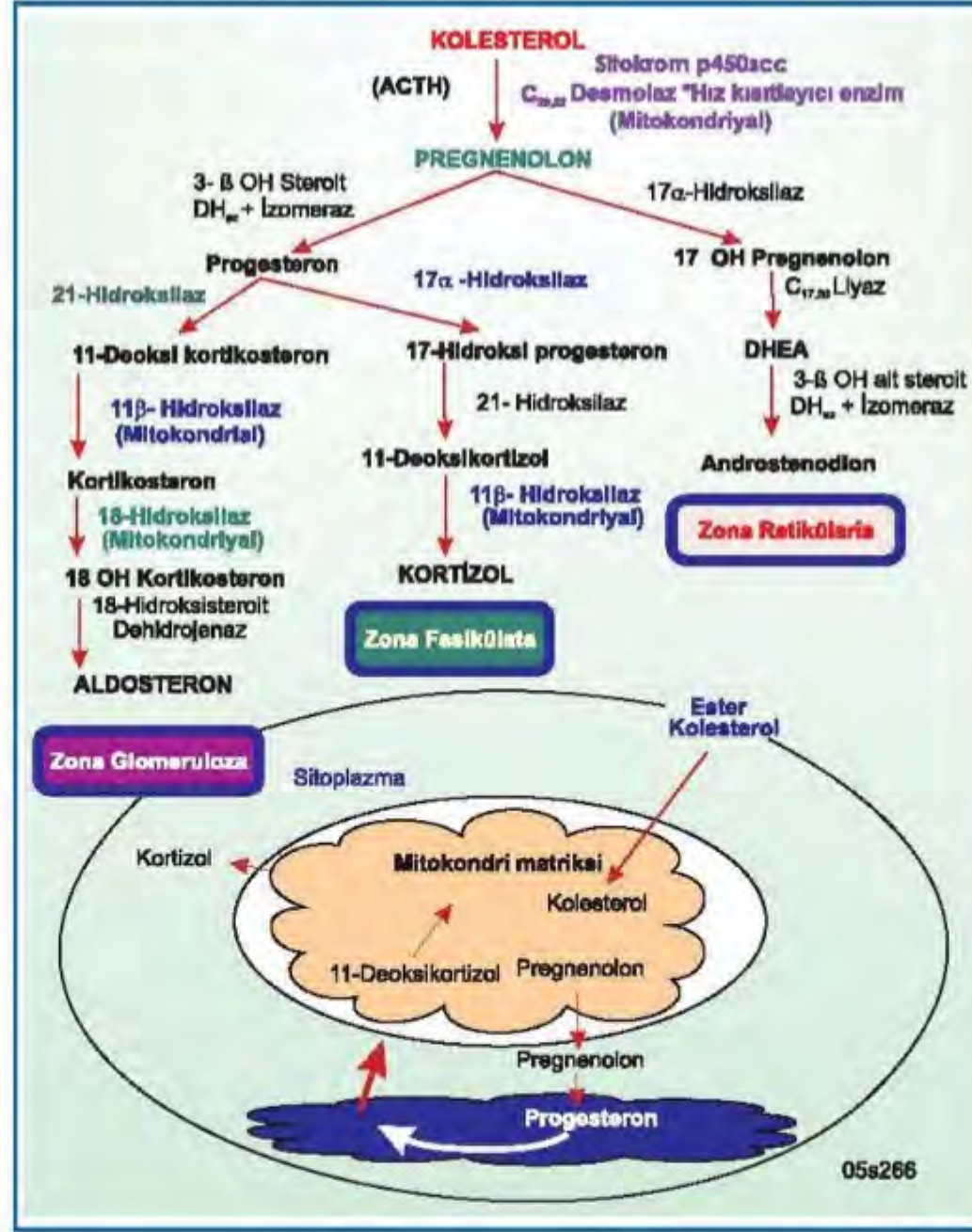


Bu hormon hedef hücrelerdeki özgün sitozolik reseptörlerine bağlanır.

Hormon/reseptör kompleksi **nükleus içerisinde özgün gen ifadesini düzenler.**

- ✓ Steroid hormon reseptörleri, **nükleer reseptör ailesine** aittir ve çeşitli işlevlere sahip farklı bölgeleri vardır.
- ✓ Reseptörlerin amino terminalindeki A/B bölgeleri, **transkript elemanlarıyla etkileşimde** olduğu yerdir.
- ✓ Reseptörün C bölgesi, reseptörün dimerizasyonu ve **DNA'ya bağlanma işlemlerinden sorumludur**. Bu bölge, **iki çinko parmak** adı verilen yapıyı içerir.
- ✓ Çinko parmaklar, 10-15 amino asitten oluşan dizinin birleşmesi ve dört **sistein** amino asidinin yan zincirleri ile çinko atomunu bağlaması sonucu oluşur.
- ✓ Reseptörün E bölgesi, hem **ligandın bağlanması** hem de reseptörün dimerizasyonu işlemlerinde önemli bir role sahiptir.

Steroid Hormon Sentezi



Steroid hormon sentezinin ilk basamağı olan **sitokrom P₄₅₀ scc (20,22-desmolaz)** mitokondride bulunduğundan **kolesterolün mitokondriye geçmesi gerekir.**

Sitokrom P₄₅₀ enzimleri **NADPH** ve **moleküler oksijen** kullanır. **İrreversible**dir.

ACTH arttığı zaman **kolesterol Steroidojenik akut regülatör (StAR)** proteinle **sitozolden mitokondriye taşır.**

Steroid hormonların tümü kolesterolden **yan zincirlerinin uzaklaştırılması** ile sentezlenir.

SitP-450 scc
(= 20,22-desmolaz)

Kolesterol → **Pregnenolon** + İzokaproaldehit

İlk reaksiyonda 27 karbonlu **kolesterol**, **21 karbonlu pregnenolon** ve 6 karbonlu izokaproaldehit şeklinde parçalanır.

Kolesterolün SitP-450 scc tarafından **pregnenolona** çevrilmesi **düzenleyici basamaktır.**

Bütün steroid hormonlar, kolesterolden ilk sentezlenen pregnenolondan türer.

Pregnenolon önce oksitlenir ve ardından **progesterona** izomerize edilir.

Progesteron daha sonra, **düz endoplazmik retikulum** ve **mitokondride** CYP proteinler tarafından katalize edilen hidroksilasyon reaksiyonları ile diğer steroid hormonlara dönüştürülür.

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

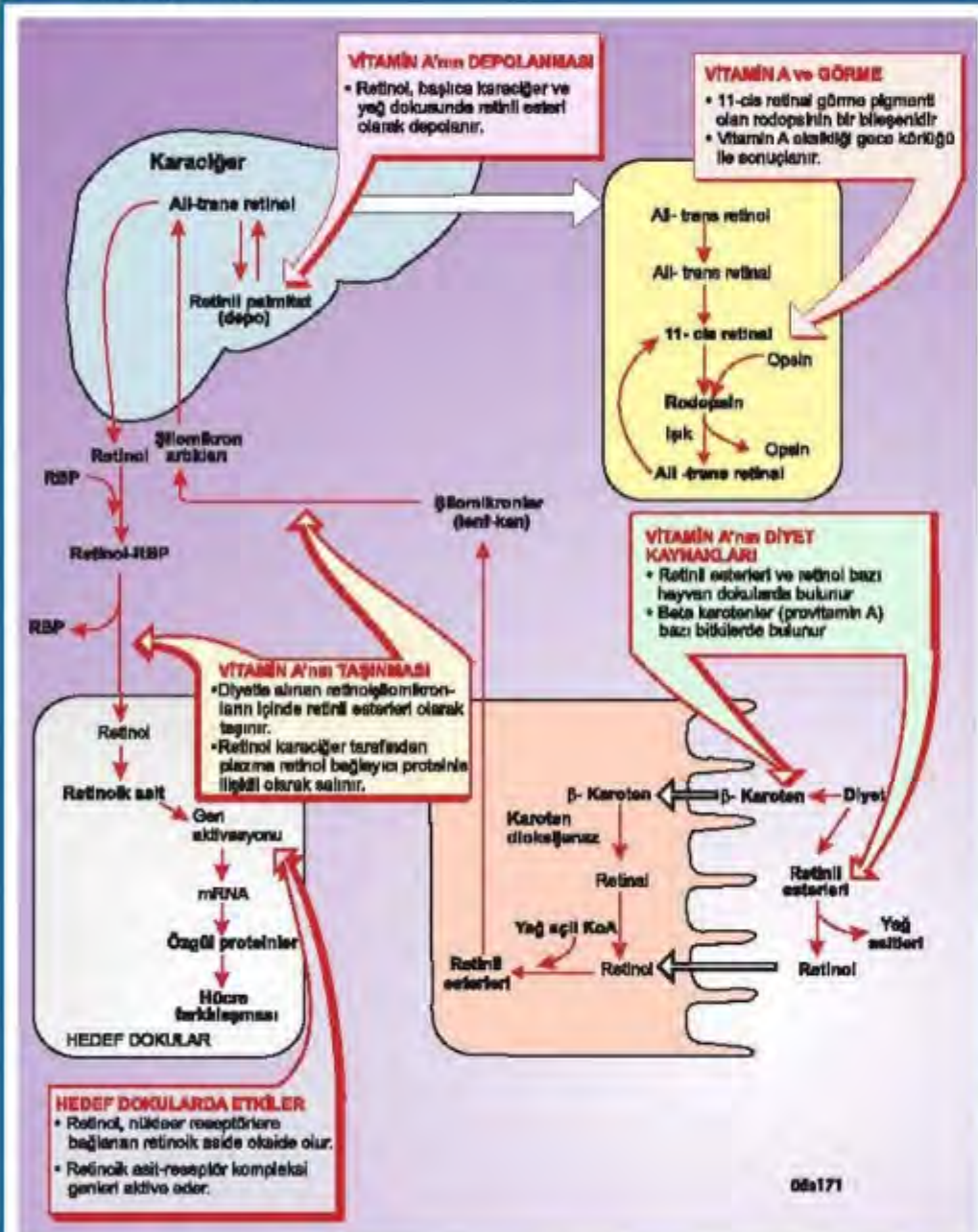
Doğru Cevap:D

YAĞDA ÇÖZÜNER VİTAMİNLER

- ✓ A,D,E ve K vitaminleri
- ✓ Suda çözünen vitaminlerin aksine, yağda çözünenlerden yalnızca **vitamin K koenzim fonksiyonuna** sahiptir.
- ✓ İdrar ile atılmazlar **karaciğer** ve **yağ dokuda depolanırlar**.
- ✓ **A ve D vitaminin** fazla alınması **toksiktir**.

VİTAMİN A (RETİROL)

- ✓ **Retinoitler, görme, üreme, büyüme ve epitel dokusunun sağlamlığı** için gerekli olan bir grup bileşiktir.
- ✓ **Retinol** → primer alkol türevidir → **hayvansal gıdalarla alınan başlıca A vitamini**dir.
- ✓ **Retinal** → aldehit formu → **görmeden sorumludur**.
- ✓ **Retinoik asit** → **steroid hormonlara benzer şekilde etki eder** → epitel dokusu için gereklidir.
- ✓ **β-Karoten** → Bitkisel türev → **antioksidan**
- ✓ Retinol ve retinal birbirlerine dönüşebilir.
- ✓ Retinalin oksidasyonu ile retinoik asit oluşur. Retinal ve retinoile dönüşemez.



- ✓ Bitkisel kaynaklı **beta-karoten** ile hayvansal kaynaklı **retinol** diyet ile alınır.
- ✓ **Beta-karoten** ince barsaklarda iki tane **retinale** dönüşür.
- ✓ **Retinal** daha sonra **retinol** olur.
- ✓ **Retinol yağ asidi ile esterleşip** diğer yağda çözünen vitaminler ile birlikte **şilomikron** paketine girer.
- ✓ Şilomikronlar önce **lenfe sonra kan** dolaşımına geçer.
- ✓ Plazmada lipoprotein lipaz ile parçalanmış şilomikronlar en son karaciğere alınır.
- ✓ Şilomikron kalıntısı ile **karaciğere** gelen yağda çözünen vitaminler burada **depolanır**.
- ✓ İhtiyaç halinde retinol karaciğerden salınır ve plazmada **retinol-bağlayıcı protein (RBP)** tarafından taşınır.
- ✓ **Prealbumin (transtiretin)**, RBP ile kompleks yaparak retinolü taşır.

Vitaminin A'nın fonksiyonları

Görme:

- ✓ **A vitamini, çomak ve koni hücrelerindeki görme pigmentlerinin bir bileşenidir.**
- ✓ **Rodopsin; opsin + 11-cis retinal'den oluşur.**
- ✓ Rodopsin ışığa maruz kaldığında, görme pigmentinin renksizleşmesiyle sonuçlanan bir dizi fotokimyasal izomerizasyonlar olur.
- ✓ Bu sırada 11-cis retinal, all-transretinal ve opsin'e dönüşür.
- ✓ Görme olayında ayrıca **cGMP** ve **transducin** de görevlidir.
- ✓ **Görmeyi sağlayan en önemli olay 11-cis retinal'in all-transretinal'e dönüşümüdür.**

Üreme:

- ✓ **Retinol**, normal üreme için temeldirler.
- ✓ Erkeklerde spermatogenez destekleyip, kadınlarda fetüsün rezorpsiyonunu engellerler.

Büyüme:

- ✓ **Retinoik asit** görme ve üreme fonksiyonunda etkisizdir ancak, **büyüme ve epitel hücrelerinin normal farklılaşmasında etkindir.**

A vitaminin terapötik amaçla kullanımı:

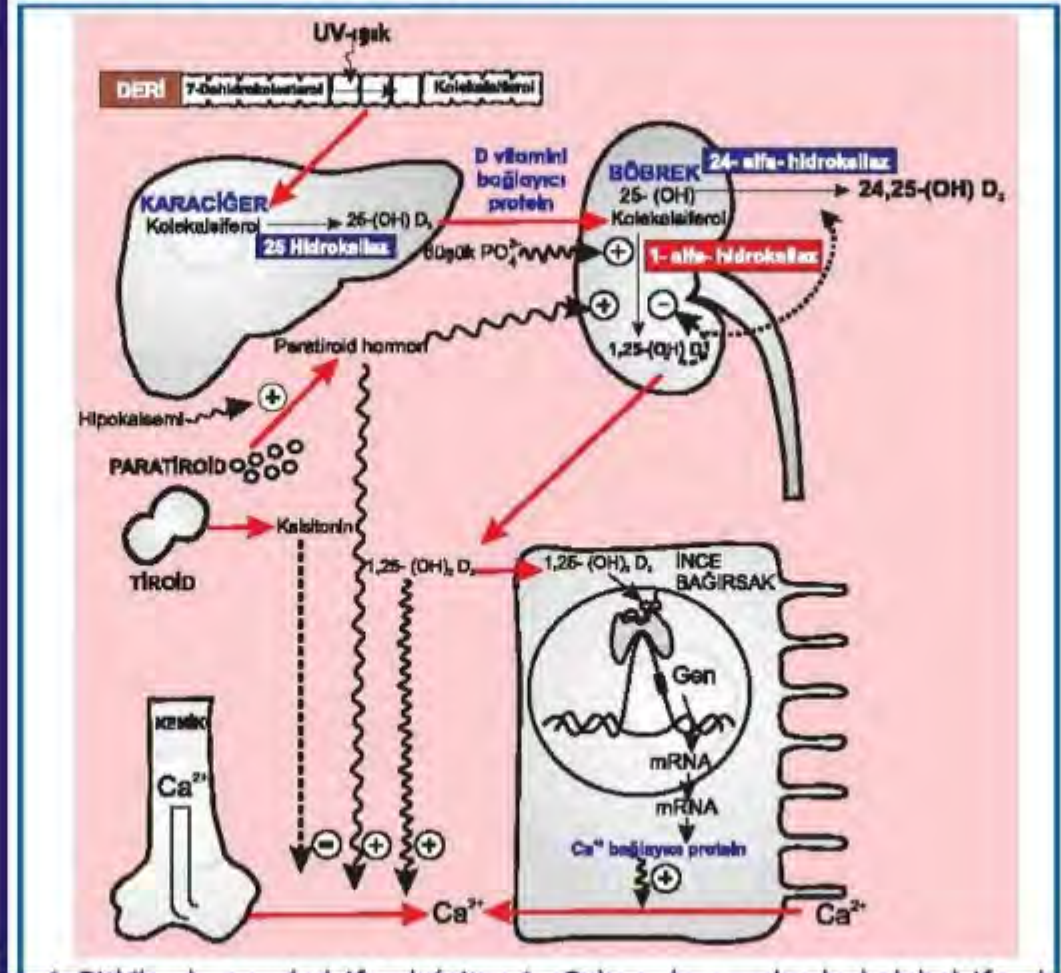
- ✓ **13 cis retinoik asit (İzotretinoin)** → **akne ve nöroblastoma**

Temel Bilimler 43. soru

Biyokimya Speetüs Notu 1. Fasikül
Sayfa 129

- ✓ Aktif molekül olan **1,25-diOH₂** hücre içi reseptör proteinlere bağlanır.
- ✓ Plazma **Ca** ve **fosfor** düzeyini düzenler.

Vitamin D'nin Metabolizması



- ✓ Birlikte **ergokalsiferol (vitamin D₂)** ve hayvanlarda kolekalsiferol (vitamin D₃) vitamin D kaynaklarıdır.
- ✓ Diyet ile alınan vitamin D şilomikronlar ile karaciğere taşınır.
- ✓ Kolesterol sentezinde bir ara metabolit olan **7-dehidrokolesterol**, insanlarda **ciltte güneş ışığı etkisi** ile kolekalsiferole çevrilir.
- ✓ Karaciğere gelen kolekalsiferol mikrozomal bir enzim olan **25 hidroksilaz** aracılığıyla **25-(OH) kolekalsiferole** dönüşür.
- ✓ 25-OH Vit D₃, Vit D-bağlayıcı proteine bağlanarak kan yolu ile böbreğe gider.
- ✓ Böbrekte 25-hidroksikolekalsiferol **mitokondride** bulunan **1-α hidroksilaz** tarafından 1.pozisyondan hidroksillenir ve **1,25-dihidroksikolekalsiferol (1,25-di-OH D₃)** oluşur.
- ✓ 1,25-dihidroksikolekalsiferol (kalsitriol) aktif D vitamini
- ✓ 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 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 en olasıdır?

- A) D hipervitaminozu
- B) Askorbik asit eksikliği
- C) Tiamin eksikliği
- D) Kobalt toksisitesi
- E) A vitamini toksisitesi

Doğru Cevap:C

SpeeTUS Notu

SpeeTUS Notu

Tablo 6-9. Proteinlerin yapısında bulunan türev amino asitler

4-hidroksiprolin 5-hidroksilizin	Kollajende bulunur. Hidroksilasyon için C vitamini gerekir.
Metilhistidin	Miyozinde bulunur.
Desmozin, izodesmozin	Elastinde bulunur.
Gama-karboksiglutamat	Fonksiyonu gereği Ca^{2+} bağlayan pıhtılaşma faktörleri (Faktör 2,7,9,10) protein C ve S Kemikte bulunan osteokalsin Karboksilasyon reaksiyonu için K vitamini gerekir.
Sistin	Disülfid bağı içeren proteinlerde bulunur. İki adet sistein amino asidi sistinin oluşumuna katılır. Örneğin İnsülin ve immünglobulinler.
Asetillizin, Metillizin, Asetilarjinin	Histon proteinlerinde bulunur.

Tablo 6-10. Protein sentezine katılmayan türev amino asitler

Ornitin Arjinosüksinat Sitrülin	Üre döngüsü ara metabolitleri
Homosistein	Metiyonin metabolizmasında esnasında oluşur.
Glutamat γ -semialdehit	Glutamatın katabolizması ve prolin ve arginin amino asitlerinin biyosentezi sırasında ortaya çıkar.
Homoserin	Sistein biyosentezi esnasında oluşan ara üründür.
B-alanin	Sitozin ve urasil katabolizması sırasında oluşur. Pantotenik asit, koenzim A ve açıl taşıyıcı protein yapısında yer alır.
Taurin	Sisteinden oluşur. Safra asitlerinin konjugasyonunda kullanılır.

FLASH
BACK

- ✓ Stop kodonu tarafından kodlanan amino asitler → Selenosistein (UGA) ve pirolizin (UAG)

- ✓ Sınırlayıcı endonükleaz, DNA üzerinde kesim yaparak yapışkan uçlar meydana getirir.
- ✓ Revers transkriptaz, tek zincirli komplementer DNA (cDNA) sentezinde kullanılır.
- ✓ Ekzonükleaz III ve restriksiyon endonükleaz, rekombinant DNA çalışmalarında kullanılan enzimler olup, fosfodiester bağına hidroliz eder.
- ✓ Rekombinant DNA elde etmek için gerekli olan enzimler, restriksiyon endonükleaz, DNA ligaz

VİTAMİNLER

Tablo 7-1 Vitaminlerin sınıflandırılması

Suda Çözünen				Yağda Çözünen
B kompleks olmayan	B kompleks			Vit A Retinoidler, B-karoten
Vit C (Askorbik asit)	Enerji metabolizması ile ilgili B vitaminleri	Hematopoetik sistem ile ilgili B vitaminleri	Diğer B vitamini	Vit D Kolekalsiferol,
	Tiyamin (B_1)	B_{12} (Kobalamin)	Piridoksin (B_6) ve türevleri	Vit E (Tokoferoller)
	Riboflavin (B_2)	Folik asit		Vit K (Filloknonon menakinonlar)
	Niasin (B_3)			
	Pantotenik asit (B_5)			
	Biyotin (Vit H)			

SUDA ÇÖZÜEN VİTAMİNLER

- ✓ Vitamin B_{12} hariç depolanmaz.
- ✓ Vitamin B_{12} plazmada taşıyıcıya ihtiyaç duymazlar.
- ✓ Genellikle koenzim olarak fonksiyon görürler.

Tablo 7-1. B kompleks vitaminlerin halkasal şekilleri

VİTAMİN ADI	HALKASAL YAPISI
Vitamin B_1 (Tiyamin)	Pirimidin + Tiyazol
Vitamin B_2 (Riboflavin)	İzoalloksazin
Vitamin B_3 (Niasin)	Piridin
Vitamin B_6 (Piridoksin)	Piridin
Vitamin B_{12} (Kobalamin)	Korin
Folik Asit	Piteridin +PABA
Biyotin	İmidazol + Tiyofen

TIYAMİN (VİTAMİN B_1)

- ✓ Aktif şekli Tiyamin pirofosfat (TPP)'tir.
- ✓ Aldehit grubunun transferinde koenzimdir.
- ✓ Görev aldığı reaksiyonlar
 - Piruvat dehidrojenaz
 - α -Ketooglutarat dehidrojenaz

Temel Bilimler 45. soru
Biyokimya Speetus Notu 1. Fasikül
Sayfa 124

- ✓ Tiyamin eksikliğinde transketolaz aktivitesi azalır.

İLGİLİ NOTLAR

Klinik oryante biyokimya sorusunda sorunun doğru cevaplanması için yeterli olan anahtar kelimeler "eritrosit transketolaz aktivitesinin azalması"dır. Bu bağlamda soru transketolaz enzim aktivitesi için lazım olan vitamini sorgulamaktadır. Diğer bir değişle tiyamin eksikliğini araştırmak için bakılan transketolaz aktivitesidir.

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 en olası enzim aşağıdakilerden hangisidir?

- A) Aspartat aminotransferaz
- B) Alkalen fosfataz
- C) 5'-nükleotidaz
- D) Laktat dehidrogenaz
- E) Kreatin kinaz

Doğru Cevap:D

SpeeTUS Notu

SpeeTUS Notu

Tablo 5-12. 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	Hepatobiller hastalıklar, kemik hastalıkları
Amilaz	Tükürük bezleri, pankreas	Pankreatik hastalıklar
Aspartat aminotransferaz	Kalp, karaciğer, iskelet kası, eritrosit	Hepatik parankimal hastalıklar

Temel Bilimler 46. soru
Biyokimya Speetus Notu 1. Fasikül
Sayfa 100

Laktat dehidrojenaz	Kalp, eritrosit, iskelet kası, lenf nodları, karaciğer	Hemolitik ve megaloblastik anemiler, lösemi ve lenfomalar, çeşitli kanserler
Lipaz	Pankreas	Pankreatik hastalıklar
5'-nükleotidaz	Karaciğer	Hepatobiller hastalıklar
Lösin aminopeptidaz	Karaciğer	Hepatobiller hastalıklar

KARACİĞER HASTALIKLARININ TANISINDA KULLANILAN ENZİMLER

✓ Hepatosit lezyonunu gösteren enzimler

- ALT ve AST
- LDH
- Glutamat dehidrojenaz
- Malat dehidrojenaz
- İzositrat dehidrojenaz (parankimal hasar)
- Alkol dehidrojenaz

✓ Kolestaz tanısında kullanılan enzimler

- Alkalen fosfataz
- GGT
- 5'-nükleotidaz
- Lösin aminopeptidaz

- AST ve ALT toksik ve inflamatuvar karaciğer hastalıklarının göstergesidir.
- Sarılık görüldükten 7-12 gün sonra maks düzeye çıkar.

- Normalde (ALT / AST < 1) olan **De-Ritis oranı**, **hepatitlerde tersine dönmekte ve (> 1)** olmaktadır.
- Viral hepatitlerde geri dönebilen doku hasarı mevcuttur.
- **Enzim 6-12 ay yüksek → kronikleşme** lehinedir.
- **Fulminan hepatit → Transaminazlar aniden azalır.**

✓ Bilier obstrüksiyonda → Alkalen fosfataz artar.

- **Alkalen fosfataz** osteoblastik aktivite artışından da etkilenir → **spesifik değildir.**
- Çocuklarda fizyolojik yüksektir.
- **Çocuklardaki kolestaz tanısında → 5'-nükleotidaz ve GGT** daha değerlidir.

✓ Alkalen fosfatazın arttığı durumlar

- **Büyüme çağındaki çocuklar (fizyolojik)**
- **Tıkalı karaciğer hastalıkları**
- **Kemik hastalıkları**
- **Hamileliğin 3. trimesteri**

✓ Alkalen fosfatazın azaldığı durumlar

- **Hipotiroidi**
- **Çinko eksikliği**

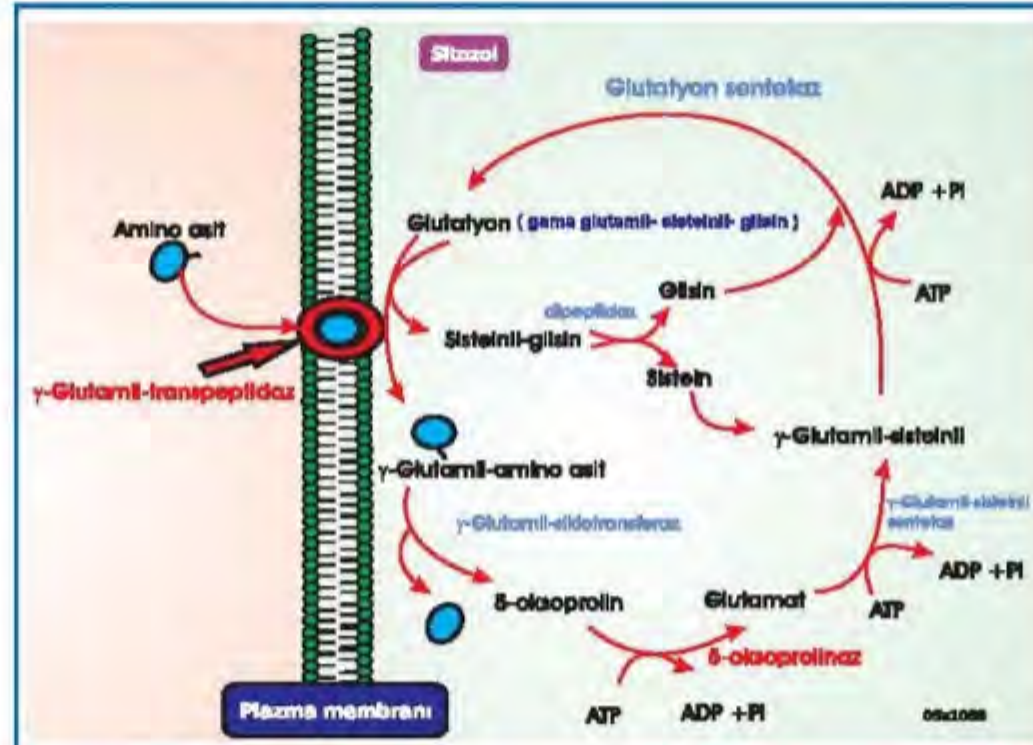
- **Hamilede kolestaz tanısında → GGT** tercih edilir.

GGT (γ-glutamil transferaz veya transpeptidaz):

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

✓ GGT;

- **Kolestazın** en iyi göstergesi,
- **Alkolik hepatitin** en iyi göstergesi,
- Hücre membranından gama glutamil siklusu ile **amino asitlerin taşınması**
- **KC tümörlerinde** en spesifik artan enzimdir.



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 en olası enzim aşağıdakilerden hangisidir?

- A) Aspartat aminotransferaz
- B) Alkalen fosfataz
- C) 5'-nükleotidaz
- D) Laktat dehidrogenaz
- E) Kreatin kinaz

Doğru Cevap:D

Tablo 5-10. 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	±	++++	+	++++	±	++	±

Temel Bilimler 46. soru

Biyokimya Speetüs Notu 1. Fasikül Sayfa 101

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			

γ-glutamil döngüsü (Meister Döngüsü);

- Hücre membranından, GGT ve glutatyon varlığında amino asitlerin taşınmasında ve glutatyonun (GSH) yeniden sentezinde rol alır.
- Gama-glutamil döngüsünde 6 enzim bulunur.
- Bunlardan sadece γ-glutamil transpeptidaz membranda yerleşmiştir. Diğer beşi sitozoliktir.
- 1 amino asitin hücre içine alınması için 3 ATP harcanır.

• Karaciğerin sentetik fonksiyonlarını değerlendirmede en önemli testler, albümin, protrombin zamanı ve kolinesteraz II'dir (psödokolinesteraz).

KALP HASTALIKLARININ TANISINDA KULLANILAN ENZİMLER

- Kreatin kinazın (CK) üç farklı izoenzimi vardır.
 - ✓ CK-BB (1) beyine
 - ✓ CK-MB (2) kalbe
 - ✓ CK-MM (3) iskelet ve kalp kaslarına (CK-MM3) özgüdür.
- CK-MB kalp kasına özgü ve 3-4 saat içinde artar → tanıda çok değerlidir.
- Total CK ve CK-MB düzeyleri infarktüs alanı ile doğru orantılıdır.
- 12 - 48 saat sonra artmaya başlayan LDH ve LDH 1 (Hidroksi bütirat dehidrogenaz; HBD), üçüncü günde pik yapar.
- LDH 1 en geç normale dönen enzimdir.

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 en olası enzim aşağıdakilerden hangisidir?

- A) Aspartat aminotransferaz
- B) Alkalen fosfataz
- C) 5'-nükleotidaz
- D) Laktat dehidrogenaz
- E) Kreatin kinaz

Doğru Cevap:D

Tedaviye cevap

- ✓ İlk düzelen **kemik iliği bulgularıdır, retikülositoz** ilk hafta içinde ortaya çıkar ve tedavi cevabı için kullanılır.
- ✓ En geç düzelen ise **nörolojik bulgular**dır, bazen tam düzelmeyebilir.

Folat Eksikliği

Genel bilgiler

- ✓ Daha çok **yeşil sebzelerde** bulunur.
- ✓ **Duodenum ve jejunumdan** (proksimal İB) emilir.

Etiyoloji

- ✓ **Alım yetersizliği:** En sık neden (3-4 ayda gelişir)
- ✓ **Emilim bozukluğu:** Çölyak hastalığı gibi proksimal GİS'i tutan durumlar
- ✓ **Folat tüketiminin artması:** Gebelik, emzirme, kronik hemoliz (retikülositoz dolayısı ile) vb
 - Bu nedenle kronik hemolizi olan bir hastaya folat replasmanı yapılmazsa, megaloblastik anemi de gelişir.
- ✓ **İlaçlar**
 - Dihidrofolat redüktaz inhibisyonu: Metotreksat, trimetoprim-sülfometaksazol
 - Antikonvülzanlar (fenitoin, barbitüratlar vb)

Klinik tablo ve Laboratuvar

- ✓ Megaloblastik anemi bulguları (+)
- ✓ Nörolojik bulgu Ø
- ✓ Serumda **homosistein** yüksektir.

Anemi etiyolojisinde rol oynayan malabsorbsiyon sendromları

- **Proksimal İB:** Demir, Folat emilimi → Özellikle Çölyak hastalığı
- **Terminal ileum:** Vitamin B12 emilimi → Özellikle Crohn hastalığı

Anemilerde en sık nedenler

- Demir eksikliği anemisi **Kanama**
- Vitamin B12 eksikliği → **Pernisiyöz anemi**
- Folat eksikliği → **Alım yetersizliği**

2 anemi yapan durumlar

- Demir ve Vit B12 eksikliği → Mide asidi azalması
- Demir ve Folat eksikliği → Çölyak hastalığı
- Folat ve Vit B12 eksikliği → Pemetrekset kullanımı

Aplastik Anemi

Genel bilgiler

- ✓ **Pansitopeni** + Kİ'de **hipoplazi/aplazi** ve **yağ doku artışı**

Etiyoloji

- ✓ İdiyopatik / Otoimmünite (**en sık**)
- ✓ Radyasyon, KT, benzen maruziyeti
- ✓ Enfeksiyonlar → En sık **sero-negatif hepatit virüsleri** (Non-A non-B non-C)
- ✓ İlaçlar: Kloramfenikol, PTU, metimazol vb

Bazı genetik nedenler

- Fankoni aplastik anemisi
- Shwachman-Diamond sendromu
- Diskeratozis kongenita
- Amegakaryositik trombositopeni

Radyasyon, KT, Benzen maruziyeti

- Aplastik anemi
- Akut lösemi

Klinik bulgular

- ✓ **Pansitopeni bulguları** görülür:
 - Anemiye bağlı halsizlik, yorgunluk, solukluk
 - Lökopeniye bağlı ateş, enfeksiyon
 - Trombositopeniye bağlı peteşi, purpura, kanama

Aplastik anemide **LAP, hepatosplenomegali beklenmez!!!**

Laboratuvar bulguları

- ✓ MCV → **N/yüksek**
- ✓ Pansitopeni (+ retikülositopeni)
- ✓ Kemik iliği → Hipoplazi/aplazi + yağ doku infiltrasyonu
- ✓ LDH ve indirekt bilirubin: **N**

Tedavi

- ✓ Genç hastada ilk tercih: **Allojeneik KİT**
- ✓ Otoimmüniteye bağlı gelişmişse → **ATG + siklosporin**
- ✓ Trombopoetin reseptör agonisti → **Eltrombopag**

Saf Eritrosit Aplazisi

Genel bilgiler

- ✓ Kemik iliğinde **sadece eritroid seri** azalmıştır
- ✓ Lökosit ve trombosit serileri **normaldir**.

Etiyoloji

- ✓ Konjenital saf eritroid aplazi (**Diamond-Blackfan Sendromu**)
- ✓ Virüsler: **Parvovirüs B19** (en sık)
 - Özellikle kronik hemolitik anemi varlığında (Çünkü bu virüs eritroid öncülleri etkiler)
- ✓ Tümörler: **Timoma**
- ✓ EPO tedavisine bağlı otoantikör (**Anti-EPO**) gelişimi

Laboratuvar

- ✓ İzole anemi ve retikülositopeni
- ✓ MCV → **N/Yüksek**
- ✓ Lökosit ve trombosit: **N**

HEMOLİTİK ANEMİLER

Hemoliz

Genel bilgiler

Temel Bilimler 46. soru
Dahiliye Speetüs Notu 1. Fasikül
Sayfa 005

Hemoliz bulguları

- ✓ LDH, indirekt bilirubin düzeyleri **artar (sarılık)**
- ✓ Haptogloblin (serbest hemoglobine bağlanır) düzeyleri **azalır**
- ✓ Hemopeksin (serbest heme bağlanır) düzeyleri **azalır**
- ✓ MCV **normal / yüksek** (retikülositoz)
- ✓ PY'de **polikromazi** (retikülositoz)
- ✓ PY'de **çekirdekli eritrosit** (şiddetli hemoliz)

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 en olası enzim aşağıdakilerden hangisidir?

- A) Aspartat aminotransferaz
- B) Alkalen fosfataz
- C) 5'-nükleotidaz
- D) Laktat dehidrogenaz
- E) Kreatin kinaz

Doğru Cevap:D

Foliküler lenfoma

- ✓ **t(14;18)** translokasyonu ve **Bcl-2** mutasyonu ile ilişkilidir.
- ✓ **CD10 (+)**

Küçük lenfositik lenfoma

- ✓ KLL ile **aynı morfolojik** özellikler
- ✓ KLL ile **aynı immünofenotipik** özellikler
- ✓ Lenfosit sayısı **< 5000/ mm³**

MALT lenfoma (Ekstranodal marjinal zon B hücreli lenfoma)

- ✓ En sık **midede** görülür (ayrıca; göz, bağırsak, cilt vb.)
- ✓ Tipik biyopsi bulgusu **lenfoepitelyal lezyon**lardır.
- ✓ Midedeki formu **H.pylori** zemininde gelişebilir.
- ✓ **t(11;18)** pozitifliği görülebilir.
- ✓ Erken vakalar **H. Pylori eradikasyonuna** (antibiyotik) cevap verir.
- ✓ Ancak t(11;18) olan vakalar ise H. Pylori eradikasyonuna **cevap vermez**.

Mantle cell lenfoma

- ✓ **t(11;14)** translokasyonu ve **Siklin D** mutasyonu ile ilişkilidir.
- ✓ **CD5 (+), CD23 (-)** (KLL → hem CD5 hem de CD23 pozitif)
- ✓ Ekstranodal tutulum özellikle GİS tutulumu sık görülür (**lenfomatozis polipozis**)

Burkitt lenfoma

- ✓ **Çocuk ve genç erişkinlerde** daha sık görülür.
- ✓ **EBV** ile yakından ilişkilidir.
- ✓ **t(8;14)** translokasyonu ve **MYC** mutasyonu ile ilişkilidir.
- ✓ Klinik tipleri:
 - **Endemik tip:** Çenede şişlik ile karakterizedir.
 - **Sporadik tip:** İliioçekal tutulum ile karakterizedir.
- ✓ Turnoveri **en hızlı** olan tümörlerden biridir. **Tümör lizis sendromu** sık görülür.
- ✓ Biyopside **yıldızlı gökyüzü manzarası** tipiktir.

T hücreli non-Hodgkin lenfomalar

- ✓ B hücreli lenfomalara göre **daha az** görülür
- ✓ Çoğunun isminde **"T hücreli lenfoma"** ifadesi yer alır.
 - Periferik T hücreli lenfoma, Hepatosplenik T hücreli lenfoma vb
- ✓ İki alt tip bu kurala uymaz ve patolojik özellikleri ile önem arz etmektedir:

Anaplastik büyük hücreli lenfoma

- ✓ **CD30** pozitif (Klasik HL tipleri gibi)
 - Tedavi: Brentuksimab
- ✓ **t(2;5)** translokasyonu ve **ALK** mutasyonu ile ilişkilidir
 - Tedavi: ALK inhibitörü (krizotinib vb.)

Mikozis Fungoides

- ✓ **Kütanöz T hücreli** lenfomadır
- ✓ Lokalize bir lenfoma olduğundan tedavisi genellikle fototerapiler, steroidler gibi **topikal tedavilerdir**.
- ✓ Bazı vakalarda hastalık ilerleyerek **jeneralize eritrodermi** ve **periferik kan tutulumu** ile seyreden **Sezary sendromuna** dönüşebilir. Periferik yaymada, **beyin giruslarını andıran** lenfosit çekirdek görünümü nedeniyle **"serebriform hücreler"** olarak adlandırılan bulgu tipiktir.

FLASH
BACK

Lenfoma	Translokasyon	Mutasyon
Foliküler lenfoma	t(14;18)	BCL2
Mantle cell lenfoma	t(11;14)	Siklin D
Burkitt lenfoma	t(8;14)	MYC
Anaplastik büyük hücreli lenfoma	t(2;5)	ALK

Castleman hastalığı (Anjiyofoliküler lenf nodu hiperplazisi)

- HHV 8 ile ilişkilidir.

Temel Bilimler 46. soru
Dahiliye Speetüs Notu 1. Fasikül
Sayfa 014

NHL'de kötü prognostik faktörler (Yaşlı PELE)

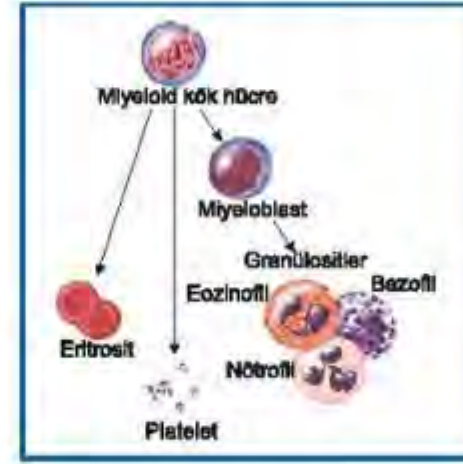
- ✓ **Yaş** (> 60 yaş kötü)
- ✓ **Performans** (ECOG ≥ 2 olması kötü)
- ✓ **Evre** (Ann Arbor III-IV olması kötü)
- ✓ **LDH** (Yüksek olması kötü)
- ✓ **Ekstranodal tutulum** (> 1 olması kötü)

MİYELOPROLİFERATİF HASTALIKLAR

Genel Bilgiler

Sınıflama

- ✓ Kronik miyelositik lösemi
- ✓ Polisitemia vera
- ✓ Primer miyelo fibrozis
- ✓ Esansiyel trombositoz



Ortak özellikler

- ✓ Miyeloid **bir veya birkaç seride** artmış proliferasyon ile karakterize durumlardır.
- ✓ Bu proliferasyondan sorumlu bazı önemli mutasyonlar:
 - **BCR-ABL**
 - **JAK2** (PV, PMF, ET'de en sık mutasyon)
 - **MPL**
 - **Kalretikülin (CLR)**
- ✓ Miyeloid kökenli pek çok hücre tipi artabilmesine rağmen, bu hastalıklar **baskın olarak artan hücre tipine** göre isimlendirilir.
- ✓ Hastalarda **splenomegali** sıktır (erken doyma, sol üst kadranda dolgunluk hissi vb)
- ✓ Ortak komplikasyonları:
 - **Tromboz** (arteryel+venöz) ve/veya kanama
 - **AML'ye dönüşüm**
 - **Kemik iliğinde fibrozis** gelişimi

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 en olası enzim aşağıdakilerden hangisidir?

- A) Aspartat aminotransferaz
- B) Alkalen fosfataz
- C) 5'-nükleotidaz
- D) Laktat dehidrogenaz
- E) Kreatin kinaz

Doğru Cevap:D

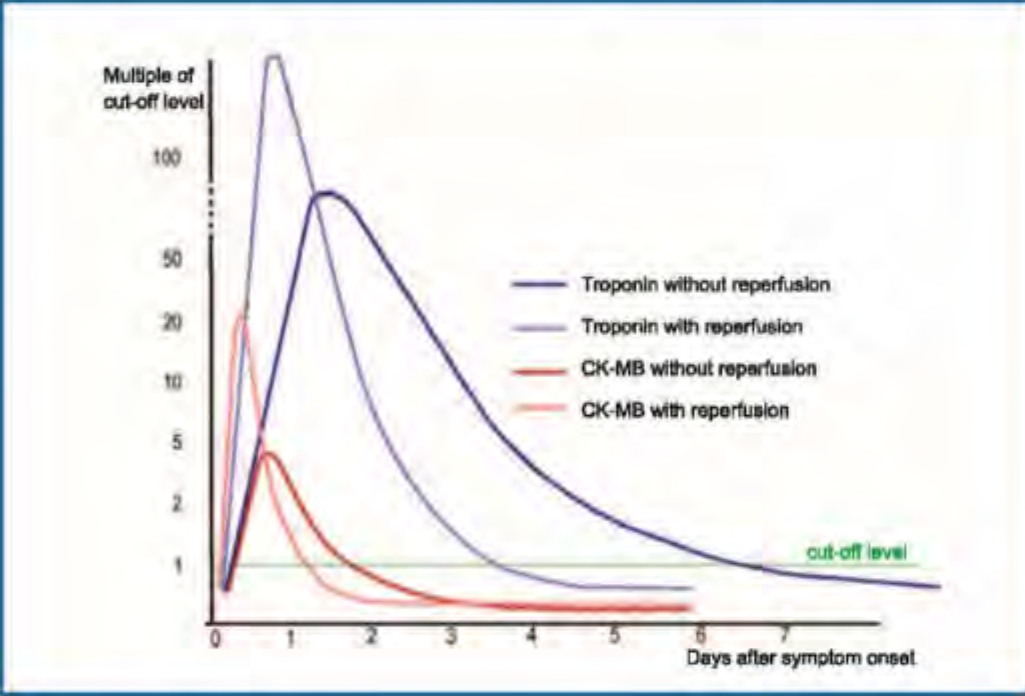
İnfarct bölgesinin EKG lokalizasyonu

İnfarct bölgesi	Primer değişiklik olan derivasyonlar	Sorumlu esas koroner
Inferior	II, III, AVF	RCA
Anterior	V1-V6	LAD
Anteroseptal	V1-V4	LAD
Yaygın anterior	I, AVL, V1-V6	LAD
Lateral	I, AVL, V5-V6	CX
Yüksek lateral	I, AVL	CX
Posterior	V7-V8-V9	RCA veya CX

Temel Bilimler 46. soru
Dahiliye Speetüs Notu 1. Fasikül
Sayfa 079

Laboratuvar (Kardiyak belirteçler)

- ✓ En spesifik ve en sensitif olan **Troponin (özellikle I)**
 - 2-4 saatte yükselir, 7-10 günde normale döner
- ✓ Diğer belirteçler: Miyogloblin, Kreatin kinaz, LDH



Medikal tedavi

- ✓ **Antiagregan**
 - Aspirin + P2Y₁₂ inhibitörü
- ✓ **Antikoagülan**
 - Heparin / DMAH
- ✓ **Göğüs ağrısı yönetimi**
 - Nitrat (SKB < 90 mmHg, Sağ MI'da Ø)
 - Morfin (Sağ MI'da Ø)
- ✓ **Beta bloker**
 - Miyokard oksijen tüketimini azaltır ve infarkt alanını küçültürler.

Beta blokör kontrendikasyonları

- Kalp hızı < 50-60/dakika
- Sistolik kan basıncı < 90-100 mmHg
- Ciddi kalp yetmezliği, Kardiyojenik şok riski
- PR intervalı >0.24 saniye
- 2. veya 3. derece AV blok
- Bronkodilatör ve/veya steroid tedavi gerektiren astım veya hava yolu hastalığı

- ✓ **ACE inh/ARB**
 - İnfarkt sonrası remodelingi önlerler (Ventriküler anevrizma gelişimini engeller).
- ✓ **Aldosteron antagonistleri (spironolakton, eplerenon)**
 - EF < %40 olup eşlik eden dispne ya da diyabet varsa tedaviye eklenmelidir.
- ✓ **Yüksek yoğunluklu statin tedavisi**
 - Atorvastatin 80 mg, Rosuvastatin 40 mg

Tıkalı koroner damarı açıcı tedavi (Reperfüzyon tedavisi)

Fibrinolitik tedavi

- ✓ İlaçlar
 - Streptokinaz: En çok yan etki
 - Alteplaz
 - Reteplaz
 - **Tenekteplaz**: Tek doz püşe, kanama riski az
- ✓ Sadece STEMI'de verilir, non-STEMI'de **kullanılamaz**. Bunun dışında bu ikisinin medikal tedavileri aynıdır.
- ✓ MI'da **ilk 12 saat** içinde verilebilir (1-2 saatte daha etkin)
- ✓ Fibrinolitik tedavinin **etkin olduğunu gösteren bulgular**
 - Enzim pikinin erken olması
 - Kliniğin hızlı düzelmesi
 - EKG değişikliklerinin hızlı olması
 - Reperfüzyon aritmileri (VES, idioventriküler ritim, non-sustained VT)
- ✓ Fibrinolitik tedavi **mutlak kontrendikasyonları**
 - **Geçmiş öykü ve süre**
 - Hemorajik SVO: Herhangi bir zamanda
 - İskemik SVO: Son 3 ayda (son 4.5 saat hariç)
 - Travma (kafa/yüz): Son 3 ayda
 - Beyin ya da spinal cerrahi (Son 2 ay)
 - GİS kanama: Son 1 ayda
 - Kompresyon uygulanamayacak yerlere girişim (KC biyopsi, lomber ponksiyon): Son 1 gün
 - **Tedavi anında hastanın durumu**
 - Kanama bozukluğu / aktif kanama (mens hariç)
 - Aort diseksiyonu (şüphesinde dahi)
 - İntrakraniyal kitle (AV malformasyon, tümör, anevrizma)
 - Ciddi kontrolsüz HT varlığı

Primer PCI (Perkütan koroner girişim)

- ✓ Tıkalı koroner(ler), **anjiyografi ve stent** ile açılır.
- ✓ Akut MI'da **ilk tercih reperfüzyon yöntemidir**.
- ✓ Ancak STEMI olan hasta PCI yapılamayan bir hastaneye başvurursa, tedavi yaklaşımını **ilk tıbbi temas ile PCI yapılabilen hastane arasında geçecek süre** belirler.
- ✓ Bu süre:
 - < 120 dak: Hasta PCI yapılabilen merkeze gönderilir
 - > 120 dak: Hastaya trombolitik tedavi verilir.
- ✓ Trombolitik tedavi ile tıkalı koroner damar;
 - **Açıldı**: Tanıyı kesinleştirmek ve tedaviyi tamamlamak için 3-24 saat içinde koroner anjiyografi yapılır
 - Açılmadı → PCI işlemi için sevk edilir (kurtarıcı PCI)

Koroner arter by-pass cerrahisi endikasyonları

- ✓ Ciddi sol ana koroner arter (LMCA) darlığı
- ✓ Üç damar (veya proksimal LAD içeren iki damar) hastalığı varlığı + Düşük EF (< %50) olması

Orijinal Soru: Temel Bilimler 48

48. Aşağıdaki etkenlerden hangisi ile olan enfeksiyonun tedavisinde fekal mikrobiyota transplantasyonu uygulaması en olasıdır?

- A) Salmonella enteritidis
- B) Helicobacter pylori
- C) Escherichia coli
- D) Clostridium difficile
- E) Shigella dysenteriae

Doğru Cevap:D

SpeeTUS Notu

SpeeTUS Notu

İLGİLİ NOTLAR

- Dışkıda genellikle **kan yoktur**, vakaların yarısında dışkıda **lökosit** bulunur.
- **Bebekler ve küçük çocuklarda** toksin için bağlayıcı reseptör olmadığından bu yaş grubunda PME gelişmesi durumunda **S. aureus enterotoksin-B** düşünülmelidir.

Tanı

- Günde **>2** sulu dışkılaması ve yakın zamanda antibiyotik kullanma öyküsü olan hastada glutamat dehidrogenaz (GDH), **Toksin A** ve **Toksin B** testleri istenir.
- **GDH**, C. difficile ishallerinde pozitif çıkar ancak C. difficile'ye **spesifik değildir**.
- ELISA ile dışkıda **toksin A veya Toksin B'nin** gösterilmesi ile **kesin tanı** konur.
- Hücre kültürlerinde sitotoksite deneyleri özellikle **(Toksin-B)** altın standarttır. **PCR** ile de **toksin geni** saptanabilir.

Temel Bilimler 48. soru
Mikrobiyoloji Speetus Notu 1. Fasikül
Sayfa 021

Tedavi ve Korunma

- Hastalığa neden olan **antibiyotik kesilir**.
- **Vankomisin, metronidazol** ve bir makrolid olan **fidaksumisin** verilebilir.
- Toksin B'ye karşı geliştirilen monoklonal antikor olan **bezlotoksumab** nükleer önlemede kullanılır. (**BEZ** ihtiyacını ortadan kaldıran ilaç, **BEZ**lotoksumab)
- Salgın varlığında çevre 1/10 **çamaşır suyu** ile silinmelidir. **El antiseptikleri sporlara etkili değildir**.
- **Fekal mikrobiyota transplantasyonu** tedavi amacıyla kullanılabilir.

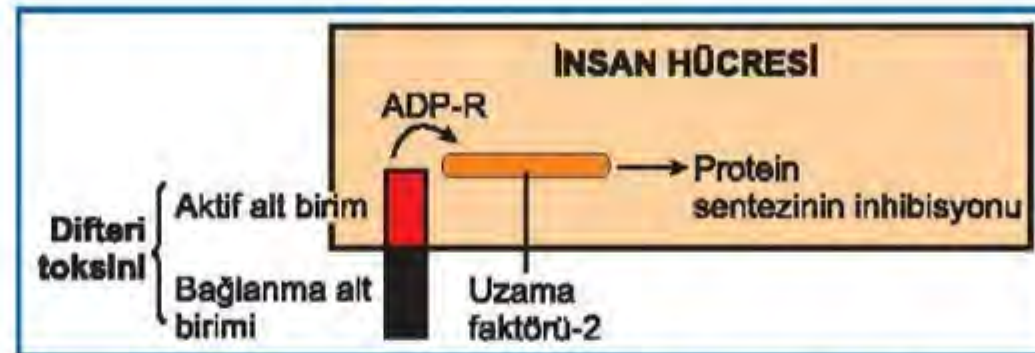
(**El antiseptikleri orta-düşük düzey dezenfektandı, HATIRLA!**)

Bu nedenle C. difficile salgın yaptığında el antiseptikleri yerine su ve medikal sabun kullanılmalıdır.

SPORSUZ GRAM POZİTİF AEROP BASİLLER

CORYNEBACTERIUM DIPHTHERIAE

- Hücre duvarında Mycobacterium tuberculosis gibi kord faktör, **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.
- Tek rezervuarı **insan** olup sadece insanda hastalık yapar.
- Hem toksijenik hem de non-toksijenik kökenler üst solunum yollarında bulunur. Damlacıkların solunması ile bulaşır.
- Bakteri **invazyon** ve **apse yapmaz**, **ekzotoksini** ile hastalık oluşturur.
- Ekzotoksinin özellikleri:
 - ❖ **A-B tipi** ekzotoksindir.
 - ❖ **Bakteriyofaj** tarafından kodlanır.
 - ❖ Kalp hücresi ve nöronların yüzeyinde bulunan heparin bağlayan epidermal büyüme faktörüne (**CD9**) tutunur.
 - ❖ Elongasyon faktör-2 (**EF-2**)'yi **inhibe** ederek protein sentezini önler. (**P.aeruginosa ekzotoksin A ile aynı**)



- ❖ Toksinin lokal ve sistemik olmak üzere iki etkisi vardır. Lokal etkisi ile **psödomembranlar** oluşur. Sistemik etkisi ile **miyokardit** ve **nöropatiye** neden olur.

Klinik tablolar

Boğaz difterisi:

- ❖ **En sık** görülen şeklidir.
- ❖ **Ekzotoksinle** oluşan ve **en 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.
- ❖ **Yumuşak damak felci**ne bağlı olarak him him konuşma, besinlerin ve suyun burundan gelmesi söz konusudur.
- ❖ **Ateş beklenmez**.
- Toksin tüm vücudu etkileyebilir fakat en çok **miyokardit** ve **reversibl nöropati** görülür.
- Şiddetli vakalarda **tübüler nekroz** gelişebilir.
- Ölümün en sık nedenleri sırasıyla **miyokardit** ve **pseudomembranların larinks tıkanmasıdır**.
- Paralitik komplikasyonlar kalıcı değildir, motor tarzdadır.



Tanı

- Tanı **klinik bulgularla** koyulur.
- Sitoplazmada **metakromatik cisimcikleri (Babes-Ernst granülleri)** belirgindir.
- Serumlu besiyerlerinde (**Löffler by**) iyi ürer.
- **Tellüritli (Tinsdale) besiyerlerinde** siyah koloniler oluşturur.
- Lizojen olmayan difteri basilleri toksin salgılayamazlar, sağlıklı insanların boğazında kolonize olabilir. Bu nedenle **kültür kesin tanı koydurmaz**.
- **Kesin tanı** için **Elek testi ile toksin** veya **PCR ile toksin geni** gösterilmelidir.
- Kişinin difteriye bağışıklığı **Schick testi** ile araştırılabilir.

Tedavi ve Korunma

- Asıl tedavi **antitoksin** verilmesidir. Antitoksin dozu **yerleşim yeri ve klinik bulgulara** göre ayarlanır.
- Antibiyotik olarak **eritromisin** veya **penisilin G** verilir.
- Rutin aşı programında karma aşı içinde bulunur (DBT). Sonra 10 yılda bir tetanoz toksoidi ile beraber rapel uygulanır (**Td**).
- Difteri hastalarının temaslılarına aşılanmaları eksik ise difteri aşısı, ayrıca penisilin veya eritromisin tedavisi verilir.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 48

48. Aşağıdaki etkenlerden hangisi ile olan enfeksiyonun tedavisinde fekal mikrobiyota transplantasyonu uygulaması en olasıdır?

- A) Salmonella enteritidis
- B) Helicobacter pylori
- C) Escherichia coli
- D) Clostridium difficile
- E) Shigella dysenteriae

Doğru Cevap:D

✓ Akut diyarede **gaita mikroskopisi bulguları ve öncelikle düşünülmesi gereken patolojiler:**

- Bol PMNL + bol RBC: Shigella, non-tifoid Salmonella
- Bol PMNL + bol RBC + antibiyotik öyküsü: C. difficile
- Sadece bol RBC: E. histolytica, EHEC
- Bol lenfosit: Salmonella typhi (enterik ateş)
- Tipik trofozoidler: E. histolytica, Giardia
- Hiçbir şey görülmemesi: Viral diyareler

Amibik kolit

Genel bilgiler

- ✓ Etken, **Entamoeba histolytica**'dır
- ✓ Etkenin patojenitesi ve kişinin immünitesine göre; asemptomatik, noninvazif kolit, invazif kolit veya fulminant kolit şeklinde seyredebilir.

Tanı

- ✓ Kolit kliniği olan hastada taze gaitada **amip trofozoidi** için mikroskopik inceleme yapılır. **Eritrosit fagosite eden amip trofozoidlerinin** görülmesi anlamlıdır.

Tedavi

- ✓ Aktif hastalığın ve dolayısıyla **trofozoidlerin** tedavisinde

Temel Bilimler 48. soru
Dahiliye Speetüs Notu 1. Fasikül
Sayfa 174

Psödomembranöz enterokolit

Genel bilgiler

- ✓ Genellikle **geniş spektrumlu antibiyotik** kullanımı ile **C. difficile**'ye gelişen enterokolit tablosudur.
- ✓ En çok sorumlu antibiyotikler **ampisilin, klindamisin ve 3. kuşak sefalosporinler**dir.

Klinik tablo

- ✓ Genellikle **sulu ishal, kramp tarzında karın ağrısı, ateş** ve lökositöz görülebilir.
- ✓ Kolonoskopide **kolit ve psödomembranlar** görülür.

Tanı

- ✓ Glutamat dehidrogenaz testi
- ✓ Toksik C difficile suşunu tespit eden kültür
- ✓ PCR
- ✓ Gaitada toksinin gösterilmesi (ELISA)

Tedavi

- ✓ Tüm vakalarda (hafif-orta-ağır) tedavide öncelikli tercih **oral vankomisin** veya **fidaksumisin**dir.

Temel Bilimler 48. soru
Dahiliye Speetüs Notu 1. Fasikül
Sayfa 174

- ✓ Multiple nüks eden vakalarda **fekal transplantasyon** veya **bezlotoksumab** uygulanabilir.

Malabsorbsiyon

Patofizyoloji

Malabsorbsiyonlarda Patofizyoloji

Primer bozukluk	Mekanizma	Örnek hastalık
Lüminal hidroliz bozukluğu	Pankreas sekresyon yetersizliği	Kronik pankreatit
	Pankreas enzimlerinin inaktivasyonu	Gastrinoma
	Pankreas enzimleriyle yetersiz temas	Postgastrektomi
	Mişel formasyonunda bozulma	Kolestaz, terminal ileum hastalığı, aşırı bakteriyel çoğalma
Mukozal emilim bozukluğu	Epitel hücre hasarı	Çölyak hastalığı
	Disakkaridaz eksikliği	Latoz intoleransı
Transepitelyal taşınma bozukluğu	Şilomikron sentezinde bozulma	Abetalipoproteinemi
Lenfatik taşınma bozukluğu	Lenfatik obstrüksiyon	Whipple hastalığı, lenfakjektazi

Malabsorbsiyonda Tanısal Yaklaşımlar

Gaitada yağ tayini

- ✓ **Kalitatif yağ tayini:** Gaita örneği, Sudan III ile boyanarak mikroskopta incelenir (subjektif bir testtir).
- ✓ **Kantitatif yağ absorpsiyon testi:**
 - Normal diyet altında üç günlük gaita toplanır.
 - Gaita yağ miktarı **> 7g/gün → Steatore**
 - Yağ emilim bozukluğunu göstermek için **en iyi** testtir.

D-Ksiloz testi

- ✓ D-Ksiloz basit bir şekerdir, ince bağırsaktan hızla emilir.
- ✓ Normalde **25 gr D-Ksiloz** oral alındıktan sonra **5 saatlik idrarda** D-Ksiloz düzeyi **> 5 gr** olmalıdır.
- ✓ Bu test **ince bağırsak mukoza bütünlüğünü** yansıtır.
 - Pankreatik bozukluklarda → **Normal**
 - İB mukozal hastalıklarında → **Bozuk**

Bentiromid testi

- ✓ **Pankreas yetmezliği** tanısı için en spesifik testtir.
- ✓ Bentiromid, PABA ve sentetik peptidin bileşimidir. Aradaki bağ sadece **pankreatik kimotripsin** ile yıkılır.
- ✓ Oral bentiromid verilmesi sonrası **idrarda PABA düzeyi düşük** ise pankreas yetmezliği düşünülür.

Sekretin testi

- ✓ **Pankreas ekzokrin fonksiyonlarını** değerlendirmede **en duyarlı** testtir (ancak oldukça zor ve komplikedir).
- ✓ Sekretin ile uyarılan pankreatik salgı, duodenal bir tüp ile toplanır ve analiz edilir.

FLASH
BACK

Sekretin testi

- Gastrinoma tanısı
- Pankreas ekzokrin fonksiyonlarının değerlendirilmesi

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, H₂S negatif, gram negatif basil morfolojisinde bakteriler üreyor.

Aşağıdaki bakterilerden hangisinin bu tabloya yol açması en olasıdır?

- A) Bacillus cereus
- B) Listeria monocytogenes
- C) Salmonella enterica
- D) Shigella sonnei
- E) Campylobacter jejuni

Doğru Cevap:D

SpeeTUS Notu

SpeeTUS Notu

İLGİLİ NOTLAR

SHİGELLA

Patojenik Shigella Türleri

TÜR	GRUP	Mannitol	Ornitin Dekarboksilaz
<i>S. dysenteriae</i> *	A	-	-
<i>S. flexneri</i>	B	+	-
<i>S. boydii</i>	C	+	-
<i>S. sonnei</i> **	D	+	+

* En ağır klinik tabloyu oluşturur. (Shiga toksini üretir.)

** En hafif klinik tabloyu oluşturur, indol pozitif ve bomba koloniler oluşturur.

- Salmonella gibi **laktoz negatif** olmakla birlikte **glukozdan gaz yapamaması**, **H₂S negatif olması** ve **hareketsiz olması** ile Salmonella'dan ayırt edilir.

Temel Bilimler 49. soru

Mikrobiyoloji Speetus Notu 1. Fasikül Sayfa 028

- **Konak aktinini kullanarak** hücre içinde ve hücreler arasında hareket eder (**Listeria gibi**).
- **Bakteriyemi nadir** olup **taşıyıcılık görülmez**. (Salmonella typhi'den farkı)
- Basilli dizanteri etkindir.
- **Kalın bağırsak tipi invazif ishal** yapar.
- **Ateş, konvülsiyon, karın ağrısı, tenezm, lökositöz, CRP yüksekliği, dışkıda lökosit ve eritrosit** görülür.
- Shiga toksin hem enterotoksindir hem de nörotoksindir.
- **Kanlı ishali olan bir kişide nörolojik bulgular olması durumunda ŞİGELLOZ düşünülmelidir.**
- **Shiga toksin** aynı zamanda bağırsak ve böbrek hücrelerinin globotriasilseramid (**Gb3**) reseptörlerine bağlanarak, 60S ribozomdaki 28S rRNA'yı irreversibl inaktive eder. Hücre protein sentezi yapamaz, ölür. EHEC gibi **hemolitik üremik sendroma** yol açabilir.
- Tedavi: Kinolon, seftriakson veya azitromisin kullanılır.
- Antiperistaltikler kontrendikedir.

KLEBSİELLA

- En önemli tür K. pneumoniae (Friedlander basili)

TİPİK VAKA

Alkolik/Diyabetik/KOAH'lı hasta

Öksürük, balgam, nefes darlığı şikayeti

Görüntülemelerde hemorajik, nekrotizan, lobar pnömoni

Balgam örneğinin Gram boyamasında Gram negatif, kalın kapsüllü bakteriler

Kültürde üreaz pozitif, laktoz pozitif, mukoid koloniler oluşturan hareketsiz bakteri

EN OLASI ETKEN:

K. pneumoniae

- **Hastane enfeksiyonu etkindir.**
- **Ampisiline doğal dirençlidir**, tedavisinde 3. kuşak sefalosporinler kullanılır.
- **En fazla ESBL (GSBL)** üreten bakteridir. Bu durumda tedavisinde **karbapenem** ve **2. kuşak sefamisin grubu sefalosporinler** (sefoksitin, sefotetan, sefmetazol) kullanılabilir.
- **NDM** (New Delhi metalloβ-laktamaz) üreten kökenlerin tedavisinde **kolistin** kullanılır.

K. granulomatis

- **Cinsel yolla** bulaşan **tek** Klebsiella türüdür.
- **Granuloma inguinale** etkindir.
- **Ağrısız genital ülserle** karakterizedir (LAP Ø).
- Monosit-makrofajlar içinde **Donovan cisimciği** görülür.
- Tedavi: **Azitromisin**

SERRATIA MARCESCENS

- **DNaz pozitif**dir.
- Klorheksidine direnç geliştirip kan kültürlerini kontamine eder.
- **Polimiksin B** ve **polimiksin E (kolistin)**'ye **doğal dirençlidir**.

TİPİK VAKA

Hastane enfeksiyonu vakasında
Kültürde laktoz pozitif ve **kırmızı** pigment üreten bakteri soruluyorsa
CEVAP:
Serratia marcescens
(Kırmızı mercedes)

PROTEUS

- Laktoz negatif, **hareketli** ve **H₂S pozitif**dir.
- En sık enfeksiyon yapan tür: **P. mirabilis**
- **Üreaz** enzimiyle üreyi parçalar, amonyak açığa çıkarır. Böylece hem **üriner enfeksiyona** hem de **magnezyum amonyum fosfat taşı** oluşumuna yol açar.

TİPİK VAKA

İdrar yaparken yanma şikayetiyle gelen hasta
Ultrasonda böbrek taşı
İdrar Gram boyamasında gram (-) basil
İdrar kültüründe EMB agarda laktoz negatif, **BUĞU** tarzında, dalga dalga (**SWARMING**) yayılan koloniler var.
ETKEN:
Proteus

YERSINIA PESTIS

- **Fakültatif hücre içi**, gram negatif basildir.
- **Protein** bir **kapsüle** sahiptir.
- **V ve W proteinleri** ile **hücre içinde** çoğalır.

Klinik

Bubonik veba

- **Kemirgen (fare) pirelerinin** insanı ısırmasıyla bulaşır.
- Ciltte ülsere lezyon ve ağrılı bölgesel LAP gelişir.

Veba pnömonisi (kara ölüm)

- Veba pnömonisi olan bir hastadan damlacıkların solunmasıyla bulaşır.
- Bulaş için 1 bakteri bile yeter ki biyoterörizm ajanları arasında insandan insana bulaşma olasılığı en yüksek bakteridir.
- **Kategori A** biyoterör ajanıdır.

Tanı

- Örneklerde bakteriler **kutupsal (bipolar)** boyanırlar. (**çengelli iğne görüntüsü**)
- Klinik örneklerde immün floresan boyama ile hızlı tanı konulabilir.

Tedavi

- İlk seçenek: **Streptomisin** (+/- doksisiklin)
Alternatif: **Gentamisin**, kloramfenikol

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, H₂S negatif, gram negatif basil morfolojisinde bakteriler üreyor.

Aşağıdaki bakterilerden hangisinin bu tabloya yol açması en olasıdır?

- A) Bacillus cereus
- B) Listeria monocytogenes
- C) Salmonella enterica
- D) Shigella sonnei
- E) Campylobacter jejuni

Doğru Cevap:D

Bacillus cereus; Gram pozitif basil olması ile rahatlıkla eleniyor.

- Kapsül çini mürekkebi ile gösterilebilir de metilen **mavisi** ile pembe-**kırmızı** boyanması önemlidir (M'Fadyean reaksiyonu).
- Adi besiyerlerinde ürer. **Hemolizsiz** ve **hareketsiz** olması ile diğer Bacillus cinsi bakterilerden ayrılır.
- Kanlı agarda "**medusa başı**" şeklinde koloniler, yarı katı (jelöz) besiyerlerinde **ters çam ağacı** görüntüsü tanıda kullanılan özellikleridir.
- **Penisiline duyarlılığı** diğerlerinden ayırmda kullanılan bir özelliktir.



Tedavi

- İlk seçenek: **Penisilin G, amoksisilin, doksisisiklin, siprofloksasin**
- **Dirençli** vakalarda ve **biyoterörizm** ile bulaşan vakalarda tedavi ve profilaksi: **Siprofloksasin**
- Trimetoprim sülfametoksazol şarbon basiline etkisizdir.
- **Monoklonal antikor: Raksibakumab, Obiloksaksi-mab**

Temel Bilimler 49. soru
Mikrobiyoloji Speetüs Notu 1. Fasikül
Sayfa 018

BACILLUS CEREUS

- Gram pozitif, **sporlu**, **aerop** basildir.
- 2 tane toksin üretir:
 - 1) **Isıya duyarlı toksin (HLET)**
 - ❖ Bulaş: İyi pişmemiş et ve sebzeler ile olur.
 - ❖ Bağırsakta **cAMP artışı** ile **ishale** neden olur.
 - 2) **Isıya dirençli toksin (HSET)**
 - ❖ **Pirinçli** gıda tüketimi sonrası kısa inkübasyon süreli **besin zehirlenmesine** neden olur. Kuluçka süresi: 1-2 saat
 - ❖ Merkezi etki ile **kusma** oluşturur (nörotoksin).
 - ❖ **Süperantijendir.**
- **Posttravmatik panoftalmi**
Travmatik göz yaralanmaları sonucunda hızla ilerleyen **keratit** ve **panoftalmi** söz konusudur. Körlükle sonuçlanır. Nekrotik toksin, cereolizin ve fosfolipaz C (lesitinaz) bu klinik tablodan sorumludur.
- **Beta-laktamaz** üretir, penisilinlere ve sefalosporinlere dirençlidir.
- Tedavide **vankomisin, klindamisin** ya da **siprofloksasin** kullanılır.

BACILLUS SUBTILIS ve BACILLUS STEAROTHERMOPHILUS

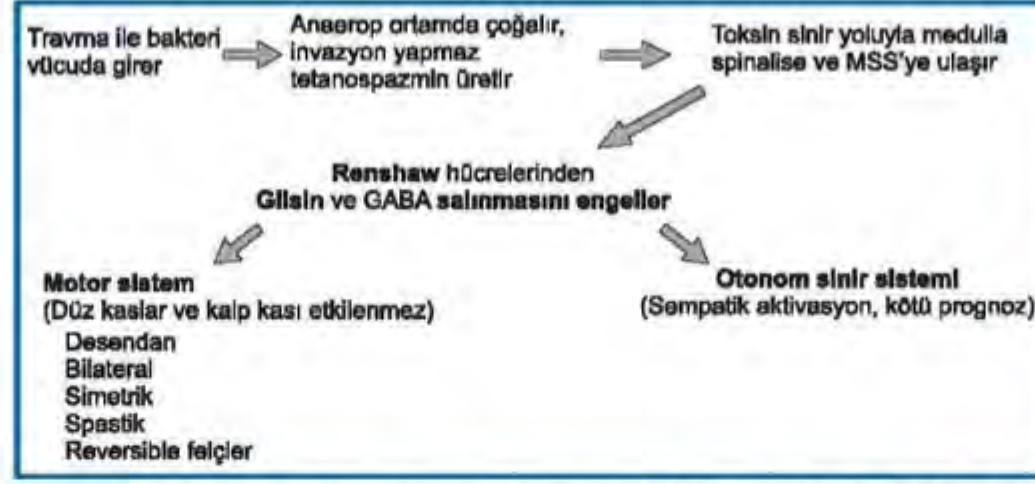
- B. stearothermophilus **otoklav ve formaldehit buharının**; B. subtilis (**atrophauces**) ise **etilen oksit ve Pasteur fırınının** denetlenmesi için kullanılır.

GRAM POZİTİF SPORLU ANAEROP BASİLLER

CLOSTRIDIUM TETANI

- **Tetanoz** etkendir.
- Gram pozitif, **terminal sporlu**, **anaerop** basildir.
- **Diken, kıymık batması** ve **çift sürme** gibi nedenlerle tetanoz daha çok **bahar ve yaz aylarında** görülür.

- İnvazyon yapmaz, **toksini** ile hastalık oluşturur.
- Toksini **plazmit** ile kodlanır.
- **Tetanospazmin** hastalıktan, **tetanolizin** hemoliz ve yara bölgesinde hücre parçalanmasından sorumlu toksindir.



- Toksinin bağlanması **irreversibl**, ancak klinik tablo **reversibldir**.

Klinik tablolar

1. Generalize tetanoz

- **En sık** görülen tetanoz formudur.
- Kuluçka dönemi 3-21 gün, ortalama **1 haftadır**. Yara yeri MSS'ye ne kadar yakınsa kuluçka dönemi o kadar kısadır.
- **Işık, ses** gibi uyaranlar **kasılmaları tetikler**.
- **Trismus (masseter tutulumu)**, **risus sardonius** (alayıcı gülüş, yüz kaslarının tutulumu) ve **opistotonus** (sırt kaslarının tutulumu) görülür.



- **İlk, en sık ve en uzun** süre tutulan kaslar **masseterlerdir**.
- Trismus çene kaslarında kasılma sonucu **ağız açamama** bulgusudur. **İlk ortaya** çıkan, **en uzun süren** ve **en son kaybolan** bulgudur.
- Felçlerin göğüs kaslarına inmesiyle **solunum yetmezliği** ortaya çıkar.
- **Şuur** tüm evrelerde **açıktır** ve kasılma nöbetleri hariç **ateş görülmez**.
- Üç önemli komplikasyon vardır:
 - (1) **Solunum yetmezliği**
 - (2) **Otonom disfonksiyonlar**
 - (3) **Hastane enfeksiyonları**
- En sık **ölüm** nedeni **asfiksi** ve **pnömonidir**.

2. Yenidoğan tetanozu

- Umbilikusun kesilmesi sırasında asepsi kurallarına uyulmaması nedeniyle gelişir.
- Hayatın ilk 2 günü emme ve ağlaması normal olan bebekte **3-28. günlerde** gelişen emme problemi, katılık, kasılma veya konvülsiyon görülmesi ile tanı konur.
- İlk bulgu **emme güçlüğüdür**.
- **En mortal** tetanoz formudur.

Tanı

- **Anamnez** ve **klinik bulgularla** konur.
- Laboratuvar tanısı yoktur.

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, H₂S negatif, gram negatif basil morfolojisinde bakteriler üüyor.

Aşağıdaki bakterilerden hangisinin bu tabloya yol açması en olasıdır?

- A) Bacillus cereus
- B) Listeria monocytogenes
- C) Salmonella enterica
- D) Shigella sonnei
- E) Campylobacter jejuni

Doğru Cevap:D

CORYNEBACTERIUM MINUTISSIMUM

- Koltuk altı, kasık gibi kıvrım yerlerinde **kırmızı-kahverengi** lezyonlar oluşturur (**eritrezma**).
- Tanıda UV lambası (Wood ışığı) altında **kırmızı** floresans vermesi faydalıdır.
- Tedavi: Eritromisin

CORYNEBACTERIUM UREALYTICUM

- **Lipofilik**, gram pozitif basil olup fırsatçı patojendir.
- **Üreaz** enzimi ile üriner sistemde **taş** oluşturabilir.
- Üriner sistem enfeksiyonlarına yol açar.
- Çoğu antibiyotiğe dirençlidir, tedavide **vankomisin** kullanılır.

CORYNEBACTERIUM JEIKEUM

- **Lipofilik** bir diğer Corynebacterium türüdür. Deri floramızda bulunur.
- Hastanede uzun süre yatan, immünsüpre ve antibiyotik tedavisi gören, özellikle nötropenik hastalarda **fırsatçı** enfeksiyonlara neden olur.
- **Glikopeptitler** dışında çoğu antibiyotiğe dirençlidir.

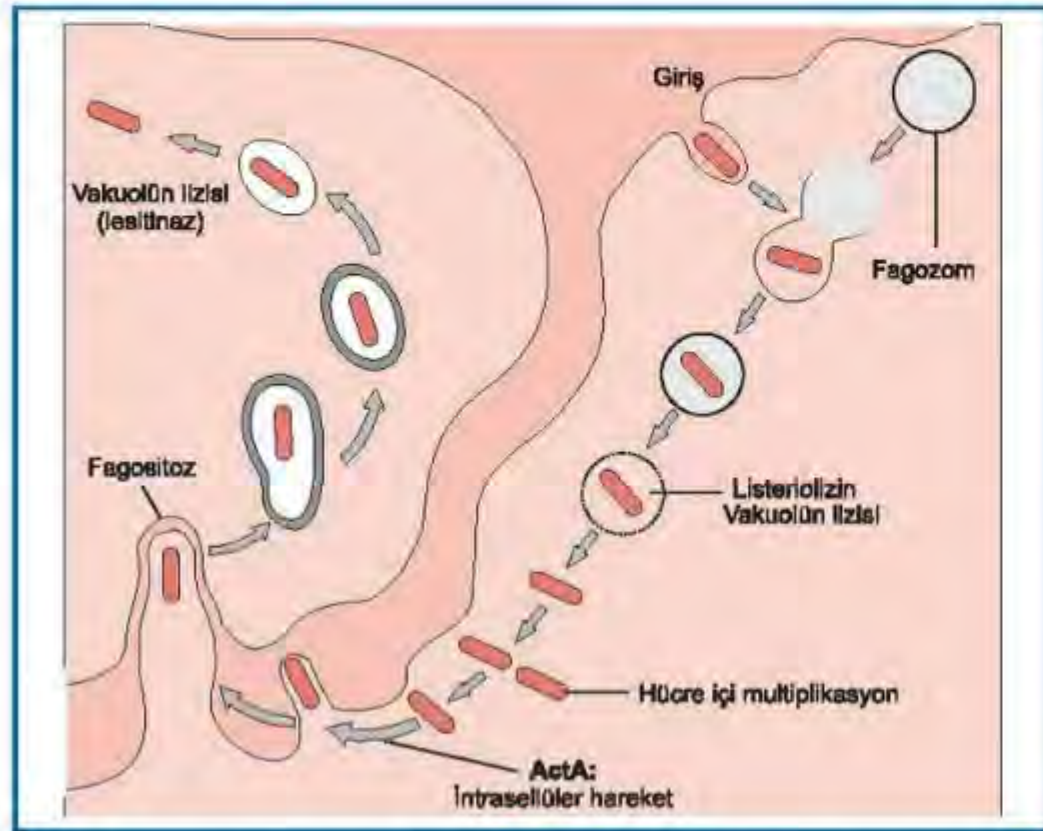
ARCANO BACTERIUM HAEMOLYTICUM

A grubu streptokoklar gibi **beta hemoliz** yapan **katalaz**

Temel Bilimler 49. soru
Mikrobiyoloji Speetüs Notu 1. Fasikül
Sayfa 022

LİSTERİA MONOCYTOGENES

- Hareketli, **katalaz (+)**, kapsülsüz gram pozitif basildir.
- **LPS** (Lipopolisakkarit) tabakaya sahiptir (**!**).
- **Beta hemolitiktir**.
- **Fakültatif hücre içi** bakteridir.
- **Monosit ve makrofajları** enfekte eder.



- İnvazyonla ilişkili **iki** temel **virülans faktörü** vardır.
 - (1) **İnternalin** isimli **yüzey proteini**, hedef hücre yüzeyindeki **E-kaderine** tutunarak bakterinin internalize olmasını sağlar.
 - (2) **Listeriolizin O**, por oluşturan sitotoksindir.
- Mononükleer hücrelerin aktin filamanlarını yeniden organize ederek kazandığı aktin kuyruğu sayesinde, hücre dışına hiç çıkmadan komşu konak **hücreleri arasında yayılabilir**. Buna **aktin bazlı hareket** denir. Böylece **savunma** sisteminden kaçabilir.

- İnsana;
 - ❖ Kontamine **süt, iyi pişirilmemiş tavuk, çiğ sebze ve et gibi** gıdalarla
 - ❖ **Buzdolabı sıcaklığında** iyi üreyebildiğinden bu şekilde **saklanan gıdalarla**
 - ❖ **Hayvanlardan** direkt temas ile (**zoonoz**)
 - ❖ **Anneden fetusa** intrauterin ve doğum sırasında bulaşabilir.

Klinik tablolar

- Listeria insanda 3 ayrı hastalığa yol açar.

(1) Gastroenterit

Kontamine gıdalarla (süt, peynir, kavun) oluşur.

(2) Yenidoğan enfeksiyonları

➤ Erken dönem enfeksiyonu (granulomatosis infantiseptica)

- ❖ Gebelikte geçirilen bakteremide fetus enfekte olur.
- ❖ Fetusta **karaciğer, dalak**, böbrek ve beyinde apseler ve/veya **granülomlar** gelişir.
- ❖ **Erken doğum**, abortus ve intrauterin ölüm görülebilir.

➤ Geç dönem enfeksiyonu

- ❖ Annenin vajenine kolonize olan bakterinin **doğum sırası** veya **sonrasında** bulaşması söz konusudur.
- ❖ Doğumdan genellikle **2-3 hafta** sonra **sepsis** ile birlikte **menenjit** ve **meningoensefalit** tablolarına yol açar.

(3) Menenjit, meningoensefalit

- Yenidoğan, yaşlı ve **hücrel immünite kusuru** (AIDS, organ nakli alıcısı, immün süpresif tedavi vs), **gebeler** ve **kronik alkol kullanımı** olan hastalarda **menenjit** ve **meningoensefalit** etkendir.

Tanı

- **Kültürde** üretilmesiyle tanı konulur.
 - Soğukta zenginleştirme** ve **yüksek tuz içeren** ortamlarda ürer.
- **CAMP testi pozitif** iki bakteriden biridir (diğeri **yenidoğanda** menenjit ve sepsis etkeni olan **B grubu streptokok**dur.)
- **37°C'de hareketsiz** iken **oda sıcaklığında (22-24°C)** **takla atar gibi hareketli** olması karakteristiktir.

Tedavi

- Yenidoğan menenjit ve sepsisinde **ampisilin + aminoglikozit** verilir.
 - Erişkin hastalarda **ampisilin** tek başına verilir. Alternatif ilaçlar **kotrimoksazol** ve **karbapenemler**dir.
- **Sefalosporinlere doğal dirençli olduklarından tedavide kullanılmazlar**.
- Gastroenterit kendiliğinden iyileşir. **Gebe, yaşlı** ve **immün süpresiflerde** amoksisilin klavulanat veya kotrimoksazol verilir.

RHODOCOCCLUS HOAGII (ESKİ EQUI)

- **Gram pozitif kok/kokobasildir**.
- Zayıf **aside rezistan** boyanır.
- **Hücre içi bakteridir**, **makrofajları** enfekte eder.
- Atlardan bulaşır.

Listeria Gram pozitif basil olması ile rahatlıkla eleniyor.

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, H₂S negatif, gram negatif basil morfolojisinde bakteriler üüyor.

Aşağıdaki bakterilerden hangisinin bu tabloya yol açması en olasıdır?

- A) Bacillus cereus
- B) Listeria monocytogenes
- C) Salmonella enterica
- D) Shigella sonnei
- E) Campylobacter jejuni

Doğru Cevap:D

YERSINIA ENTEROCOLITICA

- Hayvanlarda (**domuz**) bulunur.
- **+4** derecede üreyebilir.
- Soğuk besinlerle ya da **kan ürünleriyle** bulaşır.
- İnvazif ishal yapar.
- **Mezenter lenfadenit** yaptığından apandisit ile karışır.
- CIN agarda **37°C'de hareketsiz 22°-28°C'de hareketli**; "**öküz gözü**" şeklinde koloni oluşturur.

TIPIK VAKA

Talasemi/Orak hücreli anemi/Hemakromatoz hastası
Gastroenterit kliniği
Dışkı kültüründe 25°C'de hareketli 37°C'de hareketsiz
Gram negatif basil
EN OLASI BAKTERİ:
YERSINIA

**OKSİDAZ POZİTİF KIVRIK
GRAM NEGATİF BASİLLER**

VIBRIO CHOLERAЕ

- **Kolera** etkindir.
- **Polar flagella** ile çok hızlı hareket edebilir (Karanlık alan mikroskopisinde uçan sinek veya yıldız kayması manzarası).
- Diğer vibrioların aksine **halofilik** değildir.
- Tatlı sularla bulaşır, **kabuklu deniz ürünü** kaynaklı salgınlar da olabilir.
- V. cholerae'nin 140 serotipi mevcuttur; V. cholerae **O1** ve **O139** serotipleri **kolera toksini** üretir ve kolera **salgını** ile ilişkilidir.
- O1 serotipinin **klasik** ve **El Tor** olmak üzere 2 biyotipi vardır.

Vibrio cholerae'nin iki biyotipinin ayırt edici bazı özellikleri

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

*Klasik tipte tüm özellikler **negatif**.

- **Tek konak insandır.**
- Enterotoksini 5B parçası ile ince bağırsak **GM1 gangliozid reseptörlerine** bağlanır. Bu bağlanmadan sonra hücre içine girerek **adenilat siklazı aktive** eder, **cAMP artarak** hızla su kaybedilir ve **ishal** oluşur.
- Kolera yaklaşık 2-3 günlük kuluçka süresi sonrasında hızla gelişen **bol ishal**, **kusma** ile karakterize bir klinik tablodur. **İnce bağırsak** tipi **sekretuvar** ishal yapar, bağırsakta **invazyon yapmaz**.
- Ateş, karın ağrısı, lökositöz, CRP artışı olmaz, dışkıda eritrosit ve lökosit **görülmez**.
- Aşırı sıvı ve elektrolit kaybı vardır; akut böbrek yetmezliğine rağmen **hipopotasemi** ve bikarbonat kaybına bağlı olarak **metabolik asidoz** gelişir.

Tanı

- "**Pirinç yıkantı suyu**" görünümünde ishal ve ishal örneğinde **lökosit bulunmaması** tipiktir.
- Transport besiyeri **alkali peptonlu su (APS)**, plak besiyeri ise **TCBS (tiyosülfat sitrat safra sukroz)**'dir. Koyu yeşil renkteki besiyerinde Vibrio cholerae **sarı** koloniler oluşturur.

TCBS

Tipik **Cholera** Besiyerini **Sarartır**.

- Sıvı besiyerinde üstte bir zar oluşturarak üremesi ve tipik, ok veya sinek gibi **hızlı hareketi** ile tanınabilir.
- Özgün antikor ile hareketin durması (**immobilizasyon testi**) hızlı tanıda kullanılabilir.

Tedavi

- Sıvı-elektrolit replasmanı önceliklidir.
- Antibiyotikler (**azitromisin**, **doksisisiklin**, tetrasiklin veya siprofloksasin) ishal süresini azaltır.
- Lokal IgA yanıtını uyaran **atenue** (zayıflatılmış) canlı aşısı vardır.

VIBRIO PARAHAEMOLYTICUS

- **Halofiliktir.**
- **Midye**, **istiridye** gibi deniz ürünleriyle bulaşarak **gastroenterit**lere neden olur.

VIBRIO VULNIFICUS

- **Liman vibriosu** olarak tanımlanır; **laktoz (+)** Vibrio'dur.
- Deniz ürünlerinin **yenmesi** sonrası **sepsis** etkindir.
- Deniz ürünlerinin **sokması**/cilde **bulaşması** sonrası **agrı**lı **vezikülobüllöz yara enfeksiyonu** yapar.

AEROMONAS

- **En sık etken** olarak belirlenen tür: **A. hydrophilia**
- Yaptığı tablolar:
 1. **İshal** (sağlıklı kişilerde)
 - ❖ Hem **sulu** hem de **dizanteriform** ishal yapabilir.
 2. **Yara enfeksiyonları**
 - ❖ **Sülük** tedavisinden sonra (**hirudoterapi**) **selülit**, **fasiit** ve miyonekroz yapabilir.
- **Ampisilin**, **penisilin** ve **sefazoline** dirençlidir.
- Tedavide **kinolonlar**, geniş spektrumlu sefalosporinler veya doksisisiklin kullanılır.

PLESIOMONAS SHIGELLOIDES

- **Karides**, **midye**, **istiridye** gibi deniz ürünleriyle bulaşır.

Temel Bilimler 49. soru
Mikrobiyoloji Speetus Notu 1. Fasikül
Sayfa 029

CAMPYLOBACTER

- **Polar flagella** (bir tane, monotriş) ile **hızlı hareketli**, kıvrık, **oksidaz pozitif** gram negatif basildir.
- **Virgü** veya **S** şeklinde olup **marı kanadı görüntüsü** oluşturur (vibrio'ya benzer).
- Endotoksini **lipooligosakkarittir** (LOS).
- **450 nm** çaplı filtrelerden geçebilir.
- Vibrioların aksine **karbonhidratları** **parçalayamaz**, enerjisini **amino asitlerden** elde eder.

Campylobacter oksidaz pozitif olmasıyla kolayca eleniyor.

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 lobar 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

SpeeTUS Notu

SpeeTUS Notu

Tedavi

- S.pyogenes'te **penisilin direnci yoktur.**
- Boğaz kültüründe sadece üreme raporlanır.
- **Antibiyogram çalışılmaz.**
- Farenjitlerde ilk seçenek: **Benzatin penisilin G tek doz** veya oral penisilin 10 gün verilir.
- **Alternatif: Klaritromisin** 10 gün veya **azitromisin** 5 gün

B-GRUBU BETA HEMOLİTİK STREPTOKOK (S. AGALACTIAE)

- **CAMP faktörü (+)** (diğer bakteri **Listeria**)
- Hippurati hidrolize eder.
- Kapsülü **siyalik asit** yapısındadır. (E.coli K1 kökeni ve N. meningitidis B serogrup gibi)
- **Vagen flora elemanıdır.**
- **Basitrasin/kotrimoksazole dirençlidir.**

Klinik tablolar

Yenidoğan enfeksiyonları:

En sık yenidoğan menenjit etkenidir.

Erken başlangıçlı enfeksiyon (İlk 12 sa - ilk 6 gün)

- ✓ Obstetrik bir komplikasyon vardır.
- ✓ Sepsis (ensik), pnömoni ve menenjit görülür.

Geç başlangıçlı enfeksiyon (1.hafta - 3.ay)

- ✓ Enfeksiyon kaynağı anne vajen florası, sağlık personeli, diğer yenidoğanlar veya kardeş olabilir.
- ✓ Bakteriyemi ile seyreden menenjit, osteomyelit ve artrit görülebilir.

Erişkin enfeksiyonları:

Postpartum endometrit, sepsis, doğum yarası enfeksiyonu.

Tedavi

- **Penisilin/ampisilin** kullanılır.



C ve G GRUBU BETA HEMOLİTİK STREPTOKOKLAR

Temel Bilimler 50. soru
Mikrobiyoloji Speetus Notu 1. Fasikül
Sayfa 016

PNÖMOKOK

- **Alfa** hemolitik, **kapsüllü** gram pozitif diplokok.
- **Optokine duyarlıdır.**
- **Safra tuzları ile erir.**
- Kapsül şişme reaksiyonu (**quellung**) ile serotipleri belirlenebilir, en etkin tanı yöntemidir.
- % 5-10 CO₂'li ortamda daha iyi ürerler.
- En belirgin virülans faktörü: **KAPSÜL**
- sIgA1 proteaz önemli bir virülans faktörüdür. (sIgA1 proteaz içeren diğer bakteriler H. influenzae, N. meningitidis ve N. gonorrhoeae)
- **Pnömolizin:** Kemotaksisi önleyerek, silyer aktiviteyi bozarak etkili olan hemolizindir.



- Pnömokokların diğer streptokoklardan ayrımında:

Temel Bilimler 50. soru
Mikrobiyoloji Speetus Notu 1. Fasikül
Sayfa 016

Klinik tablolar

- **Pnömoni:** Toplum kökenli pnömoni'nin en sık etkenidir. Plevral efüzyon (plörezi) sıklıkla eşlik eder.
- **Orta düzey enfeksiyon:** En sık etkenler arasında pnömonik, H.influenzae, Moraxella catarrhalis'tir.
- **Toplum kaynaklı bakteriyemi**
- **Menenjit (Yenidoğanlar hariç bütün yaş gruplarında toplum kökenli akut pürülan menenjitlerin en sık etkenidir.** Ototit veya rinorezi olanlarda menenjitin en sık etkenidir.)
- **Primer peritonit:** Nefrotik sendromlu çocuklarda en sık etkenidir.

3 Silahşörler'in ortak özellikler (S.pneumoniae, H.influenzae ve N.meningitidis)

- Nazofarinkste kolonize ederler.
- En önemli virülans faktörü: **KAPSÜL**
- Serotiplendirmeleri: **KAPSÜL**
- Aşılari: **KAPSÜL**
- IgA proteaz enzimi salgılarlar.
- Aynı klinik tablolara (menenjit, sinüzit, otit, pnömoni) neden olurlar.
- Ortak risk faktörü: **SPLENEKTOMİ**

Tedavi

- Orta/yüksek düzey penisilin direnci gösterirler. Bu dirençten **PBP modifikasyonu** nedeniyle **afinite azalması** sorumludur.
- Betalaktamaz sentezlemezler.
- Penisiline **direnç yoksa:** Penisilin G
- **Orta düzey** penisilin direnci: Seftriakson/Sefotaksim
- **Yüksek düzey** penisilin direncinde: Vankomisin/Teikoplanin verilir.

Korunma

- İki tür kapsül aşısı var.
 - ✓ Polisakkarit kapsül aşısı (PPSV23): **23** serotip kapsül antijeni içerir. 2 yaş altında **etkisizdir**.
 - ✓ Konjuge polisakkarit aşısı (PCV13 veya PCV15): **13** veya **15** serotip kapsül antijeni proteinle konjuge edilmiştir. 2 yaş altında **etkilidir**.
- Normal aşılama programında riskli gruplara önce PCV13 veya PCV15, **1 yıl sonra** da PPSV23 yapılır.
- Önce PCV13 veya PCV15, **8 hafta sonra** da PPSV 23 yapılan gruplar:
 - ✓ Splenektomi
 - ✓ **HIV enfeksiyonu**
 - ✓ BOS kaçağı
 - ✓ Koklear implant
 - ✓ Orak hücreli anemi
 - ✓ Dalakta fonksiyon bozuklukları
 - ✓ İmmün yetmezlik tablosu olanlar

PCV20 (konjuge aşısı) yeni geliştirilmiş olup riskli gruplara tek doz yapılması yeterlidir. Rapele gerek yoktur.

VİRİDANS STREPTOKOKLAR

- Bu grupta **S. mitis**, **S. mutans**, **S. sanguinis** ve **S. salivarius** bulunur.
- Viridans streptokoklar **sükraz** enzimleri ile **sükrozdan dekstran** oluştururlar ve **diş çürüklerine** yol açarlar.

İLGİLİ NOTLAR

Toplum kökenli pnömoni ile gelen hasta da hele de alfa hemolitik bir bakteri varsa en sık etken Pnömokok akla gelmeli... En önemli özellikleri optokin duyarlılığı ve safrada erime... Alt alta yazılmış, daha ne olsun.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 52

52. Menenjit bulguları saptanan üç aylık bebeğin beyin omurilik sıvısı kültüründe beta-hemolitik koloniler oluşturan gram pozitif kok ürettiği tespit ediliyor. Koloniden yapılan katalaz ve PYR testleri negatif bulunuyor.

Bu tabloya yol açması en olası bakteri aşağıdakilerden hangisidir?

- A) Streptococcus pyogenes
- B) Streptococcus pneumoniae
- C) Streptococcus agalactiae
- D) Staphylococcus aureus
- E) Enterococcus faecalis

Doğru Cevap:C

SpeeTUS Notu

SpeeTUS Notu

İLGİLİ NOTLAR

Tedavi

- S.pyogenes'te **penisilin direnci yoktur.**
- Boğaz kültüründe sadece üreme raporlanır.

Temel Bilimler 52. soru
Mikrobiyoloji Speetüs Notu 1. Fasikül
Sayfa 016

B-GRUBU BETA HEMOLİTİK STREPTOKOK (S. AGALACTIAE)

- **CAMP faktörü (+)** (diğer bakteri **Listeria**)
- Hippurati hidrolize eder.
- Kapsülü **siyalik asit** yapısındadır. (E.coli K1 kökeni ve N. meningitidis B serogrup gibi)
- **Vagen flora elemanıdır.**
- **Basitrasin/kotrimoksazole dirençlidir.**

Klinik tablolar

Yenidoğan enfeksiyonları:

En sık **yenidoğan menenjit** etkenidir.

Erken başlangıçlı enfeksiyon (İlk 12 sa - ilk 6 gün)

- ✓ Obstetrik bir komplikasyon vardır.
- ✓ Sepsis (ensık), pnömoni ve menenjit görülür.

Geç başlangıçlı enfeksiyon (1.hafta - 3.ay)

- ✓ Enfeksiyon kaynağı anne vajen florası, sağlık personeli, diğer yenidoğanlar veya kardeş olabilir.
- ✓ Bakteriyemi ile seyreden menenjit, osteomyelit ve artritis görülebilir.

Erişkin enfeksiyonları:

Postpartum endometrit, sepsis, doğum yarası enfeksiyonu.

Tedavi

- **Penisilin/ampisilin** kullanılır.



Yenidoğanda menenjit etkenleri

C ve G GRUBU BETA HEMOLİTİK STREPTOKOKLAR

- **Kardiak bypass sonrası**, alınan **safen ven bölgesinde tekrarlayan selülit** ataklarının **en sık etkenidir.**
- Tedavi: **Penisilin**

PNÖMOKOK

- **Alfa** hemolitik, **kapsüllü** gram pozitif diplokok.
- **Optokine duyarlıdır.**
- **Safra tuzları ile erir.**
- Kapsül şişme reaksiyonu (**quellung**) ile serotipleri belirlenebilir, en etkin tanı yöntemidir.
- % 5-10 CO₂'li ortamda daha iyi ürerler.
- En belirgin virülans faktörü: **KAPSÜL**
- sIgA1 proteaz önemli bir virülans faktörüdür. (sIgA1 proteaz içeren diğer bakteriler H. influenzae, N. meningitidis ve N. gonorrhoeae)
- **Pnömolizin:** Kemotaksisi önleyerek, silyer aktiviteyi bozarak etkili olan hemolizindir.

FLASH BACK

- Pnömokokların diğer streptokoklardan ayırımıda: **Optokin** testi
- Pnömokokların serotiplerinin ayırımı ve kesin tanısında: **Quellung** testi kullanılır.

Klinik tablolar

- **Pnömoni:** Toplum kökenli pnömoni'nin en sık etkenidir. Plevral efüzyon (plörezi) sıklıkla eşlik eder.
- **Sinüzit, otitis media:** En sık etkenler sırasıyla pnömokok, H.influenzae, Moraxella catarrhalis'tir.
- **Toplum kaynaklı bakteriyemi**
- **Menenjit (Yenidoğanlar hariç bütün yaş gruplarında toplum kökenli akut pürülan menenjitlerin en sık etkenidir.** Otore veya rinoreesi olanlarda menenjitin en sık etkenidir.)
- **Primer peritonit:** Nefrotik sendromlu çocuklarda en sık etkenidir.

3 Silahşörler'in ortak özellikler (S.pneumoniae, H.influenzae ve N.meningitidis)

- Nazofarinkste kolonizedirler.
- En önemli virülans faktörü: **KAPSÜL**
- Serotiplendirmeleri: **KAPSÜL**
- Aşılari: **KAPSÜL**
- IgA proteaz enzimi salgırlarlar.
- Aynı klinik tablolara (menenjit, sinüzit, otit, pnömoni) neden olurlar.
- Ortak risk faktörü: **SPLENEKTOMİ**

Tedavi

- Orta/yüksek düzey penisilin direnci gösterirler. Bu dirençten **PBP modifikasyonu** nedeniyle **afinite azalması** sorumludur.
- Betalaktamaz sentezlemezler.
- Penisiline **direnç yoksa:** Penisilin G
- **Orta düzey** penisilin direnci: Seftriakson/Sefotaksim
- **Yüksek düzey** penisilin direncinde: Vankomisin/Teikoplanin verilir.

Korunma

- İki tür kapsül aşısı var.
 - ✓ Polisakkarit kapsül aşısı (PPSV23): **23** serotip kapsül antijeni içerir. 2 yaş altında **etkisiz**dir.
 - ✓ Konjuge polisakkarit aşısı (PCV13 veya PCV15): **13** veya **15** serotip kapsül antijeni proteinle konjuge edilmiştir. 2 yaş altında **etkilidir.**
- Normal aşılama programında riskli gruplara önce PCV13 veya PCV15, **1 yıl sonra** da PPSV23 yapılır.
- Önce PCV13 veya PCV15, **8 hafta sonra** da PPSV 23 yapılan gruplar:
 - ✓ Splenektomi
 - ✓ **HIV enfeksiyonu**
 - ✓ BOS kaçağı
 - ✓ Koklear implant
 - ✓ Orak hücreli anemi
 - ✓ Dalakta fonksiyon bozuklukları
 - ✓ İmmün yetmezlik tablosu olanlar

PCV20 (konjuge aşısı) yeni geliştirilmiş olup riskli gruplara tek doz yapılması yeterlidir. Rapele gerek yoktur.

VİRİDANS STREPTOKOKLAR

- Bu grupta **S. mitis, S. mutans, S. sanguinis** ve **S. salivarius** bulunur.
- Viridans streptokoklar **sükraz** enzimleri ile **sükrozdan dekstran** oluştururlar ve **diş çürüklerine** yol açarlar.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 52

52. Menenjit bulguları saptanan üç aylık bebeğin beyin omurilik sıvısı kültüründe beta-hemolitik koloniler oluşturan gram pozitif kok ürettiği tespit ediliyor. Koloniden yapılan katalaz ve PYR testleri negatif bulunuyor.

Bu tabloya yol açması en olası bakteri aşağıdakilerden hangisidir?

- A) Streptococcus pyogenes
- B) Streptococcus pneumoniae
- C) Streptococcus agalactiae
- D) Staphylococcus aureus
- E) Enterococcus faecalis

Doğru Cevap:C

MENENJİT ve ENSEFALİTLER

Akut Pürülan (Bakteriyel) Menenjitler:

Etkenler:

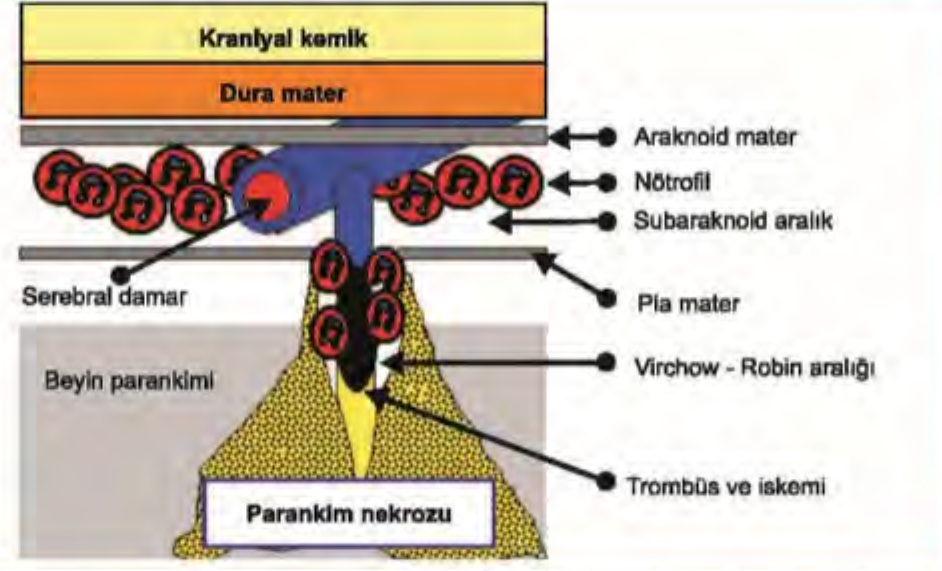
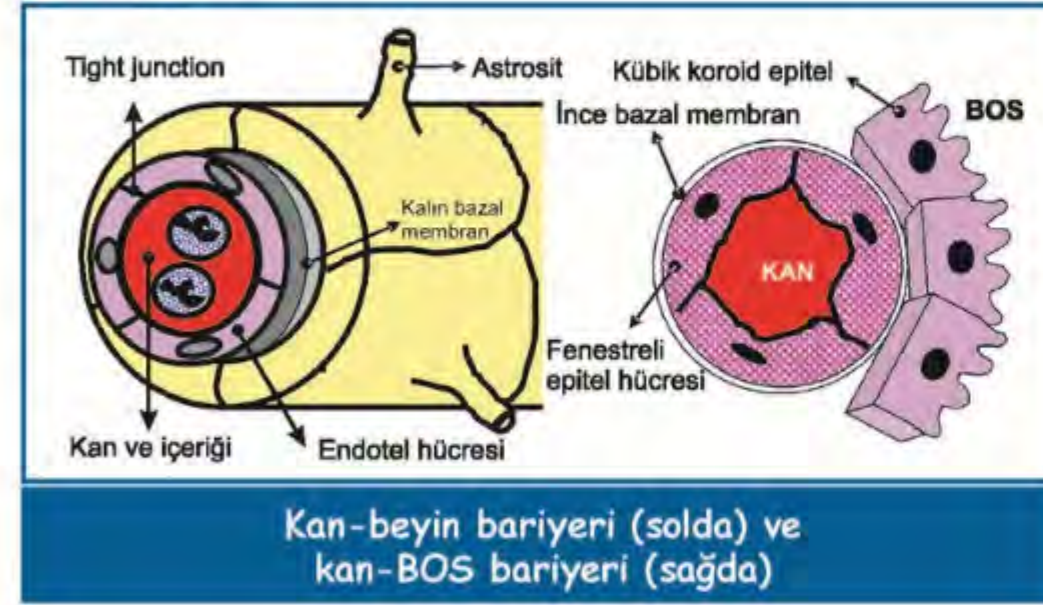
- Tüm akut bakteriyel menenjitlerin %80'inden üç bakteri sorumludur: **Neisseria meningitidis**, **Streptococcus pneumoniae**, **Haemophilus influenzae**. Bu "üç menenjit bakterisinin" ortak özellikleri şunlardır:
 - ☑ **Kapsüllüdürler**. Kapsüle karşı antikorlar hastalıktan koruyuculuk sağlar. Bu amaçla, risk gruplarının **kapsüler antijen aşıları** ile aşılması gerekir.
 - ☑ 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.

Temel Bilimler 52. soru
Dahiliye Speetüs Notu 1. Fasikül
Sayfa 201

Hib aşılı toplumlarda yaş gruplarına göre sorumlu etkenler

0-3 AY	3 AY-50 YAŞ	> 50 YAŞ
Grup B streptokok	Pnömonokok (bireysel)	Pnömonokok
Gram (-) basil (E. coli)	Meningokok (kitlese)	Gram (-) basil
Grup D streptokok	H. influenzae (kapsülsüz)	L. monocytogenes
L. monocytogenes		

Patogenez:



Akut bakteriyel menenjitlerde beyin parankim nekrozu

Klinik Özellikler:

MENENJİTLERDE GÖRÜLEN EN SIK BELİRTİLER

- ✓ Yüksek ateş (%90)
- ✓ Baş ağrısı (%90; çocukta 3. sırada)
- ✓ Mental değişiklikler (çocukta 2. sırada; şuur bulanıklığı, konfüzyon, stupor, koma)
- ✓ Bulantı, kusma
- ✓ Nöropsikiyatrik belirtiler (en sık ajitasyon)
- ✓ Herpes labialis
- ✓ Peteşiler (yoğun meningokoksesemi var ise)
- ✓ Patolojik refleksler (Babinski ve eş değerdeki refleksler)
- ✓ Konvülsiyon (menenjitte nadir, ensefalitte sık)

MENİNGS İRRİTASYON BULGULARI

- ✓ Ense sertliği
- ✓ Kernig ► Başın sternuma doğru fleksiyonunda ağrı
- ✓ Brudzinski ► Başın sternuma fleksiyonunda dizlerde fleksiyon

Tanı:

- Lomber ponksiyon (LP), erişkinlerde L₃₋₄ spinal aralıktan güvenli olarak, bebeklerde ise bir alt aralıktan yapılır. Başlıca LP kontrendikasyonları şunlardır:
 - ☑ Kafa içi basıncının arttığını gösteren verilerin varlığı: Çift taraflı papiller ödem (tümör/kitle?), bradikardi ve hipertansiyon birlikteliği (Cushing refleksi), beyin sapı bulguları (düzensiz soluma), çift taraflı sabit dilate pupillalar, 6. kafa çifti paralizisi (içe şaşılık), bilinç bozuklukları (Glasgow Koma Skalası skoru ≤ 11), dekortikasyon veya deserebrasyon sertliği, yenidoğan ve infantlarda fontanel bombeliği (ön fontanel hariç) kafa içi basıncının arttığını gösterir.

En sık menenjit tablosunda tam kan ve sedimentasyon bulguları

	Lökosit (/mm ³)	Formül	Sedimentasyon
Bakteriyel	15-20 bin	%90 nötrofil	Genelde 20-30 mm ^h
Viral	Normal, düşük	Lenfomonositoz	Normal
Tüberküloz	Normal	Lenfomonositoz	Yüksek veya normal (*)

(*) Eş zamanlı olarak parankim tüberkülozu var ise yüksektir

Orijinal Soru: Temel Bilimler 53

53. Isıya duyarlı ve dirençli toksinleriyle etki gösteren, sıklıkla gelişmekte olan ülkelere ziyaret sonrası diyare vakalarında etken olarak bildirilen en olası *Escherichia coli* suşu aşağıdakilerden hangisidir?

- A) Enteroadherent *Escherichia coli* (EAEC)
- B) Enteroadherent *Escherichia coli* (EAEC)
- C) Enterohemorajik *Escherichia coli* (EHEC)
- D) Enteroinvaziv *Escherichia coli* (EIEC)
- E) Enterotoksijenik *Escherichia coli* (ETEC)

Doğru Cevap:E

SpeeTUS Notu

SpeeTUS Notu

Enterobacteriaceae Virülans faktörleri

- Endotoksin
- ☀️ Pili/fimbria
- ☀️ Kapsül
- Antijenik faz varyasyonu
- ☀️ Tip III sekresyon sistemi (enjektör)
- Büyüme faktörü salınımının engellenmesi
- Serumun öldürme etkisine direnç

ESCHERICHIA COLI

- Kalın bağırsakta **en fazla** bulunan **fakültatif anaerob**.
- Hareketli, **laktöz** ve **indol (+)**
- EMB agarda yeşil metalik refle verir.
- O, H ve K antijenlerine göre 1000'den fazla serotipi var.

Virülans Faktörleri

- **Endotoksin**: **Septik şok** tablosundan sorumludur.
- **Kapsül**: K1 antijeni meningokokun B grubu kapsül antijeni ile antijenik benzerlik gösterir.
- **Pili/Fimbria**:
 - ✓ Farklı özellikte çok sayıda fimbria var.
 - ✓ Tip 1 fimbria kolona tutunmadan sorumlu.
 - ✓ Tip 2 fimbria lar farklı yapıda olup en iyi bilinenler **P** fimbria (**Pyelonefrit** neden olan suşlar) ve **S** fimbria (**Sistite** neden olan suşlar).
- **Ekzotoksin**:
 - ✓ Labil toksin (LT), stabil toksin (ST) ve verositotoksin olabilir.
 - ✓ LT ve ST ishale sebep olup **plazmid** kaynaklıdır.
 - ✓ Verositotoksin ise kanlı ishal ve HÜS'ten sorumlu olup **bakteriyofaj** kaynaklıdır.

Klinik tablolar

- Üriner sistem enfeksiyonlarının tüm yaş gruplarında **en sık** nedenidir.
- Üriner sistem enfeksiyonu tanısı için tam idrar tetkikinde $\geq 10^5/\text{mm}^3$ lökosit **piyüri**, idrar kültüründe ≥ 100.000 cfu/mL bakteri saptanması ise **anlamli bakteriüri** olarak tanımlanır.
- **Yenidoğan menenjit**i ve sepsislerinde grup B streptokoklarla beraber **en sık** etkenlerdendir. Bu tür enfeksiyonlar genellikle **K1 kapsül** taşıyan suşlar tarafından oluşturulur.

Temel Bilimler 53. soru
Mikrobiyoloji Speetus Notu 1. Fasikül
Sayfa 026

Enterotoksijenik *Escherichia coli* (ETEC, İnce Bağırsak)

- Turist ishalinin **en sık** etkenidir.
- **Su kaynaklı salgınlar** oluşturabilir.
- **Plazmit** ile kodlanan LT adenilat siklat üzerinden **cAMP artışı**, ST ise guanilat siklaz üzerinden **cGMP artışı** ile **sulu ishale** neden olur.
- LT etkisi **kolera toksinine benzer**.
- Bol **sulu ishal** olur, dışkıda **eritrosit** ve **lökosit yoktur**.

Enteroinvaziv *Escherichia coli* (EIEC, Kolon)

- **H antijeni bulunmaz** ve çoğunlukla **laktöz negatiftir**.

- **Shigella benzeri klinik** oluşturur.
- Hastalarda ateş, karın ağrısı, tenezm, lökositöz, dışkı incelemesinde **eritrosit** ve **lökosit** saptanır.

Enteropatojen *Escherichia coli* (EPEC, İnce Bağırsak)

- Bakteri **intimin proteini** ile ince bağırsak mukozasında aktine tutunarak, mukozada **mikrovilluslarda bozulma** oluşturarak etkili olur. Mikrovilluslarda **pedestal** adı verilen uzantılar gelişmesine, şekil bozukluğuna ve dejenerasyona yol açar.
- Sonuçta bağırsak hücrelerinde yapı-boz-dök mekanizması sonucu mikrovillus destrüksiyonu gelişir. İnflamatuvar yanıt oluşturabilir.
- Özellikle **bakıcı** ya da **hemşire kaynaklı süt çocuğu ishallerinden** sorumludur.
- Gelişmekte olan ülkelere, infantlarda etkenin alınmasından 2-3 hafta sonra görülen sulu ishale neden olabilmektedir.

Enterogregatif *Escherichia coli* (EAEC, İnce Bağırsak)

- Bağırsak mukozasında bakterilerin **kümeler oluşturarak agregasyonu** ile karakterizedir.
- **İnvazyon** ve **inflamasyon oluşmaz**.

Enterohemorajik *Escherichia coli* (EHEC, STEC, VTEC, Kolon)

- Az pişmiş **sığır eti**, **salata**, ıspanak ve **süt** gibi besinlerle bulaşır.
- Özellikle iyi pişmemiş etlerle (**hamburger**) olgular ve salgınlar siktir.
- **Verositotoksin (shiga-like toksin)** üretir.
- Toksin üretimi **bakteriyofaj** kontrolündedir.
- **Bağırsak** ve **böbrek** hücrelerinde **Gb3** (globotriasil seramid) reseptörlerine bağlanır.
- 60S (28S rRNA) ribozomları ayırarak protein sentezini inhibe eder.
- **Kanlı ishal** oluşturur.
- **Verositotoksin** etkisiyle özellikle çocuklarda hemolitik üremik sendrom (**HÜS**), trombotik trombositopenik purpura (**TTP**) oluşabilmektedir. HÜS'ün diğer etkenleri pnömokok ve *Shigella dysenteriae*'dir.
- **HÜS'ün en sık** etkeni **EHEC O157:H7** serotipidir.
- HÜS'de şekil bozukluğu gelişen eritrositlere **şistosit** denir. Şistositler parçalanarak immün olmayan **mikroanjyopatik hemolitik anemiye** neden olur. Ayrıca **böbrek yetmezliği** ve **trombositopeni** de görülür.
- Laboratuvarı **sorbitollü MacConkey** besiyerinde sorbitolu **fermentlememeleriyle** belirlenebilirler.
- **Antibiyotik** kullanımı **kontrendikedir**.

SALMONELLA

- **Laktöz (-)**, *Salmonella Paratyphi A* hariç, **H₂S (+)**, **hareketli** (*S. Gallinarum* ve *S. Pullorum* hareketsiz), gram negatif, fakültatif hücre içi bakteridir.
- **Enterotoksini yoktur, endotoksini vardır**.
- Konaklarına göre ikiye ayrılırlar:
 - Tifoidal *Salmonellalar*:
 - ❖ **S. Typhi**, **S. Paratyphi A** ve **B** sadece **insanda** hastalık yaparlar.
 - ❖ **İnsan dışkı**sı ile bulaşılır.
 - Non-tifoidal *Salmonellalar*:
 - ❖ **Hayvanlarda ve insanlarda** hastalık oluştururlar.
 - ❖ İnsana **hayvansal besinlerle (yumurta)** bulaşılır.

İLGİLİ NOTLAR

Orijinal Soru: Temel Bilimler 53

53. Isıya duyarlı ve dirençli toksinleriyle etki gösteren, sıklıkla gelişmekte olan ülkelere ziyaret sonrası diyare vakalarında etken olarak bildirilen en olası *Escherichia coli* suşu aşağıdakilerden hangisidir?

- A) Enteroadherent *Escherichia coli* (EAEC)
- B) Enteroadherent *Escherichia coli* (EAEC)
- C) Enterohemorajik *Escherichia coli* (EHEC)
- D) Enteroinvaziv *Escherichia coli* (EIEC)
- E) Enterotoksijenik *Escherichia coli* (ETEC)

Doğru Cevap:E

- ✓ Tedavisinde birçok ilaç kullanılmıştır.
- Beş değerli antimon bileşikleri (**Sb^V**): Etkinliği %50'lere düşmüştür. Etkin olsa da olguların %2-8'inde nüks görülür. Pentostam (stiboglukonat), glukantim (meglumin antimonat), neostibosan başlıcalarıdır.
- **Lipozomal amfoterisin B**: Oldukça başarılı bir tedavi sağlar. **İlk seçilecek ilaç** niteliğindedir.
- **Miltefosin**: **Oral kullanılan** protein kinaz B inhibitörüdür; 28 günlük tedavinin başarıları >%95'tir.
- **Sitamakin**: **Oral kullanılan** bir 8-aminokinolin analogudur. "Hem" detoksifikasyonunu engellediği için antimalaryal etkisi de vardır.
- **Diğer alternatifler**: Pentamidin, paromomisin, allopurinol, rekombinant IFN-gamma sayılabilir.

SARK ÇİBANI (CİLT LAYŞMANYAZI)

- ✓ *Leishmania major* ve *Leishmania tropica* tarafından oluşturulan bir cilt enfeksiyonudur.
- ✓ Rezervuan köpekgillerdir. İnsanlara vektör flebotomların ısırması ile bulaştırılır.
- ✓ *Leishmania major* enfeksiyonu (yaş tip)'nde **ekstremitelerde derin nekrozlar** görülür.
- ✓ *Leishmania tropica* enfeksiyonu (kuru tip)'nde hafif şiddette yüzeysel lezyonlar gelişir. **Hulusi Behçet'in çivi belirtisi** pozitifdir. Bir yılda iyileşir.
- ✓ Lezyonun içine **stiboglukonat** enjeksiyonu ile tedavi edilir.

KİST HİDATİK HASTALIĞI :

- ✓ Kist hidatik hastalığının iki etkeninden birisi olan *Echinococcus granulosus* için son konak köpek, *Echinococcus alveolaris* (*Echinococcus multilocularis*) için ise tilkidir. İnsanlar **daima ara konaktır**. İnsanda **larva** enfeksiyonu gelişir. Köpek/tilki dışkılarındaki yumurta, kontamine besin ile insan tarafından alınır. En çok karaciğeri (sağ lobu) tutar. Beyin, böbrek, kemik, göz gibi organlara da oturabilir. Sonuçta **hidatik kist** gelişir.
- ✓ *Echinococcus granulosus* kistinin sıvısı **kaya suyu** gibidir. İçinde çok sayıda **protokoleks** bulunur. Görünümüne **hidatik kum** denir. *Echinococcus alveolaris* nedenli kist hidatikte ise protokoleks bulunmaz. **Dış kapsül bulunmadığı için** kistler çok bölmeli, **alveol/bal peteği** görünümündedir.
- ✓ Çoğu zaman herhangi bir yakınmaya yol açmaz. Bazen ilgili lokalizasyonda künt bir ağrı, bronşlara açılma ile öksürük, hemoptizi; nadiren de kist rüptürü sonucunda anafilaktik şok ile ölüm görülebilir.
- ✓ En sık görülen komplikasyonu, **safra yollarına rüptüre olmasıdır**.
- ✓ Tanısında, **görüntüleme yöntemleri** oldukça değerlidir. PA akciğer grafisinde sınırları belirgin kitleler halinde görülür. Kistin içinde sıvı seviyesi oluşmuşsa buna **nilüfer manzarası** adı verilir. Ultrasonografi, CT ve MRG ile kist belirlenir.
- ✓ İndirekt hemaglutinasyon (IHA), kompleman fiksasyon testi (Weinberg) ve EIA da kullanılabilir.
- ✓ Kist sıvısı ile yapılan **cilt testi (Casoni)** de tanıya yardımcıdır.
- ✓ *Echinococcus granulosus* kistlerindeki protokolekslerin gençleri **aside dirençli** boyanır.
- ✓ Tedavisi **cerrahidir**. Operasyon sırasında yayılımın önlenmesi için operasyondan 30 dakika önce kist içine **alkol** veya **%30'luk NaCl** enjeksiyonu yapılır. Kist inoperabl ise **albendazol** kullanılır.

SEYAHAT ENFEKSİYONLARI

EPİDEMİYOLOJİ:

Seyahat ile ilişkili sık karşılaşılan enfeksiyonlar

BAKTERİYEL ENFEKSİYONLAR

- ✓ Bakteriyel gastroenteritler: ETEC enfeksiyonu, şigelloz, *Salmonella* gastroenteriti, kolera vb.
- ✓ Enterik ateş
- ✓ Difteri (*)
- ✓ Riketsiyozlar: Tifüs, lekeli/benekli ateş ve çalılık ateşi grubu enfeksiyonları
- ✓ Q humması (*)
- ✓ Bakteriyel pnömoniler (*)
- ✓ Listeriyoz (*)
- ✓ Meningokoksemi (*)
- ✓ Bruselloz (*)
- ✓ Kedi tırmığı hastalığı (*)
- ✓ Tüberküloz (*)
- ✓ Sifiliz
- ✓ Borelyoz (*): Tekrarlayan ateş, Lyme hastalığı
- ✓ Leptospiroz (*)
- ✓ Tularemi (*)
- ✓ Veba

PARAZİTER ENFEKSİYONLAR

- ✓ Sıtma (*)
- ✓ Babesiyoz (*)
- ✓ Toksoplazmoz (*)
- ✓ Layşmanyaz (*)
- ✓ Amebiyaz
- ✓ Giardiyaz
- ✓ Afrika tripanozomiyazi
- ✓ Amerikan tripanozomiyazi (Chagas)
- ✓ Fasiyoliyaz
- ✓ Şistozomiyaz
- ✓ Filariyaz

FUNGAL ENFEKSİYONLAR

- ✓ Endemik mikozlar: Histoplazmoz, koksidioidomikoz, blastomikoz, parakoksidioidomikoz, talaromikoz

VİRAL ENFEKSİYONLAR

- ✓ Arbovirüsler: Sarı humma, dengue, Zika virüs enfeksiyonu, Japon ensefaliti, chikungunya ve Batı Nil virüsü (*) enfeksiyonları
- ✓ Respiratuvar virüsler: İnfluenza, paramiksovirüsler, rhinovirüs ve coronavirüs enfeksiyonları
- ✓ Enterovirüs enfeksiyonları: Poliomyelit, echo ve coxsackie virüs enfeksiyonları
- ✓ Hemorajik ateşler: Kırım-Kongo hemorajik ateşi (*), Lassa, Marburg, Ebola virüs enfeksiyonları
- ✓ HIV enfeksiyonu (*)
- ✓ Kuduz (*)
- ✓ Primer hepatotrop virüs enfeksiyonları (HAV, HBV, HCV,

Temel Bilimler 53. soru
Dahiliye Speetüs Notu 1. Fasikül
Sayfa 226

TURİST İSHALİ:

- ✓ İshal, seyahat sırasında **en sık görülen hastalıktır**. 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*'dir. *Vibrio parahaemolyticus* kabuklu deniz ürünleri tüketimiyle ilişkilidir ve Asya'da görülür. Yetişkinlerde norovirüs (yolcu gemisi salgınları) ve rotavirüs de diğer önemli etkenlerdir.
- ✓ ETEC nedenli ishaller sekretuar (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.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 54

54. On yedi gündür yoğun bakım ünitesinde yatan 70 yaşındaki kadın hastada akciğer enfeksiyonu geliyor. Hastadan alınan balgamin 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 üreyor. Aşağıdaki etken mikroorganizmalardan hangisinin bu tabloya neden olması en olasıdır?

- A) Pseudomonas aeruginosa
- B) Burkholderia cepacia
- C) Acinetobacter baumannii
- D) Klebsiella pneumoniae
- E) Legionella pneumophila

Doğru Cevap:C

SpeeTUS Notu

SpeeTUS Notu

NON-FERMENTATİF GRAM NEGATİF BASİLLER

PSEUDOMONAS AERUGINOSA

- Oksidaz pozitif, **zorunlu aerob**, hareketli basildir.
- **Mavi-yeşil pigment** üretir. (**piyosyanin/piyoverdin**)
- Kanlı agarda **beta hemoliz** yapar.
- **Alginat** yapıda **kapsüle** sahip.

Önemli virülans faktörleri

- **Pili**: Epitele yapışma
- **Kapsül**: Epitele yapışma ve fagositozun önlenmesi
- **Endotoksin**: Sepsis
- **Ekzotoksin A**: Protein sentez inh. (EF-2 inhibisyonu)
- **Elastaz**: Vasküler doku hasarı (**ektima gangrenosum**)
- **Alginat**: Fagositozdan koruma, solunum yollarına kolonizasyon, kültürde mukoid koloni oluşumu

Klinik tablolar

- Hastane enfeksiyonları
- ✓ **Nötropenik, katateri** olan, **ventilasyon** uygulananlarda
- ✓ **Kistik fibrozis, bronşiektazi** hastalarında

Kistik fibrozis etkenleri

- ❖ Pseudomonas aeruginosa (**EN SIK**)
- ❖ Staphylococcus aureus (neonatal, toplamda 2. en sık etken)
- ❖ Haemophilus influenzae (neonatal)
- ❖ Burkholderia cepacia (**KÖTÜ** prognoz)
- ❖ Mycobacterium avium intracellulare

- Yüzücü kulağı
- **Malign otitis eksterna**
- **Ektima gangrenosum (elastaz)**
- Yara enfeksiyonu
- ✓ **Yanıklı** hastalarda **en sık** enfeksiyon etkeni.
- **Hot-tub follikülit**
- Osteomyelit
- ✓ **Spor** yaparken yaralanma sonrası meydana gelen **osteomyelit** lerde **en sık** etken.
- ✓ **İntravenöz ilaç bağımlılarında** gelişen **vertebral osteomyelit**in **en sık** etkenidir.
- **Kontakt lens** kullananlarda **keratitin en sık** etkeni
- **Pnömoni**
- ✓ Ventilatöre bağlı hastalarda pnömoni etkenidir.

Tedavi

- Kullanılabilecek bazı ajanlar:
- ✓ **Piperasilin tazobaktam** (penisilin grubu)
- ✓ **Seftazidim, sefoperazon** (sefalosporin grubu)
- ✓ Siprofloksasin, levofloksasin
- ✓ Karbapenemler (**ertapenem hariç**)
- ✓ **Aztreonam** (inhaler olarak da kullanılır)
- ✓ Kolistin
- ✓ Amikasin, gentamisin

BURKHOLDERIA MALLEI

- **Ruam** etkenidir.
- Diğer Burkholderia cinsi bakterilerden farklı olarak **hareketsizdir**.

BURKHOLDERIA PSEUDOMALLEI

- **Melioidoz** etkenidir.

BURKHOLDERIA CEPACIA

- **Oksidaz pozitif**dir.
- **Kistik fibrozis** hastalarında **terminal dönem** göstergesidir
- Üremesi hastanın akciğer nakil şansını kaybettiğini gösterir.
- Tedavisinde **kotrimoksazol** kullanılır.

STENOTROPHOMONAS MALTOPHILIA

- **Oksidaz negatif**, DNaz pozitif, hareketli bir basildir.
- Kanlı agarda **lavanta yeşili** pigmentli, **amonyak kokulu** koloniler oluşturur.

Temel Bilimler 54. soru
Mikrobiyoloji Speetus Notu 1. Fasikül
Sayfa 033

ACINETOBACTER BAUMANNII

- **Oksidaz negatif**, **hareketsiz**, gram negatif **kokobasil**.
- Hastane enfeksiyonu etkenlerindendir.
- Tedavisinde **sulbaktam** veya **kolistin** kullanılır.

Non-fermenter gram negatif basiller

Oksidaz (-)	Oksidaz (+)
Acinetobacter • Hareketsiz • Kokobasil • Sulbaktam duyarlı. Stenotrophomonas • Hareketli • DNaz (+) • Karbapenem dirençli • Kotrimoksazol duyarlı	Pseudomonas • Mavi/yeşil pigment Burkholderia cepacia Chryseobacterium • Sarı pigment (+) • Geç oksidaz (+) !!

ÇEŞİTLİ GRAM NEGATİF BAKTERİLER

LEGIONELLA PNEUMOPHILA

- Gram negatif duvara sahip olmasına rağmen **Gramla iyi boyanmaz**.
- **Dieterle gümüş boyası**, Gimenez ve Warthin-Starry boyaları ile **boyanır**.
- **Fakültatif hücre içi** bakteridir.
- Virülansından kompleman (**C3b**) reseptörlerine bağlanarak hücre içine girmesi ve **Mip proteinini** sorumludur.
- Diğer birçok gram negatif bakterilerden farklı olarak tip III değil, **tip IV sekresyon sistemini** kullanır.
- **Ekzotoksini yoktur**, endotoksini ile hastalık yapar.
- **İnsan yapımı su kaynaklarından** (soğutma kuleleri, duşlar, klima, su depoları) veya havalandırma sistemlerinden **insana bulaşır**.
- **İnsandan insana bulaşmaz**.
- Lejyoner hastalığı etkenidir.
- Vakaların % 90'ından **L. pneumophila** (%80'i **serogrup 1**), kalan %10'undan ise **L. micdadei** (**aside dirençli boyanır**) sorumludur.

İLGİLİ NOTLAR

3 satırda Acinetobacter...
Hem de en önemli özellikleri bold yazılmış.
Daha ne olsun.

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

SpeeTUS Notu

SpeeTUS Notu

İLGİLİ NOTLAR

COXSACKIE VE ECHOVİRÜSLER

Deri, bağırsaklar ve MSS gibi pek çok dokuya tropizmleri vardır.

Aseptik menenjit/ensefalitin **en sık** nedeni **enterovirüslerdir**.

Klinik:

Coxsackie A (Ağız): Herpanjina, el-ayak-ağız hastalığı, akut hemorajik konjunktivit

Coxsackie B: (Body): Plörodini, miyokardit, perikardit

Coxsackie A ve B: Aseptik menenjit, ensefalit, üst solunum yolu enfeksiyonu, hepatit

Klinik tablolar:

Herpangina: (Koksanjina, Kokzaki-A)

Yumuşak damakta, tonsillerde veziküller

El-Ayak-Ağız hastalığı:

En çok Coxsackie A16 ile olur.

Akut hemorajik konjunktivit:

En sık etkeni enterovirüs tip 70'tir. Coxsackie A24 ile de oluşabilir.

Plörodini (Bornholm hastalığı):

Ateş ve tek taraflı plevral yan ağrısı olur.

Epidemik miyalji:

Karın ve göğüs kaslarında ağrı olur.

Etken **Coxsackie B'dir**.

Yenidoğanda multisistemik tutulum: Yenidoğan ünitesinde salgınlar oluşturabilir.

İnsülin bağımlı diabetes mellitus (Tip 1 DM):

Coxsackie virüs B

ECHOVİRÜS

Enterovirüslerden **enterik enfeksiyonlara** yol açan **tek virüstür**.

Yaz aylarında görülen **menenjit salgınlarında ilk akla gelmesi gereken** etkenidir.

Tanıda **hücre kültürü** **en önemli** metoddur. PCR kullanılabilir.

ENTEROVİRÜS TIP 70

Akut hemorajik konjunktivit **en sık** etkenidir.

KORONAVİRÜSLER

HCoV-229E ve HCoV-NL63 alfa koronavirus iken HCoV-HKU1, HCoV-OC43, SARS-CoV, MERS-CoV ve SARS CoV-2 beta koronaviruslardır.

Pozitif polariteli RNA içeren zarflı RNA virüsüdür.

Soğuk algınlığı, **SARS**, **MERS**, **COVID 19** ve gastroenterit etkenidirler.

Fekal-oral yolla bulaşarak **gastroenterit** yapan **tek zarflı virüstür**.

Soğuk algınlığının rhinovirüsten sonra **ikinci sık etkenidir**.

Coronavirüs rezervuarı olan hayvanlar:

1. **Yarasa:** Yarasa türleri, koronavirusların başlıca doğal rezervuarıdır.
2. **Misk Kedisi** (SARS-CoV için ara konak)
3. **Deve** (MERS-CoV için ara konak)
4. **Pangolin** (SARS-CoV-2 için olası ara konak)
5. **Kemirgenler ve Diğer Yabani Hayvanlar**

FLASH BACK

Zarflı virüsler mide asidini geçemez.

Bu nedenle; (Coronavirüs hariç!!!)

Zarflı virüsler **gastroenterit** yapmaz.

Zarflı virüsler **fekal-oral** bulaşmaz.

Bir virüs **ishal** yapıyorsa zarfsızdır.

Virüs esas olarak **damlacık yoluyla** bulaşır.

SARS: Şiddetli atipik pnömoni tablosudur.

MERS: Böbrek yetmezliği de yapabilen mortalite oranı yüksek **pnömoni** etkenidir.

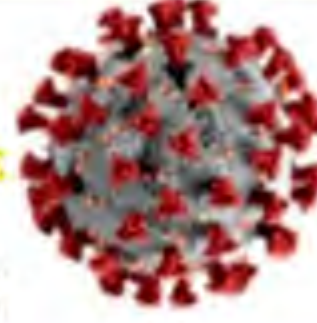
Covid-19 (SARS-CoV-2): Mortalite oranı yüksek **pnömoni**

Temel Bilimler 56. soru

Mikrobiyoloji Speetus Notu 1. Fasikül
Sayfa 078

Tedavi:

- Remdesivir, molnupiravir
- Tromboembolizm profilaksisi
- **Kortizon** (etkinliği ispatlanmış tek ilaç)
- İmmün modulatorler (tosilizumab, IL-6 inhibitörü monoklonal antikor)



REOVİRÜSLER

Rotavirüs

Çocukluk çağı ishallerinin en önemli etkenlerindendir.

Genomu hem **pozitif** hem de **negatif** polarite özelliğindedir.

Çift katlı kapsit ve çift sarmal RNA içerir



Double-Double virüs

Kapsid proteinlerinden;

- VP4 → Hücreye tutunma
- VP6 → Serotip (A-F) belirleme

Fekal-oral ve **solunum yolu** ile bulaşır.

En sık A serotipi etken olarak saptanır.

NSP4 proteini **enterotoksin** gibi etki gösterir.

Anne sütündeki **IgA'nın** koruyucu etkisi vardır.

Tanı: **Pratikte en sık dışkıda antijen** (lateks, ELISA) aranır. Tekerlek şeklinde virüs partikülleri görülerek de tanı konabilir.

Korunma: **Canlı aşısı** mevcuttur.

Birden fazla serotipi olan bazı RNA virüsleri

- ✓ Segmentli RNA virüsleri (BORA)
- ✓ Rhinovirüs
- ✓ Poliovirüs
- ✓ HIV ve HCV

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

Coronavirüs (CoV) Enfeksiyonları:

- Zarflı, pozitif RNA'lı virüslerdir. Zarflarındaki topuz (corona, taç) şeklindeki **yoğun glikoprotein çıkıntılar** nedeniyle fiziksel etmenlere diğer zarflı virüslerden daha dayanıklıdır. Gastrointestinal sistemde de enfeksiyon yapabilirler ve fekal-oral yoldan da yayılabilirler.
- ☑ **Alfacoronavirüsler:** İnsanlarda hafif solunum yolu enfeksiyonlarına yol açan CoV'lerdir.
- ☑ **Betacoronavirüsler:** Son yıllarda insanları da enfekte ederek ciddi epidemi ve pandemilere yol açabilen, aslen yarasaların virüsleri (SARS-CoV, MERS-CoV, SARS-CoV-2)'dir.
- ☑ **Gammacoronavirüsler:** Bu cins içerisinde birçok kanatlı CoV yer alır.
- ☑ **Deltacoronavirüsler:** Kuş ve domuz CoV türlerini içerir.
- **Enfeksiyon tabloları:**
 - ☑ **Alfacoronavirüsler** akut seyirli, hafif üst solunum yolu enfeksiyonlarına ve ishale neden olurlar. Üst solunum yolu enfeksiyonlarının %20'sinden, soğuk algınlığının (%10)'undan (rhinovirüsten sonraki 2.) sorumludur.
 - ☑ **Betacoronavirüsler** içerisinde yer alan SARS (Şiddetli Akut Solunum Yetmezliği Sendromu)-Coronavirüs (SARS-CoV, **fatalite %9,6**), Middle East Respiratory Syndrome Coronavirüs (MERS-CoV, **fatalite %34,4**) ve **SARS-CoV-2 (fatalite %1-6)**, fatalitesi yüksek pandemilere yol açmıştır. SARS-CoV-2 nedeni gelişen hastalığa **COronaVirus Disease-(20)19 (COVID-19)** adı verilmiş, 750 milyondan fazla insan hastalanmış ve pandemi boyunca yedi milyon üzerinde insan ölmüştür.
 - ☑ COVID-19'da, 1-2 günlük **asemptomatik dönemden** sonra enfekte olguların yaklaşık %80'inde hafif seyirli **üst solunum yolu enfeksiyonu** semptomları başlar. Hastaların yaklaşık %20'sinde ise **pnömoni** gelişir. Özellikle ≥60 yaşındakilerde, kalp hastalığı olanlarda, diyabetiklerde, kronik akciğer hastalığı olanlarda, hipertansiflerde, immün süpresif tedavi görenlerde ve kanser hastalarında ARDS'ye kadar uzanabilen fatal bir seyir izlenebilir.
 - ☑ **Semptomatik hastalarda** en sık karşılaşılan semptomlar (sırasıyla) **yüksek ateş (en sık), kuru öksürük ve nefes darlığıdır**. Koku almada (hiposmi) ve tat duyularında azalma (hipogesi), karın ağrısı, bulantı-kusma, ishal, baş ağrısı, konfüzyon, epilepsi, aritmiler, kalp yetmezliği bulguları, tromboemboliler, konjunktivit ve cilt döküntüleri de bu tabloya eklenebilir.
 - ☑ Ölümle sonuçlanabilen olgularda **lenfopeni**, nötrofili, trombositopeni, yüksek proinflatuvar sitokin (TNF-alfa, IL-6 vb.) düzeyleri (**sitokin fırtınası**); **C-reaktif protein**, LDH, ferritin ve D-dimer yüksekliği ve akciğer tomografisinde **buzlu cam** görünümü önemli bulgulardır. Fatalite sıklıkları, 0-9 yaş grubunda %0 iken yaş arttıkça yükselir; 80 ve üzeri yaşlarda %15'i bulur.
- COVID-19 ile ilgili en korkulan komplikasyon, akciğer tutulumuna bağlı **solunum yetmezliğidir**. Sitokin fırtınasının sonucunda gelişen **MODS, tromboembolik olaylar, akut kalp yetersizliği, kardiyomiyopati** vb.

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, coxsackie virüs A ve B, echovirüsler, parechovirüsler ve diğer enterovirüsler 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 bulaşır. Giriş kapıları üst solunum yolu, orofarinks ya da üst gastrointestinal mukozalardır. Bu bölgelerdeki ilk replikasyon sonrasında virüsler viremi ile hedefledikleri dokulara ulaşır 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 Enfeksiyonu:

- Hasta insanların dışkıdaki 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.
- **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 poliomyelit (minör hastalık) (%5):** Olgularda 3-4 gün süreli ateş; baş, boğaz, karın ve kas ağrısı, bulantı, kusma, iştahsızlık, uykuya meyil ve halsizlik görülür.
 - ☑ **Non-paralitik poliomyelit (aseptik menenjit) (%1-2):** Minör hastalık semptomlarına 2-10 gün sonra sırt-boyun ağrısı ve ense sertliği eklenir. Süratle iyileşir.
 - ☑ **Paralitik poliomyelit (majör hastalık) (%0,1-2,0):** **Spinal paralitik poliomyelit**, önce adale ağrısı, fasikülasyonlar ve spazmlarla başlar.

Temel Bilimler 56. soru
Dahiliye Speetüs Notu 1. Fasikül
Sayfa 233

- Pandemielerde kullanılan hiçbir antiviral kesin sagaltım sağlayamamıştır. Oral **nirmatrelvir/ritonavir** kombinasyonu, **oral molnupiravir** ve **intravenöz remdesivir** tedavilerinin hastaneye yatış ve ölüm olasılığı üzerine olumlu etkisi olduğu ortaya koyulmuştur.

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

Amprenavir: Sülfonamid alerjisi olanda kontrendikedir.
Atazanavir: **Lipodistrofi sendromuna neden olmaz.**
Lopinavir + Ritonavir: Ritonavir tek başına HIV enfeksiyonu tedavisinde nadiren kullanılır.
İndinavir: **Hiperbilirubinemi ve nefrolitiazis** oluşturur.



Proteaz inhibitör kullanımına bağlı gelişen lipodistrofi tedavisinde kullanılan: Tesamorelin

Füzyon İnhibitörleri

Enfuvirtid: Viral zarf proteinin **gp41 parçasına** bağlanır ve virüsün hücreye girişini engeller.
Maravirok/vikrivirok: HIV'in hücreye girişini sağlayan **CCR5 (kemokin) reseptörüne** bağlanır ve penetrasyonunu engeller.
İbalizumab: **CD4 reseptörünü** bağlayan ve HIV'in CD4 T hücrelerine girişini engelleyen bir monoklonal antikordur.
İlaç etkileşimine neden olmaz.
Fostemsavir: Viral zarf proteini **gp120'ye** bağlanır, CD4'e bağlanmayı ve ardından da hücreye girişi önler.

İntegrasyon İnhibitörleri

Raltegravir/Dolutegravir/Elvitegravir/Cabotegravir
Biktegravir: HIV-1 ve 2 integrasyonunun katalitik aktivitesini **bloke ederek** viral DNA'nın konak kromozomuna entegrasyonunu engeller.
Maturasyon İnhibitörü: Bevirimat

İNFLUENZA TEDAVİSİNDE KULLANILAN ANTİVİRALLER

İnfluenza tedavisinde kullanılan antiviraller

İlaç	Özellik	Etki mekanizması	Etkilediği virüs
Amantadin (Oral)	Antikolinergik ve dopaminerjik etkisi vardır.	Viral M2 proteini blokajı	İnfluenza A
Rimantadin (Oral)		Viral M2 proteini blokajı	İnfluenza A
Zanamivir (İnhalasyon/iv)	Sialik asid yapısındadır.	Nöraminidaz inhibitörü	İnfluenza A/ B
Oseltamivir (Oral)	Sialik asid yapısındadır /ön ilaç	Nöraminidaz inhibitörü	İnfluenza A / B
Peramivir (iv)		Nöraminidaz inhibitörü	İnfluenza A / B
Baloksavir (Oral)		Viral endonükleaz inhibisyonu	İnfluenza A / B
Ribavirin (İnhalasyon, oral, iv)	Hemolitik anemi oluşturur.	İnozin-5'-fosfat dehidrogenaz inhibisyonu	İnfluenza A/B Hepatit C, HIV- 1, RSV

Amantadin / Rimantadin

- **M2 kanalını baskılar.**
- Sadece influenza A tip virüse karşı etkilidir.
- Teratojeniktirler.
- **Amantadin SSS'ye geçerken, rimantadin geçmez.**
- Profilaksiste etkilidir.

Yan etkileri

- Amantadin, dopaminerjik ve antikolinergik etkili olduğu için rimantadine göre daha fazla SSS yan etkisi oluşturur.

Zanamivir / Oseltamivir

- **Nöraminidaz enzimini bloke ederek** virüsün hücre dışına çıkışını engeller.
- İnfluenza A ve B'ye etkilidir. Sialik asid yapısındadırlar.
- Hem tedavi hem profilaksiste etkilidirler.

Peramivir / Laninamivir

- Yeni geliştirilen **nöraminidaz inhibitörleridir.**

Ribavirin

- İnozin-5'-fosfat dehidrogenaz enzimini bloke ederek GTP ve nükleik asid sentezini baskılar.
- İnfluenza A ve B tedavisinde kullanılır.
- Hepatit C tedavisinde de kullanılır.

Baloksavir marboksil

- Ön ilaçtır.
- **Viral endonükleazı inhibe ederek** replikasyonu önler.
- **İnfluenza A ve B** tedavisinde **oral** olarak kullanılır.

HEPATİT TEDAVİSİ ve İNTERFERONLAR

- **Konağa özgü** glikoproteinlerdir.
- **JAK-STAT** reseptör sistemini aktive eder.
- Ateş, titreme, miyalji (**grip benzeri tablo**), miyelosüpresyon yapabilir.

İnterferonların tedavide kullanımları

İnterferon α: HBV, HCV, KML, hairy cell lösemi, malign melanom
İnterferon β: Multipl skleroz
İnterferon γ: Kronik granülomatöz hastalık

Hepatit B tedavisi

Önerilenler	Önerilmeyenler
Entekavir Tenofovir / disoproksil Peg INF-alfa 2a	Adefovir dipivoksil Lamivudin Telbivudin

Hepatit C tedavisi

NS5A inhibitörleri	NS5B RNA polimeraz inhibitörleri	NS3/4A proteaz inhibitörleri	Diğer ilaçlar
• Daclatasvir • Elbasvir • Ledipasvir	• Dasabuvir • Sofosbuvir • Deleobuvir	• Grazoprevir • Paritaprevir • Simeprevir • Boseprevir	• İnterferon alfa • Ribavirin



Temel Bilimler 56. soru
Farmakoloji Speetüs Notu 1. Fasikül
Sayfa 089

KORONAVİRÜS HASTALIĞI (COVID-19)

- **Remdesivir:** RNA bağımlı RNA polimeraz inhibitörüdür ve **iv** yolla kullanılır.
- **Deksametazon**
- **Molnupiravir:** RNA replikasyonunu önler.

ÖSYM'nin soruları bizim notlardan hazırladığını düşünüyoruz bazen... Sizce de haksız mıyız?

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 karakteristik lezyonları oluşur.

Yukarıda patogeneze 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

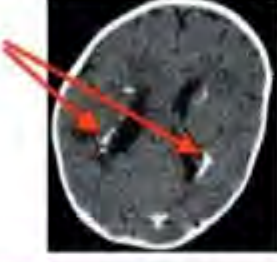
SpeeTUS Notu

SpeeTUS Notu

İLGİLİ NOTLAR

Sitomegalik Inklüzyon Hastalığı

- Mikrosefali
- Periventriküler kalsifikasyon
- Retinit
- Hepatosplenomegali
- Büyüme geriliği
- Sarılık
- Anemi, trombopeni ve peteşi



Tanı

Konjenital CMV enfeksiyonu	İdrar, tükürük ve kandan virüs kültürü ve/veya PCR (daha duyarlı daha hızlı)
Mononükleoz sendromu	Anti-CMV IgG'de iki hafta arayla dört kat artış
İmmün süpresif hastalar	- İntranükleer inklüzyonlar (baykuş gözü) - İntrasitoplazmik inklüzyonlar (kum atığı) - Virüs kültürü - pp65 antijeni - PCR ile DNA gösterilmesi
Gebeler	IgG avidite testi - Avidite düşük: Yeni enfeksiyon - Avidite yüksek: Eski enfeksiyon

Tedavi:

- Gansiklovir ilk seçenek ilaçtır.
- Valgansiklovir, gansiklovirin oral kullanıma uygun ön ilacıdır.
- Gansiklovire dirençli vakalarda foskarnet
- Sidofovir sadece retinit tedavisinde

HUMAN HERPESVİRÜS-6 ve 7

- CMV gibi lenfotropiktir.
- 6. hastalığın etkenidir.

Altıncı hastalık:

- ✓ 6 ay - 3 yaş arası çocukları etkiler.
- ✓ Febril konvülsiyona neden olur.
- ✓ Üç gün süren ateş düşünce makülopapüler döküntüler çıkar.

HUMAN HERPES VİRÜS-6 VE 7

Bulaş	- Tükürük yoluyla - Ebeveynlerden kromozomal geçişle
Latent kalma	T hücreleri ve monositlerde
Hastalık	- 6. hastalık (ekzantema subitum, roseola infantum) - Miyokardit (parvovirus B-19 ve Coxsackie virüslerle birlikte en sık etken) - Kök hücre nakli yapılanlarda ensefalitin en sık etkenidir.
Tanı	- PCR ile viral DNA gösterilmesi - Antikor titresinde dört kat artış
Tedavi	Tedavisi yoktur. Kendiliğinden iyileşir.

HUMAN HERPESVİRÜS-8 (HHV-8), KAPOSI SARKOMU İLE İLİŞKİLİ HERPESVİRÜS (KSHV)

- p53 ve retinoblastoma proteinlerini inhibe ederek kansere neden olur.

HHV-8

Bulaş	Cinsel yol ve tükürük
Latent kalma	B lenfosit
Hastalık	Primer: - Sağlıklı enfeksiyöz mononükleoz Sekonder: - AIDS'li hastalarda Kaposi sarkomu - Primer effüzyon lenfomasi - Multisentrik Castleman hastalığı
Tanı	PCR ile DNA tespiti

FLASH BACK

Herpesvirüslerin primer ve latent enfeksiyon bölgeleri

Virüs	Primer enfeksiyon	Latent enfeksiyon
HSV 1 ve 2	Mukoepitelyal hc.	Nöron
VZV	Mukoepitelyal hc.	Nöron
EBV	B hücre, epitelyal hücre	B lenfosit
HHV-8	Lenfosit	B lenfosit
	Lenfosit, monosit.	

Temel Bilimler 57. soru

Mikrobiyoloji Speetus Notu 1. Fasikül
Sayfa 071

POKSVİRÜSLER

- En büyük ve en kompleks virüstür.
- Virionda replikasyon enzimleri bulunur.
- DNA virüsü olmasına rağmen;
 - Sitoplazmada replike olur.
 - Sitoplazmada inklüzyon cismi (Guarnieri) yapar.

Cins	Tür
Orthopoxvirus	Variola (Çiçek) Vaccinia (Aşı) Monkeypoxvirus
Parapoxvirus	Orf virüs
Molluscipoxvirus	Pseudocowpox virüs
Yatapoxvirus	Molluscum contagiosum virüs Yabapoxvirus Tanapoxvirus

Çiçek Hastalığı virüsü (Variola virüs)

- A grubu biyoterör ajanıdır.
- Aşı ile eradike edilen tek hastalıktır.
- Damlacık veya direkt temasla bulaşır.
- Döküntüler sentrifugal yerleşimli, tek tip (su çiçeğinden farkı), iz bırakarak iyileşir.



Tanı:

- Sitoplazmik inklüzyon cisimleri (Guarnieri)
- Antikor tayini ve PCR kullanılabilir.
- Embriyonlu yumurta kültürü yapılabilir.

Korunma:

- Vaksinya virüsten elde edilen canlı aşı

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 en olasıdır?

- A) Aspergillus fumigatus
- B) Mycobacterium avium kompleks
- C) Pneumocystis jirovecii
- D) Chlamydomyces pneumoniae
- E) Stenotrophomonas maltophilia

Doğru Cevap:C

SpeeTUS Notu

SpeeTUS Notu

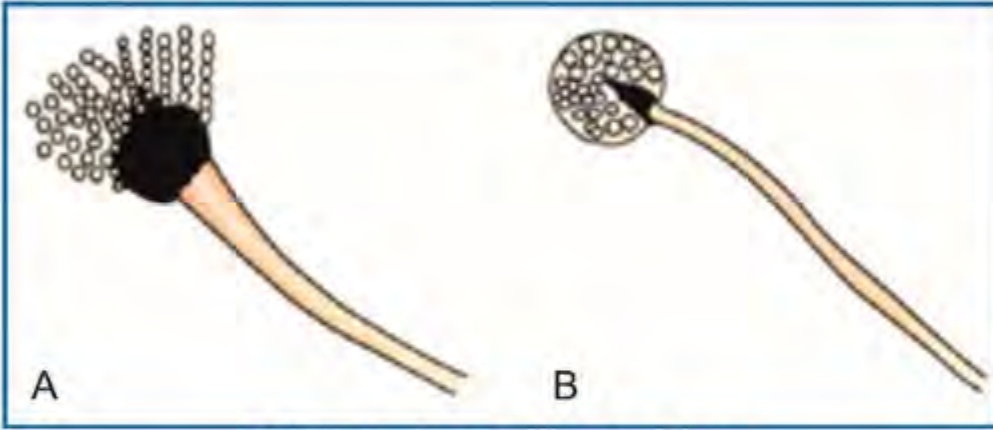
Tanı

- Örneklerde **45° açı ile (dikotom) dallanan, septalı hifler**in görülmesi ile tanı konur.
- **Galaktomannan** antijeni **nötropenik** hastalarda tanıda faydalıdır.



Dokuda Aspergillus ve Mucor

A: Aspergillus V şeklinde dallanan septalı hiflere sahiptir.
B: Mucor dik açıyla dallanan septasız hiflere sahiptir.



Kültürde Aspergillus ve Mucor

A: Aspergillus sporeleri ışınsal sütunlar oluşturmaktadır.
B: Mucor sporları bir sporangiumun içinde bulunurlar.

Tedavi

- Aspergilloma'da semptomatikse itraconazol veya amfoterisin B; yoğun ve tekrarlı hemoptizi varsa cerrahi.
- Alerjik olgularda steroid +/- itraconazol.
- **Dissemine ve invazif aspergilloz**te tercih edilecek ilk ilaç **vorikonazol**'dür. Ayrıca posakonazol, isavuconazol, amfoterisin B ve kaspofungin de tercih edilebilir.

ZİGOMİSETLER

- **En sık etken Rhizopus**
- Diğer etkenler Absidia (Lichtheimia), Mucor, Rhizomucor ve Cunninghamella.
- Eşeyli sporları: Zigospor
- **Eşeysiz** sporları: **Sporangiospor** (kese içerisinde oluşan eşeysiz mantar sporu)
- **Diyabetik ketoasidozlu** veya **hematolojik maligniteli** kişilerde enfeksiyona yol açarlar.
- Enfeksiyon **paranasal sinüs**lerde başlayıp ağız ve burun boşluğuna ilerler. **Yumuşak damakta ilerleyici, sert damakta dekstrükte** siyah renkli lezyonlar görülür.

Tanı

- Örneklerde **dik açı ile dallanan septasız hifler**in görülmesi ile tanı konur.
- Pamuk helva görünümünde, besiyeri yüzeyini kaplayan, ekim plağını dolduran, kapak kaldıran mantar kolonileri Zygomycetes için tipiktir.
- **Beta glukan testinin negatif olması tanıda önemlidir.**

Tedavi

- **Cerrahi + Posakonazol/İsavukonazol/Amfoterisin B**
- Tedavide **kaspofungin** ve **vorikonazol** kullanılmaz.

FUSARIUM

- Rutin **kan kültürlerinde üretilen** küf mantarı (%75 oranında)
- **Fusiform (kano, hilal, muz, orak)** şeklinde **makrokonidyum**ları tipiktir.

Klinik Özellikler

- **Mikotik keratit**lerin en sık etkenlerindendir.
- **İmmünesüpresiflerde dissemine** enfeksiyonlara neden olur.
- Mikotoksin (**fumonizin**) ile özefagus kanserine neden olur.

Tanı

- Kan kültüründe üretilir.

Tedavi

- Lipozomal amfoterisin-B, **vorikonazol** ve posakonazoldür.

Temel Bilimler 58. soru

Mikrobiyoloji Speetüs Notu 1. Fasikül
Sayfa 052

PNEUMOCYSTIS JIROVECI

PNÖMOSİTOZ

- **CD4 sayısı <200 mm³ olan AIDS** olguları veya **ALL** hastasında
- **Hipoksinin ön planda olduğu yaygın/interstisyel pnömoni**
- Köpüklü balgam tipiktir.
- Tanı: Bronkoalveolar lavaj (BAL) ile alınan solunum örneği (duyarlılığı ve özgüllüğü en yüksek yöntem)
- Kistler kalkoflour beyazı, toluidin mavisi ve GMS ile boyanır.
- Trofozoitler Giemsa ile boyanır.
- Hızlı tanı: PCR ve beta glukan
- Etken **kültürde üretilmez.**
- Tedavi ve profilaksi: **Kotrimoksazol** / pentamidin

PENICILLIUM (TALAROMYCES) MARNEFFI

- Özellikle Güneydoğu Asya'da endemiktir. (Tayvan, Çin, Myanmar, Hong Kong)
- Bilinen **tek dimorfik Penicillium türüdür.**
- HIV + hastalarda görülen hem **fırsatçı** hem de sistemik (endemik) mikoz etkenidir.
- **Histoplasma gibidir. (intraselüler, MNH içinde maya hücreleri, pnömoni ve RES tutulumu)**
- Ciltte molloscum contagiosum benzeri deri döküntüleri tipiktir.
- Farklı olarak besiyerinde **kırmızı pigment** üretir.

EKSTRA BİLGİLER

- T hücre defekti olan bir kişide gelişme riski yüksek olan enfeksiyon... Cryptococcus neoformans
- Candida enfeksiyonu için predispozan faktörler... Diyabetes mellitus, immünyetmezlik, steroid kullanımı, antibiyotik kullanımı, gebelik (Hipertansiyon ve Diyabetes insipidus risk faktörü değildir)
- AIDS'te en sık görülen mantar enfeksiyonu... Candida albicans
- Kanser hastasında özefagus'un gri-beyaz pseudo membranlarla kaplandığı hastalık... Candida özefajiti
- En sık özefajit etkeni... Candida albicans
- Kendine özgü serolojik testi olmayan mantar... Zygomycetes
- Tedavisinde sülfonamid grubu antibiyotik kullanılan mantar... Pneumocystis jirovecii
- Köpek ısırığı ile bulaşabilen termal dimorfik mantar... Blastomyces dermatitidis
- HIV hastalarında pnömoninin en sık etkeni... Pneumocystis jirovecii

İLGİLİ NOTLAR

Tek bir görsel ile Pneumocystis jirovecii karşınızda... Soruyu çözdürecek ifadelerin bold olması öğrenmeyi ve soruyu çözmeyi kolaylaştırıyor.

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 en olasıdır?

- A) Aspergillus fumigatus
- B) Mycobacterium avium kompleks
- C) Pneumocystis jirovecii
- D) Chlamydomphila pneumoniae
- E) Stenotrophomonas maltophilia

Doğru Cevap:C

Aspirasyon Pnömonisi

- ✓ **Risk faktörleri:** Epilepsi, anestezi, alkolizm, nörolojik bozukluklar veya yutma bozukluğu vb
- ✓ **Lokalizasyon:** Sağ akciğer **üst lob posterior** veya **alt lob superior** (Aspirasyon sıklıkla yatar pozisyonda olur)
- ✓ **En sık etken:** Polimikrobiyaldir (özellikle ağız içi anaeroblari)
- ✓ **Klinik tablo:** Ateş ve kötü kokulu balgam tipiktir. Uzun vakalarda **çomak parmak** görülebilir.
- ✓ **Tedavi**
 - Toplum kökenli aspirasyon pnömonisi:
 - Klindamisin
 - Beta laktam / beta laktamaz inhibitörü
 - Seftriakson + metronidazol
 - Hastane kökenli aspirasyon pnömonisi:
 - Piperasillin tazobaktam veya karbapenemler (anaeroblar + gram negatifler kapsar)

Mantarlarla İlişkili Akciğer Enfeksiyonları

Aspergillozis

Allerjik Bronkopulmoner Aspergillozis (ABPA):

- ✓ A. fumigatus'a karşı gelişen hipersensitivite reaksiyonudur.
- ✓ **Risk faktörleri:** Astım, kistik fibrozis
- ✓ **Klinik özellikleri:**
 - Pnömoni kliniği (öksürük, dispne vb)
 - Kalın, lastik kıvamlı balgam
 - Astım ve kistik fibroziste sık alevlenme
- ✓ **Radyolojik bulgu:** Santral bronşiektazi
- ✓ **Laboratuvar:**
 - Eozinofili
 - Yüksek IgE düzeyi (>1000 U/mL)
 - A. Fumigatus cilt testi (+)
 - Aspergillus spesifik IgE ve IgG tipi antikorlar (+)
- ✓ **Tedavi:**
 - Kronik tedavide ilk tercih: **İtrakonazol**
 - Akut alevlenmede ilk tercih: **Steroid**

İnvaziv Pulmoner Aspergillozis:

- ✓ En önemli risk faktörü **lösemi ya da KİT yapılan hasta**
- ✓ **Klinik tablo**
 - Akciğer tutulumu (en sık)
 - Sinüzit (Burunda tıkanıklık, nekrotik nazal ülser)
- ✓ **Tanı:**
 - Toraks BT'de nodül/halo bulgusu
 - Kanda galaktomannan pozitifliği

Temel Bilimler 58. soru
Dahiliye Speetüs Notu 1. Fasikül
Sayfa 109

Pneumocystis jirovecii

- ✓ **Risk faktörleri:** HIV (CD4 T sayısı < 200mm³), organ nakli, ilik nakli, >3-4 hafta ≥ 20 mg/gün steroid kullanımı, fludarabin kullanımı (KLL tedavisi), steroid + siklofosamid (granülatöz polianjit tedavisi) vb
- ✓ **Klinik tablo:** Akut veya subakut pnömoni

✓ Radyolojik bulgular:

Temel Bilimler 58. soru
Dahiliye Speetüs Notu 1. Fasikül
Sayfa 109

✓ Tanı:

- Solunum örnekleri (balgam, BAL) veya akciğer dokusunda metanamin gümüş, Giemza boyama ile kistlerin gösterilmesi (altın standart)
- Serumda beta glukan testi pozitifliği
- Balgam PCR
- ✓ **Profilaksi:** Risk faktörü olan hastalara gün aşırı tek doz trimetoprim/sulfametoksazol
- ✓ **Tedavi:**
 - Trimetoprim/sulfametoksazol
 - PaO₂ < 70mmHg ise **steroid** de eklenir

TÜBERKÜLOZ

Genel bilgiler

- ✓ Ana etken **M. tuberculosis**'tir
- ✓ M. tuberculosis, **hareketsiz aerob** basildir.
- ✓ Gram yöntemi ile boyanamaz. Hücre duvarındaki mikolik aside bağlı **aside dirençli boyanır**.
- ✓ **Enfeksiyon kaynağı:** Açık-kaviter veya larinks TBC
- ✓ **Enfektif materyal:** Basil yüklü asılı damlacık çekirdeği

Patogenez ve Klinik Tablo

Primer tüberküloz

- ü İn hale edilen basil sıklıkla **sağ AC orta-alt loba** yerleşir.
- ü M. Tuberculosis hücre içi patojendir, buna karşı hücrel immün yanıt gelişir (**TH1 – IFN gama – Granülom**).
- ü Hücrel immünitesi sağlam hastalarda, granülatöz reaksiyon sonucu gelişen kazeifikasyon nekrozu (**Ghon odağı**) ile basilin çoğalması durdurulur ve basillerin bir kısmı **dormant** hale geçer (latent TBC).
 - Hastalarda **hiler LAP** gelişebilir (Ghon odağı + Hiler LAP = Ghon kompleksi)
- ✓ Hücrel immünitesi bozuk hastalarda ise basil durdurulamaz ve **progresif primer tüberküloz** gelişir.
- ✓ Primer tüberkülozda kavite oluşumu gözlenmez. Bu nedenle primer akciğer tüberkülozu bulaştırıcı değildir.

Sekonder tüberküloz (post-primer tüberküloz, reaktivasyon tüberkülozu):

- ✓ Genellikle basil alındıktan **≥ 5 yıl sonra** gelişir.
- ✓ Hastada araya giren risk faktörleri (HIV, silikozis, jejunioileal bypass, post-transplant dönem, anti TNF tedavi vb), dormant haldeki basilleri **reaktive** edebilir
- ✓ Genellikle akciğerin **apikal loblarını** tutar.
- ✓ Sekonder tüberkülozun primer tüberkülozdan farkları:
 - ✓ Hiler LAP **olmaması**
 - ✓ **Kavite**, dolayısıyla bulaştırıcı olmasıdır.

Miliyer tüberküloz

- ✓ Hematojen yayılım (pulmoner ven ile) sonrası organlarda (başta akciğer) **darı tanesi (millet sign)** tarzında tutulumla karakterizedir.
- ✓ **Multiorgan tutulumu** (granülatöz hepatit, granülatöz kemik iliği tutulumu vb) ile seyredir.
- ✓ Göz dibinde **koroidal tüberküller** patognomiktir.
- ✓ PPD > %50 vakada **negatiftir**.

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

SpeeTUS Notu

SpeeTUS Notu

İLGİLİ NOTLAR

- Primer akciğer absesinin en sık gelişim mekanizması... Orofarengeal sekresyonların aspirasyonu ile
- C. trachomatis'in inklüzyon cisimleri glikojen içerdiğinden lugol (iyodin) ile boyanır, sulfonamidlere duyarlıdır. Diğer klamidyalarda ise inklüzyon cisimleri glikojen içermez, sulfonamidlere ise dirençlidirler.
- **Gebe hastada akut komplike olmayan sistit tedavisinde tercih edilecek antibiyotik... Fosfomisin**
- **Kateter enfeksiyonu açısından risk sıralaması... Femoral > Juguler > Subclavian**

MİKOLÖJİ

GENEL MİKOLÖJİ

- Mantar hücre duvarında
 - **Kitin** (çok sayıda **NAGA**): **Küfler**de bulunur.
 - **Mannan** (**Mannoz** polimeri): **Mayalarda** bulunur, adherensten sorumlu.
 - **Glukan** (**Glukoz** polimeri): Tüm mantarlarda var. (**Cryptococcus** ve **Zygomycetes** hariç)
- Mantar hücre duvarında **peptidoglikan**, **teikoik asit** ve **lipopolisakkarit** yoktur.
- Mantar hücre membranında: **Ergosterol** vardır.
- **Zorunlu anaerob** mantar **yoktur**.
- Bakteri sporları **direnç**ten sorumlu iken mantar sporları **üreme** ve **enfeksiyondan** sorumlu olup **sınıflandırılmada** kullanılır.

Eşeyli Sporlar	Eşeysiz Sporlar
• Bazidiospor (BAZI) • Askospor (AŞKLAR) • Zigospor (ZİGOT) • Oospor (OLUŞTURUR)	• Sporangiospor (Zygomycetes) • Artrospor (C.immitis) • Klamidospor (C. albicans ve dubliniensis) • Blastospor • Klamidospor

- Eşeyli üreme özelliği bilinmeyen mantarlar fungi imperfecti (**deuteromycotina**) sınıfı içindedir.
- **Küf** mantarlarının temel yapısı: **Hif** (filamentöz uzantılar)
- Maya mantarları hif yapıları oluşturmaz ancak bazıları psödohip veya hifsi yapılar oluşturabilir.
- **Bazı mantarlar** doğada (**22°C**) **küf**; insanda (**37°C**) **maya** yapıları oluştururlar. Buna **termal dimorfizm** adı verilir. Penicillium marneffeii dışındaki mantarlar "**primer patojenler**" olarak da tanımlanmaktadır.

Termal dimorfizm gösteren mantarlar (HSBC - ParaPeni/TI)

- **Histoplasma capsulatum**
- **Sporothrix schenckii**
- **Blastomyces dermatitidis**
- **Coccidioides immitis**
- **Paracoccidioides brasiliensis**
- **Penicillium** (**Talaromyces**) **marneffeii**

- Mantarlar **allerjik** reaksiyonlara neden olup sporları **astım** ataklarını tetikleyebilirler.
- Dermatofitid (id reaksiyonu):
 - **Kaşıntılı** deri lezyonlarıdır.
 - Lezyonlarda **fungus yoktur**.
 - Sıklıkla **tinea pedis** ile beraber görülür.
 - Primer hastalığın tedavisiyle kaybolur.

Temel Bilimler 59. soru
Mikrobiyoloji Speetus Notu 1. Fasikül
Sayfa 045

MANTAR TOKSİNLERİ

Toksin / Mantar / Klinik tablo

Aflatoksin	A. flavus A. parasiticus	Karaciğer kanseri
Fumonisin	Fusarium	Özefagus kanseri
Okratoksin	Aspergillus	Üroepitelyal karsinom Endemik Balkan nefropatisi
Striknin	Aspergillus Penicillium	Nefropati (Okratoksin A ile sinerjistik etki)
Ergot Alkaloidleri	Claviceps purpurea penicillium	Gangrenöz tip (ekstremit gangreni)

MANTAR ENFEKSİYONLARINDA TANI YÖNTEMLERİ

Mantarlarda Kullanılan Boyama Yöntemleri

- Direkt incelemede KOH (keratinden zengin örneklerde)
- Gram boyama (Candida, Cryptococcus)
- Giemsa boyama (Histoplasma capsulatum, Talaromyces marneffeii)
- Kalkoflour beyazı (Mantar hücre duvarındaki kitini boyar, floresan boya)
- Gomori metanamin gümüşleme, Hematoksilen Eosin, PAS (Doku enfeksiyonları, Pneumocystis jirovecii)
- Çini Mürekkebi, Nigrosin, Musikarmin, Muir (Cryptococcus, Rhodotorula)
- Laktofenol pamuk mavisi (kültürde üreyen küflerin tanımı)
- Fontana - Masson boyası (melanin)

Mantarlarda Serolojik Tanı

- Polisakkarit antijen: Cryptococcus neoformans, Histoplasma capsulatum
- Sistemik candida enfeksiyonları: **mannan**, enolaz, D-arabinitol (majör metabolit)
- Sistemik aspergillus enfeksiyonları: **galaktomannan**, D-mannitol (metabolit)
- 1,3-β glukan: Candida, Aspergillus (Cryptococcus ve Zygomycetes'te negatiftir)

Orijinal Soru: Temel Bilimler 60

60. Aşağıdakilerden hangisine dışkıda makroskopik olarak erişkin formunun görülmesi ile tanı koyulması en az olasıdır?

- A) Entamoeba histolytica
- B) Taenia solium
- C) Ascaris lumbricoides
- D) Enterobius vermicularis
- E) Taenia saginata

Doğru Cevap:A

SpeeTUS Notu

SpeeTUS Notu

İLGİLİ NOTLAR

Bir tarafta makroskopik olarak gözle görülmesi beklenen 4 tane çok hücreli helmint, bir tarafta makroskopik olarak görülmesi beklenemeyen tek hücreli protozoon... Mikroorganizmaların sınıflandırmasını bilmek bile soruyu çözdürüyor.

TEMEL BAKTERİYOLOJİ

Temel Bilimler 60. soru
Mikrobiyoloji Speetus Notu 1. Fasikül
Sayfa 001

SINIFLANDIRILMASI

İnsan Patojenleri

HÜCRESEL YAPILILAR	HÜCRESEL YAPILI OLMAYANLAR
Prokaryot	Ökaryot
Bakteri	Virüs
TEK Hüc.	Viroid (İnsanda hastalık yapmaz)
ÇOK Hüc.	Virüsoid
Maya	Virüsoid
Küf	Prion
Protozoon	
Helmint	

BAKTERİ HÜCRE YAPISI

4 Esansiyel Yapı

	PROKARYOT	ÖKARYOT
Hücre membranı*	Sterolsüz (2 tabakalı)	Sterollü
Hücre duvarı**	Peptidoglikan	Yok
Kromozom***	Haploid (çift iplikli sirküler DNA)	Diploid
Ribozom	70S (50S+30S)	80S (60S+40S)

- *İstisna membran yapısı: **Mycoplasma** ve **Ureoplasma**'da (sterollü, 3 tabakalı)
- **İstisna duvar yapısı: **Klamidya** (peptidoglikan yok)
Mycoplasma ve **Ureoplasma** (hücre duvarı yok)
Mantarlarda kitin, mannan ve glukanlı hücre duvarı vardır.
- ***İstisna kromozom yapısı: **B. burgdorferii** (lineer)
Esansiyel yapı= Antibiyotiklerin etkilediği yapı
- Prokaryotik **30S ribozomda** bulunan **16S rRNA** ve bunu kodlayan DNA bölgesi (**16S rDNA**), **mutasyondan en az etkilenen** genetik materyaldir.
Bu nedenle **bakteri sınıflandırılmasında en duyarlı yöntem 16S rRNA** analizidir.

SİTOPLAZMA

- **Corynebacterium** cinsi bakterilerde bulunan besin depoları: **Volutin** (=polimerize metafosfat=metakromatik cisimcikler=Babes-Ernst cisimcikleri).
- Sitoplazmada kendi kendine **çoğalabilen** sirküler DNA dizileri (**plazmid**) ve kendi kendine **çoğalamayan** diziler (**transpozon**) da bulunur.

NÜKLEOİD

- Prokaryot olduklarından **gerçek çekirdek, çekirdekçik ve çekirdek zarı içermezler**.
- Ökaryotlar gibi **histon** ve **intron** içermezler. Nükleoid **Feulgen boyası** ile boyanır.

SİTOPLAZMİK MEMBRAN

- **Lipoprotein** yapıdadır.
 - **En fazla** bulunan fosfolipid: **Fosfatidiletanolamin**
 - "Ana gibi yar, sitoplazmik membran gibi organel olmaz. Ne iş olsa yapar."
- Yani **protein sentezi ve DNA sentezinin sürdürülmesi dışındaki tüm fonksiyonları** sitoplazmik membran yapar. (Örnek; selektif geçirgenlik, moleküllerin hücre içine taşınması, PBP salgılanması, ekzotoksin salgılanması, hidrolitik enzimlerin salgılanması, elektron transport sistemi vb.)

Membran katlantısı = Mezozom

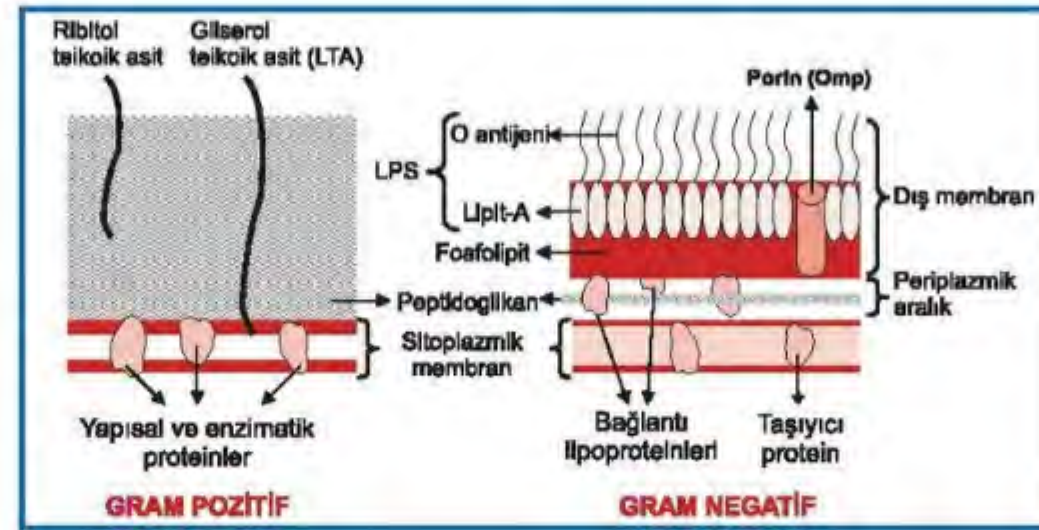
SEPTAL MEZOZOM	LATERAL MEZOZOM
DNA tutunma yeri (Bakteri binary fission ile bölünüyorsa DNA tabii ki septumdaki septal mezozoma tutunacak.)	Plazmid tutunma yeri
	Spor oluşumu
	Beta laktamaz salgılanması

HÜCRE DUVARI

- Bakteriye **şekil** ve **Gram boyanma** özelliği verir.
- Bakteriyi **iç basınca karşı korur**.
- **Beta laktam antibiyotiklerin** ve glikopeptit yapılı antibiyotiklerin (vankomisin gibi) **hedefidir**.

Hücre Duvarını Kaybetmiş Bakteriler

ÇOĞALABİLENLER	ÇOĞALAMAYANLAR
L form	Protoplast (gram pozitif)
	Sferoplast (gram negatif)



Gram pozitif ve gram negatif bakterilerin hücre duvarları

Peptidoglikan (Müreın, mukopeptid)

- İki ana kısımdan oluşur: **Glikan** bölüm ve **tetrapeptidler**.
 - **Glikan**: **NAMA** (N asetil muramik asit) ve **NAGA** (N asetil glukozamin)'lardan oluşur. Bu yapılar **beta 1-4 glikozit bağları** ile birbirlerine bağlanır. **Lizozim** bu bağları parçalar.
 - **Tetrapeptidler**: **NAMA**'ya bağlanan **amino asitler**dir. Sırası ile **L-alanin**, **D-glutamik asit**, **L-lizin** (gram pozitif) / **diaminopimelik asit=DAP** (sadece prokaryot) ve **D-alanin**'lerden oluşur.
- Tetrapeptidler arasındaki **çapraz bağlar** peptidoglikan yapının **en sağlam** bağları olup tetrapeptid yapısındaki 3. amino asit (lizin/DAP) ile komşu tetrapeptidin 4.amino asidi (D-alanin) arasında oluşur. Buna **transpeptidasyon** denir.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 60

60. Aşağıdakilerden hangisine dışkıda makroskopik olarak erişkin formunun görülmesi ile tanı koyulması en az olasıdır?

- A) Entamoeba histolytica
- B) Taenia solium
- C) Ascaris lumbricoides
- D) Enterobius vermicularis
- E) Taenia saginata

Doğru Cevap:A

PARAZİTOLOJİ

GENEL PARAZİTOLOJİ

Monoksen: Parazitin evrimi için **bir** konak yeterlidir.

Heteroksen: Parazitin evrimi için birden **çok** konak gereklidir.

Kesin konak: Seksüel olgun parazitin eşeyli ürettiği konak.

Ara konak: Ara dönemlerin görüldüğü eşeysiz üremenin olduğu konak.

Paratenik konak: Parazitin yaşam döngüsünde **gerekli olmamakla** beraber parazitin **larvasının yaşayabildiği**, ancak **gelişip erişkin parazit haline gelemediği** konaktır.

Rezervuar: Parazitin yaşadığı ve diğer konaklara yayıldığı canlı.

Vektör: Paraziti omurgalılar arasında yayan canlı (Ör: Artropodlar).

Yalancı parazitlik: Bir parazitin değişik evrelerinin alınmasıyla enfeksiyon yapmadan dışkıda saptanması durumudur.

Tıpta Önemli Parazitler

Temel Bilimler 60. soru
Mikrobiyoloji Speetüs Notu 1. Fasikül
Sayfa 053

Protozoonların klinik sınıflaması

Kan ve doku protozoonları:

- Plasmodium türleri
- Babesia türleri
- Toxoplasma gondii
- Leishmania donovani, Leishmania infantum
- Trypanosoma cruzi, Trypanosoma brucei
- Serbest amipler (Naegleria, Acanthamoeba, Balamuthia türleri)

Gastrointestinal sistem protozoonları:

- Amipler (Entamoeba türleri)
- Giardia intestinalis (Giardia lamblia)
- Neobalantidium coli
- Dientamoeba fragilis
- Sarcocystis türleri
- Cryptosporidium parvum
- Cystoisospora belli
- Cyclospora cayentanensis

Ürogenital sistem protozoonu:

- Trichomonas vaginalis

Helmintler

Sestodlar:

- Taenia saginata
- Taenia solium
- Hymenolepis nana
- Diphylobothrium latum
- Dipylidium caninum
- Echinococcus granulosus

Trematodlar:

- **Safra yolu trematodları:**
 - ✓ Fasciola hepatica
 - ✓ Dicrocoelium dendriticum
 - ✓ Clonorchis sinensis
 - ✓ Opisthorchis viverrini
- **Venalar içinde yaşayan trematodlar:**
 - ✓ Schistosoma türleri
- **Akciğer trematodu:**
 - ✓ Paragonimus westermani
- **Gastrointestinal sistem trematodları:**
 - ✓ Fasciolopsis buski

Nematodlar:

- **İntestinal nematodlar**
 - ✓ Ascaris lumbricoides
 - ✓ Kancalı kurtlar
 - ✓ Enterobius vermicularis
 - ✓ Trichuris trichiura
- **İntestinal ve doku nematodları**
 - ✓ Strongyloides stercoralis
 - ✓ Trichinella spiralis
- **Doku nematodları**
 - ✓ Dracunculus medinensis
 - ✓ Wuchereria bancrofti
 - ✓ Onchocerca volvulus
 - ✓ Loa loa
 - ✓ Brugia malayi
 - ✓ Mansonella türleri
 - ✓ Dirofilaria türleri

Hücre içi parazitler

- Toxoplasma
- Plasmodium
- Babesia
- Leishmania
- Trypanosoma cruzi
- Cryptosporidium
- Cyclospora
- Isospora

İnsanı ara konak seçen protozoonlar

- Toxoplasma gondii
- Plasmodium spp

KAN ve DOKU PROTOZOONLARI

TOXOPLASMA GONDII

Kedigiller son konak, insan ara konaktır.

Toxoplasma gondii'nin 3 şekli vardır:

- **Ookist** (sporozoit, sporokist)
- **Bradizoit** (doku kisti)
- **Trofozoit** (takizoit)

En sık bulaşan formlar → **ookist** ve **bradizoit**

İnsanda **trofozoit** (takizoit) ya da **bradizoit** (kist) formunda görülür.

Takizoit: Enfeksiyonun başlamasından sorumlu **hızlı çoğalan** formdur.

Bradizoit: Kronik enfeksiyon ve relapslardan sorumlu **dokudaki kistik** formdur.

Bulaşma Yolları

Bradizoitler	• Enfekte çiğ/az pişmiş etlerle • Organ nakli
Trofozoitler	• Transplental • Kan Transfüzyonu
Ookistler	• Kontamine gıda ve sularla (kedi dışkısı)

Klinik

İmmünitesi sağlam birey	• %90 asemptomatik • Enfeksiyöz mononükleoz benzeri tablo - Ateş - Makülopapüler döküntü - Kas ağrıları - Lenfadenopati
İmmünsüpresif (ör: AIDS)	• İntrakraniyal kitle • Pnömoni, miyokardit, ensefalit

AIDS'li hastada **lokal MSS** tutulumunda **en sık** etken: **Toxoplasma**

Gebelik sırasında (özellikle **ikinci trimester**) **primer enfeksiyon** geçirilirse;

Orijinal Soru: Temel Bilimler 60

60. Aşağıdakilerden hangisine dışkıda makroskopik olarak erişkin formunun görülmesi ile tanı koyulması en az olasıdır?

- A) Entamoeba histolytica
- B) Taenia solium
- C) Ascaris lumbricoides
- D) Enterobius vermicularis
- E) Taenia saginata

Doğru Cevap:A

- ✓ Akut diyarede **gaita mikroskopisi bulguları ve öncelikle düşünülmesi gereken patolojiler:**
 - Bol PMNL + bol RBC: Shigella, non-tifoid Salmonella
 - Bol PMNL + bol RBC + antibiyotik öyküsü: C. difficile
 - Sadece bol RBC: E. histolytica, EHEC
 - Bol lenfosit: Salmonella typhi (enterik ateş)
 - Tipik trofozoidler: E. histolytica, Giardia
 - Hiçbir şey görülmemesi: Viral diyareler

Amibik kolit

Genel bilgiler

Temel Bilimler 60. soru
Dahiliye Speetüs Notu 1. Fasikül
Sayfa 174

Tanı

- ✓ Kolit kliniği olan hastada taze gaitada **amip trofozoidi** için mikroskopik inceleme yapılır. **Eritrosit fagosite eden amip trofozoidlerinin** görülmesi anlamlıdır.

Tedavi

- ✓ Aktif hastalığın ve dolayısıyla **trofozoidlerin** tedavisinde ilk tercih ilaç **metronidazoldür**. (Alternatif **emetin**)
- ✓ Taşıyıcılar için **intestinal forma (kistlere)** etkili ilaçlar (diloksanit furoat, iyodokinol, paramomisin vb) verilir.

Psödomembranöz enterokolit

Genel bilgiler

- ✓ Genellikle **geniş spektrumlu antibiyotik** kullanımı ile **C. difficile**'ye gelişen enterokolit tablosudur.
- ✓ En çok sorumlu antibiyotikler **ampisilin, klindamisin ve 3. kuşak sefalosporinlerdir**.

Klinik tablo

- ✓ Genellikle **sulu ishal, kramp tarzında karın ağrısı, ateş** ve lökositoz görülebilir.
- ✓ Kolonoskopide **kolit ve psödomembranlar** görülür.

Tanı

- ✓ Glutamat dehidrogenaz testi
- ✓ Toksik C difficile suşunu tespit eden kültür
- ✓ PCR
- ✓ Gaitada toksinin gösterilmesi (ELISA)

Tedavi

- ✓ Tüm vakalarda (hafif-orta-ağır) tedavide öncelikli tercih **oral vankomisin** veya **fidaksumisin**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.

Malabsorbsiyon

Patofizyoloji

Malabsorbsiyonlarda Patofizyoloji

Primer bozukluk	Mekanizma	Örnek hastalık
Lümenal hidroliz bozukluğu	Pankreas sekresyon yetersizliği	Kronik pankreatit
	Pankreas enzimlerinin inaktivasyonu	Gastrinoma
	Pankreas enzimleriyle yetersiz temas	Postgastrektomi
	Mişel formasyonunda bozulma	Kolestaz, terminal ileum hastalığı, aşırı bakteriyel çoğalma
Mukozal emilim bozukluğu	Epitel hücre hasarı	Çölyak hastalığı
	Disakkaridaz eksikliği	Latoz intoleransı
Transepitelyal taşınma bozukluğu	Şilomikron sentezinde bozulma	Abetalipoproteinemi
Lenfatik taşınma bozukluğu	Lenfatik obstrüksiyon	Whipple hastalığı, lenfakjektazi

Malabsorbsiyonda Tanısal Yaklaşımlar

Gaitada yağ tayini

- ✓ **Kalitatif yağ tayini:** Gaita örneği, Sudan III ile boyanarak mikroskopta incelenir (subjektif bir testtir).
- ✓ **Kantitatif yağ absorpsiyon testi:**
 - Normal diyet altında üç günlük gaita toplanır.
 - Gaita yağ miktarı **> 7g/gün → Steatore**
 - Yağ emilim bozukluğunu göstermek için **en iyi** testtir.

D-Ksiloz testi

- ✓ D-Ksiloz basit bir şekerdir, ince bağırsaktan hızla emilir.
- ✓ Normalde **25 gr D-Ksiloz** oral alındıktan sonra **5 saatlik idrarda** D-Ksiloz düzeyi **> 5 gr** olmalıdır.
- ✓ Bu test **ince bağırsak mukoza bütünlüğünü** yansıtır.
 - Pankreatik bozukluklarda → **Normal**
 - İB mukozal hastalıklarında → **Bozuk**

Bentiromid testi

- ✓ **Pankreas yetmezliği** tanısı için en spesifik testtir.
- ✓ Bentiromid, PABA ve sentetik peptidin bileşimidir. Aradaki bağ sadece **pankreatik kimotripsin** ile yıkılır.
- ✓ Oral bentiromid verilmesi sonrası **idrarda PABA düzeyi düşük** ise pankreas yetmezliği düşünülür.

Sekretin testi

- ✓ **Pankreas ekzokrin fonksiyonlarını** değerlendirmede **en duyarlı** testtir (ancak oldukça zor ve komplikedir).
- ✓ Sekretin ile uyarılan pankreatik salgı, duodenal bir tüp ile toplanır ve analiz edilir.

FLASH
BACK

Sekretin testi

- Gastrinoma tanısı
- Pankreas ekzokrin fonksiyonlarının değerlendirilmesi

Tanısında eritrosit fagosite eden trofozoitlerin gösterilmesi değerlidir. Dolayısı ile bu makroskopik değil, mikroskopik bir tanıdır.

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

SpeeTUS Notu

SpeeTUS Notu

İLGİLİ NOTLAR

Tek bir satır soruyu
çözdürüyor.

DIENTAMOEBİA FRAGILIS

Gastroenterit yapan **kamçı**li protozondur.

Kendisi *D. fragilis* (hassas) olduğu için *Enterobius vermicularis* yumurtalarına saklanarak korunur ve bulaşır.

İnsanda **kist** şekillerine rastlanmıştır.

Tanı: İki çekirdekli trofozoitlerin görülmesi

Tedavi: Tetrasiklin veya metronidazol

BLASTOCYSTIS HOMINIS

Normal florada bulunabilir.

Seyahat öyküsü olanlarda **ishal**, **karın ağrısı** gibi semptomlara neden olur.

İrritabl bağırsak sendromu, **Crohn hastalığı** ve **ülseratif kolit** ile ilişkili parazittir (kolon kanseri?).

Tedavide **metronidazol** tercih edilir.

CRYPTOSPORIDIUM

- **C. parvum** ve **C. hominis** en sık etkenlerdir.
- **C. felis** ve **C. canis** hayvan bakıcılarında ve veteriner hekimlerde **ishal** etkenidir.
- **Ookistler (4 mikrometre)** ile bulaşır.
- **En sık jejunuma**, intrasellüler-ekstrasitoplazmik olarak yerleşir
- **Ookistleri dezenfektanlara ve klora dirençlidir.**
- **C. parvum'u inaktive** eden tek yüksek düzey dezenfektan **hidrojen peroksittir.**

TIPIK VAKA Uzun süreli **sulu ishal** şikayeti ile gelen **immünsüpresif** bir hastanın dışkı örneği **EZN** yöntemiyle boyandığında 4 mikrometre çapında **aside dirençli boyanan ookistler** görülüyor. En olası etken hangisidir?

Cevap: **Cryptosporidium parvum**

Tanı

İmmünitesi sağlam bireyde	Dışkıda EZN pozitif ookistler (4 mikrometre)
İmmünsüpresif bireyde	• DFA (tanıda en iyi yöntem) • ELISA gibi

Tedavi

Hafif vaka	Semptomatik tedavi
Ağır vaka	Nitazoksanid (ilk seçenek)

CYCLOSPORA

Ookistler ile bulaşır (**8 mikrometre**), **kronik ishale** neden olur.

Tanı: **8 mikrometrelik EZN pozitif ookistler**

Ookistleri **granüllüdür** ve **otofloresans** verir.

Tedavi: Trimetoprim sulfametoksazol

ISOSPORA (CYSTOISOSPORA)

En sık enfeksiyon türü **I. belli**'dir.

Ookistler (24 mikrometre) ile bulaşır.

Giyardiyazi taklit eden **ishale** neden olur.

Tanı: **24 mikrometrelik EZN pozitif ookistler** ofloresans veren ookistler

Tedavi: Trimetoprim sulfametoksazol

MICROSPORIDIA

Yeni sınıflamada **mantarlar** arasındadır.

Polar filamentli sporuyla bulaşır.

İmmünsüpresif hastada **kronik ishal** yapar.

Tanı: **1 mikrometre EZN pozitif sporokistler**

Tedavi: Fumagillin ve albendazol

FLASH BACK

İmmünsüpresif hastada kronik ishalden sorumlu EZN pozitif etkenler;

- Cryptosporidium: 4 mikrometre
- Cyclospora: 8 mikrometre (**Siklospora=Sekiz**)
- Isospora **belli** 24 mikrometre (**belli=en belli** olan)
- Microsporidium: 1 mikrometre (**Micro=en küçük**)

SARCOCYSTIS

İnsan hem **son konak** hem **ara konak** olabilir.

İnsan son konak: Hayvan dokulandaki kistler bağırsağa yerleşir.

Bulantı, karın ağrısı ve ishale neden olur.

Tanıda dışkıda **sporokistler** aranır.

İnsan ara konak: Gıdalarla alınan **sporokistler** kaslarda kistlere neden olur.

Tanıda kas biyopsisi yapılır.

Ateş, bronkospazm, raş, lenfadenopati ve eozinofili gibi

Temel Bilimler 61. soru

Mikrobiyoloji Speetüs Notu 1. Fasikül
Sayfa 058

ÜROGENİTAL SİSTEM PROTOZoonu

TRICHOMONAS VAGINALIS

Kist şekli olmayan kamçıli parazittir.

Kist şekli olmayan parazitler

- Trichomonas vaginalis
- Trichomonas tenax
- Entamoeba gingivalis

Trichomonas vaginalis

Bulaş	Cinsel ilişki
Klinik	Vajinit, servisit, üretrit
Tanı	-Servikte peteşiyal kanama odakları (çiçek görünümü) -Dalgalanan zarı ve kamçısı ile hareketli trofozoitler
Tedavi	Eşlerin ikisine birden Metronidazol, ornidazol



Trichomonas vaginalis trofozoidi

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 lökositini
- E) Vibrio cholerae toksini

Doğru Cevap:A

SpeeTUS Notu

SpeeTUS Notu

İLGİLİ NOTLAR

Stafilokokların Sınıflandırılması ve Önemli Özellikleri

ÖZELLİK	Koagülaz pozitif (lam ve tüp)	Koagülaz negatif	
	S.aureus	S. epidermidis	S. saprophyticus
DNaz	+	-	-
Mannitol	+	-	-
Hemoliz	beta	-	-
Protein A	+	-	-
Novobiyoşin duyarlılığı	duyarlı	duyarlı	DİRENÇLİ
Yaptığı hastalık	Süperatif, toksijenik	Yabancı cisim enfeksiyonları	Üriner enfeksiyon

Stafilokoklarda yapısal elemanlar

Glikokaliks (Biyofilm)

- S. epidermidis'te bulunur.
- 'Slime faktör' olarak da bilinir.
- Yabancı cisimlere tutunmayı sağlar.
- Antibiyotik etkisinden bakteriyi korur.

Protein A

- IgG'yi Fc kısmından yakalar.
- Bakteriyi fagositozdan ve kompleman etkisinden korur.
- Koagülasyon yöntemi IgG'nin Fc parçasının protein A ile bağlanması esasına dayanır.

Teikoik asit

- Fibronektine tutunma ve fajlar için reseptör görevi görür.
- Makrofajlardan sitokin salınmasına neden olarak sepsise yol açabilir.

Peptidoglikan

- Endotoksin benzeri etki ile sepsise neden olur.

STAPHYLOCOCCUS AUREUS

- Lam ve tüp koagülaz pozitif tek insan stafilokokudur.
- Mannitolü fermente ettiğinden Chapman besiyerini sarartır.
- Kronik granülomatöz hastalık, diyabet ve iv ilaç bağımlılığı risk faktörüdür.
- En önemli bulaş yolu: El teması

Toksinleri

Sitolitik toksinler (alfa, beta, delta ve gamma)

- Alfa toksin sitotoksik özellikte olup birçok hücre membranında por oluşturur.

Lökositin (Panton Valentine toksini)

- Nötrofil ve makrofajı eritir, hızlı yayılan nekrotizan

Temel Bilimler 62. soru

Mikrobiyoloji Speetus Notu 1. Fasikül Sayfa 013

Enterotoksin A-E

- Enterotoksin A (ısıya dirençli) MSS tutulumu nedeniyle ön planda kusmanın olduğu, en kısa inkübasyon süreli besin zehirlenmesine yol açar. Süperantijenidir.
- Enterotoksin B 2 yaş altı çocuklarda antibiyotik ishali ve psödomembranöz enterokolitin en sık nedenidir.

Eksfoliatif toksin (Epidermolitik toksin)

- Haşlanmış deri sendromu ve büllöz impetigoya sebep olur.
- Desmozomlardaki desmogleini parçalar.
- Stratum granulosum üzerine etkilidir.

Toksik şok sendromu toksini-1 (TŞST-1, Enterotoksin-F)

- Süperantijenidir.
- Vajinal veya nazal hiperabsorban tampon kullanan kişilerde ortamdaki Mg miktarının düşmesi sonucu üretilir.
- S.aureus'un mukozalardan emilerek sistemik dolaşıma katılan enterotoksindir.

Enzimleri

Koagülaz

	Serbest koagülaz	Bağı Koagülaz (clumping faktör)
Hangi stafilokokta?	S.aureus	S. aureus S. schleiferi S. lugdunensis
Fonksiyonu?	Bakterinin etrafında fibrin duvar oluşturmak, savunma elemanlarından korumak.	Bakterilerin kümeler halinde, bir arada bulunmasını sağlar.
Nasıl saptanır?	Tüp koagülaz testi ile.	Lam koagülaz testi ile.

Hyaluronidaz

- Bağ dokusundaki hyaluronik asidi hidrolize eder, yayılma faktörüdür.

Stafilokinaz (fibrinolizin)

- Plazminojen aktivatörü olup yayılma faktörüdür.

Penisilinaz

Katalaz ve superoksit dismutaz

Lipaz

S.aureus'a bağlı klinik tablolar

Lokal deri ve mukozal lezyonları	Apse, follikülit, fronkül, blefarit, arpacık, bakteriyel konjunktivit, sycosis barbae, dolama ve hidradenitis süpürativa'nın en sık etkidir.
Sistemik deri ve mukozal lezyonları	Karbonkül, piyomiyozit
Haşlanmış deri sendromu	Büllöz impetigo ile aynı hastalık olup farklı olarak büller pürülan sıvı ile dolu olmayıp, Nikolsky bulgusu pozitifdir.
Toksik şok sendromu	Multiorgan tutulumu, deskuamasyonla soyulan döküntü ve hipotansiyon görülür. Kan kültüründe S.aureus üremesi beklenmez.
Sepsis ve endokardit	İv ilaç bağımlılarında sağ kalp endokarditinin en sık etkidir. En sık triküspit kapak tutulur.
İskelet sistemi tutulumu	Erişkin yaşta ve >5 yaş çocuklarda septik artritin en sık etkidir. En fazla diz tutulur. Osteomyelitlerde de en sık etkidir.
Pnömoni	Grip sonrası pnömoni (viral hemagglütinini parçalayan proteaz üretimine sekonder) olguları gelişebilir. S.aureus pnömonisi küçük apselerle (pnömatosel) karakterizedir. İv ilaç bağımlılarında ve hemodiyaliz hastalarında pnömoninin en sık etkidir.
Cerrahi alan enfeksiyonu	En sık etkidir.
Menenjit	Penetran yaralanma sonrası gelişen menenjit ve meningomyelose olgularında en sık etkidir.
Besin zehirlenmesi	Mayonez, krema gibi besinlerle bulaşır.
Psödomembranöz enterokolit	
Kawasaki hastalığı	

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 lökositini
- E) Vibrio cholerae toksini

Doğru Cevap:A

ADJUVAN

Kendisi antijenik olmadığı halde birlikte bulunduğu antijenin gücünü artıran yapılardır.

İnaktive aşılar T lenfosit cevabını uyarmak amacıyla bir adjuvanla birlikte uygulanır.

HETEROFİL ANTİJEN

Farklı canlılarda bulunan **aynı yapı** ve nitelikteki epitoplara sahip **antijenlerdir**.

EBV enfeksiyonlarında insanda at ve kobay yapılarına karşı gelişen antikorlar örnektir.

Temel Bilimler 62. soru
Mikrobiyoloji Speetus Notu 1. Fasikül
Sayfa 092

SÜPERANTİJENLER

Hücre içi işleminden geçmeksizin MHC-II'nin beta1 zincirine ve THR'lerin beta zinciri değişken bölgesine bağlanabilen yapılardır.

Süperantijenler;

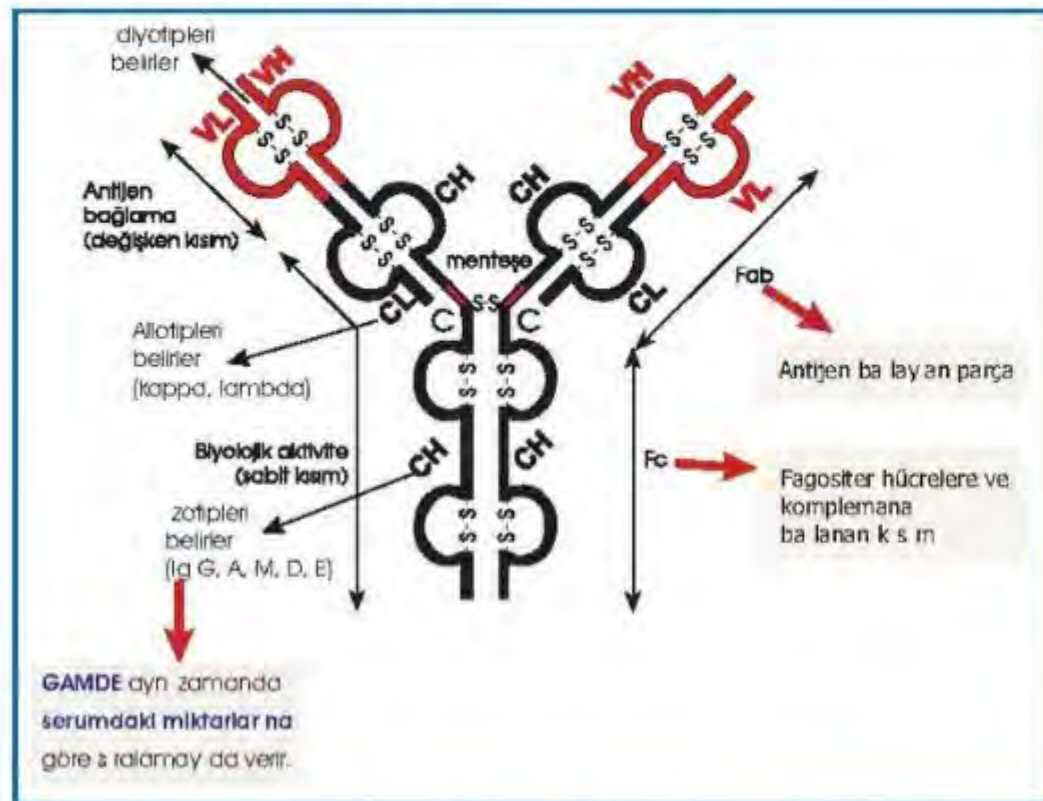
- S. aureus TSST-1 ve enterotoksini
- S. pyogenes pirojenik ekzotoksini
- S. pyogenes pirojenik ekzotoksini
- B. cereus ısıya dirençli enterotoksini
- C. perfringens enterotoksini
- Y. enterocolitica enterotoksini

ANTİKOR

GENEL ÖZELLİKLER

Antijenlere karşı özgül tepkime veren **glikoprotein yapısında** maddelerdir.

Y harfi şeklinde birbirinin aynı **iki hafif (L)** ve **iki ağır (H)** zincirden oluşan bir yapıdır.



İmmün Globulinin Sabit ve Değişken Bölgeleri

İzotipleri belirleyen **H (ağır) zincirdir**.

IgG, IgD ve IgE mutlaka **monomerdır** (tekli).

IgA serumda **monomer** ve salgıda **dimer** (ikili).

IgM ise **monomer, pentamer** (beşli) ve hegzamer (altılı) olarak bulunabilir.

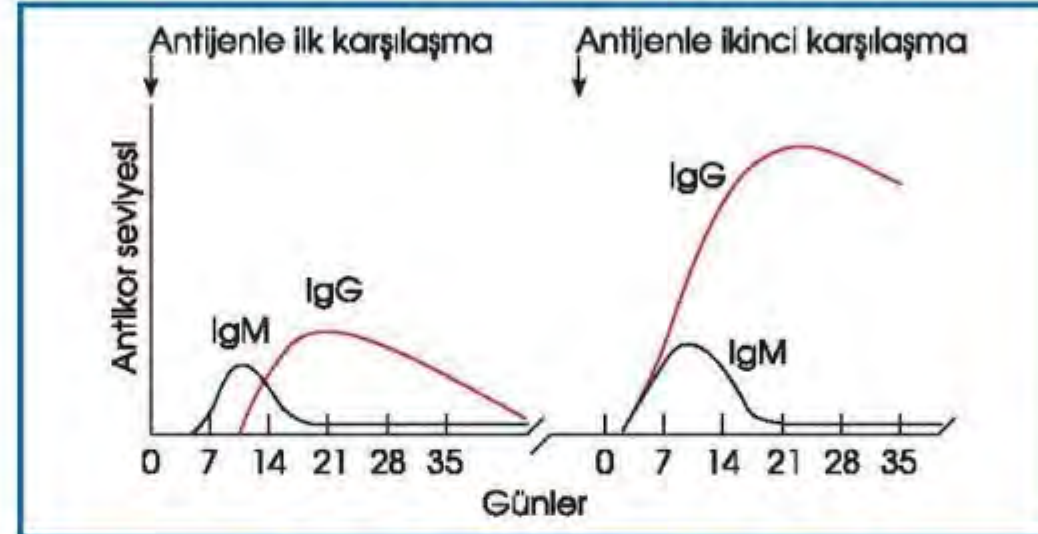
Dimer ve **pentamer** olan immün globülinlerde Y şeklindeki moleküller birbirlerine **J zinciri** ile bağlanırlar.

Antikorların Fonksiyonları

- **Kompleman aktivasyonu:**
 - **IgM>IgG3>IgG1>IgG2:** Klasik yol
 - **IgA:** Alternatif yol
- **Nötralizasyon:** IgM, IgG1 ve IgG3
- **Opsonizasyon:**
 - Opsonin etkinliği: IgG
 - IgM ve IgA ile opsonizasyon: C3b aracılığıyla
- **Antijen reseptörü:** mlgM, mlgD (BCR)
- **Tip I hipersensitivite ve helmintlerin öldürülmesi:** IgE

IgG:

Opsonik antikordur. **İkincil yanıtta** oluşan asıl antikordur.



Primer ve sekonder immün yanıt

Toksin nötralizasyonunda **en önemli** rolü oynar.

Plasentayı aşan (plasentada IgG için **FcRn** reseptörleri bulunur) **tek antikordur**.

İmmünglobülin G2 sentezi iki yaşa kadar yetersizdir. Bu dönemde **bakteriyel kapsül aşılarının** (konjuge) yapılması gereklidir.

IgA:

Bazı bakteriler **IgA proteazları** ile bu antikora karşı önemli ölçüde **direnç** geliştirebilirler.

IgA proteaz üreten bakteriler:

- Gonokok
 - Pnömonokok
 - Meningokok
 - H. influenzae
- 3 silahşörler + Gonokok

Salgısal form (sIgA): MALT'taki plazma hücrelerince yapılır.

IgM:

Birincil antikor yanıtında rol oynar.

Akut enfeksiyonların teşhisinde kullanılır.

B hücreleri **T hücre cevabı** olmaksızın **IgM** sentezleyebilirler.

Pentamer yapıda olduğundan **aglutinasyon, kompleman fiksasyonu** gibi serolojik testlerde **en etkin** antikordur.

IgD:

Antikor işlevi yoktur.

B lenfosit yüzeyinde **reseptör** olarak bulunur.

IgE:

Anafilaktik olaylar ve **helmint enfeksiyonlarında** rol oynar.

Eozinofillerde yer alan reseptörlere bağlanarak **ADCC**'de rol oynar.

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 geliyor. Hastanın kraniyal manyetik rezonans incelemesinde sağ hemisferde apse olduğu görülüyor. Beyin apsesinden alınan örneğin Gram boyalı mikroskopik 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 mikroskopik 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 en uygundur?

- A) Penisilin G
- B) Trimetoprim-sulfametoksazol
- C) Amfoterisin B
- D) Fusidik asit
- E) Siprofloksasin

Doğru Cevap:B

SpeeTUS Notu

SpeeTUS Notu

- AIDS olgularında ve **immünsüprese** hastalarda tüberküloz benzeri **kavite** ve **hemoptizi** ile seyreden **pnömoni** yapar.
- Besiyerinde **somon** rengi koloniler oluşturur.
- Tedavide **kinolon**, **rifampisin** ve **azitromisin** verilir.

ERYSIPELOTHRIX RHUSIOPATHIAE

- Gram pozitif, **mikroaerofil**, hareketsiz ve **H₂S pozitif** (H₂S pozitif diğer gram pozitif bakteri **Corynebacterium pseudotuberculosis**'tir.)
- **Balıkçı** ve **kasaplara** deriden bulaşır.

Temel Bilimler 64. soru
Mikrobiyoloji Speetus Notu 1. Fasikül
Sayfa 023

NOCARDIA

- **Dallanan, filamentöz (ipliksi), aerop**, gram pozitif çomaklardır.
- **Mikolik asit** içerirler. Kısmen **aside dirençli** boyanırlar.
- **Kord faktör**, fagozom lizozom birleşmesini etkileyerek, hücre içi ölümü engeller.
- **N. asteroides** özellikle **toprakten 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.
- **N. brasiliensis** miçetoma (**madura ayağı**) yapar. Mantarlarla meydana gelen miçetomaya **eumicetoma**, bakterilerle meydana gelen miçetomaya ise **aktinomiçetoma** denir. Miçetomanın **en sık** etkenidir.
- Tedavide ağır enfeksiyonlarda **karbapenem + ko-trimoksazol**, miçetomada ise **ko-trimoksazol** kullanılır.

Kotrimoksazol tedavisi

- Nocardia
- Pneumocystis jirovecii
- Toxoplasma gondii (+profilakside)
- Stenotrophomonas maltophilia
- Cystoisospora ve Cyclospora
- Burkholderia cepacia

Gram pozitif dallanan filamentöz (ipliksi) basiller

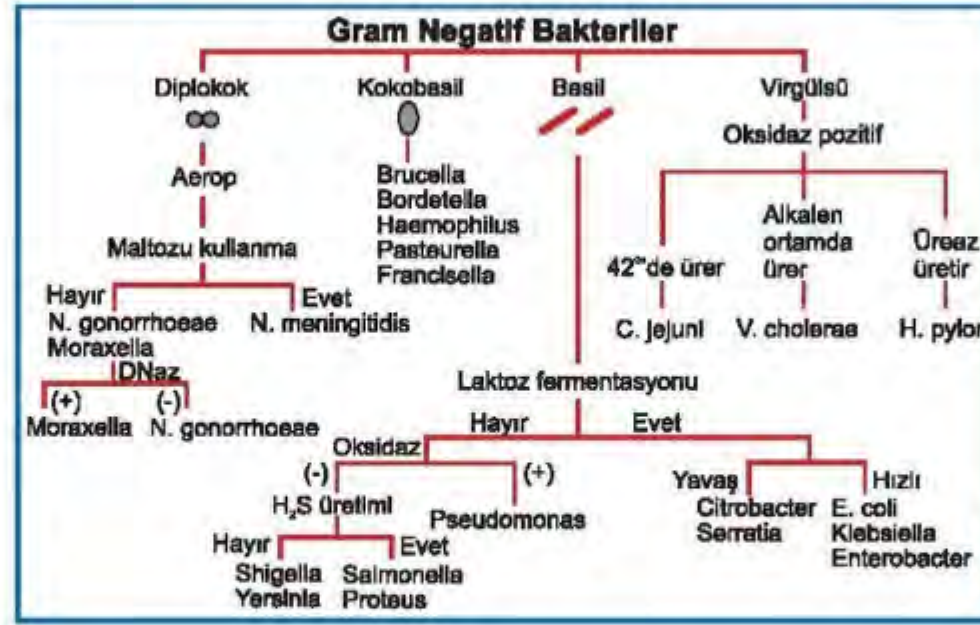
Nocardia	Actinomyces
• Aerop	• Anaerop
• EZN pozitif	• EZN negatif
• Çevresel bakteri	• Flora bakterisi
• Eksojen	• Endojen
• İmmünsüpresif konak	• İmmünkompetan konak
• Fırsatçı patojen	• Primer patojen
• Akciğer ve beyinde abse	• Servikofasyal tutulum
• Kotrimoksazol	• Penisilin
• Karbapenem	

TROPHYMA WHIPPLEI

- **Gram pozitif, PAS** (periyodik asit-Schiff) pozitif basil.
- **Whipple** hastalığı etkenidir.
Artraljilerle başlar, karın ağrısı, aralıklı **ishal**, kilo kaybı, LAP, **ateş** ve deride **pigmentasyon artışı** vardır.
- **Merkezi sinir sistemi** tutulumu ve **endokardit** yapabilir.

- **İnce bağırsaklardan** yapılan biyopside **lamina propria'da** **infiltrat** olmuş **makrofajlardaki inklüzyonlar PAS pozitif** boyanma özelliği gösterir.
- İn vitro **kültürde** üretilmesi **zordur**.
- Moleküler tanı yöntemleri (**PCR**) ile tanı doğrulanır.
- Tedavide parenteral **penisilin** veya **seftriksion** ile 2 haftalık tedaviyi takiben bir yıl **trimetoprim-sulfametoksazol** kullanılır.

GRAM NEGATİF DİPLOKOKLAR



Gram negatif diplokoklar

- Katalaz ve oksidaz pozitif, fermentatif: **Neisseria** türleri
- Katalaz ve oksidaz pozitif, non-fermentatif, DNaz (+): **Moraxella** türleri

Gonokok - Meningokok ayrımı

	Gonokok	Meningokok
Kapsül	Yok	Var
Maltozu kullanımı	Yok	Var
Penisilnaz	Üretir	Üretmez
PBP değişimi	Var	Yok
Pilus değişimi	Var	Yok
Normal florada bulunma	Yok	Var
CO ₂ ihtiyacı	Var	Yok
Kanlı agarda üreme	Yok	Var

NEISSERIA CİNSİ

- **Gram negatif diplokoktur. Oksidaz pozitif**dir.
- **Gonokok** sadece **glukoza**, **meningokok** ise hem **maltozu** hem de **glukoza** oksitleyerek asit üretir.
- **Gonokokların** üretilmesi daha zordur, **kanlı agarda üremez**, çikolata agarda üreyebilir, **meningokok** ise hem **kanlı** hem de **çikolata** agarda üreyebilir.
- **Gonokokun** üretilmesi için **CO₂** içeren ortam gerekir (kapnofil). **Meningokoklar** ise **CO₂** içeren ortamda daha iyi üremekle birlikte, **şart değildir**.
- Hem gonokokların hem de meningokokların **tek doğal konağı insan**dır.
- Endotoksinleri lipooligosakkarit (**LOS**) yapısındadır.
- **IgA proteaz** IgA'yı menteşe bölgesinden kırar.
- Her ikisinde de bulunan **tip IV pilus** epitele tutunmadan sorumludur.
- Penisilin direnci (**%50**) gonokoklarda vardır, meningokoklarda çok nadirdir.

İLGİLİ NOTLAR

Nocardia vakasını çözmek istiyorsanız sarı ile boldlu ifadeleri bilmelisiniz... Biz de sizin işinizi kolaylaştırıyoruz.

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

SpeeTUS Notu

SpeeTUS Notu

İLGİLİ NOTLAR

IgG₄ İLE İLİŞKİLİ HASTALIK

Patogenez:

- ✓ IgG₄ üreten plazma hücreleri → kronik inflamasyon → fibrozis
- ✓ Orta-ileri yaş erkeklerde daha sık
- ✓ Birliktelikleri: Mikulicz sendromu, Riedel tiroiditi, idiopatik retroperitoneal fibrozis, otoimmün pankreatit tip 1, pseudotümör orbita, primer sklerozan kolanjit.

PRİMER İMMÜN YETMEZLİK SENDROMLARI

LENFOSİT MATÜRASYONUNDA DEFEKT OLAN İMMÜN YETMEZLİKLER

Ağır Kombine İmmün Yetmezlik (SCID)

- Otozomal resesif veya X'e bağlı
- T ve B hücre fonksiyonlarında defekt → **kombine**
- Vakaların yaklaşık yarısı X'e bağlı geçer. Patogenez: IL-7 reseptöründeki defekt. IL-7 → kemik iliğindeki immatür T ve B hücrelerin uyarılması ve yaşaması için gereklidir (kombine).
- Otozomal resesif formda patogenez: Adenozin deaminaz (ADA) enzimi yoktur.

Bruton'un X'e Bağlı Agamaglobulinemisi

- Klinik: 8-9 aylık erkek çocuklarda tekrarlayan bakteriyel enfeksiyonlar (ilk 6 ay anne sütü koruyucudur).
- Patogenez: kemik iliğinde pre B → B oluşmıyor, BTK geni bozuk.
- Lenf nodu ve dalakta germinal merkezler yoktur (B yok) ve plazma hücresi görülmez (lenfoid hipoplazi).
- Serumda tüm Ig sınıfları yoktur; fakat hücresel (T hücreleri) immün fonksiyon normaldir, birçok viral ve fungal enfeksiyona dirençlidir. (Bruton → B hücre bozukluğu).
- Canlı aşı kontraendikedir (örneğin poliovirüs aşısı,

Temel Bilimler 66. soru
Patoloji Speetus Notu 1. Fasikül
Sayfa 013

- DiGeorge sendromu: 3. ve 4. farengeal cepler defektif → Timik hipoplazi → T hücre yetmezliği, paratiroid hipoplazisi → hipokalsemi
- Velokardiyofasiyal sendrom: Konjenital kalp ve damar anomalileri, fasiyal dismorfizm
- 22q11.2 delesyon sendromlu hastalarda şizofreni ve bipolar bozukluk gibi psikotik hastalıkların sıklığı artar.

LENFOSİT AKTİVASYON VE FONKSİYONUNDA DEFEKT OLAN İMMÜN YETMEZLİKLER

Yaygın Değişken İmmün Yetmezlik (CVID)

- Patogenez: B hücre → plazma hücresi farklılaşması yok, plazma hücresi yok → hipogammaglobulinemi

- Lenfoid folliküller hiperplazik (B hücre sayısı normal veya artmıştır)
- Klinik: Bruton ile benzer; ancak bulgular 20-30'lu yaşlarda başlar. Cinsiyet ayrımı yoktur (Bruton→8-9 aylık erkek çocuklarda)
- IgA eksikliği ile birlikteliği sıkır.

İzole IgA Yetersizliği

- En sık görülen primer immün yetmezlik
- Klinik: Tekrarlayan sinopulmoner enfeksiyonlar ve Giardia enfeksiyonuna bağlı diyare (IgA→mukozal-sekretuar zeminlerde bulunur).
- Kan transfüzyonundan sonra anafilaksiye girerler (kan transfüzyonu ile verilen IgA yabancı antijen gibi davranır).

Hiper IgM Sendromu

- Patogenez:
 - ✓ X'e bağlı (%70)→ CD40 ligandı (CD154) kodlayan gende mutasyon (+) vardır.
 - ✓ OR→ CD40 (B lenfosit üstünde, ligandı ise T üzerinde) ya da aktivasyon-uyarılmış citidin deaminaz (AID) enzimi defektiftir.
 - ✓ Sonuçta CD40-CD40 ligand etkileşimi bozuk, B hücre → plazma hücresi dönüşümü olmaz, IgG, A, E azalır, IgM ve IgD yapımı ise artar.



Hiper IgE (Job) Sendromunda Th17 mutasyonu sonucu soğuk abseler vardır. (Nötrofil kemotaksisi IL-8 ve IL-17 idi.)

X'e Bağlı Lenfoproliferatif Sendrom (Duncan Hastalığı)

- Patogenez: Lenfosit Aktive edici Sinyal Molekülü (SLAM) defektif
- SLAM defekti T ve NK hücrelerinin aktivasyonunu azaltır ve viral enfeksiyonlara eğilim artar.
- EBV immün sistem tarafından yok edilemez→ fulminan enfeksiyöz mononükleoz ve B hücreli lenfoma

SİSTEMİK HASTALIKLARLA BİRLİKTELİĞİ OLAN İMMÜN YETMEZLİKLER

Wiskott-Aldrich Sendromu

- X'e bağlı resesif
- Klinik triadı: Trombositopeni, egzama ve rekürren enfeksiyonlar
- Wiskott-Aldrich Sendrom Proteinini (WASP) kodlayan gende mutasyon (+)
- Lenfoma gelişiminde predispozan

Ataksi-Telenjektazi

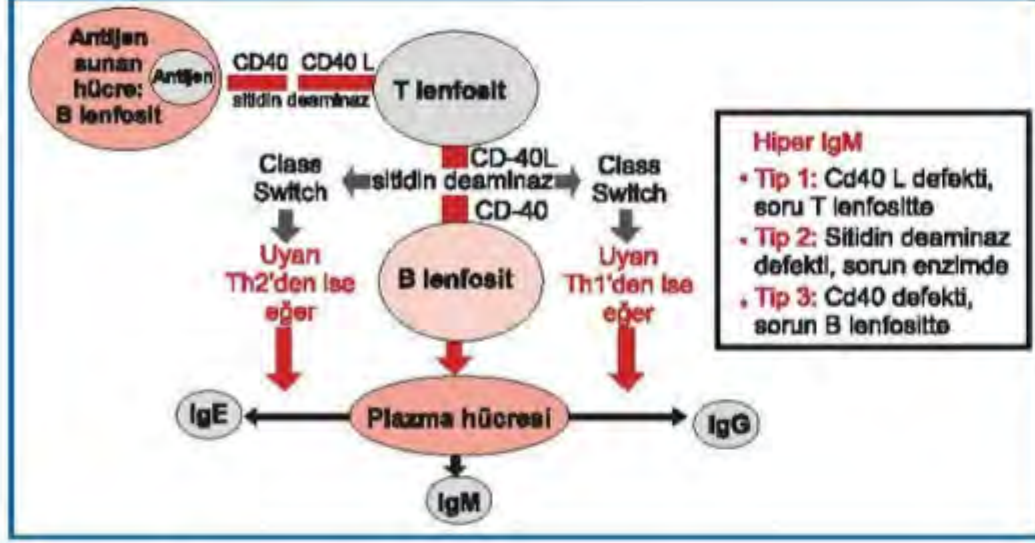
- OR
- Patogenez: DNA onarım bozukluğu
- T hücre+B hücre yetmezliği
- Klinik: ataksi, telenjektazi, nörolojik defisit, tümör gelişimi ve immün yetmezlik

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



Hiper IgM sendromu tip 1:

- X'e bağlı geçer, erkeklerde siktir.
- CD40-Ligand (CD154) defekti
- Tonsiller hipoplaziktir, palpabl lenf nodu yoktur, splenomegali görülmez.
- IgM normal veya hafif yüksek, diğer Ig'ler düşüktür.
- Nötropeni sık eşlik eder.
 - ✓ P.carinii ↑
 - ✓ V.Vulgaris ↑
 - ✓ C.parvum ↑
- Tedavide IVIG, KİT, G-CSF

Hiper IgM sendromu tip 2:

- Sitidin deaminaz (AICDA) defekti
- IgM çok yüksek, diğerleri düşük
- Tonsiller normal veya hiperplaziktir, bazı hastalarda splenomegali görülebilir

DUNCAN SENDROMU

(X'e bağlı lenfoproliferatif hastalık):

- X'e bağlı geçer, SH2D1A veya SAP kusuru
- EBV infeksiyonu geçirene kadar asemptomatikler
- EBNA'ya karşı antikor üretemezler
- EBV ile enfekte olduklarında 3 major klinik:
 1. Fulminan / fatal infeksiyöz mononükleoz
 2. B hücreli lenfoma
 3. Kazanılmış hipogamaglobulinemi
- Tedavide IVIG ve KİT

HÜCRESEL ve KOMBİNE İMMÜN YETMEZLİKLER

- T lenfosit defektleridir.

Örnekler:

- DiGeorge sendromu
- Wiscott-Aldrich sendromu
- Ataksi telenjektazi
- Prün nükleozid fosforilaz eksikliği
- MHC I/II eksikliği
- SCID (Ağır kombine immün yetmezlik)

Ortak klinik bulgular:

- **Doğar doğmaz** başlayan virüs, hücre içi bakteri, mukokütanoz mantar ve protozoon enfeksiyonları
- **Persistan oral monoliyazis**
- **Kronik ishal ve büyüme gelişme geriliği**
- **Akraba evliliği** öyküsü
- **Ex kardeş** öyküsü
- Genelde **küçük yaşlarda ex** olurlar

Ortak tanı yöntemleri:

- **Lenfosit sayısı** (Hemen hemen hepsinde **lenfopeni** olur)
- **PPD deri testi** (**Yanıtız** yani anejiktirler)
- **Candida deri testi** (**Yanıtız**dırlar)
- **Timus grafisi** (Genelde timusları **yoktur** veya **hipoplaziktir**)
- **Akım sitometrisi** (**CD3, CD4 ve CD8 düşüktür**)

Ortak tedavi seçenekleri:

- **KİT** genelde küratiftir

Ortak izlem notları:

- **Otoimmün hastalık** ve **malignite** (lenforetiküler) sıklığı artmıştır.
- **Tüm Canlı aşılar kontrendikedir.**
- **Kan ürünleri ısıtılarak verilir (GVHD riski!!!).**

İstisnalar!!!

- **Omen sendromunda** (Bir SCID alt tipidir) lenfopeni değil

Temel Bilimler 66. soru

Pediatric Speetis Notu 1. Fasikül
Sayfa 131

DIGEORGE SENDROMU

- **22q11 delesyonu** vardır
- **Tipik triadı:**
 - ✓ Timus yokluğu bağı **hücrel immün yetmezlik**
 - ✓ Hipoparatiroidiye ve **hipokalsemiye** bağlı yenidoğan döneminde konvülsiyon
 - ✓ **Konotrunkal kalp anomalileri** (**En sık trunkus arteriozus**)
- **Diğer klinik bulgular:**
 - ✓ **Malforme yüz** (Düşük kulak, tübüler burun, balık ağız, hipertelorizm)
 - ✓ **Mikrosefali**
 - ✓ **Mental retardasyon**
 - ✓ **Renal anomaliler**
 - ✓ **Göz anomalileri**
 - ✓ **GİS anomalileri** (Özefagus atrezisi, bifid uvula)

TİPİK VAKA

Doğar doğmaz başlayan tekrarlayan enfeksiyon
(Özellikle dirençli oral candidiyazis)

+

Konjenital kalp hastalığı

+

Hipokalsemik konvülsiyon

↓

DiGeorge Sendromu

Tartışmasız netlikte,
nokta atışı bir referans

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

SpeeTUS Notu

SpeeTUS Notu

İLGİLİ NOTLAR

Araşidonik Asit (AA) Metabolitleri

- Hücre **membranındaki** fosfolipidlerden fosfolipaz A2 aracılığıyla oluşurlar → **membran = lipid kaynaklı mediyatörler**.
- **Siklooksijenaz yolağı**
 - ✓ **PGD2, PGE2**: VD, permeabilite artışı
 - ✓ **PGE2**: Ateş, hiperaleji
 - ✓ **PGI2** (prostasiklin): sağlam endotelden salınır, pıhtı istemez → **VD, platelet agregasyonunun inhibisyonu**
 - ✓ **TXA2** (tromboksan A2): trombositlerde bulunur, hemostaz sağlar → **VK, platelet agregasyonunun aktivasyonu**
 - ✓ **PGD2**: Mast hücrelerindeki ana prostoglandin
- **Lipooksijenaz yolağı**
 - ✓ **LTB4**: Kemotaksi
 - ✓ **5-HETE**: Kemotaksi
 - ✓ **LTC4-D4-E4 (SRS-A)**: VK (damar düz kas konstriksiyonu), permeabilite artışı (endotel kontraksiyonu), BK → **her şeyi kasarlar!**
 - ✓ **Lipoksinler (LXA4 ve LXB4)**: Anti-inflamatuvar (Anti-kemotaktik)

Platelet Aktive Edici Faktör (PAF)

- **Trombosit agregasyonu, VK ve BK** yapar.
- Düşük dozlarda VD ve permeabilite artışı yapar.

FLASH
BACK

PAF ve AA metabolitleri hücre membranı = lipid kökenlidirler.

Sitokinler

- Salındığı hücreyi etkilerse **otokrin**, komşu hücreyi etkilerse **parakrin**, uzak hücreyi etkilerse **endokrin** etkilenir.
- Lenfosit kaynaklı sitokin → Lenfokin (T lenfosit kaynaklı)
- **İlk TNF-alfa**, daha sonra IL-1 salınır.
- **TNF-alfa ve IL-1 etkileri**:
 - ✓ Endotel aktivasyonu (yüksek dozda endotelde lizis)
 - ✓ Lökosit aktivasyonu
 - ✓ Endojen pirojen (IL-6 ile beraber)
 - ✓ Sistemik **akut faz reaktanları** → SAAP
 - ✓ **TNF-alfa = kaşektin** → **iştahı baskılar**.
- **IL-2**: T lenfositlerden salınıp, **T lenfosit çoğalmasını** uyarır. NK ve makrofajları aktive eder.
- **IL-3 ve IL-7**: Kemik iliğinde miyeloid ve lenfoid kolonisi stimülasyonu ve diferansiyasyonu. IL-3 tüm serileri, **IL-7** ise **PreT** ve **PreB** lenfositleri uyarır.
- **IL-4 ve IL-5**: T lenfositlerinden salınır. B lenfositlerini aktifler. **IL-4, IgE artışı** yapar.

Temel Bilimler 67. soru
Patoloji Speetus Notu 1. Fasikül
Sayfa 006

- **IL-8: Nötrofil** kemotaksisi
- **IL-10: Anti-inflamatuvar** (yangın söndürücü)

- **IL-12**: Makrofajlardan salınır, CD4 **Th1 lenfositleri** aktive eder (örneğin TBC basili ile karşılaştığında)
- **IFN-gama**: CD4 Th1 lenfositlerden salınır; **makrofaj aktivasyonu, epiteloid histiosit** ve dev hücre oluşumunu sağlar (granülom).
- **IL-17: Nötrofil** (akut inflamasyonda) ve monosit (kronik inflamasyonda) kemotaksisi

Temel Bilimler 67. soru
Patoloji Speetus Notu 1. Fasikül
Sayfa 006

Anti-inflamatuvar sitokinler

- ✓ IL-4
- ✓ IL-10
- ✓ IL-13
- ✓ TGF-β
- ✓ Lipoksinler
- ✓ Balık yağı

Serbest Oksijen Radikalleri

- Nötrofil ve makrofajlardan salınır.
- **NADPH oksidaz** yolu ile sentezlenir.

Nitrik Oksit (NO)

- **eNOS**: sağlam endotelden salınır, pıhtı ve inflamasyon istemez → **VD** yapar. **Platelet agregasyonunu**, mast hücre reaksiyonlarını, lökosit kemotaksisini **engeller** (anti-inflamatuvar).
- **iNOS**: inflamatuvar (makrofajlarda mikrobisidal etki)
- **NO hem inflamatuvar hem de anti-inflamatuvar**dır.

Nöropeptidler

- **Substans P** → **ağrı iletimi** ve vasküler geçirgenlik artışı (histamin deşarjı)

FLASH
BACK

Ağrı ile ilişkili mediyatörler

- ✓ Bradikinin (ağrı yapar, VD, BK)
- ✓ Substans P (ağrı yapar)
- ✓ PGE2 (hiperaljezik, ateş)

PLAZMA PROTEİN KÖKENLİ MEDİYATÖRLER

- **Koagülasyon**
- **Kinin**
- **Kompleman**
- Karaciğer tarafından sentezlenen **Hageman faktör (FXII)** ile başlar.

Aktive Hageman faktörü 4 sistemi tetikler:

- ✓ Pıhtılaşma sistemi
- ✓ Kinin sistemi (bradikinin) → permeabilite artışı
- ✓ Fibrinolitik sistem (plazmin)
- ✓ Kompleman sistemi

Kompleman Sistemi

- **Klasik yol**: **C1'in** antijen-antikor kompleksi ile tetiklenmesi ile başlar (**IgG- IgM**).
- **Alternatif yol**: **C3** ile başlar. **Bakteriyel polisakkaritler** ve **IgA** bunu başlatır. **Faktör B, faktör D ve properdin** bu yolda görevlidir.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 67

67. Aşağıdaki inflamasyon mediatörlerinden hangisinin inflamasyonu azaltıcı etkisi yoktur?

- A) IL-8
- B) IL-10
- C) TGF-beta
- D) Lipoksin
- E) Resolvin

Doğru Cevap:A

IL8; antiinflamatuvar değil, inflamatuvar özelliğindedir.

FLASH
BACK

- ✓ HMGB-1'in TLR4'e bağlanması, hastalık hali, kırılgılık, iştahsızlık oluşturur.
- ✓ Sepsisli insanlarda yüksek HMGB1 konsantrasyonu mortalite artışı ile ilişkilidir.

FLASH
BACK

- ✓ IL-1, TNF'den farklı olarak **artmış trombosit düzeyleri** ile ilişkilidir.
- ✓ TNF, IL-1'den farklı olarak,
 - Hipozinkemi
 - Akciğer ödemi
 - Karaciğer hasarı

- IL-1'in yarı ömrü yaklaşık olarak 6 dakikadır.
- IL-1 etkileri: Ön hipotalamusta lokal PG aktivitesini uyarır; yaralanmadaki klasik febril cevapta rol alır; hipotalamustaki doyum merkezini etkileyerek anoreksi yapar; iskelet kasında proteolize neden olur. Hipofizden endorfinleri salgılatarak ve merkezi opioid reseptörlerin sayısını artırarak ağrı algısını azaltır. Hipotalamus ve hipofiz üzerindeki etkiler ile ACTH ve glukokortikoid salgısını uyarır (TNF gibi).

İNERLÖKİN-2

- T ve B lenfosit proliferasyonunu uyarır; T lenfositlerden sitokin salınmasını uyarır; immünglobülin yapımını uyarır; bağırsak bariyer bütünlüğünü korur.
- IL-2 reseptör blokajı immünsüpresyon ile sonuçlanır; bu etki organ transplantasyonunda kullanılır.

Temel Bilimler 67. soru

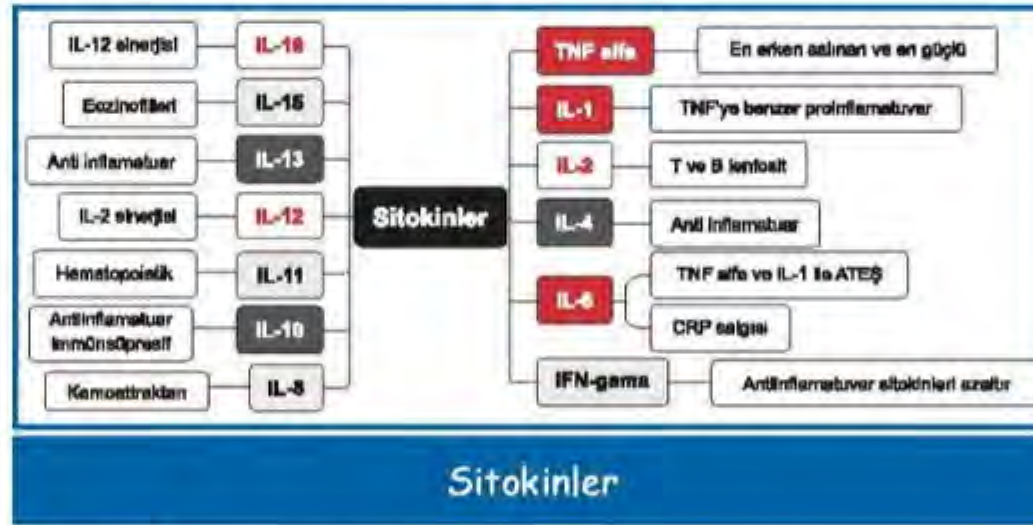
Genel Cerrahi Speetüs Notu 1. Fasikül Sayfa 011

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 • TGFB

IL : İnterlökin
PAF : Trombosit aktive edici faktör IL-1ra : İnterlökin reseptör antagonisti
TNFR : Tümör nekrotizan faktör reseptör IFN-γ : İnterferon gamma
PGE2 : Prostaglandin E2
TGFB : Transforming growth faktör beta

- IL-6 düzeyleri yaralanmanın şiddeti ile doğru orantılıdır. Yüksek plazma IL-6 düzeyleri intraabdominal sepsiste mortalite ile ilişkilidir.
- En güçlü proinflamatuvar sitokinlerden biri olmakla birlikte, aynı zamanda antiinflamatuvar etkileri de vardır.



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, enfeksiyon (bakteriyel endotoksin)
- Ateş, makrofaj yapımı, IL-6/8 ve nitrik oksit salınmasına yol açar, şok ve katabolizmayı uyarır. Bunların da katkısı ile vasküler instabilite (vazodilatasyon ve geçirgenliğin artması) ve miyokard depresyonu yapar. Adezyon molekülleri, PGE2, glukokortikoidler ve eikosanoidlerin ekspresyonunu uyarır.

İNERLÖKİN-1

- IL1α ve IL1 β olmak üzere iki, formu vardır. TNF benzeri etkileri vardır. Proinflamatuvarıdır.
- IL-1 alfa DAMP olarak fonksiyon görür, aktif halde sağlıklı hücrelerde yapılır ve depolanır. İnflamatuvar medyatörlerin sentezini uyarır.
- IL 1 beta'nın TNF'ye benzer proinflamatuvar etkileri vardır. IL-1 beta ve TNF-alfa (yüksek dozlarda) birbirlerinden bağımsız olarak hemodinamik yetersizlik oluştururlar. TNF-alfa ve IL-1'in sinerjistik etkileri vardır.

FLASH
BACK

- ✓ Hem TNF alfa hem de IL-6 salgıyan hücre **makrofajdır**.

YARALANMA SONUCU GELİŞEN HORMONAL DEĞİŞİKLİKLER

Vücutta hücre harabiyeti ile oluşan değişiklikler

- ✓ Negatif nitrojen dengesi
- ✓ Glukoneogenez
- ✓ Protein sentezinde azalma
- ✓ İntrasellüler elektrolit kaybı
- ✓ Kreatin ekskresyonu

Travmada hormonlar

- ✓ **Bifazik hormonlar** → İnsülin ve glukagon
- ✓ **Azalan hormonlar** → T3 ve T4
- ✓ **Artan hormonlar** → Katekolaminler, kortizol, GH, ADH, RAA, prolaktin

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

IL-13:

Lanetli sayı=**Astım** etiyojisi

IL-14:

Memory B lenfosit gelişiminde etkilidir.

IL-17:

Th17'den salınır. **Nötrofil migrasyonu**, otoimmünite ve hücre aracılı doku hasarı

TGF-BETA (Barış) (dönüşüm yaptırıcı büyüme faktörü):

Antisitokin etkisi gösterir ve kollajen sentezini uyarak **yara** iyileşmesini hızlandırır (fibrozis).

Th ana hücrenin düzenleyici T lenfositlere (Treg) dönüşmesini sağlar.

interferonlar

- **Alfa ve beta interferon (tip 1 interferon):**
 - **Antiviral proteinlerin** yapımını artırır.
 - **NK hücreleri** aktive eder.
 - **Ateş, halsizlik, miyalji** gibi tablolara neden olabilirler (**Flu-like sendrom**).
- **Gamma interferon (tip 2 interferon):**
 - **Makrofaj aktivasyon faktörüdür.**
 - Fagositozu ve NK öldürücülüğünü artırır.
 - Antijen sunumunu güçlendirir.
 - Granülomatöz inflamasyonda en etkindir.
 - Th2 lenfositlerde inhibisyona neden olur.

Tümör Nekroz Faktörü (TNF-alfa, kaşektin):

- **En erken** salınan proinflatuvar sitokindir.
- **Sepsis, septik şoktaki ilk** sitokindir.
- **Fas (CD95)** ile birleşerek **apoptoz** yapar.
- Lipoprotein lipazı inhibe ederek kaşeksiye neden olur. (**kaşektin**).
- İL-1 sentezini artırır.

Nitrik Oksit (NO):

Temel Bilimler 67. soru
Mikrobiyoloji Speetus Notu 1. Fasikül
Sayfa 088

Proinflamatuar ve Anti-inflamatuar sitokinler

Proinflatuvar	Antiinflatuvar
• Tumor nekroz faktörü • IL-1, 6, 8, 12 ve IFN-gamma	• IL-4, 10, 13 • TGF-β

Hücreler ve salgıladıkları sitokinler

Makrofaj	Th1	Th2	B lenfosit
- IL-1, 6, 8, 12, 15, 18, 21 - TNF-alfa - NO - IFN alfa/beta	- IL-2 ve 3 - TNF-alfa - TNF-beta - IFN-gamma	- IL-3, 4, 5, 6, 9, 10, 13, 14 - TGF-beta	IL-1 ve 6

BAĞIŞIK YANIT HÜCRELERİNİN OLGUNLAŞMA SÜRECİ

KÖK HÜCRE GELİŞİMİ

- Gestasyonun ilk haftalarında **sarı kesede**
- 3. - 7. aylar arası üretim **KC ve dalakta**
- Daha sonra **kemik iliğinde** gerçekleşir.

Kök Hücre Gelişimi (BaTaN-TEL)

Lenfoid seri	Miyeloid seri
- B lenfosit - T lenfosit - NK (doğal katil)	- Trombosit - Eritrosit - Lökositler

LÖKOSİTLER								
Lenfositler			Fagositler		Yardımcı hücreler			
B lenfositler		T lenfositler	Natural Killer Hücreler	Monosit/ Makrofaj	Nötrofil	Eozinofil	Bazofil	Mast hücresi
								
Kazanılmış bağışıklıktan primer sorumlu hücreler				Doğal bağışıklıktan primer sorumlu hücreler				

İmmün cevaptan sorumlu majör hücre tipleri

PLURIPOTENT VE UNIPOTENT KÖK HÜCRELER

Pluripotent kök hücreler

Multipotent kök hücreler (hemositoblastlar)

Unipotent kök hücreler (projenitörler)

Miyeloid ve Lenfoid

B LENFOSİT OLGUNLAŞMA SÜRECİ



IL8; antiinflamatuvar değil, inflamatuvar özelliktedir.

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, belirgin nükleol içeren yuvarlak epitelyal hücreler ve arada çok sayıda lenfositik hücrelerden oluşuyor.

Bu hasta için en olası tanı aşağıdakilerden hangisidir?

- A) Karsinoid tümör
- B) Timoma
- C) Lenfositik lenfoma
- D) Mezotelyoma
- E) Soliter fibröz tümör

Doğru Cevap:B

SpeeTUS Notu

SpeeTUS Notu

- HSMG, peptik ülser, **tromboz, infarkt (en sık kalp, dalak ve böbrek)**, Budd-Chiari sendromu ve kemik ağrıları gözlenebilir.
- %1 oranında **AML**'ye dönüşebilir.

Sistemik Mastositoz

- Mast hücre birikimi neden olur.
- **C-KIT** mutasyonu görülür (en sık burada).
- Histamin, heparin salınımı; Darrier bulgusu, dermografizm
- Triptaz artışı saptanır.

Histiyositozlar

Langerhans Hücreli Histiyositozlar

- Langerhans hücrelerinin maligniteleridir. Hücrelerin sitoplazmasında **tenis raketine** benzeyen **birbeck granülleri** görülür. Ayrıca **langerin** denilen proteinler de içerirler.
- **En sık Ras** mutasyonu, sonra BRAF ve MAPK1 gen mutasyonu saptanır.
- Tümör hücreleri **HLA-DR, S-100** ve **CD1a** ekprese ederler.

Multifokal Multisistem Langerhans Hücreli Histiyositoz (Letterer Siwe Hastalığı)

- **En az** görülen ve **agresif** olan langerhans hücreli histiyositozudur.
- **Sıklıkla 2 yaşın altında** görülür.
- **Seboreik deri döküntüleri**, hepatosplenomegali, litik kemik lezyonları ve pansitopeni ile karakterizedir.

Unifokal ve Multifokal Unisistem Langerhans Hücreli Histiyositoz (Eozinofilik Granülom)

- **En sık** görülen langerhans hücreli histiyositozudur, **en az agresif** formudur. Sıklıkla büyük çocukları ve genç erişkinleri etkiler.
- Langerhans hücreleriyle birlikte eozinofil, lenfosit, plazma hücresi ve nötrofil çoğalmasıyla karakterizedir. Eozinofiller genellikle baskındır. Kemiklerin medüller kavitesinden başlar. Özellikle **kafatası, kosta ve femurda litik lezyonlar** saptanır. Yumuşak doku tutulabilir.
- Kafatasında litik lezyonlar, diabetes insipidus ve egzoftalmus **Hand Schuller-Christian** hastalığı olarak bilinir.

Pulmoner Langerhans Hücreli Histiyositoz

- **Sigara** içen erişkinlerde görülebilir. Sigaranın kesilmesi ile lezyonlar geriler. Reaktif hiperplazi olarak kabul edilir.

Temel Bilimler 68. soru
Patoloji Speetus Notu 1. Fasikül
Sayfa 052

TIMOMA

- Genellikle **yetişkinlerde** saptanır.
- **Timus epitelinden** köken alır. En sık **antero-superior mediastende** yerleşir. Benign **immatür T lenfosit (non-neoplastik)** içerebilirler.
- **Malignite kriteri kapsül invazyonudur.**
- Malignleşirse **en sık skuamöz hücreli kansere** dönüşür.
- Uzak metastazı **en sık akciğere** olur.
- **Myastenia gravise (en sık timik hiperplazi)** ve **paraneoplastik anemiye** eşlik edebilir.

DALAK

- **Gamna-Gandy nodülleri** portal hipertansiyon gibi splenomegali durumlarında görülür. Hemosiderin ve kalsiyumdan oluşan fibröz dokudur. Makroskopide sarı-kahverengi renkli olarak görülür.

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 **anjiosarkomdur.**
- **Littoral hücreli anjiyom:** Sadece dalakta görülür. Özelleşmiş endotel hücrelerden köken alır.

FLASH
BACK

Splenomegali (Hipersplenizm varsa pansitopeni)

- ✓ KML
- ✓ Myelofibrozis
- ✓ Hairy cell lösemi
- ✓ Polistemia vera
- ✓ Gaucher
- ✓ Lenfoma
- ✓ Malarya
- ✓ Enfeksiyöz mononükleoz
- ✓ Hemolitik anemiler
- ✓ Siroz (Portal HT'ye sekonder)

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 incelleme saptanıyor. Histopatolojik incelemede miyokard dokusunun yağ dokusu ile yer değiştirdiği tespit ediliyor. Buna göre en olası tanı aşağıdakilerden hangisidir?

- A) Aritmojenik sağ ventrikül kardiyomiyopati
- B) Hipertrofik kardiyomiyopati
- C) Endomiyokardiyal fibrozis
- D) Loeffler endomiyokarditi
- E) Hemokromatozis

Doğru Cevap:A

SpeeTUS Notu

SpeeTUS Notu

İLGİLİ NOTLAR

BİKÜSPİD AORT KAPAK DEFORMİTESİ

- En sık görülen konjenital kapak hastalığıdır.

NOTCH gen mutasyonu;

- ✓ Biküspid aorta
- ✓ Fallot tetralojisi

MİTRAL KAPAK PROLAPSUSU

- Sıklıkla genç kadınlarda, **edinsel**
- **Mitral yetmezliğin** sık nedenidir.
- Kapaklarda gevşek mukopolisakkarid matriks birikir→**miksomatöz dejenerasyon**
- **Marfan** gibi bağ doku hastalıklarında ya da **otozomal dominant polikistik böbrek hastalığında** görülebilir.



- ✓ Mitral stenoz en sık nedeni: ARA
- ✓ En sık edinsel kalp kapak hastalığı: MVP
- ✓ Mitral yetmezlik en sık nedeni: MVP

ENFEKTİF ENDOKARDİT

Enfektif Endokardit

Akut	Subakut
Gürültülü, yıkıcı	Daha az kapak harabiyeti
Yüksek virülanslı organizmalar (Staf.aureus)	Daha düşük virülanslı organizmalar (Strep.viridans)
Normal kapak	Daha önceden hasarlı kapak
Daha kötü prognozlu	
Ring apseleri var	Ring apseleri yok
İV ilaç kullananlarda sıktır→ genellikle sağ kalp tutulur.	Genellikle sol kalp tutulur

- Subungal hemoraji → **Splinter hemoraji**
- Gözde **Roth** spotları
- Parmak ucunda **ağrılı** → **Osler nodülleri**
- Avuç içi **ağrısız** → **Janeway lekeleri**

NONBAKTERİYEL TROMBOTİK ENDOKARDİT (MARANTİK ENDOKARDİT)

- **Nonbakteriyel**→ lezyonlar sterildir, mikrop içermez.
- Genellikle **normal kapaklarda** bulunur.
- **Trombotik**→ En sık neden maligniteler (müsinöz adenokarsinom) ve hiperkoagülabilité durumlarıdır.
- Aort ve mitral kapak tutulur.

FLASH BACK

Trousseau Sendromu

- ✓ Özellikle müsinöz adenokarsinomların (akciğer ve pankreas) neden olduğu venöz tromboz.

SLE ENDOKARDİTİ (LİBMAN-SACKS ENDOKARDİTİ)

- Lezyonlar→**küçük**, steril, 1-4 mm çaplı vejetasyonlardır (immün kompleks çökmesine bağlı).
- Atriyoventriküler kapakların **her iki yüzlerine**, kordlara ve hatta atriyum veya ventrikül endokardına yerleşebilirler.
- Özellikle triküspit ve mitral kapağı tutar.

MİYOKART HASTALIKLARI

MİYOKARDİTLER

- En sık enfeksiyöz sebep **virüslerdir** (Coxsackie A,B ve diğer enterovirüsler).
- Bakteri → Lyme hastalığı ve difteri
- Protozoon → Trypanoma cruzi ve Toxoplasma
- Helmintler → En sık Trishinozis
- **Hipersensitivite miyokarditi**: Sıklıkla **ilaç reaksiyonlarına** bağlı ortaya çıkar. Miyokardda interstisyel ve perivasküler yerleşimli lenfositler, plazma hücreleri ve **çok sayıda eozinofil** ile karakterizedir. **Miyosit nekrozu** beklenmez.

KARDİYOMİYOPATİLER

Dilate Kardiyomiyopati

- **En sık** görülen kardiyomiyopatidir.
- **Nedenleri**:
 - ✓ En sık nedeni genetikdir.
 - **En sık OD** geçer. **Titin** gen mutasyonu vardır.
 - **X'e bağlı** geçenlerde hücre iskelet proteinlerinden **distrofin** mutasyonu vardır.
- ✓ **Viral** miyokardit
- ✓ Kronik **alkol** alımına bağlı tiamin eksikliği (beriberi)
- ✓ **Gebelik**
- ✓ **Kobalt**
- ✓ **Demir (hemokromatozis)**
- ✓ **Sarkoidoz**
- ✓ Doksorubisin ve daunorubisin gibi kardiyotoksik ilaçlar
- ✓ **Selenyum** (anti-oksidan) eksikliği → **Keshan sendromu**
- Suprafizyolojik stres→ Takotsubo kardiyomiyopatisi (**kırık kalpler sendromu**)
- **Morfoloji**:
 - ✓ Kalp büyümüş, ağırlığı artmıştır
 - ✓ Tüm çemberlerde dilatasyon→ staz→ mural trombüs ve emboliler
- **Klinik**:

Temel Bilimler 69. soru
Patoloji Speetus Notu 1. Fasikül
Sayfa 039

Aritmojenik Sağ Ventriküler Kardiyomiyopati

- Sağ ventrikül yetmezliği ve aritmisi
- **OD**
- Morfolojide miyosit kaybına bağlı olarak **sağ ventrikül yağlı ve fibrotik** görülür.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 69

69. Ani ölüm nedeniyle otopsi yapılan 40 yaşındaki erkek hastada, kalp sağ ventrikül duvarında ileri derecede incelmeye saptanıyor. Histopatolojik incelemede miyokard dokusunun yağ dokusu ile yer değiştirdiği tespit ediliyor.

Buna göre **en olası** tanı aşağıdakilerden hangisidir?

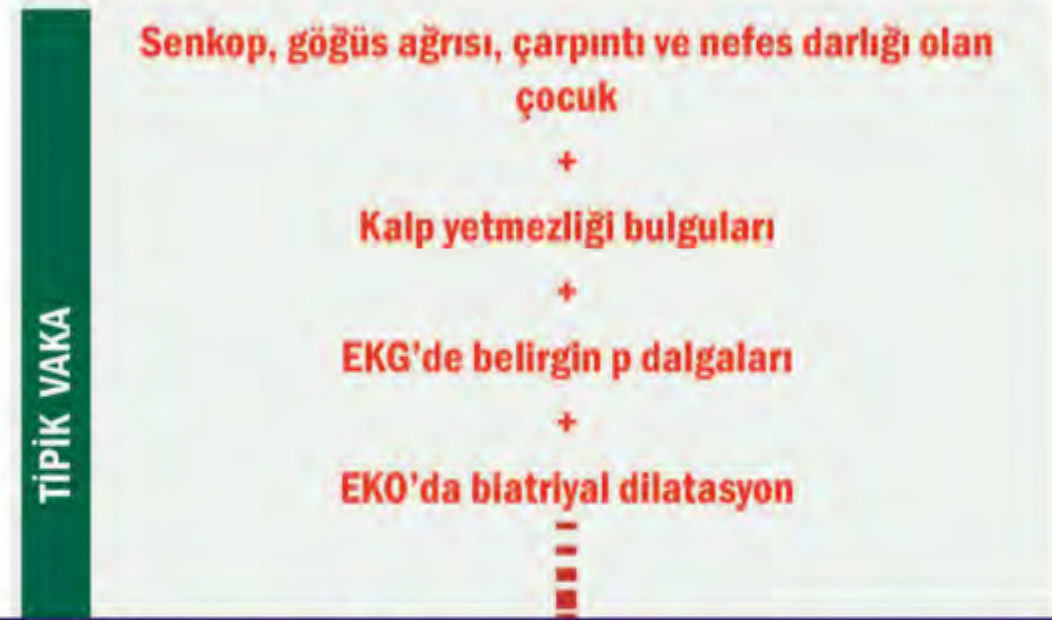
- A) Aritmojenik sağ ventrikül kardiyomiyopati
- B) Hipertrofik kardiyomiyopati
- C) Endomiyokardiyal fibrozis
- D) Loeffler endomiyokarditi
- E) Hemokromatozis

Doğru Cevap:A

Tartışmasız, çok net, nokta atışı bir referans daha!

RESTRIKTİF KMP

- Çocuklarda **son derece nadirdir**.
- Çok sert ve katı ventrikül duvarı nedeni ile **diyastolik disfonksiyon** vardır.
- **Biatrilyal dilatasyon** vardır (Kliniği ve hemodinamisi **konstriktif perikardite benzer**.)
- **İnfiltratif restriktif KMP**; idiyopatik, skleroderma, amiloidoz, sarkoidoz, hemokromatozis, glikojen depo hastalığı, Fabry hastalığı, radyasyon tedavisi veya neoplastik infiltrasyon sonucu oluşabilir.



Temel Bilimler 69. soru
Pediatri Speetüs Notu 1. Fasikül
Sayfa 093

ARİTMOJENİK SAĞ VENTRİKÜL DİSPLAZİSİ

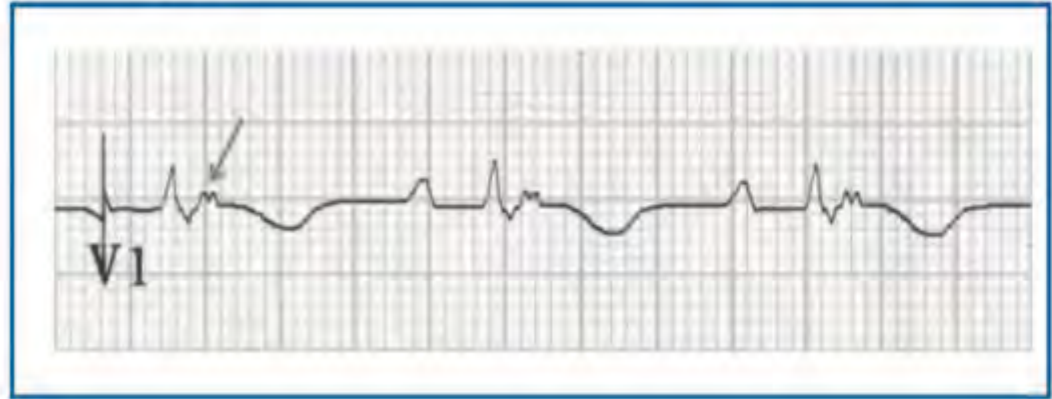
- Sağ ventrikül duvarında **miyokard kaybı**, yağlı dejenerasyon ve fibrozis
- OD ve OR geçen iki tipi vardır

Klinik bulgular

- Tipik klinik **kalp yetmezliği** ve **aritmeye** bağlı bulgulardır
- **Ani ölüm ilk bulgu olabilir.**

EKG

- Sağ prekordiyal derivasyonlarda **epsilon dalgaları** çok tipiktir.



Tanı

- EKG tipik olsa da kesin tanı **MR** ve **biyopsi** ile koyulur

Tedavi

- Antiaritmikler, ICD

FLASH BACK

NAXOS SENDROMU

- ✓ Aritmojenik sağ ventrikül displazisi
- ✓ Yün yumağı saçlar
- ✓ Palmoplantar hiperkeratoz

SOL VENTRİKÜLER "NONCOMPACTION" KARDİYOMİYOPATİSİ

- **Sol ventrikülün aşırı trabekülasyonu**na bağlı süngerimsi bir miyokard vardır.
- Hem **sistolik** hem de **diyastolik** disfonksiyona bağlı kalp yetmezliği bulguları ve **aritmiler** görülür.

Tedavi

- **Kalp yetmezliği tedavisi**
- Oral antikoagülan
- ICD (Aritmisi olanlarda)
- Kalp nakli

FLASH BACK

BARTH SENDROMU:

- ✓ X'e bağlı geçiş
- ✓ Tafazzin gen mutasyonu
- ✓ **Sol ventrikül non-compaction KMP**
- ✓ **Mitokondriyal** hastalık
- ✓ Siklik **nötropeni**
- ✓ Büyüme geriliği
- ✓ **3-metil glutakonik asidüri**

ENDOKARDİYAL FİBROELASTOZİS

- **Sol atriyum, sol ventrikül, mitral veya aort kapağının endokardında fokal kalınlaşma** ile karakterizedir.

Etiyoloji

- **Primer**
 - ✓ İdiyopatik
- **Sekonder**
 - ✓ **Kabakulak**
 - ✓ Sol ventrikül çıkış yolu obstrüksiyonu
 - ✓ Fetal endokardit
 - ✓ Hipoksi
 - ✓ Genetik faktörler

Klinik bulgular

- **İnfanıl** çağda konjestif **kalp yetmezliği**

EKO

- **"İnci gibi beyaz endokard"** görünümü çok tipiktir.
- **Dilate tip (%95)**: sol ventrikül büyük ve duvarları hipertrofik.
- **Kontrakte tip (%5)**: sol ventrikül ve kavitesi küçüktür.

Sistemik Hipertansiyon

- **Yenidoğanlarda ve küçük çocuklarda** sistemik hipertansiyon **nadirdir** ve genelde **sekonder** sebeplere bağlıdır (**En sık renal nedenler**). **Aort koarktasyonu** bu yaş grubunda bir diğer sık sebeptir ancak tespiti için 4 ekstremiteden kan basıncı ölçülmelidir.
- **Adolesanlarda** ise **primer** veya esansiyel hipertansiyon görülebilir. Esansiyel hipertansiyonun sebebi obezite, stres, beslenme biçimi, sigara ve genetik gibi sebeplere bağlı **multifaktöryel** gibi gözükmetedir.

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 en olası tanı aşağıdakilerden hangisidir?

- A) Aritmojenik sağ ventrikül kardiyomiyopati
- B) Hipertrofik kardiyomiyopati
- C) Endomiyokardiyal fibrozis
- D) Loeffler endomiyokarditi
- E) Hemokromatozis

Doğru Cevap:A

Ani ölüm için yüksek riskli durumlar

Sekonder profilaksi

- Kardiyak arrest ya da spontan devamlı VT öyküsü
- Senkop öyküsü

Primer profilaksi

- Ailede ani ölüm öyküsü
- Spontan süresiz ventriküler taşikardi öyküsü
- Sol ventrikül duvar kalınlığı > 30mm
- Egzersize anormal kan basıncı cevabı

HOKMP'de aile bireylerinin değerlendirilmesi önerilir.

RESTRIKTİF KMP

Genel bilgiler

- ✓ En az görülen kardiyomiyopatidir.
- ✓ Ventrikül miyokardı sertleşmiş ve kompliyansı azalmıştır.
- ✓ Kalbin esas olarak **diyastolik fonksiyonu bozuktur**

Etiyoloji

İnfiltratif

- ✓ Amiloidoz (en sık sekonder neden)
- ✓ Hemokromatozis
- ✓ Sarkoidoz
- ✓ Fabry hastalığı
- ✓ Glikojen depo hastalığı

Fibrotik

- ✓ Radyoterapi
- ✓ Endomiyokardiyal
- ✓ Hipereozinofilik sendrom (Löfller endokarditi)
- ✓ Karsinoid sendrom

Klinik

- ✓ Sağ kalp yetmezliği ön plandadır.
 - Boyun venöz dolgunluk, hepatomegali, asit, PTÖ
- ✓ Kussmaull işareti (+)
- ✓ Biventriküler yetmezlik de görülebilir.
 - Dispne ve ortopne de kliniğe eşlik edebilir.
 - Batriyal dilatasyon gelişebilir
- ✓ Ritim bozuklukları, ileti sistemi problemlerine sık rastlanır.

Tanı

- ✓ EKO
 - Atriyumlar **geniş**, ventriküller genellikle **normal** boyuttadır.
 - Amiloidozda
 - Duvar kalınlığı **artmış** olabilir
 - Miyokarda **hiperrefraktıl parıltı** tipiktir
- ✓ Kalp kateterizasyonunda sağ ve sol ventrikül diyastolik basınçları **eşit değildir** (ventriküler septum oldukça sert yapıda olduğu için)
- ✓ Kesin tanı **biyopsi** ile konur. Biyopside madde birikimi, fibrozis vb görülebilir.
- ✓ En sensitif tanı yöntemi **MR**'dir.

Açıklanamayan sağ kalp yetmezliği olan ve kardiyotorasik oranı artmamış hastalarda **konstriktif perikarditten** ve **restriktif KMP**'den şüphelenilmelidir.

Sağ KY bulguları olan bir hastada

	Kardiyotorasik oran	Akciğerde konjesyon
Konjestif kalp yetmezliği	↑	+
Kardiyak tamponad	↑	-
Restriktif kardiyomiyopati	N	+
Konstrüktif perikardit	N	-

Tedavi

- ✓ Sekonder vakalar → **Altta yatan nedenin** tedavisi
- ✓ İdiyopatik vakalarda → KY tedavisi (diüretik vb)
- ✓ Tedaviye yanıt alınamayan hastalarda **transplantasyon** düşünülebilir.

DİĞER KARDİYOMİYOPATİLER

Takotsubo Kardiyomiyopati (Apikal balonlaşma sendromu, Stres kardiyomiyopati)

- Orta - ileri yaş (postmenapozal) kadın hasta
- Yoğun emosyonel stresle tetiklenen tipik göğüs ağrısı
- EKG'de ST segment elevasyonu
- Kardiyak belirteçler ±
- EKO'da ventrikül apeksinde balonlaşma (masif katokolamin desargi sonucu gelişir)

Temel Bilimler 69. soru

Dahiliye Speetüs Notu 1. Fasikül
Sayfa 086

Aritmojenik sağ ventrikül displazisi/kardiyomiyopati

- ✓ Miyokard dokusunda **fibro-lipomatöz infiltrasyonla** karakterizedir.
- ✓ Genellikle RV'den başlar, daha sonra LV'yi de etkileyebilir.
- ✓ **Kalp yetmezliği** ve **ölümcül ventriküler aritmi** yapabilir
- ✓ Gençlerde **ani ölüm** yapan hastalıklardan biridir (özellikle egzersiz sırasında).
- ✓ EKG V1-V3'de
 - **Geniş QRS**
 - **Epsilon dalgası**
 - **T negatifliği**
- ✓ Tanıda **MR ve/ya biyopsi** yapılabilir.
- ✓ Ani ölüm riski yüksek olanlara ICD takılmalıdır.



AKUT MİYOKARDİT

Etiyoloji

- ✓ **Virüsler (en sık)** → Adenovirüs, enterovirüs ve parvovirüs
- ✓ Bakteriler (Difteri vb)
- ✓ Non-infeksiyöz nedenler
 - İnflamatuvar: Dev hücreli miyokardit, SLE, Sarkoidoz vb)
 - İlaçlar (Klozapin, immünoterapi vb)

Orijinal Soru: Temel Bilimler 71

71. Yirmi iki yaşındaki kadın hasta ekstremitelerde simetrik, ülser ve eritematöz nodüller nedeniyle polikliniğe başvuruyor. Deri biyopsisinde subkutan yağ doku içerisinde lobüler paternde nekrotizan granülomatöz inflamasyon ve nekrotizan vaskülit bulguları tespit ediliyor.

Bu hasta için en olası tanı aşağıdakilerden hangisidir?

- A) Eritema nodosum
- B) Lupus pannikülit
- C) Weber-Christian hastalığı
- D) T hücreli lenfoma
- E) Eritema induratum

Doğru Cevap:E

SpeeTUS Notu

SpeeTUS Notu

- ✓ **DIAPER dermatit:** Çocukta bez bölgesinde oluşan akut irritant kontakt dermatit (candida)
- ✓ **İNTERTRİGİNÖZ ekzema:** kıvrım yerlerinin inflamatuvar ekzeması (meme/kasık/koltuk altı)
- ✓ **STAZ dermatit:** kronik venöz yetmezlikli alt ekstremitelerde medial malleol ülserasyon
- ✓ **NUMULER (DİSKOİD) ekzema:** kol, bacak, oval plaklar (STAFİLOKOK kolonizasyonu)
- ✓ **LİKEN SİMPEKS KRONİKUS (SINIRLI NÖRO dermatit):** OKB ve stres ilişkili
- ✓ **EKSFOLİYATİF DERMATİT:** deri T cell lenfoma, ilaç reaksi., psöriazis, kontakt dermatit, hipotermi ilişkili

AKRODERMATİTİS ENTEROPATİKA

- ✓ Nadir görülen bir çinko metabolizması bozukluğudur.
- ✓ Otozomal resesif
- ✓ Akrodermatitis enteropatika, yüz, sağlıklı deri, parmak uçları ve anogenital bölgede egzamatöz ve pullu plaklar ile karakterizedir.
- ✓ Klasik kombinasyonu dermatit, alopesi ve ishaldir.
- ✓ Tedavide çinko replasmanı yapılır.

PANNİKÜLİTLER

Eritema Nodosum

- ✓ En sık pannikülitir.
- ✓ Ekstansör yüzlerde ve alt bacakta yerleşir.
- ✓ Skar bırakmadan iyileşir.
- ✓ Çok ağrılıdır.

Temel Bilimler 71. soru
Küçük Stajlar Speetus Notu 1. Fasikül
Sayfa 048

Eritema Induratum

- ✓ Subkutan yağ dokunun primer vaskülit
- ✓ Kronik seyirlidir, ülser ve skar bırakır.

VİTİLİGO

- ✓ En sık görülen depigmentasyon bozukluğu.
- ✓ Melanositlerin otoimmün mekanizmalarla yıkımı mevcut
- ✓ Mukozalar tutulabilir.
- ✓ **Generalize vitiligo:** En sık görülen tip
- ✓ Daha çok güneş gören yerler, deri kıvrımları ve ağız çevresi tutulur.
- ✓ Travmayla lezyonlar ortaya çıkabilir (Koebner fenomeni).
- ✓ Lökotriji (kıllarda beyazlama), Koebner pozitifliği ve mukozal tutulum daha kötü seyredir.

Tedavi:

- Güneşten koruma
- Fototerapi (dar bant UV-B, PUVA)
- Topikal ya da sistemik steroidler
- Topikal kalsinörin inhibitörleri (takrolimus)
- Topikal D vitamini analogları (calcipotriol)
- Greft uygulaması ve melanosit transplantasyonu

ALBİNİZM

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

EPHELİS (ÇİL)

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

MELASMA

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

LENTİGO

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

ALOPEŞİ AREATA

- ✓ Skar bırakmayan kıl / saç hastalığıdır.
- ✓ Tinea capitis ile birlikte çocukluk çağında en sık görülen alopesi sebeplerinden
- ✓ Tinea kapistiden farklı olarak lezyonlarda skuam / pullanma bulunmaz.
- ✓ Saçlar cilde ulaşmadan kırıldığı için karakteristik olarak siyah noktalar (black dot) olarak görülür.
- ✓ Ünlem işareti şeklinde distali kalın, proksimali ince, kolayca kopabilen saçlar tipiktir.
- ✓ Tırnak tutulumu görülebilir. En sık pitting (yüksük tırnak)

Kötü Prognostik Göstergeleri

- Ailede alopesi areata öyküsü
- Tırnak tutulumu
- Erken başlangıç (<12 yaş)
- Hızlı ilerleyen tip
- Ofiyazis (alopesik alanın saç – deri sınırı boyunca çıkması)
- Alopesi totalis
- Alopesi universalis

Tedavide:

- Steroidler, topikal minoksidil, topikal immünoterapi, siklosporin kullanılabilir.

Skatrisyel Alopesi Nedenleri

- Diskoid lupus eritematozus
- Liken planoplaris
- Lineer skleroderma
- Alopesia cutis
- Follikülitis decalvans

İLGİLİ NOTLAR

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

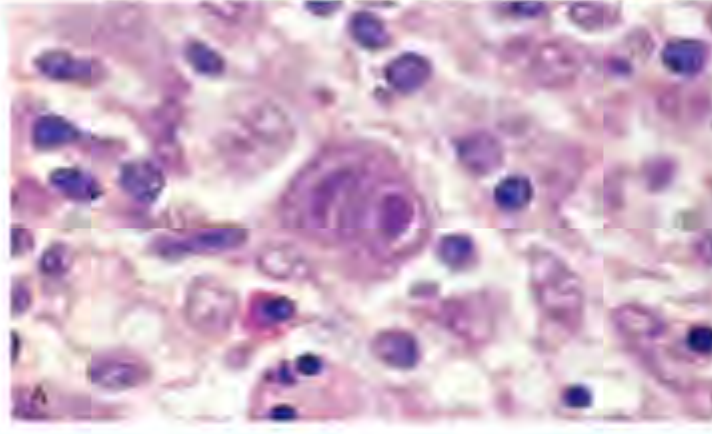
Doğru Cevap:E

SpeeTUS Notu

SpeeTUS Notu

Reed-Sternberg hücreleri

- ✓ Geniş sitoplazmalı, belirgin nükleollü dev hücreler
- ✓ Birbirinin ayna görüntüsü olan iki büyük nükleus (multinükleer veya multilobüler, baykuş gözüne benzer)
- ✓ Enfeksiyöz mononükleoz, yumuşak doku kanserler ve büyük hücreli lenfomalarda da görülebilir.



Reed-Sternberg hücreleri

Hodgkin Lenfoma Subtipleri

Klasik tipler (CD15 ve CD30 pozitif, CD20 negatif)

Nodüler sklerozan

- En sık görülen ve iyi prognozlu alt tip
- **Morfoloji:** Laküner hücreler, lenf nodunda fibröz bantlarla ayrılmış nodüler yapılar
- E=K, genelde gençlerde, mediastinal, servikal, supraklaviküler tutulum
- EBV (-)

Lenfositten zengin tip:

- Klasik Reed Sternberg hücreleri
- EBV (+), erkekte sık

Lenfositten fakir tip:

- Pleomorfik tip Reed Sternberg hücreler
- HIV pozitif hastalarda sık
- EBV (+)'nin en sık görüldüğü Hodgkin
- En kötü prognoz

Mikst sellüler:

- Klasik Reed Sternberg hücreleri
- EBV (+)

Non-klasik tip (CD20 pozitif, CD15 ve CD30 negatif)

Nodüler lenfosit predominant

- Lenfositik tip Reed Sternberg hücreleri (popcorn hücreler)
- EBV (-), çok iyi prognoz

Klinik:

- En sık ağrısız LAP (servikal)
- B semptomları (ateş, gece terlemesi, kilo kaybı) / yayılmışlığı gösterir.
- En önemli prognoz kriteri stage (sıralı yayılım)

Plazma Hücre Diskrazileri

- Plazma hücrelerinin proliferasyonu ile karakterizedir.

- Bu hastalıklar multipl miyelom, soliter plazmasitom, smoldering miyelom, lenfoplazmatik lenfoma, ağır zincir hastalığı, primer-immünoisit ile ilişkili amiloidoz ve anlamı bilinmeyen monoklonal gamapati.

Multiple Miyelom

- En sık malign plazma hücre diskrazisidir. Sıklıkla 6. dekadta ortaya çıkar.
- Litik kemik lezyonları, hiperkalsemi, böbrek yetmezliği ve immün anormallikler ile karakterizedir.
- Ig ağır zincir monoklonalitesi (M komponenti) olguların %60'unda IgG'den oluşur.

Temel Bilimler 72. soru

Patoloji Speetus Notu 1. Fasikül
Sayfa 050

- Böbrek yetmezliği sıklıkla Bence Jones proteinürisine sekonder oluşur. Ayrıca AL tip amiloidoz da buna katkıda bulunur.

- Mott cell (benekli hücreler) ve flame cell (alev

Temel Bilimler 72. soru

Patoloji Speetus Notu 1. Fasikül
Sayfa 050

- Siklin D overekspresyonu patogeneze önemlidir. IL-6 üretimi (RANKL uyarımı sonucu hiperkalsemi ve kötü prognoz), plazma hücre proliferasyonu ile ilişkilidir.

Lenfoplazmatik Lenfoma

- Sıklıkla 6. ve 7. dekadta görülür
- Tümör hücreleri KLL/SLL hücrelerine benzer, ancak plazma hücrelerine diferansiyel olurlar.
- Plazma hücreleri Ig M sentezlerler ve bu hiperviskositeye neden olur. Buna Waldenström makroglobulinemisi denir.
- Böbrek yetmezliği ve amiloidoz pek beklenmez, litik kemik lezyonları görülmez.
- Patogeneze MYD 88 gen mutasyonu vardır. Hepatit C ilişkili olabilir.
- Hepatosplenomegali, lenfadenopati görülebilir (Multiple myelomdan farkı). IgM'den dolayı otoimmün hemolitik anemi, hiperviskositeden dolayı görme bozukluğu, nörolojik problemler, ayrıca kiryoglobulinemi oluşabilir.

Anlamı Bilinemeyen Monoklonal Gammopati

- En sık görülen plazma hücre diskrazisidir.
- Multiple miyeloma dönüşebilir.

Lösemiler ve Miyeloid Neoplaziler

- Lösemiler akut veya kronik olabilirler. Blastik lösemi diyebilmek için kemik iliğinde %20'den fazla blast bulunması gerekir (Normalde %3-5). Akut lösemiler sıklıkla pansitopeni ile gelirken kronik lösemiler sıklıkla kanda hücre sayısının artışı ile karakterizedir.

Sağlı Hücreli Lösemi

- Matür B hücrelerinden köken alan lösemidir. Sıklıkla 55 yaş erkeklerde görülür.

İLGİLİ NOTLAR

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

- Renal transplantasyon sonrası pyelonefritte viral ajan olarak **polyomavirüs** akla gelmelidir. İntranükleer inklüzyonlara neden olur (**Polyomavirüs nefropatisi**). Bu ise **latiş benzeri kristal** gibi görünümüne neden olur.
- Papiller nekroz, **piyonefroz** (komplet obstrüksiyon olursa meydana gelir) ve perinefritik apse komplikasyon olarak gelişebilir.
- İdrarda **lökosit (özellikle nötrofil) silindirleri** akut piyelonefrit için tipiktir.

Kronik Piyelonefrit

- Obstrüksiyon veya reflüye sekonder ortaya çıkan, genellikle **bilateral ve asimetrik tutulum** yapan bir hastalıktır.
- Skar kalıksleri çeker ve **kalikslerde küntleşmeye** neden olur. Histopatolojide böbreklerde **tiroidizasyon ve tübüllerde atrofi** saptanır.
- Böbrek yüzeyinde **lipid yüklü makrofajlar** ortaya çıkabilir. Bu genellikle **Proteus** enfeksiyonu ile ilişkilidir. Makroskopik olarak **sarı-turuncu renkli** görümler ve **RCC ile karışır**. Buna **ksantogranülatöz pyelonefrit** denir.

İlaç ile İlişkili İnterstisyel Nefritler

Hipersensitivite Nedenli Nefrit	Analjezik Nefropatisi
• Doz bağımlı değildir. • 2-40 gün sonra ortaya çıkabilir. • Ateş, döküntü, hematüri, eozinofili, eozinofilüri görülür. • Tip 1 ve tip 4 aşırı duyarlılık reaksiyonu örneğidir.	• Doz bağımlıdır. • Uzun yıllar sonra gelişir. • Bazal membran kalınlaşması olur. • Renal papiller nekroza neden olur. • Renal pelviste ürotelyal karsinom riskini artırır.



NSAİD İlişkili Patolojiler

- ✓ Papiller nekroz, akut böbrek hasarı
- ✓ **Hipersensitivite nedenli nefrit**

Temel Bilimler 72. soru
Patoloji Speetüs Notu 1. Fasikül
Sayfa 069



Renal Papiller Nekroz Nedenleri

- ✓ Diyabetes mellitus (en sık neden)
- ✓ Üriner obstrüksiyon
- ✓ Orak hücreli anemi
- ✓ Analjezik kullanımı
- ✓ Tüberküloz

Akut Böbrek Hasarı (Akut Tübüler Nekroz)

- **Akut böbrek yetmezliğinin** en sık nedenidir.
- **İskemik tip ATN'de** tüm **tübüller boyunca** atlamalı olarak (yama şeklinde) **nekroz** ve **tübüloreksis** görülür. İdrarda Tamm-Horsfall proteinlerinden oluşan eozinofilik hyalen (granüler) silindirler görülür.

- **Toksik tip ATN'de** ise ağırlıklı olarak **proksimal tübüller** blok şeklinde-**kesintisiz** etkilenir. İskemik tipin aksine tübüllere **direkt hasar** verecek etiyolojik nedenler (**radyokontrast madde, hemoglobin-miyogloblin, ağır metaller**) vardır.

Diğer Tübülointerstiyel Hastalıklar

- Hiperkalsemi, hiperürisemi, hiperfosfate mi, multipl miyelom ağırlıklı olarak tüpü tutarlar.

KAN DAMALARINI İLGİLENDİREN HASTALIKLAR

BENİGN NEFROSKLEROZ

- **Benign hipertansiyon** ve **diyabette** görülür.
- **Hiyalen arteriyoskleroz** ve **fibroelastik hiperplazi** saptanır.

MALİGN NEFROSKLEROZ

- **Malign hipertansiyonda** görülür.
- Arteriyollerde **soğan zarı/kabuğu manzarası (hiperplastik arteriyoskleroz)** ve fibrinoid nekroz saptanır.

TROMBOTİK MİKROANJİOPATİLER

Hemolitik Üremik Sendrom (HÜS)

- **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** tüketilmesi buna neden olur. **En sık etken E.coli veya sporadiktir**.
- **Çocuklarda akut böbrek yetmezliğinin önemli bir nedenidir**. Aniden kanama (hematemez, melen), **şiddetli oligüri, hematüri, hemolitik anemi (periferik yaymada şistosit görülür), trombositopeni ve nörolojik semptomlar ile karakterizedir**.
- **Atipik HÜS ise (non-epidemik, diyare(-)) kompleman regülatuvar proteinlerde eksiklik (özellikle faktör H), endotel hasarı yapar. Tipik HÜS'e göre daha kötü** prognoza sahiptir.

Trombotik Trombositopenik Purpura (TTP)

- **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)**, mikroanjyopatik hemolitik anemi, trombositopeni ve böbrek yetmezliği klasik pentatıdır.

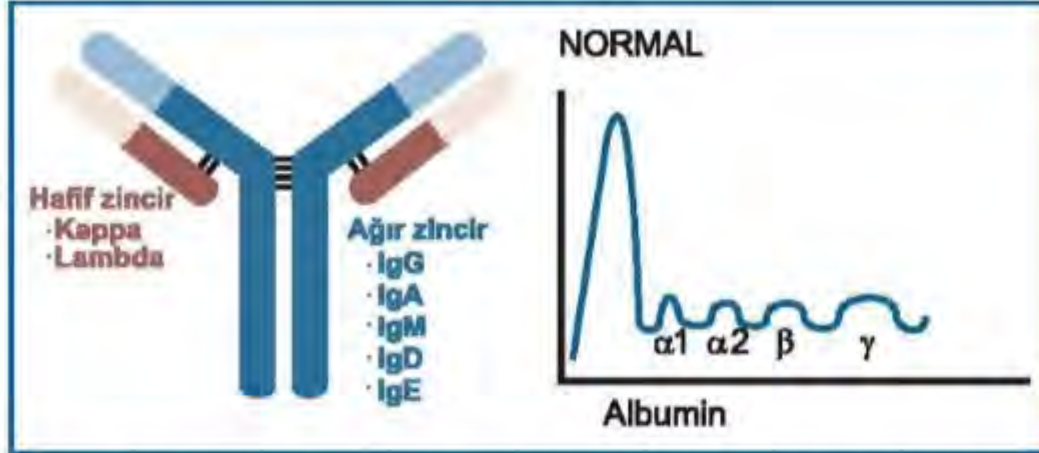
Buraya da renal papiller nekroz sebeplerini bırakalım. Belki de kendisi bir sonraki TUS'un sorusudur...

Orijinal Soru: Temel Bilimler 72

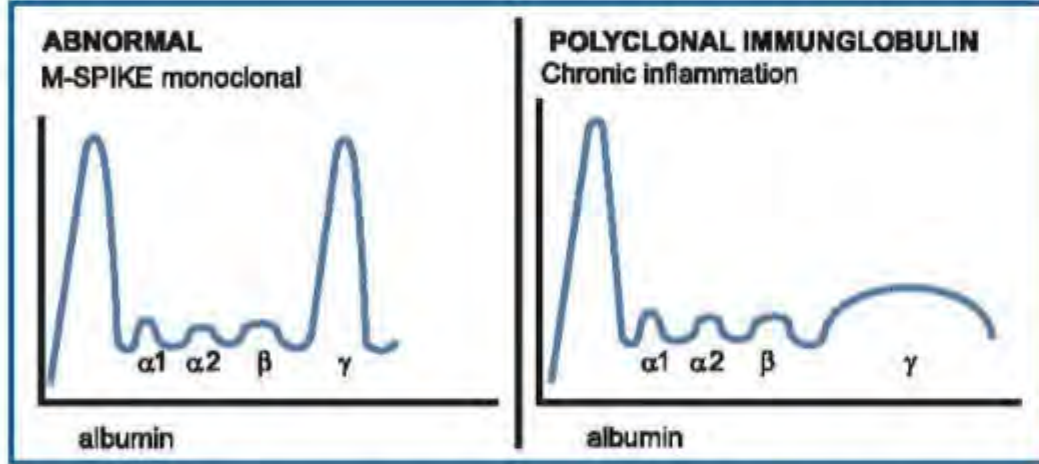
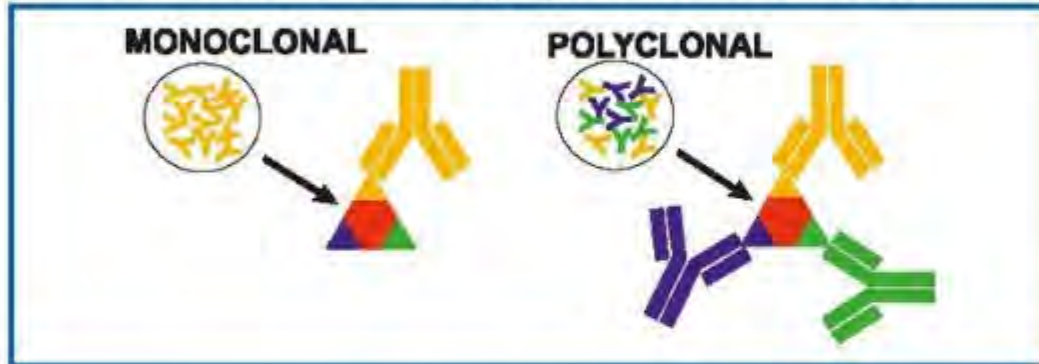
72. Aşağıdaki böbrek patolojilerinden hangisinin monoklonal plazma hücre neoplazilerine bağlı gelişmesi en az olasıdır?

- A) Bence-Jones nefropati
- B) Amiloidozis
- C) Hafif zincir birikim hastalığı
- D) Nefrokalsinozis
- E) Papiller nekroz

Doğru Cevap:E



- ✓ Bu oran **<1 olursa** (globülinler artarsa/gamopati) iki olasılık:
 - Bu antikorlar **birbirinden farklı tipte** olabilir (reaktif, yani benign bir sebep) → **Poliklonal gamopati**
 - Bu antikorlar **tek tip kopyalar** olabilir (plazma hücre diskrazisi, yani malign bir sebep) → **Monoklonal gamopati**
- ✓ Bu farkı tespit etmek için **protein elektroforezi** istenir.



- ✓ Eğer protein elektroforezinde gama bandında **geniş tabanlı ve yaygın bir artış** saptanırsa **poliklonal gamopati**, eğer protein elektroforezinde gama bandında **dar tabanlı ve sivri bir artış** saptanırsa **monoklonal gamopati** düşünülür.
- ✓ İşte bu monoklonal proteinlere **"M" proteini** denir.

Poliklonal gammopatiye neden olabilen durumlar

- Tüberküloz gibi kronik enfeksiyonlar
- Romatoid artrit gibi inflamatuvar hastalıklar
- Kronik karaciğer hastalığı (β ve γ bandında köprüleşme)

Plazma hücre diskrazileri - Sıklık

Totalde en sık : Önemi bilinmeyen monoklonal gamopati (MGUS) → Benign

Malign en sık : Multiple myelom (2. en sık)

MGUS

- Yaşlı hasta
- Genellikle asemptomatik → Rutin tetkiklerde fark edilir
- Kemik iliğinde plazma hücre sayısı **< %10**
- Serum monoklonal protein (M protein) **< 3g/dL**
- Myelom tanımlayıcı bulgu yok

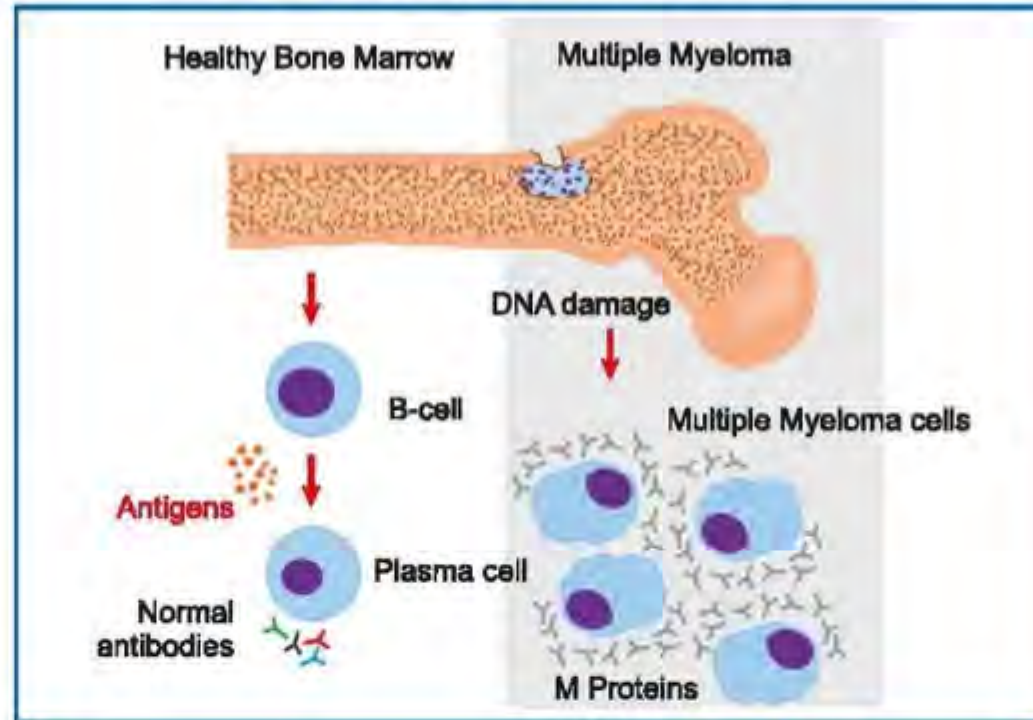
Yönetim / Takip

- ✓ Genellikle tedavi **gerektirmez**, periyodik **takip** gerektirir (Uzun dönemde **multipl myeloma** dönüşebilir)

Multipl Miyelom

Genel bilgiler

- ✓ Kemik iliğinde **plazma hücre artışı** ve bunların ürettiği **monoklonal immünglobülin** zincirleri ile karakterize hastalıktır.
- ✓ Genellikle **ileri yaş erkeklerde** daha sıktır.



Patogenez

- ✓ Plazma hücrelerinin çoğalmasından sorumlu major büyüme faktörü **IL-6**'dır.
- ✓ Ayrıca osteoklast aktive edici faktörlere (**IL6**, RANKL, TNFalfa vb) bağlı olarak **osteoklastik aktivite artar**, **osteoblastik aktivite azalır**.

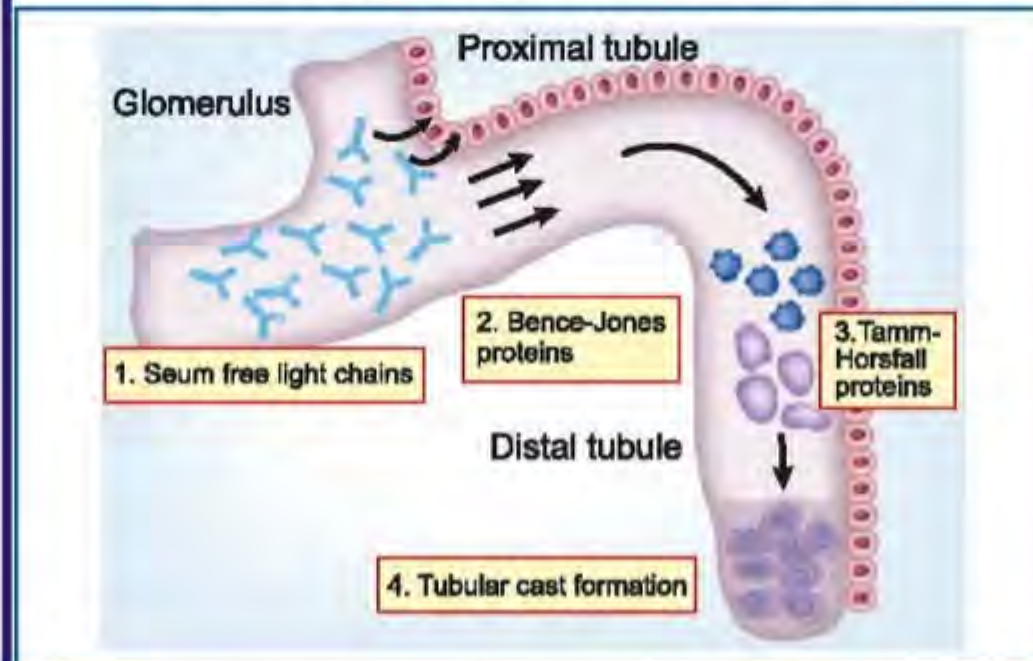
Klinik

- ✓ En sık semptom **kemik ağrısıdır**. Artan osteoklastik aktivite sonucunda kemiklerde **litik lezyonlar**, **hiperkalsemi**, **osteoporoz ve patolojik fraktürler** gelişir.

Temel Bilimler 72. soru
Dahiliye Speetüs Notu 1. Fasikül
Sayfa 017

Böbrek yetmezliği 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)



- ✓ Aşırı plazma protein artışı nedeni ile **hiperviskozite** sendromu gelişebilir.

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 eleliyoruz. 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 en az olasıdır?

- A) Bence-Jones nefropati
- B) Amiloidozis
- C) Hafif zincir birikim hastalığı
- D) Nefrokalsinozis
- E) Papiller nekroz

Doğru Cevap:E

İnce bazal membran hastalığı

TİPİK VAKA

- Persistan ve/veya intermittan hematuri
- Benign seyirli (proteinüri, HT, KBY vb yok)
- Böbrek biyopsisi: GBM'de diffüz incelleme

İTERSTİSYEL NEFRİTLER

Akut İnterstisyel Nefrit

TİPİK VAKA

- İlaç kullanım öyküsü (Beta laktam, PPI, allopürinol vb)
- Ateş, makülopapüler döküntü, eozinofili
- Böbrek fonksiyon testlerinde bozukluk
- Steril piyüri, lökosit silindirleri
- Eozinofilüri
- Fraksiyone sodyum atılımı > %1
- Proteinüri (tübüler) < 1 g/gün

NSAİİ ilişkili akut interstisyel nefritin farkları

- ✓ Alerjik bulgular ve eozinofili **beklenmez**
- ✓ Proteinüri **nefrotik** düzeydedir

NSAİİ ilişkili nefrotik sendromlar

Mutlak steroid tedavisi endikasyonu olan akut interstisyel nefritler (Steroid)

- ✓ Sjögren sendromu
- ✓ SLE
- ✓ Sarkoidoz
- ✓ TINU (Tübülointerstisyel nefrit ve üveit)

Kronik İnterstisyel Nefrit

Etiyoloji

- ✓ **İlaçlar:** NSAİİ (analjezik), Lityum, Kalsinörin inh.
- ✓ **Elektrolit bozuklukları:** Hipokalemi, Hiperkalsemi
- ✓ **Romatolojik hastalıklar:** Sjögren sendromu
- ✓ **Hematolojik hastalıklar:** M. miyelom, Orak hücreli anemi
- ✓ **Diğer:** Kurşun, VUR, aristolojik asit vb

Uzun dönemde ürotelyal malignite gelişme riski olan kronik interstisyel nefritler

Temel Bilimler 72. soru
Dahiliye Speetüs Notu 1. Fasikül
Sayfa 053

Papiller nekrozun önemli bazı nedenleri

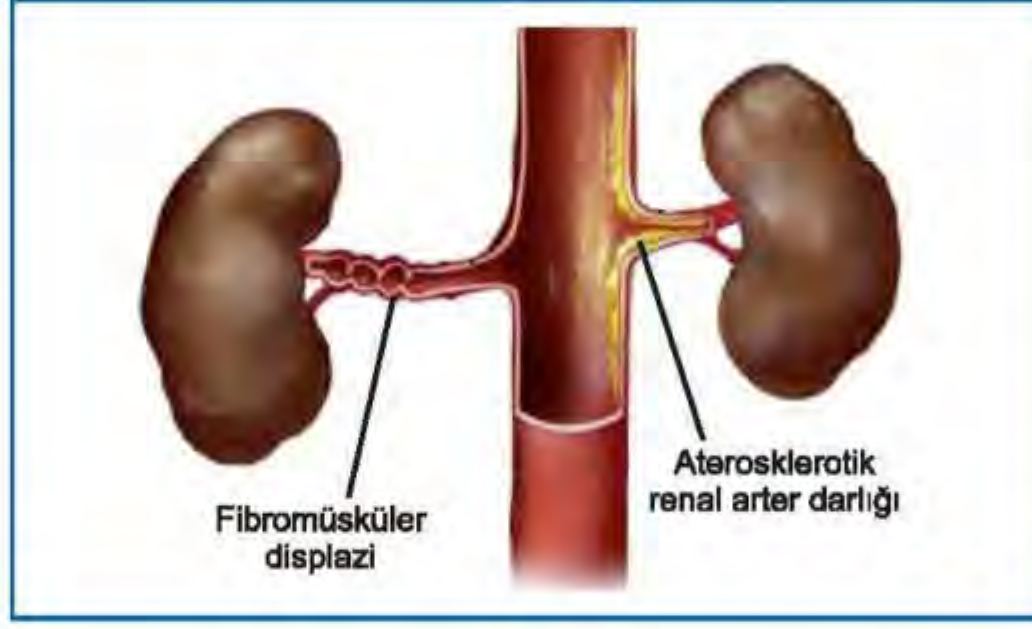
- Analjezik nefropatisi
- Orak hücreli anemi
- Diyabet
- Piyelonefrit

BÖBREĞİN VASKÜLER HASTALIKLARI

Renal Arter Stenozu (RAS)

En sık nedenleri

Fibromusküler displazi	Ateroskleroz
Gençlerde	Yaşlılarda
K > E	E > K
Lezyon <u>distal</u> de	Lezyon <u>proksimal</u> de



TİPİK VAKA

- 30-55 yaş aralığı dışında yeni başlayan HT
- Dirençli hipertansiyon
- Renal arter trasesi üzerinde üfürüm
- Metabolik alkaloz ve hipokalemi
- Böbreklerde boyut farkı (darlık olan böbrek küçük)
- ACE inh/ARB ile > %30 kreatinin artışı (bilateral RAS düşündürür)

Tanı

- ✓ **İlk tetkik:** Renal arter doppler USG
- ✓ **Kesin tanı:** Renal arter anjiyografi

Medikal tedavi

- ✓ Tek taraflı darlık → ACE inh/ARB **ilk tercih**
- ✓ İki taraflı darlık → ACE inh/ARB **kontrendike**

Renal ven trombozu

TİPİK VAKA

- Hiperkoagülabilité veya RCC öyküsü
- Akut yan ağrısı
- Böbrek fonksiyon testlerinde ani bozulma
- Gross hematurî ve masif proteinüri

Tanı

- ✓ **İlk tetkik:** Renal ven doppler USG
- ✓ **Kesin tanı:** Renal venografi

Orijinal Soru: Temel Bilimler 73

73. Aşağıdakilerden hangisinin vulvanın Human Papilloma Virus (HPV) ilişkili skuamöz lezyonlarının histopatolojik özellikleri arasında yer almaz?

- A) Koilositik atipi
- B) Eksofitik papiller büyüme
- C) Epitelde incelme
- D) Tam kat sitolojik atipi
- E) Matürasyon kaybı

Doğru Cevap:C

SpeeTUS Notu

SpeeTUS Notu

- **Patolojik:** Endometriyal hiperplazi (**prekanseröz**), BPH (**prekanseröz değil**), papillom (HPV)

Temel Bilimler 73. soru
Patoloji Speetus Notu 1. Fasikül
Sayfa 005

- Protein sentezi artar (spor yapanlar proteinden zengin beslenir)
- **Fizyolojik:** Gebelikte uterus düz kaslarında (fizyolojik hiperplazi de görülür ama **esas olan hipertrofidir**)
- **Patolojik:** Hipertansiyon veya kapak hastalıklarında kalp kasında (kalp kası bölünemediği için)

ATROFI

- Hücre maddesinin ve organellerinin azalması → hipertrofinin tersi
- **Hücre boyutu azalır. Yaşlılarda** sık görülür.
- Protein sentezi azalır, **proteinler yıkılır** → ubiquitin-proteozom yoluyla aktiftir (**ubiquitin ligaz** işaretleme yapar ve **ATP** harcanarak proteinler yıkılır.).
- **Fizyolojik:** Notokord ve tiroglossal kanalın atrofisi
- **Patolojik:** Azalmış iş gücü, innervasyon kaybı, **azalmış kan akımı (en sık sebep)**, yetersiz beslenme, endokrin uyarı kaybı, yaşlanma

Atrofi-morfoloji

- Otofajik vakuoller
- Sindirilemeyenler → Lipofuscin (**kahverenkli**)
- **Brown atrofi** (özellikle kalpte)

METAPLAZİ

- Matür bir hücrenin yerini **başka bir matür hücrenin** alması
- Değişimi belirleyen en önemli sebep **irritasyonun tipidir**.
- Etken devam ederse → displazi → in situ kanser → kanser
- **En sık epitelde** (kolumnar → skuamöz)
- Sigara içenlerde, A vitamini eksikliğinde/fazlalığında solunum sisteminde **skuamöz metaplazi**
- Kronik sistitte **skuamöz metaplazi**
- Safra kanallarında ve tükrük bezlerinde taş **skuamöz metaplazi**
- Barrett özofagusunda intestinal tip **kolumnar metaplazi**
- Miyositis ossifikans → **mezeneşimal metaplazi** (irreversibl)
- Malignleşmeyen metaplaziler → **Memedede apokrin metaplazi** ve **miyositis ossifikans**

Hücresel Yaşlanma Mekanizmaları

Yaşlanmayı artıranlar	Yaşlanmayı azaltanlar
Telomer kısalması	Telomeraz aktivitesi
Serbest oksijen radikalleri	Anti-oksidanlar
DNA tamir defektleri	Sirtuin artışı
İnsülin/IGF anormal sinyalleri	Kalori kısıtlaması

İNFLAMASYON

GENEL BİLGİLER

- Akut inflamasyonda **ilk 6-24 saatte nötrofiller** gelir ve **2-3 günde** pik yaparlar.
- **2-3 günden sonra** nötrofillerin yerini **makrofajlar** alır.
- 2-3 günden sonra nötrofil görülmeye devam eden durumlara **dirençli enfeksiyon, abse, osteomyelit, H.pylori enfeksiyonu ve sigara içen kişilerde akciğer** örnek verilebilir.
- Kronik inflamasyonun temel hücreleri **lenfosit ve makrofaj**
- Kronik inflamasyonda yıkımla birlikte onarım (anjyogenez ve fibrozis) vardır. **Atrofi** ve **metaplazi** de görülür.
- Kronik inflamasyonda **hem yıkım hem de onarımda** rolü olan hücre **makrofajlardır**.

FLASH BACK

Nötrofillerin lizozomal enzim sekresyonu likefaksiyon nekrozunun temel mekanizmasıdır.

İNFLAMASYONUN KİMYASAL MEDİYATÖRLERİ

İnflamasyonun Kimyasal Mediyatörleri

Hücre kökenli	Plazma kökenli
Depo halde (Erken dönem) • Vazoaktif aminler (histamin, serotonin) • Lizozomal enzimler	Koagülasyon Kinin Kompleman 3K
Yeni sentezlenenler • Lipid mediyatörler (AA metabolitleri ve PAF) • Sitokinler • Reaktif oksijen radikalleri • Nitrik oksit • Nöropeptitler	

Histamin

- **Mast, bazofil ve trombositlerden** salınır.
- **IgE** antikorları aracılığıyla immün reaksiyonlar (allerjik reaksiyonlar), **anafilatoksinler (C3a, C5a)**, mast hücrelerinden **histamin** salınımına neden olur.
- **Arteriyoller VD, bronkokonstrüksiyon** ve **venüler endotelial kontraksiyona** sekonder geçirgenlik artışı yapar.
- Akut inflamasyonda **erken dönemdeki permeabilite** artışından esas sorumlu.

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 yer almaz?

- A) Koilositik atipi
- B) Eksofitik papiller büyüme
- C) Epitelde incelme
- D) Tam kat sitolojik atipi
- E) Matürasyon kaybı

Doğru Cevap:C

veya İP belirtisi adı verilir.

- ✓ Ülsere lezyon, **sikatri**s bırakarak iyileşir.

Tanı ve Tedavi:

- Lezyondan **yayma** yapılması, hızlı tanıda yardımcıdır.
- Tanıda altın standart **NNN** besiyerinde üreme.
- **Montenegro** leishmania ile karşılaşmış olmayı gösterir.
- Tedavide **antimon bileşik**leri ve **amfoterisin B**.

DERİNİN MANTAR HASTALIKLARI

Dermatofitler

- ✓ Sadece keratinize dokulara özgü hastalıklar
- 1) **Trichophyton**: **Saç, deri, tırnakta** etkindir.
- 2) **Epidermophyton**: **Deri, tırnakta** etkindir. Saçı tutmaz.
- 3) **Microsporum**: **Saç ve deride** etkindir. Tırnağı tutmaz.

Dermatofitlere bağlı enfeksiyonlar

Tinea corporis	✓ Vücut ve ekstremitelerin tinea enfeksiyonu ✓ En sık klasik " ring worm " görünümü ✓ Etken: T. rubrum, T. verrucosum, M. canis, E. floccosum
Tinea cruris	✓ Kasık tinea ✓ İkinci en sık dermatofit enfeksiyonu ✓ Etken: E. floccosum, T. rubrum
Tinea pedis ve manuum	✓ Toplumda en sık mantar enfeksiyonu ✓ Etken: T. rubrum ✓ Tinea pedis tedavisinde terbinafin, itrakonazol, flukonazol gibi antifungal ajanlar oral olarak kullanılabilir.
Tinea unguium	✓ Tırnağın mantar enfeksiyonudur. ✓ Tırnakta kalınlaşma, matlaşma, subungual hiperkeratoz, sarı beyaz renk değişikliği yapabilir Etkenler: - T. rubrum ve T. mentagrophytes (daha sık) - Diğer etkenler = Epidermophyton, Candida, Aspergillus ve Fusarium
Tinea incognito	✓ Uygunsuz topikal steroid kullanımına bağlı olarak steroid uygulanan yerde gelişen mantardır.
Tinea barbae	✓ Sakal bölgesinin mantarı
Tinea capitis	✓ Çocuklarda en sık görülen dermatofit 1- Tinea capitis superficialis (saçkıran) ✓ İnflamasyon yoktur , skar bırakmaz 2- Tinea capitis profunda (kerion) ✓ İnflamatuvar tiptir. ✓ Skar bırakarak iyileşir 3- Tinea capitis favosa (favus, kel) ✓ En sık etken Trichophyton schoenleinii 'dir ✓ Kalıcı kellik yapar.

İD Reaksiyonu (Dermatophytid)

- ✓ Mantarın metabolizma atıklarına karşı **gecikmiş** tip aşırı duyarlılık reaksiyonu
- ✓ Çocuklarda en sık id reaksiyonu nedeni Tinea pedis

Yüzeyel Mikozylar

Tinea Nigra

- ✓ Etken hemen her zaman **Hortaea werneckii**
- ✓ El içi ve ayak tabanında **kahverengi** maküllerle seyredir.
- ✓ **Akral** lentiginöz malign **melanomla** ayırıcı tanıya girer.

Tinea (Pitriasis) Versicolor

- ✓ Etken **Malassezia furfur**
- ✓ Tinea versicolor (pitriasis versicolor), saprofit mayaların patojen hale dönmesi ile meydana gelir...
- ✓ Normal deri florasında yer alır. En sık yerleşim yeri gövde
- ✓ **Talaş (yonga)** belirtisi (+)
- ✓ Bulaşmaz.
- ✓ Wood ışığında hipopigmente **sarı yeşil** floresan verir.

DERİNİN VİRAL HASTALIKLARI

Herpes Zoster (Zona, Gece Yanığı)

- ✓ **Varicella zoster virüs** enfeksiyonu ile oluşur.
- ✓ Spinal ganglionun dermatomunda oluşan **ağrılı vezikülobüllöz** lezyonlarla karakterize.

Dipnot: Su çiçeği ve çiçeğin ortak özelliği papüloveziküler döküntü

Molluscum Contagiosum

Temel Bilimler 73. soru
Küçük Stajlar Speetüs Notu 1. Fasikül
Sayfa 044

Verrü (Siğil)

- ✓ Etken Papova virüs grubundan, HPV'dir. (özellikle tip 6-11)
Bulaşma direkt **kontaktkontakt** yoluyladır.
- ✓ En sık görülen tipi **verruka vulgaristir**.
- ✓ Kondüloma aküminata penis, kadın genital, üretra ve perianal bölgede izlenir.
- ✓ Tipik histoloji papillomatöz epidermal hiperplazi ve koilositozdur (perinükleer yerleşimli sitoplazmik halolar).
- ✓ Serviks kanseri ile en çok ilişkili olan HPV türleri tip 16 ve 18'dir.

CİNSEL YOL İLE BULAŞAN HASTALIKLAR

Sifiliz

- ✓ Etken **Treponema pallidum**
- ✓ İnkübasyon süresi ortalama 21 gündür.
- ✓ İlk bulgu ağrısız bir papüldür (**şankr**).

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

SpeeTUS Notu

SpeeTUS Notu

İLGİLİ NOTLAR

ATİPİLİ PROLİFERATİF DEĞİŞİKLİKLER

- ✓ Atipisiz proliferatif değişikliklere kıyasla kanser riski daha yüksektir.
- ✓ **Atipik duktal hiperplazi:** DCIS'in öncül lezyonudur.
- ✓ **Atipik lobüler hiperplazi:** LCIS'in öncül lezyonudur.
- ✓ **Kolumnar hücre lezyonları:** Sıklıkla **mikrokalsifikasyonlarla** birlikte olan, değişken genişlikteki asinüsleri döşeyen kolumnar epitelyal hücrelerle karakterizedir.
- ✓ **Yassı epitelyal atipi:** Sitolojik **atipi** içeren bir kolumnar hücre lezyonudur.

Non Proliferatif Değişiklikler	Atipisiz Proliferatif Değişiklikler
Hafif hiperplazi	Orta-florid hiperplazi
Adenozis	Sklerozan adenozis
Fibroadenom	Kompleks fibroadenom
Apokrin metaplazi, kist	Papillom
Duktal ektazi, laktasyon adenomları	Radial skar

MEME TÜMÖRLERİ

STROMAL TÜMÖRLER

- **İntralobüler stromadan gelişenler:**

Fibroadenom

- ✓ Genç kadınların **en sık görülen benign meme tümörüdür**.
- ✓ Bilateral, multipl odaklı, kapsüllü, hareketli, iyi sınırlı bir kitledir.
- ✓ Mamografide **patlamış mısır tarzında makrokalsifikasyonlar** görülür.
- ✓ Histolojide **miksoid bir stroma** tarafından sıkıştırılmış çift sıralı **epitelle döşeli duktus** yapıları dikkati çeker.
- ✓ **MED12 mutasyonu** görülebilir. **RARA** gen mutasyonu (+)
- ✓ **Siklosporin** kullananlarda daha sıktır.

Filloides tümörü

- ✓ **Yaşlı kadınlarda** görülür.
- ✓ Duktusların için **yaprak benzeri çıkıntılar** yapar.
- ✓ **Mitoz, atipi, pleomorfizm, infiltratif sınırlar** belirgindir.
- ✓ **Çoğunda MED12 mutasyonu, malign olanlarda TERT mutasyonu** izlenir. **RARA** gen mutasyonu (+)



- **İntralobüler stromadan gelişenler:**

- ✓ **Lipom**
- ✓ **Anjiyosarkom:** Memenin en sık görülen stromal malignitesidir.

MEME KANSERİ

- **Kadınlarda en sık** görülen kanserdir.
- Meme başında **çekinti ve mamografide düzensiz mikrokalsifikasyon** yaparlar. En sık memenin **üst-dış kadranından** görülürler. En sık **duktus epiteli**nden gelişirler.
- **Germline BRCA1** (ailevi meme kanserinde en sık mutasyona uğrayan gen), **BRCA2, p53** (sporadik meme kanserinde en

Temel Bilimler 74. soru
Patoloji Speetus Notu 1. Fasikül
Sayfa 089

- **En önemli risk faktörleri;**

- 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)
- **Ostrojen artışı yapan durumlar**

- **Meme kanseri bazal membranın durumuna göre ikiye ayrılır:**

- ✓ **İn situ karsinomlar: %15-30**

- **Duktal karsinoma in situ (DCIS):** Tüm meme kanserlerinin %20-25'idir. Palpe edilen kitle yapmayabilir. Mamografide **mikrokalsifikasyonlar** saptanır. **En sık** invaziv duktal karsinoma ilerler. **Komedokanser** yüksek dereceli olan ve nekroz içeren tipidir. **En sık mikst tip** görülür. **Papiller tip myoepitelyal tabaka** içermez.
- **Lobüler karsinoma in situ (LCIS):** Bilateral ve multipl olma özelliği mevcuttur. En sık dönüşüm **diğer invaziv kanser tiplerinedir. Kalsifikasyon göstermez.** Kitle yapmaz. **E-caderin** mutasyonu vardır. **Taşlı yüzük** hücreleri (intrasisitoplazmik müsin) görülebilir.
- **Memenin Paget hastalığı:** DCIS'in bazal membranı geçmeden meme başına ve epitele ulaşmasıdır. Egzema ile karışır.

- ✓ **İnvaziv karsinomlar: %70-85**

- **Duktal karsinom:** En sık görülen tiptir.
- **Lobüler karsinom:** 2. sık görülen tiptir. **CDH1 gen mutasyonu (E-caderin proteini)** görülür. Hücreler tek sıra halinde dizilir (**indian file**) ve serozal yüzeyler, over ve BOS'a yayılım (**karsinomatöz menenjit**) sıktır. **Bilateral ve multipl olma** olasılığı yüksektir. **Diffüz infiltrasyon** vardır.
- **Tübüler karsinom:** Çok iyi prognozluudur. Histopatolojik olarak sklerozan adenozisle karışır.
- **Müsinöz (kolloidal) karsinom:** Yaşlı kadınlarda sık görülür. Prognozu iyidir.
- **Medüller karsinom:** **BRCA1** mutasyonu görülür. **Lenfositten çok zengindir**, triple (-)'tir. İyi sınırlı, **yumuşak kitle (desmoplazi az)** şeklindedir.

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 antikorlu ile yapılan immunohistokimyasal boyamada soluk boyanma gözleniyor.

Bu hasta için en olası tanı aşağıdakilerden hangisidir?

- A) Amyotrofik lateral skleroz
- B) Myastenia gravis
- C) Becker musküler distrofisi
- D) Polimiyozit
- E) Werdnig-Hoffmann hastalığı

Doğru Cevap:C

SpeeTUS Notu

SpeeTUS Notu

MUSKÜLER DİSTROFİLER

X'e Bağlı Musküler Distrofiler (Duchenne ve Becker Musküler Distrofi)

- Duchenne musküler distrofi (DMD) en sık görülen ve en kötü prognoza sahip kas distrofisidir.
- Xp21 bölgesinde bulunan ve **distrofin** proteinini kodlayan bir gen olan DMD geninde mutasyon ile karakterizedir.
- Distrofin **hücre iskeleti miyofibrilleri ile bazal membran** arasında bağlantıyı sağlar.
- **DMD'de distrofin proteini yoktur.**
- Taşıyıcı kızlar ve hasta erkeklerde dilate **kardiyomiyopati** gelişir.
- **Nükleer internalizasyonda artış** görülür.
- En son dönemde kasların yerini yağ ve bağ dokusu alır. (**psödohipertrofi**).
- Becker musküler distrofide distrofin proteini azalmıştır. Yaşam süresi etkilenmez.

Temel Bilimler 75. soru
Patoloji Speetus Notu 1. Fasikül
Sayfa 096

hastalığıdır.

Miyotonik Distrofi

- OD geçen, CTG trinükleatid tekrarı ile karakterize kas hastalığıdır.
- Morfolojide **ring fiberler** görülür.
- Klinikte kas güçsüzlüğü, yüz kaslarında atrofiye sekonder **tipik yüz görünümü, katarakt, frontal kellik, gonadal atrofi, demans ve kardiyomiyopati** vardır.

NÖROMUSKÜLER KAVŞAĞIN ANTİKOR ARACILI HASTALIKLARI

Miyastenia Gravis

- Sıklıkla 40 yaş altı kadınlarda görülen, **post sinaptik asetilkolin reseptörlerine ve post sinaptik kaspesifik reseptör tirozin kinaza** (sarkolemmal protein) karşı antikorlar saptanması ile karakterize bir otoimmün hastalıktır.
- Elektrofizyolojik çalışmada **tekrarlayan stimuluslarla kas cevabında azalma** karakteristiktir.
- Tanıda **edrofonyum testi** kullanılır (**asetilkolinesteraz inhibitörü**).
- Olgularda **timoma** ya da **timik hiperplaziler** (en sık) izlenir.
- En sık bulgu göz kapaklarında düşme (**pitozis**) ve **çift görmedir**.
- Bu kas güçsüzlüğü günün ilerleyen saatlerinde artar.

Eaton Lambert Sendromu

- Akciğerin nöroendokrin kanserlerinde görülen, **presinaptik kalsiyum kanallarına karşı antikor** gelişimi ile karakterize **paraneoplastik** sendromdur.
- Myastenia gravis'ten anti-kolin esterazlara yanıt vermemesi, **sinir stimülasyonlarında artış yanıtının olması ile ayrılır**.

- ✓ Mitokondriyal miyopatilerde oküler kas tutulumu ve biyopside "ragged-red" lifleri gözlenir.

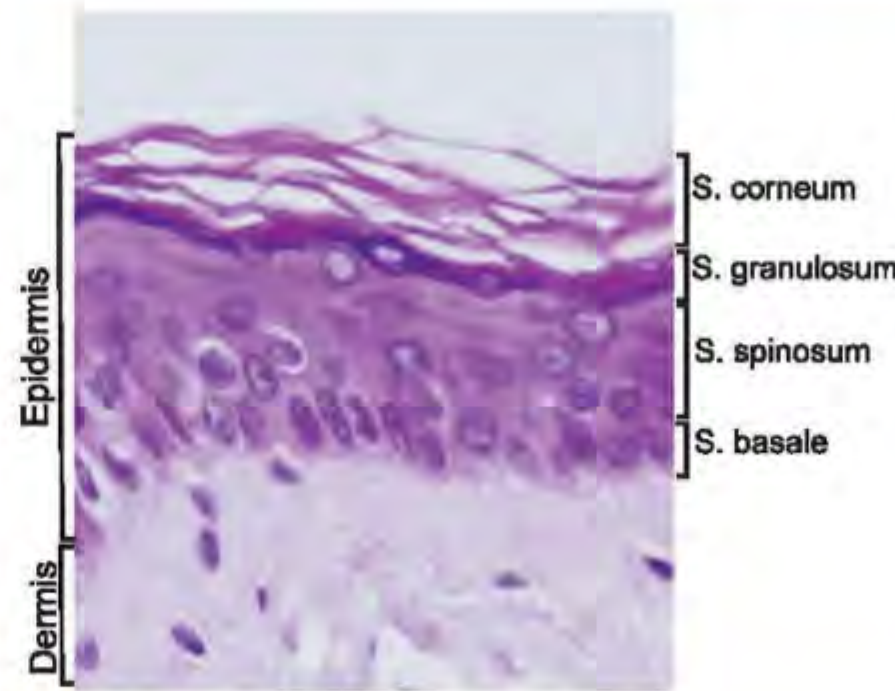
PERİFERİK SİNİR SİSTEMİ HASTALIKLARI

SPESİFİK PERİFERAL NÖROPATİLER

Guillain-Barre Sendromu

- **Campylobacter jejuni diyaresi**, Epstein-Barr virüs, sitomegalovirüs, HIV ve Zika virüs enfeksiyonu sonrası görülen, motor aksonları etkileyen hızlı progresif **akut demiyelinizan** hastalıktır.
- Periferik nöropatiler içinde **yaşamı tehdit eden** en sık tiptir.
- Hastalarda hızla progresyon gösteren, **asendan paralizi** şeklinde motor güçsüzlük söz konusudur.
- **Periferik sinirlerde inflamasyon ve segmental demiyelinizasyon** izlenir.
- BOS'ta **albüminositolojik dissosiyasyon** görülür.

DERİ HASTALIKLARI ve PATOLOJİSİ



DERİ LEZYONLARININ TANIMLARI

TUS İçin Önemli Mikroskopik Lezyonlar

Akantoz	Epidermiste diffüz hiperplazi
Spongioz	Epidermiste intersellüler ödem (akut egzamatöz dermatitler)
Parakeratoz	St. corneumda çekirdekli keratinositler (mukozalarda fizyolojik)
Hiperkeratoz	St. corneumda kalınlaşma
Lentiginöz	St. basalede lineer melanosit proliferasyonu

İLGİLİ NOTLAR

Vakamızda antidistrofin antikorlu ile yapılan işlem sonrası soluk boyanma aslında distrofinin olmadığını gösterir. Çünkü distrofin (antijen), antidistrofin (antikor) birbirine bağlanarak tepkime verir. Zaten immunohistokimyasal 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 antikorlu ile yapılan immunohistokimyasal boyamada soluk boyanma gözleniyor.

Bu hasta için en olası tanı aşağıdakilerden hangisidir?

- A) Amyotrofik lateral skleroz
- B) Myastenia gravis
- C) Becker musküler distrofisi
- D) Polimiyozi
- E) Werdnig-Hoffmann hastalığı

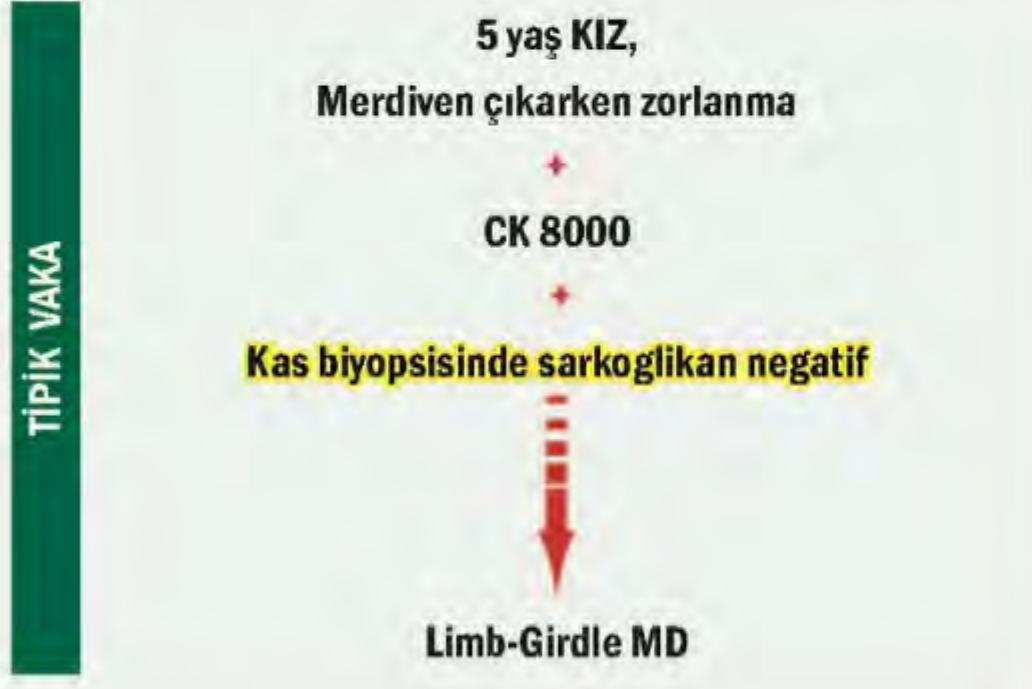
Doğru Cevap:C

BECKER MUSKÜLER DİSTROFİ (BMD)

- Duchenne ile temelde aynı hastalıktır.
- Aynı gen bölgesinden kaynaklanır.
- Distrofin proteini vardır ama defektiftir.
- Her şey Duchenne'deki gibidir ama çok daha yavaş ilerler.
- Klinik Duchenne gibiyken, kas biyopsisinde distrofin boyanmasında distrofin görülmesi Becker'i düşündürmelidir.

Temel Bilimler 75. soru
Pediatri Speetüs Notu 1. Fasikül
Sayfa 055

- Bulguları Duchenne'ye çok benzer fakat **kızlarda da** görülebilir.
- Hatalı protein **sarkoglikandır**. Bu nedenle sarkoglikanopati de denir.
- CK yüksektir
- Psödohipertrofi görülür.



EMERY-DREIFUS MD

- Emerin (X'e bağlı) veya laminin (OD) proteinin hatalı olması nedeniyle ortaya çıkar.
- Skapulohumeral güçsüzlük vardır
- Psödohipertrofi olmaz
- CK çok hafif yükselir
- **Kalp tutulumu ciddidir**. Özellikle de laminin proteininin kusurlu olduğu tipinde.
 - ✓ **Dilate KMP** yapar.
 - ✓ **Ritim bozuklukları** yapması meşhurdur. AF, VF yapar.
 - ✓ VF'den ani ölümleri engellemek için kalp pili takılır.



FASİYO-SKAPULO-HUMERAL DİSTROFİ

- Adı üstünde Yüzü, Skapulayı ve Humerusu tutar.
- **Kanat skapula** yapar
- **Asimetrik ilerleme** gösterebilir. (Diğer distrofilardan farkı)
- **<2 yaş çocukların** kas biyopsisinde **mononükleer hücre** infiltrasyonuna neden olabilir.

KONJENİTAL MUSKÜLER DİSTROFİ

- Doğumda şiddetli kas tutulumuyla karakterize bir grup hastalığı ifade eder.
- Kollajen 6 ve merozin ekstraselüler matris proteini iken, alfa distroglikan hücre zarının altında bulunur.

Konjenital Musküler Distrofiler

Hastalık	Hatalı yapı	Önemli özellik
Ullrich	Kollajen 6	Doğumda hipotoni Ekstremitelerde proksimalde atrofipozis, distalde hiperlaksibilite İlerleyici skolyoz, CK normal, SSS tutulumu yok
Bethlem	Kollajen 6	Doğumda normal Yavaş ilerler Erişkin döneme ulaşır, SSS tutulumu yok
Merozinopati	Merozin	Doğumda hipotoni Multiple kontraktürler CK yüksek Beyin tutulumu vardır ve mental retardasyon vardır
Walker-Warburg send.	Alfa-distroglikan anormal glikolizasyon	Neonatal hipotoni, Mikroftalmi, kolobom, katarakt, Lizenfali
Kas-Göz-Beyin hastalığı	Alfa-distroglikan anormal glikolizasyon	Neonatal hipotoni, Miyopi, retinal displazi, Lizenfali
Fukuyama	Alfa-distroglikan anormal glikolizasyon	Neonatal hipotoni, Yaygın kontraktürler, Beyin tutulumu var, Mıgrasyon defektleri var
Rigid spine sendromu	Endoplasmik retikulum protein sentezinde bozukluk	İlk 1 yaşta başlayan hipotoni, Proksimal daha çok etkilenir El-ayakta kontraktürler SSS tutulumu yok.

MİYOTONİK MUSKÜLER DİSTROFİ

- OD kalıtılan, **3'lü kodon tekrar** hastalığıdır.
- 19. Kromozomda **CTG tekrarının** normalden fazla olmasıyla ortaya çıkar.
- Özellikle distalde tekrarlayan hareketlerde kas gevşemesinde sorun vardır, **Tonus** artışı görülür.
- Esasen erişkinlerin hastalığıdır. Miyotonik MD'li erişkinlerin çocuklarında hastalık doğumdan itibaren ortaya çıkabilir. Pediatriyi ilgilendiren kısmı burasıdır. Doğumda görülen tipinde miyotoni değil hipotoni vardır.
- Hastalıkların nesilden nesile aktarılırken daha ağır ve daha erken yaşta ortaya çıkacak şekilde aktarılmasına **Antisipasyon paterni** denir. Miyotonik MD buna çok iyi bir örnektir.

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 antikorlu ile yapılan immunohistokimyasal boyamada soluk boyanma gözleniyor.

Bu hasta için en olası tanı aşağıdakilerden hangisidir?

- A) Amyotrofik lateral skleroz
- B) Myastenia gravis
- C) Becker musküler distrofisi
- D) Polimiyozit
- E) Werdnig-Hoffmann hastalığı

Doğru Cevap:C

KAS GELİŞİM BOZUKLUKLARI (MİYOPATİLER)

Konjenital miyopatiler, heterojen bir konjenital nöromusküler bozukluklar grubudur.

Miyopatiler&Distrofiler Genel Özelliklerin Karşılaştırılması

	Miyopatiler	Distrofiler
İntrauterin başlangıç	Var	Yok
Doğumda hipotoni	Var	Yok
İlerleyicidir	Hayır	Evet
CK seviyesi	Normal	Aşırı artmış
Kardiyomiyopati	Yok	Var

Not: Tabloda verilen genel özelliklerdir, örneğin Distrofilerin içinde doğumda hipotonik olanlar da vardır.

Kas Gelişim Bozuklukları (Miyopatiler)

Hastalık	Özellik	Biyopsi
Miyotübüler miyopati	• Fetal vimentin ve desminin kas liflerinde kalıcı olması • Doğumda hipotoni, güçsüzlük • Prognoz kötü	Vimentin ve Desminden güçlü boyanır
Nemalin rod miyopatisi	• Aktinopatidir (ACTA1) • Dolikosefali görülür • Güçsüz çene kasları • Doğumda hipotoni	Kas lifleri içinde nemalin çubuklar / rodlar
Santral Core hastalığı	• Riyanodin reseptör mutasyonu • İlerleyici değildir • Skolyoz olur • Malign hipertermiyle ilişkilidir.	Kas lifleri içinde miyofibril ve organel içermeyen amorf granüler sitoplazmadan oluşan yapılar.



MUSKÜLER DİSTROFİLER

DUCHENNE MUSKÜLER DİSTROFİ (DMD)

- En sık görülen nöromusküler hastalıktır.
- **Xp21.2 gen bölgesindeki** mikrodelsiyon nedeniyle distrofin sentezlenemez.
- X resesif olduğu için **erkekler hasta, kızlar taşıyıcıdır**.
- Hasta erkekler büyüyüp evlenip çocuk sahibi olamadıkları için kızlar hasta olmaz. Tek istisnası **Turner sendromudur**.
- Taşıyıcılarda da dilate KMP gibi bulgular olabilir.

Klinik bulgular

- ✓ İlk 2-3 yaşta genellikle normaldir. Parmak ucunda yürüme görülebilir.
- ✓ 3-4 yaş civarında **merdiven çıkarken zorlanma** ve sık düşme başlar.
- ✓ 5-6 yaşında **Gowers arazi** belirgin şekilde pozitifleşir. **Derin tendon refleksleri** kaybolmaya başlar.
- ✓ 7-10 yaşında hastaların yürümesi iyice bozulur ve **trendelenburg yürüyüşü** ortaya çıkar. **Lordoz** belirginleşir.
- ✓ 10-12 yaşında **tekerlekli sandalyeye** bağımlı hale gelirler. Hızla **skolyoz** ortaya çıkar.
- ✓ 18-20 yaşında **en sık solunum yetmezliği** nedeniyle ölüm gerçekleşir.
- ✓ Sırasıyla önce baldır sora dil sonra da ön kolda **psödohipertrofi** olur.
- ✓ **Dilate kardiyomiyopati** sık görülür.
- ✓ **Hafif mental retardasyon** görülür. Çoğunda zekâ normaldir.

Tanı

- ✓ Kesin tanı **PCR ile distrofin gen bölgesindeki**

Temel Bilimler 75. soru
Pediatri Speetüs Notu 1. Fasikül
Sayfa 054

- ✓ Kas biyopsisine **bağ ve yağ dokusu proliferasyonla birlikte artmış inflamasyon** görülür.



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 kardiomegali, pulmoner ödem ve plevral efüzyon görülüyor. Çizgili kas biyopsisinin mikroskopik incelemesinde değişik çapta Kas fibrilleri ve bağ dokusu artışı izleniyor. Anti-distrofin antikorlu ile yapılan immunohistokimyasal boyamada soluk boyanma gözleniyor.

Bu hasta için **en olası** tanı aşağıdakilerden hangisidir?

- A) Amyotrofik lateral skleroz
- B) Myastenia gravis
- C) Becker musküler distrofisi
- D) Polimiyozit
- E) Werdnig-Hoffmann hastalığı

Doğru Cevap:C

Tedavi:

- Fizik tedavi eklemlerin mobilizasyonunu ve ekstremitelerin aktif hareketini koruyacak şekilde olmalıdır (**immobilizasyondan** koru).
- NSAID, narkotik analjezikler, steroid, Trisiklik antidepresanlar, Kalsitonin, Bifosfonat
- **Sempatektomi, Sempatik ganglion blokajı**
- TENS, parafin banyosu, kontrast banyolar, pasif ve aktif ROM (eklem hareket açıklığı) egzersizleri

POLİMİYALJİ ROMATİKA

- Omuz-pelvik kemerde ağrı
- **Sedimentasyon yüksek** (CK, EMG, kas biyopsi normal), kas gücü kaybı **yok**, Sabah sertliği >30 dk
- **Düşük doz steroide** (10-20 mg/gün) dramatik yanıt
- **Temporal arteritle** birliktelik sık,
- **USG**; subdeltoid bursit, biseps tenosinoviti, glenohumeral sinovit, kalçada sinovit veya trokanterik bursiti gösterebilir.

TUZAK NÖROPATİLER

- ✓ Tanıda **elektrofizyolojik değerlendirmeye** (Sinir iletim çalışmaları ve EMG).
- ✓ **Görüntüleme**: MRG, USG, BT yardımcı olabilir
- ✓ Laboratuvar değerlendirmesinde duruma göre açlık kan şekeri ve glikolize hemoglobin, kan üre düzeyi, tiroid fonksiyon testleri, büyüme hormonu düzeyi, RF ve sedimentasyon hızının değerlendirilmesi gerekebilir

"Üst Ekstremitte Tuzak Nöropatileri" başlıklı tabloyu inceleyiniz.

FLASH BACK

- Pençe el---Ulnar sinir
- Maymun eli---Median sinir

Alt Ekstremitte Tuzak Nöropatileri

Sinir	Ağrının Yeri	Duyusal Kusur	Kas Güçsüzlüğü
Safenöz	Bacağın mediyal, diz	Bacağın diz altı bölümü iç yanı	Yok
Obturator	Proksimal, medial	Proksimal, medial	Adduktor kaslar
Peroneal (Fibula başında tuzaklanma)	Dizin laterali, bacak, ayak	Ayak sırtı, bacak laterali	Ayak dorsifleksör kasları
Derin peroneal (ayak bileğinde) "Anterior tarsal tünel sendromu" Bu, ayak bileğinde inferior ekstansör retinakulum altında derin peroneal sinirin sıkışması sonucu oluşan nadir bir tuzak nöropatisidir.	Hastalar, ayakta ağrı ve başparmak ile ikinci parmak arasındaki ayak sırtında paresteziler ile başvururlar.	Basparmak ile ikinci parmak arasındaki aralıkta duyuda azalma görülebilir	EDB (extensor digitorum brevis) kasında atrofi ve güçsüzlük olabilir. Not: Ayak bileği ön yüzüne perküsyon uygulandığında Tinel belirtisi alınabilir.
Posterior tibial (Tarsal tünelde sendromu)	Tarsal tünel sendromu (TTS) olan hastalarda görülen semptom perimalleolar ağrıdır.	Ayak tabanı ve parmakları	İntrinsik fleksör kaslar

Musküler Distrofiler		
Özellik	DMD	BMD
İnsidans oranı	1/3500 erkek doğum Çocukluk çağında en sık görülen, en ağır seyirli olan ve X'e bağlı kalımlı (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 ayrılır.
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 (zayıftan önce başlayabilir), üçüncü-dördüncü on yılda sık görülür
Solumun sistemi	İkinci on yılda ciddi vital kapasite azalması İkinci on yılda ventilatör bağımlılığı	Hastaların bir kısmında solumun tutulumu Şiddetli olgularda ventilatör bağımlılığı
Kas boyutu	Baldır hipertrofisi	Baldır hipertrofisi
Kas-iskelet sistemi	Kontraktürler: ayak bileği, kalça ve dizlerde Skolyoz: yürüme kayından sonra başlar Trendelenburg /ördekvari / lordotik yürüyüş Gowers arazi: 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 eteplersen gibi distrofin proteininin potansiyel fonksiyonunu gören protein sentezini sağlayan ilaçlar	

Temel Bilimler 75. soru
Küçük Stajlar Speetius Notu 1. Fasikül
Sayfa 149

Orijinal Soru: Temel Bilimler 76

76. Patogenezinde patolojik protein birikimi olan nörodejeneratif hastalıklar ve ilişkili olduğu protein eşleştirmelerinden hangisi yanlıştır?

- A) Parkinson hastalığı - Alfa sinüklein
- B) Alzheimer hastalığı - Beta amiloid
- C) Pick hastalığı - Tau protein
- D) Amyotrofik lateral skleroz - Ubikuitin
- E) Huntington hastalığı - Huntingtin

Doğru Cevap:D

SpeeTUS Notu

SpeeTUS Notu

Tedavi:

- NMDA-glutamat reseptör antagonistleri (memantin)
- Santral etkili antikolinesteraz: takrin, galantamin, rivastigmin, donepezil

Primer dejeneratif demans nedenleri anahtar kelimeler

Lewy Cisimcikli Demans (Levyyüzüel)	✓ Tekrarlayıcı vizüel halüsinasyonlar
Frontotemporal (Pick Hastalığı) Demans	✓ Frontal lob atrofisine bağlı kişilik değişiklikleri ✓ Asetil kolın normal. Antikolinesterazlar etkisiz
Huntington (koresi) hastalığı:	✓ Başlangıç bulgusu kore
Creutzfeldt-jakob Hastalığı (Deli dana hastalığı)	✓ En önemli klinik bulgu miyoklonus ✓ EEG: periyodik keskin dalga kompleksleri
Nöroakantositoz	✓ Şekli bozulmuş kan hücreleri (akantositler) ve hareket bozuklukları özellikle kore

Vasküler Demans

- Multienfarkt demans olarak da bilinir
- Saptanabilen bir inmeyi izleyen 3 ay içinde ortaya çıkan demans

HAREKET BOZUKLUKLARI

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

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

EPS bulguları:

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

Temel Bilimler 76. soru

Küçük Stajlar Speetus Notu 1. Fasikül
Sayfa 009

Parkinson Hastalığı

- Substantia nigra'da pigmente nükleusların kaybı
- Lewy cisimcikleri (alfa-sinüklein ve Ubikuitin) birikimi

Önemli bulgular (Her şey azalır)

- İstirahat tremoru (para sayar tarzda)
- Dişli çark rijiditesi
- Bradikinezi
- Postürel reflekslerin kaybı
- Göz kırpm oranında düşme
- Küçük adımlarla yürüme
- Hipovolemik ses
- Arkaya doğru düşme
- Fleksiyon postürü
- Okulorijik kriz

Triad

Dipnot: Parkinson hastalığında en sık görülen psikiyatrik bozukluk depresyon.

Medulla spinalis tutulumu ve derin tendon reflekslerinde artış OLMAZ.

Tedavi

Levodopa (L-DOPA)	Periferde yıkılır, bu nedenle periferik dopa dekarboksilaz inhibitörleri (karbidopa + benserazid) ile kullanılır. Kontrendikasyonlar: ➢ Psikotik hastalıklar ➢ Dar açılı glokom ➢ Peptik ülser ➢ Malign melanom
Antikolinergikler	Tremora çok etkili (Biperiden)
Dopamin agonistleri	Bromokriptin, pramipeksol, apomorf (Sc)
MAO-B inhibitörü	Selejiln, rasajilin
COMT inhibitörü	Entakapon, tolkapon

Dipnot: On-off fenomeni: İlaç tedavisine veya hastalığın ilerleyişine bağlı olarak tüm hareketlerini yapabilen bir hastanın aniden hareket edemez hale gelmesi veya tam tersi bir durumun ortaya çıkması on-off fenomeni olarak adlandırılır.

Parkinson Plus Sendromları

Multisistem atrofi	a. Olivopontoserebellar atrofi: Serebellar ve pons bulguları b. Striatonigral dejenerasyon: Tipik olarak dopamine cevap yok, başın öne eğilmesi var c. Shy-Drager sendromu: Otonomik bulgular belirgin (hipotansiyon, senkop)
Progressif supranükleer paralizisi	Erken denge bozukluğu, bulber tutulum, bakış paralizisi ve simetrik rijidite
Kortikobazal dejenerasyon	Asimetrik ekstremite bulguları (tipik olarak apraksi, miyoklonus) ve ekstrapiramidal bulgular
Lewy cisimcikli demans (Levyyüzüel)	Ekstrapiramidal bulgular ve vizüel halüsinasyonlarla karakterize

İLGİLİ NOTLAR

Ubikuitin birikiminin aslında nerede olduğunu notumuzda detaylıca yazdık. Böylece yanlış şık direkt olarak kendini ele veriyor

Orijinal Soru: Temel Bilimler 77

77. I. Senil osteoporozda osteoblastların biyosentez aktivitesinin azalması ve büyüme faktörlerine yanıtızsızlık nedeniyle kemik oluşumu azalır.
II. Postmenopozal osteoporozda serum östrojen seviyesinde azalma, osteoblastik aktiviteyi artırarak kemik rezorpsiyonuna yol açar.
III. Kısıtlı fiziksel aktivite, kalsiyum yetersizliği, artmış PTH seviyesi ve D vitamini yetmezliğinin osteoporoz 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

SpeeTUS Notu

SpeeTUS Notu

EKSTRASELÜLER YAPI PROTEİNLERİNDEKİ DEFEKTLERE BAĞLI ORTAYA ÇIKAN HASTALIKLAR

Osteogenezis İmperfekta

- ✓ **Tip 1 kollajen sentezinde defekt** vardır. Bu nedenle **anormal kemik matriks yapılanması** görülür.
- ✓ Bağı dokunun **en sık genetik geçişli** hastalığıdır.
- ✓ İki tipe ayrılır: **Tip 1 (daha sık) OD** geçer ve yaşam süresi etkilenmez. **Tip 2 ise OR** geçer ve intrauterin dönemde sıklıkla ölüm görülür.
- ✓ **Multipl kemik kırıkları, mavi sklera, işitme kaybı** görülür.

METABOLİK YOLLARDA DEFİKT OLAN HASTALIKLAR

Osteopetrozis (Mermer Kemik, Albers-Schönberg)

- ✓ **OD formu daha sıktır** ve hafif seyirlidir. OR tipi ise erken bulgu verir ve şiddetlidir.
- ✓ **Osteoklastlardaki karbonik anhidraz-2** enziminde mutasyon vardır. Bu yüzden kemik yıkımı olmaz.
- ✓ Kemikler aşırı derecede **sklerotiktir (radyodens)** ve kırılgandır (**yaşlı kemik uzaklaştırılmaz**).
- ✓ Kemik iliği mesafesinin daralmasına bağlı **ekstramedüller hematopoez** gelişir.
- ✓ Uzun kemiklerde **Erlenmeyer şişe deformitesi** izlenir.



KEMİK VE KIKIRDAĞIN KAZANILMIŞ HASTALIKLARI

Osteoporoz

- ✓ **Metabolik kemik hastalıklarının en sık görülenidir.**
- ✓ **Kemik kitlesinde azalma** ve kemik fragilitesinde artma ile karakterizedir.
- ✓ Tipik mikroskopik bulgu **incelmış trabeküller** ve **genişlemiş Haversian kanallarıdır.**
- ✓ **En sık vertebralarda** görülür.

Temel Bilimler 77. soru
Patoloji SpeetUS Notu 1. Fasikül
Sayfa 091

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-bağılı büyüme faktörlerinin biyolojik aktivitesinde azalma
Osteoklast aktivitesinin artışı	Fiziksel aktivitenin azalması

Kemiğin Paget Hastalığı (Osteitis Deformans)

- Aşırı **osteoklastik** aktivite, **mikst** dönem ve aşırı **osteoblastik** aktivite epizotlarından oluşan bir hastalıktır.
- Yeni oluşan kemik rastgele **mozaik patternde** gelişir ve bu patern Paget hastalığı için **patognomoniktir.**
- Ortalama **70'li yaşlarda** daha sık izlenir.
- En sık etkilendiği kemikler **vertebra (özellikle sakrum), kafatası ve pelvis kemikleri** gibi yassı kemiklerdir.
- Paget hastalığında **sekonder kemik tümörleri** (dev hücreli kemik tümörü, fibrosarkom, osteosarkom) ortaya çıkabilir.
- Tutulan kemiklerde büyüme nedeniyle baş ağrısı, **başın büyümesi (şapkanın küçük gelmesi)**, görme bozuklukları, sağırılık görülebilir.
- Uzun kemiklerde **tebeşir kırığı**, yüzde **leontiasis ossea** görünümü izlenir.
- Kafa grafisinde **atılmış pamuk** manzarası görülür.

ANORMAL MİNERAL HOMEOSTAZINA BAĞLI ORTAYA ÇIKAN HASTALIKLAR

Raşitizm ve Osteomalazi

- ✓ **Çocuklarda D vitamini** eksikliğine bağlı kemik **mineralizasyon yetersizliğine raşitizm**, erişkinlerdeki formuna ise **osteomalazi** ismi verilir.

Hiperparatiroidi

- Parathormon fazlalığı kendini; **artmış osteoklastik aktivite** ve kemik rezorpsiyonu ile gösterir.
- **Sekonder hiperparatiroidide kemik lezyonları primer hiperparatiroidiye göre daha azdır ve daha az şiddetlidir.**
- Bu kemiklerde küçük fraktürler, hemosiderin birikimi ile karakterize **Brown tümörü** görülür (dev hücreli kemik tümörü ile karışır).
- Ağır hiperparatiroidizm olgularında Kemiklerde hücresel aktivite artışı, peritrabeküler fibrozis ve kistik brown tümörün bir arada bulunuşu ile karakterize **osteitis fibrosa sistika (kemiğin von Recklinghausen hastalığı)** görülür.
- Litik lezyonlar **fibrozis** ile iyileşir.

FLASH
BACK

Kafatasının Tipik Radyolojik Görüntüleri

- ✓ **Paget hastalığı:** Atılmış pamuk görünümü
- ✓ **Hiperparatiroidi:** Tuz biber manzarası
- ✓ **Multipl miyelom:** Erişkin hastada zimba deliği litik lezyon
- ✓ **Orak hücreli anemi ve talasemi:** Crew cut (asker traşı)
- ✓ **Langerhans hücreli histiyositoz:** Çocuk hastada litik lezyon

AVASKÜLER NEKROZ (OSTEONEKROZ, OSTEOKONDROZ)

- Sıklıkla **lokal iskekiye** sekonder kemik ve kemik iliğinin nekrozudur.
- En sık neden **steroid** kullanılmasıdır.
- En sık görülen kemik nekrozu **femur başının avasküler nekrozudur (Legg-Calve-Perthes hastalığı).**
- Tibia üst uç tuberkülün avasküler nekrozu (**Osgood-Schlatter hastalığı**) ve vertebranın avasküler nekrozu (**Scheurman Hastalığı**) görülebilir.

İLGİLİ NOTLAR

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) Endometrium 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

SpeeTUS Notu

SpeeTUS Notu

- ✓ **ERB-B2 (HER2-neu)** → **amplifikasyon** → **Meme-over kanseri**
- **RET** → nokta mutasyon → **tiroid medüller kanser, MEN 2A,2B**
- **KIT** → **GIST** (Gastrointestinal stromal tümör, seminom)
- **ALK** (Anaplastik Lenfoma Kinaz) → **Akciğer adenokanseri**, anaplastik büyük T hücreli lenfoma, **ailevi nöroblastom**, inflamatuvar miyofibroblastik tümör
- **FLT-3** → AML
- **PDGFR** → Gliomlar, lösemi

Sinyal İletim Proteinleri

- **K-RAS** → nokta mutasyon → **müsin üreten adenokanserler** (kolon, akciğer, pankreas kanseri)
- **H-RAS** → nokta mutasyon → **mesane ve bükrek**

Temel Bilimler 78. soru
Patoloji Speetus Notu 1. Fasikül
Sayfa 025

- **BRAF** → **Malign melanom, hairy cell lösemi, papiller tiroid kanseri, kolon kanseri**
- **JAK2** → Miyeloproliferatif hastalıklar (örneğin polisitemia vera)
- **GNAQ** → Üveal melanom
- **GNAS** → **Hipofiz adenomu**, endokrin tm
- **NOTCH-1** → T hücreli ALL

Nükleer Regülatör Proteinler

- **MYC** → Burkitt lenfoma t(8;14)
- **NMYC** → amplifikasyon → Nöroblastom

Hücre Siklus Regülatörleri

- **Siklin D1** → Mantle hücreli lenfoma t(11;14)

Tümör Süpresör Genler

- **TP53** insan kanserlerinde **en sık** mutasyona uğrayan tümör süpresör genidir (KT ve RT direnci oluşur.). Tümör süpresör gen bozukluklarının kansere neden olabilmesi için her iki alleninde silinmesi gerekir. **Li-freumeni sendromu**nda TP53 geninin tek alleli defektiftir.

Önemli Tümör Süpresör Genler ve Özellikleri

Mitojenik Sinyal Yolu İnhibitörleri

- **APC** → **WNT sinyal inhibitörü**, **β-catenini parçalar** → FAP sendromu
- **NF1** → **RAS/MAPK sinyal inhibitörü** (GTPaz aktivitesi vardır) → Nörofibromatozis tip 1
- **NF2** → **Hücre iskelet stabilizatörü** (Merlin proteini) → Nörofibromatozis tip 2
- **PTCH** → **Hedgehog sinyal inhibitörü** → Gorlin sendromu
- **PTEN** → **PI3K/AKT sinyal inhibitörü** → Cowden sendromu

Temel Bilimler 78. soru
Patoloji Speetus Notu 1. Fasikül
Sayfa 025

- **Rb** → G1/S geçişini durdurur (E2F'ye bağlanarak) → Ailevi retinoblastom sendromu (**sıklıkla osteosarkom eşlik eder**)
- **CDKN2A** (p16, p14) → **pankreas kanseri, melanom**

Metabolizma ve Anjiyogenez İnhibitörleri

- **VHL** → **HIF1-alfa inhibitörü** (anjiyogenez inhibitörü)

→ Von Hippel-Lindau sendromu

- **STK11** → enerji ve besin seviyeleri azaldığı zaman hücre büyümesini durdurur (**metabolizma inhibitörü**) → Peutz-Jeghers sendromu
- **SDHB, SDHD** → TCA siklusu, oksidatif fosforilasyon → Ailevi paraganglioma, ailevi feokromositoma

İnvazyon ve Metastaz İnhibitörü

- **CDH1 (E-Cadherin)** → hücre adezyonu → **Diffüz gastrik kanser** (ailevi mide kanseri sendromu), **lobüler meme kanseri** (taşlı yüzük hücrelidirler)

Genomik Stabilitate Etkinleştiricisi

p53'ün fonksiyonları

Hücre bölünmesini durdurur	p21 (CDK inhibitörüdür)
DNA onarımı	GADD45 (Growth Arrest DNA Damage)
DNA tamiri → başarılı	MDM2 geni üzerinden p53 inhibe olur
DNA tamiri → başarısız → Apoptoz	Bax ve puma
Tümör anjiyogenezi inhibisyonu	Trombospondin-1

DNA Tamir Faktörleri

- **BRCA1, BRCA2** (**BR**east **CA**) → DNA çift sarmal kırık onarımı → Ailesel meme ve over kanseri, erkek meme kanseri
- **MSH2, MLH1, MSH6** → DNA mismatch (yanlış eşleşme) onarımı → Hereditör non-polipozis kolon kanseri (Lynch sendromu)

Bilinmeyen Mekanizmalar

- **WT1** → Wilms tümörü
- **MEN1** → Menin proteini → MEN-1 sendromu

FLASH BACK

- ✓ Kinaz aktivitesi (**fosforilasyon**) hücre siklusunu iletir.
- ✓ Bu nedenle **hiperfosforile Rb inaktivedir** ve hücre proliferasyonu uyanır.

DNA Onarım Genlerinde Bozukluk ile Ortaya Çıkan Hastalıklar

Hereditör Nonpolipozis Kolon Karsinomu Sendromu (Lynch sendromu) (OD)	• Daha erken yaşlarda ve sağ kolon yerleşimli kolon kanseri görülür. • MSH2 ve MLH1 genleri bozuktur.
BRCA mutasyonu ile ilişkili familial meme - over kanseri (OD)	• Erken yaşta, bilateral multipl meme kanseri ve seröz over tümörleri gelişir.
Bloom Sendromu (OR)	• Lösemi-lenfoma gelişir.
Ataksi Telenjektazi (OR)	• Lösemi-lenfoma gelişir.
Fanconi Anemisi (OR)	• Lösemi-lenfoma gelişir.
Kseroderma Pigmentozum (OR)	• Deri kanserleri gelişir.

İLGİLİ NOTLAR

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

Endometriyum kanserinde bilmeniz gereken mutasyonlar karşınızda. Speetus işte bu yüzden fonksiyonel ...

ADENOMİYOZİS

- Miyometriyum içinde endometriyal stroma ve bezlerin bulunmasıdır. Ancak bu dokular **menstrüel siklusa eşlik etmez**.

ENDOMETRİOZİS

- Endometriyal** bez ve stromanın uterus dışında bulunmasıdır.
- En çok overde** görülür (çikolata kisti). Bu dokular **menstrüel siklusa eşlik eder** (Fallop tüpü ve peritonda da olabilir.).
- Burada ağrı ve inflamasyondan sorumlu sitokin **PgE2'dir**.
- Endometroid** ve **şeffaf hücreli** over kanseri gelişebilir.

ENDOMETRİYAL HİPERPLAZİ

- Östrojenin kısmi ve uzun süren yüksekliği ile oluşur. **PTEN** geni mutasyonu buna neden olabilir.
- Karşılanmamış östrojen yapan durumlar risk faktörüdür. Anovulatuvar siklus (disfonksiyonel uterus kanamasının en sık sebebi), PCOS, granüloza hücreli over tümörü, erken menarş, geç menopoz, doğum yapmamak, DM, HT, obezite risk faktörüdür.
- Atipisiz hiperplazi**: Gland-stroma oranı artmıştır. Glandlar farklı şekilde ve dilatedir. Östrojen uyarımı sonucu ortaya çıkar ve nadiren adenokarsinom gelişimine yol açar.
- Atipik hiperplazi (endometrioid intraepitelyal neoplazi)**: Nükleer **atipi** ve proliferatif glandlardan oluşur. Glandlar genellikle arka arkaya yerleşmiş durumdadır kompleks konturlara sahiptir. **Polarite kaybı, yuvarlak nükleus ve belirgin nükleol** görülür. İyi diferansiye endometrioid adenokarsinom ile karışır.

ENDOMETRİYUM TÜMÖRLERİ

- Endometriyal polipler**: **En sık** görülen endometriyal tümördür ve benigndir. **Kalın duvarlı kan damarları** görülür. **Tamoksifen** kullananlarda risk artmıştır.
- Endometriyal Karsinom**: **Kadın genital sisteminin en sık invaziv kanseridir**. Postmenapozal dönemde **lökore ve kanama** ile başlar. Risk faktörleri endometriyal hiperplazi ile aynıdır.
- Kanser gradelemesinde **solid tümör oranı ve atipiyeye** bakılır.

Endometroid Tip Endometriyum Kanser (daha sık)	Seröz Tip Endometriyum Kanser
6. Dekatta, obezlerde	7. Dekatta, zayıflarda
Kanserle ilişkili faktörler	
Temel Bilimler 78. soru Patoloji Speetus Notu 1. Fasikül Sayfa 083	
PTEN mutasyonu, mikrosatelit instabilite	p53 mutasyonu
İyi prognoz	Kötü prognoz
Lenfojen yayılım	Lenfojen ve peritoneal kavite ile yayılım

- Endometriyal adenokanser ve endometriyal sarkom birlikteliğine **karsinosarkom** (malign mikst müllerian tümör) denir. **PTEN ve p53 (en sık)** mutasyonları siktir.
- Endometriyal gland ve endometriyal sarkom birlikteliğine **adenosarkom** denir.

MİYOMETRİYUM TÜMÖRLERİ

Leiomyom

- Leiomyomlar kadınların **en sık** görülen benign tümörüdür. Sıklıkla **multipldir**.
- Uterin leiomyomların çoğunda **MED12** gen mutasyonu bulunmaktadır.
- Östrojen** miyomların büyümelerini stimüle eder. Menopozdan sonra küçülürler.
- Submukozal (en semptomatik), intramural (en sık)** ya da **subserozal (parazitik miyom)** olabilirler.
- Histolojik olarak **girdaplar (birbirini çaprazlayan)** yapan **yoğun düz kas hücrelerinden** oluşurlar.
- En sık hyalen değişiklik, menopozda kalsifiye** değişiklik, **gebelikte kırmızı (karnöz)** değişiklik görülür.
- Çok nadiren **sarkoma** dönebilirler.

Leiomyosarkom

- 40-60 yaşlarında pik yaparlar.
- MED12 mutasyonu** görülebilir.
- p53, RB, PTEN** mutasyonları görülebilir.
- Mitoz tek başına genç kadınlarda ve leiomyomlarda da görülebileceği için leiomyosarkom tanısında **mitoz-nekroz-atipi kriterlerine** bakmak gerekir.
- Özellikle atipi ve nekroz varlığında 10'luk büyütmede 10'dan fazla mitoz sarkom tanısını koydurur. **Atipi-dev hücreler** varlığında 10'luk büyütmede **4 mitoz** sarkom tanısı koydurur.

TUBALAR

- Morgagni kistleri** fimbriyal uçlarda görülür (Müller kanal artığı).
- En sık** görülen hastalığı inflamasyonlardır.
- En sık** benign tümörü adenomatoid tümördür.
- Metastatik tümörleri** daha fazladır, primer kanseri nadirdir ve **overin seröz papiller karsinomuna** benzer.

OVERLER

Over Tümörleri

Yüzey epitelyal - stromal tümörler	Germ hücreli tümörler	Seks kord stromal tümörler
- Seröz - Müsinöz - Brenner - Şeffaf hücreli - Endometrioid - Adenosarkom - Karsinosarkom	- Disgerminom - Yolk sak - Embriyonel karsinom - Teratom - Koryokarsinom	- Granüloza hücreli tümör - Sertoli-Leydig hücreli tümör - Fibroma - Tekoma

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 eşleşmeyi net olarak göstermektedir.. Rb ile ilişkili malignitelerin tamamı verilmiş :)

Tedavi

- Kemoterapi (**vinkristin, aktinomisin-D**) ve radyoterapi

DİĞER BÖBREK TÜMÖRLERİ

- Yenidoğanda **en sık** böbrek tümörü: **konjenital mezoblastik nefroma**
- **Renal medüller karsinom**: Orak hücreli anemi traitte risk artar.
- **Renal hücreli karsinom**: von Hippel Lindau sendromunda risk artar.
- **Böbreğin malign rabdoid tümörü**: İlk 1 yaşta görülür, DICER1 ve SMARCB1 mutasyonları ile

KARACİĞER TÜMÖRLERİ

- **En sık** hepatoblastom

Ayrıcı Özellikler		
	Hepatoblastom	Hepatoselüler karsinom
Ortalama yaş	1	12
Risk faktörleri	Hemihipertrofi, Beckwith-Wiedemann	Hepatit B (en sık), tirozinemi, von Gierke, siroz, hemokromatoz
Soliter lezyon	%80	%20-50
AFP yüksekliği	%60-70	%50
Tedavi	KT, cerrahi	KT, cerrahi, sorafenib

YUMUŞAK DOKU TÜMÖRLERİ

RABDOMİYOSARKOM

- **En sık** görülen **malign yumuşak doku tümörüdür** (en sık görülen yumuşak doku tümörü **hemanjiomdur**, tedavisinde propranolol kullanılır).
- **En sık** baş boyun bölgesinde, daha az sıklıkla **genitoüriner sistem**, ekstremiteler ve orbitada görülür.
- Rabdomyosarkomu olanlarda ikinci sık görülen malignite; **osteosarkom**
- Nörofibromatozis, Li Fraumeni sendromu, Beckwith-Wiedemann sendromunda görülme riski artar.

Klinik

- Genellikle **ağrısız, büyüyen kitle** şeklindedir.
- Boyun kitleleri; ses kısıklığı veya disfaji yapar.
- Çocuklarda temporal kemiğin en sık tümörüdür.
- **En sık metastaz**; akciğere
- Biyopside; aktin-desmin-miyozin boyaları (+)

Patoloji

1. **Embriyonel tip**: **En sık** görülen ve **en iyi** prognozlu olan tiptir.
2. **Alveoler tip**: En sık **PAX3-FOXO1** füzyon geni görülür. Prognozu **en kötü** olan tiptir.
3. **Pleomorfik tip**
4. **Non-diferansiye tip**

DİĞER YUMUŞAK DOKU SARKOMLARI

- Rabdomyosarkom dışında en sık görülen yumuşak doku sarkomu **sinoviyal sarkomdur**.
- **Bir yaş altı** çocuklarda **en sık** yumuşak doku sarkomu, **fibrosarkomdur**.

KEMİK TÜMÖRLERİ

Ayrıcı Özellikler

	Osteosarkom	Ewing sarkom
Sıklık	En sık	2. sık
Tutulum	Metafiz (distal femur, proksimal tibia, humerus)	Diyafiz (femur, pelvis)
Histoloji	En sık osteoblastik	Küçük yuvarlak hücreli, PAS (+), CD99 (+)
Radyografi	Sunburst patern	Soğan zan
Ek özellik	Bilateral retinoblastom ve rabdomyosarkomu olanlarda risk artar	t(11;22), osteomiyeliti taklit eder
Tedavi	Radyoterapi dirençli	Radyoterapi duyarlı

- **Çocukluk çağının küçük yuvarlak hücreli malign tümörleri**; Ewing sarkom, Nöroblastoma, Wilms tümörü, Rabdomyosarkom, Retinoblastom, Non-Hodgkin Lenfoma
- **Osteosarkom gelişiminde rol oynayan faktörler**:
 - Bilateral retinoblastom
 - Rabdomyosarkom
 - Radyoterapi
 - Enkondromatozis
 - Multipl herediter ekzositozlar
 - Osteogenesis imperfekta
 - Paget hastalığı,
 - Fibroz displazi
 - Li Fraumeni sendromu
 - Kronik osteomiyelit
 - Werner sendromu
 - Bloom sendromu
- **Rothmund-Thomson sendromu**: Boy kısalığı, küçük el ve ayaklar, başparmakta hipoplazi ve ciltte telenjektaziler ile beraber osteosarkom.
- **Schlatter Hastalığı**: Proksimal tibianın bir traksiyon apofizidir. Çocukluk çağında en sık rastlanan bir diz ağrısı sebebidir.

DİĞER ÇOCUKLUK ÇAĞI TÜMÖRLERİ

Temel Bilimler 78. soru
Pediatri Speetüs Notu 1. Fasikül
Sayfa 173

- Kalıtsal geçiş özelliği en fazla olan tümördür (OD). • **13q14** (RB-1 geni) delesyonu
- RB-1 geninde mutasyon olanlarda artan tümör riskleri:
 1. **Osteosarkom (en sık)**
 2. **Leiyomyosarkom (ikinci sık)**
 3. Malign melanom
- Bilateral retinoblastom + pineal bölgede tümör = **trilateral retinoblastom**
- **Lökokori** sık görülen bulgusudur.
- Metastaz yapma özelliği düşüktür. En sık çıkış yolu optik sinirdir.
- Tanıda direk **biyopsi kontrendikedir**.
- Plazma **karsinoembriyonik antijen** (CEA) ve **AFP** artmıştır. Tümör dokusunda Homer Wright rozeti görülür. Metastatik tümörlerde ferritin ve nöron spesifik enolaz artmıştır.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 78

78. Kanser tedavisinde tümörün oluşumunda rol oynayan onkoproteinlere yönelik terapi modellerinin uygulandığı hastalık ve ilişkili mutasyon eşleştirmelerinden hangisi yanlıştır?

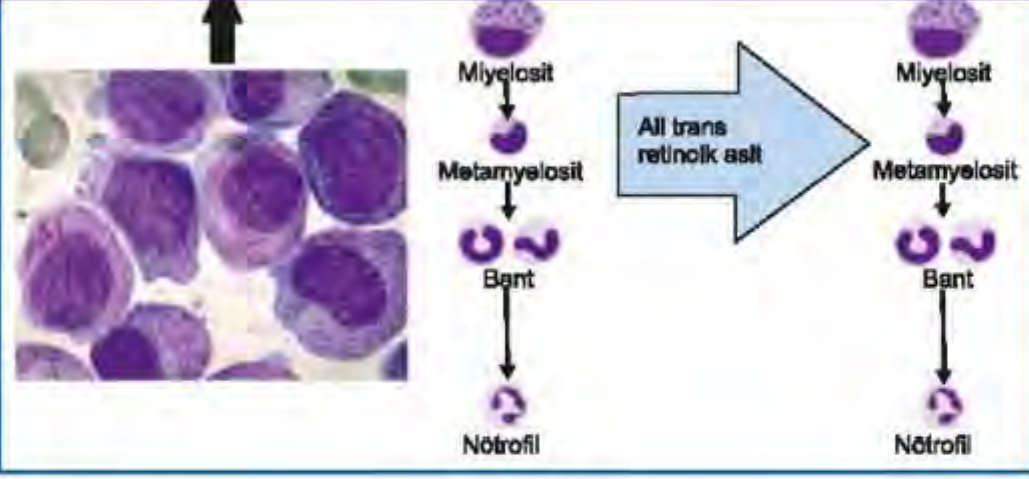
- A) Malign melanom - BRAF mutasyonu
- B) Endometriyum kanseri - Rb mutasyonu
- C) Kronik miyeloid lösemi - BCR-ABL füzyonu
- D) Küçük hücreli dışı akciğer kanseri - EGFR mutasyonu
- E) Akut promiyelositer lösemi - PML-RARA füzyonu

Doğru Cevap:B

Akut promiyelositer lösemi

- ✓ PML-RARa (retinoik asit reseptörü) gelişimine neden olan **t(15;17)** mutasyonu sonucunda hücreler olgunlaşma için **retinoik asit** molekülüne bağımlı hale gelerek **promiyelosit** aşamasında durur 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.

Temel Bilimler 78. soru
Dahiliye Speetüs Notu 1. Fasikül
Sayfa 011



Tanı

- ✓ Kemik iliği aspirasyonunda blast oranının $\geq \%20$ olması akut lösemi tanısı koydurur.

Blast sayısından bağımsız AML tanısı koyduran mutasyonlar (AML'ye spesifik ve iyi prognozlu mutasyonlar)

- t (8;21)
- t (15;17)
- inv16, t(16;16)

Risk sınıflaması ve prognostik faktörler

Erişkin ALL'de kötü prognostik faktörler

- ✓ Philadelphia kromozomu
- ✓ Hipodiploidi
- ✓ İleri yaş (>60)
- ✓ Kemoterapi sonrası kalıntı hastalık (en önemli)

AML'de düşük riskli (iyi prognozlu) mutasyonlar

- ✓ t(8;21)
- ✓ t(15;17)
- ✓ Inv (16) veya t(16;16)
- ✓ NPM1 mutasyonu
- ✓ CEBPA mutasyonu

ALL tedavisi

- ✓ Genel yaklaşım
 - İndüksiyon: **Vinkristin, L-asparaginaz** vb
 - SSS profilaksisi: **İntratekal metotreksat** veya RT
- ✓ Hedefe yönelik tedaviler
 - t(9;22) varlığında **imatinib, dasatinib** vb TKİ verilir.
 - **Blinatumomab**: Anti CD3/CD19 bispesifik antikor

AML tedavisi

- ✓ İndüksiyon
 - 3+7 protokolü (Antrasiklin + ARA-C) verilir.
- ✓ Hedefe yönelik tedaviler
 - **Gemtuzumab**: Anti CD33 antikor
 - **Midostaurin**: FLT3 inhibitörü

Akut promiyelositer lösemi tedavisi

- ✓ **ATRA** (all-trans retinoik asit, tretinoin) esas tedavidir.
- ✓ ATRA **sitogenetik** ve **klirik remisyon** sağlar. Hemorajik komplikasyonları (**DİK**) **azaltıcı etkisi** vardır.
- ✓ ATRA tedavisi, promiyelosit aşamasında farklılaşması duran hücrelerin farklılaşmasını uyarak hızla **olgun nötrofil** gibi inflamatuvar hücrelerin sayısında artışa neden olabilir (**ATRA sendromu/diferansiasyon sendromu**).
- ✓ Bu nedenle hastalarda günlük lökosit sayısı izlenir.
- ✓ ATRA sendromu, tedavinin ilk üç haftasında ortaya çıkar ve hastalarda **nefes darlığı, göğüs ağrısı, pulmoner infiltrasyon, plevral efüzyon ve hipoksi** ile karakterizedir.
- ✓ ATRA sendromunun tedavisinde **steroid** verilir.

Kronik Lenfositik Lösemi (KLL)

Genel bilgiler

- ✓ **İleri yaş (70)** erkeklerde sık görülür
- ✓ **Matür B lenfositlerin** kontrolsüz çoğalması sonucu gelişir
- ✓ **Lökositoz (olgun lenfositoz) + yaygın LAP** tipiktir.

Prognoz

- ✓ En sık sitogenetik anomali: **13q delesyonu**(iyi prognoz)

KLL'de kötü prognoz ile ilişkili bazı durumlar

- Ig ağır zincir (IgHV) mutasyonunun **olmaması**
- del 17p (p53) olması

Klinik

- ✓ Sıklıkla **asemptomatik** bir hastanın **rutin tetkiklerinde lenfositoz** saptanması ile yapılan tetkiklerde tanı alırlar
- ✓ Fizik muayenede **LAP, hepatosplenomegali** olabilir.
- ✓ **Otoimmün hemolitik anemi, otoimmün trombositopeni** vb otoimmün komplikasyon gelişme riski artmıştır.

Laboratuvar ve tanı

- ✓ Tanı gereği mutlak lenfosit sayısı $> 5.000/mm^3$ tür.
- ✓ **Periferik yayma**
 - Lökositlerin büyük çoğunluğu matür görümlü lenfositler. (>%80-90)
 - Lenfositler kolayca ezildikleri için **basket (smudge)** hücreleri görülür
- ✓ Kesin tanı **akım sitometri** ile konulur:
 - **CD5, CD19, CD20 ve CD23** pozitif

Richter transformasyonu

- ✓ KLL; **yavaş seyirli (indolen)** bir hastalık olmasına karşın, bazı vakalarda **yüksek grade'li lenfomalara** (en sık **diffüz büyük B hücreli lenfoma**) dönüşüm gelişebilir. Buna **Richter transformasyonu** denir.
- ✓ Richter transformasyonu gelişiminden sorumlu genetik mutasyon **NOTCH1**'dir.
- ✓ **Klinik tablo**
 - Lenf nodlarında hızlı büyüme
 - B semptomları (gece terlemesi, kilo kaybı, ateş)
 - Laboratuvar LDH yüksekliği
- ✓ **Yaklaşım ve tanı**
 - Böyle bir hastada **ilk tetkik PET-BT** olmalıdır.
 - PET-BT, biyopsi alınacak lenf nodunu gösterir (KLL'de tutulum düşük, Richter'de ise tutulum yüksek)
 - Kesin tanı **lenf nodu biyopsisi** ile konulur.

Tüm referanslara baktığımızda tüm doğru cevapların yer aldığını, geriye kalan tek seçeneğin ise yanlış cevap olduğunu görüyoruz.

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

Ne zaman miyeloproliferatif hastalık düşünelim?

VAKA

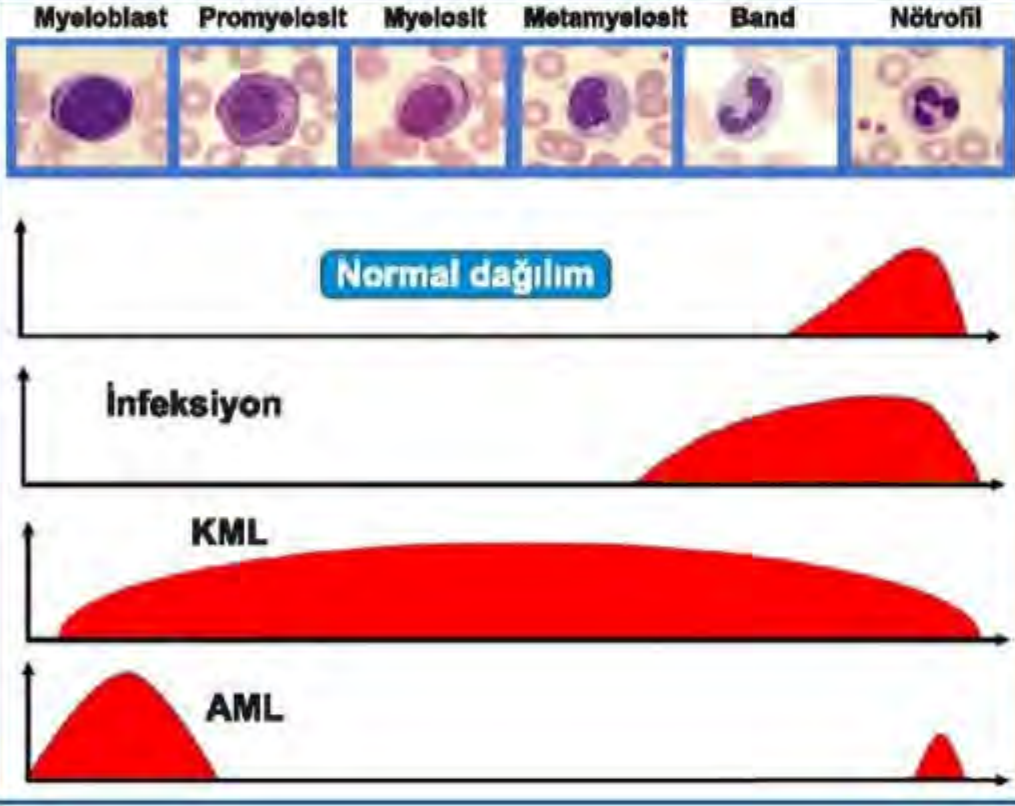
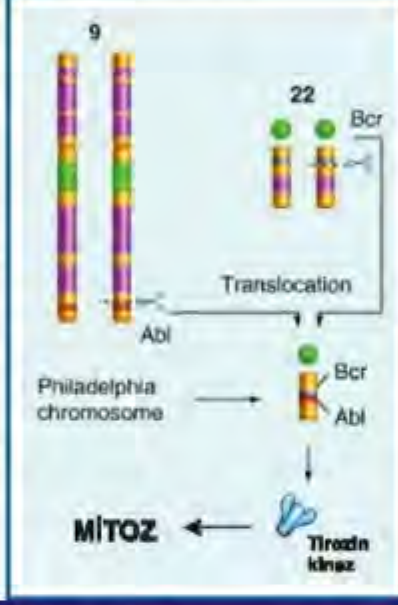
- Bir veya birden fazla miyeloid seride artış
- Splenomegali

Temel Bilimler 78. soru
Dahiliye Speetüs Notu 1. Fasikül
Sayfa 015

Kronik Miyelositik Lösemi (KML)

Genel bilgiler

- ✓ Kemik iliğinde "granülositer seri kökenli hücrelerin" kontrolsüz aşırı çoğalması ve periferik kana çıkması ile karakterizedir.
- Bu hücrelerin olgunlaşmasında veya farklılaşmasında sorun yoktur. Aşırı proliferasyon sorunu vardır.
- ✓ Esas patogenezi **t(9;22)** translokasyonu sonucu ortaya çıkan **Philadelphia (Ph) kromozomu**dur.
- ✓ **Bcr-Abl füzyon geni** oluşur.
- ✓ Bu gen **tirozin kinaz** aktivitesine sahiptir ve hücre için **sürekli proliferasyon sinyali** üretir.
- ✓ Hem **immatür** hem de **matür granülositler** kontrolsüzce çoğalır.



Laboratuvar

- ✓ **Hemogram**
 - En önemli bulgusu **ciddi lökositoz** olmasıdır.
 - Trombosit sayısı da genelde **yüksektir**.
- ✓ **Periferik yayma**
 - Olgun nötrofillerden miyeloblastlara kadar (band, metamyelosit, miyelosit, promiyelosit) **tüm granülositer** seri görülebilir.
 - "Kemik iliği gibi periferik yayma" denilir.
- ✓ **Kemik iliği**
 - Hipersellülerdir.
 - Miyeloid/eritroid hücre oranı artmıştır.
- ✓ **Lökosit alkalin fosfat (LAP) skoru:**
 - Lökositoz olan birçok durumda LAP skoru artar (özel bir boya ile gösterilir).
 - Ancak KML'de ise lökositoz olmasına rağmen **LAP skoru düşüktür**.

Tanı

- ✓ Klinik ve laboratuvar bulguları doğrultusunda periferik kan veya kemik iliğinden alınan materyalde **t(9;22) mutasyonu** gösterilmesi ile konulur.

KML'nin Fazları

- ✓ **Kronik faz:** Hastalar genellikle **asemptomatiktir**
- ✓ **Akselere faz:** Lökositoz alevlenir. Dalak boyutları artar
- ✓ **Blastik faz:** Akut lösemiye dönüşümdür (**genellikle AML**, daha az sıklıkta ALL)

Tedavi

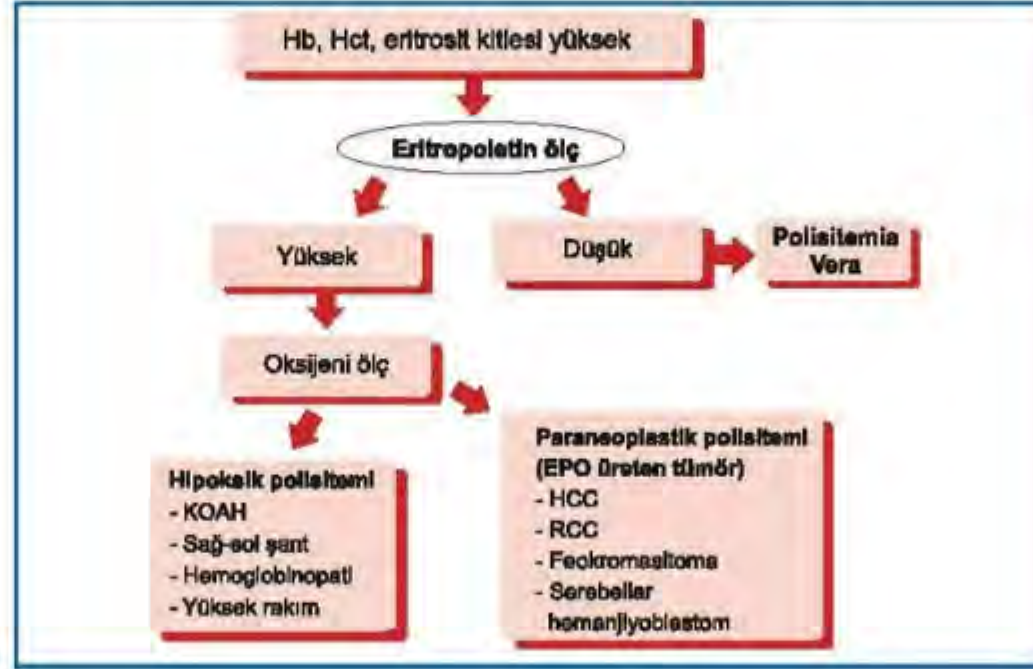
- ✓ **Tirozin kinaz inhibitörleri (TKİ)** esas tedavidir. Bu ilaçlar sitogenetik ve klinik remisyona sağlarlar:
 - Imatinib, Dasatinib, Nilotinib vb
 - **Ponatinib**
- ✓ **T315I mutasyonu** görülmesi durumunda **ponatinib** veya **omacetaxine** (protein sentez inhibitörü) kullanılır.
- ✓ BCR-ABL1 proteininin miristoil bölgesine bağlanan allosterik inhibitör olan **asciminib** de dirençli vakalarda tedavide etkilidir.
- ✓ Ciddi lökositozla bağlı acil klinik durumlarda (lökostaz) uygulanması gereken tedavi **lökoferaz**dir.

Dasatinib, plevral effüzyona neden olabilir.

Polisitemia Vera / Primer Polisitemi

Genel Bilgiler

- ✓ 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)'de ise **JAK-2 V617F** aktive edici mutasyonu sonucu kemik iliğinde eritroid seri **EPO'dan bağımsız** kontrolsüzce aşırı çoğalır.
- ✓ Bu nedenle polisitemide öncelikle **EPO** düzeyi ölçülür:



Klinik

- ✓ En tipik semptom **sıcak su teması sonrası kaşıntıdır (aquapruiritus)**.
 - **Histamin** deşarjına bağlıdır.
 - Bu tablo **sadece primer polisitemide** görülür (altta yazan diğer bulgular ise tüm eritrositozlarda olabilir)
- ✓ **Pletore** siktir.
- ✓ **Viskozite artışına bağlı:** Baş ağrısı, kulak çınlaması, vertigo, görme bulanıklığı ve geçici iskemik atak gelişebilir.
- ✓ **Tromboza** yatkınlık artmıştır.
 - Hepatik ven trombozu (Budd Chiari sendromu)'nun en sık nedenidir.
- ✓ **Sistolik hipertansiyon;** kan kitlesindeki artışa bağlıdır.

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

Antimikrotübül Ajanlar

Taksanlar

- ✓ Paklitaksel, dosetaksel vb.
- ✓ Mikrotübüllerin **depolimerizasyonunu** engeller (mikrotübül uzun kalır) (**mikrotübülleri uç uca TAKSAN**)

Vinka alkaloidleri

- ✓ Vinkristin, vinblastin vb.
- ✓ Mikrotübüllerin **polimerizasyonunu** engeller (mikrotübül kısa kalır)
- ✓ Vinkristinin yan etkileri:
 - Nöropati (düşük ayak, ileus vb)
 - Uyumsuz ADH sendromu

Topoizomeraz İnhibitörleri

Topoizomeraz 1 inhibitörleri (Topotekan, irinotekan)

- ✓ **Irinotekan**
 - Akut kolinerjik sendrom yapabilir (ishal, bradikardi, hipersalivasyon, vb). Tedavisinde **atropin** verilir.
 - UDP glukronil transferaz enzim aktivitesinde azalma (**UGT1A1 polimorfizmi**) varlığında toksisitesi artar. Bu sebeple **Gilbert hastalığı** ve **Crigler- Najjar sendromunda** dikkatli kullanılmalıdır.

Topoizomeraz 2 inhibitörleri (Etoposid, antrasiklinler)

- ✓ Etoposid
 - Küçük hücreli akciğer kanseri tedavisinde kullanılır (etoposid + sisplatin).
 - 11q23 mutasyonlu akut lösemiye neden olabilir.

FLASH BACK

Antineoplastikler – Toksik etki – Antidot/Tedavi

- Siklofosamid (hemorajik sistit) → Mesna
- Sisplatin (nefrotoksiste) → Amifostin
- Metotreksat
 - Hızlı bölünen hücre toksisitesi → Folinik asit
 - Renal tübüllerde kristalizasyon → Glukarpidaz
- Antrasiklin (kardiyotoksiste) → Deksraksozan
- Dosetaksel (sıvı retansiyonu, alerji) → Steroid
- Irinotekan (akut kolinerjik sendrom) → Atropin

FLASH BACK

Enzim eksikliğinde toksisitesi artan antineoplastikler

- Dihidropirimidin dehidrogenaz → 5-FU
- UDP glukronil transferaz → Irinotekan

FLASH BACK

Akut lösemi yapabilen antineoplastikler

- Siklofosamid (alkilleyici)
- Etoposid (topoizomeraz 2 inhibitörü)

L-Asparajinaz

- ✓ Sadece ALL tedavisinde kullanılır.
- ✓ Asparajin içeren proteinleri yıkar.
- ✓ Asparajin içeren proteinler; fibrinojen, insülin ve pankreatik enzimler
- ✓ Yan etkileri: Kanama/tromboz, hiperglisemi, pankreatit

Hedefe Yönelik Tedaviler

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

Imatinib

- ✓ BCR-ABL ve c-kit tirozin kinazlarını inhibe eder.
- ✓ KML ve CD117 (c-kit) pozitif GİST tedavisinde kullanılır.

FLASH BACK

c KİT (+) tümörler

- GİST
- Sistemik mastositoz
- Seminom
- Disgerminom

Sunitinib

- ✓ VEGF-R tirozin kinazı inhibe eder.
- ✓ RCC, GİST tedavisinde kullanılır.

Temel Bilimler 78. soru

Dahiliye Speetüs Notu 1. Fasikül
Sayfa 029

Vemurafenib, Dabrafenib

- ✓ BRAF'ı (serin-treonin kinaz) inhibe ederler.
- ✓ BRAF V600E mutasyonu olan **metastatik malign melanom** tedavisinde kullanılır.
- ✓ Yan etkisi: **Ciltte keratoakantom, SCC**
- ✓ Bu nedenle **MEK inhibitörleri** (trametinib, cobimetinib) ile kombine kullanılır.

FLASH BACK

BRAF (+) tümörler

- Malign melanom
- Hairy cell lösemi
- Papiller tiroid kanseri
- Bazı kolon kanserleri
- Langerhans hücreli histiyositoz

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

Erlotinib, Gefitinib, Afatinib, Osimertinib

- ✓ EGFR hedefli tirozin kinaz inhibitörleridir.
- ✓ **Küçük hücreli dışı akciğer kanserinde** kullanılırlar.
- ✓ **T790M mutasyonu** varlığında sadece **osimertinib** etki gösterir.

Krizotinib

- ✓ **ALK mutasyonu (+)** akciğer adeno Ca tedavisinde verilir.

KHDAK yönetiminde bakılacak testler ve kullanılan ilaçlar

- EGFR mutasyonu: Erlotinib, gefitinib, afatinib, osimertinib
- ALK mutasyonu: Krizotinib, alektinib, seritinib
- ROS1 mutasyonu: Krizotinib, seritinib
- PD-L1 ekspresyonu: İmmünoterapi

Temel Bilimler 78. soru
Dahiliye Speetüs Notu 1. Fasikül
Sayfa 030

- ✓ **HER2 pozitif** metastatik meme kanserinde kullanılır

mTOR İnhibitörleri

Everolimus, Temsirolimus

- ✓ mTOR reseptörünü ve HIF-1 (hypox-inducible factor) üzerinden indüklenen VEGF ekspresyonunu inhibe eder.
- ✓ Pankreatik nöroendokrin tümör ve RCC tedavisinde kullanılır.

PARP İnhibitörleri

Olaparib, Rucaparib vb

- ✓ **BRCA mutasyonu olan meme ve over kanseri** tedavisinde kullanılır.

CDK 4/6 (Siklin bağımlı kinaz 4/6) inhibitörleri

Palbosiklib, Ribosiklib vb

- ✓ Hormon reseptörleri pozitif, **HER 2 negatif** metastatik meme tedavisinde kullanılır.

Alpellsip-İnavolisip

- ✓ **PIK3CA** mutasyonu olan hormon reseptörü pozitif, HER-2 negatif metastatik meme kanseri tedavisinde kullanılır.

Monoklonal Antikorlar

Bevacizumab

- ✓ Anti **VEGF** antikordur
- ✓ Metastatik kolon kanser tedavisinde verilir

Ramucirumab

- ✓ Anti **VEGF-R** antikordur
- ✓ Metastatik kolon kanser tedavisinde verilir

Bevacizumab ve Ramucirumab ortak yan etkileri

- ✓ Tromboz
- ✓ Hipertansiyon
- ✓ GIS perforasyonu
- ✓ Nefrotik sendrom

Setuksimab, Panitumumab

- ✓ **Anti EGFR** antikorlardır.
- ✓ Metastatik kolon kanser tedavisinde verilir
- ✓ Bu ilaçların etki gösterebilmesi için **RAS** onkogeni **doğal olmalıdır (mutasyon olmamalıdır)**
 - Eğer **RAS mutasyonu** varsa bu ilaçlar kullanılamaz.
- ✓ Ortak yan etkileri **cilt döküntüsü** ve **hipomagnezemi**dir.

Metastatik kolon kanseri yönetimi

Mutasyon durumu	Tedavi
BRAF (+)	BRAF inhibitörleri (Vemurafenib, Dabrafenib)
RAS (+)	Anti VEGF etkili antikorlar (Bevacizumab, Ramucirumab)
RAS doğal	Anti EGFR antikorlar (Setuksimab, Panitumumab)
Mikrosatellit instabilite yüksek	İmmünoterapi (Nivolumab, Pembrolizumab)

HER-2 pozitif meme kanseri tedavisi

- ✓ **Trastuzumab:** Anti HER2 antikor
 - **Kardiyotoksik** (kalp yetmezliği, reversible)
 - EKO takibi önerilir
- ✓ **Trastuzumab emtansin:** Anti HER2 antikor + sitotoksik ajan
- ✓ **Pertuzumab:** HER2 dimerizasyon inhibitörü

Sacituzumab govitecan: Triple negatif meme kanseri tedavisinde kullanılan **TROP-2 inhibitörüdür.**

İmmünoterapi

Genel bilgiler

- ✓ Tümöre karşı verilen immün yanıtta **sitotoksik T lenfositleri** esas rolü oynar.
- ✓ Bu yanıt sırasında T lenfositler bazı reseptörlerce inhibe edilir → **İmmün kontrol noktaları (immün checkpoint)**
- ✓ İmmün kontrol noktalarının inhibisyonu (**immünoterapi**) ile sitotoksik T hücre aktivasyonu artırılarak **antitümör immün yanıt güçlendirilir.**
- ✓ Bu aktivasyon sonucu beklenen yan etki ise **otoimmün olaylarda** artıştır (hepatit, hipofizit, nefrit, tirodit vb)

İmmün kontrol nokta (immün checkpoint) inhibitörleri

- ✓ **CTLA4 blokajı**
 - Anti CTLA 4 (**İpilimumab, Tremelimumab**)
 - Metastatik malign melanomda kullanılırlar.
- ✓ **PD-1 ve PD-L1 blokajı**
 - Anti PD-1 (**Nivolumab, Pembrolizumab**)
 - Anti PD-L1 (**Atezolizumab, Durvalumab**)
 - Bu ilaçlar bir çok kanser tedavisinde kullanılırlar

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 irregüler tübüller, duktuslar, asiner yapılar ve tabakalar oluşturan epitel ve miyoepitel hücreleri ile yer yer kondroid adalar izleniyor.

Bu tümör için en olası tanı aşağıdakilerden hangisidir?

- A) Adenoid kistik karsinom
- B) Mukoepidermoid karsinom
- C) Bazal hücreli adenom
- D) Warthin tümörü
- E) Pleomorfik adenom

Doğru Cevap:E

SpeeTUS Notu

SpeeTUS Notu

İLGİLİ NOTLAR

SİNDİRİM SİSTEMİ HASTALIKLARI ve PATOLOJİSİ

ORAL KAVİTE

ORAL KAVİTENİN ÜLSERATİF VE İNFLAMATUVAR LEZYONLARI

Aftöz Ülserler

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

Herpes Virüs Enfeksiyonları

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



Tzanck Testi Pozitif Olan Hastalıklar

- ✓ Herpes virüs enfeksiyonu
- ✓ Pemfigus vulgaris

Fungal Enfeksiyonlar

- ✓ En sık etken Candida albicans'dır.
- ✓ İmmün yetmezliği olan ve antibiyotik ile florası bozulan kişilerde görülür. Psödomembranlarla karakterize hastalık yapar.

Hairy Lökoplaki

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

DİSPLASTİK/NEOPLASTİK LEZYONLAR

Lökoplaki

- ✓ Hiperkeratozdan dolayı beyaz görülürler.
- ✓ Bazen displazi içerebilirler.
- ✓ En sık sebebi tütün kullanımıdır.

Eritroplaki

- ✓ Yoğun displazi içerir.
- ✓ Ağızda malignleşme potansiyeli en yüksek lezyondur.

SKUAMÖZ HÜCRELİ KARSİNOM

- En sık görülen oral kavite kanseridir.
- Sıklıkla ileri yaşlarda görülür.
- Lökoplaki veya eritroplaki zemininde gelişebilir.

- Yüksek riskli HPV-16 ve HPV-18'e bağlı olarak da gelişebilir.
- En sık alt dudakta görülür, prognozu iyidir.
- Ağız tabanı ve dil kökünde olanların prognozu kötüdür.

Baş-Boyun Bölgesinde Gelişen HPV İlişkili ve HPV İlişkisiz Skuamöz Hücreli Karsinomların Farkları

	HPV ilişkisiz	HPV ilişkili
Görülme yaşı	Yaşlılarda	Gençlerde
Yerleşim yeri	Oral kavite	Orofarenks
Histolojik özelliği	Keratinize	Keratinize olmayan
Klinik gidiş, metastaz özelliği	Kötü, sık metastaz	İyi, nadir metastaz
İkincil kanser gelişimi	Sık	Nadir



Baş-Boyun Bölgesinde Kanserle İlişkili Viruslar

- ✓ HPV: Orofarenks karsinomu
- ✓ EBV: Nazofarenks karsinomu

TÜKÜRÜK BEZİ HASTALIKLARI

Sialadenit

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

Tükürük Bezi Tümörleri

Temel Bilimler 79. soru
Patoloji Speetus Notu 1. Fasikül
Sayfa 053

➤ **Pleomorfik adenom (Benign mikst tümör):** En sık görülen tükürük bezi tümörüdür. En sık parotiste görülür. Düzgün sınırlı, mobil ve ağrısız kitle yapar. Radyasyonla ilişkili tükürük bezi tümörüdür. Mikst tümör olduğu için içerisinde epitelial (bez yapıları) ve mezenkimal (kıkırdak veya miksoid doku) alanlar içerir. PLG1 mutasyonu taşır. Kapsüllüdür ancak kapsule mikroinvazyon görülebilir.

➤ **Warthin tümörü (papiller kistadenoma lenfomatozum):** İkinci en sık görülen benign tükürük bezi tümörüdür. Sigara içenlerde ve ileri yaş erkeklerde daha sıktır. Sıklıkla tek taraflıdır, ancak bilateral olma ihtimali en yüksek olan tükürük bezi tümörüdür. Sadece parotisten ortaya çıkar. Histolojide lenfoid foliküller (reaktif) ve çift sıra onkositik epitel (neoplastik) görülür.

Malign tümörler

➤ **Mukoepidermoid karsinom:** En sık görülen malign tükürük bezi tümörüdür. En sık parotise yerleşir. Hem mukus üreten hem keratin üreten bir tümördür. Mukus üreten bileşen çoksa prognoz iyidir. T(11;19) görülür.

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 en olası tanı aşağıdakilerden hangisidir?

- A) Gastrik metaplazi
- B) Gastrik hamartom
- C) Gastrik heterotopi
- D) Gastrik karsinom
- E) Gastrik polip

Doğru Cevap:C

SpeeTUS Notu

SpeeTUS Notu

Şokun evreleri

- **Non-progressif faz**
 - ✓ Kompansatuvar mekanizmalar aktif
 - ✓ **Periferik vazokonstriksiyon** → kanı hayati organlara yönlendirir.
 - ✓ Hipovolemik şokta deri soğuk ve soluk
 - ✓ **Septik şokta periferik vazodilatasyon** → deri ılık ve kızarık
- **Progressif faz**
 - ✓ Kompansatuvar mekanizmalar devre dışı
 - ✓ Yaygın hipoksi, anaerobik glikoliz → laktik asidoz → pH düşer
 - ✓ Yaygın **endotel hasarı**
- **İrreversibl faz**
 - ✓ Miyokart fonksiyonları baskılanır
 - ✓ İskemik bağırsakta erime → endotoksik şok
 - ✓ **Akut tübüler nekroz**

Şokun Morfolojisi

Beyin	Water-shed infarkt (bebeğe germinal matrikste kanama - enfarkt)
Kalp	Subendokardiyal nekroz, kontraksiyon bant nekrozu
Böbrekler	Bilateral akut tübüler nekroz
Akciğerler	Erişkinde ARDS, yenidoğanda hyalen membran
Sindirim sistemi	Mukozalarda hemoraji ve nekrozlar, yenidoğanda tam kat enfarkt nekrotizan enterokolit
Adrenaller	Kortikal hücrelerde lipit kaybı (steroid sentezinde kullanılır)
Karaciğer	Perisantal nekroz ve makrosteatoz

NOT: Bir organın perfüzyon bozukluğunda **en çok** etkilenen bölge kan akımına **en uzak** bölgedir.

FLASH
BACK

Hipoksik durumlarda hücrelerde yağlanma izlenirken, adrenallerde steroid sentezine bağlı lipit kaybı izlenir.

NEOPLAZİ

Tümörler iki komponentten oluşur:

- **Parankim** → **Neoplastik** hücreler
- **Stroma** → **Destek doku** (Eğer stroma fibrotikse **desmoplazi (skirröz tümör)** denir.)

FLASH
BACK

Desmoplastik Tümörler

- ✓ Pankreas adenokarsinomu
- ✓ İnvaziv duktal meme karsinomu
- ✓ Kolanjiyelüler karsinom

TÜMÖRLERİN İSİMLENDİRİLMESİ

Tümörler köken aldıkları dokuya göre isimlendirilirler:

- **Adenom:** Glandüler epitel kaynaklı benign neoplazm (kistik boşluklar varsa kistadenom, sıklıkla **overde**)

- **Papillom:** Skuamöz epitelten köken alan, parmakı, benign neoplazm
- **Polip:** Mukozal yüzeylerde çıkıntı, glandüler epitel kaynaklıdır.
- **Malign tümörler:**
 - ✓ Epitelyal kökenli → karsinom
 - ✓ Mezenkimal kökenli → sarkom
 - ✓ Glandüler epitel kökenli → adenokarsinom
- Benign tümörler genellikle **-oma** ile biter.
- **-oma ile bitip malign olan tümörler:** **Melanom, mezotelyoma, hepatoma** (hepatosellüler kanser), nefroblastoma (Wilm's tümörü), nöroblastom, lenfoma, **seminom, immatür teratom**, glioblastom, retinoblastoma
- **Mikst tümör:** **Tek** germ tabakasından kaynaklanan, **birden fazla** parankimal hücre tipi içeren tümör.

FLASH
BACK

Bifazik Tümörler (Epitel+Mezenkim)

- Pleomorfik adenom (tükrük bezi)
- Sinovyal sarkom
- Menenjioma
- Mezotelyoma
- Fibroadenom
- Filloides tümör
- Karsinosarkom (Malign Mikst Müllerian tümör)
- Wilms tümörü (ek olarak blastem içerdiğinden trifazik özellik gösterir.)

- **Teratom:** **Üç germ hücre tabakasından** kaynaklanır, sıklıkla testis ve overde görülür.
- Tümör primordial fetal hücrelerden oluşuyor ise → **-blastom (mitoz yüksek)** → **çocukluk** çağında (glioblastom, kondroblastom, pulmonerblastom hariç) ve **kötü prognozlu**

FLASH
BACK

Temel Bilimler 80. soru
Patoloji Speetus Notu 1. Fasikül
Sayfa 022

- **Konstoma (Heterotopi):** Bir organda **normalde bulunmayan** histolojik elemanların, **organize** tarzda bulunmasıdır.
- **Hamartom:** bir dokuda **bulunması gereken** öğelerin **disorganize** ve kitle oluşturacak tarzda bulunmasıdır. Epidermiste **nevüsler** hamartoma örnektir.

FLASH
BACK

Von Meyenburg Kompleksi:

- ✓ Portal alandaki küçük safra duktuslarının sayıca artışıdır → **hamartom**

BENİGN ve MALİGN NEOPLAZMLARIN AYRIMI

FARKLIlaşMA (DİFERANSİYASYON) ve ANAPLAZİ

- **Diferansiyasyon (farklılaşma):** Bir tümörün köken aldığı hücrelere **benzeme** yeteneğidir. Tümörler orijin aldıkları dokulara **ne kadar benzerse o kadar iyi diferansiyedirler.**

İLGİLİ NOTLAR

Orijinal Soru: Temel Bilimler 83

83. Üniversite öğrencisi olan 19 yaşındaki hasta yaklaşık 2 haftadır süren uykuya dalmamaya karakterize insomnia şikâyetiyle başvuruyor.

Bu hastada bağımlılık potansiyeli olmayan, ertesi güne etki bırakmayacak, rebound anksiyete veya devam eden sedasyona neden olmayacak en uygun tedavi aşağıdakilerden hangisidir?

- A) Fenobarbital
- B) Zolpidem
- C) Klonazepam
- D) Kuazepam
- E) Remimazolam

Doğru Cevap:B

SpeeTUS Notu

SpeeTUS Notu

Barbitüratlar:

Status epileptikus (fenobarbital) ve genel anestezi (tiopental-metohexital) intravenöz yolla kullanılırlar.

Barbitüratların etkileri:

- **Güçlü antikonvülzan** (en güçlüsü fenobarbital). Bu etkisine karşı tolerans gelişmez.
- Çocuklardaki **febril nöbetlerde** kullanılır.
- **Yenidoğanın uzamış sarılığında** kullanılır.
- Beyin kan akımında ve oksijen tüketiminde azalma
- Göz içi basıncı düşme
- Sit p450 indüksiyonu nedeniyle; K vitamini eksikliği, osteomalazi ve megaloblastik anemi

Uzun etkililer

- **Fenobarbital** (en uzun)

Çok kısa etkililer

- **Metohexital** (en kısa)
- **Tiopental**

Barbitüratların indükledikleri enzimler:

1. **Sit p-450**
2. **ALA sentaz (mitokondrial enzim):** Porfiriya variegata ve akut intermitten porfiriya'da kullanılmaları kontrendikedir.
3. **Glukuronil transferaz**
4. **Aldehit dehidrogenaz**

Barbitürat intoksikasyonu:

Klinik: Solunum depresyonu (hipoksi, ateletazi, ödem, bronkopnömoni), SSS depresyonu, kardiyovasküler sistem depresyonu (şok, bradikardi)

- **Spesifik antagonistleri:** Yoktur
- **Flumazenilin etkisi:** Yoktur

Temel Bilimler 83. soru

Farmakoloji Speetus Notu 1. Fasikül Sayfa 051

Atipik benzodiazepin agonistleri: Zopiklon, Zolpidem, Zaleplon, Eszopiklon

- Etkileri hızlı başlayıp çabuk biter.
- Ani kesilmeleri rebound uykusuzluk yaratmaz. Bağımlılığı ve yoksunluğu daha azdır.
- Fizyolojik uykuyu çok az etkiler.
- Antikonvülzan ve kas gevşetici etkileri yoktur.
- Etkileri **flumazenil ile antagonize edilebilir**.

İnsomnia tedavisinde kullanılan ilaçlar:

- Melatonin reseptör agonisti: Ramelteon, tasimelteon
- Oreksin reseptör antagonisti: Suvorexant vb.
- Benzodiazepin türevleri: Temazepam, estazolam
- Barbitürat türevleri: Amobarbital, butobarbital
- Atipik benzodiazepin türevleri: Zolpidem, zaleplon
- Atipik antidepresan: Trazodon
- Antihistaminikler: Difenhidramin, doksilamin
- Diğer sedatifler: Kloralhidrat, meprobamat

Diğerleri:

- **Buspiron / Gepiron / İpsapiron**
 - **5-HT_{1A} reseptör parsiyel agonistidir.**
 - **Anksiyolitik** etki oluşturur.
 - Hipnotik, sedatif, kas gevşetici ve antiepileptik etki **oluşturmaz**.
 - İnsomniada kullanılmaz.
 - Amnezi, bağımlılık, yoksunluk, alkolle etkileşim **oluşturmaz**.
 - Motor koordinasyonu **bozmaz**.
 - Gebelik kategorisi "B"dir.

ALKOLLER

Etanol etki mekanizması

Uyarılma:

- GABA-A, glisin, kannabinoid reseptörü
- G proteini-kenetli içe doğru düzeltici K⁺ kanalı
- Ca²⁺ ile aktive K⁺ kanalı
- Dopamin salınımı
- Nukleus accumbens uyarılması
- 5-HT₃ kanalı

Inhibisyon:

- NMDA, AMPA, kainat aktivitesi
- L tipi Ca²⁺ kanalı

Endikasyon

- Metanol ve etilen glikol toksisitesinin antidotudur.

Farmakokinetik Özellikler

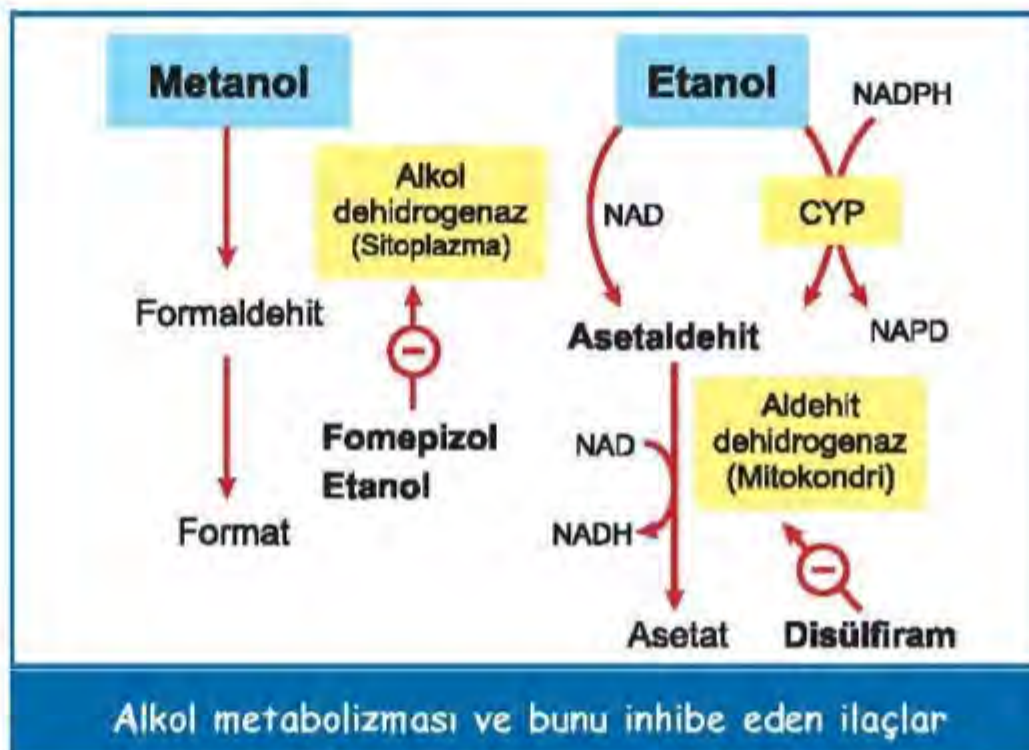
- Bütün vücut sıvılarında dağılır.
- Metabolizmasında ADH, aldehit dehidrogenaz (ALDH), katalaz ve CYP2E1 (%10) rol oynar.
- **0. derece kinetik** ile elimine olur.

Kronik alkol alımı: CYP2E1'i indüklenir ve alkolle karşı farmakokinetik tolerans gelişir.

Akut alkol alımı: CYP inhibisyonuna yol açar.

Toksikasyon Tedavisi:

- Solunum depresyonu için entübasyon
- Mide lavajı
- Hemodiyaliz faydalıdır.



İLGİLİ NOTLAR

TUS neye önem verip soruyorsa, gördüğünüz gibi **biz bir adım öndeyiz**. Sizi işte **tam da böyle hazırlıyoruz**.

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

SpeeTUS Notu

SpeeTUS Notu

- **Disodyum kromoglikat (Kromolin sodyum):** Astım profilaksisi / alerjik rinokonjunktivit tedavisi
- **Nedokromil:** Astım profilaksisi / alerjik rinokonjunktivit tedavisi
- **Ketotifen, Lodoksamid, Pemirolast, Olopatadin, Bepotastin, Azelastin, Epinastin:** Oftalmik kullanımı olan mast hücre stabilizatörleridir.

SEROTONİN

- Vücutta **en fazla GİS** (enterokromaffin hücreleri)'te, kanda trombositte, **SSS'de ise raphe çekirdeğinde** bulunur.
- **5-HT1A:** Anksiyolitik etki. Otoresepördür.
- **5-HT1B:** Otoresepördür.
- **5-HT1D:** Migren ile ilişkilidir.
- **5-HT2A-B:** GİS'te kasılma, vazokonstriksiyon, agregasyon oluşturur.
- **5-HT2C:** İştah ile ilişkilidir.
- **5-HT3:** Bulantı-kusma merkezinde bulunur.
- **5-HT4:** GİS'te peristaltizmi hızlandırır.

ETKİLERİ:

Kardiyovasküler Sistem

- **Vazokonstriksiyon** (5-HT2. Çizgili kas damarlarını ve koroner damarları ise gevşetir.)
- **Kan basıncı:** Kan basıncında kısa süreli düşme ve bradikardi: Afferent vagal sinir uçlarındaki (5-HT3) reseptörlerinin uyarılmasına bağlı olarak oluşan bir akson refleksi sonucu meydana gelir (**Bezold-Jarisch refleksi**).
- **(+) inotrop ve (+) kronotrop etki (5-HT4)**

Gastrointestinal Sistem

- Bulantı-kusma (5-HT3)
- Peristaltik hareketlerde artma (5-HT4)

Uterus, mesane ve üretra

- Konstriksiyon

Trombositler

- Agregasyon (5-HT2)

Vazodilatasyon ortaya çıkartmasına rağmen trombositte agregasyon ortaya çıkartan **PAF** ve **düşük doz PGE2**'dir.

Respiratuvar Sistem

- Solunumu stimüle eder (5-HT3) ve hafif bronkokonstriksiyon oluşturur.

Temel Bilimler 84. soru
Farmakoloji Speetus Notu 1. Fasikül
Sayfa 066

SEROTONERJİK SİSTEM ÜZERİNDEN ETKİ GÖSTEREN İLAÇLAR

Triptanlar: Sumatriptan / Almotriptan / Zolmitriptan

- **5-HT1B/1D reseptör agonistidir.**
- **Migren akut atak** tedavisinde kullanılır. Profilaksiste **yeri yoktur.**

- **Sumatriptan:** Etkisi **en çabuk** başlayan.
- **Frovatriptan:** Etkisi **en uzun** süren.
- **Rizotriptan:** **Biyoyararlanımı en fazla** olan.

Kontrendikasyonlar: İskemik bağırsak hastalığı, iskemik veya vazospastik koroner arter hastalığı, serobrovasküler hastalık, periferik vasküler hastalık

Migren tedavisi

Akut atak	Profilaksi
• Triptanlar • Ergotamin • NSAİ (parasetamol...) • Metoklopramid: Antiemetik+ prokinetik • Parenteral opiyatlar • Kafein • Lasmiditan • Olcegepant / Telcegepant / Ubrogapant / Rimegepant	• Propranolol / Timolol • Metiserjid / Pizotifen • Amitriptilin • Verapamil • Valproik asid • Topiramet • Flunarizin (antihistaminik, antiserotonerjik, Ca²⁺ kanal blokörü) • Siproheptadin • Gabapentin • Erenumab / Galsanezumab / Fremanezumab / Eptinezumab

Lasmiditan

- **5-HT1F reseptör agonistidir.**
- Triptanlardan farklı olarak vazokonstriktör etkisi yoktur ve kardiyovasküler açıdan daha güvenlidir.

Lorkaserin

- **5-HT2C reseptör agonistidir.**

Metizerjid

- **5-HT2A-C reseptörlerini antagonize eder.**
- 5-HT1 reseptör parsiyel agonistidir.
- **Migrenin profilaktik** tedavisinde kullanılır, akut atakta kullanımı yoktur.
- **Retroperitoneal fibrozis** (bromokriptin gibi) ve subendokardiyal fibrozise neden olabilir.

Pizotifen

- **5-HT2 reseptör blokörüdür.**
- **Migren profilaksisinde** kullanılır.

Siproheptadin

- **H1 ve 5-HT2 antagonistidir.**
- ACTH salınımını azaltır.
- Histamin ve serotoninini inhibe eder.
- İştahı ve uykuyu artırır.
- **Karsinoid tümöre bağlı bağırsak hipermotilitesi tedavisi, postgastrektomi dumping sendromu, migren profilaksisi** tedavisinde de kullanılır.

Metoklopramid

- **5-HT4 reseptör agonisti ve 5-HT3 reseptör blokörüdür.**
- Mide boşalmasını hızlandırır ve ilaçların absorpsiyonunu genelde artırır. Kolinerjik duyarlılık (muskarinik sensitizasyonda artış) artışı yapar.
- **Antiemetik etkilidir.**
- Anti-D2 etkileri nedeniyle EPYE, prolaktin artışına neden olur

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

NÖROLOJİ

BAŞ AĞRISI VE FASİYAL AĞRI

Başımızda Ağrı Oluşturan ve Oluşturmayan Yapılar

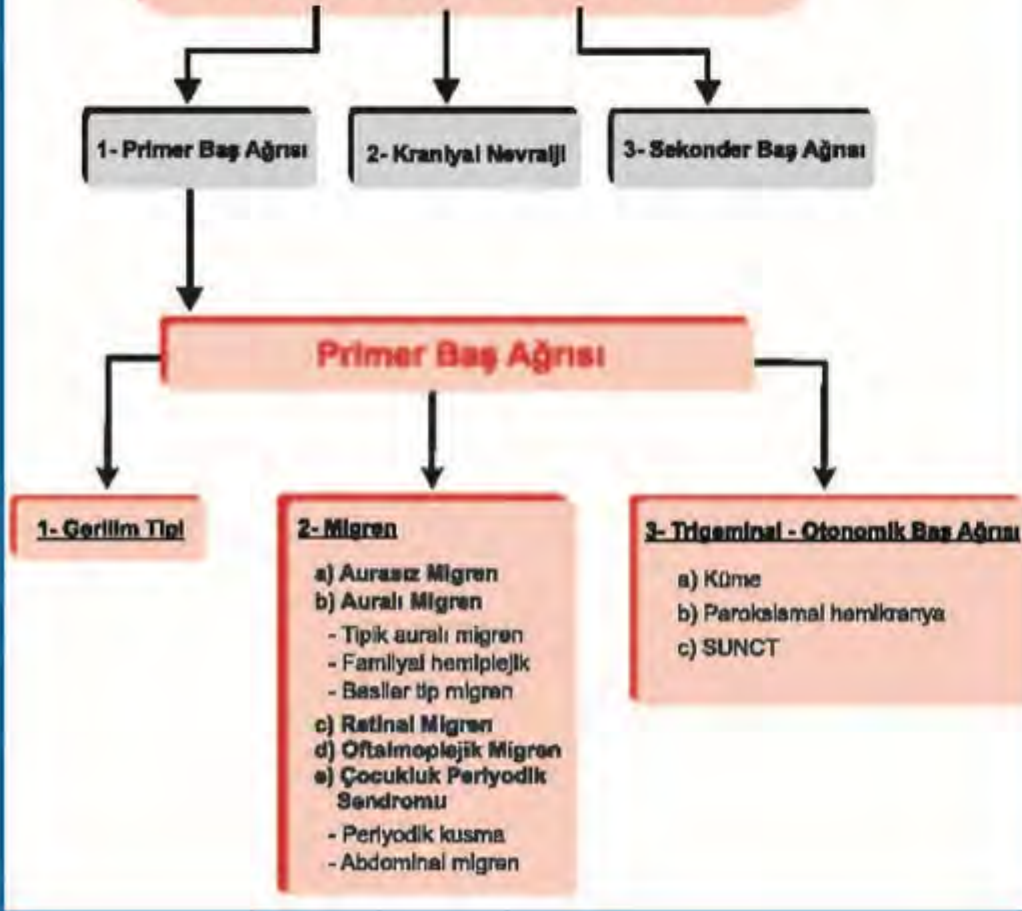
Ağrı Oluşturmayanlar;	Ağrı Oluşturanlar;
✓ Duranın büyük kısmı (kafa tabanı hariç)	✓ Damarlar
✓ Beyin parankiminin büyük kısmı	✓ Leptomeninks

- Supratentoriyal alanın duyusunu 5. Kraniyal sinir alır... (Supra)
- İnfratentoriyal alanın duyusunu C 1-2-3 spinal sinirler alır... (Infra)

Baş Ağrısı Kırmızı Bayraklar

Kategori	Açıklama
Sistemik	Sistemik bulgular/belirtiler: ateş, gece terlemeleri, kilo kaybı; gebelikte veya doğum sonrası yeni başlayan baş ağrısı; ve sistemik eşlik eden hastalık (örneğin, HIV, malignite)
Nörolojik semptom/bulgu	Mental durumda değişiklik; bilinç değişikliği; nöbet; papilödem, ataksi, fokal muayene bulguları; Valsalva manevralarıyla (eğilme, kaldırma, öksürme, hapşıma) tetiklenen baş ağrısı
İleri yaş	50 yaş sonrası başlangıç
Başlangıç	Ani, ani şimşek çakması tarzında (thunderclap) başlangıç
Patern değişikliği	Önceki baş ağrısı öyküsünden sıklık, şiddet ya da klinik özelliklerde değişiklik; günler/haftalar içinde subakut kötüleşme ya da hızlanan seyir

BAŞ AĞRISI SINIFLANDIRMASI



Gerilim Tipi Baş Ağrısı

- En sık görülen baş ağrısı

TIPIK VAKA

- Başın her iki yanında,
- Baskı tarzında olan baş ağrısı.

Ne olmaz?

- Fotofobi, fonofobi, bulantı-kusma, günlük rutin aktivitenin kısıtlanması (Migren baş ağrısında görülür).

Migren Tipi Baş Ağrısı

TIPIK VAKA

- Genç yaş, kadın hasta,
- Genellikle tek taraflı,
- Pulsatil (zonklayıcı) tarzda,
- Bulantı-kusma,
- Fotofobi-fonofobi,
- Günlük rutin aktiviteyi kısıtlayan
- 4-72 saat süren baş ağrısı

Migren Tipleri

1) Aurasız Migren	En sık görülen migren tipi
2) Auralı Migren	Aura; Aura 5-60 dk arasında süren, fokal nörolojik semptom atakları
a) Tipik auralı migrenler	En sık aura tipi vizüel semptomlar. En sık skintilasyon skotomu
b) Hemiplejik migren	Migrene eşlik eden motor güçsüzlük
c) Retinal migren	Baş ağrısına tek gözde fotopsi, görme kaybı
d) Baziller migren	Tam körlük ve buna eşlik eden; vertigo, ataksi, dizartri, tinnitus
e) Oftalmoplejik migren	Ağrı süresince ipsilateral ptöz ve 3. kraniyal sinir felci
f) Kronik migren	Migren ataklarının ayda 8 kezden fazla görülmesi ve aynı 15 gününü ağrılı geçirme

Migren Tedavisi

Akut Atak Tedavisi	Proflaktik Tedavi
Basit analjezikler	Beta blokerler (propranolol, atenolol)
Ergotlar: (Belirgin bulantı kusma, ataksi, tinnit)	Trisiklik antidepressanlar
5-HT agonist: Sumatriptan (ideal ilaç)... (Gebelik, koroner arter hastalığı, MAO inhibitörü kullanımında kontrendike)	Metiserjid: Retroperitoneal fibrosis yapar.
	Botulinum toksini Siproheptadin Antikonvülzan (topiramat, Valproat vs)

Temel Bilimler 84. soru
Küçük Stajlar Speetius Notu 1. Fasikül
Sayfa 001

Orijinal Soru: Temel Bilimler 85

85. Aşağıdaki ilaçlardan hangisinin sikloplejiye neden olması en olasıdır?

- A) Prazosin
- B) Propranolol
- C) Pilocarpin
- D) Fizostigmin
- E) Homatropin

Doğru Cevap:E

SpeeTUS Notu

SpeeTUS Notu

İLGİLİ NOTLAR

Atropin'in kardeşi olan homatropin ile tanıştınız mı? Ha atropin ha homatropin... İşte referansımız...

İrreversibl Antikolinesteraz

Tabun-Sarin-Soman

- ✓ Sinir gazı olup **en toksik** olanlardır.



Ekotiofat / İzofluorfat

- ✓ Açık açılı **glokom**da **lokal** kullanılır.

Malation / Paration

- ✓ **İnsektisit** olarak kullanılır.



Metrifonat

- ✓ **Schistosomiasis** tedavisi

Organofosfat Zehirlenmesi

- ✓ Tanı eritrosit/plazmada **kolinesteraz aktivite** ölçümü
- ✓ Muskarinik ve nikotinik etkiler (**solunum felci**)

Tedavi;

- Maruziyeti sonlandır. (**elbise çıkar**, su ile yıka vs.)
- Solunum desteği, konvulziyon varsa diazepam
- **Atropin** (antimuskarinik)

Kolinesteraz Reaktivatör

- ✓ **İlk 2-4 saat** içinde etkili
- ✓ Santrale geçen: **Diasetilmonoksim**
- ✓ Santrale geçemeyen: **Pralidoksim**
- ✓ **Obidoksim**



Not: Diasetilmonoksim santralde de kolinesterazı aktive ettiğinden atropinle kombine etmeye gerek yoktur.

Temel Bilimler 85. soru
Farmakoloji Speetus Notu 1. Fasikül
Sayfa 015

Parasempatoliklerin Sınıflandırılması

- 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 antikolinergikler:** 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 bezleridir. En dirençli olanlar ise; mideden asit salıverilmesi, pankreas ekzokrin salgısıdır.**

Belladon Alkaloidi

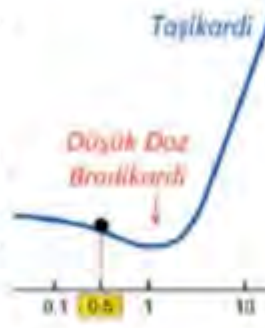
- ✓ **Tersiyer amin** türevi olup **santrale geçer.**
- ✓ **Pseudokolinesteraz** ile parçalanır.
- ✓ Muskarinik reseptör kompetitif blokördür.

Antimuskarinik endikasyonları:

- AV blok, Bradikardi (Atropin)
- Enürezis
- Organofosfat intoksikasyonu (Atropin)
- Üveitte sineşi önleme
- Parkinson (Biperiden)
- Hareket hastalığı (Skopolamin)
- Astım – KOAH (İpratropium - Tiotropium)
- Spastik nörojen mesane ve urge inkontinans (Darifenasin, Solifenasin, Tolterodin, Fesoterodin)

Atropin

- ✓ **Midriyatik** etki **1 gün**, **sikloplejik** etkisi **1 hafta** sürer.
- ✓ **Histamin** salınımı **flushing** oluşturur.
- ✓ **Düşük dozda** (0.5 mg) presinaptik M1 baskılayıp geçici **bradikardi** oluşturur.
- ✓ **AV** iletimi **hızlandırıp** ve **PR** aralığı **kısalar** (**taşikardi**)
- ✓ **Midriazis** oluşturur. (**fotofobi**)
- ✓ **Siliyer kası gevşetip** (akomodasyon felci/ **siklopleji**) ve **hipermetropi** oluşturur.
- ✓ **Ekrin ter** ve **tükürük** salgısını **inhibe** eder (**mukozal kuruma** ve **hipertermi**).
- ✓ **Bronşta mukus** salgılayan bezleri **inhibe** eder.



Temel Bilimler 85. soru
Farmakoloji Speetus Notu 1. Fasikül
Sayfa 015

- ✓ **Motiliteyi** ve **çeper tonusu azaltır** (**konstipasyon**).
- ✓ Asit, HCO₃, **müsin** ve **proteolitik** enzim salınımı azalır.
- ✓ **Mesane çeper kasını gevşetip sfinkteri kasar.**
- ✓ **Nörojen** mesane (**spastik**) ve **stres inkontinans**da kullanılır.

Atropin Zehirlenmesi

- ✓ **Ağız kuruluğu**, konuşma ve yutma güçlüğü
- ✓ **Taşikardi**, **midriyazis**, **fotofobi**, **siklopleji**
- ✓ İşitme ve solunum güçlüğü (**histamin** deşarj)
- ✓ **Hipertermi**, **deliryum**
- ✓ **Tremor görülmez.**
- ✓ **Antidot "fizostigmin"**



Skopolamin

- ✓ **Hareket hastalığı**nda **antiemetik** ve **sedatif** etki için kullanılır.



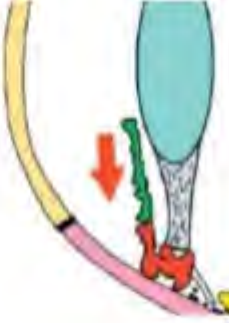
Kontrendikasyon

- ✓ Dar açılı **glokom**, **İleus**
- ✓ **BPH**, **Ateşli** Hastalık

Sentetik Belladon Alkaloid

Tropikamid/Homatropin/ Siklopentolat

- ✓ **Sikloplejik** ve **midriyatik** etkisi en **kısa tropikamid**dir.
- ✓ **Üveit** ve **iritte sineşi**yi (**adezyon**) önler.
- ✓ **Göz dibi muayenesinde** kullanılır.



Antispazmodik ilaçlar

GIS Selektif

- ✓ **Disiklimin**, oksifensiklimin, piperidolat
- ✓ **İBS** ve diyarede kullanılır.



Üriner Selektif

- ✓ **Solifenasin**, **darifenasin**, **fesoterodin**, **tolterodin**, **flavoksat**, **oksibutinin** & **trospiyum** (düşük sensitivite), **Propiverin**
- ✓ **Urge inkontinans** ve **spastik mesane** tedavisi

Orijinal Soru: Temel Bilimler 85

85. Aşağıdaki ilaçlardan hangisinin sikloplejiye neden olması en olasıdır?

- A) Prazosin
- B) Propranolol
- C) Pilokarpin
- D) Fizostigmin
- E) Homatropin

Doğru Cevap:E

Ha atropin ha
homATROPİN... İşte
referansımız...

KONJENİTAL KATARAKT

1. Galaktozemi
2. Galaktokinaz eksikliği
3. Mannoizidoz
4. Lowe'nin oküloserebrorenal sendromu
5. Fabry hastalığı
6. Diğer metabolik sebepler: Maternal diyabet, hipoparatiroidizm, psödohipoparatiroidizm, hipoglisemi ve hiperglisemi

Eşlik eden intrauterin enfeksiyonlar:

- Konjenital rubella, toksoplazmoz, sitomegalovirus enfeksiyonu, sifiliz, Herpes simplex enfeksiyonu ve Varicella yer almaktadır.

Eşlik eden kromozomal anomaliler:

- Down sendromu (trizomi 21), Patau sendromu (trizomi 13), Edward sendromu (trizomi 18), cri-du-chat sendromu (beşinci kromozomun silinmesi) ve Turner sendromu.

KORTİKOSTEROİD KULLANIMININ GÖZ KOMPLİKASYONLARI

- Anterior ve posterior subkapsüller katarakt
- Bakteriyel ve fungal enfeksiyonlar
- Glokom

LÖKOKORİ VE OKÜLER SENDROMLAR

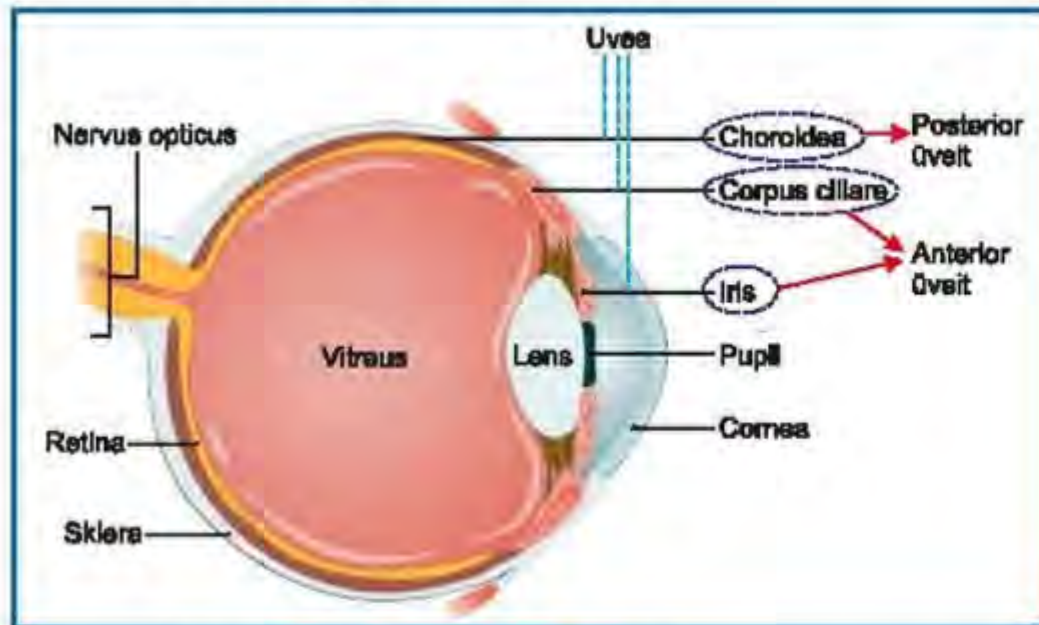
- Pupilladan **beyaz** ışık refleksi alınması
 - ✓ Retinoblastom (**en önemli** neden)
 - ✓ Konjenital katarakt (**en sık** neden)
 - ✓ Prematür retinopatisi (ROP)
 - ✓ Retina dekolmanı
 - ✓ Konjenital toksoplazmozis
 - ✓ Primer hiperplastik persistan vitreus (PHPV)
 - ✓ Coats hastalığı: Konjenital retinal telenjektazi

UVEA VE RETİNA HASTALIKLARI

Uveanın İltihabi Hastalıkları (Üveitler)

Uvea 3 elemandan oluşur:

1. İris, 2. Siliyer cisim, 3. Koroid



- Üveitlerin en sık nedeni **idiyopatik**.

Patolojik Sınıflama

a) Granümatöz

- ✓ **Sinsi** başlangıçlı,
- ✓ Ağrı ve fotofobi **daha az**,
- ✓ Daha **büyük** boyutta korneal keratik presipitatlar (koyun

yağı),

- ✓ **Kronik** seyirli ve **kötü** prognozlu form
- ✓ Granümatöz üveitte iltihabi hücreler iriste kümeler oluşturabilir.
- ✓ Pupil kenarında kümeler **Koepe** nodülleri denir. Eğer iris ön yüzünde ise **Busacca** nodülleri adını alır.
- ✓ Sarkoidoz (en sık göz bulgusu üveittir), otoimmün hastalıklar (MS), sifiliz, Lyme ve tüberküloz

b) Non-granümatöz

- ✓ **Akut** seyirli,
- ✓ Ağrı, fotofobi ve kızanklığın **belirgin** olduğu,
- ✓ Kornea endotelinde **ince** beyaz keratik presipitatlar,
- ✓ Prognoz daha **iyi** olduğu
- ✓ Sıklıkla idiopatik olarak veya HLA-B27 ile ilişkili hastalıklar (ankilozan Spondilit vs.), Behçet hastalığı, Fuchs Heterokromik İridosiklit, enfeksiyonlar vb.

Akut İridosiklit

- Üveitlerin **en sık** görülen şekli
- Başlangıç **ani** ve **non-granümatöz** şekilde
- Gözde ağrı, hiperemi, lakrimasyon, fotofobi ve görme bulanıklığı mevcut
- Ön kamaraya geçen hücreler kornea endoteline yapışarak **keratik presipitasyonlara** neden olur. Bazıları ise çöküp seviye oluşturur. Buna **hipopiyon** denir.
- İris ve lens arasında yapışıklıklar meydana gelebilir (**sineşi**)
- **Tindal** olayı vardır (ön kamarada hücre infiltrasyonu ile protein ve fibrin birikimi).

Fakoantijenik Üveit

- **Lens** kapsülünün geçirgenliğinin bozulmasıyla, antijenik lens proteinlerin lens dışına çıkması ile oluşmaktadır.

Fuchs Üveiti Sendromu

Temel Bilimler 85. soru
Küçük Stajlar Speetus Notu 1. Fasikül
Sayfa 078

Üveitlerde Tedavi

- İlk seçenek topikal **sterooidler**.
- **Sikloplejiler** ve midriyatikler şinisiyi önlemek için (atropin)
- Pilokarpin, **miyozis** yaparak sineşi intimalını artırdığı için **kontraendikedir**.

Sempatik Oftalmi

- Yaralanma sonrası (4-8 hf.) ortaya çıkan **bilateral granümatöz panüveit**
- Hastalığın terminolojisinde yaralanan göz **sempatizan**, bu patolojiden bağımsız immünolojik olarak etkilenen diğer göze **sempatize** göz denir.
- Profilaksiste sempatizan göz henüz sempatik oftalmi gelişmeden **enükle** edilirse diğer göz kurtarılmış olur.
- İris ödemi, optik nöropati (papillit), sarı-beyaz nodüller (**Dalen-Fuchs** nodülleri) görülebilir
- Tedavide yüksek doz topikal ve oral **kortikosteroid** ve periküler steroid enjeksiyonları yapılır.

Üvea Tümörleri

- En sık **malign melanom** görülür.
- En sık **koroidea**'da yer almaktadır

Orijinal Soru: Temel Bilimler 87

87. Aşağıdaki beta adrenerjik reseptör blokörü ilaçlardan hangisi intrinsik sempatomimetik (parsiyel agonist) etki ve membran stabilize edici (lokal anestezi) aktiviteye sahiptir?

- A) Pindolol
- B) Atenolol
- C) Metoprolol
- D) Timolol
- E) Propranolol

Doğru Cevap:A

SpeeTUS Notu

SpeeTUS Notu

Endikasyon

- ✓ **Gut** (üremi yapmaz), Siroz (düşük NH_3)
- ✓ **Conn** sendromu, **ektopik ACTH**'a bağlı aldosteronizm

Yan Etki

- ✓ **Peptik ülser** ve **GİS kanama**
- ✓ **BPH**
- ✓ **Jinekomasti, meme CA**



Eplerenon

- ✓ Reseptöre spironolaktondan **daha selektif** etkilidir.
- ✓ Ağnı **jinekomasti** yapmaz.

Drospirenon

- ✓ **OKS**'de **ödemi azaltmak** için kullanılır.
- ✓ **Zayıf progesteron** preparatıdır.



Finerenon

- ✓ **Non-steroidal** yapıda reseptör antagonistidir.
- ✓ **Diyanette KBY, KVO** ve **KY** riskini **azaltır**.

Amilorid/Triamteren

- ✓ Toplayıcı tübülde **Na⁺ reabsorpsiyonunu inhibe** eder.
- ✓ **Liddle** sendromu tedavisinde kullanılır.

- ✓ **Amilorid lityuma** bağlı **nefrojenik DI** tedavisinde
- ✓ **Kistik fibroziste mukosilyer klirensi** artırmak için **inhaler amilorid** kullanılabilir.



Yan Etki

- ✓ **Hiperkloremik asidoz, hiperkalemi, hiperürisemi**
- ✓ **Triamteren renal kalkül, megaloblastik anemi**

BETA BLOKÖR



Non-Selektif β Blokör

- ✓ **Bronş, uterus ve damarda kasılma** (β_2 blokör) yapar. **KOAH/astım**, gebe, variant anjinada uygun değil
- ✓ **Tip 2 DM** (**Hipoglisemi** bulguları **maskeler**) uygun değil

Kardioselektif β_1 Blokör

- **Metoprolol**
- **Atenolol**
- **Asebutolol**
- **Nebivolol**
- **Esmolol**
- **Bisoprolol**
- **Betaksolol**
- **Seliprolol**

Lipofilite & Hidrofilite

- ✓ **Hidrofilik depresif** ve **psikotik** hastada tercih edilir (**atenolol, nadolol**).



Temel Bilimler 87. soru
Farmakoloji Speetus Notu 1. Fasikül
Sayfa 023

Parsiyel Agonist

- ✓ **Intrinsik sempatomimetik** etkisi (**ISA +**) vardır.
- ✓ **Bradikardi** ve **taşikardi** oluşturabilir.
- ✓ **Lipid profilini** daha az bozmaktadır.
- ✓ **Pindolol, Asebutolol**

Lokal Anestezi Etki

- ✓ β blokaja bağlı değil; **Na⁺ kanal blokajına** bağlı (membran stabilizasyonu) oluşur.
- ✓ **Propranolol, Labetalol**

Biyoyararlanım

- ✓ **En fazla penbutalol, en az propranolol** ve karvediloldür.
- ✓ **Propranolol** ve **labetalol**; **gıda** ile alınırsa **artar**.



Etki Süresi

- ✓ **Esmolol** (10 dk) **en kısa**
- ✓ **Nadalol & Nebivolol** **en uzun**

Esmolol 10 dk

Nadalol	12-14 saat
Nebivolol	10-12 saat

Üçüncü Nesil β Blokör

- **Nebivolol** → **NO** salınımı
- **Seliprolol & Karteolol** → **NO** salınımı + β_2 agonist
- **1a- β -etalol** → **a1 blokör**
- **Karvedilol** → **a1 & Ca kanal blokör + antioksidan**
- **Tilisolol** → **K kanal aktivator**



Endikasyon

- ✓ **HT, Anjina** (stabil/unstabil), **MI**, **MI Profeksi**
- ✓ **IHSS, Diastolik KY, Sistolik KY** (**Metoprolol, karvedilol, bisoprolol, nebivolol**) (**Propranolol**)
- ✓ Esansiyel **tremor**, migren profilaksi, sosyal fobi. **Fallot**, Özofagus **Varis**, Infantil hemanjiyom, **tirotoksikoz** (**Propranolol**)

Pindolol

- ✓ **Parsiyel agonist**tır.
- ✓ **Bradikardik** ve **aterosklerotik**te tercih edilir.
- ✓ **Anjina** tedavisinde öncelikli seçenek **değildir**.



Esmolol

- ✓ **En kısa** etkilidir.
- ✓ Sadece **IV infüzyon**la kullanılır.
- ✓ Oral biyoyararlanımı **%0**'dır.
- ✓ **Hipertansif kriz** ve aritminin acil tedavisinde kullanılır.
- ✓ **Eritrositte** (**pseudokolinesteraz**) metabolize olur.
- ✓ **Kafein zehirlenme** tedavisinde kullanılır.



Atenolol

- ✓ Büyük oranda **değişmeden idrarla atılır** (**nadolol**). **BY**'de kullanılmamalı.



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...

İki tane bilmemiz gereken parsiyel agonistten biri zaten şıklarda... Bize sadece işaretlemek kalıyor...

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) Kolessevelam
- D) Eksenatid
- E) Akarboz

Doğru Cevap:A

SpeeTUS Notu

SpeeTUS Notu

Etki

- Glukoz bağımlı insülin salınımını **arttırır**, postprandial glukagonu **baskılar**, **gastrik boşalmayı geciktirir**.
- **Kilo kaybı** oluşturur.

Eksenatid / Liksisenatid

- ✓ GLP-1 reseptör agonisti
- ✓ **Eksentin-4** kısa etkili, eksenatidin **XR** haftada **1 SC**
- ✓ **Kreatinin** klirensi **<30 ml/dk kullanılmamalı**
- ✓ **Eksenatide** karşı **antikor** oluşabilir.
- ✓ **Eksenatid pankreatit** ve böbrek yetmezliği yapabilir.

Albiglutid/Dulaglutid

- ✓ **Füzyon** proteini
- ✓ **Haftada 1** enjeksiyon

Liraglutid

- ✓ Plazma proteinine bağlanır.
- ✓ **Günde 1** enjeksiyon

Klinik

- Tip 2 DM'de SC kullanılır. (Semaglutid oral)
- **Bulantı, kusma** (giderek azalır) yapabilir.
- **Kilo kaybı** yapabilir.
- **Medüller tiroid** CA hikâyesi/riski (**MEN II**) kontrendike

Dipeptidil Peptidaz 4 İnhibitörü

Kompetitif

- **Sitagliptin**
- **Alogliptin**
- **Linagliptin**

Non-Kompetitif

- **Vildagliptin**
- **Saksagliptin**

- ✓ **DPP-4** **inhibe** edip, **GLP-1** ve **GIP**'i **arttırır**.
- ✓ **GLP-1** **agonisti** ile kombine **edilmemelidir**.
- ✓ **Glukoz** bağımlı **insülin** salınımını **arttırır**, postprandial **glukagonu baskılar**.
- ✓ Albumine bağlanmaz çoğu **idrarla değişmeden** atılır.
- ✓ **BY'de doz kısıtlaması** gerektirir.

İstisna

- ✓ **Saksagliptin CYP3A4/5** ile metabolize olur.
- ✓ **Linagliptin safra**yla atılır.

Yan Etki

Temel Bilimler 88. soru
Farmakoloji SpeetUS Notu 1. Fasikül
Sayfa 046

SGLT-2 İnhibitörü

- **Kanagliflozin**
- **Dapagliflozin**
- **Empagliflozin**
- **İpragliflozin**
- **Ertugliflozin**

- ✓ **Proksimal tübülde**, **SGLT2**'yi **inhibe** edip **reabsorbsiyonu baskılar**.
- ✓ **Tip 2 DM'de oral** kullanılır.

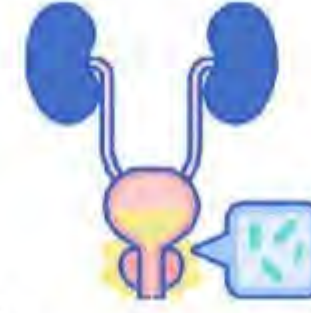
- ✓ **Dapagliflozin**, DM'den **bağımsız KBH** ve düşük EF'li **KY** de faydalı.
- ✓ Empagliflozin/Kanagliflozin **KVS** nedenli **ölümü azaltır**.

Farmakokinetik

- ✓ Emilimi iyi olup gıdadan etkilenmez.
- ✓ **Plazma proteinine %90** bağlanır.

Yan etki

- Genital ve **üriner enfeksiyon**
- **Kilo kaybı**
- **Diürez**, **dehidratasyon** ve **hipotansiyon**
- **Kırık riski**
- **Dapagliflozin mesane kanserini artırır**.



Kolessevelam

- ✓ Tip 2 DM'de **oral** verilen **safra bağlayıcı** reçinedir.
- ✓ **İntestinal glukoz a bsorbsiyonu engeller**.
- ✓ Nükleer **Farnesoid X** reseptör **aktivasyonunu azaltır**.

Subkutan kullanılan diyabet ilaçları:

- İnsülin
- Pramlintid
- GLP-1 agonistleri

Kilo kaybettiren diyabet ilaçları:

- GLP-1 agonistleri
- Pramlintid
- SGLT-2 inhibitörleri
- Not: Metformin doğrudan kilo verdiren bir diyabet ilacı değildir.

Kilo aldırıcı diyabet ilaçları:

- İnsülin
- Sulfonilüre
- Meglitinidler

Hipoglisemi

Glukagon

- ✓ **Rekombinant DNA** teknolojisi ile üretilir.
- ✓ IV, IM, SC uygulanabilir.

Diazoksit

- ✓ **Antihipertansif** etkilidir.
- ✓ **β** hücrede **ATP bağımlı K** kanalının **kapanmasını inhibe** edip **hiperglisemi** yapar.

Klinik Kullanım

- İnoper **insülinoma**
- Neonatal hiperinsülinizm



KEMİK ve MİNERAL METABOLİZMASINI ETKİLEYEN İLAÇLAR

Parathormon

- **Teriparatid**
- **Abaloparatid**
- **Natpara** (Rekombinant PTH)
- ✓ **PTH 1 (Gs)** ve **PTH 2 (Gq)** reseptörleri bulunur.
- ✓ Renal **Ca²⁺ reabsorbsiyonu arttır**, **P inhibe** olur.
- ✓ Kemikten **Ca²⁺ mobilizasyonu** sağlar.
- ✓ Renal **1α-hidroksilaz**'ı uyarıp **aktif vit D3**'ü artırır.

Tedavide Kullanım

- ✓ **Aralıklı PTH osteoblastik aktiviteyi arttırır**.
- ✓ **Osteoporoz** tedavisinde kullanılır.
- ✓ **Ürik asit** artışı oluşturabilir.
- ✓ **2 yıldan uzun** kullanılmaz (**osteosarkom** riski)
- ✓ **Natpara yeni kemik** oluşumunu **en fazla** uyarır.

İLGİLİ NOTLAR

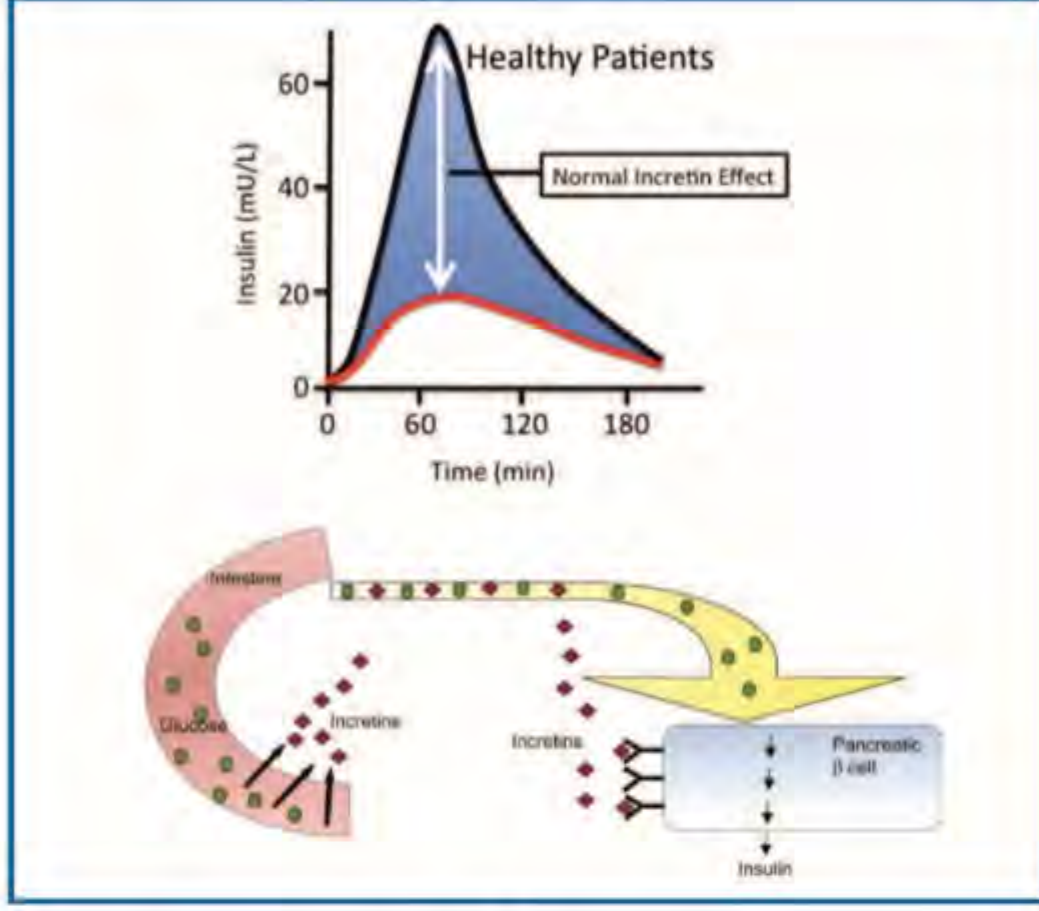
Bazen öyle **kritik bir bilgi** yazarsınız ki nota... Size güvenip bu notu okuyanlar soruya baktığında **anında doğru yanıtı bulurlar** ve size **dua ederler**. İşte bu **dua tüm yorgunluğumuza değer...**

Orijinal Soru: Temel Bilimler 88

88. Aşağıdakilerden hangisi diabetes mellitus tedavisinde kullanılan bir proksimal tübül sodyum/glukoz kotransporter 2 (SGLT2) inhibitörüdür?

- A) Empagliflozin
- B) Saksagliptin
- C) Kolessevelam
- D) Eksenatid
- E) Akarboz

Doğru Cevap:A



İncretin mimetikler/GLP-1 analogları (Exenatid, Liraglutid, Semaglutid vb)

- ✓ Bu ilaçlar genel olarak **subkutan** kullanılırlar (Semaglutid ise oral kullanılır).
- ✓ Glukoz bağımlı insülin salınımı artırır, glukagon salınımı baskılar.
- ✓ Glukoza bağımlı etki gösterdikleri için **hipoglisemiye sebep olmazlar**.
- ✓ Pankreas beta hücrelerinde apoptozu engellerler (**beta hücre rezervini korur**).
- ✓ Santral etki ile **iştahı baskırlar**. Mide boşalmasını **yavaşlatırlar**. Kilo kaybı sağlarlar (Liraglutid ve Semaglutid obezite tedavisinde kullanılır).
- ✓ **Kardiyovasküler hastalık ve diyabetik nefropati** gelişme riskini azaltırlar.
- ✓ **Yan etki** → Pankreatit
- ✓ **Kontrendikasyon** → Medüller tiroid kanseri, MEN2

Tirzepatid: Hem GIP hem de GLP agonisti (dual agonist). Saf GLP1 agonistlerine göre; daha iyi glikemik kontrol ve daha iyi kilo kaybı sağlamaktadır.

DPP - IV (dipeptidil peptidaz - IV) inhibitörleri (Vildagliptin, sitagliptin, linagliptin)

- ✓ Endojen inkretinlerin (GLP-1) yıkılmasını önlerler.

Temel Bilimler 88. soru
Dahiliye Speetüs Notu 1. Fasikül
Sayfa 127

Sodyum glukoz ko-transporter 2 (SGLT-2) inh. (Kanagliflozin, dapagliflozin, empagliflozin)

- ✓ **İdrar ile glukoz atılımını artırarak** etki gösterirler.
- ✓ KŞ regülasyonu dışında **önemli faydaları**
 - Kilo kaybı
 - Kan basıncında azalma
 - Kalp yetmezliği ilişkili hospitalizasyonda azalma
 - Diyabetik nefropatide yavaşlama
 - Kardiyovasküler mortalitede azalma

- ✓ **Yan etkileri**
 - **Öglsamik ketoasidoz** (glukagon artışına bağlı)
 - Genitoüriner sistem enfeksiyonu
 - Poliüri, hipotansiyon, prerenal ABH
 - **Kanagliflozin** → Osteoporoz/Kemik kırık riski (pioglitazon gibi)
 - **Dapagliflozin** → Mesane kanseri (pioglitazon gibi)

Amilin analogu (Pramlintid)

- ✓ Glukagon sekresyonunu **azaltır**, mide boşalmasını **yavaşlatır**, doyumluk hissini **artırır** ve **kilo kaybı sağlar** (GLP-1 analogları gibi)
- ✓ **Subkutan** kullanılır (GLP-1 analogları gibi)
- ✓ HbA1c düzeyini **en az düşüren** antidiyabetik ilaçtır

Kilo artışına neden olan antidiyabetik ilaçlar

- Sülfonilüreler
- Glitazonlar
- İnsulin

Kilo kaybı sağlayan antidiyabetik ilaçlar

- GLP 1 analogları
- Amilin analogu (pramlintid)
- SGLT2 inhibitörleri
- Metformin?

Metformin ve yaşam tarzı değişikliklerine rağmen KŞ regülasyonu sağlanamayan aterosklerotik kardiyovasküler hastalığı, kalp yetmezliği veya KBH'sı olan tip 2 DM'de tedaviye eklenmesi gereken ilaçlar:

- ✓ **GLP1 agonistleri**
- ✓ **SGLT2 inhibitörleri**

İnsülin tedavisi

İnsülin tipleri

Kısa etkililer	Uzun etkililer
• Aspart • Glulizin • Lispro • Kristalize/Regüler (IV)	• Degludec (en uzun) • Detemir • Glarjin • NPH
Tokluk KŞ regülasyonu için kullanılırlar (Bolus)	Açlık KŞ regülasyonu için kullanılırlar (Bazal)

İnsülin tedavisi endikasyonları:

- ✓ Tip 1 DM
- ✓ Tip 2 DM (KŞ > 300 mg/dL, HbA1c > %10)
- ✓ Gebelik
- ✓ Operasyon, ağır enfeksiyon, travma
- ✓ Diyabetik aciller (DKA, HHD)
- ✓ Karaciğer ve/veya böbrek yetmezliği

FLASH
BACK

Böbrek yetmezliğinde verilebilen antihiperglisemik ilaçlar

- **Linagliptin**
- **Pioglitazon**

Orijinal Soru: Temel Bilimler 89

89. I. Rotigotin
II. Pramipeksol
III. İstradefilin
IV. Pimavanserin

Yukarıdakilerden hangileri D₂ ve D₃ 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

SpeeTUS Notu

SpeeTUS Notu

İLGİLİ NOTLAR

ÖSYM, bu soruyu bizim notlarımızdan hazırlamış olabilir mi???

Antiepileptik ilaçların etki mekanizmaları

Etki mekanizmaları	İlaçlar
Hızlı Na kanal blokörleri	Fenitoin, karbamazepin, lamotrijin
Yavaş Na kanal blokörleri	Lacosamid
Ca kanal blokörleri	Etosüksimid, valproik asid, lamotrijin
Ca kanallarının $\alpha 2\delta$ -1 ligandına bağlanma	Gabapentin, pregabalin
GABA-A reseptör allosterik modülatörleri	Benzodiazepin, fenobarbital, felbamat
GABA uptake inhibitörleri	Tiagabin, vigabatrin
GABA-transaminaz inhibitörleri	
NMDA reseptör antagonistleri	Felbamat
Glutamat sekresyonunu baskılayanlar	Lamotrijin, levetirasetam, gabapentin
AMPA/Kainat reseptör antagonistleri	Fenobarbital, topiramat, perampnel
SV2A proteinine bağlanan	Levetirasetam
Karbonik anhidraz inhibitörleri	Asetazolamid, topiramat, zonisamid

PARKİNSON TEDAVİSİNDE KULLANILAN İLAÇLAR

Parkinson tedavisinde kullanılan ilaçlar

Dopaminerjikler	Santral etkili antikolinerjikler
Dopamin prekürsörü • Levodopa (L-dopa) Dopamin reseptör agonistleri • Ergot: Bromokriptin, Kabergolin, Pergolid, Lizurid • Nonergot: Pramipeksol, Ropirinol, Apomorfın (Subkutan), Rotigotin (Transdermal) DOPA dekarboksilaz inhibitörleri • Karbidopa, Benserazid MAO inhibitörleri • Selejilin, Rasajilin COMT inhibitörleri • Entakapon, Tolkapon Diğerleri • Amantadin	• Benztropin • Biperiden • Orfenadrin • Proksiklidin • Triheksifenidil • Difenhidramin • Amantadin

Antikolinerjikler

- **İyi tercihler:** Tremor ve hipersalivasyon

Dopaminerjikler

- **Önce bradikinezi sonra tüm semptomları düzeltir**
- **İyi tercihler:** Antikolinerjik kullanılmayan durumlar

Levodopa (L-DOPA)

- GİS'ten emilimi hızlıdır. Proteinli yiyecekler absorpsiyonu azaltır.
- SSS'e geçişi yaklaşık %1 oranındadır.
- **Pridoksin (B6)**, dopa dekarboksilaz enzimlerinin kofaktörüdür.

Yan etkileri:

- Bulantı, kusma (**en sık**)
- Dış salgılarda ve **idrarda kahverengi renk** değişimi
- **Coombs (+) hemolitik anemi**
- Depresyon, insomnia, öfori, karakter değişimi, anksiyete, delüzyon, halüsinasyon, psikoz
- MAO inhibitörleri ile kullanımda hipertansif kriz
- Midriyazis, göz içi basıncı artışı, glokom krizi

Temel Bilimler 89. soru
Farmakoloji Speetus Notu 1. Fasikül
Sayfa 059

Dopamin Reseptör Agonistleri

Dopamin reseptör agonistleri

Ergot türevi olanlar	Non ergot olanlar
• Bromokriptin (D2) • Kabergolin (D2) • Pergolid • Lisurid	• Pramipeksol (D3) • Ropirinol (D2) • Rotigotin (D1, D2) • Apomorfın Subkutan

Bromokriptin

- **Hiperprolaktinoma, akromegali, Tip 2 DM'de kullanılır.**
- Bulantı, kusma, **eritromelalji** (ekstremitelerde ağrılı kırmızı lezyon) ve retroperitoneal fibrozis yapabilir.

Ropirinol/Pramipeksol/Rotigotin

- **Ergot türevi olmayan** dopamin reseptör agonistleridir.

MAO-B İnhibitörleri (Selejilin/Rasajilin/Safinamid)

- Selejilin ve rasajilin; **MAO-B enzimini irreversibl inhibe** ederken, safinamid ise reversibl MAO-B inhibitörüdür.
- Parkinsonda levodopa ile birlikte kullanılır.
- **Selejilin**, metabolize olunca amfetamine dönüşür ve uykuyu azaltabilir.
- **Rasajilin**; daha uzun, güçlü ve nöroprotektiftir.

COMT İnhibitörleri (Entakapon/Tolkapon/Opikapon)

- Tolkapon daha lipofiliktir ve SSS'de de etkilidir.
- Levodopa ile birlikte kullanılırlar.
- **Entakapon** ve **tolkapon**, 3-O-Metil Dopa oluşumunu baskılayarak L-Dopa'nın SSS'ye geçişini artırır.
- Hipotansiyon, kusma, halüsinasyona neden olabilir.
 - Tolkapon: **Hepatotoksiktir.**
 - Entakapon: **Turuncu idrar** oluşturur.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 90

90. Aşağıdakilerden hangisi interlökin-5'e karşı etkili olup eozinofilik şiddetli astım tedavisinde kullanılır?

- A) Lebrikizumab
- B) Omalizumab
- C) Basiliximab
- D) Mepolizumab
- E) Dupilumab

Doğru Cevap:D

SpeeTUS Notu

SpeeTUS Notu

İLGİLİ NOTLAR

Aslanlar gibi bir referans vermişseniz gerisi önemli değil... Doğru seçenek kendiliğinden ortaya çıkacaktır... Biz işimizi işte böyle yapıyoruz...

LİPOOKSİJENAZ İNHİBİTÖRÜ (Zileuton)

Temel Bilimler 90. soru
Farmakoloji Speetus Notu 1. Fasikül
Sayfa 108

İMMÜNMODÜLATÖR İLAÇLAR

- **Omalizumab:** Alerjik astımın önleyici tedavisinde kullanılır. İnsan monoklonal **anti-IgE** antikorudur.
- **Mepolizumab (SC) / Reslizumab (İV):** IL5' e, **Benralizumab (SC)** ise IL5 reseptörü (**CD125**)'ne bağlanan ve eozinofilik astımın önleyici tedavisinde kullanılan monoklonal antikorlardır.
- **Dupilumab:** **IL-4 reseptör** alfa zincirine bağlanan bir monoklonal antikorudur. **IL-4 ve IL-13'ün etkilerini engeller.** Eozinofilik astım, nazal polipozisi olan kronik rinosinüzit, 12 yaşın üzerindeki hastalarda **atopik dermatit** tedavisinde kullanılır.

Akut astım krizinde kullanılan ilaçlar

- Beta-2 agonistler (**ilk tercih**)
- Steroidler (parenteral)
- Metilksantinler
- İpratropiyum

Akut astım krizinde yeri olmayan ilaçlar

- Kromolin ve nedokromil
- Aspirin
- Beta-blokörler
- Salmeterol
- Antihistaminik
- Zafirlukast...



KOAH alevlenme tedavisi

- Kısa etkili beta2 agonist (terbutalin, salbutamol...)
- Kısa etkili antikolinergik (ipratropiyum)
- İV kortikosteroidler ve teofilin

EKSPEKTORAN İLAÇLAR

1. MUKOKİNETİKLER

- **İpeka:** Aktif maddesi emetindir.
- **Bromheksin** ve metaboliti **ambroksol** surfaktanın yapısını ve salgılanmasını uyarır.

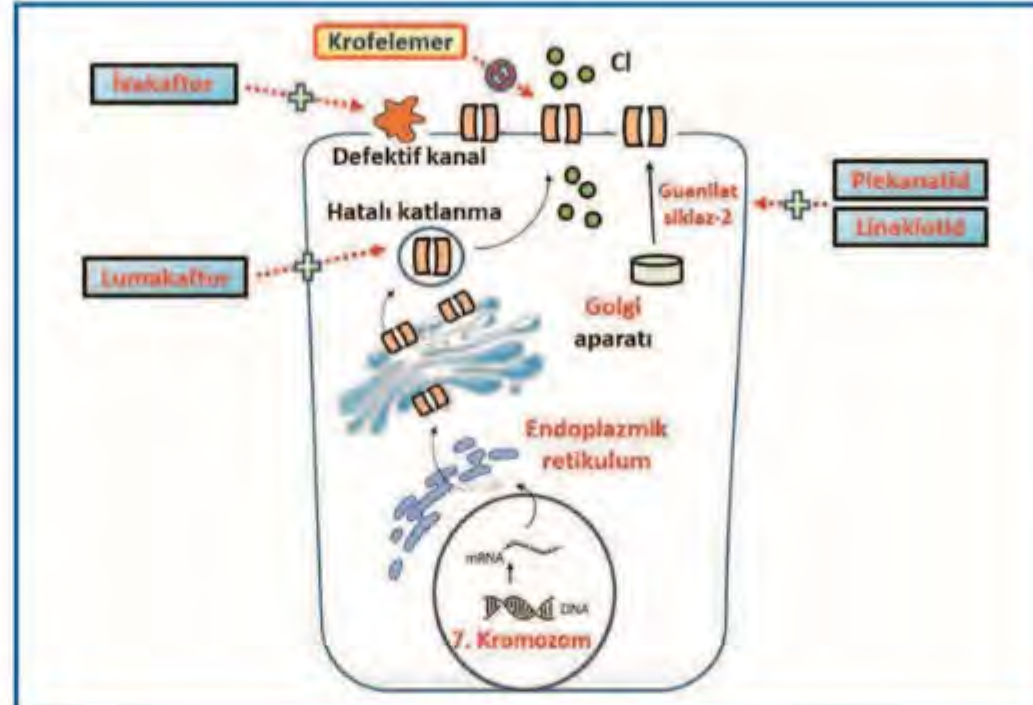
2. MUKOLİTİKLER

- **Asetilsistein / Karbosistein / Metilsistein:** Mukustaki disülfid bağlarını kırarak mukusu parçalar. KOAH, bronşiektazi ve kistik fibroziste tedaviye yardımcı olunması için kullanılır.
- **Dornaz alfa (DNAaz):** Rekombinant DNA teknolojisi ile üretilen deoksiribonükleaz (DNA'az) enzimidir. Kistik fibroziste mukolitik etki için inhalasyonla kullanılır.



Kistik Fibrozis Tedavisi

- **İvakaftor:** **CFTR** aktivatörüdür. G551D mutasyonunda etkilidir. (+) allosterik modülatör bir ilaçtır.
- **Lumakaftor, Tezakaftor, Eleksakaftor:** **CFTR** protein defektini onarmaya yardım eder. F508 delesyonu mutasyonunda etkilidir.
- **DNAaz (Dornaz alfa):**
- **İnhaler amilorid:** Mukosiyer transportu artırır.
- **İnhaler tobramisin:** Pseudomonasta kullanılır.
- **Nebulize hipertonic salin** ve **mannitol:** Mukolitikler.



CFTR kanalına etkili ilaçlar

DiĞER SOLUNUM SİSTEMİ HASTALIKLARINDA KULLANILAN İLAÇLAR

- **Pirfenidon** ve **nintedanib;** pulmoner fibrosis tedavisinde kullanılır. **Pirfenidon, TGF beta'yı inhibe ederek** antifibrotik etkinlik gösterir. **Nintedanib ise tirozin kinaz inhibitörüdür.**
- **Poraktan alfa** ve **beraktan alfa;** prematür doğan bebeklerde **RDS tedavisinde** endotrakeal yoldan kullanılan doğal sürfaktanlardır.

TOKSİKOLOJİ

Gazlar ve klinik bulguları

Karbonmonoksit	Retinal hemoraji / Metabolik asidoz
Sülfür dioksit (Benzin ürünleri)	Gecikmiş pulmoner ödem
Nitrojen dioksit (Tahıl ürünleri)	Hızlı pulmoner ödem
Ozon	Bronşit / Fibrozis / Amfizem
Hidrokarbonlar (Karbon tetraklorür / Trikloroetilen / Benzen)	Kemik iliği depresyonu / Aplastik anemi
Hidrojen sülfür	Bozuk yumurta kokusu

Kurşun



Akut zehirlenme

- Susama, bulantı-kusma (süt benzeri), karın ağrısı, miyalji, artralji, **feçeste siyah renk değişikliği**, parestezi ve şok.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 90

90. Aşağıdakilerden hangisi interlökin-5'e karşı etkili olup eozinofilik şiddetli astım tedavisinde kullanılır?

- A) Lebrikizumab
- B) Omalizumab
- C) Basiliksımab
- D) Mepolizumab
- E) Dupilumab

Doğru Cevap:D

- Hava kirliliği
- Sigara dumanı

Fizik Muayene Bulguları:

- **Ekspiryumda uzama**
- Takipne, dispne
- **Wheezing**
- Raller
- İnterkostal ve subkostal retraksiyonlar
- **Siyanoz ve sessiz akciğer (Ağır olgularda)**

Tanı:

- **PA akciğer grafisi:** Kostalarda ve diyafragmada düzleşme, bilateral havalanma fazlalığı
- **Solunum fonksiyon testleri:**
 - ✓ FEV1/FVC yaşa göre düşük
 - ✓ Bronkodilatör sonrası FEV1'de en az **%9-12'lik artış**
 - ✓ Egzersiz sonrası FEV1'de en az **%15 kötüleşme**
 - ✓ Sabah-akşam PEF değişkenliğinin **%20** olması
- **Cilt testleri**
- **Eozinofili** (>%4)
- **Total-spesifik IgE yüksekliği**
- **Ekshale NO ölçümü (Eozinofilik enflamasyonu yansıtır)**

Akut atak tedavisi:

- Önce **oksijen** verilir
- Ardından her hastaya **kısa etkili inhale Beta 2 agonist** verilir (Salbutamol vb.)
- **Kısa etkili inhale antikolinergik** (ipatropium bromid) vermek opsiyoneldir
- **Kısa etkili beta 2 agoniste yanıt yoksa** **systemik steroid** (oral/parenteral) verilir.
- **Systemik steroide yanıt yoksa:**
 - ✓ IV Beta 2 agonist
 - ✓ Magnezyum sülfat
 - ✓ Teofilin/Aminofilin
 - ✓ Epinefrin

- Akut astım krizindeki bir hastayı acil serviste izlerken, hava yolu obstrüksiyonunu değerlendirmede kullanılabilecek **en uygun yöntem:** Tepe akım hızı (PEFR) takibi
- Akut astımlı bir hastada salbutamol inhalasyonu sonrasında oksijen saturasyonunda düşmenin **en olası nedeni:** Salbutamole bağlı olarak nadiren Ventilasyon-Perfüzyon dengesinin bozulması (geçicidir.)

Astım atağının komplikasyonları:

- **Solunum yetersizliği**
- **Atelektazi**
- **Hava kaçakları** (pnömotoraks, pnömomediastinum)
- **Uygunsuz ADH salınımı**
- **Nöromiyopati (Hopkins sendromu)**
- Kalp ve solunum duması
- Beyin hasarı
- Kalp yetmezliği

Kronik bir astım hastasında semptomların kontrol altında olup olmadığını belirlemede bakılacaklar:

- **İnhale beta 2 agonist ihtiyacı sıklığı**
- Gündüz semptom sıklığı
- Aktivite kısıtlanması
- Gece öksürüğü sıklığı

Astımda profilaksi:

- **İlk tercih: düşük doz inhale kortikosteroid** (dİKS)
- **Yanıtı olmayan olgularda aşağıdakilerden biri seçilebilir:**
 - ✓ dİKS + **lökotrien reseptör antagonisti**
 - ✓ dİKS + **uzun etkili beta 2 agonist** (salmeterol, formoterol vb.)

Temel Bilimler 90. soru
Pediatri Speetüs Notu 1. Fasikül
Sayfa 126

- ✓ **Mepolizumab (anti IL-5)**
- ✓ **Dupilumab (anti IL-4)**
- ✓ Benralizumab (Anti-IL-5Ra Antikor)
- ✓ Tezepelumab (Anti-timik stromal lenfopoietin (TSLP antikor))
- ✓ Sistemik steroid
- ✓ Teofilin/Aminofilin
- ✓ Kromolin ve nedokromil

Uzun etkili beta 2 agonistlerin kullanılmaması gereken durumlar:

- **Tek başına kullanılmazlar**
- **4 yaş altında** kullanılmazlar

Astım öngörü indeksi:

- İlk 6 yaşta wheezing atakları sağlıklı çocuklarda da görülebilecek bir durumdur, **okul çağına da persiste etmesi** ile ilgili bazı prediktif faktörler vardır.
- **Majör ölçütler:**
 - ✓ Anne ve babada astım
 - ✓ **Doktor tarafından tanı konmuş atopik dermatit**
 - ✓ **İnhale alerjen duyarlılığı**
- **Minör ölçütler:**
 - ✓ **Doktor tarafından tanı konmuş alerjik rinit**
 - ✓ Soğuk algınlığı olmadan hısıltı
 - ✓ Eozinofili (>%4)
 - ✓ **Gıda alerjen duyarlılığı**

ATOPIK DERMATİT

- **Tekrarlayan** ataklarla giden ve **kronik** seyir gösteren bir inflamatuvar deri hastalığıdır.
- **Eritem, ödem, kaşıntı, eksudasyon ve kabuklanma, pullanma** ile karakterizedir.
- Olguların **%80'inde** diğer **atopik hastalıklar** eşlik eder, **IgE yüksektir ve büyüdükçe geriler.**
- **IL-22** eksprese eden T lenfositlerin artması **AD'nin şiddetini artırmaktadır.**
- Hastaların **yarısında** **Flaggrin gen mutasyonu** vardır, **kötü prognostiktir.**

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) Basiliximab
- D) Mepolizumab
- E) Dupilumab

Doğru Cevap:D

- Solunum fonksiyon testleri **normal** olan bir hastada ise **hava yolu aşırı duyarlılığı** gösterilmeye çalışılır (**Histamin-metakolin provakasyon testi**).
- **PEF değeri**
 - PEF'te **diüurnal değişiklik**, astım için karakteristiktir (> %20 sabah düşüşü tipiktir)
 - Ayrıca astım atağında PEF, belirgin azalır.
- ✓ **Diğer tanı yöntemleri**
 - **Balgam incelemesi**
 - **Curshmann spiralleri**: Yapışkan balgamin bronşiyollerin yapısını alması ile oluşur.
 - **Charcot-Leyden kristalleri**: Eozinofillerin parçalanması ile oluşur.
 - **Creola cisimciği**: Solunum epitelinin dökülerek bir araya gelmesi ile oluşur.
 - **Eozinofil sayısı**: Hastalığın ciddiyeti ile ilişkilidir.
 - **Total veya allerjen spesifik IgE**: Atopiyi gösterir. Allerjik- non allerjik astım ayrımında değerlidir.
 - **Ekspirasyon havasında NO düzeyi**:
 - Hava yolu inflamasyonunu değerlendirmede kullanılır.
 - İnhal steroidlere yanıtın değerlendirilmesinde de kullanılabilir.

Tedavi

- ✓ Astım, bronşiyal ağaçta meydana gelen bir yangına benzetilecek olursa;
 - Alevlerin söndürülmesi **semptom giderici** (atak, kurtarma) tedavi olarak,
 - Kömürlerin ve kibritin ıslak tutulması ise **kontrol edici** tedavi olarak düşünülmelidir.

Kontrol edici tedavi	Atak/Kurtarma tedavisi
• İnhaler/sistemik steroid • LABA • LAMA • Lökotrien reseptör antagonistleri • Mast hücre stabilizatörü (kromolin sodyum) • İmmünomodülatörler (biyolojik tedaviler) • Bronşiyal termoplasti	• Öncelikle SABA (yanında steroid) • İKS-formoterol kombinasyonu • Alternatif tedaviler (SAMA, IV magnezyum) * Formoterol: Aslında uzun etkili bir beta 2 agonisttir. Ancak etkisi hızlı başlar!!!

Kontrol edici tedaviler

- ✓ **İnhale kortikosteroidler (İKS)**
 - Antiinflamatuvar etkilidir.
 - Astımın tüm evrelerinde ilk kullanılacak ve en efektif kontrol edici ajanlardır.
 - Beta reseptör sayısını artırır.
- ✓ **Sistemik steroidler**: Oral steroidler ağır astımda, IV steroidler atak tedavisinde kullanılır.
- ✓ **Uzun etkili beta-2 agonistler (LABA)**
 - (12 saat: Formeterol, Salmeterol vb)
 - (24 saat: İndikaterol, Vilanterol vb)
 - Bronkodilatör etki gösterir
 - Kontrol edici tedavide tek başına kullanılmaz (İKS ile birlikte kullanılır)
- ✓ **Lökotrien reseptör antagonistleri (zafirlukast, montelukast)**
 - Antiinflamatuvar etkilidir
 - **Allerjik rinit** semptomlarını belirgin azaltır
 - **Egzersize** bağlı bronkospazmı azaltır
 - **Samter sendromunda** etkindir

- ✓ **Mast hücre stabilizatörü (kromolin sodyum)**
 - Mast hücrelerini inhibe eder

Temel Bilimler 90. soru

Dahiliye Speetus Notu 1. Fasikül
Sayfa 100

- ✓ **İmmünomodülatörler**: Ağır astımda kullanılabilir
 - **Omalizumab** → Anti IgE antikor
 - **Mepolizumab, Reslizumab** → Anti IL-5 antikor
 - **Benralizumab** → Anti IL-5R antikor
 - **Dupilumab** → Anti IL-4/13 antikor
 - **Tezepelumab** Anti-TSLP antikor
- ✓ **Bronşiyal termoplasti**
 - Bronkoskopik yöntemle hava yollarına termal enerji verilerek düz kas hücreleri azaltılmaya çalışılır
 - Ağır astımda kullanılabilir.

Astımda tedavi hedefi (kontrol altına alınmış astım)

Gündüz semptom	≤ 2 / hafta
Kurtarıcı ilaç gereksinimi	≤ 2 / hafta
Solunum fonksiyon testi (FEV1)	Normal
Gece semptom	Yok
Aktivite kısıtlanması	Yok

Astımda, kontrol edici tedavide basamaklı yaklaşım uygulanır. Verilen tedavi ile astım kontrol altına alınabilirse, bir alt basamağa inilir; eğer kontrol alınamaz (**5 kriterin 3 bozuk**) ise bir üst basamağa çıkılır.

	Tercih edilen yol	Alternatif yol
	Kurtarıcı: Düşük doz İKS-For*	Kurtarıcı: SABA
Basamak 1	Gerektiğinde düşük doz İKS-For	Gerektiğinde SABA (+ düşük doz İKS)
Basamak 2	Gerektiğinde düşük doz İKS-For	Düzenli düşük doz İKS
Basamak 3	Düzenli düşük doz İKS-For	Düzenli düşük doz İKS-LABA
Basamak 4	Düzenli orta doz İKS-For	Düzenli orta doz İKS-LABA
Basamak 5	Düzenli yüksek doz İKS-For/LABA Azitromisin ekle LAMA ekle İmmünomodülatör ekle Kısa süreli oral steroid ekle	

*İKS: İnhal kortikosteroid, For: Formeterol

Bronşiektazi

Genel bilgiler

- ✓ Tekrarlayan **akciğer enfeksiyonu ya da inflamasyonuna** bağlı olarak hava yollarında yıkım ve genişleme ile karakterize
- ✓ Özellikle **sabahları öksürük ve bol balgamı** olan bir hastada bronşiektazi akla gelmelidir.
- ✓ En sık nedeni **tekrarlayan nekrotizan enfeksiyonlardır**. (Mantar hastalıkları, atipik mikobakteriler vb)
- ✓ Diffüz bronşiektazinin diğer sebepleri (RA gibi sistemik hastalıklar, kistik fibrozis gibi genetik hastalıklar, immünyetmezlik, fibrotik hastalıklar)

Orijinal Soru: Temel Bilimler 92

92. Aşağıdaki ilaçlardan hangisinin miyokard kasılma gücünü artırması en az olasıdır?

- A) Dobutamin
- B) İzosorbid dinitrat
- C) Glukagon
- D) Levosimendan
- E) Dopamin

Doğru Cevap:B

SpeeTUS Notu

SpeeTUS Notu

Digoksin Duyarlılığını Artıran

- Hipotiroidi
- Kaşeksi
- Böbrek yetmezliği
- Miksödem
- Akut kardit
- İleri yaş
- MI
- Asidoz
- Tetrasiklin
- Spirinolaktan
- Hipokalemi (en önemli)
- Hipomagnezemi
- Hiponatremi
- Hiperkalsemi
- CYP & P-glikoprotein inhibitörü
- Kinidin
- Amiodaron
- Makrolid
- Verapamil-Diltiazem

Yan Etki

Genelde **hipokalemi** ile intoks;

- İlk belirti **iştahsızlık**tır.
- **Hipersalivasyon** ve **ishal**
- En **erken kardiyak** bulgu **I. derece A-V blok**
- En **sık kardiyak** bulgu **bigemine** nabız
- **Östrojene** dönüşüp **endometriyal hiperplazi**, **jinekomasti** oluşturabilir.
- **Ağız kuruluğu** ve **konstipasyon** **yapmaz**.
- ✓ **Teratojen** **değildir**.
- ✓ **Splanknik vazokonstriksiyon** ile yaşlıda akut **mezenterik iske**mi oluşturabilir



İntoksikasyon Tedavisi

- ✓ **Digitoksin** intoksta **kolestiramin**, aktif **kömür** verilir.
- ✓ **GİS** ve **görme** bulgularında **sadece doz** azaltılır.

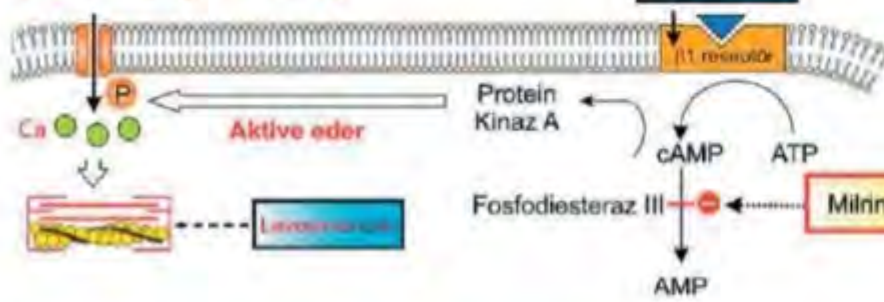
Kardiyak Bulgular Oluşursa;

- İlaç kesilir.
- K⁺ düşükse **EKG** ile K⁺ ölçülerek **oral** ve **IV KCl** verilir.
- Düşükse **Mg²⁺** verilmelidir.
- Antiaritmik **IV Lidokain**, fenitoin verilebilir.
- Sinüs **bradikardisi**/blok varsa **atropin**
- Otomatisite baskılırsa **geçici pacemaker** uygulanır.
- Ağır vakada digoksin Fab **antikor digibind** kullanılır.



Temel Bilimler 92. soru
Farmakoloji Speetus Notu 1. Fasikül
Sayfa 021

Dijital Dışı İnotrop



Beta & Dopaminerjik Agonist

- ✓ **DoPAmin**, **Doβutamin**, **Iβopamin**, **Prenalteol**
- ✓ **Ksamaterol**

DoButamin

- ✓ **β1** agonisttir.
- ✓ Hücre içi **cAMP** artar. **Kardiyak output**'u artırır.
- ✓ **Kısa süreli infüzyon** olarak **akut yetmezlikte** verilir.



Fosfodiesteraz İnhibitör

- ✓ **Milrinon**, **İnamrinon**, Enoksimon, **Vesnarinon**
- ✓ **FE III'ü** **inhibe** edip **cAMP** ve **Ca²⁺**'u artırır.
- ✓ **+İnotrop** etki oluşur.

Levosimendan / Pimobendan

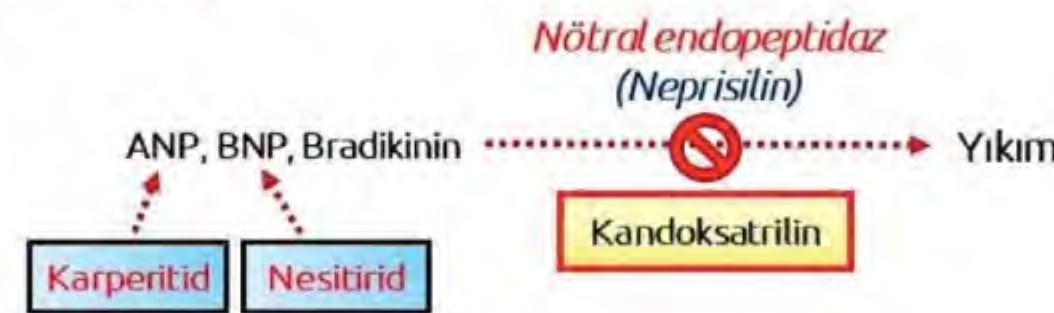
- ✓ **(+)** inotrop, **vazodilatör** ve **FEI'dür**.
- ✓ **Troponin C'**ye bağlanıp, **miyofibrilleri** **Ca²⁺**'a karşı daha **duyarlı** hale getirir.



Damar Disfonksiyonu Tedavisi

- ✓ **Allopurinol** **ksantin oksidaz** **inhibitörü** olup **O₂ radikali** oluşumunu **baskılar**, **VD** oluşturur.
- ✓ **Statin** **HMG-CoA redüktazı** **inhibe** edip **kolesterol** sentezini azaltır. Kolesterol, **mevalonat yolağı** (O₂ radikali oluşturur ve **NO** sentezini **azaltır**) aktive eder.

Yeni İlaç



Nötral Endopeptidaz İnhibitörü

- ✓ **Kandoksatrilin** ve **Sakubutril** NEP inhibitörüdür.
- ✓ **ANP**, **BNP** ve **bradikinin** **yıkımını** **azaltır**.
- ✓ **VD** ve **diürez** oluşturur. **ACEi** ile **birlikte kullanılmaz**.
- ✓ **Valsartan** (ARB) kombine kullanılır. **KKY'de** semptom, **proBNP** düzeyini, **mortalite** ve yeniden yatışı azaltır
- ✓ **ANP** preparatı: **Karperitid**, **BNP** preparatı: **Nesiritid**

Diğer İlaçlar;

- ✓ **Omekantiv mekarbil** **miyozin-aktin** bağlanma aktivitesini artırır.
- ✓ **İstaroksim**/Marinobufagenin **NaK ATPaz'** **inhibe** eder. **Lusitropik** etkilidir.

Mavacamten

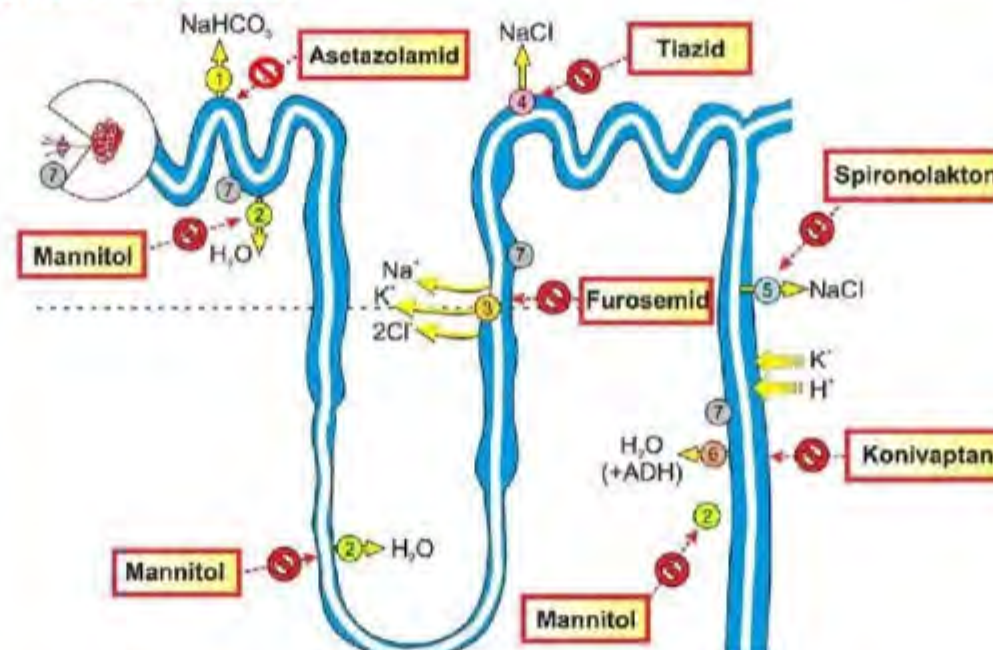
- ✓ **Kardiyak miyozin** için seçici olan **allosterik** ve **geri dönüşümlü** bir inhibitördür.
- ✓ **Semptomatik hipertrofik obstrüktif kardiyomiyopati** (IHSS)'de kullanılır.

Daglutril

- ✓ **NEP** ve **endotelin dönüştürücü enzim** (ECE) **inhibitörüdür**.

ANTİHIPERTANSİF İLAÇLAR

DIÜRETİKLER



İLGİLİ NOTLAR

Referansımız olan bu mükemmel görsel, 3 tane seçeneğin (dopamin, dobutamin, levosimendan) elenmesini sağlıyor...

Orijinal Soru: Temel Bilimler 92

92. Aşağıdaki ilaçlardan hangisinin miyokard kasılma gücünü artırması en az olasıdır?

- A) Dobutamin
- B) İzosorbid dinitrat
- C) Glukagon
- D) Levosimendan
- E) Dopamin

Doğru Cevap:B

Ve glukagonun pozitif inotropik etkisi de notumuzda bu şekilde yer alıyor...

Tedavide Kullanımı

- ✓ Hipogonadizm ve libido kaybı
- ✓ **Atletik performans** (**oksandrolon**, **nandrolon**)
- ✓ Travma/cerrahi/maligniteye bağlı **kas kaybı**
- ✓ Endometriozis ve Anjioödem (**Danazol**)
- ✓ Dirençli hemolitik anemi, **ITP**



Yan Etki

- Akne, **jinekomasti**, virilizasyon klitoral büyüme
- Sperm yapımında azalma, **BPH Prostat CA**
- **Kolestaz**, **transaminaz artışı** ve kist-CA
- **HDL azalma** LDL'de artış
- Epifizde erken kapanma



Kontrendikasyon

- Çocuk ve yenidoğan
- Gebelik
- **Prostat** ve erkekte **meme** kanseri

Antiandrojen

Flutamid/Apalutamid/Bikalutamid/Nilutamid
Darolutamid/Enzalutamid

- ✓ Non-steroid yapıda
- ✓ **Testosteron** reseptör **blokörü**
- ✓ **Metastatik prostat CA** tedavisinde
- ✓ Flutamid **hirsutizm** tedavisinde de



Spironolakton

- ✓ Androjen **reseptör antagonist** ve zayıf testosteron sentez inhibitörüdür.
- ✓ Kadında **hirsutizm** tedavisinde

Siproteron Asetat

- ✓ Zayıf **antiandrojenik** etkili progestin
- ✓ **PCOS** ve **hirsutizm** tedavisinde tek/OKS ile

Abirateron

- ✓ **17-a Hidroksilaz** inhibitörü
- ✓ **Metastatik prostat CA** tedavisinde

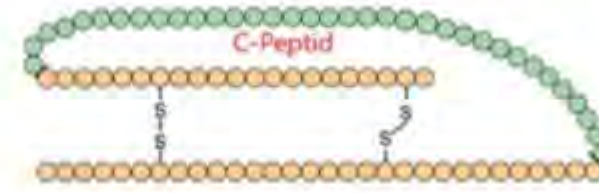
Finasterid / Dutasterid

- ✓ **Finasterid** tip **II**, **Dutasterid** tip **I & II 5-a redüktazı** **inhibe** eder.
- ✓ **BPH**, erkek tipi kellik ve hirsutizm tedavisinde
- ✓ **3 ay** sonra **etki** başlar.
- **Androjen reseptör antagonistleri**: Ketokonazol, Finasterid, Flutamid, Spironolakton, Siproteron asetat.
- **Erkeklerde fertilitiyi bozmayan ilaç**: Follitropin beta (FSH preparatı).

PANKREATİK HORMONLAR ve ANTİDİYABETİK İLAÇLAR

İnsülin

Sekresyon



- ✓ β hücreden **preproinsülin** olarak salgılanır.
- ✓ Sonra proinsüline, en son **insülin**, **C-peptid** dönüşür.

İnsülin Salınımı		
Artıran		Azaltan
Sülfonilüre/Meglinid		Diazoksid, Fenitoin
ACh, İzoproterenol		Vinblastin, Kolşisin

- ✓ Glukoz β hücreye **GLUT** ile girip **fosforile** edilir.
- ✓ **ATP** duyarlı **K kanalı** **inhibisyonu** ile **depolarizasyon** oluşur.
- ✓ **Volta**j bağımlı **Ca²⁺ kanalı** **açılıp** insülin salıverilir.



Etki

- ✓ Membranda **tirozin kinaz reseptörünü** kullanır.
- ✓ Glukoz, lipid, aa ve iyonların hücreye alımını uyarır.

Temel Bilimler 92. soru

Farmakoloji Speetüs Notu 1. Fasikül
Sayfa 043

Glukagon

- ✓ Pankreatik **alfa** hücreleri salgılar.
- ✓ **Preproglukagon**, glukagon, **GLP-1** ve **GLP-2** gibi peptidlere dönüşür.
- ✓ **İnsülin** salınımını **uyaran**, glukagon'u **inhibe** eder.
- ✓ **Arginin** her iki hormonun salınımını **uyarır**, **somatostatin** ise **inhibe** eder.

Etki

- ✓ Glukoneogenez ve glikojenoliz oluşturur.
- ✓ **Pozitif inotropik**, kronotropik ve dromotropik etkili.

Diyabetes Mellitus

Hipoglisemik ilaç;

- **β blokör**
- **NSAID**
- **Teofilin**
- **Lityum**
- **ACEi**

Hiperglisemik ilaç;

- **Fenitoin**
- **Diazoksid**
- **Glukokortikoid**
- **Terbutalin**
- **Proteaz inhibitörü**
- **Siklosporin**
- **Atipik antipsikotik**
- **Nikotinik asid**
- **Asparajinaz**

İnsülin Preparatı

- IV, IM ve SC formları vardır.
- **Kısa** etkili insülinlerin **sürekli SC infüzyonları** mümkün
- **Enjekte insülinin** absorpsiyonu **ani yükselme** ve **düşme** göstermez.
- **Uzun** etkili **analog hipoglisemi** yapmadan bazal glukoz düzeyini sağlar, **kısa** etkili **analoglar yemek esnasındaki** gereksinimi karşılar.



Orijinal Soru: Temel Bilimler 93

93. Aşağıdaki kinolon grubu antibiyotiklerden hangisinin hepatik yetmezliği olan kişilerde sistemik kullanımı en az olasıdır?

- A) Moksifloksasin
- B) Levofloksasin
- C) Siprofloksasin
- D) Ofloksasin
- E) Norfloksasin

Doğru Cevap:A

SpeeTUS Notu

SpeeTUS Notu

İLGİLİ NOTLAR

Non-renal yolla atılan moksifloksasini ne de güzel vurgulamış notumuz? İşte referans budur...

Oral emilimi olan sülfonamidler

- **Sülfametoksazol + Trimetoprim:** P. carini ve üriner sistem enfeksiyonlarında kullanılır.
- **Sülfadiazin + Primetamin:** Akut toksoplazmozis tedavisi, leismaniyazis tedavisinde kullanılır.
- **Sülfadoksin + Primetamin (Fansidar):** Malarya tedavisi. En uzun etkili sülfonamiddir.
- **Sülfisoksazol:** Üriner sistem enfeksiyonunda kullanılır.

Oral kullanılan ama emilimi olmayan sülfonamidler

- **Sülfasalazin (salisilazosülfapridin):** 5-ASA'ya dönüştürülür. Ülseratif kolit, enterit tedavisinde kullanılır.

Topikal kullanılan sülfonamidler

- **Mafenid asetat:** Yanıklarda topikal tedavi. Kullanımı sırasında metabolik asidoz ve diürez oluşturabilir.
- **Gümüş sülfadiazin:** Yanıklarda kullanılır.
- **Sodyum sülfacetamid**

Yan Etkiler

- Alerjik Yan Etkiler (Deri reaksiyonları, ürtiker, eksfoliyatif dermatit, fotosensitivite, Stevens-Johnson sendromu)
- Bulantı, kusma, diyare
- Stomatit, artrit, hepatit, psikoz, poliarteritis nodosa
- Üriner sistem bozuklukları:
 - Sülfonamidler asid idrarda çokerek hematüri, kristalüri ve obstrüksiyona neden olabilirler.
 - Tedavide sodyum bikarbonat ile idrar alkali yapılır.
 - Alerjik nefrit oluşumu bildirilmiştir.
- Glukoz 6-fosfat dehidrogenaz enzim eksikliğinde hemoliz
- Aplastik anemi, trombositopeni, granülositopeni, lökomoid reaksiyonlar
- Yenidoğanda kernikterus riskinde artış

TRİMETOPRİM + SÜLFAMETOKSAZOL (ORAL-İV)

- Trimetoprim, **SSS dahil** bütün dokulara yaygın dağılım gösterir.
- **Prostat sıvısı** ve vajinal sıvıda yüksek oranda antibakteriyel aktiviteye sahiptir.
- Sülfonamidlerle trimetoprim kombine kullanıldığı zaman **sinerjist etki** oluşturur.
- Sülfonamid + trimetoprim kombinasyonu bakterisittir.

Klinik kullanım

- **Trimetoprim (oral):** Üriner sistem enfeksiyon tedavisinde kullanılır.
- **Trimetoprim-sülfametoksazol (oral):** **P. carinii pnömonisinde ilk tercihtir.** Ayrıca prostatit, Nokardia, Shigella, Salmonella, nontüberküloz mikobakteriyel enfeksiyonları ve üriner sistem enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılır.

- **Trimetoprim - sülfametoksazol (iv):** Gram negatif bakteriyel sepsis, ciddi pnömoni tedavisinde verilir.
- **Listeria menenjitinde penisilin alerjisi varsa** verilir.

Yan etkiler

- Trimetoprim; megaloblastik anemi, lökopeni, granülositopeni **oluşturur.**

FLASH BACK

G6PD eksikliğinde hemoliz oluşturan ilaçlar

- Sülfonamidler ve sulfonlar
- Kloramfenikol

Temel Bilimler 93. soru
Farmakoloji Speetus Notu 1. Fasikül
Sayfa 084

FLUOROKİNOLONLAR

- Enoksasin
- Siprofloksasin
- Gemifloksasin
- Moksifloksasin

- Bakterideki **DNA giraz (topoizomeraz 2)** enzimini ve **topoizomeraz 4** enzimini baskılayarak sırasıyla **gram negatif ve gram pozitif** bakterilere karşı etkinlik sağlarlar.

Direnç gelişimi

- **DNA giraz ve topoizomeraz 4 gen mutasyonu**

Farmakokinetik

- **Renal yolla** atılırlar. **Böbrek yetmezliğinde, moksifloksasin ve pefloksasin hariç** doz ayarlaması gerekir.
- Moksifloksasin non-renal yolla atılan tek kinolondur.
- Yanlanma ömrü **en uzun kinolon moksifloksasin**, en kısası siprofloksasindir.

Etki spektrumu

- Gram negatif aerob bakterilere karşı etkileri en fazladır.
- **Delafloksasin**, DNA girazı ve topoizomeraz 4'ü aynı oranda inhibe eder. Bu nedenle **etki spektrumu** daha geniş ve **direnç olasılığı** daha azdır.
- **I. Kuşak kinolonlar:** Sırasıyla; **nalidiksik asid ve norfloksasin** en zayıf ve en az metabolize olan kinolonlardır.
- **P. aeruginosaya** karşı en etkili **siprofloksasindir (II. kuşak kinolondur).**
- **III. Kuşak kinolonlar:** Levofloksasin, gatifloksasin, gemifloksasin ve **moksifloksasindir.**
- **Delafloksasin**, pnömokok ve stafilokoku içeren birçok gram pozitif ajana karşı diğer kinolonlardan 3-5 kat **daha fazla** etkilidir.
- **Delafloksasin;** iv/oral formu mevcut olan, renal ve non-renal eliminasyona sahip olan bir kinolondur.
- **Moksifloksasin, garenoksasin ve gemifloksasin anaerob etkinliği olan kinolonlardır.**

Orijinal Soru: Temel Bilimler 93

93. Aşağıdaki kinolon grubu antibiyotiklerden hangisinin hepatik yetmezliği olan kişilerde sistemik kullanımı en az olasıdır?

- A) Moksifloksasin
- B) Levofloksasin
- C) Siprofloksasin
- D) Ofloksasin
- E) Norfloksasin

Doğru Cevap:A

Oksazolidinonlar (linezolid, tedizolid)

- VRE ve MRSA tedavisinde kullanılır.
- Linezolidin **oral** biyoyararlanımı **intravenöz** biyoyararlanımına eşittir.
- Klindamisin gibi **toksin yapımını baskılar**.
- Gram negatif bakteri enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılmaz.

Temel Bilimler 93. soru
Mikrobiyoloji Speetüs Notu 1. Fasikül
Sayfa 011

NUKLEİK ASİT SENTEZİNİ İNHİBE EDENLER

DNA sentezinin bozulması

Nalidiksik asit, novobiyoisin, kinolonlar

(siprofloksasin, levofloksasin, moksifloksasin)

- DNA topoizomera II (DNA giraz) ve topoizomera IV'ü inhibe ederler.
- **Siprofloksasin**: Pseudomonas'a karşı **en etkili** olan kinolon.
- **Moksifloksasin**: Anaeroplara karşı **en etkili** olan kinolon olup **idrara geçmez**.
- **Kartılay dejenerasyonu** yaptıklarından **çocuklarda kullanılmaz**.
- **Tendinit, aort diseksiyonu** yapabilirler.
- MRSA etkinliği olan kinolon: **Delafloksasin**

Nitroimidazol türevleri (metronidazol, ornidazol)

- Nitroredüktaz enzimine etki ederek DNA'da **oksidatif hasar** oluştururlar.
- Metronidazol; amibiya, giyardiya, trikomoniya, ciddi **anaerobik bakteriyel enfeksiyonlar** ve **antibiyotik ishali** tedavisinde kullanılır.

mRNA sentezi inhibisyonu

Rifampisin

- DNA'ya bağımlı RNA polimeraz inhibisyonu yapar.

HÜCRE MEMBRAN İŞLEVİNİ BOZANLAR

Polimiksinler (Polimiksin B ve Polimiksin E (kolistin))

- **Polipeptit** yapılıdır.
- Deterjanlarla benzer özellik gösterir.
- Gram (-) bakterilerin LPS'lerine bağlanır.
- **Proteus, serratia, burkholderia, providencia, morganella** ve **gram (+) bakterilere etkisi yoktur**.
- Duyarlılık çalışırken **disk difüzyon yöntemi kullanılmaz**.
- **Sıvı mikrodilüsyon yöntemi kullanılır**.

Lipopeptitler (daptomisin)

- Gram (+) bakterilerin hücre membranındaki lipitlere bağlanarak iyon kanallarını açar.
- Bakteri membran potansiyelini kaybeder ve ölür.
- **Gram negatif bakterilere etkisizdir**.
- **Sülfaktanla etkileşimi nedeniyle pnömoni tedavisinde kullanılmamalıdır**.
- **Myopati, rabdomiyoliz** ve **CK yüksekliği**ne yol açar.
- VRE ve MRSA tedavisinde kullanılır.

Glikolipopeptitler

- **Telavansin, oritavansin, dalbavansin**
- Vankomisin semisentetik türevleridir.
- **Hücre duvarı** sentezini engeller; aynı zamanda daptomisin gibi **hücre zarının bariyer özelliğini bozarlar**.
- MRSA ve enterokoklara etkilidirler.

ANTİMETABOLİTLER

Folik asit sentezini bloke edenler

Sülfonamidler, trimetoprim, sülfonlar (dapson)

- Sülfonamidler ve dapson dihidropterat sentetaz inhibisyonu; trimetoprim dihidrofolat redüktaz inhibisyonu yapar.
- Enterokoklarda folik asit metabolizması olmadığından ve folik asiti dışarıdan aldıklarından sülfonamidlere doğal (intrensek) olarak dirençlidir.

Kotrimoksazol (trimetoprim sulfametoksazol)

- Nocardia
- Pneumocystis carinii/jiroveci
- Toxoplasma gondii
- Cyclospora ve Cystoisospora
- Stenotrophomonas
- Burkholderia tedavisinde kullanılır.

ANTİBİYOTİKLERE DİRENÇ MEKANİZMALARI

İNTRENSEK (DOĞAL) DİRENÇ

- **Gram (-) bakteriler**: Vankomisin, daptomisin ve linezolid
- **Enterokok, Listeria, Legionella**: Sefalosporine
- **Anaeroplara**: Aminoglikozite
- **Mycoplasma, Chlamydia, Rickettsia**: Betalaktama
- **Stenotrophomonas**: Karbapenemlere **doğal dirençlidir**.

EKSTRENSEK (KAZANILMIŞ) DİRENÇ

Antibiyotiklere Karşı Geliştirilen Direnç Mekanizmaları

ANTİMİKROBYAL	DİRENÇ MEKANİZMASI
Betalaktamlar	• Betalaktamaz üretimi • PBP değişimi
Glikopeptitler	• Hedef molekülün değişimi (VAN A-G geni)
Aminoglikozitler	• Modifiye edici enzim ile inaktivasyon (asetil/fosfo/adenil transferaz)
Kloramfenikol	• Enzim ile inaktivasyon (asetil transferaz)
Tetrasiklin	• Eflux pompası
Makrolid Linkozamid Streptogramin	• 50S ribozomun 23S alt biriminde değişiklik (MLS direnci)
Rifampisin	• DNA bağımlı RNA polimeraz enziminde değişiklik
Kinolon	• DNA giraz (topoizomera 2) enziminde değişiklik
Sülfonamid Trimetoprim	• Yeni dihidropteroat sentetaz sentezi • Yeni dihidrofolat redüktaz sentezi

- **Kromozomal, transpozon veya plazmid** kaynaklı olabilir.
- **Transformasyon, transdüksiyon veya konjugasyon** ile ortaya çıkar.
- Genişlemiş spektrumlu beta laktamaz (ESBL, GSBL) **plazmit** aracılı gelişen bir dirençtir.
- **En fazla ESBL üreten bakteri: K.pneumoniae'dir**.
- **ESBL profili:**
 - Sefamisinlere duyarlı (sefoksitin, sefotetan, sefmetazol)
 - Diğer sefalosporinlere ve aztreonama dirençli
 - Betalaktamaz inhibitörlü kombinasyonlara ve karbapenemlere duyarlıdır.
- Metallobetalaktamaz üretimi varsa **karbapenemlere de direnç** vardır.

İdrara geçmeyen bir antibiyotik nerede metabolize edilip uzaklaştırılacak, tabii ki karaciğerde. Bu yüzden de karaciğer yetmezliğinde kullanılması en az olası olan kinolon moksifloksasin olacaktır...

Orijinal Soru: Temel Bilimler 94

94. Aşağıdakilerden hangisi *Aspergillus* türlerinin neden olduğu invaziv aspergillozis tedavisinde kullanılmaz?

- A) Vorikonazol
- B) Kaspofungin
- C) Mikafungin
- D) Posakonazol
- E) Nistatin

Doğru Cevap:E

SpeeTUS Notu

SpeeTUS Notu

İLGİLİ NOTLAR

Sistemik mantar enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılmayan nistatin, elbette ki invaziv aspergillus tedavisinde verilemez... Tıpkı notumuzda da yazdığı gibi...

TOPIKAL KULLANILAN MANTAR İLAÇLARI

- **Nistatin:** Amfoterisin B benzeri etki ile **membranda porlar açar**. Çok toksik olduğu için topikal kullanılır. **Dermatofit ve sistemik mantar enfeksiyonu tedavisinde kullanılmaz. Sadece orofarengeal ve vajinal candidiazisin lokal tedavisinde kullanılır.**
- **Tavaborol:** Oksaborol türevidir. Lözil-tRNA sentazı ve **protein sentezini baskılar** ve fungusit etki oluşturur. Onikomikoz tedavisinde topikal kullanılır.

Temel Bilimler 94. soru
Farmakoloji Speetus Notu 1. Fasikül
Sayfa 091

METRONİDAZOL / TİNİDAZOL / ORNİDAZOL

- **Anaerob** bakteri, anaerob protozoaya karşı etkilidir.
- Aerobiklere karşı etkili değildir.
- **Metronidazolun oral biyoyararlanımı %99'dur.** SSS'ye geçiş gösterir.
- Metronidazol **ön ilaçtır**.
- **Nitro radikal** anyonu oluşturur ve oluşan radikaller **DNA hasarı yaparak etki gösterir.**

Klinik kullanım

- **T. vaginalis** tedavisi
- **E. histolytica kökenli** amibiyaz tedavisi
- **Giardiazis** tedavisi
- **Psödomembranoz enterokolit** tedavisi
- **Anaerob** ve mikroaerofilik bakterilerin tedavisi
- **Crohn hastalığında perianal fistül** tedavisi

Yan etkiler

- **Disülfiram** benzeri reaksiyonlar
- Ürtiker, flushing, ellerde uyuşma, ağızda metalik tat
- Dilde kıllanma (papilla hipertrofisi)

ANTİPROTOZOAL İLAÇLAR

Amibiazis tedavisi

Metronidazol / Tinidazol / Ornidazol

- Ekstraluminal amibiyaz tedavisinde ilk tercihtir.
- **Hem lümen hem de dokuya etkilidir.**

Klorokin / Emetin / Dihidroemetin

- **E. histolytica'nın doku tipine** etkilidirler.
- Amipe bağlı **karaciğer absesi** tedavisinde kullanılabilir.

Diloksanit furoat (oral)

- **Lümene etkilidir.**

Paromomisin (oral)

- Bağırsakta emilimi olmayan aminoglikoziddir.
- **Lümene etkilidir.**

İodokuinolol (oral)

- **Lümene etkilidir.**



Antiprotozoal ilaçlar

Protozoal etkenler	İlk seçenek ilaç
Giardia lamblia	Tinidazol - Metronidazol
Leishmania	Sodyum stiboglukonat
Trichomonas	Metronidazol, amfoterisin B, meglumin antimonat, dirençli vakalarda oral miltefosin
Pneumocystis jiroveci (P. carinii)	Trimetoprim-sulfametoksazol
Toxoplasma gondii	Primetamin+sulfadiazin + folinik asid Primetamin+klindamisin + folinik asid

SITMA TEDAVİSİ

İlaç	Etki mekanizması
Sulfadoksin Dapson	Dihidropteroat sentaz inhibisyonu
Primetamin Proguanil	Dihidrofolat redüktaz inhibisyonu
Klorokin Kinin Meflokin Lumefantrin	Hemoglobin yıkım ürünü hem'in hemozoin polimerizasyon inhibisyonu ve sonucunda serbest hem birikimine bağlı toksisite
Doksisisiklin Klindamisin	Protein sentez inhibisyonu
Atovakuon	Parazitte mitokondrideki elektron transportunu bozarak ve ubiquinonun rejenerasyonunu engelleyerek etki oluşturur.
Artemisinin ve türevleri	Radikal oluşturarak etki gösterir.

Klorokin

- Antimalaryal, antiamibik ve antiinflamatuvar etkilidir.
- DNA replikasyonunu inhibe eder.
- Sıtma tedavisi dışında **sıtma profilaksisinde ve amibik karaciğer apse** tedavisinde kullanılabilir.
- **Retinopati**, hipotansiyon, aritmi yapabilir.
- Gebelerde güvenlidir.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 94

94. Aşağıdakilerden hangisi *Aspergillus* türlerinin neden olduğu invaziv aspergillozis tedavisinde kullanılmaz?

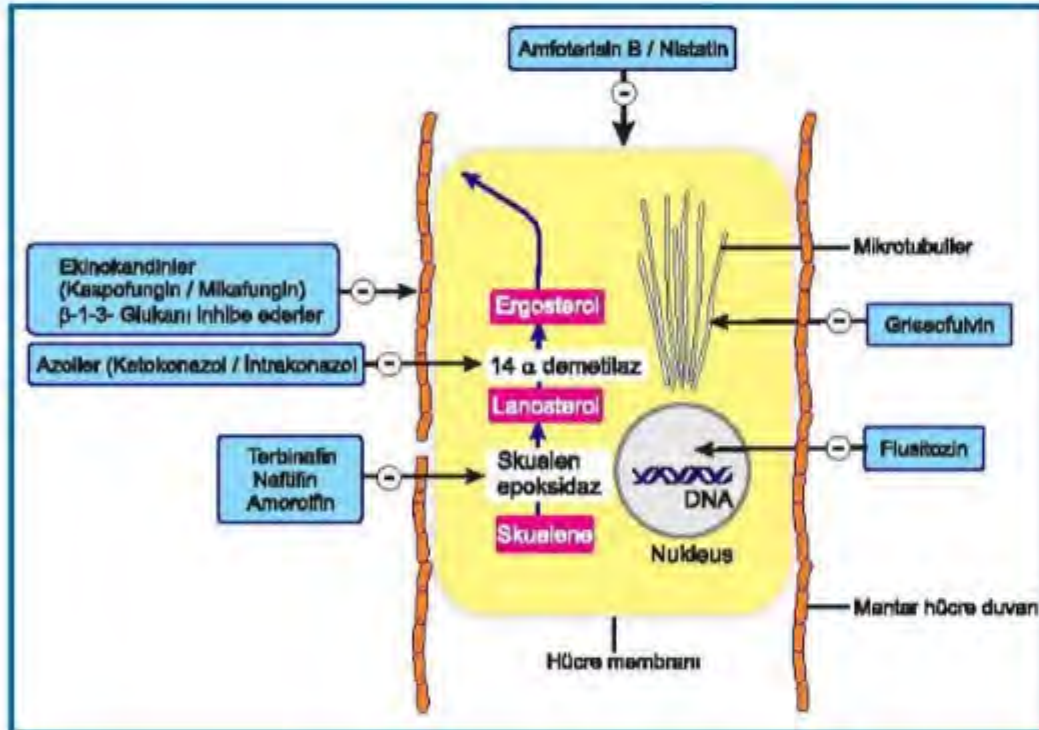
- A) Vorikonazol
- B) Kaspofungin
- C) Mikafungin
- D) Posakonazol
- E) Nistatin

Doğru Cevap:E

Mantarların Tanısında Sık Kullanılan Besiyerleri

Sabouraud Dekstroz agar	Mantarların izolasyon ve üretilmesinde kullanılan genel besiyeridir.
Zeytin yağı Sabouraud Dekstroz agar	<i>Malassezia</i> spp. üretilmesinde kullanılır.
CHROMagar	<i>Candida</i> türlerinin ayırımında kullanılır.
Mısır unlu agar	<i>C. albicans</i> 'ta klamidospor oluşturmak için kullanılır.
Czapek Dox agar	<i>Penicillium</i> , <i>Aspergillus</i> üzerinde araştırmalarda kullanılır.
Mikobiyotik agar	Dermatofitlerin ayırımı için kullanılan indikatörlü besiyeridir. Sikloheksimid içeriği ile küf mantarlarının kontaminasyonunu önler.
Niger Seed (Bird Seed) agar	<i>Cryptococcus</i> neoformans ve <i>Cryptococcus gattii</i> tanısında kullanılır.

ANTİFUNGAL İLAÇLAR



AZOLLER (İmıdazol ve Triazol türevleri)

- Ergosterol sentezini **14 alfa demetilaz inhibitasyonu** ile engellerler.
- En **toksik** azol: **Ketokonazol**
- BOS'a en iyi geçen azoller: **Flukonazol ve Vorikonazol**
- **Flukonazol** sadece **maya enfeksiyonlarının** tedavisinde kullanılır. Küf mantarlarına etkisi yoktur.

- *Aspergillus*'a etkili azoller: İtrakonazol, Vorikonazol ve Posakonazol
- *Aspergillus*'a etkili olmayan azoller: Ketokonazol ve Flukonazol
- *C. tropicalis* ketokonazole, *C. krusei* flukonazole ve *C. lusitanae* Amfoterisin B'ye doğal dirençlidir. (TeK Küf Lab'ta)
- **Mukor** tedavisinde kullanılan azol: **Posakonazol** ve **İsavukonazol** (İsa Mukorun Posasını çıkardı.)
- *Fusarium* enfeksiyonlarının tedavisinde vorikonazol kullanılır.

ALLİLAMİNLER (Terbinafin, Naftifin)

- **Skualen epoksidazı** inhibe ederek skualen'den ergosterol sentezini engellerler.
- **Onikomikoz** tedavisinde kullanılır.

AMFOTERİSİN B (POLYENLER)

- **Ergosterole bağlanarak** mantar **hücre membranının** yapısını bozar.
- Sistemik kullanılır, **dermatofitlere** ve yüzeysel mikozlara **etkisizdir**.
- Kullanıldığı bazı endikasyonlar:
 - **Febril nötrojeni** hastalarında ateş yanıtı olmadığında
 - **Aspergillus, Candida, C. neoformans** tedavisi
 - **Sistemik dimorfik** mantarların tedavisi

Temel Bilimler 94. soru
Mikrobiyoloji Speetüs Notu 1. Fasikül
Sayfa 046

NİSTATİN (POLYEN)

- **Deri/mukozal** yüzeylerdeki **Candida** enfeksiyonlarında kullanılır.
- **Topikal** etkilidir.
- Dermatofitlere etkisi yoktur.

GRİSEOFULVİN

- Hücre bölünmesi sırasında kromozom ayrılmasını engeller. **Antimitotik** etkilidir.
- Keratinize dokuda sekestre olur.
- **Dermatofit** enfeksiyonlarında kullanılır.

FLUSİTOZİN

- Nükleozid analogu olup **nükleik asit sentezini bloke eder**.
- **Tek başına kullanılmaz**.
- *Candida* ve *C. neoformans* tedavilerinde amfoterisin B ile kombine kullanılır.

PENTAMİDİN

- **DNA sentezini inhibe eder**.
- *P. jirovecii* tedavi ve profilaksisinde kullanılır.

GLUKAN SENTEZ İNHİBİTÖRLERİ (EKİNOKANDİNLER)

- **Beta-glukan sentetaz enzimini inhibe ederek** mantar hücre duvarı komponenti olan beta D glukam sentezini engellerler.
- Bunlar **kaspofungin, mikafungin, anidulafungin**'dir.
- Dirençli **aspergilloz** ve **candidoz** tedavisinde kullanılırlar.
- **Zygomycetes** ve **C. neoformans** tedavisinde kullanılmazlar.
- **Fks1 gen mutasyonu** ekinokandin direncine neden olur.

Sistemik kullanımı olmayan, lokal etkisi olan bir ilaç nasıl olur da İnvazif Aspergilloziste etkili olabilir... Hele ki esas etkisi *Candida* üzerineyken...

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

SpeeTUS Notu

SpeeTUS Notu

İLGİLİ NOTLAR

ÖSYM, bu soruyu bizim notlarımızdan hazırlamış olabilir mi???

Modern farmakolojide hedef odaklı tedaviler - 3: Tümör anjiogenezi inhibitörleri	
Vasküler endotelial büyüme faktörü inhibitörleri	
Bevacizumab (humanize IgG1)	•Metastatik kolorektal kanser •KHDAA, over ve renal hücreli kanser
Ramucirumab (insan IgG1 ve VEGFR2)	•Metastatik kolorektal kanser •Progrese KHDAA
Aflibersept	•Metastatik kolorektal kanser
Ziv-Aflibersept	Metastatik kolorektal kanser tedavisi
Hücre içi kinaz inhibisyonu ile anjiogenezi inhibe edenler	
Sunitinib	•VEGFR2 ve multipl diğer kinaz inhibisyonu yapar •Metastatik renal hücreli kanser •İmatinib dirençli GIST •Pankreatik nöroendokrin tümör
Sorafenib	•Hepatosellüler karsinom •Metastatik renal hücreli karsinom
Aksitinib	•İleri evre renal hücreli kanser
Lenvatinib	•VEGFR1-3, FGFR, PDGFR inhibisyonu
Pazopanib	•VEGFR1-3, FGFR, KIT, PDGFR inhibisyonu •İleri evre renal hücreli kanser •İleri evre yumuşak doku sarkomu
Regorafenib	•RET, VEGFR1 inhibisyonu •Metastatik kolorektal kanser

Modern farmakolojide hedef odaklı tedaviler - 4: İmmün sistemi hedefleyen ilaçlar	
İmmün checkpoint inhibitörleri	
İpilimumab (anti-CTLA-4 insan IgG1)	Metastatik melanom
Nivolumab(anti PD-1 insan IgG4)	• Progrese ileri evre melanom • KHDAA • İleri evre renal hücreli kanser • Relaps/refrakter Hodgkin lenfoma
Pembrolizumab (anti PD-1 insan IgG4)	• Nivolumab ile çok benzer
Atezolizumab(anti PD-L1 insan IgG1)	• Tedaviye dirençli KHDAA
Durvalumab, Avelumab (Anti-PD-L1)	• Tedaviye dirençli KHDAA • Merkel hücreli karsinom

Modern farmakolojide hedef odaklı tedaviler - 5: Diğer hedeflere yönelik inhibitörler	
Poly (ADP-Ribose) polymerase inhibitörü	
Olaparib, Niraparib, Rucaparib, Talazoparib	• BRCA mutant over kanseri
BCL2 (anti-apoptotik protein) oral inhibitörü	
Venetoklaks	• 17p delesyonu olan KLL
Talidomid ve lenalidomid	
Temel Bilimler 95. soru Farmakoloji Speetus Notu 1. Fasikül Sayfa 099	
Proteozom inhibitörleri	
Bortezomib	• Multipl myelom
Carfilzomib / İksazomib	• Multipl myelom
Omacetaksin	• KML
Hücre yüzey antijenlerini hedefleyen antikolar	
Rituksimab (kimerik murin/insan IgG1 anti CD20)	• Non-hodgkin lenfoma • KLL • Romatolojik ve otoimmün hastalıklar
Ofatumumab (insan IgG1 anti CD20)	• Tedavi yanıtı KLL
Obinutuzumab (humanize IgG1 anti CD20)	• KLL
Alemtuzumab (humanize IgG1 anti CD52)	• KLL • Multipl skleroz
Dinutuksumab (kimerik fare/insan anti GD2)	• Yüksek risk nöroblastom
Daratumumab (insan IgG1 anti CD38)	• Multipl myelom
Elotuzumab (humanize IgG1 anti CD319)(SLAMF7)	• 1-3 basamak sonrası multipl myelom
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
Amivantamab (anti-EGFR ve anti-MET)	KHDAA

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

Laboratuvar

- ✓ Anemi
- ✓ Eritrosit sedimentasyon hızında belirgin artma
- ✓ Periferik yaymada rulo formasyonu
- ✓ Hiperkalsemi
- ✓ Albümin/globülin oranı < 1 (ters dönmüş)
- ✓ Protein elektroforezinde monoklonal gammopati
 - M protein ≥ 3 g/dL
- ✓ **Bence Jones proteinürisi:** 24 saatlik idrarda **protein çok yüksek** (nefrotik sınırdan) ama **dipstick testinde proteinüri saptanamaz** (çünkü dipstick, sadece albümine duyarlıdır).

Multipl myelomda osteoklastik aktivite artar, osteoblastik aktivite artmaz. Bu nedenle;

- Serum alkalin fosfatase **yükselmez**
- Kemik lezyonlarını göstermede sintigrafi **kullanılmaz**

Evreleme ve prognoz

- ✓ Evrelemede kullanılan parametreler;
 - **$\beta 2$ -mikroglobülin**
 - **Albümin**
- ✓ Beta 2 mikroglobülin, tek başına **en değerli evreleme ve prognoz** belirleme kriteridir.

Tanı

- ✓ Multipl myelom tanısı için **iki kriter** de sağlanmalıdır:
 - Kemik iliğinde **$\geq 10\%$ plazma hücresi**
 - Miyelom tanımlayıcı bulgu varlığı (**CRAB veya SLiM'den en az 1 parametre**)

Organ hasarı bulguları (CRAB)

- **(C)** Hiperkalsemi
- **(R)** Renal tutulum
- **(A)** Anemi
- **(B)** Kemiklerde litik lezyon varlığı

Malignite bulguları (SLiM)

- **(S)** Kemik iliği plazma hücre sayısı **$> 10\%$**
- **(Li)** Etkilenen/etkilenmeyen hafif zincir oranı **> 100**
- **(M)** Tüm vücut MR'da **> 1 fokal lezyon** varlığı

Smoldering multipl myelom (SMM)

- ✓ MGUS düzeylerini aşan, ama henüz organlarda hasar bulgusu (CRAB) ve malignite bulguları (SLiM) gelişmemiş ara bir formdur.
- ✓ **Tanı kriterleri (2 kriter de karşılanmalıdır)**
 - Kemik iliği plazma hücre sayısı $10\%-60\%$ veya Serum monoklonal protein ≥ 3 g/dL
 - Miyelom tanımlayıcı bulgu (CRAB / SLiM) **olmaması**



	MGUS	SMM	MM
Kİ plazma hücre	$< 10\%$	$> 10\%$	$> 10\%$
M protein	< 3 gr/dL	> 3 gr/dL	> 3 gr/dL
CRAB / SLiM	YOK	YOK	VAR

Tedavi

- ✓ Hastalara kombine kemoterapiler verilir (en çok tercih edilen: **Deksametazon + Lenalidomid + Bortezomib**)
- ✓ Eğer hastanın performans durumu iyi ise **otolog kök hücre nakli** yapılır (değilse kombine KT ile devam)
- ✓ **İmmünomodülatör ilaçlar (-İMİD'ler)**
 - **Talidomid, lenalidomid, pomalidomid**

Temel Bilimler 95. soru
Dahiliye Speetüs Notu 1. Fasikül
Sayfa 018

- ✓ **Ubiquitin proteozom inhibitörleri**
 - **Bortezomib, karfilzomib, iksazomib** (oral)
 - Yan etkileri periferik nöropati (en çok bortezomib) ve herpes zoster reaktivasyonudur
- ✓ **Hedefe yönelik ilaçlar**
 - Anti CD38 antikor: **Daratumumab**
 - Anti SLAMF-7 antikor: **Elotuzumab**
 - Anti BMCA (B hücre matürasyon antijeni) antikor: **Belantamab**
 - Histon deasetilaz inhibitörü: **Panobinostat**

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 artışı olması
 - Kemik iliğinde plazma hücre artışı **olmaması**
 - Kemik görüntülemesinde başka yerde lezyon **olmaması**
 - Miyelom tanımlayıcı bulgu (CRAB ve SLiM) **olmaması**
- ✓ Soliter bir tutulum olduğu için sistemik tedavi verilmez, tedavinin esasını **radoterapi** oluşturur.

Waldenström makroglobülinemisi

- ✓ Patogeneze **monoklonal IgM** sentezleyen **lenfoplazmositer hücrelerin** artışı sorumludur.
 - **MYD88** mutasyonu pozitif ve tanıda çok önemlidir.
- ✓ Major klinik bulgusu **hiperviskozite** sendromudur (baş dönmesi, kulak çınlaması, bulanık görme, burun kanaması)
- ✓ Multipl myelomdan farkları:
 - Lenfadenopati ve hepatosplenomegali **görülür**
 - Kemiklerde litik lezyonlar, hiperkalsemi **beklenmez**
 - Böbrek yetmezliği **beklenmez**

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

SpeeTUS Notu

SpeeTUS Notu

İstenmeyen Etki

- ✓ Postmenopozal hormon tedavisinde estrogen **endometrium CA** riskini artırır.
- ✓ progesteron ile kullanım riski azalır.



Tedavide Kullanım

- ✓ Hormon replasman tedavisinde konjuge **östrojen** (E2, östron, östriol) ve **medroksiprogesteron**
- ✓ HRT'de amaç **vazomotor** belirti, **osteoporoz**, vajinal kuruluk ve **ürogenital atrofi**yi önlemektir.
- ✓ OKS (**Mestranol**)
- ✓ Overyan gelişim **yetmezliği** (**Turner**)



Selektif Östrojen Reseptör Modülatörü

- Tamoksifen
- Raloksifen
- Toremifen
- Bazedoksifen
- Droloksifen
- İdoksifen
- Lasofoksifen
- Arzoksifen
- Miproksifen
- Levormeloksifen



- ✓ Postmonopozal hormon tedavisinde yer alır.
- ✓ Kemik, beyin, karaciğerde **östrojenik**, **meme** ve **endometriumda antiöstrojenik** etkilidir.
- ✓ Ortak etki; **sıcak basması**, **tromboemboli**yi artırır.

Tamoksifen

- ✓ **Meme**de **antiöstrojenik**, **endometriumda östrojenik** etkilidir.
- ✓ **ER + meme CA**'da **postop** kullanılır.
- ✓ **Endometrial CA** riskini yaklaşık 2 kat **arttırır**.
- ✓ Yüksek riskli **meme CA** **profilaksisi** (**pre** ve **postmenopozal**) için kullanılır (**5 Yıl**).
- ✓ Kemik **densitesini korur**.
- ✓ **Vazomotor semptom** ve **tromboemboli** riskini artırır.
- ✓ KC **CYP2D6** ile metabolize edilir. Potent **antiöstrojen** metaboliti olan **4-hidroksitamoksifene** döner.



Raloksifen

- ✓ Kemikte **östrojen** agonistidir.
- ✓ Postmenopozal **osteoporoz** profilaksisinde kullanılır.
- ✓ ER pozitif meme CA'da antiproliferatif etkilidir.



Toremifen

- ✓ Kimyasal olarak **tamoksifene** benzer.
- ✓ **Meme CA** tedavisinde kullanılır.

Bazedoksifen / Ospemifen

- ✓ Meme ve **endometriumda antagonist**, **kemikte agonist**
- ✓ **Bazedoksifen** postmenopozal **osteoporoz**, **ospemifen** vaginal **atrofi** tedavisinde kullanılır.



AntiÖstrojen

Klomifen

- ✓ **Cis-kломifen** (**zayıf agonist**) **trans-kломifen** (**potent antagonist**)'tir.
- ✓ Hipofiz/hipotalamusta, **östrojenin - feedback** etkisini **inhibe** edip **GnRH** ve **FSH/LH** sekresyonunu **arttırır**.



Temel Bilimler 96. soru
Farmakoloji Speetus Notu 1. Fasikül
Sayfa 041

Fulvestrant

- ✓ **Antiöstrojenik** tir.
- ✓ **Tamoksifen sonrası** ilerleyen **ER + meme CA** tedavisinde **IV** kullanılır.
- ✓ Profilakside verilmez.



Östrojen Sentez İnhibitörü

- **Anastrozol**
- **Letrozol**
- **Fadrozol**
- **Vorizol** (reversibl, nonsteroid)
- **Eksemestan / Formestan** (**irreversibl**, steroid, tip1 ajan)

- ✓ **Testosteronu östrojene** çeviren **aromataz** inhibitörü
- ✓ **Tamoksifen dirençli**, **ER + meme CA** tedavi ve profilaksisinde postmenopozal dönemde kullanılır.
- ✓ **Endometrium CA/ tromboemboli** riskini **arttırmaz**.
- ✓ **Puberte prekoks** tedavisinde kullanılır.

GnRH analog

- **Nafarelin**
- **Buserelin**
- **Gosarelin**
- **Triptorelin**

- ✓ GnRH agonistinin **sürekli yüksek** doz kullanımı, **antiöstrojenik** etki oluşturur.

Progesterin

Sentez

- ✓ Menstrüel siklus ikinci yarı **LH** aracılığı ile **korpus luteum**dan salgılanır.



Progesteron Türevi

- Progesteron (IM) → Antiöstrojenik
- Medroksiprogesteron asetat → Androjenik, antiöstrojenik
- **Megestrol asetat** → Androjenik, Antiandrojenik

Nortestosteron Türevi

- Noretinodrel → Östrojenik
- **Linestrenol** → Östrojenik, androjenik, anabolik
- Noretindron → Androjenik, antiöstrojenik ve anabolik
- Etinodiol asetat → Androjenik, antiöstrojenik
- **Norgestrel** → Androjenik, antiöstrojenik, anabolik

Fizyolojik Etki

- ✓ **GnRH** pulse **sıklığını azaltır**.
- ✓ **Östrojen** orijinal **endometrial proliferasyonu azaltır**.
- ✓ **Meme** gelişimi için östrojen ve progesteron gerekir.
- ✓ Bazal ve yemek sonraki insülin yükselişini artırır
- ✓ Uzun süreli **norgestrel glukoz toleransını azaltır**.

Tedavide Kullanım

- ✓ Östrojen kontrendike ise **medroksiprogesteron** asetat **3 ayda bir parenteral** kullanılır.
- ✓ **Gebelikten korunma**
- ✓ Hormon replasman tedavisi
- ✓ **Sekonder amenorede tanışal** amaçlı



İLGİLİ NOTLAR

Dirençli vakalarda verilen ilaç olan fulvestrant, notumuzda bu şekilde kendine yer buluyor... Ve referansımız bir seçeneği daha eleliyor...

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, bir yanlış seçeneği daha eleliyor...

Antiprogesterin & Progesterin Reseptör Modülatörü

Mifepriston / Onapriston

- ✓ Progesteron reseptör modülatörü
- ✓ (temelde her iki progesteron reseptörü için kompetitif antagonist)
- ✓ Gebeliği sonlandırma için kullanılır.



Ulipristal

- ✓ Selektif reseptör modülatörü (parsiyel agonist)
- ✓ Acil kontrasepsiyon için kullanılır.
- ✓ Korunmasız ilişkiden sonra 72 saate kadar etkilidir.



Temel Bilimler 96. soru
Farmakoloji Speetüs Notu 1. Fasikül
Sayfa 042

- ✓ Östrojen (Ethinil oestradiol) ve progestin (norgestrel/etonogestrel) kombinasyonu
- ✓ LH ve FSH'ı baskılayarak ovulasyonu önler.
- ✓ Over ve endometriyum CA'da azalma
- ✓ Over kisti ve meme fibrokistik hastalıkta azalma

İstenmeyen Etki

- HT, MI, SVO, VTE
- HCC ve Serviks CA
- Yüksek dozda glukoz toleransı, lipid profilinde bozulma, depresyon



Kontrendikasyon

- SVO, MI, tromboemboli, KAH
- Meme CA, Genital CA, Tanısız vajinal kanama
- Gebelik, KCFT bozukluğu, KC tümörü

Yalnız progesterin

- ✓ Noretindron, norgestrel, etonogestrel, medroksiprogesteron
- ✓ Servikal mukusu kalınlaştırıp penetrasyonu bozar.



FLASH BACK

Oral kontraseptiflerin etkinliğini azaltan ilaçlar:
Ampisilin, Fenitoin, Rifampisin, Barbitüratlar

Postkoital Kontrasepsiyon

- Ulipristal
- Mifepriston
- Konjuge östrojen
- Ethinil östradiol
- Dietilsitilbesterol
- L-norgestrel (daha etkili)
- Bakırlı RIA (daha etkili)



Ovulasyon İndüksiyonu

- Klomifen
- Aromataz inhibitörü (letrozol)
- Gonadotropin

Menopoz & Hormon Tedavisi

Konjuge östrojen

- Vazomotor semptom
- Ürogenital atrofi ve vajinal kuruluk
- Kemik kaybı
- Kolon CA insidansını düşürür.
- ✓ Endometriyum CA riskini azaltmak için progesteron ile kombinasyon önerilir.



Endometriyozis

- KOK
- Medroksiprogesteron
- Löprolid/goserelin/nafarelin
- Danazol
- Elagoliks



Hirsutizm

- ✓ Androjen sentez ve etkisi azaltılmalı
- KOK & GnRH agonisti
- Finasterid (5-a redüktaz inhibitörü)
- Ketokonazol (androjen sentez inhibitörü)
- Spironolakton & Flutamid (androjen res blokör)



Androjen

- ✓ Testosteronun çoğu LH uyarısı ile erkekte Leydig, kadında korpus luteum/surrenal kortekste sentezlenir.
- ✓ Androstenedion ve DHEA, periferde testosterona dönüşebilen zayıf androjendir.
- ✓ Hızlı büyüme, sekonder seks karakterinden sorumlu
- ✓ Kemik yapımını, protein ve kas sentezini artırır.
- ✓ Eritropoezi hızlandırır. HDL'yi düşürüp LDL'yi artırır.



Testosteron

- ✓ Testosteron, 5 a-redüktaz ile DHT'a döner
- ✓ DHT reseptör afinitesi testosterondan daha fazladır.
- ✓ Etkisini nükleer reseptör üst ailesi üyesi NR3A ile gösterir.
- ✓ Testosteron etkisini, direk ya da DHT ve östradiole dönerek (CYP19) gösterir.

Androjen Preparat

- ✓ Oral testosteron karaciğerde hızla yıkılır.

Testosteron Esteri

- Testosteron enantat/undekanoat/sipionat

17α-Alkilli Androjen

- Metiltestosteron, oksandrolon, stanozolol

Diğer

- 7α-Metil-19-nortestosteron, tetrahydrogestrinon
- ✓ Anabolik etkisi daha yüksek; Nandrolone decanoate, Oksandrolon, Oksimetolon

Danazol

- ✓ Zayıf androjenik, zayıf progesteron glukokortikoid, antigonadotropik etkili
- ✓ Endometriyozis, anjioödem, fibrokistik hastalık, ITP, hemofili A tedavisinde
- ✓ Aromataz enzim inhibisyonu yapmaz ve bu nedenle ileri evre meme kanseri tedavisinde kullanılmaz.



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 olan bu görsel bir yanlış seçeneği daha eleliyor... Ve gelelim doğru cevaba... Toremifen, tamoksifene benzeyen ve meme kanseri tedavisinde kullanılan bir östrojen modülatörüdür. Postmenopozal kadınlarda osteoporozu önlemek için kullanılmaz... Buyursunlar...

İstenmeyen Etki

- ✓ Postmenopozal hormon tedavisinde östrojen **endometrium CA** riskini **arttırır**.
- ✓ progesteron ile kullanım riski azalır.



Tedavide Kullanım

- ✓ Hormon replasman tedavisinde konjuge **östrojen** (E2, östron, östriol) ve **medroksiprogesteron**
- ✓ HRT'de amaç **vazomotor** belirti, **osteoporoz**, vaginal kuruluk ve **ürogenital**



Temel Bilimler 96. soru
Farmakoloji Speetüs Notu 1. Fasikül
Sayfa 041

Selektif Östrojen Reseptör Modülatörü

- Tamoksifen
- Raloksifen
- Toremifen
- Bazedoksifen
- Droloksifen
- İdoksifen
- Lasofoksifen
- Arzoksifen
- Miprosifen
- Levormeloksifen



- ✓ Postmonopozal hormon tedavisinde yer alır.
- ✓ Kemik, beyin, karaciğerde **östrojenik**, **meme** ve **endometriumda antiöstrojenik** etkilidir.
- ✓ Ortak etki; sıcak basması, tromboemboliyi artırır.

Tamoksifen

- ✓ Meme **antiöstrojenik**, endometriumda **östrojenik** etkilidir.
- ✓ ER + meme CA'da **postop** kullanılır.
- ✓ Endometrial CA riskini yaklaşık 2 kat **arttırır**.
- ✓ Yüksek riskli **meme CA profilaksisi** (pre ve postmenopozal) için kullanılır (5 Yıl).
- ✓ Kemik dansitesini **korur**.
- ✓ Vazomotor semptom ve tromboemboli riskini artırır.
- ✓ KC **CYP2D6** ile metabolize edilir. Potent **antiöstrojen** metaboliti olan **4-hidroksitamoksifene** döner.



Raloksifen

- ✓ Kemikte **östrojen agonistidir**.
- ✓ Postmenopozal **osteoporoz profilaksisinde** kullanılır.
- ✓ ER pozitif meme CA'da antiproliferatif etkilidir.



Toremifen

- ✓ Kimyasal olarak **tamoksifene** benzer.
- ✓ Meme CA tedavisinde kullanılır.

Bazedoksifen / Ospemifen

- ✓ Meme ve endometriumda **antagonist**, kemikte **agonist**
- ✓ Bazedoksifen postmenopozal **osteoporoz**, **ospemifen** vaginal **atrofi** tedavisinde kullanılır.



Antiöstrojen

Klomifen

- ✓ Cis-klomifen (zayıf agonist) trans-klomifen (**potent antagonist**)'tir.
- ✓ Hipofiz/hipotalamusta, **östrojenin - feedback** etkisini **inhibe** edip **GnRH** ve **FSH/LH** sekresyonunu **arttırır**.



- ✓ Overde **stimülasyon**, artmış östrojen salınımı görülür.
- ✓ **Ovulasyon indüksiyonu** amacıyla **infertilitede** kullanılır (**amenore**, **PKOS**, **anovulatuvar** disfonksiyonel kanama...).

Fulvestrant

- ✓ **Antiöstrojeniktir**.
- ✓ **Tamoksifen sonrası** ilerleyen **ER + meme CA** tedavisinde **IV** kullanılır.
- ✓ Profilaksi verilmaz.



Östrojen Sentez İnhibitörü

- Anastrozol
- Letrozol
- Fadrozol
- Vorizol (reversibl, nonsteroid)
- Eksemestan / Formestan (**irreversibl**, steroid, tip1 ajan)

- ✓ Testosteronu **östrojene** çeviren **aromataz** inhibitörü
- ✓ **Tamoksifen dirençli**, ER + meme CA tedavi ve profilaksisinde postmenopozal dönemde kullanılır.
- ✓ **Endometrium CA/ tromboemboli** riskini **arttırmaz**.
- ✓ Puberte **prekoks** tedavisinde kullanılır.

GnRH analog

- Nafarelin
- Buserelin
- Gosarelin
- Triptorelin

- ✓ GnRH agonistinin **sürekli yüksek** doz kullanımı, **antiöstrojenik** etki oluşturur.

Progesterin

Sentez

- ✓ Menstrüel siklus ikinci yarı LH aracılığı ile **korpus luteum**dan salgılanır.



Progesteron Türevi

- Progesteron (IM) → Antiöstrojenik
- Medroksiprogesteron asetat → Androjenik, antiöstrojenik
- **Megestrol asetat** → Androjenik, Antiandrojenik

Nortestosteron Türevi

- Noretinodrel → Östrojenik
- **Linestrenol** → Östrojenik, androjenik, anabolik
- Noretindron → Androjenik, antiöstrojenik ve anabolik
- Etinodiol asetat → Androjenik, antiöstrojenik
- **Norgestrel** → Androjenik, antiöstrojenik, anabolik

Fizyolojik Etki

- ✓ **GnRH** pulse sıklığını **azaltır**.
- ✓ **Östrojen** orijinli **endometrial proliferasyonu azaltır**.
- ✓ Meme gelişimi için östrojen ve progesteron gerekir.
- ✓ Bazal ve yemek sonraki insülin yükselişini artırır
- ✓ Uzun süreli **norgestrel glukoz toleransını azaltır**.

Tedavide Kullanım

- ✓ Östrojen kontrendike ise **medroksiprogesteron** asetat **3 ayda bir parenteral** kullanılır.
- ✓ **Gebelikten korunma**
- ✓ Hormon replasman tedavisi
- ✓ **Sekonder amenorede tanısıl amaçlı**



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

SpeeTUS Notu

SpeeTUS Notu

- ✓ Kabergolin kalpte **non-klasifik fibröz plak** yapar.
- ✓ EKO takibi gerekir.



Gonadotropin

- ✓ FSH ve LH (**β-HCG**) reseptörü **Gs** ile kenetlidir.
- ✓ Yüksek konsantrasyonda Gq yolağını da aktive edebilir.
- ✓ FSH (**folitropin a-β, urofolitropin, menotropin**)
- ✓ LH (**lutropin a**) LH

Tamamlayıcı Kullanım

- **β-HCG** ölçümü, Ovulasyon zamanlaması (LH ölçümü)
- **Hipogonadotropik hipogonadizm** (Düşük LH ve FSH)
- Primer gonadal hastalık (Yüksek LH ve FSH)

Tedavide Kullanım

- **Ovulasyon indüksiyonu**
- Erkek **infertilitesi** (hCG)



Yan Etki

- ✓ **Ovaryan hiperstimülasyon sendromu**
- ✓ Çoklu gebelik



Antidiüretik Hormon

V1A Gq ile

- **Vazokonstriksiyon**
- Glikojenoliz

V2 Gs ile

- **Antidiüretik** etki
- **F8 ve vWF** salınımı

Desmopressin / Lipressin / Terlipressin Selepressin / Vazopressin

- ✓ **ADH analoglarıdır.**

Klinik Kullanım

- ✓ **Santral DI** ve enürezis nokturna
- ✓ İleus ve kolonik **divertikül kanaması**
- ✓ **Hemofili A**'da profilaksi ve **Tip-I vWH** (Desmopressin)
- ✓ Septik şok, **Lokal anestezi**le birlikte (**VK** için)
- ✓ Siklofosfamide bağlı **hemorajik sistit**
- ✓ **Portal HT** ve **varis kanaması**



Santral DI Tedavisi

- ADH analogu (**Desmopressin** vb.)
- **Klorpropamid**, karbamazepin, klofibrat **ADH** sekresyonunu **artırır**.

Nefrojenik DI Tedavisi

- **Tiazid**
- **Amilorid** (Li bağlı DI)
- İndometazin
- hidrasyon

FLASH BACK

Li ve demoklosiklin nefrojenik DI oluşturur

Tolvaptan / Relcovaptan / Nelivaptan / Konivaptan Satavaptan / Mozavaptan / Liksvaptan

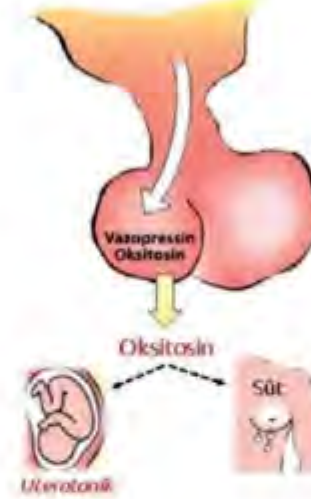
- ✓ **ADH** reseptör **antagonistidir**.
- ✓ **Tolvaptan** ve **Relcovaptan** oral, **konIVaptan** IV'dir.
- ✓ **Tol-, moza-, liksi-, satavaptan V2** selektiftir.
- ✓ **Relkovaptan V1a** ve **Nelivaptan V1b** selektiftir.

Temel Bilimler 97. soru

Farmakoloji Speetus Notu 1. Fasikül Sayfa 037

Oksitosin

- ✓ **Süt akışını** başlatan **peptid** hormon
- ✓ **Gq** kenetli reseptör kullanır.
- ✓ Salgılanması **E2** ile uyarılır, **relaksin** ile **inhibe** edilir.



Klinik Kullanım

- Doğum **indüksiyonu**
- Doğum sonrası **uterin kanama** kontrolü

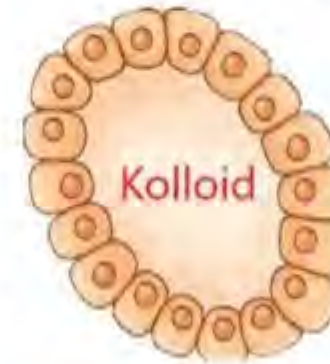
Atosiban / Barusiban

- ✓ **Oksitosin** reseptör **antagonistidir**.
- ✓ **Preterm eylemi durdurmak** için kullanılır.

TIROİD ve ANTİTIROİD İLAÇLAR

Tiroid Hormonları

- ✓ **I** içeren **T4** ve **T3**, **folliküler** hücre ile sentezlenip, **tiroglobulin** olarak depolanır.
- ✓ **Parafolliküler C** hücresi **kalsitonin** üretir.



Biyosentez

- ✓ **I** hücreye **NIS** ile **aktif** olarak alınır. **Tiyosiyonat**, **perteknetat** ve **perklorat** ile **inhibe** edilir.
- ✓ **I** **tiroid peroksidaz** ile **okside** olup **MIT** ve **DIT** rezidü oluşur. **PTU** ve **metimazol** ile **inhibe** edilir.
- ✓ **MIT** + **DIT** = **T3**, **DIT** + **DIT** = **T4** oluşur. **PTU** ve **metimazol** ile **inhibe** edilir.
- ✓ **Tiroglobulin megalin** ile lümeninden **rezorbe** olur.
- ✓ **Tiroglobulin proteolitik enzimler** ile eritilir. **PTU**, **metimazol**, **kolşisin**, **lityum** ve **I** ile **inhibe** edilir.
- ✓ **Deiyonidaz** (**D1-2-3**), **I**'i **tiroglobulinden** uzaklaştırıp, **serbest** hormon oluşturur.
- ✓ Periferde **T4 D1** ve **D2** **deiyonidaz** ile **T3'e** dönüşür.

Kanda Taşınım ve Metabolizma

- ✓ **TBG** başlıca taşıyıcıdır.
- ✓ **Sadece serbest hormon** metabolik **etkinliğe sahiptir**.

TBG bağlanma oranı	
Artıran	Azaltan
E2, Tamoksifen, SERM	Androjen, glukortikoid
Metadon, Eroin	L-asparijinaz
5-FU, Klofibrat	Salisilat, Mafenemik asit

İLGİLİ NOTLAR

İşte çok net bir referans daha...

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

DOĞUM İNDÜKSİYONU

Eylemde olmayan uterusu kontraksiyonların başlatılması

Öncelikle muayene ile pelvisin vajinal doğum için uygun olup olmadığı değerlendirilmeli

Doğum İndüksiyonunun Endikasyonları:

- ✓ Erken membran rüptürü (En sık)
- ✓ Gestasyonel hipertansiyon
- ✓ Oligohidramniyoz
- ✓ Postterm gebelik
- ✓ Kronik hipertansiyon ve diyabet
- ✓ Ciddi İUGR
- ✓ İzomünizasyon
- ✓ Gebelik kolestazi
- ✓ Fetal ölüm

Doğum İndüksiyonunun Kontrendikasyonları:

- ✓ Geçirilmiş uterin cerrahi insizyon (Klasik sezaryen)
- ✓ Kontrakte pelvis, deforme pelvis
- ✓ Plasenta previa
- ✓ Aktif genital herpes
- ✓ Servikal kanser
- ✓ Makrozomi (Normalde > 5000 g, Diyabetiklerde > 4500 g)
- ✓ Ciddi hidrosefali
- ✓ Malprezentasyon (transvers geliş, mentum posterior yüz geliş, inkomplet makat geliş)
- ✓ Güven vermeyen fetal durum
- ✓ Uterin rüptür öyküsü
- ✓ Kordon prolapsusu

Bishop skorum sistemi

Puan	0	1	2	3
Servikal dilatasyon (cm)	0	1-2	3-4	≥ 5
Servikal silinme (%)	0-30	40-50	60-70	≥ 80
Fetus	2	2	4	4

Temel Bilimler 97. soru
Kadın Doğum Speetus Notu 1.
Fasikül Sayfa 083

Servikal Olgunlaşma ve İndüksiyon Yöntemleri

Farmakolojik Yöntemler

- ✓ Prostaglandin E2 (Dinoprost)
- ✓ Prostaglandin E1 (Misoprostol)
- ✓ Oksitosin

Mekanik Yöntemler

- ✓ Transservikal Kateter
- ✓ Higroskopik Dilatörler (Doğal; Laminaria)
- ✓ Amniotomi
- ✓ Membranların Sıyrılması

FLASH
BACK

Oksitosin

- ✓ Yanlanma ömrü 3-5 dakika
- ✓ İv infüzyon ile kullanılır
- ✓ Yapısı arginin vasopressine benzer
- ✓ Yüksek dozlarda su entoksikasyonu riski
- ✓ Dilüe edilmezse hipotansiyon, miyokardiyal iskemi riski

OPERATİF DOĞUMLAR

Epizyotomi

İkinci derece perine laserasyonudur.

Endikasyonları; omuz distosisi, makat doğum, makrozomik fetus, oksiput posterior doğum, forceps ve vakum uygulaması, perineal uzunluğun çok kısa olması bulunur.

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
Epizyotomun uzaması	Sık	Nadir

Epizyotomi dehisensinin en sık sebebi enfeksiyonlardır. Diğer risk faktörleri ise koagülasyon bozuklukları, sigara, HPV enfeksiyonudur.

Forseps ve Vakum Uygulamaları

Operatif doğumların en sık nedeni yorulma ve doğumun 2.evresinin uzamasıdır.

Kondisyonları:

- ✓ Deneyimli operatör
- ✓ Hastadan yazılı onam alınmalı
- ✓ Baş angaje olmalı
- ✓ Membranlar rüptüre olmalı (Değilse amniyotomi yapılmalı)
- ✓ Prezentasyon verteks geliş olmalı (mentum anterior yüz geliş forseps takılabilir ama vakum takılamaz)
- ✓ Servikal açıklık tam olmalı (10 cm)
- ✓ Başın pozisyonu tam olarak bilinmeli
- ✓ Baş-pelvis uygunsuzluğu olmamalı
- ✓ Fetal ağırlık tahmini yapılmalı
- ✓ Mesane boşaltılmalı
- ✓ Fetal koagülopati ve kemik mineralizasyon bozukluğu olmamalı
- ✓ Yeterli analjezi ve anestezi uygulanması

Operatif doğumlarda başarıyı azaltan faktörler; persistan occiput posterior prezentasyon, doğum kilosunun ≥ 4000 gr olması.

Forseps Uygulaması: Occiput anterior pozisyonunda forseps occipitomentental çapa oturtulur.

Vakum Uygulaması: Silastik çanlar, metal çanlara oranla daha kolay uygulanır ve skalp yaralanmaları açısından daha güvenlidir. Fetus en az 34 haftalık olmalı ve yakın zamanda skalp kan örnekleme yapılmamış olmalıdır.



Orijinal Soru: Temel Bilimler 98

98. Akromegali tedavisinde kullanılan pegvisomant ile ilgili aşağıdaki ifadelerden hangisi doğrudur?

- A) GH reseptörlerine karşı etkisizdir.
- B) Büyüme hormonu analogudur.
- C) GH sekresyonunu inhibe eder.
- D) JAK-STAT sinyalini tetikler.
- E) Serum IGF-1 seviyelerini artırır.

Doğru Cevap:B

SpeeTUS Notu

SpeeTUS Notu

Abareliks / Degareliks

- ✓ Prostat kanseri tedavisi

Degareliks

- ✓ Prostat kanserinde SC uygulanır.
- ✓ Depo formu yarı ömrü 42 gündür.

Relugoliks

- ✓ Prostat kanseri tedavisi

Somatostatin

- ✓ Hipotalamus/pankreas/GİS'ten salınan peptid hormon
- ✓ GH/TSH/ACTH, insülin/glukagon, PTH/kalsitonin, gastrin/asid/pepsin/IF salgısını baskılar.
- ✓ GİS damarında VK yaparken motiliteyi inhibe eder.
- ✓ Antitümoral etki oluşturur.
- ✓ Sekresyonu vagal uyarı ile inhibe edilir.

Somatostatin Analog

- Oktreotid (SST 2-5)
- Pasireotid (Uzun etkili) (SST 1-2-3-5)
- Lanreotid (SST 2-5)

Klinik Kullanım

- ✓ Akromegali, gastrinoma, glukagonoma, insülinoma
- ✓ Metastatik karsinoid (kızarma vs)
- ✓ VIP salgılayan adenom (diare)
- ✓ Diyabetik diare, Aklorhidri
- ✓ Akut özofagus varis kanaması
- ✓ Cushing (Pasireotid)

Yan Etki

- Postprandial hiperglisemi
- Safra taşı
- Hipotiroidi ve B12 eksikliği

Büyüme Hormonu

- ✓ Somatotrop hücre tarafından salıverilen peptid hormon
- ✓ Kimyasal yapısı PRL ve HPL'ye benzer.
- ✓ JAK-STAT reseptörü ile karaciğerde sentezlenen IGF-I (somatomedin C) aracılığı ile etkisi oluşur.
- ✓ Tedavide kullanılan türevi somatrem'dir.

Etki

- ✓ Boyuna uzamayı epifiz plağı kapanana dek uyarır. Sonrasında kemik mineral dansitesini artırır.
- ✓ Lipoliz stimüle olur.
- ✓ Hiperglisemi oluşturur.
- ✓ Protein sentezini stimüle edip kas kütlesini artırır.

Klinik Kullanım

- Hipofizer dwarfizm
- Prader-Willi, Noonan, Turner ve KBY'de büyüme için
- HIV'de aşırı zayıflama
- TPN bağımlı kısa bağırsak sendromu



Yan Etki

Çocukta daha sık;

- İntrakranial basınç artışı
- Psödotümör serebri
- Tip 2 diyabet
- ✓ Proliferatif retinopati, pankreatit, hipotiroidi
- ✓ Kanserli olguda kontrendike

Erişkinde daha sık;

- Periferik ödem
- Artralji, miyalji
- Karpal tünel

Somatropin

- ✓ İnsan growth hormonudur.
- ✓ Dolaşımdaki yarıömür 20 dk, biyolojik yarı ömrü uzun

Mekasermin

- ✓ Rekombinant insan IGF-I

Mekasermin Rinfabat

- ✓ Rekombinant IGF-I ve IGFBP-3 kompleksi
- ✓ Gelişme geriliği ve GH'ye karşı antikoru olan çocukta

Tesamorelin

- ✓ DPP-4'e dirençli GHRH analogu
- ✓ HIV ilişkili lipodistrofi tedavisinde

Masimorelin / Sermorelin

- ✓ GH sekresyonunu test için kullanılan GHRH analogu

Somapasitan

Temel Bilimler 98. soru
Farmakoloji Speetus Notu 1. Fasikül
Sayfa 036

Akromegali Tedavisi

- Oktreotid/Lanreotid/Pasireotid
- Bromokriptin/Kabergolin

Pegvisomant

- ✓ GH reseptör antagonistidir.
- ✓ GH salgısını artırıp adenomun büyümesine neden olur.
- ✓ IGF-1'i azaltır. Karaciğer enzimlerini yükseltir.

Prolaktin

- ✓ Daha çok gece salgılanır (ACTH, GH, melatonin gibi).
- ✓ Sekresyonu D2 reseptör ile inhibe edilir.
- ✓ TRH tarafından uyarılır.

Prolaktinoma Tedavisi

Dopamin Reseptör Agonisti

- ✓ DA2 reseptörünü uyarır.

Non-Ergot

- Kinagolid

Ergot Türevi

- Bromokriptin
- Kabergolin

İLGİLİ NOTLAR

Referansımız ile seçenekleri tek tek eletebiliyoruz... Eğer ufacak da bir yorum katabilirsek bu iş tamam...

Pegvisomant, eğer bir büyüme hormonu reseptör antagonisti ise bunu büyüme hormonu analogu 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 analogudur.
- C) GH sekresyonunu inhibe eder.
- D) JAK-STAT sinyalini tetikler.
- E) Serum IGF-1 seviyelerini artırır.

Doğru Cevap:B

Somatostatin analoglarının yan etkileri (somatostatin inhibitör bir hormondur)

Temel Bilimler 98. soru
Dahiliye Speetüs Notu 1. Fasikül
Sayfa 116

3. Pegvisomant: BH reseptör antagonisti

	Somatostatin analogu	Pegvisomant
Adenom	Küçülür	Büyür
BH düzeyi	Azalı	Azalmaz
IGF1 düzeyi	Azalı	Azalı

TSH Salgılayan Hipofiz Adenomu (TSHoma)

Genel bilgiler

- ✓ T3 ve T4 düzeyi **yüksek** olan bir hastada, TSH düzeyi **düşük değilse** (normal veya yüksek) iki olasılık vardır:
 - TSHoma
 - Refetoff sendromu (Tiroid hormon reseptör direnci)

TSHoma-Refetoff sendromu

	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

Refetoff sendromu

- ✓ Refetoff sendromunda, mutasyonun yerine göre **hipotiroidizm** (periferik doku reseptörleri bozursa) veya **hipertiroidizm** (hipofizdeki reseptör bozursa) görülebilir.

Cushing Sendromu

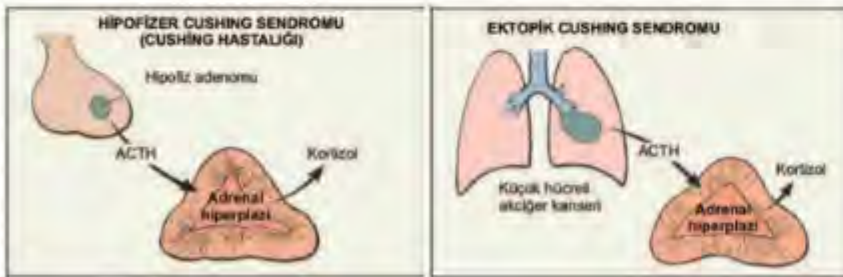
Genel bilgiler

- ✓ Uzun süre yüksek kortizol sonucu gelişen tablodur.

Cushing sendromu tipleri

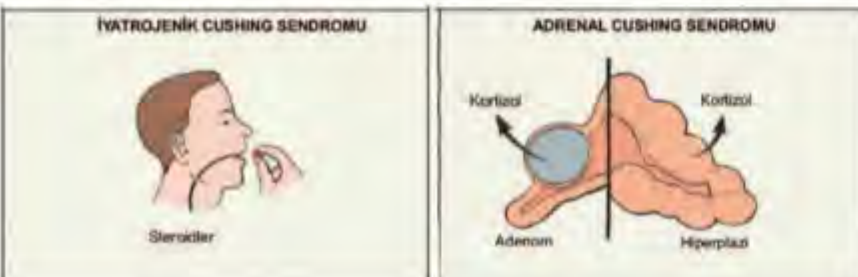
ACTH bağımlı → (ACTH **yüksek**, Kortizol yüksek)

- Cushing hastalığı (Hipofizde adenom)
- Ektopik Cushing sendromu (Nöroendokrin tümörler)



ACTH bağımsız → (Kortizol yüksek, ACTH **düşük**)

- İyatrojenik Cushing sendromu
- Adrenal kökenli Cushing sendromu



Cushing sendromunda en sık nedenler

- Total: İyatrojenik (dışarıdan steroid verilmesi)
- Endojen Cushing send: Hipofiz adenomu
- Ektopik Cushing send: Küçük hücreli akciğer kanseri

Bilateral adrenal makronodüler hiperplazi

- ACTH bağımsız Cushing send. nedenleri arasındadır
- Adrenal bezler aberran reseptörler eksprese ederler (LH/ HCG, vazopressin, beta adrenerjik, serotonin vb)
- Bu maddelere yanıt verip Cushing send. neden olabilirler.

Klinik bulgular

- ✓ Santral obezite
- ✓ Aydede yüzü
- ✓ Supraklaviküler yağ artışı
- ✓ Buffalo hörgücü
- ✓ Ciltte incelleme
- ✓ Erguvani (pembe-mor) renkli stria
- ✓ Kolay morarma
- ✓ Kas güçsüzlüğü, miyopati
- ✓ Osteoporoz

Laboratuvar bulguları

- ✓ Hiperkalsüri (hiperkalsemi olmaz)
- ✓ Hiperglisemi
- ✓ Hipertansiyon, hipokalemi, alkaloz
 - Aşırı kortizol, **mineralokortikoid reseptörlerini uyarır**
 - Bunlar en ağır olarak **Ektopik Cushing**'de görülür
- ✓ **NET** (nötrofil, eritrosit, trombosit) artar
- ✓ **BEL** (bazofil, eozinofil, lenfosit) azalır (BEL kırılır)

Tanı

- ✓ Tarama testleri
 - Düşük doz (1 - 2 mg) DST
 - 24 saatlik idrarda serbest kortizol düzeyi
 - Gece yarısı serum kortizol düzeyi
 - Gece yarısı tükürük kortizol düzeyi
- ✓ **En az 2 testte kortizol ↑ ise tanı: Cushing send.**

DST'de yalancı (+) (CYP3A4 indüksiyonu)

- Rifampin
- Fenobarbital
- Fenitoin
- Karbamazepin
- Primidon
- Etosüksimid

DST'de yalancı (-) (CYP3A4 inhibisyonu)

- İtrakonazol, Ketokonazol
- Eritromisin, klaritromisin
- Diltiazem, verapamil
- Fluoksetin
- Aprepitant
- Simetidin

Kortizol bağlayıcı globülin düzeyinden... (Östrojen, gebelik, kronik aktif hepatit: ↑) (Siroz, nefrotik sendrom: ↓)

Etkilenmeyen testler

- İdrar serbest kortizolü
- Gece yarısı tükürük kortizolü

Etkilenen testler

- Düşük doz DST

Ayırıcı tanı

- ✓ Tanıdan sonra ilk yapılacak tetkik → **ACTH düzeyi**
 - ACTH **yüksek**: ACTH **bağımlı** Cushing send.
 - ACTH **düşük**: ACTH **bağımsız** Cushing send.

Pegvisomant, eğer bir büyüme hormonu reseptör antagonisti ise bunu büyüme hormonu analogu olarak yapacaktır. Bir analog olarak reseptöre bağlanacak ve reseptörde antagonizma fonksiyonu üstlenecektir.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 99

99. Aşağıdakilerden hangisi etkisini GABA reseptör kompleksi üzerinden gerçekleştirmeyen bir hipnotik ilaçtır?

- A) Suvoreksant
- B) Zolpidem
- C) Klordiazepoksit
- D) Remimazolam
- E) Tiopental

Doğru Cevap:A

SpeeTUS Notu

SpeeTUS Notu

Glutamat:

- En yaygın bulunan **eksitator**dür.
- **Öğrenme ve bellekte rolü bulunur.**
- Hipoksi, hipoglisemi ve yüksek NO seviyeleri **nöronal hasara** neden olur.

Glutamat reseptörleri

İyonotropik Glutamat Reseptörleri

- **NMDA, AMPA, Kainat:** Eksitator etkilidirler, katyon kondüktansını artırırlar.

Metabotropik Glutamat Reseptörleri (mGLU)

- **Grup I mGLU reseptörleri:** Gq kenetlidirler ve **eksitasyon oluştururlar.**
- **Grup II ve grup III mGLU reseptörleri:** Gi/Go kenetlidirler ve **eksitasyonu baskırlar.**

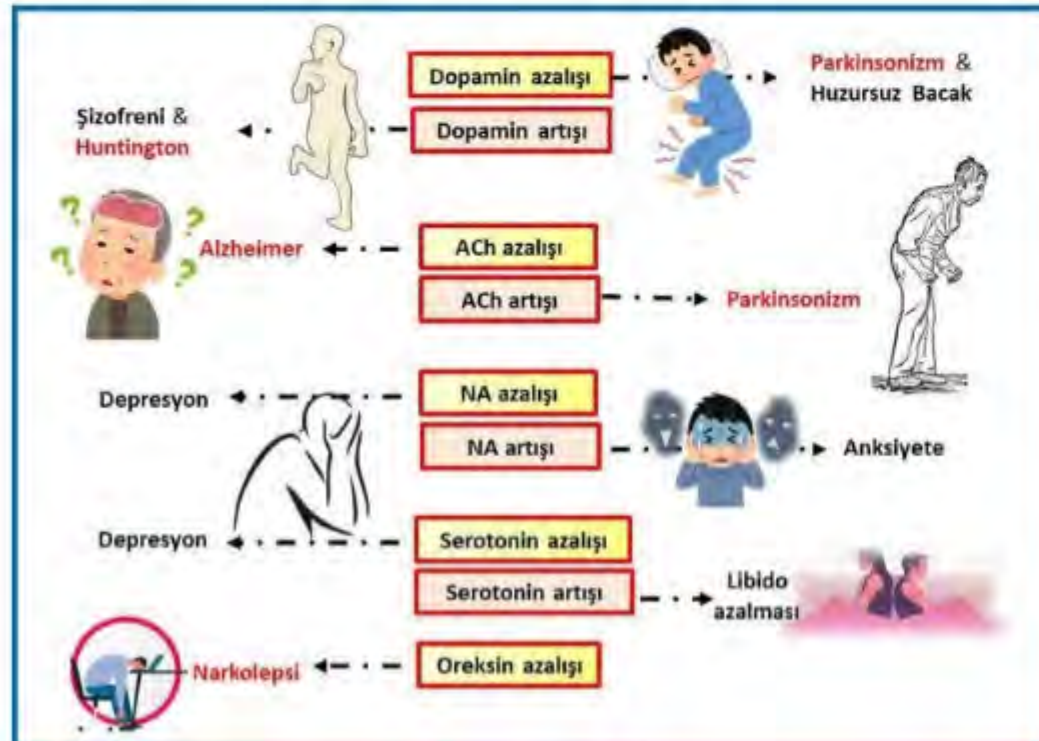
NMDA reseptör blokörleri

- **Magnezyum:** **Preeklampsi tedavisi**, antiaritmik, laksatif, tokolitik, antikonvülzan, nöroprotektif, vazodilatör
- **Fensiklidin:** **Psikoz**
- **Ketamin:** Genel anestezi
- **Biperiden:** EPYE tedavisi
- **Riluzol:** **ALS tedavisi**

Temel Bilimler 99. soru
Farmakoloji Speetus Notu 1. Fasikül
Sayfa 049

OREKSİNLER:

- Peptit yapıdadır.
- **İştahı artırır** (ghrelin, NPY... gibi).
- **Almoreksant** ve **suvoreksant** oreksin reseptör antagonistleridir.
- **Suvoreksant, lemboreksant** uyku oluşturuca ilaç olarak kullanılmaya başlanmıştır.



Hastalık-Nörotransmitter İlişkisi

Adenozin:

- **İnhibitör** bir nöromodulatördür.
- Adenozin inhibisyonu psikostimulan etki oluşturur.
- **Diğer Etkileri:** Uyku, (-) dromotrop etki, renal su tutulumu

Nitrik Oksid (NO):

- **Bellek** ve **öğrenme** performansını artırır.
- NMDA bağımlı nörotoksite oluşturabilir.

Kannabinoidler:

- İki reseptör alt tipi (**CB1 ve CB2**) G proteini kenetli reseptör yapısındadır; **Gi/Go'a** bağlanır.
- **CB1** daha çok **santralde**, **CB2** ise **immün hücrelerde** yoğunur.

Endokannabinoidler:

- Örnek: **Anandamid**, **2-araşidonilgliseroldür.**
- **Psikoaktif etkileri vardır; ayrıca stres, ağrı, ödül, metabolizma ve inflamasyonu düzenler.**

Analjezi, kilo alımı, karaciğer yağlanması, antikonvülzan, antiemetik, GİB azalma, konjonktival hiperemi, pupil çapını değiştirmez...

Fitokannabinoidler:

İlaç	Endikasyon
Kannabinoid reseptör agonistleri	
Nabiximols	• MS ve ciddi spastisite ilişkili ağrı
Dronabinol	• Kemoterapiye bağlı bulantı/ kusma • HIV enfeksiyonunda iştah ve kilo kaybı
Nabilon	• Kemoterapiye bağlı bulantı/ kusma
Kannabidiol	
Kannabidiol	Dirençli epilepsiler: • Lennox-Gastaut sendromu • Dravet sendromu • Tuberoskleroz kompleksi

Diğer kannabinoidler ve özellikleri:

- **Namasizumab:** CB1 reseptör negatif allosterik monoklonal antikordur. Nonalkolik steatohepatit tedavisinde kullanılır.

Rimonabant:

- **CB-1 inverse** agonistidir.
- **Obezite** ve **sigara bağımlılığında** kullanılır.

Re-uptake yoluyla etkisi sonlandırılan nörotransmitterler:

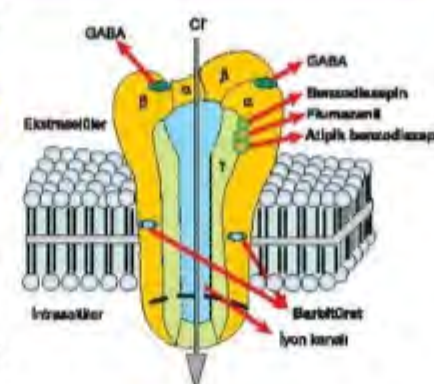
- Noradrenalin
- Serotonin
- Dopamin
- GABA
- Glisin
- Glutamat / Aspartat

HİPNOSEDATİF İLAÇLAR

- **Psişik ve fiziksel bağımlılık** yapabilirler.

Etki mekanizmaları: Hücre içine **Cl** girişini artırır ve hiperpolarizasyona neden olur.

- **Benzodiazepin:** Cl kanalının açılma frekansını,
- **Barbitürat:** Cl kanalının açık kalma süresini artırır.



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 en az olasıdır?

- A) Selektif serotonin geri alım inhibitörleri
- B) Monoamin oksidaz inhibitörleri
- C) Etanol
- D) Trisiklik antidepresanlar
- E) Amfetaminler

Doğru Cevap:C

SpeeTUS Notu

SpeeTUS Notu

Damar İnnervasyonu

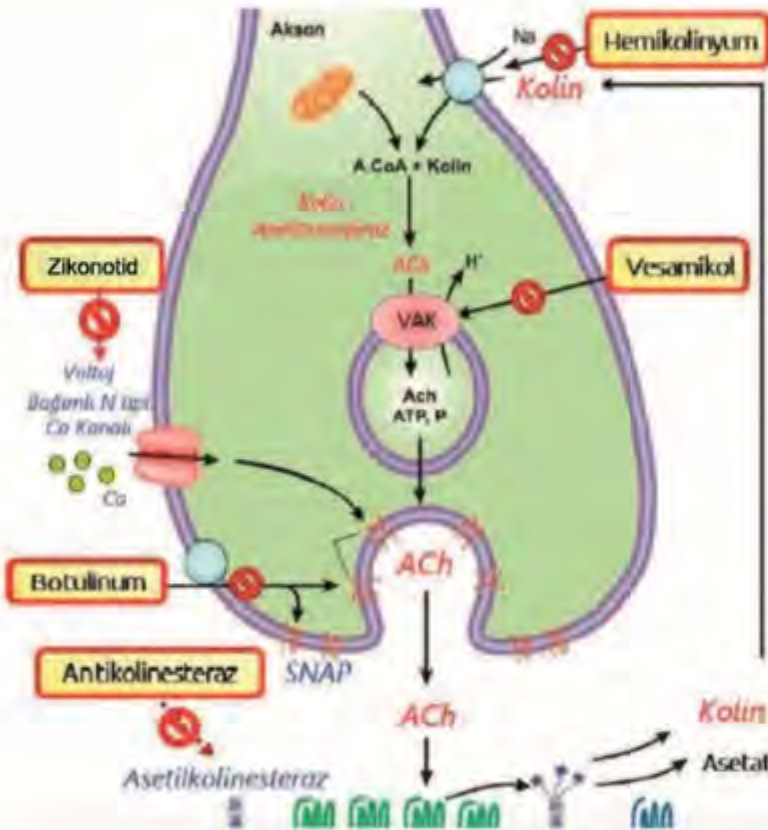
Kolinerjik Etki

- ✓ **Baskın** olduğu yerler; **mezenterik, erektil** organ damarı
- ✓ Parasempatik sinir iç organ damarını **M3** ve SSS damarını **M5** ile uyarıp **endotel**den EDRF (**NO**) sekresyonu ile **vazodilatasyon** oluşturur.
- ✓ Diğer damarlardaki muskarinik reseptörler PSS ile innerve edilmez, sadece muskarinik agonist uyarabilir.

Adrenerjik Etki

- ✓ **Baskın** olduğu; **kardiyovasküler sistem** damarı
- ✓ **Alfa-1** genelde **kasıcı**, **beta-2** genellikle **gevşetici**
- ✓ **İskelet kası arteriyollerini** innerve eden **sempatik nöronlar** **kolinerjik** olup **muskarinik** aktivasyona bağlı **dilatasyon** oluşur.

KOLİNERJİK SİSTEM



Asetilkolin Sentezi

- ✓ **Kolinesteraz** ile ACh **10.000** molekül/sn hızla parçalanır. **Kolin** ve asetat açığa çıkar.
- ✓ **Kolin**, **presinaptik** nörona **reuptake** ile alınır (**hız kısıtlayıcı**). **Hemikolinyum**, reuptake **inhibitörüdür**.
- ✓ **Kolin**, **kolin asetil transferaz** ile A.CoA ile birleştirilip **ACh** sentezlenir ve veziküle (**VAK**) alınır.
- ✓ **Vesamikol**, vezikülde **depolanmayı engeller**.

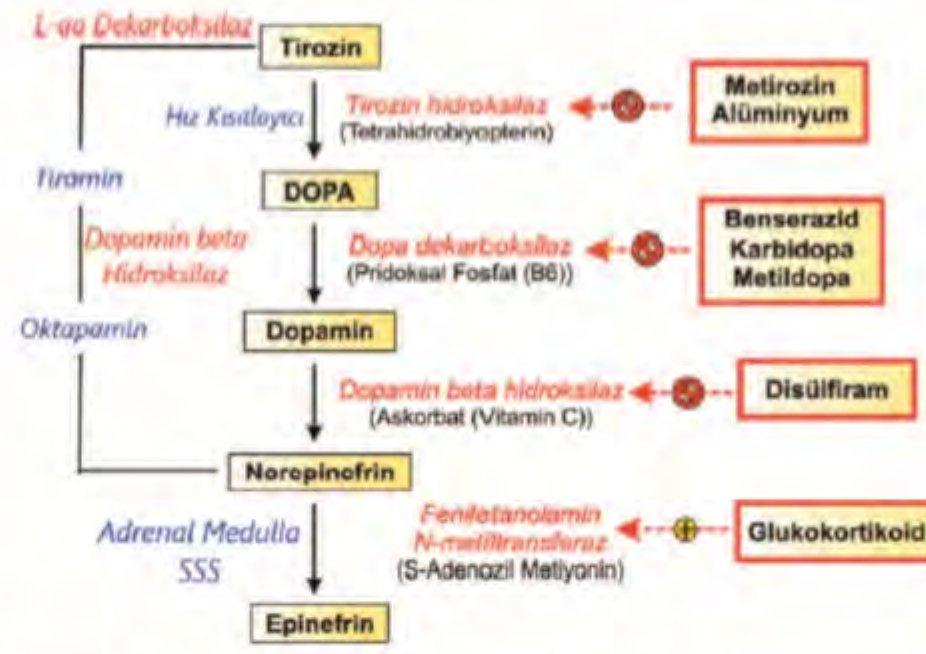
Asetilkolin Sekresyonu

- ✓ **N-tipi Ca^{+2} kanalı** ile hücreye giren **Ca^{+2} sinaptobrevin** ve diğer membran **füzyon** proteinleri ile (**sintaksin** ve **SNAP-25**) ile ilişkiye geçip **ACh** salınır.
- ✓ **Botulinum** toksini, **füzyon** proteinlerini parçalayıp sekresyonu baskılar.

Asetilkolin Yıkımı

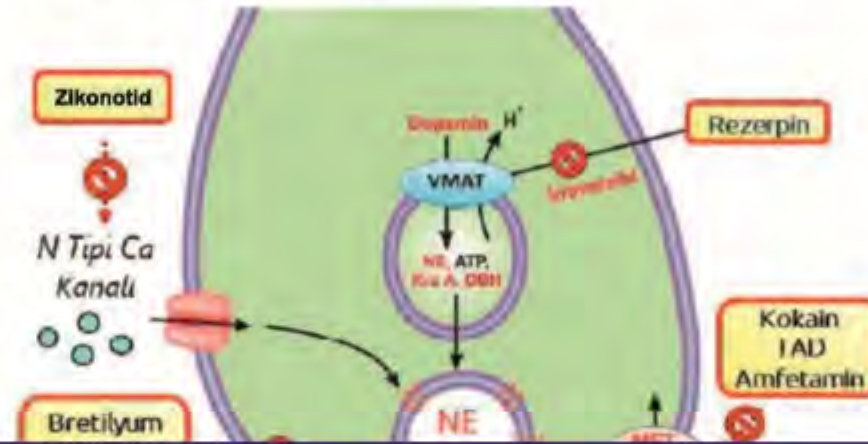
- ✓ **Postsinaptik** membranda **asetilkolinesteraz** vardır.
- ✓ **Psödokolinesteraz** (**butirikolinesteraz**) **plazma** ve karaciğerde bulunur.
- ✓ **Psödokolinesteraz** ile yıkılan ilaç grubunun **kısa etkili** üyesidir. (**Remifentanil**, Ester yapılı lokal anestezi, **Süksinilkolin**, Skopolamin, Atropin, **Mivaküryum**)

ADRENERJİK SİSTEM



Noradrenalin Sentez & Salıverilmesi

- ✓ **Dopamin beta hidroksilaz** veziküle giren dopaminden **noradrenalin** sentezler.
- ✓ Noradrenalin vezikülde; askorbik asit, ATP, dopamin beta hidroksilaz, **kromogranin A** ile depolanmaktadır.
- ✓ **Ca^{+2} füzyon** proteinlerine bağlanınca vezikülde **NE**, **kromogranin A** (sinaptik aralıktaki **katekolaminerjik aktivite** göstergesi), Dopamin β hidroksilaz salınır.



Temel Bilimler 100. soru
Farmakoloji Speetus Notu 1. Fasikül
Sayfa 012

Etki Sonlandırma

Nöronal Up Take (Up Take I)

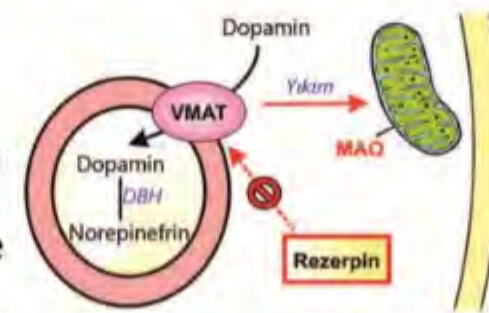
- ✓ Amin yapılı transmitter (**noradrenalin**, **adrenalin**, **dopamin**, **serotonin**) **eliminasyonunda** en önemli mekanizma **sitoplazmik amin kapısı** ile **reuptake**dir.
- ✓ Uptake-1 **inhibitörleri** (**Kokain**, Amfetamin, **TAD**) **etkiyi artırır**.

Ekstrasöronal Up Take (Up Take II)

- ✓ Etkisi; **endotelial** reuptake ile de sonlandırılabilir.
- ✓ Uptake-2 **inhibitörü** (gluko/minerolokortikoid, östrojen) **etkiyi artırır**.

Veziküler Transport İnhibisyonu

- ✓ **Rezerpin** **veziküler amin kapısını** **irreversibl** kapatır.
- ✓ Nörotransmitter veziküle giremeyip **MAO** ile **yıkılır**.
- ✓ Presinaptik nörona reuptake ile etkisi sonlanmayan: Asetilkolin (Diğeri: Histamin)



İLGİLİ NOTLAR

Uptake-I inhibisyonu sonucunda biriken nörotransmitterlerden biri de serotoninidir. Dolayısıyla bu referansımız ile seçeneklerde bulunan trisiklik antidepresan ve amfetamin ilaçlarını eleyebiliyoruz...

Orijinal Soru: Temel Bilimler 100

100.Aşağıdakilerden hangisinin zehirlenmesinde serotonerjik toksidrom görülmesi en az olasıdır?

- A) Selektif serotonin geri alım inhibitörleri
- B) Monoamin oksidaz inhibitörleri
- C) Etanol
- D) Trisiklik antidepresanlar
- E) Amfetaminler

Doğru Cevap:C

Antidepresanların sınıflandırması

TAD (Non-selektif)	TAD (Noradrenalin selektif)	SSRI	SNRI	Atipik antidepresanlar	MAO İnhibitörleri
İmipramin	Desipramin	Fluoksetin	Venlafaksin	Nefazodon	Moklobemid
Amitriptilin	Nortriptilin	Paroksetin	Desvenlafaksin	Trazodon	Pargilin
Klomipramin	Protriptilin	Sitalopram	Duloksetin	Mirtazapin	Fenelzin
Doksepin	Oksaprotriptilin	Essitalopram	Milnasipran	Mianserin	Tranilsipromin
Trimipramin	Maprotilin	Sertralin	Levomilnasipran	Bupropion	İzokarboksazid
	Amoksapin	Fluvoksamin		Reboksetin	
				Atomoksetin	
				Atomoksetin	

MAO inhibitörleriyle hangi ilaç grubunu birlikte kullandığımızda serotonin sendromu görülüyordu? Evet, işte referansımızda da olduğu gibi hem SSRI'lar hem de MAO inhibitörleri serotonerjik sendromun birer parçalarıdır... Buyursunlar...

İlaç	Önemli özellik	Etki mekanizması
Nefazodon	• En kısa etkili	• Postsinaptik 5HT-2A, 2C reseptör blokajı
Trazodon	• Sedatif etkili	• Uptake blokajı
	• Priapizm yapar.	
	• İnsomniada kullanılır.	
Mirtazapin	• Sedatif (en güçlü)	• Postsinaptik 5HT-2A, 2C reseptör blokajı
	• Kilo alımı	• Alfa-2 otoreseptörü bloke eder.
Mianserin	• Aplastik anemi yapar.	• Serotonin ve noradrenalin salınımını artırır.
Bupropion	• Konvülsiyon (en fazla)	• Dopamin ve daha az oranda NA reuptake blokajı yapar.
	• Sedatif etkisi yoktur.	• Presinaptik noradrenalin ve dopamin sekresyonunu artırır.
	• Anksiyolitik etkisi yoktur.	
	• Sigara bağımlılığında kullanılır.	
	• İştahı azaltır.	
	• Obezitede kullanılır.	
	• Seksüel disfonksiyonu az oluşturur.	

Sitalopram

- 5-HT re-uptake'ine en selektif olan antidepresan ilaçtır. Uzun QT sendromuna neden olabilir.

Sertralin

- Belirgin presistemik eliminasyona uğrar.
- Hipernatremi yapmaz.

Fluvoksamin

- Sadece OKB'de kullanılır.

Vilazodon

- 5-HT_{1A} reseptör parsiyel agonistidir.
- 5-HT uptake blokörüdür.

SELEKTİF NORADRENALİN RE-UPAKE İNHİBİTÖRLERİ

Reboksetin/Atomoksetin

- Depresyon ve dikkat eksikliği tedavisinde kullanılır.
- H₁, alfa-1, M₁ reseptör blokajı **yapmazlar**.

SELEKTİF SEROTONİN / NORADRENALİN RE-UPAKE İNHİBİTÖRLER (SNRI):

Venlafaksin / Desvenlafaksin / Milnasipran / Levomilnasipran /Duloksetin

- H₁, alfa-1, M₁ reseptör blokajı **çok azdır**.
- **Venlafaksin**; kesilmesi şiddetli yoksunluk oluşturur. Malign hipertansiyonda kontrendikedir.
- **Duloksetin**; depresyon, anksiyete, fibromiyalji, otizm, nöropatik ağrı ve stres inkontinansda kullanılır.

Temel Bilimler 100. soru
Farmakoloji Speetüs Notu 1. Fasikül
Sayfa 056

MAO İNHİBİTÖRLERİ

Non-Selektif: Tranilsipromin, Pargilin, Fenelzin, İzokarboksazid, Nialamid

- MAO-A ve MAO-B irreversibl inhibisyonu
- Tiamin içeren yiyeceklerle kullanılmamalıdır.

Yan etkiler:

- Serotonin sendromu
- Kilo alımı

SELEKTİF SEROTONİN RE-UPAKE İNHİBİTÖRLERİ (SSRI)

SSRI'ların Yan Etkileri:

- GİS semptomları (en sık)
- Seksüel disfonksiyon (en sık)
- Kardiyotoksisite (az/yok)
- CYP2D6 inhibisyonu

SSRI Grubu İlaçlar

Fluoksetin

- En uzun etkili olandır.
- Daha az yoksunluk sendromu oluşturur.
- CYP2D6'yı inhibe eder (Tamoksifen etkinliği azalır).

Paroksetin

- 5-HT re-uptake'ini en güçlü şekilde bloke eder.
- **Konjenital kardiyak malformasyon yapar.**
- Çok şiddetli yoksunluk oluşturur.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 100

100.Aşağıdakilerden hangisinin zehirlenmesinde serotonerjik toksidrom görülmesi en az olasıdır?

- A) Selektif serotonin geri alım inhibitörleri
- B) Monoamin oksidaz inhibitörleri
- C) Etanol
- D) Trisiklik antidepresanlar
- E) Amfetaminler

Doğru Cevap:C

ORGANLAR ÜZERİNE OLAN SPESİFİK ETKİLER

Zehirlenmeler ve antidotlar

İlaç zehirlenmesi	Antidot
Trisiklik antidepresanlar	Sodyum bikarbonat
Kalsiyum kanal blokörleri / Florid	Kalsiyum glukonat / Glukagon
Demir	Deferoksamin
Digoksin	Digoksin antikoru (Digibind)
Teofilin / Kafein / Metaproterenol	Esmolol
Beta blokörler	Glukagon
Tentürdiyot zehirlenmesi	Nişasta (Lokal antidot)
Sülfonilüreye bağlı hipoglisemi	Oktreotid
İzoniazid konvülsiyonu	Pridoksin
Kalsiyum kanal blokörü	Yüksek doz insülin
İlaça bağlı distoni	Benzotropin / difenhidramin
Na ⁺ kanal blokajı yapan ilaçlar	Sodyum bikarbonat
Valproik asit hiperamonyemisi	L-karnitin
Methomoglobinemi	C vitamini / Metilen mavisi
Kumarin / İndanedion	K1 vitamini (Fitonadion)
Çıngıraklı yılan	Krotalid polivalen immün Fab

Zehirlenmelerde Diyaliz Kullanımı

Diyaliz uygun olmayan	Diyaliz uygun olan
- Digoksin - Antiepresanlar - Opioid analjezikler - Benzodiazepinler - Antipsikotikler - Amfetaminler - Kalsiyum kanal blokörleri - Propranolol - Metoprolol	- Lityum - Metanol - Etilen glükol - Metformin - Salisilat - Fenobarbital - Teofilin - Karbamazepin - Valproik asit

Aktif Kömür Faydasız	Aktif Kömür Faydalı
- Demir - Lityum - Potasyum - Mineral asitler ve alkaliler	- Alkoller - Siyanid - Salisilat - Kalsiyum kanal blokörleri

Yaygın Toksidromlar

Toksidrom	Etkene Örnekler	Muayene Bulguları
Antikolinerjik	Atropin, Datura türleri, antihistaminikler, antipsikotikler	Mental durum değişikliği, midriyazis, kuru ve kızamık cilt, idrar retansiyonu, barsak seslerinde azalma, hipertermi, kuru mukozalar, nöbetler, aritmiler, rabdomiyoliz
Hipoglisemik	Sülfonilüreler, insülin	Mental durum değişikliği, diaforez, taşikardi, hipertansiyon, diyartri, davranış değişiklikleri, nöbetler
Serotonin	SSRI'lar, MAOI'lar, trisiklik antidepresanlar, amfetaminler	Mental durum değişikliği, hiperrefleksi ve hipertansiyon, klonus, taşikardi, diaforez, hipertansiyon, flushing, tremor

Temel Bilimler 100. soru
Küçük Stajlar Speetüs Notu 1. Fasikül
Sayfa 161

Gastrointestinal Dekontaminasyon Yöntemleri: Endikasyonlar ve Kontrendikasyonlar

1. Orogastrik Lavaj

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

2. Aktif Kömür

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

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 en olası tanı ve bu tanıya yol açması en olası 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

SpeeTUS Notu

SpeeTUS Notu

İLGİLİ NOTLAR

- **Eubacterium lentum** ve **Clostridium septicum** bakteriyemileri yada karın duvarında spontan miyonekroz **kalın bağırsak malignitesini** düşündürülebilir.
- **Bacteroides fragilis** başta olma üzere **anaerop Gram negatif basiller** çoğunlukla **beta laktamaz** üreterek antibiyotiklere direnç geliştirirler.

Anaeroplarda boyama

Gram (-) basil	Gram (+) basil
- Bacteroides fragilis - Fusobacterium nucleatum - Prevotella melaninogenica - Porphyromonas gingivalis	- Clostridium (SPOR) - Cutibacterium acnes - Lactobacillus - Actinomyces (FİLAMENTER) - Bifidobacterium

PEPTOSTREPTOKOK (Anaerop streptokoklar)

- **Deri, oral flora, GİS ve GÜS**'ün flora üyesidir.
- Yaptığı bazı klinik tablolar:
 - ✓ Oral sekresyonların aspirasyonu ile **aspirasyon pnömonisi** ve **akciğer apsesi**
 - ✓ Oral sekresyondan yayılım ile **sinüzit** ve **beyin apsesi**
 - ✓ GİS'ten yayılım ile **intraabdominal apse**
 - ✓ Vagen ve serviks florasının yayılımı ile **endometrit**
 - ✓ Kemik ve eklem operasyonlarından sonra **osteomyelit** ve **artrit**
- Penisilinlere ve sefalosporinlere oldukça duyarlıdır.

ACTINOMYCES ISRAELII

- **Dallanma gösteren**, anaerop, gram pozitif basildir.
- Nocardia'dan ARB negatif boyanması ve anaerop olması ile ayırt edilir.
- İnsanda en sık etken: **A. israelii**
- Aktinomikoz **endojen** olarak gelişir.
- En sık **servikofasyal tutulum** yapar. Sonra torasik, daha az abdominal ve pelvik tutulum yapar.
- **Pelvik** aktinomikoz **RİA** kullananlarda sıktır.
- Beyin apseleri yapabilir.
- Yarada **sarı sülfür granülleri**nin görülmesi önemlidir.
- Kültürde **azı dişi (molar diş)** tarzında **koloniler** oluşturarak ürer.
- Tedavi debritleme ve penisilinden oluşup 5-nitroimidazol türevlerine (**metranidazol**) **dirençli**dir.

PROPIONIBACTERIUM (CUTIBACTERIUM) ACNES

- Derinin flora elemanıdır. (CUTI-deri)
- Akne oluşumundan sorumludur. (ACNES-akne)
- **Biyofilm** oluşturması nedeniyle **yapay kalp kapağı, katateri, şanti** bulunan immünsupresif hastalarda **bakteriyemi** etkeni olabilirler.
- Deri flora elemanı olduğundan **kan kültüründe hemen her zaman kontaminasyon** sonucu ürerler. Etken olabilmesi için **en az 2 kültürde** üremesi gerekir.
- Penisilinlere duyarlı, 5-nitroimidazol türevlerine (**metronidazol**) **dirençli**dir.

BIFIDOBACTERIUM

- **Dışkı florasında** en çok bulunan bakterilerdendir.
- **İnsan dışkısının suya bulaşını** gösteren önemli bir parametredir.

MOBILUNCUS

- Zorunlu **anaerop**, hareketli bir **vaginoz etkenidir**.
- Normal **vagen florasında** da bulunur.

LAKTOBACILLUS

- Normal **vagen, kolon ve üretra** florasında bulunur.
- **Laktik asit üreterek vagen pH'sını düşürerek** kendi üremesi için uygun ortam oluşturur, patojen kolonizasyonunu önler.
- **Glikopeptit direnci** ünlüdür.
- Laktobasillerin azaldığı durumlarda, vagen pH'ı artar, bu durumda vagen florasında az sayıda bulunan G. vaginalis, Mobilincus ve Veillonella gibi bakterilerin sayısı artarak bakteriyel vaginoz tablosuna neden olurlar.

BACTEROIDES FRAGILIS

- **Kapsüllü** tek anaerop bakteridir.
- Bağırsak **florasında** bulunup **endojen** enfeksiyon yapar.
- En sık anaerop enfeksiyonu etkeni olup genelde **diyafram altı enfeksiyonlara** (peritonit, apandisit, karaciğer apsesi) neden olur.
- E. coli ile birlikte intraabdominal abselerde en sık görülen etkenidir.
- **Yumuşak dokuda** en çok enfeksiyona neden olan anaerop bakteridir.
- Diyabetik cilt ülserleri ve baskı yaralarının **en sık** mikst etkenidir. **Fasiitlerde** saptanan **en sık** anaeroplardır.
- **En sık beta laktamaz üreten** anaerop bakteridir, bu nedenle tedavide penisilinler kullanılmaz.
- **Metronidazol, karbapenem** veya **piperasilin tazobaktam** gibi beta laktamaz inhibitörlü kombinasyonlar tedavide tek başına kullanılabilir. (**İstisna: Seftazidim avibaktam**)

PREVOTELLA MELANINOGENICA

- Bacteroides'e benzer ancak daha çok **diyafram üzerinde** bulunur.
- **Siyah pigment** oluşturur. (**melanin-siyah**)

PORPHYROMONAS GINGIVALIS

- **Safralı ortamda üreyememesi** ve **siyah pigment** oluşturması nedeniyle Bacteroides türleri içerisinde çıkarılmıştır.
- **Asakkarolitik** bir ağız içi anaerobudur.

FUSOBACTERIUM

- Ağız florasında bulunan sivri uçlu, fuziform basil.
- Dental enfeksiyonlara neden olur.

Fusobacterium Nucleatum

- **Vincent Anjini** (Akut Nekrotizan Ülseratif Gingivitis)

Klinik Bilimler 101. soru
Mikrobiyoloji Speetus Notu 1. Fasikül
Sayfa 042

Fusobacterium Necrophorum

- **Lemierre sendromu**
 - ✓ **Vena jugularis interna'nın septik trombozuna** denir.
 - ✓ **Polimikrobiyal** bir enfeksiyondur.
 - ✓ Kökenlerin % 25'i **betalaktamaz** ürettiğinden penisilin tedavide yetersizdir.
 - ✓ Seftriakson+Metronidazol verilir. Alternatif olarak piperasilin tazobaktam veya karbapenem verilir.

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 en olası tanı ve bu tanıya yol açması en olası 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

Enterovirüsler

- Bu grupta **Coxsackie** virüs, **echovirüs** ve **nonpolio enterovirüsler** yer alır.
- Özellikle **yaz aylarında** epidemiyapar.
- **Herpanjina, akut lenfonodüler farenjit** ve **el-ayak-ağız sendromuna** da yol açabilirler

EBV farenjit

- Yaygın **LAP** ve **splenomegali** siktir.
- **Damakta peteşiler, sarılık**, yüz ve göz kapaklarında ödem olabilir.
- Periferik yaymada Downey hücreleri denilen atipik lenfositler görülür.

A grubu beta hemolitik streptokok tonsillofarenjit

- **En sık bakteriyel etkindir**
- **Üç yaş üzerinde** görülür
- **Ani başlayan yüksek ateş**, boğaz ağrısı, baş ağrısı, karın ağrısı ve kusma, yumuşak damakta peteşiler ve ağrılı servikal LAP görülür, **kızıl benzeri döküntü** olabilir.
- **Tanı kriterleri (McIsaac)**
 - ✓ 3-14 yaş aralığı
 - ✓ >38 °C
 - ✓ Ağrılı anterior servikal LAP
 - ✓ Şiş ve eksüdatif tonsiller
 - ✓ **Öksürüğün olmaması**
- **İlk seçilecek antibiyotik penisilindir, alerji varsa eritromisin kullanılır.**
- Komplikasyonlar
 - ✓ **Akut otitis media (en sık)**
 - ✓ Peritonsiller apse
 - ✓ Retrofaringeal apse
 - ✓ Sinüzit
 - ✓ Mezenterik adenit
 - ✓ Menenjit (Nadir)
 - ✓ Akut poststreptokoksik glomerulonefrit
 - ✓ Akut romatizmal ateş
 - ✓ Postenfeksiyöz artrit
 - ✓ PANDAS (pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections)
 - ✓ CANS (Childhood acute neuropsychiatric syndrome)

Mantar (Candida)

- **İmmün süprese** veya **immün yetmezliği** olan çocuklarda **membranlı tonsillofarenjit**

Herpes virüs

- Gingivada, oral ve tonsiller bölgede, **vezikülöülseratif** lezyonlar görülür.

Arcanobacterium haemolyticum

- **Adölesanlarda** siktir.
- **Eksüdalı membranlı tonsillofarenjit**
- **Gövdede makülopapüler döküntü**

Gonore

- Genellikle **asemptomatiktir.**
- Ateş, farenjit, servikal lenfadenit olabilir.

Difteri

- Eksüdalı, **psödomembranlı** farenjit tipiktir.

Vincent anjini

- **Fusobacterium nucleatum**'a bağlı **veziküler** lezyonlar ve tonsilde kötü kokulu membranlı eksüda

Paradise tonsillektomi kriterleri:

- **Tekrarlayan tonsillit** (Bir yılda **7'den fazla**, iki yılda **5/yıl'dan fazla**, üç yılda **3/yıl'dan fazla**)
- Malignite ve kontrol edilemeyen tonsiller kanama
- Disfaji
- Klinik olarak anlamlı obstrüktif uyku apnesi
- Büyüme gelişme geriliği
- Kor pulmonale
- Konuşma bozukluğuna yol açan tonsil hiperplazileri
- Tekrarlayan peritonsiller apse

RETROFARİNGEAL APSE

- **4 yaş altında** daha siktir.
- **Polimikrobiyaldir** (stafilokoklar, ABHS, anaerop orofaringeal bakteriler).
- **Ateş, boğaz ağrısı, yutma güçlüğü, stridor, farenks arka ve yan duvarında şişlik, boyun hareket kısıtlılığı, ense sertliği** vardır.
- **Tortikollis olabilir, Trismus YOKTUR!!!**
- Apse **rüptüre** olarak akut üst solunum yolu **obstrüksiyonuna** neden olabilir.
- **Yan boyun grafisinde** retrofaringeal bölgede genişleme ve hava-sıvı seviyesi görülebilir.

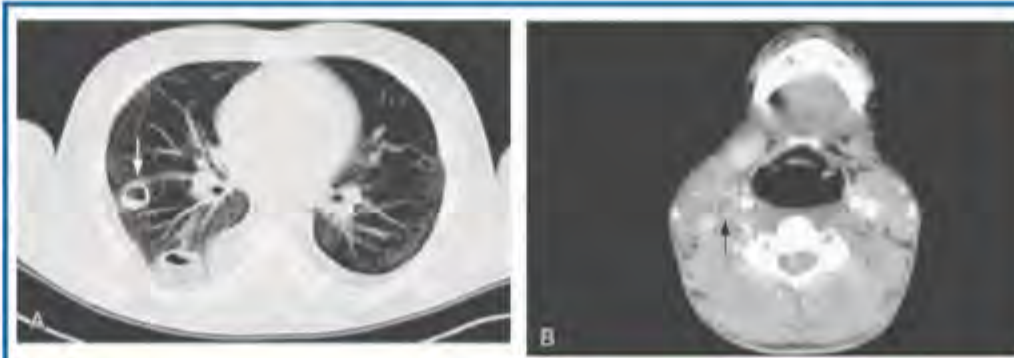
PERİTONSİLLER APSE

- Grup A streptokoklar ve mikst orofaringeal anaeroblar **en sık patojenlerdir.**
- **Ateş, boğaz ağrısı, yutma ve konuşma güçlüğü** görülür.
- **Trismus, Tortikollis, Tetanizmi YOKTUR!!!**

Klinik Bilimler 101. soru
Pediatri Speetüs Notu 1. Fasikül
Sayfa 105

LEMIERRE HASTALIĞI

- Orofarenkste **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**
 - ✓ Piperasilin - tazobaktam/imipenem/meropenem/seftriakson + metronidazol +/- vankomisin
 - ✓ Apse drenajı



A. Metastatik apse,
B. Sağ internal juguler vende tromboz

Etkeni, hastalığı, kliniği, tedavisi herşeyini açıkça vermişiz Çok net bir şekilde soruyu yaptırıyor

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 en olası tanı ve bu tanıya yol açması en olası 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

ENTEĞRE ENFEKSİYON HASTALIKLARI

ÜST SOLUNUM YOLU ENFEKSİYONLARI

Soğuk Algınlığı:

En sık etkenler **rhinovirüs (%50)** ve **alfa coronavirüstür (%15-20)**. En sık ilk dört yaşta görülür. Yaş arttıkça azalır. **Nezle** en sık karşılaşılan belirtidir. Östaki disfonksiyonuna yol açar, **otitis media** ile komplike olabilir.

Farenjit:

Viral Farenjitler:

- %25-45'i virüslerce oluşturulur. En sık viral etkenler **adenovirüs ve rhinovirüstür**.

A Grubu Beta Hemolitik Streptokok (AGBHS) Farenjiti:

- Çocuklarda %15-30, erişkinlerde ise %10-15 etken **Streptococcus pyogenes'** tir; en sık bakteriyel farenjit etkenidir.
- En sık AGBHS enfeksiyonudur. Streptokoksik farenjit, bütün yaş grupları arasında **en çok 5-15 yaşlarda** görülür.

McISAAC KRİTERLERİ

(Modifiye Centor Skorlaması)

STREPTOKOKSİK FARENJİTİN DESTEKÇİLERİ

- ✓ Ateşin >38,0 °C olması (1 puan)
- ✓ Öksürüğün bulunmaması (1 puan)
- ✓ Ağrılı anterior servikal LAP bulunması (1 puan)
- ✓ Tonsillaların şiş ve eksüdatif olması (1 puan)
- ✓ Yaş 3-14 ... 1 puan, 15-44 ... 0 puan, >44 ... -1 puan

STREPTOKOKSİK FARENJİTİN UZAKLAŞTIRANLAR

- ✓ İshal
- ✓ Nezle
- ✓ Tonsillada ülserasyon
- ✓ Krup
- ✓ Larenjit/ses kısıklığı
- ✓ Konjunktivit

Skor 0-1 ise AGBHS tonsilliti düşünülmez, ileri test yapılmaz.
Skor 2-3 ise kültür alınır, üreme olursa antibiyotik başlanır.
Skor 4-5 ise AGBHS tonsillit riski yüksektir; ampirik antibiyotik başlanır.

- Boğaz kültürü, varlığında kesin AGBHS farenjit tanısı koydurmakla birlikte, her pozitif sonuç enfeksiyon anlamına gelmez. Klinik uygun, **hızlı streptokok antijen belirleme testi** (HSABT) pozitifse tanı kesindir; negatifse boğaz kültürüne baş vurulur.
- Tedavide, ilk klinik belirtiyi izleyen **dokuz gün** içerisinde **tek doz benzatin penisilin-G veya 10 gün, günde tek doz amoksisilin, penisilin allerjisinde makrolidler, taşıyıcılıkta ise 10 gün klindamisin** kullanılır. İlk doz antibiyotikten **24 saat sonra** bulaştırmalık biter.

Klinik Bilimler 101. soru
Dahiliye Speetüs Notu 1. Fasikül
Sayfa 186

Fusobacterium necrophorum Farenjiti:

- Farenjit/peritonsiller apse + internal juguler ven septik trombozu = **Lemierre sendromu**

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 arazi	Var, Forchheimer	Lökopeni, lenfositoz, seroloji
Rubeola	Yüksek	Enantemler, Koplik lekeleri	Belirleyici değil	Yok	Lökopeni, lenfositoz, seroloji
Hodgkin lenfoması	Dalgacı, Pel-Ebstein ateşi	Farenjit yok	Konglomere, lastik kıvamlı	Yok	Değişken, yanıtıcı, lenf nodu biyopsisi

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

SpeeTUS Notu

SpeeTUS Notu

HERPES SIMPLEKS VİRÜS (HSV TİP 1 VE 2)

- Her ikisi de **veziküler** lezyonlar oluştururlar.
- **HSV-1** esas olarak **tükürükle**,
- **HSV-2** ise hem **cinsel temasla** hem de **doğum sırasında anneden bebeğe** bulaşır.

Klinik Bilimler 102. soru
Mikrobiyoloji Speetus Notu 1. Fasikül
Sayfa 069

HSV-2 genital herpes, neonatal herpes ve selim seyirli **aseptik menenjit** yapar.

İlk enfeksiyon sonrası duyuşal nöral ganglionlarda latent olarak kalırlar (**HSV-1 trigeminal**, **HSV-2 lumbal** ve **sakral** ganglionlarda).

Klinik tablolar

Oral herpes:

Primer enfeksiyon çocukta **gingivostomatit**, erişkinde **faringotonsillit** şeklinde belirlenir.

Yaptığı **en sık sekonder enfeksiyon** herpes labialis'tir.

Keratokonjunktivit: Dendritik ülserasyonlar ile belirir, **körlüğe** yol açabilir.

Ensefalit:

Sporadik ensefalitlerin en sık etkenidir. Çoğunlukla **HSV-1** sorumludur.

Temporal lop tutulumu

BOS hemorajiktir

Fatalitesi yüksektir (% 50-70).

Kesin tanı beyin biyopsisi ile ya da **en hızlı** ve **duyarlı** olarak **BOS'ta PCR** ile konulur.

Tedavide **asiklovir** kullanılır.

Menenjit:

Etken **HSV-2**'dir. **Selim** seyirlidir. Genellikle kendiliğinden iyileşir.

Herpetik dolama: Genellikle **HSV-1** etkenidir.

Herpes gladyatorum: Güreşçilerde görülen **HSV-1** lezyonlarıdır.

Egzema herpetikum: **Atopik ekzemali** çocuklarda görülür.

Yanık yarası: Etken **HSV-1**'dir

Özofajit ve pnömoni: Hücresel immün sistemin baskılandığı kişilerde görülür.

Genital herpes: **HSV-2 (%90)** ve **HSV-1 (% 10)** ile oluşur, genital bölgede **ağrılı veziküllerle** karakterizedir.

Herpes neonatarum: Etken **HSV-2**'dir. Mortalite ve morbiditesi yüksektir.

Konjenital anomali yapmaz.

Tanı

Mikroskop	- Vezikül tabanından Giemsa boyanmasıyla (Tzanck) multinükleer dev hücreler - İntranükleer inklüzyonlar (Cowdry A) görülebilir.
Moleküler (PCR)	- En hızlı ve en duyarlı yöntem - HSV-1, HSV-2 ayrımı yapılabilir.
Seroloji	Sadece primer hastalık tanısı

Tedavi

Sistemik	Asiklovir, valaksiklovir, famsiklovir
Topikal	- Herpetik keratit: Asiklovir, idoksüridin, trifluridin - Oral herpes: Asiklovir, pensiklovir, doksanol

Tedavi **latent** hale geçmeyi **önlemez**, **latent enfeksiyonu** tedavi **etmez**.

Veziküler döküntü yapan virüsler

HSV 1 ve 2	Oral veya genital herpes
VZV, poksvirüs	Su çiçeği, maymun çiçeği
Coxsackie A virüs	El-ayak-ağız hastalığı/herpangina

VARICELLA ZOSTER VİRÜS (VZV)

Sadece insanda hastalık yapar.

VZV enfeksiyonları

Bulaş	- Solunum yolu (damlacık çekirdekleri) - Lezyonla direkt temas
Hastalık	- Primer: Suçiçeği - Reaktivasyon: Zona
Latent kalma	Torasik (en sık) , servikal, lumbal, fasiyal ve sakral
Komplikasyon	- Pnömoni (en ölümcül) ve ensefalit, serebellit (SSS tutulumu 2.en sık) - Reye sendromu (aspirin kullanımında) - Bakteriyel süperenfeksiyon (en sık) (S. aureus , S. pyogenes) - Pankreatit, hepatit

Suçiçeği:

Gövdede belirgin olmak üzere **makül**, **papül**, **vezikül**, **püstül** oluşur.



Tüm evrede lezyonlar aynı anda görülür (**makül**, **papül**, **vezikül**, **püstül**)
Çiçekten farkı budur.

Konjenital Varicella Sendromu

İlk trimesterde ise bebekte;

- Kortikal atrofi
- Korioretinit
- Ekstremitte hipoplazisi
- Deri skarları
- Mikrosefali görülebilir.



Neonatal Varicella

Anne doğumdan **5 gün öncesinde** ya da **48 saat sonrasında** su çiçeği geçirirse görülebilir.

VZV hiperimmünglobülin kullanımı önerilir.

Zona

- Latent VZV enfeksiyonunun stres veya hücresel immünsüpresyon durumunda **reaktivasyonu**
- **Dermatomla sınırlı** bölgede **ağrılı veziküller**
- Lezyonlar iyileştikten sonra **ağrı** aylarca sürebilir (**postherpetik nevralji**).

İLGİLİ NOTLAR

Notumuz HSV-1'in kan yoluyla değil de tükürük ile bulaştığını yazmakla kalmıyor, diğer seçenekleri de tek tek eleştiriyor.

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

PARVOVİRÜSLER

PARvovirüs = BİRvovirüs

Klinik Bilimler 102. soru
Mikrobiyoloji Speetus Notu 1. Fasikül
Sayfa 073

PARVOVİRÜS B19 (ERİTROVİRÜS)

Bulaş;

- Solunum yolu damlacıkları
- Plazenta ve transfüzyon yolu

Eritroblastlar, megakaryositler ve endotel hücrelerindeki P kan grubu antijenlerine (globosid) bağlanır.

Eritema enfeksiyozum (5. hastalık):

Ateş, halsizlik, baş ağrısı, miyalji gibi bulgulara ek olarak yüzde **tokatlanmış çocuk** görüntüsü veren **makülopapüler** döküntüler görülür. Perioral solukluk vardır. (Kızıl gibi)

Kollar ve bacaklara yayılan döküntüler **dantela** tarzında solar.



Diğer klinik tablolar:

- ❖ Artrit
- ❖ Miyokardit (HHV-6 ile birlikte viral miyokarditlerin **en sık** etkenidir.)
- ❖ Kronik anemi, lökopeni ve trombopeni (immün süprese hastalarda)
- ❖ Aplastik kriz atakları (hemolitik anemilerde)
- ❖ Hidrops fetalis
 - Non-immün hidrops olgularında, **en sık** enfeksiyöz etkindir.
 - Gebelik sırasında geçirildiğinde ağır **fetal anemi** olur
 - **Anomali oluşturmaz.**

Tanı: Anti B19 IgM ile konur. Fetal enfeksiyon için PCR yapılır.



Makülopapüler döküntüden ve **artraljiden** virüsün IgG ve IgM ile oluşturduğu **immün kompleksler** sorumludur.

BOCAVİRÜS

Beş yaş altı çocuklarda **hışıltılı solunum** ve alt solunum yolu enfeksiyonu yapar.

Keşke adı BOKavirüs değil SOcavirüs olsaymış, SOLunumla bulaşan tek iplikli DNA virüsü.

NEGATİF KUTUPLU RNA VİRÜSLERİ

Segmentli RNA virüsleri listemizi hatırlayalım:



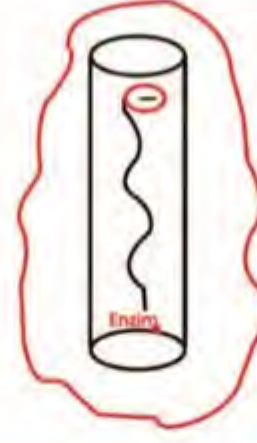
BORA

- Bunyavirüs
- Ortomiksovirus
- Reovirüs
- Arenavirüs

Bu listede düzenleme yaparak **negatif kutuplu RNA virüslerini** bulalım;

1. Ortomikso'nun yanına **Paramikso**'yu ekleyelim
2. Reovirüs'ün **R**'sini **R**habdovirüs için kullanalım
3. Böylece negatif kutuplu RNA virüs **FİLO**'sunu tamamlayalım

Negatif kutuplu RNA virüsleri:



Arenavirüs
Bunyavirüs
Ortomiksovirus
Paramiksovirus
Rhabdovirus
Filovirus



Negatif kutuplu RNA virüslerinin;

- Hepsı helikal
- Hepsı zarflıdır

PARAMİKSOVİRÜSLER

KI-RİK-PARA

- Kızamık
- RSV
- Kabakulak
- PARAinfluenza

Paramiksoviruslerin
zarf peplomerleri

Virüs	Hemaglutinin	Nöraminidaz	Füzyon proteini
PARA-influenzavirüs	+	+	+
KABAkulak	+	+	+
Kızamık	+	-	+
RSV	-	-	+

- Füzyon proteini hepsinde var
- PARA ve KABA'da hepsi var
- ReSeV → eksi eksi virüs (çift eksi virüs)

Zarf peplomerleri

Hemaglutinin	Tutunma
Füzyon (F) proteini	Hücre içine giriş ve dev hücre oluşumu
Nöraminidaz	Hücreden salınma

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

Konjenital toksoplazmoz

- Koryoretinit (**en sık bulgu**)
- Yaygın serebral kalsifikasyonlar
- Hidrosefali
- Epilepsi
- Hepatomegali
- Lenfadenopati

Gebelikte ilk trimesterde hastalık ilk defa geçirilirse fetüse bulaş riski düşük, bulaş olursa meydana gelen hastalık tablosu ciddidir, abortusla seyredebilir. Son trimesterde ise bulaş riski yüksek olmakla birlikte vakaların çoğunluğu asemptomatik seyreder.

Tanı

Mikroskopik	Giemsa, PAP ve Hematoksilen-Eozin boyamada trofozoit
Moleküler	PCR (%100 özgül ve duyarlı)
Serolojik	• Sabin-Feldman boya deneyi (referans test) • ELISA (IgM) (pratikte en sık) • İndirekt floresan antikor testi (IFAT)
Konjenital enfeksiyon	• Kordon kanı veya amniyotik sıvıda PCR • Bebeğe IgM ve IgA pozitifliği
Gebe	• Anti toxoplasma IgM ve IgG pozitifliği durumunda IgG avidite testi yapılmalı

Tedavi: Primetamin (tedaviye folinik asit eklenmeli) ve sülfadiazin

Klinik Bilimler 102. soru
Mikrobiyoloji Speetüs Notu 1. Fasikül
Sayfa 054

PLASMODIUM (SITMA / MALARYA)

- Plasmodium vivax (ülkemizde en sık)
- Plasmodium ovale
- Plasmodium falciparum (en mortal)
- Plasmodium malariae
- Plasmodium knowlesi (maymunlarda, zoonotik)

Bulaş yolları:

- **Dişi anofel** (son konak ve vektör)
- Transplasental, transfüzyon, İV ilaç kullanımı
- Fekal-oral yolla bulaşmaz. (TUS)

Sivrisinekten insana bulaşan → **Sporozoit**

Karaciğerde CD81 (**Seksen bir**) ve **SR-B1** reseptörlerine tutunur.

Hepatositlerde oluşan **merozoitler** kana karışır.

Eritrositlerde oluşan **merozoitler** yeni eritrositleri enfekte eder.

Eritrositlerde oluşan **gametositler** sivrisinekler tarafından alınır ve döngü devam eder.

Hipnozoit formlar sadece hepatosit içerisinde bulunurlar.

Yaşam döngüsünün özeti:

- Sivrisinekten bulaşan **sporozoit**, gerisi hep **merozoit!!!**
- **Plasmodium vivax/ovale** karaciğerde uyuyan **hipnozoit** formlara sahip.
- **Eritrositlerde** gametler oluşur.

Sıtmaya dirençli olanlar: Orak hücreli anemi, hemoglobinopatiler, glikoz 6-fosfat dehidrogenaz eksikliği

Plasmodium vivax ve ovale:

- **48 saatte bir gelen ateş** (selim tersiyer sıtma)
- Eritrositte **tek taşlı yüzük** görünümü
- **Schüffner** granülleri
- Karaciğerde uyuyan **hipnozoit** formlar (**relaps**)

Plasmodium falciparum:

- **48 saatte bir gelen ateş** (**Malign** tersiyer sıtma)
- Karasu ateşi
- Serebral sıtma
- Pernisiyöz (ölümcül) sıtma
- **Malign** sıtma
- **Mikrovasküler** hasar
- **Muz** (hilal) şeklinde gametosit
- **Maurer** lekeleri
- Eritrositte **iki taşlı yüzük** (**Walkman** kulaklığı)
- **Rekrüdesens** (yetersiz tedavi sonucu hastalığın tekrarlaması)
- **Relaps yok!**
- **Hipnozoit form yok!**



Plasmodium vivax ring formu



Plasmodium malariae band form



Plasmodium falciparum muz şeklinde gametosit

Klinik: Anemi, hipoglisemi, periyodik ateş, metabolik asidoz, hipersplenizm, trombositopeni, sarılık, nefrotik sendrom gelişebilir.

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



Zona

- Kulak zonasına **Ramsay-Hunt sendromu** denir. **En sık 7. sinir (fasial) paralizisi** görülür.

Tanı

Mikroskopi	- Tzanck yayması ile dev hücrelerin gösterilmesi - Cowdry A inklüzyonları
Seroloji	- DFA ile antijen - IgM antikorları (pratikte en sık)
Moleküler (PCR)	- Doğal virüs ile aşı kökenini ayırır
Kültür	- Hücre kültürü kullanılabilir

TİPİK VAKA

Akciğer kanseri nedeniyle tedavi gören 65 yaşında bir kadın hastada, göğsün sol tarafında dermatomal yayılım gösteren ağrılı veziküler deri döküntüleri saptanıyor.

Tanı: Zona

Etken: VZV

Tedavi: Suçiçeği geçiren çocuklarda rutin **tedavi önerilmez.**

İmmün süpresiflerde ve 18 yaşından büyük sağlıklı erişkinlerde: Asiklovir, daha etkili olarak valasiklovir ve famsiklovir verilir.

Korunma:

- Tüm lezyonlar kabuklanana kadar bulaştırıcı kabul edilir.
- Hastalar **solunum izolasyonuna** alınmalı
- Temas sonrası **3 gün içinde aşı** ya da **4 gün içinde hiperimmünglobülin**
- **İmmünsüpresiflerde** temas sonrası **asiklovir** ve **hiperimmünglobülin** verilir.

EPSTEIN-BARR VİRÜSÜ (EBV)

- **Sadece insan B lenfositlerinde** ve **orofarinks** epitelinde üreyebilir.
- **Gp 350 ve 220 ile CD3d (CR 2 veya CD 21)** kompleman reseptörlerine bağlanır.

EBV

Bulaş	Tükürükle direkt temas (öpücük hastalığı)
Klinik	• Küçük yaşta: Genellikle asemptomatik • Erişkin yaşta: Yarınsında enfeksiyöz mononükleoz
Latent kalma	B lenfositler

EBV'ye bağlı hastalıklar:

- **Enfeksiyöz mononükleoz (EMN):** Ateş, eksüdatif farenjit, ağrılı konglomere servikal lenfadenopati, splenomegali (**dalak rüptürü riski!!!**), hepatit, ampicilin kullanımı sonrası yaygın makülopapüler (veziküler değil) döküntü vardır. Laboratuvarında lenfositik lökositöz, AST ve ALT yüksekliği görülür.
- **Hemofagositik sendromun en sık etkeni**
- **Hairy oral lökoplaki (HIV pozitif olgularda)**
- **Burkitt lenfoma (c-myc onkogeni translokasyonu)**
- **Hodgkin lenfoma**
- **B hücreli lenfoma**
- **Post transplant lenfoma**
- **Nazofarinks kanseri**
- **Primer SSS Lenfoması (HIV pozitif olgularda)**

Tanı:

- **Atipik** görünümlü **CD8+ sitotoksik T lenfositler (Downey hücreleri)**
- **Heterofil antikorlar** (çok çeşitli, EBV'ye özgü değil)
 - **Paul Bunnell tüp aglütinasyon**
 - **Monotest** lam aglütinasyon ile saptanır
- **EBV'ye özgü antikorların seroloji** ile gösterilmesi (**kesin tanıda en sık**)

Serolojik tanıda;

- **EBNA: İlk pozitifleşen antijen**
- **Anti-VCA IgM: İlk pozitifleşen antikor (akut enfeksiyon)**
- **Anti-EBNA IgG: En geç pozitifleşen antikor (geçirilmiş enfeksiyon)**

Klinik Bilimler 102. soru

Mikrobiyoloji Speetüs Notu 1. Fasikül
Sayfa 070

SITOMEGALOVIRUS (CMV, HHV-5)

- * **Sadece insan hücrelerinde** üreyebilir
- * **En büyük (sitoMEGALOVİRUS)** herpes virüstür.

Bulaş: Transplasental, doğum sırasında, sütle, tükürükle, cinsel temasta (**en çok semende** bulunur), kan ve organ nakilleri ile...

Latent kalma: Monosit-makrofaj (**en sık**), nötrofil, lenfosit, vasküler endotel, böbrek epitel, tükürük bezinde...

Özetle **CMV sindirim hariç her yolla bulaşır, her dokuda latent kalır.**

Klinik:

- Genellikle **asemptomatiktir.**
- Mononükleoz sendromu (**heterofil antikor yok**)
- **AIDS** olgularında **retinit** ve körlüğün **en sık** etkenidir.
- **KİT** olgularında **en sık interstisyel pnömoniye** neden olur.

TRANS-larda bir numara CMV:

- **TRANSfüzyon sonrası (en sık etken)**
- **TRANSplantasyon sonrası interstisyel pnömoni ve organ reddi (en sık etken)**
- **TRANSplasental (konjenital defektlerin en sık etkeni)**
- **Diğer enfeksiyonlar:** Enterokolit, özofajit, hepatit, ensefalit, poliradikülopati, nadiren pnömoni ve **nekrotizan ventriküloensefalit**
- **Konjenital enfeksiyonlar** en sık **ilk trimesterde** gelişen **primer enfeksiyonla** ilgilidir.

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

SpeeTUS Notu

SpeeTUS Notu

İLGİLİ NOTLAR

- **Sigara** içmek, **alkol** tüketmek ve **hücrel immün yetmezlik** (AIDS, organ nakli, kemoterapi) hastalık için risk faktörleridir.
- Bronşiyolit kliniği ile seyreden bir **atipik pnömoni** tablosundan, oldukça ağır seyirli bir **tipik-lober pnömoniye** kadar değişebilir.
- **Baş ağrısı, hiponatremi, ishal, karaciğer ve böbrek fonksiyonlarının bozulması** ve tedavide **betalaktam antibiyotiklere yanıtızsızlık** gibi bulgular uyarıcı olmalıdır.
- **Pontiac ateşine** de yol açabilir.

Tanı

- Balgamda **çok sayıda nötrofil** görülürken **bakteri görülmez**.
- İdrarda **antijen araştırılması** ile sadece **L. pneumophila serogrup 1** tanısı konulabilir.
- PCR (diğer yöntemlere göre daha hızlı, duyarlılığı ve özgüllüğü yüksek) ve **floresan antikor boyama** ile **L. pneumophila'nın tüm serogruplarının** tanısı konulabilir.
- **Kültür** ise **tüm Legionella**'ların tanısında kullanılır.
- Kültür için **BCYE** agar (demir, **sistein** ve **aktif kömür**) kullanılır.
- Legionella MacConkey agar gibi standart besiyerlerinde üremez.

Tedavi

- **Kinolon / makrolit / tetrasiklin** kullanılabilir.
- **Beta laktam** antibiyotikler **faydasızdır**.

İdrarda antijen bakılan etkenler

- Streptococcus pneumoniae
- Legionella pneumophila
- Leptospira

BARTONELLA

- **Fakültatif intraselüler** bakteridir.
- **Kanlı agar** gibi yapay besiyerlerinde üreyebilir.
- **Kan damarlarında proliferasyona** neden olur.

Bartonella bacilliformis

- Damar **endotelini** ve **eritrositleri** tutar.
- Carrion hastalığı ve Oroya ateşi etkindir.

Bartonella quintana

Klinik Bilimler 103. soru
Mikrobiyoloji Speetus Notu 1. Fasikül
Sayfa 034

Bartonella henselae

- 3 hastalık tablosuna yol açar:
 - 1) **Kedi tırmığı hastalığı**
 - ✓ Kedi tırmığı ve kedi pireleri ile bulaşır.
 - ✓ Makülopapüler döküntü, uzun süreli ateş, **epitrokleal**, aksiller ve servikal **LAP** görülür.
 - ✓ Ağır vakalarda **azitromisin** verilir.
 - 2) **Basiller anjiyomatöz ve basiller peliosis hepatis**
 - ✓ HIV (+) olgularda görülür.
 - 3) **Endokardit**
 - ✓ **Doksisiklin + gentamisin** tedavide verilir.
 - ✓ Sıklıkla **kapak cerrahisi** gerekir.

HACEK GRUBU BAKTERİLER

HACEK grubu bakteriler

- **Haemophilus parainfluenzae**
- **Aggregatibacter actinomycetemcomitans**, **Aggregatibacter aphrophilus** (*)
- **Cardiobacterium hominis**
- **Eikenella corrodens** (insan ısırığı ve yumruk yarası etkeni)
- **Kingella kingae** (< 4 yaşta septik artrit etkeni)

- Normal florada bulunurlar.
- **Endokardit** etkenidirler.
- **Kanlı-çikolatamsı agarda üreyip MacConkey agarda üremezler**.
- Kültürde üremeleri zor olduğundan **kültür negatif endokardit** etkenleri arasındadır.
- **E. corrodens** besiyerinde tipik **çukur** koloniler yapar. **İnsan ve hayvan ısırığı** sonrası ve **yumruk yaralarında** oluşan **enfeksiyonlarda en sık etkindir**. **E. corrodens** çukur görünümü, çamaşır suyu kokulu koloniler yapar.
- Tedavide **seftriakson** verilir.

Fare ısırığı hastalığı etkenleri

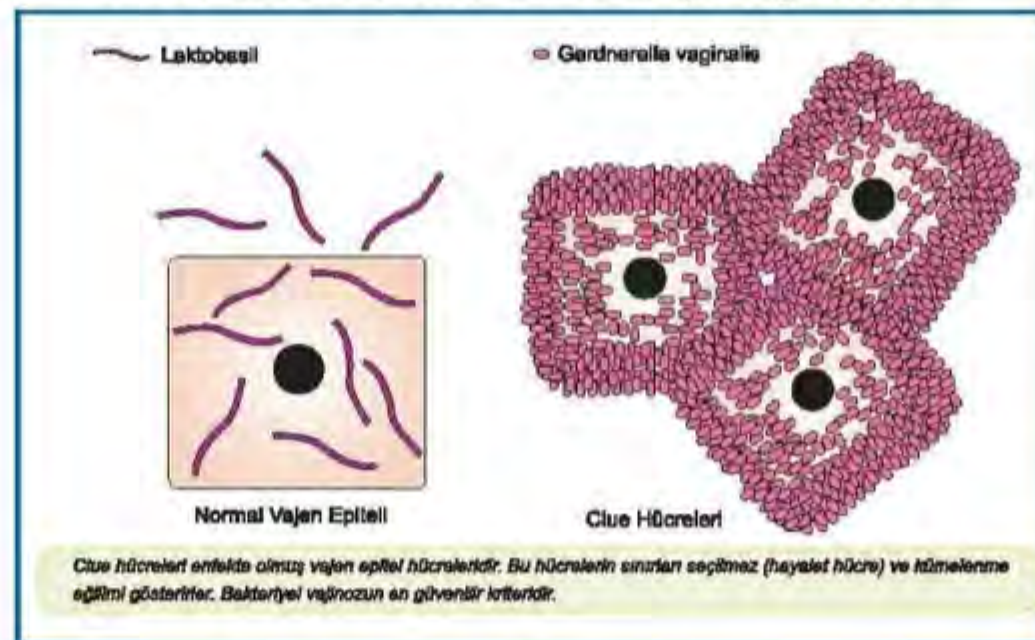
- **Streptobacillus moniliformis**
 - ✓ Kültürde **üretilebilir**.
- **Spirillum minus**
 - ✓ Kültürde **üretilemez**.

CAPNOCYTOPHAGA CANIMORSUS

- Kapnofildir.
- **Köpek (canis)** ısırığı ile bulaşır.
- Splenektomili hastalarda ağır sepsislere ve **mortaliteye** (morsus-mortis) neden olur.

GARDNERELLA VAGINALIS

- Bakteriyel vaginozun en sık etkindir.
- Diğer bakteriyel vaginöz etkenleri:
 - ✓ Bacteroides türleri
 - ✓ **Mobiluncus** (zorunlu anaerop)
 - ✓ **Veillonella**
 - ✓ Peptostreptokoklar
- Bakteriyel vaginöz tanısında **Amsel kriterleri** kullanılır:
 - ✓ **Clue cell** (**en güvenilir** kriter)
 - ✓ **Whiff testi pozitifliği** (vaginal sekresyona KOH damlatınca balık kokusu oluşması)
 - ✓ **Vaginal akıntı** (kirli beyaz, süt gibi homojen)
 - ✓ **pH > 4,5** olması
 - ✓ 4 kriterden 3'ü varsa tanı bakteriyel vaginozdur.



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

- En sık renal arterlerin distalindeki abdominal aortada görülür.
- **Mycotic anevrizma** → Aterosklerotik abdominal aort anevrizmasının **bakteriyel enfeksiyonu**

Torasik Aort Anevrizması

- **Hipertansiyon (en sık neden)**
- Marfan sendromu
- Loeys-Dietz sendromu
- Sifiliz

Sifilitik Aortit ve Anevrizma

- **En sık çıkan aortayı** tutar (Tersiyer sifiliz).
- **Klinik:** Dispne, disfaji, ses kısıklığı, kemik ağrısı, aort yetmezliği sonucu cor bovinum
- **Histopatoloji:**
 - ✓ **Plazma hücre** infiltrasyonu
 - ✓ Aortanın **vasa vasorumunda** → **obliteratif endarterit**
 - ✓ Çıkan aortaya kalsifiye aterosklerotik plakların eklenmesi → **Ağaç kabuğu** görünümü

FLASH
BACK

Tanıda Plazma Hücreli Kullanılan Hastalıklar

- ✓ Otoimmün hepatit
- ✓ Kronik endometrit
- ✓ Sifiliz (aortit veya granülom)

Aort Disseksiyonu (Dissekan Anevrizma)

- **İntima'da yırtık** → kanın tunika media katmanları arasına girip, bu katmanları birbirinden ayırarak ilerlemesi
- **Majör risk faktörü:** Hipertansiyon
 - ✓ Genç hastalarda → konnektif doku hastalığı (Marfan sendromu ve EDS gibi)
- En çok **çıkan aortada** görülür.
- Duvar içinde ilerlerken ikinci bir intimal yırtık bulunarak tekrar lümene açılabilir → **çift namlulu aorta**
- En sık histolojik predispozan değişim: **kistik medial dejenerasyon**
- **Klinik:** Anterior mediastenden ani başlayan ve sırta yayılan yırtıcı bir ağrı

VENÖZ HASTALIKLAR

SUPERİOR VENA KAVA SENDROMU

- En sık nedeni **bronş karsinomları ve mediastinal lenfomalarıdır.**

İNFERİOR VENA KAVA SENDROMU

- En sık nedeni, **femoral veya iliak venlerden gelen trombüslerin** inferior vena kava'yı tıkamasıdır.

FLASH
BACK

İnferior Vena Kava Sendromuna Neden Olan Maligniteler

- ✓ Hepatoselüler kanser
- ✓ Renal hücreli kanser
- ✓ Wilms tümörü
- ✓ Adrenal bez kanseri

LENFATİK HASTALIKLARI

LENFÖDEM

- **Primer lenfödem** → **Heredofamilyal konjenital lenfödemde (Milroy hastalığı)** lenfatik kanalların gelişimi bozuktur. **Alt ekstremitayı** tutar.
- **Sekonder lenfödem** → Lenfatiklerin tümör veya parazitle tıkanmasıyla oluşur.
 - ✓ **Meme karsinomlarında**, tümörün deri altı lenfatiklerde yaygın infiltrasyonu sonucu **portakal kabuğu benzeri peau d'orange** görünümü oluşur.

VASKÜLER TÜMÖRLER

BENİGN TÜMÖRLER

Hemanjiyomlar

- **Çocukluk çağıının en sık tümörüdür.** Yüz ve saçlı deriye yerleşir.
- **Kapiller hemanjiyom**
 - ✓ Sıklıkla deride
 - ✓ Kapiller boyutunda ince duvarlı damarlardan oluşur.
- **Kavernöz hemanjiyom**
 - ✓ Büyük, kavern tipi vasküler boşluklardan oluşur.
 - ✓ **Erişkinde en sık primer karaciğer tümörüdür.**
- **Granüloma Piyojenikum**
 - ✓ Kapiller hemanjiyom varyantı
 - ✓ Deri, gingiva ve oral mukozada
 - ✓ **Travma veya enfeksiyon** sonrası oluşur.
 - ✓ **Histopatolojide granülasyon dokusu** görülür.
 - ✓ **Granüloma Gravidarum**
 - Gebe kadınlarda gingivada görülen **granüloma Piyojenikum**dur.

Glomus Tümörü (Glomanjioma)

- Glomus cismindeki **modifiye düz kas hücrelerinden (nöro-miyo-arterial reseptörler)** kaynaklanır.
- **Klinik:**
 - ✓ Benign, **çok ağrılı**, 1 cm'den küçük tümörlerdir.
 - ✓ En sık **parmak ucu ve tırnak yataklarında** görülür.

Vasküler Ektaziler (Telenjektaziler)

- **Nevus Flammeus:** En yaygın vasküler ektazidir. Örneği Sturge-Weber sendromu.
- **Spider Telenjektaziler:** **Östrojenin arttığı**

Klinik Bilimler 103. soru
Patoloji Speetüs Notu 1. Fasikül
Sayfa 044

Basiller Anjiyomatozis

- Etken **Bartonella henselae** ve Bartonella quintana
- İmmüsuprese hastada
- Mikroorganizma dokuda **HIF-alfa** ve **VEGF** salınımına neden olur. VEGF etkisiyle **vasküler proliferasyon** gelişir.

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 en uygundur?

- 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

SpeeTUS Notu

SpeeTUS Notu

İLGİLİ NOTLAR

- ✓ **Fokal bronşiektazi** genellikle hava yolu obstrüksiyonu sonucu gelişir. Sol ana bronşun; daha dar, uzun ve horizontal seyretmesi nedeni ile bronşiektazi **en sık sol alt lobda** görülür.
- ✓ Bronşiektazide hava yollarında dilatasyon görülmesine rağmen **obstrüktif** karakterli (lumen içi yoğun mukus ile doludur) bir akciğer hastalığıdır.



Klinik Bilimler 105. soru

Dahiliye Speetus Notu 1. Fasikül Sayfa 101

Tanı

- ✓ En iyi görüntüleme yöntemi **yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografidir (HRCT)**. Radyolojik bulgular;
 - Taşı yüzük bulgusu
 - Bronşiyal dallanmanın periferde doğru incelmemesi (tramvay rayı bulgusu)
 - Plevraya yakın mesafede bronş görülmesi
 - Bronş çapının eşlik eden bronşiyal arterden büyük olması
- ✓ Fokal bronşiektaziler hava yolu obstrüksiyonuna bağlı oldukları için mutlaka **bronkoskopi** yapılmalıdır.

Komplikasyonları

- ✓ Masif hemoptizi (bronşiyal arter kanaması)
- ✓ Kor pulmonale
- ✓ Solunum yetmezliği
- ✓ Beyin apseleri
- ✓ Sekonder amiloidoz (AA tip)
- ✓ Çomak parmak

Tedavi

- ✓ **Bronşiyal hijyen** açısından sekresyonun uzaklaştırılması için; mukolitik ajanlar, göğüs fizyoterapisi (postural drenaj) vb uygulanabilir.
 - Mukolitik dornaz (DNaz), kistik fibrozis ilişkili bronşiektazi tedavisinde rutin olarak önerilmektedir.
- ✓ **Aniinflamatuar tedavi:** Semptomları azaltmak için beta-2 agonist ve inhale kortikosteroidler kullanılabilir.
- ✓ Alevlenme dönemlerinde **antibiyotik** verilir.
- ✓ Fokal bronşiektazide **cerrahi (lobektomi)** yapılabilir.

Allerjik Bronkopulmoner Aspergillozis (ABPA)

TİPİK VAKA

- Astım tanısı olan hasta
- Aspergillus'a karşı aşırı duyarlılık tablosu
 - ✓ Eozinofili
 - ✓ IgE yüksek
 - ✓ Aspergillus'a yönelik cilt allerji testi (+)
 - ✓ Aspergillus'a spesifik Ig E ve Ig G tipi antikorlar (+)
- Mukus tıkaçına bağlı bronş obstrüksiyonu
- Kalın, lastik kıvamlı balgam (karakteristik)
- HRCT'de **santral bronşiektazi**

ABPA tedavisi

- ✓ Enfeksiyon (kronik) tedavisinde ilk tercih **itrakonazoldür**.
- ✓ Akut alevlenmede ise ilk tercih **steroidlerdir**.

RESTRIKTİF AKCİĞER HASTALIKLARI

Akut Respiratuvar Distres Sendromu

Genel bilgiler

- ✓ Akut gelişen nefes darlığı, hipoksemi ve akciğer grafisinde diffüz büyük opasiteler ile karakterize klinik sendromdur.
- ✓ Non-kardiyojenik pulmoner ödem en sık nedenidir.

asyon: $PaO_2/FiO_2 \leq 300$ mmHg

- ✓ **Başlangıç:** Bir hafta içinde yeni gelişen veya kötüleşen solunum semptomları
- ✓ **Akciğer filmi:** Pulmoner ödem ile uyumlu bilateral opasiteler
- ✓ **Sol atriyal basıncın (Kapiller wedge basıncının) yüksek olmaması:** Solunum yetmezliğinin primer nedeni, hidrostatik pulmoner ödem olmamalıdır (Sol kalp yetmezliği ekarte edilmelidir.)

ARDS'nin ciddiyeti

- **Hafif:** $200 \text{ mmHg} < PaO_2/FiO_2 \leq 300$ mmHg
- **Orta:** $100 \text{ mmHg} < PaO_2/FiO_2 \leq 200$ mmHg
- **Şiddetli:** $PaO_2/FiO_2 \leq 100$ mmHg

Etiyoloji

Direk Akciğer Hasarı	İndirek Akciğer Hasarı
• Pnömoni (en sık) • Gastrik içerik aspirasyonu • Pulmoner kontüzyon • Boğulma • Toksik madde inhalasyonu	• Sepsis (en sık) • Ağır travma • Multipl transfüzyonlar • İlaç intoksikasyonu • Pankreatit

Patogenez

- ✓ **Eksüdatif faz (İlk 7 gün)**
 - Başlatıcı olay, **yaygın alveolokapiller hasarıdır**.
 - İnflamasyon sonucunda proteinden zengin eksuda alveollere dolmaya başlar (**hyalen membran**).
 - Sürfaktan kaybına ve alveoler ödeme bağlı **atelektazi** gelişir.
 - Atelektazi nedeni ile kan, oksijenlenmeden akciğerden geçer (**intrapulmoner şant** = dirençli hipoksi)
- ✓ **Proliferatif faz (7-21 günler arası)**
 - Alveoler bazal membran boyunca **tip 2 pnömositler** çoğalmaya başlar.
 - Tip 2 pnömositler, sürfaktan salgılar ve alveol epiteline (tip 1 pnömositler) dönüşür.
 - Çoğu hasta bu dönemde iyileşir ve mekanik ventilasyon ihtiyacı ortadan kalkar.
- ✓ **Fibrotik faz (> 3-4. Haftalar)**
 - Hastaların bir kısmında alveol ve interstisyumda **fibrozis** gelişir.
 - Bu hastalar uzun süre mekanik ventilasyon / oksijen desteğine bağımlıdır

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 en uygundur?

- 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

YABANCI CİSİM ASPIRASYONU

- Çocuklarda üst solunum yolu tıkanıklıklarının **en sık** nedenidir.
- Büyük cisimler larinks ve trakeaya yerleşirken küçük cisimler bronşiyal ağaç içerisinde yerleşir.
- Büyük hava yolu obstrüksiyonları ani solunum sıkıntısı ile başvururken bronşiyal obstrüksiyonlarda ise ön planda bulunan semptomlar **öksürük ve hırıltılı solunum**, dispne, ateş ile bulantı-kusma şeklindedir.
- Muayenede aspirasyon tarafında **solunum seslerinde azalma, ekspiryum süresinde uzama** mevcuttur.
- PA akciğer grafisinde radyopak yabancı cisim görülebilir.
- Akciğer grafisinde; aspirasyon tarafında **havalanma artışı**, interkostal mesafelerde genişleme ve ana havayollarının obstrüksiyonuna bağlı olarak atelektazi görülebilmektedir.
- Yabancı cisim aspirasyonunda temel tedavi yöntemi **bronkoskopi**dir.
- Akut respiratuar distress sendromuna en sık neden olan ciddi sepsislerdir.
- Karaciğerde adenomalar genellikle oral kontraseptif kullanan genç bayanlarda görülür.. Kontraseptiflerin bırakılmasıyla gerileme potansiyelleri olsa da hastada gebelik planlandığı için beklenmedik **rüptür, nekroz ve kanama komplikasyonlarını** önlemek amacıyla **adenom cerrahi** olarak çıkartılmalıdır.

GÖĞÜS CERRAHİSİ

AKCİĞER ENFEKSİYON VE APSELERİ

- ✓ Akciğer dokusunun mikrobiyal enfeksiyon nedeniyle nekrozu ve sıvı içeren kavite formasyonu
- ✓ Genellikle lokalize pnömoni şeklinde başlar
- ✓ Akciğer dokusunun **likenfikasyon nekrozu** sonunda bronşiyal ağaç ile birleşir. Bu parsiyel drenaj **hava-sıvı** seviyesi olan klasik kavite oluşumu ile sonuçlanır.
- ✓ **Enfekte materyalin aspirasyonu** akciğer apselerinin en sık etyolojik oluşum mekanizması
- ✓ En sık lokalizasyonlar; **sağ üst lob posterior** segment ve **sağ alt lob superior** segment

Klinik:

- ✓ Erken semptomlar **pnömoniye** bağlı keyifsizlik, halsizlik, anoreksi, balgamlı öksürük, terleme ve ateş
- ✓ **Başlangıçta kötü kokulu** balgam yokken, kavitasyon oluşumu sonrası kötü kokulu balgam ortaya çıkar.

Tanı:

- ✓ Akciğer apsesi için akciğer grafisinde tanımlayıcı özellik **hava-sıvı seviyesi**

Tedavi:

- ✓ Anaerobik enfeksiyonlar için **klindamisin** birinci tercih
- ✓ Psödomonas gibi gram negatif organizmalar için aminoglikozidler, kinolonlar ve sefalosporinler
- ✓ Nafsilin, oksasilin ve sefalekssin gram-pozitifler için ilk sıra ilaçlar

Cerrahi tedavi endikasyonları;

- **8 haftalık** medikal tedaviye rağmen başarısızlık
- Bronkoplevral fistül
- Ampiyem
- Massif veya belirgin tekrarlayıcı hemoptizi
- 8 haftalık tedaviye rağmen 6cm'den büyük kavite varlığı
- Çoklu apseler ile ilişkili nekrotizan enfeksiyon
- Plevral kaviteye rüptürle birlikte pnömotoraks
- Kanseri ile birliktelik

BRONŞİEKTAZİ

Genel bilgiler

- Tekrarlayan **akciğer enfeksiyonu ya da inflamasyonuna** bağlı olarak hava yollarında yıkım ve genişleme ile karakterize
- Özellikle **sabahları öksürük ve bol balgamı** olan bir hastada bronşiektazi akla gelmelidir.
- En sık nedeni **tekrarlayan nekrotizan enfeksiyonlar**dır.
- Diffüz bronşiektazinin diğer sebepleri (RA gibi sistemik hastalıklar, kistik fibrozis gibi genetik hastalıklar, immünyetmezlik, fibrotik hastalıklar)
- **Fokal bronşiektazi** genellikle hava yolu obstrüksiyonu sonucu gelişir. Sol ana bronşun; daha dar, uzun ve horizontal seyretmesi nedeni ile bronşiektazi **en sık sol**

Klinik Bilimler 105. soru

Küçük Stajlar Speetus Notu 1. Fasikül
Sayfa 123

Tanı

- En iyi görüntüleme yöntemi **yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografidir (HRCT)**. Komplikasyonları
- Masif hemoptizi (bronşiyal arter kanaması)
- Kor pulmonale
- Solunum yetmezliği
- Beyin apseleri
- Sekonder amiloidoz (AA tip)
- Çomak parmak

Tedavi

- **Bronşiyal hijyen** açısından sekresyonun uzaklaştırılması için; mukolitik ajanlar, göğüs fizyoterapisi (postural drenaj) vb uygulanabilir.
- Mukolitik dornaz (DNaz), kistik fibrozis ilişkili bronşiektazi tedavisinde rutin olarak önerilmektedir.
- **Aniinflamatuar tedavi:** Semptomları azaltmak için beta-2 agonist ve inhale kortikosteroidler kullanılabilir.
- Alevlenme dönemlerinde **antibiyotik** verilir.
- Fokal bronşiektazide **cerrahi (lobektomi)** yapılabilir.

TORAKS TRAVMALARI

Torakotomi endikasyonları:

- Kardiyak arrestle gelen penetran yaralanma
- Sıvı resusitasyonuna rağmen stabil edilemeyen hemodinamik bozukluğu olan hastalarda kullanılmalıdır.
- Göğüs tüpü yerleştirildikten sonraki dönemde 1500 ml'den fazla kanama olması
- Devam eden kan kaybı; 4 saat için >200-300 ml/sa
- İki göğüs tüpüyle yeterli drenaja rağmen devam eden hemotoraks
- Devam eden massif hava kaçağı

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 nabızı 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 en uygundur?

- A) Empagliflozin
- B) Metoprolol
- C) İvabradin
- D) Spironolakton
- E) Trandolapril

Doğru Cevap: C

SpeeTUS Notu

SpeeTUS Notu

İLGİLİ NOTLAR

ACC/AHA kalp yetmezliği evrelemesi

Evre A	Kalp yapısal bozukluk (-), semptom (-), risk (+)
Evre B	Kalp yapısal bozukluk (+), semptom (-)
Evre C	Kalp yapısal bozukluk (+), semptom (+)
Evre D	Dirençli kalp yetmezliği

Tanı

Radyografi

- ✓ Sistolik KY'de → **Kardiyomegali** (KTO > 1/2),
- ✓ **Pulmoner konjesyon bulguları**
 - Üst zonlarda geyik boynuzu manzarası
 - Kerley çizgileri (interstisyel ödem)
 - Fantom tümörü (fissürlerde sıvı birikir, diüretik ile ↓)
 - Plevral effüzyon (transüda vasıflı, genellikle sağda)

Ekokardiyografi

- ✓ EF ölçülür (**düşük EF** veya **korunmuş EF** li KY).

B tipi natriüretik peptid (BNP)

- ✓ **Miyositlerin gerilmesi** sonucu salınır. Bu nedenle KY'de **BNP artar**.
- ✓ BNP normal ise KY **dışlanır** (obezite hariç).
- ✓ Akut dispne ile başvuran hastalarda **kardiyolojik** veya diğer nedenlerin ayırımında kullanılır.
- ✓ Ayrıca BNP düzeyi; KY ciddiyetiyle koreledir, **prognostik değere** sahiptir.

Kronik KY Tedavisi

Tüm düşük EF'li KY hastalarında kullanılan ilaçlar

Öncelikli kullanılacak ilaçlar***

- **ACE inh/ARB veya ARNI (valsartan + sakubitril)**
- **Beta bloker**
- **Aldosteron reseptör blokerleri**
- **SGLT2 inhibitörleri**

*** Semptomları, hospitalizasyonları ve mortaliteyi azaltırlar.

ACE inh / ARB'ler

- ✓ Anjiyotensin 2'nin olumsuz etkilerini (sistemik VK, su ve tuz tutulumu, kardiyak remodelling vb) engellerler
- ✓ Temel farklılıkları; ACE inh'lerinin **öksürük ve anjiyoödem** yapabilmeleridir (bradikinin birikimine bağlı).
- ✓ ACE inhibitörlerinin grup etkisi vardır. Ancak mortaliteyi azaltan sadece 3 ARB (Valsartan, losartan, kandesartan)

ARNI (valsartan + sakubitril)

- ✓ ACE inh ya da ARB'ye rağmen semptomları devam eden hastalarda bu ilaçlar kesilip yerine **ARB (Valsartan) ve neprilisin inhibitörü (sakubitril)** kombinasyonu başlanır.
- ✓ Sakubitril, **BNP'nin yıkımını engeller**.

Beta blokörler

- ✓ Katekolaminlerin olumsuz etkilerini (sistemik VK, taşikardi, katekolamin kardiyotoksitesi vb) engeller.
- ✓ Akut/dekompanse KY'de **kullanılmazlar**.
- ✓ **Mortaliteyi azalttığı gösterilmiş** beta blokörler; Karvedilol, Bisoprolol, Metoprolol

Aldosteron antagonistleri (Spironolakton, Eplerenon)

- ✓ Aldosteronun olumsuz etkilerini (sodyum tutulumu, miyokardiyal fibrozis vb) engeller

SGLT-2 inhibitörleri (Dapagliflozin/Empagliflozin)

- ✓ **Diabet tanısından bağımsız** kullanılır
- ✓ Diüretik ve natriüretik etkileri de vardır.

Düşük EF'li KY'de özel durumlarda kullanılacak ilaçlar

Diğer diüretikler

- ✓ **Semptomatik tedavide** kullanılırlar.
- ✓ **Konjesyon bulguları (ödem)** olan hastalarda öncelikle **furosemid** tercih edilir. **Nörohümorale aktivasyona** neden olabileceği için aralıklı kullanılmalıdır.
- ✓ **Tiyazidler** zayıf etkilidir, tek başına diüretik amaçlı kullanılmaz. Furosemidin **etkisini arttırmak** ya da hipertansif hastalarda **kan basıncı kontrolü** için eklenir.

Digoksin

- ✓ Na-K ATPaz pompasını inhibe edip, miyosit içi kalsiyum düzeyini artırarak **pozitif inotropik etki** yapar. Ayrıca AV nodu baskılar (**negatif dromotropik etki**).
- ✓ Optimal medikal tedaviye rağmen **semptomatik** hastalarda **semptomları azaltmak** için tedaviye eklenebilir.
- ✓ **Yüksek hızlı atriyal fibrilasyonu** olan semptomatik KY'de **kalp hızı kontrolü** için kullanılabilir.
- ✓ Mortalite üzerine etkisi **yoktur**.
- ✓ Terapötik aralığı **dardır (intoksikasyon riski ↑)**

Digoksin intoksikasyonu

Kolaylaştıran bazı faktörler

- İleri yaş, kaşeksi (kas ↓)
- Böbrek yetmezliği
- Hipotiroidi
- Hipo (K, Mg)
- Hiperkalsemi
- Kardiyak amiloidoz

Klinik tablo

- GİS: İştahsızlık, bulantı, kusma vb → **İlk bulgular**
- Nöropsikiyatrik: Konfüzyon, deliryum vb
- Optik: Sarı-yeşil diskromatopsi

EKG bulguları

Terapötik dozda	İntoksikasyonda
• PR aralığı uzar • ST segment çöker • QT intervalı kısalır	• Sinüs bradikardisi, AV blok • Bigemine ventriküler ekstrasistol • AV bloklu atriyal taşikardi • Ventriküler aritmiler ***Sinüs taşikardisi hariç!!!

Tedavi

- İlk olarak ilaç kesilir
- Elektrolit bozuklukları düzeltilir
- Ventriküler aritmiler için **lidokain** tercih edilir

Klinik Bilimler 106. soru

Dahiliye Speetus Notu 1. Fasikül
Sayfa 073

İvabradin

- ✓ **İfunny blokeridir**, SA nodu yavaşlatır.
 - Kullanılabilmesi için hasta **sinüs ritminde** olmalıdır.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 107

107. Kırk sekiz yaşındaki erkek hasta arteriyel kan basıncı yüksekliği nedeniyle başvuruyor. Yapılan ambulator kan basıncı ölçümünde hastanın arteriyel kan basıncının hastane ortamındayken normal, hastane dışındayken yüksek olduğu saptanıyor. Bu hastada arteriyel kan basıncı açısından en olası tanı aşağıdakilerden hangisidir?

- A) Beyaz önlük hipertansiyonu
- B) Maskeli hipertansiyon
- C) "Dipper" hipertansiyon
- D) "Nondipper" hipertansiyon
- E) Psödohipertansiyon

Doğru Cevap: B

SpeeTUS Notu

SpeeTUS Notu

HİPERTANSİYON

Genel Bilgiler

Tanım ve sınıflama

Kan Basıncı (KB) sınıflaması (OFİS)

Kategori	Sistolik KB	ve	Diastolik KB
Yükselmemiş Tansiyon	<120	ve	<70
Yükselmiş Tansiyon	121-139	ve/veya	71-89
Hipertansiyon	140-159	ve/veya	90-99
Hipertansiyon	160-179	ve/veya	100-109
Hipertansiyon	>180	ve/veya	>110
İzole sistolik HT	>140	ve	<90

Kan Basıncı (KB) sınıflaması (OFİS)

Kategori	Sistolik KB	ve/veya	Diastolik KB
Ev ölçümü	≥135	ve/veya	≥85
Ambulator			
Gün içi	≥135	ve/veya	≥85

Klinik Bilimler 107. soru

Dahiliye Speetüs Notu 1. Fasikül
Sayfa 075

Beyaz önlük hipertansiyonu	Maskeli hipertansiyon
Ofis KB yüksek Ofis dışı KB normal	Ofis KB normal Ofis dışı KB yüksek
Her iki durum da artmış KVS risk ile ilişkilidir	

Etiyoloji

- ✓ En sık neden **primer (esansiyel) HT'dur** (%95). **Sekonder HT** (altta yatan başka bir neden var) daha nadir görülür.
 - Sekonder HT en sık nedeni renal hastalıklar ve hiperaldosteronizmdir.
- ✓ HT tanısı konulan bir hastanın **ilk değerlendirmesinde** sekonder HT veya organ hasarı düşündürülecek belli başlı nedenleri tespit etmek için öncelikle şu tetkikler istenir:

Renal	İdrar analizi, albüminüri, serum BUN ve kreatinin, GFR, İdrar Albümin/ Kreatinin oranı
Endokrin	Serum sodyum, potasyum, kalsiyum, TSH
Metabolik	AKŞ, total kolesterol, HDL, LDL, trigliserid, HbA1c
Diğer	Tam kan sayımı, EKG

- ✓ Şu hastalarda **sekonder HT** araştırılmalıdır
 - 40-65 yaşları dışında yeni gelişen HT
 - Spesifik bir hastalığa ait klinik (Cushingoid görünüm vb) ve biyokimyasal bulgular (hipokalemi vb)
 - Dirençli hipertansiyon (en az biri diüretik olmak şartı ile 3 antihipertansif ilaca yanıtızlık)
 - HT ilişkili organ hasarının yaygın ve erken gelişmesi
 - Hipertansif acil olması

Sekonder HT nedenleri

- ✓ **Renal hastalıklar** (en sık nedenlerden)
 - Renal parenkimal hastalıklar: KBH vb
 - Renovasküler HT: Fibromusküler displazi, ateroskleroz
- ✓ **Uyku apne sendromu**
- ✓ **Endokrin hastalıklar**
 - Primer hiperaldosteronizm (En sık nedenlerden, TA yüksek potasyum düşük, aldosteron yüksek renin düşük)
 - Cushing sendromu (aşırı kortizol, MK aktivite gösterir)
 - Feokromositoma (ataklar halinde HT)
 - Hipertiroidi (**sistolik HT**) ve hipotiroidi (**diastolik HT**)
 - Hiperparatiroidi (vasküler kalsifikasyonla ilişkili)
 - Akromegali (vasküler tonüs artışı ile ilişkili)
 - 11 beta hidroksilaz ve 17 alfa hidroksilaz eksikliği: (DOCA artışı ile ilişkili)
- ✓ **Diğer nedenler:**
 - İlaçlar
 - Sempatomimetik aminler, amfetamin türevleri, dekonjestanlar
 - Steroidler, östrojen preparatları
 - Trisiklik antidepressan, SNRI
 - Kalsinörin inhibitörleri, EPO, NSAİİ vb
 - Aort koarktasyonu (KB; üst ekstremitelerde yüksek, alt ekstremitelerde düşüktür. Sırtta yayılan üfürüm tipiktir)
 - Liddle sendromu (ENaC kanalı aşırı aktivasyonu)
 - Uyku apne sendromu (OSAS)

Fizik muayene

- ✓ **S2** sertleşmiştir
- ✓ **S4** duyulabilir
- ✓ Sekonder HT nedenine bağlı diğer bulgular saptanabilir
- ✓ Karın muayenesinde üfürüm

Tedavi

Yaşam tarzı değişikliği

- ✓ Tuz alımının kısıtlanması (< 1,5 gr/gün)
- ✓ Kilo verilmesi (VKİ < 25 kg/m²)
- ✓ Sigaranın bırakılması
- ✓ Aşırı alkol tüketiminin azaltılması
- ✓ Fiziksel aktivite
- ✓ DASH diyeti (Meyve, sebze, potasyumdan zengin; yağ içeriği **düşük**)

Hipertansiyonda Tedavi Yaklaşımı

- **Hipertansiyon grubundaki** hastalara mutlaka ilaç tedavisi ve yaşam tarzı değişikliği
- **Yükselmiş Tansiyon grubundaki** hastalara, risk faktörlerinden biri eşlik ediyorsa (KV hastalık, KBH, DM, Ailesel hiperkolesterolemi, SCORE-2 ile hesaplamaya göre 10 yıllık mortalite riski >10) önce 3 ay yaşam tarzı değişikliği, sonuç alınamazsa ilaç tedavisi

İLGİLİ NOTLAR

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 en az uygundur?**

- A) İntravenöz nitrogliserin verilmesi
- B) Erken revaskülarizasyon
- C) İntravenöz sıvı yüklemesi
- D) Geçici pil takılması
- E) Dopamin infüzyonu

Doğru Cevap:A

SpeeTUS Notu

SpeeTUS Notu

- ✓ Üç damar (veya proksimal LAD içeren iki damar) hastalığı varlığı + DM olması
- ✓ Damar hastalığının anatomik olarak perkütan koroner anjiyoplastiye (PCI) uygun olmaması

Akut MI'de mortaliteyi azaltan tedaviler

- Aspirin
- P2Y₁₂ inhibitörleri
- ACE inhibitörleri, ARB
- Beta blokörler
- Statin

Klinik Bilimler 108. soru
Dahiliye Speetus Notu 1. Fasikül
Sayfa 080

Sağ MI ve tedavisi

- ✓ Genellikle **inferior MI** ile birlikte görülür.
- ✓ Hipotansiyon, **bradikardi** ve sağ KY bulguları vardır.
- ✓ Akciğer muayenesi **normaldir**.
- ✓ EKG'de **V3R ve V4R'de ST yükselmesi** tanı koydurur.
- ✓ Tedavide, **izotonik sıvı** ile kan basıncı yükseltilir.
- ✓ Nitrat ve morfin **kontrendikedir**.

Komplikasyonlar

Erken komplikasyonlar → Aritmiler

- ✓ En sık görülen: **Ventriküler ekstrasistol**
- ✓ En sık ölüme yol açan: **Ventriküler fibrilasyon**
- ✓ Profilaktik antiaritmik kullanılması önerilmez.

Geç komplikasyonlar

- ✓ **Mekanik komplikasyonlar**

	Serbest duvar rüptürü	Septum rüptürü	Papiller kas rüptürü
Klinik	Tamponad	VSD	Akut mitral yetmezlik
Bulgu	• Akut sağ kalp yetmezliği • Pulsus paradoksus • Kalp sesleri derinden gelir	• Mezokardiyak odakta pansistolik üfürüm	• Apikal odakta erken sistolik üfürüm • Akciğer ödemi (üst zollara kadar raller)

*Tümü, sıklıkla 4-10. günde gelişir
*Tümünde hastanın kliniği aniden bozulur
*Tümünün tanısı EKO ile konulur
*Tümünün tedavisinde acil cerrahi yapılır

- ✓ **Sol ventrikül anevrizması**
 - MI sonrası remodelling nedeni ile gelişir (ACE inh/ARB ile önlebilir)
 - > 2 hafta süren ST yüksekliği varsa şüphelenilir
 - Anevrizmanın komplikasyonları
 - Aritmi
 - Tromboemboli
 - Kalp yetmezliği
 - Rüptür
- ✓ **Dressler sendromu** (Otoimmün perikardit tablosu)
 - Birkaç hafta sonra gelişir
 - Ateş, göğüs ağrısı ve akut faz yanıtı ile karakterizedir
 - FM'de perikardiyal frotman alınabilir
 - Tedavide aspirin kullanılır.
 - İyileşme dokusunu bozabilme ve mekanik komplikasyon riskinden dolayı MI'dan sonra ilk 4 hafta içinde steroidden kaçınılmalıdır.

KAPAK HASTALIKLARI VE ENDOKARDİT

Genel bilgiler

- ✓ Genel olarak en sık nedeni **akut romatizmal ateş** tir
 - **Karsinoid tümörler** genel olarak sağ kapakları etkiler (hem yetmezlik hem de darlık yapabilir)
- ✓ Tanılarında **EKO** kullanılır
- ✓ **Ciddi kapak hastalığı** varlığında, **girişimsel/cerrahi** tedavi şu durumlarda yapılır:
 - Semptomatik hasta
 - Asemptomatik hasta + Kapak hastalığına bağlı gelişen **önemli bir komplikasyon** varsa
 - Düşük EF, pulmoner HT, yeni başlangıçlı AF

MİTRAL DARLIK

Etiyoloji

- ✓ **Akut romatizmal ateş** (gelişmekte olan ülkelerde en sık)
 - Çocuklarda MY → **Erişkinlerde MD**
- ✓ Kalsifikasyon, atriyal miksoma vb

Patofizyoloji

- ✓ Mitral kapak alanı < 2 cm² = Mitral darlık (N: 4-6 cm²)
- ✓ Sol atriyal basınç ↑
- ✓ Pulmoner venöz ve pulmoner kapiller basınç ↑
- ✓ Pulmoner arteriyel basınç ↑

Klinik tablo

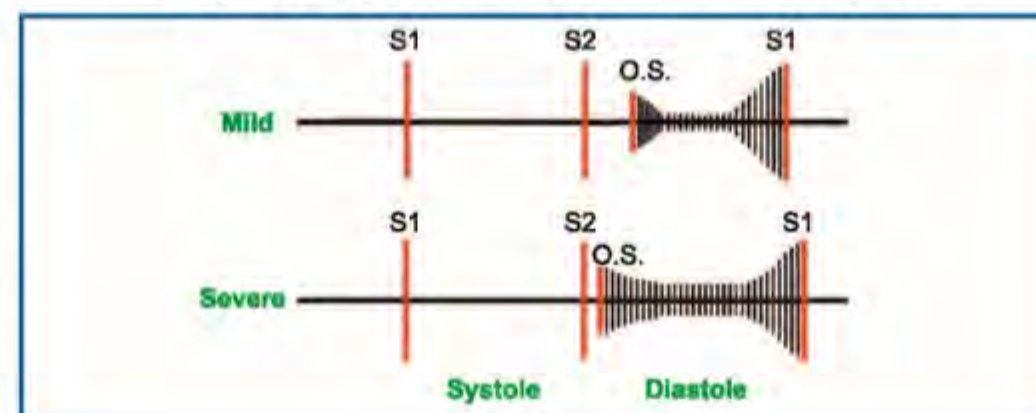
- ✓ **Sol atriyum dilatasyonu**
 - Disfaji (Özofagusa bası)
 - Ses kısıklığı (Laringeal sinire bası)
 - Atriyal fibrilasyon
- ✓ **Pulmoner venöz konjesyon** (hidrostatik P > onkotik P)
 - Dispne (alveolde sıvı transüstasyonu)
 - Hemoptizi (endobronşiyal venlerin rüptürü)
- ✓ **Pulmoner arteriyel hipertansiyon**
 - Pulmoner ring genişler (pulmoner kapak yetmezliği)
 - Graham-Steel üfürümü (erken diyastolik üfürüm)
 - Sağ ventrikül hipertrofi → Dilatasyon → Sağ KY

MD, sol ventrikül basıncını **artırmaz**.

Bu nedenle **sol kalp yetmezliği yapmaz**.

Fizik muayene

- ✓ **Durozie's belirtisi**
 - Opening snap (OS) / açılma sesi (kapak zor açılır)
 - **Mid**diyastolik üfürüm (**Mitral Darlık**)
 - Presistolik şiddetlenme (atriyal kasılma)
 - S1 sert (kapak sert)
- ✓ Mitral darlık şiddeti artarsa; **OS, S2'ye yaklaşır**
- ✓ AF gelişirse, **presistolik şiddetlenme kaybolur**



İLGİLİ NOTLAR

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 en az olasıdır?

- A) Gastroparezi
- B) Pilon kanali obstrüksiyonu
- C) Anoreksia nervosa
- D) Narkotik ilaç kullanımı
- E) İritabl bağırsak sendromu

Doğru Cevap: E

SpeeTUS Notu

SpeeTUS Notu

Klinik Bilimler 109. soru
Dahiliye Speetus Notu 1. Fasikül
Sayfa 173

İritabl Bağırsak Sendromu (İBS)

Genel bilgiler

- ✓ **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.

Tanı

İritabl bağırsak sendromu tanı kriterleri (ROMA IV kriterleri)

- Karın ağrısına (haftada en az 1 gün) eşlik eden;
- Defekasyon ile ilişki
 - Dışkılama sıklığında değişiklik
 - Dışkı şeklinde değişiklik

- * Tanı için **en az 2 kriter** gereklidir
- * Semptomlar **en az 6 aydır** obnalıdır
- * Tanı kriterleri **en az 3 aydır** karşılanmış obnalıdır

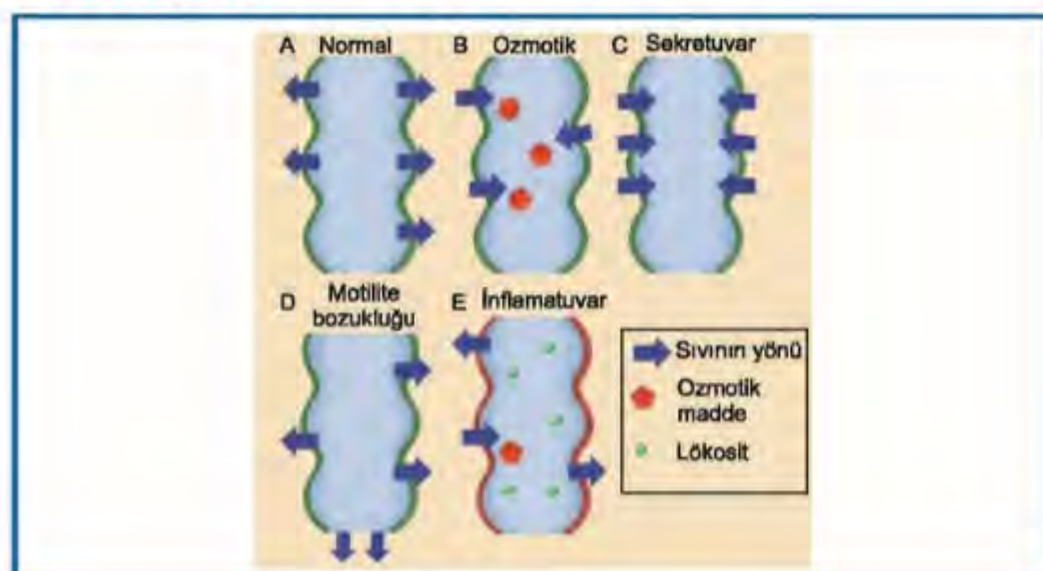
- ✓ ROMA IV kriterlerini sağlayan, öykü ve fizik muayenede **alarm bulgusu olmayan** ve sınırlı laboratuvar tetkikleri (Hemogram, CRP, TSH ve ishal ise Çölyak antikorları) normal olan hastalar **İBS tanısı** alır.
- ✓ **İBS tanısından uzaklaştıran alarm bulgular**
 - >50 yaş yeni başlayan semptomlar
 - Kilo kaybı
 - Gece semptomları
 - Hematokezya, melana
 - Gaytada gizli kan pozitifliği, Anemi
 - Ailede kolorektal kanser, İBH öyküsü

Tedavi

- ✓ **Yüksek lifli diyet** önerilir
 - Fermante edilebilen oligo-, di, mono-sakkaridler (**FODMAP**) **diyetten uzaklaştırılmalıdır**.
- ✓ Semptomatik tedaviler hastanın baskın yakınmasına göre seçilir:
 - **Karın ağrısı:** Antispazmodikler, TCA veya SSRI
 - **İshal:** Loperamid, kolestiramin, 5-HT₃ antagonist vb
 - **Kabızlık:** Polietilen glikol, lubiproston (Cl kanal aktivatörü), linaklotid (guanilat siklaz C agonisti) vb

İshal

Patofizyoloji



Mekanizmalarına göre bazı ishal etkenleri

Ozmotik diyare	Karbonhidrat malabsorbsiyonları, laktuloz vb osmotik laksatifler, Çölyak hastalığı, kronik pankreatit vb
Sekretuar diyare	Kolera, safra asit malabsorbsiyonu, villöz adenom vb
Motilite bozukluğu	İrritable bağırsak sendromu, prokinetik ilaçlar, hipertiroidi vb
İnflamatuvar diyare	İnflamatuvar bağırsak hastalıkları, invaziv enfeksiyöz kolitler, maligniteler vb

Ozmotik diyare (OD) ve sekretuar diyarenin (SD) ayrımı:

- ✓ **Gaita volümü** (OD hafif artmış, SD belirgin artmış)
- ✓ **Açlık testi** (OD azalır, SD devam eder)
- ✓ **Fekal ozmotik gap** (OD'de > 100, SD'de < 100)

Tutulmuş yerine göre ishallerin sınıflaması

İnce bağırsak tipi diyare	Kolon tipi diyare
• Dışkı miktarı fazla • Defekasyon sayısı az • Diyare ağrısız ve kansız • Hasta WC'den rahatlayıp çıkar	• Dışkı miktarı az • Defekasyon sayısı fazla • Diyare ağrılı / kanlı • Hasta WC'den rahatlayıp çıkamaz (tenezm)

Süreye göre ishallerin sınıflandırılması

- ✓ < 2 hafta süren diyare: **Akut**
- ✓ 2-4 hafta süren diyare: **Persistan**
- ✓ > 4 hafta süren diyare: **Kronik**

Akut Diyare

Genel bilgiler

- ✓ En sık nedeni **enfeksiyonlardır** ve enfeksiyöz akut diyarelerin en sık nedeni **virüslerdir**.
- Erişkinlerde en sık akut viral gastroenterit etkeni **Norwalk virüs / Norovirüs'tür**.
- ✓ Enfeksiyon dışı akut diyarelerin en sık nedeni **ilaçlardır** (özellikle antibiyotikler). Diğer bir durum da besin zehirlenmeleridir.
- ✓ **Klinik sınıflama**
 - **Basit sulu diyare:** Norwalk ve diğer virüsler, ETEC (enterotoksijenik E. coli) vb
 - **Kanlı diyare (dizanteri):** Shigella, EIEC (enteroinvazif E. Coli), EHEC (enterohemorajik E. Coli), E. histolytica vb
 - **Kolera ve benzeri diyare:** V. cholerae, ETEC (enterotoksijenik E. coli) vb
 - **Persistan diyare (> 15 gün):** Giardia, EPEC (enteropatojenik E. Coli) vb

Klinik ve Tanı

- ✓ Akut diyareli bir hastada besin intoksikasyonu ve ilaç ekarte edilmiş, enfeksiyöz bir diyare düşünülüyorsa ilk olarak **gaita mikroskopisi** yapılmalıdır.

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.

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 en olasıdır?**

- A) Alfa-1 antitripsin klirens ölçümü
- B) Fekal kalprotektin ölçümü
- C) Kapsül endoskopi
- D) Lenfanjiyografi
- E) Gaitada parazit incelemesi

Doğru Cevap:A

SpeeTUS Notu

SpeeTUS Notu

İLGİLİ NOTLAR

Schilling testi

- ✓ Vitamin B12 eksikliğinin **etiolojisi** için yapılır
- ✓ İlk aşamada ağızdan **radyoaktif işaretli siyanokobalamin** verilir ve 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 **pernisyöz anemidir**.
 - Pankreatik ekstre verilince test düzeliyorsa **kronik pankreatit** düşünülür.

Klinik Bilimler 110. soru
Dahiliye Speetus Notu 1. Fasikül
Sayfa 175

Fekal alfa-1 antitripsin klirensi

- ✓ **Protein kaybettiren enteropatilerde**, fekal alfa-1 antitripsin klirensi **artmıştır**.

H₂ solunum testi

- ✓ **Karbonhidrat emilim bozukluğu** (özellikle laktoz intoleransı) değerlendirilir.
- ✓ **Laktaz enzimi eksikliği**nde laktoz kolona geçer ve burada fermente olarak **fazla miktarda hidrojen** ağıza çıkar.
- ✓ **Solunum havasındaki** bu hidrojen fazlalığı laktoz intoleransını gösterir.

İnce bağırsak biyopsisi

- ✓ Malabsorbsiyonlarda hastalığın **tutulum yaygınlığı** ve **biyopsinin tanı koyduruculuğu** ile ilgili 4 durum:
 - Diffüz tutulum, spesifik histoloji (biyopsi daima tanısız) → **Abetalipoproteinemi, Agamaglobulinemi, Whipple hastalığı**
 - Segmenter tutulum, spesifik histoloji (biyopsi sadece tutulan yerden alınırsa tanısız) → Crohn hastalığı, lenfoma, eozinofilik gastroenterit, amiloidoz vb
 - Diffüz tutulum, non-spesifik histoloji → Çölyak hastalığı, tropikal sprue, enfeksiyöz enteritler vb
 - Biyopsi **normal** → Karaciğer hastalığı, pankreas yetmezliği, disakkaridaz eksikliği vb

Çölyak Hastalığı (Gluten Sensitif Enteropati)

Genel bilgiler

- ✓ Glutenin, gliadin metabolitine karşı bağırsaklarda gelişen lenfositik inflamasyon ve mukoza hasarı ile karakterizedir.
- ✓ Ağırıklı olarak **proksimal ince bağırsak** etkilenir.
- ✓ **HLA-DQ2** veya **HLA-DQ8** taşıyıcılarında risk yüksektir.
- ✓ İlişkili olduğu diğer durumlar; tip 1 diyabet, IgA eksikliği, Down sendromu, Turner sendromu vb

Klinik bulgular

- ✓ Bol köpüklü, yağlı, kokulu diyare
- ✓ Demir eksikliği, folat eksikliği
- ✓ İntestinal **T hücreli**, İntestinal adenokanser
- ✓ Dermatitis herpetiformis
- ✓ Nöropsikiyatrik bulgular
- ✓ Hiposplenizm

Serolojik testler

- ✓ **Anti-gliadin** (sensitivite ve spesifitesi düşük)
- ✓ **Anti-endomisyum** ve **anti-doku transglutaminaz**
 - Oldukça sensitif ve spesifiktirler.
 - Tedavi ile negatifleşirler (aktivite takibi)

- ✓ **HLA-DQ2** ve/ya **HLA-DQ8**; pozitifliği değil, **negatifliği anlamlıdır** (Sağlıklı insanlarda da pozitif olabilir, ama ikisi de negatif olan bir hastada Çölyak tanısı dışlanabilir).

Çölyak hastalığı tipleri

Çölyak Hastalığı tipleri	Semptom	Histoloji	Seroloji ve HLA
Klasik	Var, tipik	Pozitif	Pozitif
Atipik	Var, atipik	Pozitif	Pozitif
Sessiz	Yok	Pozitif	Pozitif
Latent	Yok	Negatif	Pozitif

İnce bağırsak biyopsi bulguları

- ✓ İntraepitelyal lenfosit artışı
- ✓ Villöz atrofi, mukozal küntleşme
- ✓ Kript hiperplazisi

Biyopsi; patolojiyi kesin olarak gösterir, ancak bunun gluten-sensitif enteropati ile ilişkisini göstermez. Çünkü bu bulgular birçok malabsorbsiyon tablosunda da izlenebilir.

Tanı

- ✓ Klinik bulgular, seroloji ve patoloji kombine edilerek konulur.
- ✓ Tedavi (glutensiz diyet) ile histolojik düzelme olması **kesin tanıyı** koydurur.

Tedavi

- ✓ Tüm gluten içeren tahıl ürünleri diyetten çıkarılır. **Mısır** ve **pirinçte** gluten yoktur.
- ✓ Diyetle cevap vermeyen vakalarda **steroid** kullanılır.
- ✓ Peptidaz, gluten peptidlerini midede inaktive etmek için verilebilir.
- ✓ **Tedaviye cevap vermeyen gluten enteropati nedenleri**
 - **Diyete uyumsuzluk** (en sık ve ilk düşünülecek neden)
 - Eşlik eden diğer hastalıklar (Laktaz eksikliği vb)
 - Komplikasyon gelişimi (Lenfoma)

Diğer Malabsorbsiyon Sendromları

Tropikal sprue

- Tropikal bölgede sık görülen malabsorbsiyon tablosu
- Biyopsi bulguları **Çölyak hastalığına benzer**
 - Glutensiz diyetle cevap vermez
 - Tetrasikline cevap verir (etiyolojide enfeksiyon?)

Abetalipoproteinemi

- Malabsorbsiyon
- Enterositlerde **lipid vaküolleri**
 - Enterositlerde şilomikron yapılamaz
- Periferik yaymada **akantositoz**

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 en olasıdır?**

- A) Alfa-1 antitripsin klirens ölçümü
- B) Fekal kalprotektin ölçümü
- C) Kapsül endoskopi
- D) Lenfanjiyografi
- E) Gaitada parazit incelemesi

Doğru Cevap:A

Whipple hastalığı

TİPİK VAKA

- Malabsorbsiyon
- Eklem tutulumu
- Kardiyak ve nörolojik bozukluk
- Periferik lenfadenopati
- İB biyopsisinde lamina propiada PAS (+) makrofaj infiltrasyonu
- Etken: T. whipplei

Aşırı bakteri çoğalması

- ✓ Normalde **distal İB ve kolonda** yerleşen intestinal bakterilerin, **proksimal İB**'da yoğunlaşmasıdır.
- ✓ **Etiyoloji:**
 - Kör loop sendromu, motilitede azalma, fistül vb
 - Hipoasidite, hipogammaglobülinemi vb
- ✓ Bakteriler safra asitlerini dekonjuge ederek yağ emilimini bozarlar; **malabsorbsiyon** ve **steatoreye** yol açarlar.
- ✓ Birçok vitamin ve mineral eksikliği gelişir, ancak **folat eksikliği beklenmez** (bakteriler tarafından sentezlenir.)
- ✓ Tanıda **altın standart**, jejunal aspirat materyali kültürüdür.
- ✓ Tedavide **rifaksimim (ilk tercih)**, metronidazol vb verilir.

Laktoz intoleransı (laktaz/disakkaridaz eksikliği)

TİPİK VAKA

- Süt ve süt ürünleri tüketimi ile karın ağrısı, gaz ve ishal
- Osmotik ishal bulguları
- H₂ solunum testi (+)

Lenfanjiyektazi

VAKA

- Protein kaybı, hipoproteinemi, ödem
- Protein kaybettiren enteropati
- Hipokolesterolemi

Klinik Bilimler 110. soru
Dahiliye Speetüs Notu 1. Fasikül
Sayfa 176

Protein kaybettiren enteropatiler

- ✓ Protein kaybettiren enteropatinin, hipoalbuminemi yapan diğer nedenlerden (siroz, nefrotik sendrom vb) ayrımı: **Hipoalbuminemi + Hipoglobülinemi** birliktedir.
- ✓ **Patofizyolojisine** göre 3 alt tipe ayrılır:
 - **Mukozal erozyon:** Ülseratif kolit vb
 - **Mukozal geçirgenlik artışı:** Menetrier hastalığı vb
 - **Lenfatik bozukluk:** Lenfanjiyektazi vb
- ✓ Tanı için gaitada **alfa-1 antitripsin klirensi** bakılır.

İnflamatuvar Bağırsak Hastalıkları (İBH)

Genel bilgiler

	Ülseratif kolit (ÜK)	Crohn hastalığı (CH)
Sigara	Riski azaltır	Riski artırır
Tutulum yaygınlığı	Sadece kolon (terminal ileum → backwash ileitis)	Tüm GİS
Tutulum derinliği	Sadece mukoza/submukoza	Transmural
Tutulum devamlılığı	Atlamasız (arada sağlam mukoza yok)	Atlamalı (arada sağlam mukoza var)
Mikroskopik bulgu	Kript absesi	Non kazefiye granülom
Makroskopik bulgu	Psödopolip	Aftöz ülser, kaldırım taşı görüntüsü
En sık tutulum	Rektum	Terminal ileum
En sık klinik	Kanlı ishal	Karın ağrısı ve ishal
Diğerine göre sık görülen GİS bulguları	Toksik megakolon	Perianal tutulum, Fistül, Striktür, Malabsorbsiyon
Otoantikor	p-ANCA	ASCA
Radyolojik bulgu	Kurşun boru manzarası (hastrasyon kaybı, kolon kısalması)	Segmenter tutulum (Sosis bulgusu), Fistül, Striktür, Daralma (ip belirtisi)
Elementer diyet ve antibiyotik	Tedavide yeri yok	Tedavide yeri var
Cerrahi tedavi	Küratif	Küratif değil

Sadece CH'de olan ekstraintestinal tablolar (ÜK'de Ø)

- ✓ Vitamin eksiklikleri, osteomalazi
- ✓ Safra taşı (kolesterol taşı)
- ✓ Üriner sistemde kalsiyum-oksalat taşları

ÜK'de sık olan ekstraintestinal tablolar (CH'de nadir)

- ✓ Primer sklerozan kolanjit
- ✓ Piyoderma gangrenozum

İBH; ayırıcı tanısı, hastalık aktivitesi ve tedavi izleminde kullanılan gaita belirteci → **Kalprotektin**

Ülseratif Kolit

İBH aktivitesinden bağımsız ekstraintestinal bulgular

- ✓ Primer sklerozan kolanjit
- ✓ Üveit
- ✓ Sakroileit
- ✓ Ankilozan spondilit
- ✓ Piyoderma gangrenozum

Toksik megakolon

TİPİK VAKA

- ÜK olan hasta
- Genel durum bozukluğu ve karın ağrısı
- Karında distansiyon
- Direkt grafi → Transvers kolonda genişleme (> 6 cm)

Fulminan kolit

TİPİK VAKA

- ÜK olan hasta
- Genel durum bozukluğu ve karın ağrısı
- Ateş, taşikardi, lökositoz

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 en olası tanıyı desteklemek için aşağıdakilerden hangisinin yapılması en uygundur?

- 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

SpeeTUS Notu

SpeeTUS Notu

MEN 4

- ✓ İlişkili genetik mutasyon: **CDKN1B**
- ✓ Tümörleri
 - Paratiroid adenomu
 - Pitüiter adenom
 - Reprodüktif organ tümörleri

FLASH BACK

- | | CDKN1B |
|--------|--------|
| ✓ MEN4 | |
-
- | | CDKN2A |
|--------------------|--------|
| ✓ Pankreas kanseri | |
| ✓ Malign melanom | |

MEN 5

- ✓ İlişkili genetik mutasyon: **MAX**
- ✓ Tümörleri

Klinik Bilimler 111. soru
Dahiliye Speetus Notu 1. Fasikül
Sayfa 134

Poliglandüler Otoimmün Sendromlar (PGO)

PGO tip 1 (APECED)	PGO tip 2
Çocuk AIRE mutasyonu K=E	Erişkin HLA DR3-DR4 K>E
Çoklu otoimmün patolojiler bir aradadır (ortak bulgular)	
*Addison hastalığı *Tip1 DM *Otoimmün tiroidit *Hipogonadizm *Vitiligo *Pernisiyöz anemi	
APECED: Autoimmune Polyendocrinopathy - Candidiasis - Ectodermal Dystrophy	

Sadece PGO tip 1'deki bulgular

- Mukokutanöz kandidiyazis
- Hipoparatiroidizm
- Dişte enamel hipoplazisi (ektodermal displazi)

Hiperlipidemiler

Primer hiperlipidemiler

Hipertrigliseridemiler

- ✓ **Biriken lipid:** Şilomikron, VLDL
- ✓ **Klinik tablo:**
 - **Erüptif ksantom**
 - Hepatosplenomegali
 - Pankreatit
- ✓ **Önemli hastalıklar:**
 - Lipoprotein lipaz (LPL) eksikliği
 - Familyal ApoC-II eksikliği



Hiperkolestrolemiler

- ✓ **Biriken lipid** LDL
- ✓ **Klinik tablo:**
 - **Tendon ksantomları**
 - Erken yaşta koroner kalp hastalığı
- ✓ **Önemli hastalıklar:**
 - Familyal hiperkolesterolemi (LDL reseptör eksikliği)
 - Familyal ApoB-100 eksikliği



Sekonder hiperlipidemiler

LDL yüksekliği nedenleri	HDL yüksekliği nedenleri
• Hipotiroidi • Nefrotik sendrom • Kolestaz	• Alkol • Egzersiz • Östrojen

Hiperlipidemi tedavisinde kullanılan ilaçlar

Yüksek LDL tedavisi	Homozigot familial hiperkolesterolemi	Yüksek trigliserid tedavisi
• Statinler • Ezetimib • Safra asidi bağlayan reçineler • PCSK9 inhibitörleri	• Lomitapid • Mipomersen • Evinacumab	• Fibratlar • Omega-3 yağ asitleri

Yüksek LDL tedavisi

Statinler (Atorvastatin, Rosuvastatin vb)

- ✓ **Mekanizma:** HMG CoA redüktazı inhibe ederler
- ✓ **Yan etkileri**
 - Miyalji, miyopati
 - Transaminaz yüksekliği
 - Diyabet riski

Ezetimib

- ✓ **Mekanizma:** Kolesterol emilimini inhibe eder

Safra asidi bağlayan reçineler (Kolestiramin vb)

- ✓ **Mekanizma:** Safra asit atılımını artırır
- ✓ **Yan etki:** Trigliserid artışı

PCSK9 inhibitörleri (Evolocumab, Alirocumab)

- ✓ **Mekanizma:** LDL reseptör yıkımını azaltır

Homozigot familial hiperkolesterolemi tedavisi

Lomitapid

- ✓ **Mekanizma:** Mikrozomal trigliserid transfer protein inhibitörüdür
- ✓ **Yan etki:** KC'de yağlanma artışı

Mipomersen

- ✓ **Mekanizma:** APO-B inhibitörüdür
- ✓ **Yan etki:** KC'de yağlanma artışı

Evinacumab

- ✓ **Mekanizma:** ANGPTL3 inhibitörüdür

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 en olası tanıyı desteklemek için aşağıdakilerden hangisinin yapılması en uygundur?

- A) Tiroid peroksidaz antikorı bakılması
- B) 21-hidroksilaz antikorı bakılması
- C) FOXP3 mutasyonu bakılması
- D) CTLA-4 inhibitörü kullanımının sorgulanması
- E) AIRE gen mutasyonu bakılması

Doğru Cevap:E

Klinik Parametre	Uyumsuz ADH	Serebral Tuz Kaybı
Serum sodyumu	Düşük	Düşük
İdrar miktarı	Normal veya düşük	Yüksek
İdrar sodyumu	Yüksek	Çok yüksek
İntravasküler volüm	Övolemi	Dehidrate
Serum ürik asit	Düşük	Normal/Yüksek

TIROİD BEZİ HASTALIKLARI

- **Tiroksin (T4)**, plasentadan geçerek bebeği korur. Bu nedenle konjenital hipotiroidili bebekler doğumda **asemptomatiktir**.
- Önlenebilir zeka geriliğinin **en sık** nedenidir.
- **Tiroksin bağlayıcı globin defektleri** herhangi bir klinik hastalığa neden **olmaz (TT4 düşük/yüksek ama sT4 NORMAL!)**.

KONJENİTAL HİPOTİROİDİ

- **Primer Hipotiroidi:**
 - ✓ **Tiroid disgenezisi (EN SIK) (Guatr yok):** Agenezi (tiroglobulin çok düşük), Hipoplazi, **Ektopi (EN SIK)**
 - ✓ **Tiroid dishormonogenezisi (GUATR +):** En sık nedeni; tiroid peroksidaz defekti
 - ✓ **İyot eksikliği**
 - ✓ Maternal antikor veya ilaç kullanımı (Antitiroid ilaçlar (propiltiourasil ve metimazol)).
- **Santral Hipotiroidi (Guatr yok):** Hipotalamo-hipofizer anomali ve TRH/TSH eksiklikleri (Topuk kanında TSH düzeyi bakılarak tarama yapıldığı için **santral hipotiroidiler saptanamaz**)

Konjenital Hipotiroidinin Klinik Bulguları:

- Doğum boy ve kiloları normal, **İUBG beklenmez**.
- Fontaneller geniştir, **geç** kapanır (**arka fontanel genişliği en erken** bulgu).



Kimde konjenital hipotiroidi düşünümeli?

- ✓ **Uzamış sarılık**, hipotermi,
- ✓ **Kabızlık**, hipotoni, karında distansiyonu olan,
- ✓ **Çok uyuyan, az ağlayan bebek**
- ✓ **Guatr** da varsa → dishormonogenezis düşün

- **İlerleyen dönemde;** Kasta psödohipertrofi, miksödem, umbilikal herni, kuru-soluk-soğuk-kaba cilt, büyüme geriliği
- İlk aylarda **en fazla** zarar gören **santral sinir sistemidir (Zeka geriliği!!)**

Konjenital Hipotiroidi Tanısı:

- Primer hipotiroidi; **TSH yüksek**, sT4 düşük
- Santral hipotiroidi; **TSH N/düşük**, sT4 düşük
- Sintigrafi veya ultrasonografi ile bez görüntülenmeli
- Epifiz ossifikasyonu gecikir, **kemik yaşı geri** kalır (yenidoğan döneminde diz grafisi ile).
- **Hiperlipidemi** ve **Hiperprolaktinemi**, makrositik anemi
- Yenidoğanda topuktan TSH taraması 3-5. Günler arasında yapılır.

- **Çocukluk çağında hiperlipideminin önemli sekonder nedenleri;** Hipotiroidi, nefrotik sendrom, kolestaz, anoreksia nervosa, obezite, tip II diyabet, böbrek yetmezliği, Cushing sendromu, metabolik hastalıklar (von Gierke hastalığı, Tay-Sachs, Niemann-Pick hastalığı).

Tedavi:

- **Sodyum- L- tiroksin**, 10-15 mikrogram/kg/gün

Pendred Sendromu:

- Sensörinöral **işitme kaybı + guatr** ile karakterize iyodun organifikasyon defekti

EDİNSEL HİPOTİROİDİLER

Çocukluk Çağında Edinsel Hipotiroidi Nedenleri:

- **Otoimmün: Hashimoto tiroiditi (EN SIK)**, Otoimmün poliglandüler sendrom
- İyatrojenik
- **Sistemik hastalıklar (Sistinozis, Histiositoz)**
- Karaciğerin dev hemanjiyomları
- Santral hipotiroidi

Hashimoto Tiroiditi (Kronik Lenfositik Tiroidit):

- Çocukluk ve adolesan yaş grubunda **en sık** edinsel **guatr** (iyot eksikliği olmayan bölgelerde) ve **hipotiroidi** nedenidir.
- Tiroid bezinde **lenfosit infiltrasyonu** vardır.
- Bazı **kromozom anomalileri** (Turner sendromu, Klinefelter sendromu, Down sendromu), bazı **intrauterin enfeksiyonlar** (konjenital rubella, toksoplazmoz), ve **diğer endokrin/otoimmün** hastalıklar eşlik edebilir.

Klinik:

- **Adölesan kız hasta (en sık);**
 - Guatr (ağsız)**
 - Büyüme geriliği**
- Nadiren başlangıç geçici **hipertiroidi** ile olabilir (**hasitoksikoz**).

Tanı:

- **Anti-tiroid peroksidaz (anti-TPO) (EN SIK)** ve anti-

Klinik Bilimler 111. soru
Pediatri Speetüs Notu 1. Fasikül
Sayfa 139

Otoimmün poliglandüler sendromlar (OPS)	
Tip I (HAM)	Tip II
AIRE gen mutasyonu (OR)	Poligenik
H ipoparatiroidi A drenal yetmezlik M ukokutanöz kandidiyazis (en erken)	Adrenal yetmezlik Otoimmün tiroidit Tip 1 diyabet
Diğer otoimmün durumlar Ektodermal distrofi	Diğer otoimmün durumlar

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 en olası tanıyı desteklemek için aşağıdakilerden hangisinin yapılması en uygundur?

- A) Tiroid peroksidaz antikorı bakılması
- B) 21-hidroksilaz antikorı bakılması
- C) FOXP3 mutasyonu bakılması
- D) CTLA-4 inhibitörü kullanımının sorgulanması
- E) AIRE gen mutasyonu bakılması

Doğru Cevap:E

- ✓ Lipodistrofi
- ✓ Membranoproliferatif glomerulonefrit

- **Geç kompleman (C5, C6, C7, C8, C9) eksikliklerinde:**
 - ✓ N.meningitidis'e bağlı tekrarlayan **meningokok** menenjit

Kompleman defektleriyle ilişkili diğer hastalıklar:

- Hereditör anjiyoödem
- Paroksizmal nokturnal hemoglobinüri
- Ailesel Akdeniz ateşi (FMF)
- Atipik hemolitik üremik sendrom

X'e bağlı geçen immün yetmezlikler:

- Kronik granülomatöz hastalık
- Properdin eksikliği
- Bruton hastalığı
- Hiper IgM tip 1
- Wiscott-Aldrich
- Duncan sendromu (X'e bağlı lenfoproliferatif hastalık)
- Gamma c eksikliği (SCID alt tipi)

FLASH BACK

Tonsil hipoplazisi görülen immün yetmezlikler:

- Bruton
- Hiper IgM tip 1
- SCID

FLASH BACK

SCID olmasına rağmen tonsillerin hiperplazik olduğu, LAP ve HSM görülebilen durumlar:

- Omenn sendromu
- GVHD (SCID hastasına kan ürünü ışınlanmadan verilirse gelişecek komplikasyon)

DOĞAL İMMÜNİTE DEFEKTLERİ

OTOZOMAL DOMİNANT HİPER IgE SENDROMU (Job sendromu)

- **STAT3** gen defekti vardır.
- **T helper 17** sayıları azalmıştır ayrıca **Stafilokok opsonizasyonu** bozuktur.
- **Tekrarlayan stafilokok enfeksiyonları** ve ona bağlı abse ve pnömotoseller sıklıdır.
- **Candida ve aspergillus gibi mantarlarla sistemik enfeksiyonlar** (Pnömoni vb.) görülür.
- **Kemik bulguları eşlik eder:**
 - ✓ Ufak travmalarda kemik kırıkları
 - ✓ Osteopeni
 - ✓ Süt dişlerinin dökülmesinde ve kalıcı dişlerin çıkmasında gecikme
 - ✓ Kaba yüz
- **Ciddi dermatozlar** sıklıdır.
- **IgE ve IgD yüksek**, diğerleri normaldir. Sıklıkla **eozinofili** de eşlik eder.
- IgE yüksekliği ve eozinofiliye rağmen **alerjik hastalıklar görülmez.**

OTOZOMAL RESESİF HİPER IgE SENDROMU

- **DOCK8** gen defekti vardır.
- **Cildin virüs enfeksiyonları** (HPV, HSV, VZV, molluscum) sıklıdır.
- **Nörolojik problemler** eşlik eder.
- **IgE yüksek** ama **dominant formdan farklı olarak diğer Ig'ler genelde düşüktür** ve **alerjik hastalıklar sık** eşlik eder.

İNTERFERON-γ RESEPTÖR 1-2 ve IL-12 RESEPTÖR β1 MUTASYONLARI

Klinik Bilimler 111. soru
Pediatri Speetüs Notu 1. Fasikül
Sayfa 134

İMMÜN DİSREGÜLASYON HASTALIKLARI

- İmmün sistemi regüle eden **T regülatuar hücrelerde** defekt vardır.
- **İmmün yetmezlik** bulguları ve **otoimmün** hastalıklar genelde aynı anda görülür.

OTOİMMÜN LENFOPROLİFERATİF SENDROM

- **Fas, FasL** veya **kaspaz 10** genlerinde mutasyonlar
- **Apoptoz defektidir.**
- **Double negatif T (CD4- CD8-) lenfositlerin sayısı artmıştır.**
- **Tekrarlayan enfeksiyonlara** ek olarak **SLE** gibi otoimmün hastalıklar görülür.
- **HSM** ve **LAP** sıklıkla eşlik eder.

APECED (Otoimmün poliendokrinopati-kandidiazis-ektodermal displazi) sendromu:

- **AIRE** gen defekti vardır.
- **Klasik bulgular:**
 - ✓ **Kronik mukokutanöz kandidiyazis**
 - ✓ **Adrenal yetmezlik**
 - ✓ **Hipoparatiroidi**
 - ✓ **Otoimmün hastalıklar:** IDDM, tiroidit, over yetmezliği, hepatit, hipergonadotropik hipogonadizm

IPEX sendromu:

- **FOXP3** gen mutasyonu vardır.
- **İmmün disregülasyon** hastalığıdır.
- **Poliendokrinopati** görülür.
- Dirençli **Enteropati** ve **Egzama** vardır.
- **X'e bağlı** geçer (Erkeklerde sıklıdır.)

Diğer immün disregülasyon hastalıkları:

- CD25 eksikliği
- STAT5b eksikliği
- LRBA eksikliği
- CTLA-4 eksikliği

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

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 en olası tanıyı desteklemek için aşağıdakilerden hangisinin yapılması en uygundur?

- 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

FLASH
BACK

TTF-1 (+) Kanserler

- ✓ Akciğer adenokanseri
- ✓ Akciğer küçük hücreli kanseri
- ✓ Tiroid papiller kanser
- ✓ Tiroid foliküler kanser
- ✓ Tiroid medüller kanser

PARATİROİD BEZİ

HİPERPARATİROİDİZM

Primer Hiperparatiroidizm

- Primer hiperparatiroidizm kadınlarda ve erişkinlerde daha sıktır ve **en sık sebebi adenomdur**.
- Asemptomatik hiperkalseminin **en sık** nedenidir.
- Semptomatik hiperkalseminin **en sık** nedeni **paratiroid maligniteleridir**.

Sekonder Hiperparatiroidizm

- En sık nedeni **böbrek yetmezliğidir**.
- Paratiroid bezleri hiperplaziktir.

Tersiyer Hiperparatiroidizm

- Sekonder hiperparatiroidide oluşan tablonun otonomi kazanmasıdır.

- ✓ Paratiroid hiperplazisinde 4 gland büyümüştür.
- ✓ Paratiroid adenomunda tek gland büyür, diğerleri normaldir. Çevrede komprese paratiroid dokusu vardır.
- ✓ Paratiroid kanserinde kriter invazyon veya metastazdır.
- ✓ Normal paratiroid yağ dokusu içerir. Adenom, hiperplazi veya kanserde yağ dokusu azalmıştır.

HİPOPARATİROİDİZM

- En sık sebebi **tiroidlerin cerrahi olarak çıkarılmasıdır**.
- Konjenital tipleri **DiGeorge** sendromu ile birlikte görülür.
- Majör klinik bulgular **hipokalsemi** nedeniyle olur.

MULTİPL ENDOKRİN NEOPLAZİ SENDROMLARI

MEN sendromları

	MEN I (Wermer)	MEN IIA (Sipple)	MEN IIB
Hipofiz	Adenom		
Paratiroid	Hiperplazi, Adenom	Hiperplazi	
Pankreas	Karsinom		
	Hiperplazi, Adenom		
Adrenal	Adenom	Feokromositoma	Feokromositoma
Tiroid	Adenom	Medüller karsinom (%100) C hücre hiperplazisi	Medüller karsinom C hücre hiperplazisi
	Lipom, karsinoid tümör sıklığı artar		Mukokutanöz ganglionöromlar Marfanoid görünüm
Gen lokusu	MEN-Menin	RET	RET

- **OD** geçen, daha erken yaşlarda, **multipl ve agresif tümörlere** neden olan sendromlardır.
- MEN I'de en sık **paratiroid adenomu** görülür.
- MEN I'de **pankreas** en sık **gastrinoma** sonra insülinoma çıkar.
- MEN I'de **gastrinoma** en sık duodenumda ortaya çıkar. Sporadikler de en sık duodenumda.
- MEN I'de **pitüiter bezde** en sık **prolaktinoma** görülür.
- MEN I'de pankreasta **karsinom görülme sıklığı** daha yüksektir.
- MEN IIA'da en sık **tiroid medüller kanseri** görülür.
- MEN IIB'de **feokromositoma** görülme olasılığı MEN IIA'dakinden daha yüksektir.
- **MEN-IV:** MEN-I kliniği ve germline CDKN1B mutasyonu izlenir. Bunun sonucunda ise hücre siklusunda görevli p27 seviyeleri azalır.

Klinik Bilimler 111. soru
Patoloji Speetüs Notu 1. Fasikül
Sayfa 080

- **Tip I: AIRE** gen defekti vardır.
 - Otoimmün adrenalit
 - Otoimmün **hipoparatiroidizm**
 - **Kandidiyazis**
 - **Ektodermal distrofi** (kronik mukokutanöz kandidiyazis deri, diş, tırnak anomalileri)
 - İdiopatik hipogonadizm

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 en olası tanı aşağıdakilerden hangisidir?**

- A) Pitüiter apopleksi
- B) Empty sella sendromu
- C) Kraniyofarenjiyom
- D) İmmunoglobulin-G4 ilişkili hipofizit
- E) Rathke kleft kisti

Doğru Cevap:D

SpeeTUS Notu

SpeeTUS Notu

Septik Artrit

Etkenler

- ✓ En sık → **S. Aureus**
- ✓ Cinsel aktif genç popülasyon → **Gonokok**
- ✓ Artroskopik işlem/protez eklem cerrahisi → **S. epidermidis**
- ✓ Ayakkabıya keskin bir cisim batması → **P. Aeruginosa**

Yayılım

- ✓ Bakteriler en sık, uzak bir enfeksiyondan **hematojen yolla** eklemle ulaşır (örnek; ayakta ülsere akıntılı lezyon sonrası diz eklemine gelişen septik artrit)

Klinik ve laboratuvar bulguları

- ✓ En sık **akut monoartrit** şeklindedir.
- ✓ En sık **diz eklemi** tutulur.
- ✓ Eklem **şiş, kızamık ve ağrılıdır**
- ✓ Eklemde **hareket kısıtlıdır**.
- ✓ Laboratuvar; **lökositoz**, periferik yaymada sola kayma, **yoğun akut faz yanıtı** görülür.
- ✓ Kesin tanı **sinoviyal sıvı incelemesi** ile konulur:
 - Beyaz küre sayısı > 50.000/mm³
 - > % 80-90 polimorfonükleer lökosit
 - Glikoz düzeyi çok düşük

Dissemine gonokoksik enfeksiyonun özel bulguları

- Migratuar poliartralji
- Döküntü (hemorajik püstül)

Tedavi

- ✓ Tanı konulur konulmaz **drenaj** yapılmalı
- ✓ **Kültür** alınmalı
- ✓ Derhal **ampirik antibiyotik** verilir (kültür sonucu beklenmez)

Ailevi Akdeniz Ateşi (FMF)

- Çocuk / genç erişkin hasta (< 20 yaş)
- Aile öyküsü (OR kalıtım)
- Kendi kendini sınırlayan **(1-3 gün)**, düzensiz aralıklı ataklar:
 - **Ateş + Serozit** (peritonit, plörit, perikardit)
 - **Ateş + Sinovit**
- Erizipel benzeri eritem (patognomonik)
- Kolşisin tedavisine iyi yanıt
- Uzun vadede AA tip amiloidoz

Patogenez

- ✓ **MEFV (MEditerranean FeVer)** geni, **pyrin** (marenostrin)'i üretir. Pyrin; **IL-1** oluşumunu önler (antiinflamatuvar).
- ✓ MEFV gen mutasyonu ile **pyrin miktarı azalır**, inflamasyon baskılanamaz ve **FMF atakları** ortaya çıkar.
 - En sık görülen mutasyon **M694V**'dir

Amiloidoz

- ✓ FMF'te atak dönemi haricinde de **serum amiloid A** yüksektir. Bu nedenle **amiloidoz (AA tip)** riski yüksektir.
- ✓ Klinikte **renal amiloidoz** baskındır. Tedavi edilmez ise **son dönem böbrek yetmezliği** gelişebilir.

Tanı

- ✓ Öykü ve klinik bulgularla konulur
- ✓ MEFV gen analizi, klinik şüphenin yüksek olduğu ancak arada kalınan olgularda istenir (**rutin değil, şart değil**)

Tedavi

- ✓ **Kolşisin**
 - İlk tercih tedavidir
 - Mikrotübül inhibitörüdür, lökosit fonksiyonlarını bozar.
 - Atakları önler, amiloidoz gelişme riskini azaltır
 - En sık yan etkisi GİS intoleransı ve ishaldir
- ✓ **Anti IL1 ajanlar (anakinra, kanakinumab, rilanoccept)**
 - Kolşisine cevapsız vakalarda kullanılır

Erişkin Başlangıçlı Still Hastalığı

- Günde 1-2 defa (intermittan) ve $\geq 39^{\circ}\text{C}$ ateş
- Ateşe eşlik eden **somon renkli makülopapüller döküntü**
- Eklem tutulumu
- Lenfadenopati, hepatosplenomegali

Klinik Bilimler 112. soru
Dahiliye Speetus Notu 1. Fasikül
Sayfa 150

IgG4 ilişkili Hastalık

Genel bilgiler

- ✓ Çeşitli organ ve dokularda, **kitlemsi** lezyonlar oluşturmaya eğilimli **fibroinflamatuvar** bir hastalıktır.
- ✓ Hemen her organ sistemini tutabilir.

BEBEK'ler tutulmaz:

- Beyin parankimi**
- Barsak mukozası**
- Eklem**
- Kemik iliği**

İLGİLİ NOTLAR

IgG4 ilişkili hastalığın; belirttiğimiz 4 organ hariç neredeyse tüm organları tutabileceği (multisistemik tutulum), fibrozisle seyretmesi (retroperitoneal fibrozis, sert tiroid bezi [Riedel tiroiditi]) 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 en olası tanı aşağıdakilerden hangisidir?**

- A) Pitüiter apopleksi
- B) Empty sella sendromu
- C) Kraniyofarenjiyom
- D) İmmunoglobulin-G4 ilişkili hipofizit
- E) Rathke kleft kisti

Doğru Cevap:D

Patoloji

- ✓ IgG4 (+) plazma hücresi içeren lenfoplazmositik infiltrasyon
- ✓ "Storiform" adı verilen (sepet örgüsü benzeri) karakteristik fibrozis
- ✓ Tutulan bezin (lakrimal, tükürük ve pankreas) kanallarının etrafını çevrelemeye meyilli inflamasyon

Bazı önemli klinik tutulumlar

- ✓ Orbita → Orbital psödötümör
- ✓ Tükürük bezi → Submandibular/parotis büyüme
- ✓ Tiroid bezi → Riedel tiroidit
- ✓ Retroperiton → Retroperitoneal fibrozis
- ✓ Pankreas → Tip 1 otoimmün pankreatit (pankreas başında kitle)

Klinik Bilimler 112. soru
Dahiliye Speetüs Notu 1. Fasikül
Sayfa 151

- Granülatöz polianjit
- IgG4 ilişkili hastalık

Tedavi

- ✓ İlk tercih steroidlerdir.

Gebelik - Emzirme ve Romatoloji

Gebelik ve Emzirmede Kullanılabilen Romatolojik Ajanlar

- Hidroksiklorokin
- Sulfasalazin
- IVIG
- Standart heparin, DMAH
- NSAİİ
- Prednizon, prednizolon
- Azatioprin, 6-merkaptopürin
- Siklosporin, takrolimus
- Anti TNF ilaçlar
- Kolşisin

Gebelik ve Emzirmede KULLANILMAYAN Romatolojik Ajanlar

- Metotreksat
- Leflunamid
- Siklofosfamid
- Mikofenolat mofetil
- Varfarin

HEPATOLOJİ

KARACİĞER TESTLERİ ve HİPERBİLİRUBİNEMİLER

Karaciğer Testleri ve Yorumu

Hepatosit hasarını gösteren testler (Transaminazlar)

- ✓ ALT karaciğer için daha spesifiktir, AST ise diğer sistemik patolojilerde de artabilir. Bu nedenle karaciğer hasarında **ön planda ALT artışı beklenir (ALT > AST)**

FLASH BACK

AST > ALT yapabilen karaciğer hastalıkları

- Alkolik hepatit
- Wilson hastalığı
- Siroz (ALT hakim iken, AST hakimiyet kazanır)

- ✓ Transaminazların normal serum değeri < 40 IU/L'dir.
- ✓ **Hafif yükseldiği (< 300 IU/L)** durumlar:
 - Yağlı hepatit (steatohepatit)
 - Kronik hepatitler
- ✓ **Belirgin yükseldiği (> 500-1000 IU/L)** durumlar:
 - Akut viral hepatitler
 - Toksik hepatit
 - İskemik hepatit (Akut iskemi, akut kalp yetmezliği)
 - Akut biliyer obstrüksiyon

Kolestaz testleri

- ✓ **Alkalen fosfataz (ALP)**
 - Yüksekliği birçok organ ve dokudan kaynaklanabilir (Hepatobiliyer patolojiler, kemiğin osteoblastik aktivitesi, plasenta vs).
 - Normal serum düzeyi < 140 IU/L'dir.
- ✓ **Gama-glutamil transferaz (GGT)**
 - Kemik patolojilerinde ve gebelikte **yükselmez**.
 - ALP yüksekliğinin, karaciğer kökenli olup olmadığını göstermede kullanılır.
 - Gebelikteki kolestatik durumları değerlendirmede kullanılır
 - Normal serum değeri < 40 U/L'dir.
 - **Wilson hastalığında** ALP normal, GGT yüksek olabilir.
 - **Alkol**, antiepileptik vb ilaçlar GGT'yi yükseltebilir
- ✓ **5' Nükleotidaz**
- ✓ **Lösin aminopeptidaz**

Karaciğerin sentez kapasitesini ölçen testler

- ✓ **Albümin**
 - Normal değeri 3.5-5 g/dL olup, yarı ömrü 20 gündür.
 - Akut karaciğer hastalıklarında sentez fonksiyonunu iyi yansıtmaz.
- ✓ **Protrombin zamanı (PTZ) / INR:**
 - Yarı ömrü en kısa koagülasyon faktörü **Faktör VII**'dir. Koagülasyonun **ekstresek yolağında** görev alır. Ekstresek yolak **PTZ (INR)** ile değerlendirilir.

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 en olası tanı aşağıdakilerden hangisidir?**

- A) Pitüiter apopleksi
- B) Empty sella sendromu
- C) Kraniyofarenjiyom
- D) İmmunoglobulin-G4 ilişkili hipofizit
- E) Rathke kleft kisti

Doğru Cevap:D

IgG₄ İLE İLİŞKİLİ HASTALIK

• Patogenez:

- ✓ IgG₄ üreten plazma hücreleri → kronik inflamasyon → fibrozis
- ✓ Orta-ileri yaş erkeklerde daha sık
- ✓ Birliktelikleri: Mikulicz sendromu, Riedel tiroiditi, idiyopatik retroperitoneal fibrozis, otoimmün pankreatit tip 1, pseudotümör orbita, primer sklerozan kolanjit.

Klinik Bilimler 112. soru
Patoloji Speetüs Notu 1. Fasikül
Sayfa 013

LENFOSİT MATÜRASYONUNDA DEFEKT OLAN İMMÜN YETMEZLİKLER

Ağır Kombine İmmün Yetmezlik (SCID)

- Otozomal resesif veya X'e bağlı
- T ve B hücre fonksiyonlarında defekt → **kombine**
- Vakaların yaklaşık yarısı X'e bağlı geçer. Patogenez: IL-7 reseptöründeki defekt. IL-7 → kemik iliğindeki immatür T ve B hücrelerin uyarılması ve yaşaması için gereklidir (kombine).
- Otozomal resesif formda patogenez: Adenozin deaminaz (ADA) enzimi yoktur.

Bruton'un X'e Bağlı Ağammaglobulinemisi

- Klinik: 8-9 aylık erkek çocuklarda tekrarlayan bakteriyel enfeksiyonlar (ilk 6 ay anne sütü koruyucudur).
- Patogenez: kemik iliğinde pre B → B oluşmıyor, BTK geni bozuk.
- Lenf nodu ve dalakta germinal merkezler yoktur (B yok) ve plazma hücresi görülmez (lenfoid hipoplazi).
- Serumda tüm Ig sınıfları yoktur; fakat hücresele (T hücreleri) immün fonksiyon normaldir, birçok viral ve fungal enfeksiyona dirençlidir. (Bruton → B hücre bozukluğu).
- Canlı aşı kontraendikedir (örneğin poliovirüs aşısı, nedeni humoral immünitenin olmamasıdır).

22q11 Delesyon Sendromu

- Bu sendromda 2 hastalık ortaya çıkmaktadır:
- DiGeorge sendromu: 3. ve 4. faregeal cepler defektif → Timik hipoplazi → T hücre yetmezliği, paratiroid hipoplazisi → hipokalsemi
- Velokardiyofasiyal sendrom: Konjenital kalp ve damar anomalileri, fasiyal dismorfizm
- 22q11.2 delesyon sendromlu hastalarda şizofreni ve bipolar bozukluk gibi psikotik hastalıkların sıklığı artar.

LENFOSİT AKTİVASYON VE FONKSİYONUNDA DEFEKT OLAN İMMÜN YETMEZLİKLER

Yaygın Değişken İmmün Yetmezlik (CVID)

- Patogenez: B hücre → plazma hücresi farklılaşması yok, plazma hücresi yok → hipogammaglobulinemi

- Lenfoid folliküller hiperplazik (B hücre sayısı normal veya artmıştır)
- Klinik: Bruton ile benzer; ancak bulgular 20-30'lu yaşlarda başlar. Cinsiyet ayrımı yoktur (Bruton → 8-9 aylık erkek çocuklarda)
- IgA eksikliği ile birlikteliği sıktır.

İzole IgA Yetersizliği

- En sık görülen primer immün yetmezlik
- Klinik: Tekrarlayan sinopulmoner enfeksiyonlar ve Giardia enfeksiyonuna bağlı diyare (IgA → mukozal-sekretuar zeminlerde bulunur).
- Kan transfüzyonundan sonra anafilaksiye girerler (kan transfüzyonu ile verilen IgA yabancı antijen gibi davranır).

Hiper IgM Sendromu

- Patogenez:
- ✓ X'e bağlı (%70) → CD40 ligandı (CD154) kodlayan gende mutasyon (+) vardır.
- ✓ OR → CD40 (B lenfosit üstünde, ligandı ise T üzerinde) ya da aktivasyon-uyarılmış citidin deaminaz (AID) enzimi defektiftir.
- ✓ Sonuçta CD40-CD40 ligand etkileşimi bozuk, B hücre → plazma hücresi dönüşümü olmaz, IgG, A, E azalır, IgM ve IgD yapımı ise artar.



Hiper IgE (Job) Sendromunda Th17 mutasyonu sonucu soğuk abseler vardır. (Nötrofil kemotaksisi IL-8 ve IL-17 idi.)

X'e Bağlı Lenfoproliferatif Sendrom (Duncan Hastalığı)

- Patogenez: Lenfosit Aktive edici Sinyal Molekülü (SLAM) defektif
- SLAM defekti T ve NK hücrelerinin aktivasyonunu azaltır ve viral enfeksiyonlara eğilim artar.
- EBV immün sistem tarafından yok edilemez → fulminan enfeksiyöz mononükleoz ve B hücreli lenfoma

SİSTEMİK HASTALIKLARLA BİRLİKTELİĞİ OLAN İMMÜN YETMEZLİKLER

Wiskott-Aldrich Sendromu

- X'e bağlı resesif
- Klinik triadı: Trombositopeni, egzama ve rekürren enfeksiyonlar
- Wiskott-Aldrich Sendrom Proteinini (WASP) kodlayan gende mutasyon (+)
- Lenfoma gelişiminde predispozan

Ataksi-Telenjektazi

- OR
- Patogenez: DNA onarım bozukluğu
- T hücre+B hücre yetmezliği
- Klinik: ataksi, telenjektazi, nörolojik defisit, tümör gelişimi ve immün yetmezlik

Orta yaş erkek hasta, retroperitonunda fibrozisle beraber tiroid bezi sert (Riedel tiroiditi) palpe ediliyor. Yani hastamızdaki hipofizer patolojiyi bir IgG4 ilişkili hastalık aydınlatacak.

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 en olası tanı aşağıdakilerden hangisidir?**

- A) Pitüiter apopleksi
- B) Empty sella sendromu
- C) Kraniyofarenjiyom
- D) İmmunoglobulin-G4 ilişkili hipofizit
- E) Rathke kleft kisti

Doğru Cevap:D

Kronik Lenfositik Tiroidit (Hashimoto Tiroiditi)

- ✓ 45-65 yaş arası kadınlarda daha sık görülen otoimmün inflamatuvar bir hastalıktır.
- ✓ Patogeneizde Th1, CD8, NK ve plazma hücre aktivasyonu vardır.
- ✓ Otoantikorlar tiroid mikrozoamlarına (%95), tiroglobüline (%60) ve TSH reseptörlerine karşı gelişir.
- ✓ Anti-TSH reseptör antikorları TSH reseptörlerini bloke eder ve hipotiroidi yaparlar.
- ✓ İyodun eksik olmadığı bölgelerde hipotiroidinin en sık primer nedenidir.
- ✓ İmmün regülasyon ile ilişkili gen mutasyonları (sitotoksik T lenfosit ilişkili antijen-4 (CTLA-4) ve protein tirozin fosfataz-22 (PTPN-22) bu hastalığa neden olabilir.
- ✓ Kronik lenfositik tiroidit (hashimoto) ve Graves hastalığında interlökin-2 reseptör alfa zinciri (IL2RA) mutasyonu görülebilir.
- ✓ Morfoloji:
 - Difüz ve simetrik büyüme görülür (guatrojenik hipotiroidizm).
 - 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.
 - Hurthle hücresi, çok sayıda mitokondri içeren (onkositik), geniş pembe sitoplazmalı metaplastik hücrelerdir.
 - Kapsülü aşmayan bir fibrozis görülebilir.
- ✓ Klinik:
 - Başlangıçta hipertiroidi, sonradan hipotiroidi görülür.
 - Tiroidin ağrısız olarak büyü.
 - Bu hastalarda ektranodal marjinal zone B-hücreli lenfoma (MALTOMA) ve papiller karsinom riski artar.

FLASH
BACK

Hem Graves Hem de Hashimoto Hastalığına Neden Olan Gen Mutasyonları

Klinik Bilimler 112. soru
Patoloji Speetüs Notu 1. Fasikül
Sayfa 079

Riedel Tiroiditi

- ✓ Tiroidin sert ve fiks olduğu, tiroidde ve çevre dokularda ilerleyici fibrozis ile karakterizedir.
- ✓ Sistemik otoimmün IgG4-iliskili hastalığın bulgusu olabilir.
- ✓ Retroperitonda, orbitada, mediastende de tiroiddekine eşlik eden fibrozis görülebilir.

TİROİD NEOPLAZMLARI

- ✓ Tiroid nodüllerinde benign/malign oranı yaklaşık 10/1'dir.



Tiroid nodüllerin malign olma riskini arttıran özellikler:

- ✓ Tek
- ✓ Soğuk (RAI tutulumu düşük)
- ✓ Gençlerde
- ✓ Erkeklerde
- ✓ Radyoterapi öyküsü

Foliküler Adenom

- ✓ En sık görülen benign tiroid tümörüdür.
- ✓ Folikül epitelinden köken alan solid, kapsüllü, ağrısız tümörlerdir.
- ✓ Adenom-karsinom ayırımında kapsül ve damar invazyonuna bakılır. Bu durum ince iğne aspirasyon biyopsisi ile ayırt edilemez. Eksizyonel biyopsi gerekir.
- ✓ Özellikle nonfonksiyonel olan adenomlarında RAS ve PPARγ mutasyonu bulunur ve bunlar karsinoma ilerleyebilir.
- ✓ Adenomda eozinofilik sitoplazmalı hücreler görülürse Hurthle hücreli adenom (oksifilik) denir.
- ✓ Genellikle soğuk nodül olarak görülür.

Tiroid Karsinomları

Papiller karsinom	• En sık subtip. • Radyasyonla ilişkilidir. FAP'a eşlik edebilir. • RET/PTC, MAP kinaz ve BRAF (kötü prognoz) mutasyonu vardır. • Tanısı çekirdek özelliklerine göre konulur. (Orphan Annie (boş-şeffaf çekirdek) intranükleer pseudo inklüzyon, çentiklenme yarıklanma, üst üste binme) • Psammom cisimleri içerir. • Lenfatik yayılır ve iyi prognozludur. • Tall cell varyant; ileri yaşta, metastaz yapan ve BRAF mutasyonu görülen tiptir. • Diffüz sklerozan tip; Gençlerde, diffüz fibrozis ve lenfosit (Hashimotoya benzer) • Kribroform varyant; FAP'a eşlik eder.
Foliküler karsinom	• İleri yaş, kadınlarda sık • İyot eksikliği ile ilişkilidir. • Foliküler adenomdan kapsül ve/veya damar invazyonu olması ile ayrılır. • Carney ve Cowden sendromuna eşlik eder. • Hematojen yayılır. • RAS ve PI-3K/AKT mutasyonu, t (2;3) (PAX8/PPARG) saptanır.
Medüller karsinom	• Kalsitonin ve CEA salgılar. • Sıklıkla sporadiktir, MEN Ila ve IIb (en kötü) sendromlarına eşlik edebilir. • Ailevi olgular; erken yaş, multisentrik, agresif seyir ve C-hücre hiperplazisi (prekürsör) ile beraberdir. • RET mutasyonu vardır. • Biyopside amiloid (prokalsitonin) görülür.
Anaplastik karsinom	• Çok kötü prognozludur. P53/beta catenin, TERT mutasyonu görülür. • Dev hücreli ve spindle hücreli tipleri vardır.

- Gençlerde kadınlarda, ileri yaşta K=E sıklıkta
- Medüller karsinom parafoliküler C hücrelerinden gelişirken diğer karsinomlar folikül epitelinden gelişir. Bu yüzden tiroglobulin negatiftir (Anaplastik karsinom da tiroglobulin negatiftir).

Zaten cerrahlar tahta gibi sert der Riedele. Bu da ispatımız olsun :)

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

SpeeTUS Notu

SpeeTUS Notu

Etiyoloji

- ✓ Konjenital (HbM hastalığı, Sitokrom b5 redüktaz eksikliği)
- ✓ Edinilmiş
 - **Lokal anestezi**: Benzokain, lidokain, prokain vb
 - **Nitritler ve nitratlar**: Nitroprussid, nitroglicerine vb

Klinik ve laboratuvar

- ✓ Pulse oksimetredeki saturasyon (**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

- ✓ Metilen mavisi
- ✓ Askorbik asit

ANEMİLER

Genel Bilgiler

Sınıflama

Mikrositer anemi (MCV < 80 fl)

- ✓ Demir eksikliği anemisi (DEA)
- ✓ Kronik hastalık anemisi (KHA)
- ✓ Sideroblastik anemi (SBA)
- ✓ Talasemi

Megaloblastik makrositik anemi (MCV > 100 fl)

- ✓ Vitamin B₁₂ ve folik asit eksikliği
- ✓ Miyelodisplastik sendrom (MDS)

Normositer ve non-megaloblastik makrositer anemi

- ✓ Karaciğer hastalıkları
- ✓ Endokrin anemiler
- ✓ Hemolitik anemiler
- ✓ Kemik iliği hastalığı (Miyelofibrozis -Aplastik anemi)
- ✓ Alkolizm

FLASH
BACK

MCV'ye göre özel durumlar

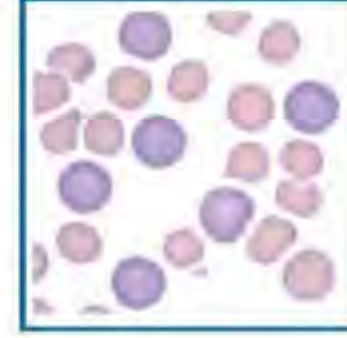
- Hem mikrositer hem de normositer → **KHA**
- Mikrositer hemolitik anemi → **Talasemi** (diğer hemolitik anemiler, normositer veya makrositer)
- Mikrositer olup, MDS'ye eşlik edince makrositer → **SBA**

Anemi kompanzasyon mekanizmaları

- ✓ **2-3 DPG artışı**
 - Hemoglobinin oksijene afinitesi azalır
- ✓ **Sempatik stimülasyon**
 - Kalp debisi artar (hiperkinetik dolaşım)
 - Periferik vazokonstriksiyon (solukluk)
- ✓ **RAAS ve ADH stimülasyonu**
 - Su ve tuz tutulumu (kan vizkozitesinde azalma)
- ✓ **EPO artışı**
 - Eritrosit seri üretiminde artış

Retikülosit

- ✓ **Genç** eritrositlerdir
- ✓ **RNA** içerir (koyu boyanma)
- ✓ Daha **iRidir**
- ✓ Normal değeri: **%0.5-2**
- ✓ Retikülositoz varlığında **polikromazi** görülür



Retikülositoz yapan durumlar

- **Hemolitik anemi** (ilk akla gelecek)
- Akut kanama
- Demir eksikliği tedavisi
- Vitamin B12 ve folat eksikliği tedavisi

Retikülositopeni yapan durumlar

- **Aplastik anemi** (ilk akla gelecek)
- Kemik iliğini infiltre eden hastalıklar
- Demir eksikliği
- Vitamin B12, folik asit eksikliği

Bazı periferik yayma bulguları ve ilişkili bazı hastalıklar

(diğer bulgular ilgili konusunda anlatılacaktır)

- ✓ **Anizositoz**: Eritrositlerdeki boyut farklılığı
- ✓ **Poikilositoz**: Eritrositlerdeki şekil farklılığı
- ✓ **Ekinosit (Burr cell)**: Piruvat kinaz eksikliği, KBH
- ✓ **Akantosit (Spur cell)**: **A**betalipoproteinemi, Siroz

Periferik yaymada nötrofillerin segmentasyonu

Megaloblastik anemi



Hipersegmente (> 5 segment)

Miyelodisplastik sendrom

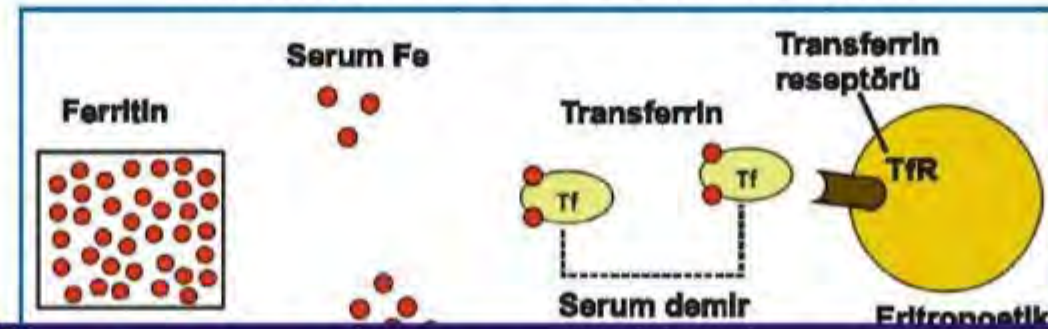


Hiposegmente (<3 segment)

Demir Eksikliği Anemisi

Genel bilgiler

- ✓ Demir, en çok **hemoglobinde** bulunur (+2 değerlikli).
- ✓ Demirin depo formu **ferritindir**.
- ✓ Demir serumda **transferrin** ile taşınır. Transferrinin dolaylı göstergesi **serum demir bağlama kapasitesidir**.
- ✓ Eritropoetik hücreler, transferrini (yani demiri) **transferrin reseptörleri** ile alır (demire olan ihtiyacı gösterir).



Klinik Bilimler 113. soru
Dahiliye Speetus Notu 1. Fasikül
Sayfa 002

- ✓ Demir, **ferroportin** aracılığı ile **enterositlerden** (emilen demir) ve **makrofajlardan** (yaşlı eritrositlerin yıkılması ile açığa çıkan demir) plazmaya atılır.
- ✓ **Hepsidin**, ferroportini inhibe edip serum demiri azaltır.

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

- 3. Serum demir seviyesi düşer, **demir bağlama kapasitesi artar** ve transferrin saturasyonu azalır.
- 4. **Serbest eritrosit protoporfirin düzeyi artar.**
- 5. Anemi, progresif **mikrositoz** ve **hipokromi** ile beraber **RDW artar.**
 - Kemik iliğinde demir depolarının azaldığının gösterilmesi (**prusya mavisi**) kesin tanıdır.
- 6. Demir içeren intraselüler enzim aktiviteleri azalır (**en son bozulan parametre**).



	Demir eksikliği	Kronik hastalık
Serum demiri	↓	↓
Transferrin	↑	↓
Ferritin	↓	↑

Tedavi

- **Ferröz demir (+2):** demir sülfat, glukonat, askorbat, laktat, süksinat, fumarat
- **En sık** yan etki **konstipasyon** (daha sık) ve diareidir (**Süt çocuğunda** en sık yan etki ise **kusma**).
- **Demir yüklenmesi olan kişilerde artan enfeksiyon riski...** Yersinia

FLASH BACK

Tedaviye cevap (sırası ile):

- İlk 12-24 saat: Demir içeren enzimlerin replasmanı ile **irritabilite ve iştahsızlıkta düzelme**
- 36-48 saat: Kemik iliği yanıtı ve eritroid hiperplazi
- 48-72 saat: **Retikülositoz başlar** (5-7.günde pik)
- 4-30 gün: **Hemoglobin düzeyi yükselir**
- 1-3 ay: Demir depoları dolar

- Glossit, kaşık tırnak gibi bulguların düzelmesi birkaç ay

Klinik Bilimler 113. soru
Pediatri Speetüs Notu 1. Fasikül
Sayfa 161

Demir Tedavisine Dirençli Demir Eksikliği Anemisi

- **Hepsidin** üretiminde kontrolsüz artış nedeniyle demirin emilimi ve kullanımında bozuklukla karakterizedir.

EDİNSEL APLASTİK ANEMİLER

- Kemik iliğinde anormal infiltrasyon ve retikülin lif artışı **olmadan**, **hiposellüler kemik iliği** ve **pansitopeni** ile karakterize bir kemik iliği yetersizliğidir. Temel sorumlu olan sitokin interferon-gama'dır.
- Biyopside: kemik iliğinde **yağ dokusu artışı**
- **Tanım:** hemoglobin $\leq 10\text{gr/dl}$, trombosit sayısı $\leq 50 \times 10^3/\text{L}$ ve granülosit sayısı $\leq 1.5 \times 10^3/\text{L}$ ve kemik iliğinde selülaritenin azalması
- Hepatosplenomegali ve lenfadenopati **beklenmez.**
- Edinsel aplastik anemilerin **%70'i idiyopatiktir.**

- Toksik, ilaçlar-kemoterapi, radyoterapi, infeksiyonlar, maligniteler, timoma ve paroksizmal nokturnal hemoglobinüri diğer sebepleridir.
- Hematopoetik kök hücre nakli için uygun vericisi olmayan olgularda öncelikle **anti-timosit globulin (ATG)**, ve **siklosporinden** oluşan immünsüpresif tedavi önerilir.

Paroksizmal Nokturnal Hemoglobinüri

- Konjenital değil, edinsel oluşan X kromozomu üzerindeki **PIG-A** gen mutasyonları nedeniyle oluşur.
- Aplastik aneminin **en sık** akkiz olarak meydana geldiği hemolitik anemidir.
- Eritrosit membranındaki **kompleman inhibitörlerinin** (CD55, CD59 veya C8 bağlayan protein) eksik olması nedeniyle eritrosit membranı komplemana duyarlı hale gelir.
- **Gece** PCO_2 yükselmesi ve pH düşmesi ile **kompleman sisteminin alternatif yolu** aktiveşir ve **intravasküler hemoliz** başlar.
- Piyojenik infeksiyonlar, **tromboz** (özellikle **abdominal venlerde**) ve tromboembolik fenomen sık rastlanan komplikasyonlardır.
- Ölümün **en sık** nedeni bu trombüslerdir.

TİPİK VAKA

Coombs negatif hemolitik anemi (Hemolizin laboratuvar bulguları)

+

Tromboz

+

Demir eksikliği ve Sitopeni

Tanı

- **Kesin tanı** **flow sitometri** ile CD55 ve CD59'un düşüklüğünün gösterilmesi ile konur.
- **Asit-Ham testi** pozitifdir. Sükroz lizis testi ya da son yıllarda FLAER (fluorescent aerolysin) testi de kullanılabilir.

Tedavi

- Akut hemoliz atağında **Steroid** verilir.
- Trombozlar için **antikoagülan** tedavi verilir.
- **Eklizumab, ravolizumab** (Kompleman C5 antikorü)
- **Kök hücre transplantasyonu** en başarılı ve radikal tedavidir.
- Splenektomi yapılmaz.

Sideroblastik Anemi

(Kemik iliği yetersizliği + mitokondriyal hastalık)

- **Hem sentezindeki** mitokondriyal reaksiyonlardaki bozukluklar eritroid prekürsörlerde demir birikimine ve sideroblastik anemiye yol açar.

Etiyoloji

- Konjenital (**ALA sentetaz** eksikliği) veya edinsel gelişir.
- **Pearson** sendromu, **Tiamine yanıt veren** megaloblastik anemi, Myelodisplastik sendromlardan **RARS** (reflakter anemi ve ring sideroblastlar)
- **Edinsel nedenler...** Vitamin B6 eksikliği, B12 eksikliği, INH kullanımı, bakır eksikliği

Ufak bir yorum ile hepsidin fonksiyonunu çıkarabiliyoruz ki bu da sorunun cevabın bulmamıza yetiyor da artıyor bile :)

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

Seroza

- ✓ Duodenum 2-3-4 kısım, **inen & çıkan** kolon, **rektum** (alt 2/3) ile **anal kanal** hariç bulunur.

Mukozal Epitelde Bulunan Hücre

Enterosit (Absorbtif Hücre)

- ✓ **Prizmatik** epitel olup **mikrovillus**ludur.
- ✓ Temel görevi **absorbsiyon**dur.

Goblet (Kadeh, Kalisiform)

- ✓ **İleum** doğru giderek **artar**.
- ✓ **Müsin** (asit **glikoprotein**) üretir.

Paneth

- ✓ **İnce bağırsak** Lieberkühn kripti bazalinde bulunur.
- ✓ **TNF- α** , **lizozim**, **defensin** (kriptidin) vs. **antimikrobial** ajan sentezleyip fagositoz yaparak **doğal immünite** sağlar. Mikrobiyal florayı düzenler.

M (Mikrokatlantı, Membranöz Epitelyal)

- ✓ **Peyer** plağı (**GALT**) kaplayan **modifiye enterosit**dir.
- ✓ **Antijeni** alıp, alttaki **intraepitelial lenfosit**e taşır.
- ✓ **Bazal membran** altında **devamlılığını kaybeder**.

İnce Bağırsakta Emilim

Su Emilimi

- ✓ **Diffüzyon** ile ve **iki yönlü** taşınabilir.
- ✓ Duodenal içerik **hiperosmolar** ise su **lümene** taşınır.

Sodyum Aktif Transport

- ✓ Enterosit lateral duvardan **parasellüler** alana **aktif transport** ile gönderilir.
- ✓ **Aldosteron** özellikle **kolonda** parasellüler atılımı uyarıp **H₂O** & **Na⁺** emilimini artırır.

Klor Emilimi

- ✓ Duodenum ve jejunumda **pasif diffüzyon**la emilir.
- ✓ **Na⁺** emilimi parasellüler alanda **elektropozitiflik** oluşturup **Cl⁻** emilimine sebep olur.
- ✓ İleum ve kolonda **Cl⁻** emilir, **HCO₃⁻** salgılanır.

Bikarbonat Emilimi

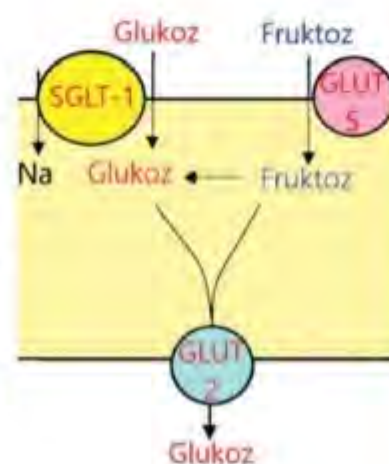
- ✓ Duodenum ve jejunumda **Na⁺** emilip **H⁺** sekrete edilir.
- ✓ **H⁺** lümeninde **HCO₃⁻** ile birleşip **H₂O** ile **CO₂** oluşur.
- ✓ **CO₂** kana diffüze olur

İyon Emilimi

- ✓ **Ca⁺²**, **K⁺**, **Mg⁺²**, **PO₄⁻** duodenumdan **aktif** emilir.
- ✓ Tek değerli iyon kolay, çift değerli iyon zor absorbe olur.

Karbonhidrat Emilimi

- ✓ **Glikoz** ve galaktoz **SGLT-1** ile **Na⁺** bağımlı **sekonder aktif** emilir.
- ✓ **Fruktoz** **GLUT-5** ile **kolaylaştırılmış difüzyon**la emilir.
- ✓ Enterosit bazal membranından interstisyuma GLUT-2 aracılığıyla taşınır.



Protein Emilimi

- ✓ **Aminoasit** aminoasitlere özgü farklı taşıyıcılar ile enterosite ile emilir. Nötral aminoasitlerin taşınımı **Na⁺**'a bağımlıdır.
- ✓ Dipeptit ve tripeptit **PepT1** ile **H⁺** bağımlı **sekonder aktif transport**la emilir.

Yağ Emilimi

- ✓ Bir miktar trigliserit, **Von Ebner**'den salgılanan **lingual lipaz** ile **midede** sindirilir.
- ✓ **Gastrik lipaz**, **tributirazdır**.
- ✓ **Trigliseritin** çoğu, **pankreatik lipaz** ile **FFA** ve **monogliserite** parçalanır.
- ✓ Kolesterol **ester hidrolaz**, **kolesterol esterini** parçalar.
- ✓ **FFA** ve **serbest kolesterol**, yağda eriyen (**A, D, E, K**) vitaminler ile **miçele** alınıp **diffüzyon**la enterosite girer.
- ✓ Enterosit **DER**'i tekrar **trigliserit** ve **kolesterol ester**i oluşturup, **apoprotein** ekleyip **şilomikron** olarak **lakteale** verir.
- ✓ **Kısa** ve **orta** zincirli **yağ asitleri** miçele girmeden **direk portal dolaşıma** geçer.

Sindirim ve emilimi süreci sırası ile

- I. **Emülsifikasyon**
- II. **Pankreatik Lipaz** Etkisi
- III. **Miçel** formasyonu
- IV. **Şilomikron** formasyonu

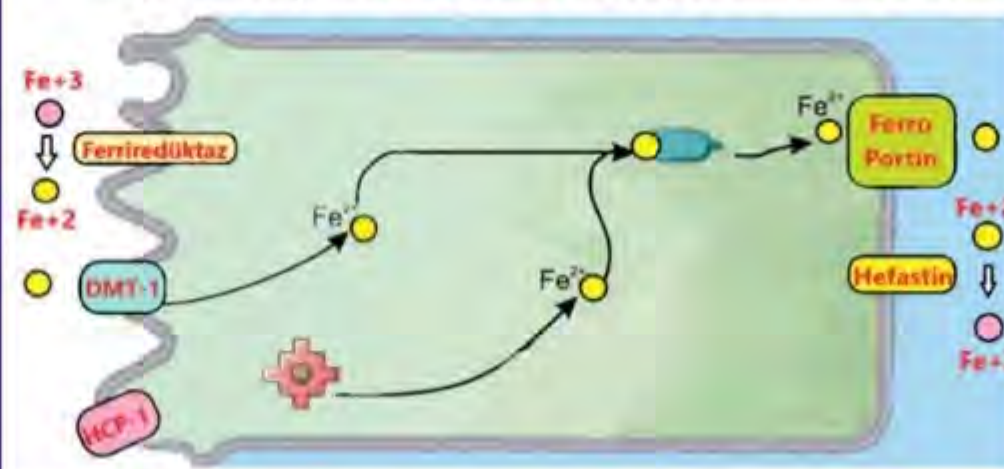
Demir Emilimi

- ✓ Emilen demir **ferröz (Fe⁺²)** demirdir.
- ✓ Emilimi çoğunlukla **duodenum**da gerçekleşir.
- ✓ **Alkol**, **fitat**, **oksalat**, **kafein** ve **teofilin** emilimini azaltır.
- ✓ Emilmesi için **ferrik redüktaz (HCl, vit C)** gerekir.

Klinik Bilimler 113. soru

Fizyoloji, Histoloji, Emriyoloji Speetus
Notu 1. Fasikül Sayfa 033

- ✓ **DMT-1**, **H⁺** bağımlı **sekonder aktif** transportla **ferröz** demiri enterosite taşır.
- ✓ **Fe**, **Bakır** ve **çinko** **DMT-1** ile emilir.
- ✓ **Hem** ise **HCP-1** ile taşınır.
- ✓ Alınan **Fe** ya **ferritin** ile **depolanır**, ya da **ferroportin** (**kolaylaştırılmış difüzyon**) ile **transferrine** taşınır.
- ✓ **Hefastin** (**seruloplazmin** analog) ferröz demiri, **ferrike** çevirip **transferrine** bağlar.
- ✓ Hepatosit kaynaklı **hepsidin**, **ferroportini** **inhibe** eder.



Vitamin B12 Emilimi

- ✓ **Tükürük** bezinden salınan **R faktör** ile bağlanıp **mide asidinden** korunur.
- ✓ **R-B12** kompleksi duodenumda **tripsin** ile ayrılıp **parietal** hücreden salınan **IF** ile birleşir.
- ✓ **IF-B12** kompleksi **terminal ileum**dan **reseptör** aracılı **endositoz**la emilir.
- ✓ **Transkobolamin** ile kanda taşır

Ferroportinin ferröz demiri enterositte kana taşıdığı ve hepsidin bu taşınmayı bloke ettiği belirtilmiştir.

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

Menkes Sendromu

- ✓ X'e bağlı resesif
- ✓ Erkek bebek → ölümle sonuçlanır.
- ✓ ATP 7A gen bozukluğu vardır.
 - P tipi bakır taşıyıcı ATPazı kodlar.
 - Bağırsaklardan bakır emilimi ve
 - Hücre içine bakır taşınmasında kusur var.
 - Plazma ve karaciğer Cu düzeyi azalır.
- ✓ Tirozinaz → Depigmentasyon
- ✓ Dopamin β-hidroksilaz → Katekolamin sentezlenmez
- ✓ Lizil oksidaz → Kollajen-elastin yapısında bozukluk
- ✓ Saç yapısında değişiklik (kinky hair) görülür.

Hefastin:

- ✓ Seruloplazmin analogu
- ✓ Bağırsaklardan emilen $Fe^{+2} \rightarrow Fe^{+3}$
- ✓ Demirin transferrine bağlanmasını sağlar.

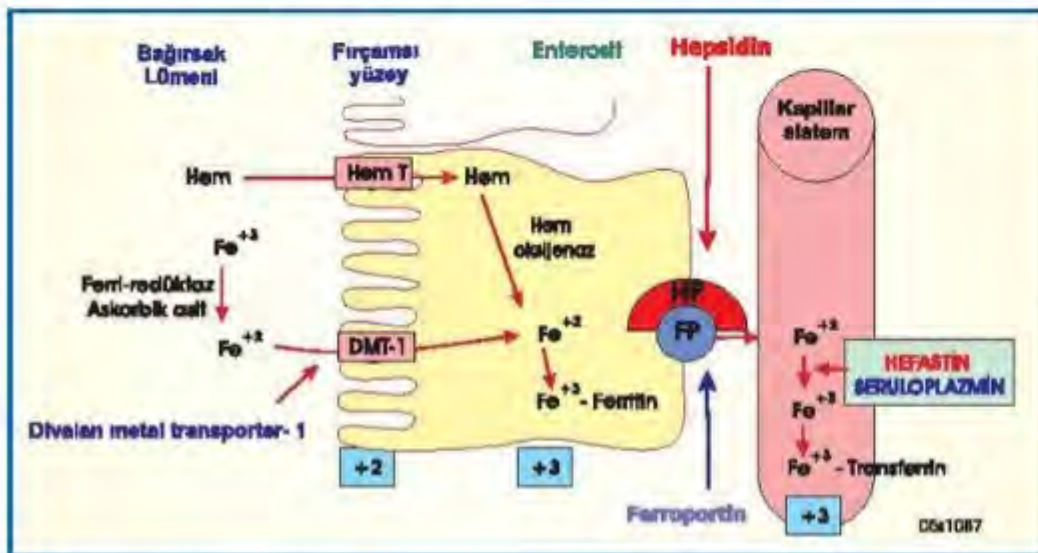
Transferrin:

- ✓ Serum elektroforezinde β fraksiyonunda bulunur.
- ✓ Demirin taşınmasında rol alır.
- ✓ Transferrin x 1,25 = TDBK
- ✓ Negatif akut faz reaktanı
- ✓ İki adet Fe^{+3} ve bir adet HCO_3^- bağlar.
- ✓ Transferrine demirin bağlanabilmesi için ferro demirin seruloplazmin tarafından okside edilmesi gerekir.
- ✓ Normalde plazmada bulunan transferrinin 1/3 kadarı demir ile doymuş (satüre) durumdadır.
- ✓ Demir eksikliği olanlarda transferrin saturasyonu azalır, transferrin artar.

Ferritin

- ✓ Ferritin → vücut demir depo göstergesidir.
- ✓ 3000-4500 adet demir taşır.
- ✓ Hemokromatozda düzeyi artar
- ✓ Hemoglobin, miyoglobin, sitokromlar gibi hemproteinlerin yapısına katılan demir insan vücudu için önemlidir.
- ✓ 70 kilo olan bir insanın vücudunda ortalama 3-4 gr demir bulunur.
- ✓ Vücuttaki en fazla demir eritrositlerdeki hemoglobinin yapısında (2500 mg), ikinci sırada ferritine (1000 mg) bağlı bulunur.

Demir emiliminin özeti



- Gıdalarla alınan ferri demir, askorbik asit veya ferri redüktaz (duodenal sitokrom b) ile ferro formuna dönüştürülür.
- Bu ferro demir, DMT-1 ile bağırsak hücrelerine alınır.
- Ferroportin sayesinde kan dolaşımına karışır.
- Hefastin, kan dolaşımına geçen demiri ferri formuna çevirir ve transferrine bağlar.

Hepsidin:

- ✓ Karaciğerde sentezlenir.
- ✓ Kanda demir artarsa → Hepsidin artar
- ✓ Ferroportinin yıkımı hızlanır → Bağırsaklardan kana demir geçişi azalır.
- ✓ Hepsidin sentezini azaltanlar;
 - Eritropoetik aktivite artışı,
 - Hipoksi
 - Demir depolarının azalması
- ✓ Hepsidin sentezini artıranlar;
 - Demir yüklenmesi
 - İnflamasyon

Klinik Bilimler 113. soru

Biyokimya Speetus Notu 1. Fasikül Sayfa 097

ENZİMLER

- ☑ Enzimler, bir kimyasal reaksiyonun hızını artıran ve katalizledikleri reaksiyon sırasında tüketilmeyen protein veya RNA yapısında katalizörlerdir.

Tablo 5-8. 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, Homojenotik asit oksidaz) ✓ Oksidaz ✓ Redüktaz ✓ Katalaz ✓ Peroksidad
2. Transferazlar (Hidrojen dışındaki grupların transferinde görev alan enzimler)	✓ Kinaz ✓ Transaminazlar ✓ Transmetilaz ✓ Transaldolaz
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 çift bağ oluşturan enzimler)	✓ Aldolaz ✓ Dekarboksilaz ✓ Fosfoenol pirüvat karboksikinas ✓ 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 • Asetil-KoA Karboksilaz • Pirüvat karboksilaz • Propionil-KoA karboksilaz ✓ Sentetaz • PRPP sentetaz • Glutamin sentetaz • Karbomil fosfat sentetaz

- ✓ Oksidoredüktazların koenzimleri; NAD, NADP, FAD ve FMN'dir.

Yanlış olan seçeneği direkt tespit etmenize yardımcı olacak bilgi işte karşınızda..

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 kavsinin 1 cm geçen dalak saptanıyor. Tam kan sayımında lökosit $12 \times 10^9/L$, hemoglobin 18,9 g/dL ve trombosit $485 \times 10^9/L$ bulunuyor. Parmak ucundan yapılan kan yayması normal olarak değerlendiriliyor. Bu hastanın tanı aşamasında aşağıdaki genetik tetkiklerden hangisi öncelikle istenmelidir?

- A) JAK2 ekzon 12
- B) t(9;22)
- C) JAK2 V617F
- D) Kalretikülin
- E) MPL

Doğru Cevap: C

SpeeTUS Notu

SpeeTUS Notu

İLGİLİ NOTLAR

Ne zaman miyeloproliferatif hastalık düşünelim?

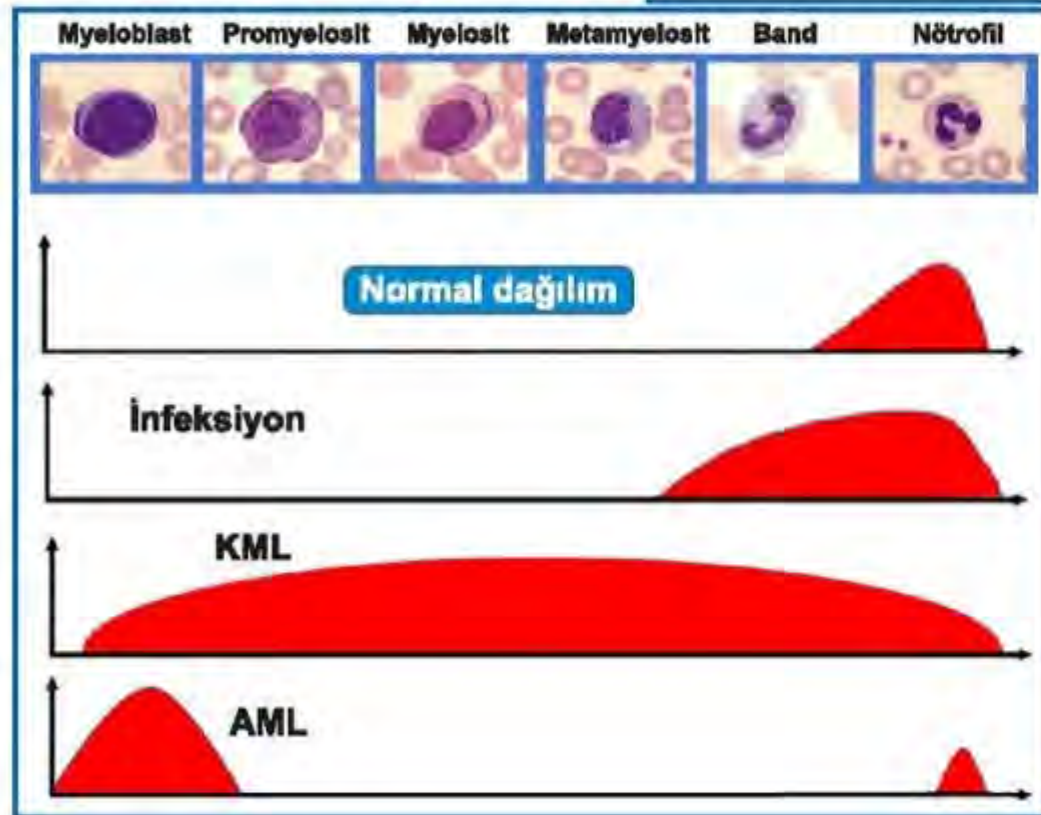
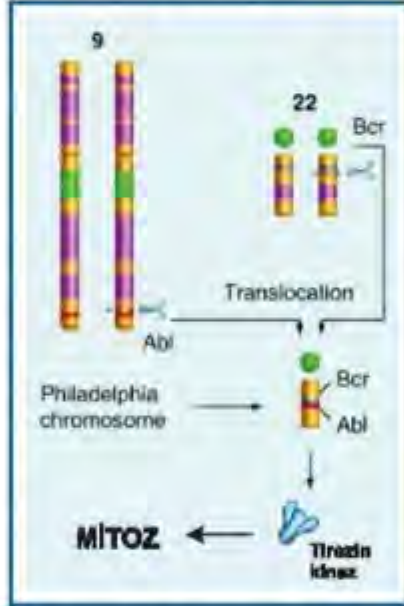
TİPİK VAKA

- Bir veya birden fazla miyeloid seride artış
- Splenomegali
- Kemik iliği hipersellüler
- Özel mutasyonlar (Bcr-Abl, JAK-2, CAL-R, MPL)

Kronik Miyelositik Lösemi (KML)

Genel bilgiler

- ✓ Kemik iliğinde "granülositer seri kökenli hücrelerin" kontrolsüz aşırı çoğalması ve periferik kana çıkması ile karakterizedir.
- Bu hücrelerin olgunlaşmasında veya farklılaşmasında sorun yoktur. Aşırı proliferasyon sorunu vardır.
- ✓ Esas patogenezi t(9;22) translokasyonu sonucu ortaya çıkan Philadelphia (Ph) kromozomudur.
- ✓ Bcr-Abl füzyon geni oluşur.
- ✓ Bu gen tirozin kinaz aktivitesine sahiptir ve hücre için sürekli proliferasyon sinyali üretir.
- ✓ Hem immatür hem de matür granülositler kontrolsüzce çoğalır.



Laboratuvar

- ✓ Hemogram
 - En önemli bulgusu ciddi lökositoz olmasıdır.
 - Trombosit sayısı da genelde yüksektir.
- ✓ Periferik yayma
 - Olgun nötrofillerden miyeloblastlara kadar (band, metamiyelosit, miyelosit, promiyelosit) tüm granülositer seri görülebilir.
 - "Kemik iliği gibi periferik yayma" denilir.
- ✓ Kemik iliği
 - Hipersellülerdir.
 - Miyeloid/eritroid hücre oranı artmıştır.
- ✓ Lökosit alkalen fosfat (LAP) skoru:
 - Lökositoz olan birçok durumda LAP skoru artar (özel bir boya ile gösterilir).
 - Ancak KML'de ise lökositoz olmasına rağmen LAP skoru düşüktür.

Tanı

- ✓ Klinik ve laboratuvar bulguları doğrultusunda periferik kan veya kemik iliğinden alınan materyalde t(9;22) mutasyonu gösterilmesi ile konulur.

KML'nin Fazları

- ✓ Kronik faz: Hastalar genellikle asemptomatiktir
- ✓ Akselere faz: Lökositöz alevlenir. Dalak boyutları artar
- ✓ Blastik faz: Akut lösemiye dönüşümdür (genellikle AML, daha az sıklıkta ALL)

Tedavi

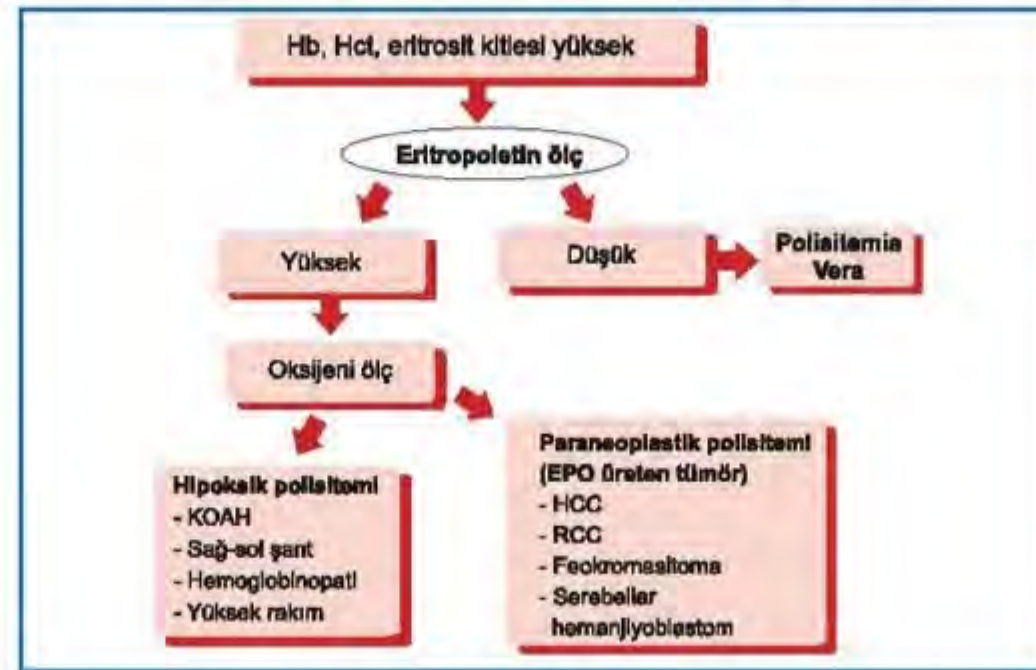
- ✓ Tirozin kinaz inhibitörleri (TKİ) esas tedavidir. Bu ilaçlar sitogenetik ve klinik remisyon sağlarlar:
 - İmatinib, Dasatinib, Nilotinib vb
 - Ponatinib
- ✓ T315I mutasyonu görülmesi durumunda ponatinib veya omacetaxine (protein sentez inhibitörü) kullanılır.
- ✓ BCR-ABL1 proteininin miristoil bölgesine bağlanan allosterik inhibitör olan asciminib de dirençli vakalarda tedavide etkilidir.

Klinik Bilimler 114. soru
Dahiliye Speetüs Notu 1. Fasikül
Sayfa 015

Polisitemia Vera / Primer Polisitemi

Genel Bilgiler

- ✓ 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)'de ise JAK-2 V617F aktive edici mutasyonu sonucu kemik iliğinde eritroid seri EPO'dan bağımsız kontrolsüzce aşırı çoğalır.
- ✓ Bu nedenle polisitemide öncelikle EPO düzeyi ölçülür:



Klinik

- ✓ En tipik semptom sıcak su teması sonrası kaşıntıdır (aquapruiritus).
 - Histamin deşarjına bağlıdır.
 - Bu tablo sadece primer polisitemide görülür (altta yatan diğer bulgular ise tüm eritrositozlarda olabilir)
- ✓ Pletore siktir.
- ✓ Viskozite artışına bağlı: Baş ağrısı, kulak çınlaması, vertigo, görme bulanıklığı ve geçici iskemik atak gelişebilir.
- ✓ Tromboza yatkınlık artmıştır
 - Hepatik ven trombozu (Budd Chiari sendromu)'nun en sık nedenidir.
- ✓ Sistolik hipertansiyon; kan kitlesindeki artışa bağlıdır.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 115

115.Aşağıdakilerden hangisi meme kanseri tedavisinde kullanılan ve HER-2 (c-erbB2) reseptörünü hedef alan ilaçlardan biri değildir?

- A) Lapatinib
- B) Erlotinib
- C) Pertuzumab
- D) Trastuzumab
- E) Neratinib

Doğru Cevap:B

SpeeTUS Notu

SpeeTUS Notu

İLGİLİ NOTLAR

Erlotinib; HER2 değil, EGFR tirozin kinaz inhibitörüdür.

Erlotinib, Gefitinib, Afatinib, Osimertinib

- ✓ EGFR hedefli tirozin kinaz inhibitörleridir.
- ✓ Küçük hücreli dışı akciğer kanserinde kullanılırlar.
- ✓ T790M mutasyonu varlığında sadece osimertinib etki gösterir.

Krizotinib

- ✓ ALK mutasyonu (+) akciğer adeno Ca tedavisinde verilir.

KHDAK yönetiminde bakılacak testler ve kullanılan ilaçlar

- EGFR mutasyonu: Erlotinib, gefitinib, afatinib, osimertinib
- ALK mutasyonu: Krizotinib, alektinib, seritinib
- ROS1 mutasyonu: Krizotinib, seritinib
- PD-L1 ekspresyonu: İmmünoterapi

Klinik Bilimler 115. soru
Dahiliye Speetus Notu 1. Fasikül
Sayfa 030

- ✓ HER2 pozitif metastatik meme kanserinde kullanılır.

mTOR İnhibitörleri

Everolimus, Temsirolimus

- ✓ mTOR reseptörünü ve HIF-1 (hypoxia-inducible factor) üzerinden indüklenen VEGF ekspresyonunu inhibe eder.
- ✓ Pankreatik nöroendokrin tümör ve RCC tedavisinde kullanılır.

PARP İnhibitörleri

Olaparib, Rucaparib vb

- ✓ BRCA mutasyonu olan meme ve over kanseri tedavisinde kullanılır.

CDK 4/6 (Siklin bağımlı kinaz 4/6) inhibitörleri

Palbosiklib, Ribosiklib vb

- ✓ Hormon reseptörleri pozitif, HER 2 negatif metastatik meme tedavisinde kullanılır.

Alpelisip-İnavolisip

- ✓ PIK3CA mutasyonu olan hormon reseptörü pozitif, HER-2 negatif metastatik meme kanseri tedavisinde kullanılır.

Monoklonal Antikorlar

Bevacizumab

- ✓ Anti VEGF antikordur
- ✓ Metastatik kolon kanser tedavisinde verilir

Ramucirumab

- ✓ Anti VEGF-R antikordur
- ✓ Metastatik kolon kanser tedavisinde verilir

Bevacizumab ve Ramucirumab ortak yan etkileri

- ✓ Tromboz
- ✓ Hipertansiyon
- ✓ GIS perforasyonu
- ✓ Nefrotik sendrom

Setuksimab, Panitumumab

- ✓ Anti EGFR antikorlardır.
- ✓ Metastatik kolon kanser tedavisinde verilir
- ✓ Bu ilaçların etki gösterebilmesi için RAS onkogeni doğal olmalıdır (mutasyon olmamalıdır)
 - Eğer RAS mutasyonu varsa bu ilaçlar kullanılamaz.
- ✓ Ortak yan etkileri cilt döküntüsü ve hipomagnezemi.

Metastatik kolon kanseri yönetimi

Mutasyon durumu	Tedavi
BRAF (+)	BRAF inhibitörleri (Vemurafenib, Dabrafenib)
RAS (+)	Anti VEGF etkili antikorlar (Bevacizumab, Ramucirumab)
RAS doğal	Anti EGFR antikorlar (Setuksimab, Panitumumab)
Mikrosatellit instabilite yüksek	İmmünoterapi (Nivolumab, Pembrolizumab)

HER-2 pozitif meme kanseri tedavisi

- ✓ Trastuzumab: Anti HER2 antikor
 - Kardiyotoksik (kalp yetmezliği, reversible)
 - EKO takibi önerilir
- ✓ Trastuzumab emtansin: Anti HER2 antikor + sitotoksik ajan
- ✓ Pertuzumab: HER2 dimerizasyon inhibitörü

Sacituzumab govitecan: Triple negatif meme kanseri tedavisinde kullanılan TROP-2 inhibitörüdür.

İmmünoterapi

Genel bilgiler

- ✓ Tümöre karşı verilen immün yanıtta sitotoksik T lenfositleri esas rolü oynar.
- ✓ Bu yanıt sırasında T lenfositler bazı reseptörlerce inhibe edilir → İmmün kontrol noktaları (immün checkpoint)
- ✓ İmmün kontrol noktalarının inhibisyonu (immünoterapi) ile sitotoksik T hücre aktivasyonu artırılarak antitümör immün yanıt güçlendirilir.
- ✓ Bu aktivasyon sonucu beklenen yan etki ise otoimmün olaylarda artıştır (hepatit, hipofizit, nefrit, tiroidit vb)

İmmün kontrol nokta (immün checkpoint) inhibitörleri

- ✓ CTLA4 blokajı
 - Anti CTLA 4 (İpilimumab, Tremelimumab)
 - Metastatik malign melanomda kullanılırlar.
- ✓ PD-1 ve PD-L1 blokajı
 - Anti PD-1 (Nivolumab, Pembrolizumab)
 - Anti PD-L1 (Atezolizumab, Durvalumab)
 - Bu ilaçlar bir çok kanser tedavisinde kullanılırlar

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 115

115.Aşağıdakilerden hangisi meme kanseri tedavisinde kullanılan ve HER-2 (c-erbB2) reseptörünü hedef alan ilaçlardan biri değildir?

- A) Lapatinib
- B) Erlotinib
- C) Pertuzumab
- D) Trastuzumab
- E) Neratinib

Doğru Cevap:B

Notumuz doğru cevabın etki mekanizması nokta atışı gösteriyor

Patoloji

- **Akciğer kanseri tipleri:**
 - Küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK)
 - Adenokanser
 - Skuamöz hücreli kanser (SCC)

KÜÇÜK HÜCRELİ AKCİĞER KANSERİ (KHAK)

- **Sigara ile ilişkisi:**
 - **En çok:** KHAK ve SCC
 - **En az:** Adenokanser
- **İmmünohistokimya:**
 - Adenokanser → TTF-1 (+), Napsin-A (+)
 - SCC → p63 (+), p40 (+)
 - KHAK → Kromogranin, sinaptofizin, nöron spesifik enolaz, CD56 (+)

Klinik Tablo

- Primer tümör ilişkili semptom ve bulgular:
 - Öksürük, nefes darlığı ve hemoptizi
 - Hava yolu obstrüksiyonuna bağlı; stridor, atelektazi, bronşiektazi, abse vb
- İntratorasik yayılım ilişkili semptom ve bulgular:
 - Sinir tutulumu (ses kısıklığı, diyafram paralizi vb)
 - Göğüs duvarı, plevra tutulumu (göğüs ağrısı, plörezi vb)
 - Kardiyovasküler yapıların tutulumu (vena kava süperior sendromu, kalp tamponadı vb)
 - Pancoast tümörü (Superior sulcus tümörleri):
 - Horner sendromu (İlişkili yüz yarısında; miyozis, ptozis, enoftalmus, anhidrozis)
 - Pancoast sendromu (Horner sendromu + Brakial pleksus tutulumu)

KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KANSERLERİ (KHDAK)

- **Adenokanser:**
 - En sık görülen alt tiptir.
 - Genellikle sigara içmeyen kadın hastalarda görülür.
 - Sıklıkla periferik yerleşimlidir.
- **Alt tipleri:**
 - **Preinvazif lezyonlar**
 - Atipik adenomatöz hiperplazi
 - Adenokarsinom in situ (eski adı bronkoalveolar karsinom): Lezyon < 3 cm ve invazyon yoktur, lepidik (alveole sürünme tarzında) büyür.
 - **Minimal invaziv adenokarsinom:** Lezyon < 3 cm, invazyon < 5mm, lepidik büyür.
 - **İnvaziv adenokarsinom (invazyon > 5mm)**

SCC

- İkinci en sık görülen alt tiptir
- Sigara ile yakın ilişkilidir
- Sıklıkla santral yerleşim gösterir
- Diğer alt tiplere göre daha fazla kaviter yapı sergiler.
- **Moleküler alt tipler / Sürücü mutasyonlar**
 - Bu mutasyonlar tümör hücrelerinin oluşması ve büyümesinden sorumludur.
 - Bundan dolayı bu mutasyonlar aynı zamanda tedavi hedefi durumundadır.

- KHDAK'ta driver mutasyonlar (sıklık sırasına göre):
 - KRAS (en sık)
 - EGFR
 - ALK
 - ROS1

Tedavi

Klinik Bilimler 115. soru
Küçük Stajlar Speetüs Notu 1. Fasikül
Sayfa 125

- EGFR mutasyonu: Erlotinib, gefitinib, afatinib, osimertinib (özellikle T790M mutasyonu varlığında)
- ALK mutasyonu: Krişotinib, alectinib, ceritinib, lorlatinib
- ROS1 mutasyonu: Krişotinib, seritinib
- Hedeflenebilir mutasyon yoksa, PD-L1 düzeyine göre immünoterapi verilebilir (nivolumab, pembrolizumab vb)

KÜÇÜK HÜCRELİ AKCİĞER KANSERİ (KHAK)

Genel Bilgiler

- Nöroendokrin hücrelerden köken alır.
- Oldukça agresiftir, tedaviye hızlı yanıt verir, fakat hızla progrese olur. Preinvazif fazı yoktur.
- Erken dönemde hematogen yayılımla sık olarak uzak metastaz yapar.
 - Hemen hemen tüm hastalarda sigara öyküsü mevcuttur.
 - Sıklıkla santral yerleşimlidir

Evreleme

- Sınırlı evre → Tümör tek bir hemitoraks ve reyonel lenf nodlarında sınırlı
- Yaygın evre → Sınırlı evreyi aşan durumlar
- Tedavi öncesi mutlaka kranial görüntüleme yapılmalıdır.

Tedavi

- Sınırlı evre hastalık: Sisplatin-etoposid + RT
 - Cerrahi sadece evre I'de uygulanabilir.
- **Yaygın evre hastalık:** Sisplatin-etoposid-atezolizumab/durvalumab

Küçük Hücre Dışı Akciğer kanserinde anatomik inoperabilite kriterleri

1. Ekstratorasik metastaz (Karaciğer, sürrenal, yaygın beyin, kemik gibi)
 2. Karşı akciğer metastazı
 3. Kontralateral hiler ve mediastinal lenf bezi metastazı
 4. Lokal invazyon (Kalp, aorta, vena kava, vertebra, pulmoner arter ve/veya pulmoner venin perikard içi invazyonu)
 5. Vokal kord paralizi
 6. Vena cava superior sendromu
 7. Malign plevral effüzyon
- **** Soliter beyin metastazı akciğer kanserinde operasyon için mutlak kontrendikasyon değildir****

VENA KAVA SÜPERİOR SENDROMU

Genel bilgiler

- Baş, boyun ve üst ekstremitelerin venöz direnajından sorumlu olan vena kava süperiorun, obstrüksiyonu/tıkanması sonucu ortaya çıkan klinik tablodur.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 115

115.Aşağıdakilerden hangisi meme kanseri tedavisinde kullanılan ve HER-2 (c-erbB2) reseptörünü hedef alan ilaçlardan biri değildir?

- A) Lapatinib
- B) Erlotinib
- C) Pertuzumab
- D) Trastuzumab
- E) Neratinib

Doğru Cevap:B

İşte tek bir tabloda hem dört tane yanlış cevabı eletip hem de doğru cevabı gösteriyoruz... İşte referans budur...

Modern farmakolojide hedef odaklı tedaviler - 1: BÜYÜME FAKTÖRÜ VE RESEPTÖR İNHİBİTÖRLERİ	
Oral Küçük Molekül EGFR Kinaz İnhibitörleri	
İlaç	Tedavi amacı
Erlotinib	• EGFR mutant KHDAK
Gefitinib	• EGFR mutant ileri evre KHDAK
Afatinib	• EGFR mutant ileri evre KHDAK
Osimertinib	• EGFR kinaz inhibitörlerine dirençli ve T790M pozitif ileri evre KHDAK
İntravenöz monoklonal EGFR antikorları	
Setuksimab(kimerik insan/fare IgG1)	• KRAS wild tip olan metastatik kolorektal kanser
Panitumumab (insan IgG2)	• KRAS wild tip olan metastatik kolorektal kanser
Nesitumumab (insan IgG1)	• Metastatik KHDAK
İnsan epidermal büyüme faktör reseptör-2 (HER2) inhibitörleri	
Oral küçük molekül HER2 kinaz inhibitörleri (EGFR inhibisyonu da yaparlar)	
Lapatinib	• HER2 pozitif meme kanseri
Neratinib	• HER2 pozitif meme kanseri
İntravenöz monoklonal HER2 inhibitörleri	
Trastuzumab (humanize IgG1)	• HER2 pozitif meme kanseri ve mide kanseri
Pertuzumab (humanize IgG1)	• HER2 pozitif meme kanseri

Modern farmakolojide hedef odaklı tedaviler - 2: HÜCRE İÇİ PROTEİN KİNAZ İNHİBİTÖRLERİ	
Mutant B-RAF kinaz inhibitörleri	
İlaç	Tedavi amacı
Vemurafenib	• BRAFV600E/K mutant melanom
Dabrafenib	• BRAFV600E/K mutant melanomda • BRAFV600E mutant KHDAK'de
Mitojen aktive edici protein kinaz inhibitörleri	
Cobimetinib	• BRAFV600E/K mutant melanom
Trametinib	• BRAFV600E/K mutant melanomda • Metastatik anaplastik tiroid kanseri
Janus ilişkili protein kinaz (JAK) inhibitörleri	
Ruksolitinib, Fedratinib, Selumetinib, Sotorasib ve Adagrasib	• Polisitemia vera • Miyelofibrozis
Siklin bağımlı kinaz (CDK) 4/6 inhibitörleri	
Palbosiklib	• ER pozitif HER2 negatif meme kanseri
Abemasiklib Ribosiklib ve Trilasiklib	• Trilasiklib, geniş evreli KHAK
Bruton tirozin kinaz (BTK) inhibitörleri	
İbrutinib/ Akalabrutinib / Zanubrutinib	• Mantle hücreli lenfoma, KLL • Waldenström makroglobulinemisi
BCR-ABL, PDGFR, KIT kinaz inhibitörleri	
İmatinib	• Kronik faz KML, GIST (KIT mutasyon pozitif)
Dasatinib	• İmatinib dirençli KML
Nilotinib	• İmatinib dirençli KML
Bosutinib	• Dirençli KML
Ponatinib	• Dirençli KML ve Ph+ ALL, T315I mutasyonlu
Anaplastik lenfoma kinaz (ALK) inhibitörleri	
Alektinib, Seritinib, Brigatinib, Lorlatinib	• ALK kinaz füzyon genini içeren KHDAK
Krizotinib	• ALK kinaz füzyon genini içeren KHDAK
İdelalisib / Duvelisib / Kopanlisib Umbralisib ve Alpelisib	• B hücre maligniteleri: KLL
mTOR inhibitörleri	
Temsirolimus	• Renal hücreli kanser
Everolimus	• Renal hücreli kanser
Multikinaz inhibitörler	
Cabozantinib	• İleri evre renal hücreli kanser
Vandetanib Midostaurin ve Gilteritinib	• Progrese lokal ileri medüller tiroid kanseri

Klinik Bilimler 115. soru
Farmakoloji Speetüs Notu 1. Fasikül
Sayfa 098

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 bilirubin 3,8 mg/dL ve direkt bilirubin 2,1 mg/dL tespit ediliyor. Abdominal ultrasonografisinde pankreas başında 5 cm çapında solid lezyon saptanıyor. Bu hastada aşağıdakilerden hangisinin etiolojide rol oynaması en az olasıdır?

- A) BRCA2 mutasyonu varlığı
- B) ATM mutasyonu varlığı
- C) Kronik pankreatit öyküsü
- D) Kronik proton pompa inhibitörü kullanımı
- E) Obezite

Doğru Cevap:D

SpeeTUS Notu

SpeeTUS Notu

Pankreas Kistik Lezyonları

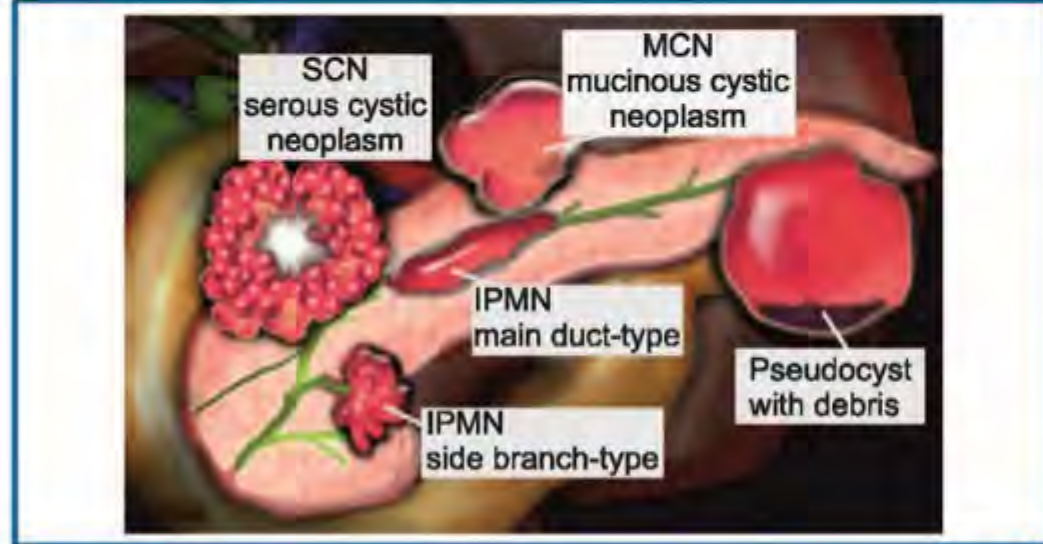
Genel bilgiler

- ✓ En sık (%30-40) neoplastik olmayan **psödokistler** görülür (akut veya kronik pankreatitlerin komplikasyonu).
- ✓ Neoplastik kistler, **seröz** ve **müsinöz** kistlerden oluşur.
- ✓ Pankreas kistlerinin tanısında en değerli yöntem **EUS**'tur. (aspirasyon ile kist sıvısı incelenir)

PANKREAS KİSTLERİ AYRICI ÖZELLİKLER		Amilaz	
		Düşük	Yüksek
Müsin ve CEA	Düşük	Seröz	Psödokist
	Yüksek	Müsinöz	İPMN

İPMN: intraduktal papiller müsinöz neoplazi

Tipleri



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)
Benign	Premalign	Premalign

Pankreas Nöroendokrin Tümörleri

Genel bilgiler

- ✓ En sık pankreatik NET: **Non-fonksiyonel**
- ✓ En sık fonksiyonel pankreatik NET: **İnsülinoma**
- ✓ En sık malign fonksiyonel pankreatik NET: **Gastrinoma**

İnsülinoma

- ✓ Endokrinoloji bölümünde yer almaktadır

Gastrinoma

- ✓ Gastroenteroloji bölümünde yer almaktadır.

Glukagonoma

- ✓ **Nekrotik migratuvar eritem** ve **DM** ile birlikte.

Somatostatinoma

- ✓ **DM, steatore, kolelitiazis** klasik triadı ile seyreder.

ViPoma

- ✓ **Sulu diyare, hipokalemi, aklorhidri** ile karakterizedir.

Pankreas Kanseri

Bazı önemli risk faktörleri

- ✓ İleri yaş, sigara içen, erkek hasta
- ✓ Kronik pankreatit
- ✓ Neoplastik pankreas kistleri (Özellikle müsinöz)
- ✓ Herediter sendromlar
 - Peutz – Jeghers sendromu (STK11/LKB1) (**riski en çok arttıran sendrom**)
 - Herediter pankreatitler (PRSS1)
 - Ailesel meme/over kanseri (BRCA2, PALB2)
 - Familial atipik multiple mol melanom (P16/CDKN2A)
 - Lynch sendromu (MLH1, MSH2)

Klinik Bilimler 116. soru
Dahiliye Speetüs Notu 1. Fasikül
Sayfa 184

- ✓ **Kilo kaybı ve karın ağrısı** en sık semptomlardır.
- ✓ Pankreas başı tümörlerinde **sarılık** sıktır.
- ✓ **Courvoisier işareti** (derin inspiyumda hidropik safra kesesinin ele gelmesi) bulunabilir.
- ✓ **Yeni başlayan diyabet** veya diyabetli bir hastada (artan) insülin gereksinimi olabilir
- ✓ DİK, **migratuvar tromboflebit (Trousseau sendromu)** görülebilir.
- ✓ Tümör markeri **Ca19.9**'dur

Tedavi / Yönetim

- ✓ Klinik olarak pankreas kanserinden şüphe edilen bir hastada **BT/MR gibi** görüntüleme yöntemlerinde kitle **cerrahi olarak rezektabl** ise, biyopsi alınmadan hasta **direkt laparotomiye (Whipple operasyonu)** verilir.
 - **Endoskopik USG**, lokal invazyon ve rezektabiliteyi göstermede de en yararlı yöntemdir.
- ✓ **Unrezektabl** vakalarda ise EUS ile biyopsi yapılır. Çünkü palyatif KT ve RT verilmesi için doku tanısı gereklidir.

SAFRA KESESİ VE SAFRA YOLLARI HASTALIKLARI

Kolelitiazis

Genel bilgiler

- ✓ Safra taşlarının % 80-90'ı **kolesterol** taşları, %10-20'si **pigment** taşlarıdır (kalsiyum bilirubinat).
- ✓ **Kolesterol taşları risk faktörleri**
 - Biliyer kolesterol salgısında artış:
 - Östrojen, obezite, fibrat kullanımı vb
 - Safra tuzu eksikliği:
 - Crohn hastalığı, ileal rezeksiyon vb
 - Safra kesesi hipomotilitesi:
 - TPN, gebelik, oktreotid kullanımı vb
- ✓ Pigment taşları **siyah** veya **kahverengi** olabilir.
 - Siyah pigment taşları **indirekt bilirübinin** arttığı durumlarda (hemoliz, vb) görülür.
 - Kahverengi pigment taşları ise **kronik staz ve enfeksiyona** bağlı olarak gelişir.

İLGİLİ NOTLAR

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 bilirubin 3,8 mg/dL ve direkt bilirubin 2,1 mg/dL tespit ediliyor. Abdominal ultrasonografisinde pankreas başında 5 cm çapında solid lezyon saptanıyor. Bu hastada aşağıdakilerden hangisinin etiolojide rol oynaması en az olasıdır?

- A) BRCA2 mutasyonu varlığı
- B) ATM mutasyonu varlığı
- C) Kronik pankreatit öyküsü
- D) Kronik proton pompa inhibitörü kullanımı
- E) Obezite

Doğru Cevap:D

GASTROENTEROLOJİ

ÖZOFAGUS HASTALIKLARI

Disfaji

Orofaringeal disfaji

- ✓ Bu bölgenin **nöromusküler hastalıklarından** kaynaklanır.
 - Nörolojik hastalıklar (SVO, multiple skleroz vb)
 - Kas hastalıkları (Miyozitler, tiroid hastalıkları vb)
- ✓ Yutmanın başlatılmasında güçlük vardır; **dizartri, öksürük ve nazal regürjitasyon** eşlik eder.
- ✓ Tanıda **floroskopi (video-faringoözofagografi)** kullanılır.

Özofageal disfaji

- ✓ **Mekanik** bozukluk veya **motilite** bozukluğu sonucu gelişebilir.
 - **Önce katı, sonra sıvı** gıda yutma güçlüğü → **Mekanik bozukluk** (Özofagus tümörleri, peptik striktür vb)
 - **Baştan beri hem katı hem sıvı** gıda yutma güçlüğü → **Motilite bozukluğu** (Akalazya, diffüz özofageal spazm vb)

Diğer Semptomlar

Odinofaji (ağrılı yutma güçlüğü)

- ✓ Disfaji ile birlikte olan **keskin ağrı** hissidir
- ✓ **Mukozal harabiyet** (enfeksiyöz, hap özofajiti) düşündürür.
- ✓ Öncelikli tetkik yapılacak tetkik **endoskopi**dir.

Göğüs ağrısı

- ✓ Non-kardiyak göğüs ağrısına **en sık** yol açan
 - Organ → **Özofagus**
 - Hastalık → **GÖRH**

Tanı Yöntemleri

Endoskopi

- ✓ **Endoskopinin ilk tercih** olduğu durumlar:
 - Odinofaji
 - Malignite şüphesi
 - Barret özofagus araştırılması
 - Kanama veya şüphesi
 - Biyopsi / girişim gerektirecek durum

Baryumlu grafi

- ✓ Endoskopiye **üstün** olduğu durumlar:
 - Motilite bozuklukları
 - Trakeoözofageal fistüller
 - Özofagus **Darlıkları**
 - Özofagusa **Dış** bası
 - Özofagus **Divertikülleri**

Endoskopik USG

- ✓ Özofagusun **submukozal lezyonları** ve **tümörlerinin lokal yayılımını** en iyi değerlendiren yöntemdir.

Manometri

- ✓ **Özofagus motilite bozukluklarında** kesin tanı yöntemidir.

Gastroözofageal Reflü Hastalığı

Genel bilgiler

- ✓ Reflü olan materyaldeki **asit, pepsin ve safra**; özofagus mukozası ile temas ederek klinik tablo oluşturur.
- ✓ Endoskopi ile özofagus mukozasında hasar (erozyon veya ülser) saptanırsa **erozif reflü** veya **reflü özofajit**, saptanmaz ise **erozif olmayan (non-erozif) reflü** denir.

Patogenez

- ✓ Alt özofagus sfinkterinin uygunsuz relaksasyonu ve basıncında azalma (**en önemli ve sık neden**)
- ✓ Hiatal herni
- ✓ Özofagus klirensinin azalması
- ✓ Mide boşalma zamanının uzaması
- ✓ Mide asidinin artması
- ✓ Karın içi basıncını artıran nedenler (obezite, gebelik)

Klinik tablo

- ✓ GÖRH'nin en sık, en önemli ve en spesifik semptomu: **Retrosternal yanma** (heartburn, pirozis)
- ✓ Reflü ile ilişkisi daha net gösterilen **ekstraözofageal komplikasyonlar**
 - **Dental erozyon**
 - **Öksürük**
 - **Larenjit**
 - **Astım benzeri tablo**

Yaklaşım

- ✓ Tipik semptomlar var, alarm bulgu yok → **Ampirik PPI**
- ✓ Diğer durumlarda → **İleri araştırma (endoskopi)**
 - Atipik semptom (lar)
 - Ampirik tedaviye cevapsızlık
 - Alarm bulguları (kilo kaybı, anemi vb)
 - Uzun süreli (> 5-10 yıl) pirozis (Barret metaplazisi?)

Tanı

- ✓ **Öykü**: Çoğu hastada reflü tanısı için yeterlidir.
- ✓ **PPI testi**: Semptomların 5-7 gün çift doz PPI tedavisine cevap vermesi anlamlıdır.
- ✓ **Özofageal pH İzlemi**
 - GÖRH'ü belirlemede **en duyarlı** yöntemdir.
 - **Intraluminal impedans ölçümü** ile kombine edilerek **asidik olmayan (non-asit) reflü** de tespit edilebilir.
- ✓ **Endoskopi (± biyopsi)**: Reflüye bağlı özofajitin ve Barret metaplazisinin kesin tanısı için gereklidir.
- ✓ **Manometri**: Cerrahi yapılacak hastalarda eşlik eden olası bir motilite bozukluğu için yapılır.

Tedavi

Klinik Bilimler 116. soru
Dahiliye Speetüs Notu 1. Fasikül
Sayfa 166

PPI yan etkileri

- Demir eksikliği, Vit B12 eksikliği
- Kalsiyum emilim bozulduğu ve kemik kırıkları
- Magnezyum eksikliği
- Aşırı bakteri üremesi, pnömoni, C. Difficile koliti vb
- İnterstisyel nefrit, akut/kronik böbrek hasarı

Ayrıca PPI'nin tüm yan etkilerini verdik
Pankreas kanseri yapıyor
olsa idi, onu da yazardık:)

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

SpeeTUS Notu

SpeeTUS Notu

SİSTEMİK JİA (STİLL HASTALIĞI)

- Kız ve erkeklerde **eşit sıklıkta**
- Günde bir veya iki kez olan, en az iki hafta süren $\geq 39^{\circ}\text{C}$ ateş (**intermitan ateş**)
- Ateşe eritematöz, kaşıntısız pembe (somon) renkli, geçici maküler bir **döküntü** eşlik eder.
- Klinik bulgulardan IL-1 ve IL-18 artışı sorumlu tutulmaktadır. Osteopeniden sorumlu sitokinler de **TNF- α** ve **IL6'dır**.

Eşlik Eden Bulgular

- Artralji, miyalji, boyun ağrısı, huzursuzluk, jeneralize **LAP, HSM, perikardit** ve plevrit eşlik edebilir.
- **Romatoid faktör (RF)** ve **antinükleer antikor (ANA)** **negatiftir**.

POLİARTİKÜLER RF (-) JİA

- Erişkin romatoid artrit simetrik tutulumuna benzer.
- Artrit hafif ve romatoid nodül nadirdir.

POLİARTİKÜLER RF (+) JİA

- **Dokuz yaş üstü kızlarda** daha sıktır.
- Hastalık genellikle büyük eklemleri simetrik tutar.
- Prognozu **en kötü** olan ve fonksiyon kaybına sebep olan tipidir.
- Artrit ağırdır ve özellikle dirsek ve aşil tendonunda **romatoid nodüle** rastlanır.



Poliartiküler JİA'da Kötü Prognoz Kriterleri:

1. Erken başlangıç yaşı
2. RF pozitifliği
3. Romatoid nodüllerin varlığı
4. Anti-siklik sitrülün peptid (**anti CCP**) antikor pozitifliği (bu antikoru spesifitesi yüksektir ve RF'den önce de pozitif bulunabilir)
5. Etkilenen **eklem sayısının** çok olması
6. Kalça, el veya el bileği eklemlerinin tutulumu

OLİGOARTİKÜLER JİA

- **En sık** görülen tipidir. **4 yaş altında kızlarda** sıktır.
- Artrit asimetriktir ve daha çok alt ekstremitenin büyük eklemleri tutulur.
- **ANA (%60) pozitif** ve **anterior üveit** için risk oluşturur.

TIPIK VAKA

Küçük kız hasta
+
1-4 eklemi tutan artrit,
GÖZ bulguları
+
ANA pozitif

ENTESİT İLİŞKİLİ ARTRİT

- **Sekiz yaşından sonra erkeklerde** sıktır.
- Başta kalça eklemi olmak üzere, diz, ayak bileği ve **sakroiliak eklem** tutulumu sıktır.
- **HLA-B27 %80 (+)'tir**.
- Tendonun kemiğe yapışma yerinde şiddetli ağrı (**entesit**) vardır.
- Akut **iridosiklit** ataklarına %10-20 rastlanır.

PSÖRİYATİK ARTRİT

- **En sık** görülen paterni; **asimetrik oligoartrittir**.
- **HLA-B27** ve **ANA** pozitifliği görülebilir.
- Tırmaklarda pittingin varlığı, **daktilit**, onikoliz veya **ailede psöriasis öyküsü** tanıyı destekler.

JİA'da Laboratuvar:

- Lökositoz, trombositoz ve anemi vardır.
- Lökopeni ve trombositopeni ise **makrofaj aktivasyon sendromu (MAS)** habercisidir.
- **Ferritin yüksektir** ve MAS gelişirse daha da yükselir.



- RF pozitifliği = eklem tutulumu **kötü gidişli**
- ANA pozitifliği = **Göz** tutulumu
- Sitopeniler ve ferritin yüksekliği = **MAS**

JİA'da Tedavi:

- **Oligoartiküler JİA:** ilk basamak tedavi, **non-steroid antiinflatuar** ilaçlardır (naproksen, ibuprofen).
- Yanıt alınmazsa **intraartiküler kortikosteroid**, bu tedaviye de yanıtız olgularda **metotreksat**
- **Poliartiküler JİA:** ilk basamak tedavi metotreksat + NSAİ
- Yanıt alınmazsa, TNF-alfa inhibitörleri (**etanersept, adalimumab veya infliksimab**) ya da antisitotoksik T-lenfosit ilişkili antijen-4 immunglobulin (**abatasept**) veya Oral JAK kinaz inhibitörleri (**tofasitinib, ruxolitinib**)

Klinik Bilimler 117. soru

Pediatric SpeetUS Notu 1. Fasikül
Sayfa 183

JİA'da Komplikasyonlar:

- **Makrofaj aktivasyon sendromu (hemofagositoz):** Bağ dokusu hastalıkları arasında, çocuklarda bu duruma **en çok** yol açan hastalık sistemik JİA'dır.



Sistemik JİA'da MAS tanısı için kriterler:

- 1- Ferritin yüksekliği
- 2- Aşağıdakilerden 2 tanesi;
 - ✓ Trombositopeni
 - ✓ Karaciğer enzim yüksekliği
 - ✓ Hipertrigliseridemi
 - ✓ Hipofibrinojenemi

JİA'da Ayırıcı Tanı:

- **Seronegatif Spondiloartropatiler:**
 - Juvenil ankilozan spondilit
 - İnflamatuvar bağırsak hastalıkları
 - Psöriyatik artrit
 - Reaktif artrit (üretit, iridosiklit ve mukokütanöz lezyonlarla ilişkili)



İnflamatuvar sırt ağrısının tipik özellikleri:

- ✓ Gece ağrı olması ve sabah sertliği
- ✓ İstirahatla düzelme olmaması
- ✓ Egzersiz ile düzelme olması
- ✓ Sinsi başlangıç
- ✓ Non-steroid antiinflatuar ilaçlara yanıt vermesi

İLGİLİ NOTLAR

Başlık da dahil olmak üzere (hemofagositoz) yanlış seçeneklerin dördünü eliyoruz (trombositopeni, koagülopati/hipofibrinojen emi, hiperferritinemi)

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 mevcut 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 en olası tanı aşağıdakilerden hangisidir?

- A) Sarkoidoz
- B) Granulomatoz polianjitis
- C) Behçet hastalığı
- D) Poliarteritis nodoza
- E) İnflamatuvar bağırsak hastalığı

Doğru Cevap: C

SpeeTUS Notu

SpeeTUS Notu

Kutanöz Lökositoklastik Vaskülit

- Genellikle **sekonder** gelişir
 - İlaç, enfeksiyon vb
- Sadece cilt tutulumu
- **Palpe edilen purpura**
- Sistemik tutulum beklenmez

FLASH BACK

Purpuralar

- Vaskülit → Palpe edilebilir
- Primer hemostaz bozukluğu → Palpe edilemez

IgA Vaskülit (Henoch Schönlein purpurası)

- Çocuk / Genç hasta
- Bel altında **4 kırmızı şey:**
 - **Palpable purpura** (alt ekstremiteler)
 - **Artrit**
 - **Hematüri** (IgA nefriti)
 - Kann ağrısı, **GIS kanama**

FLASH BACK

IgA ilişkili bazı hastalıklar

- IgA nefriti
- IgA vaskülit (Henoch Schönlein purpurası)
- Çölyak hastalığı
- Dermatitis herpetiformis

Kriyoglobülinemik vaskülit

- **Öykü:** HCV enfeksiyonu
- **Triad:**
 - Palpable purpura
 - Artrit
 - Glomerülonefrit (MPGN tip 1)
- **Laboratuvar:**
 - RF (+),
 - Kompleman ↓

FLASH BACK

	Palpable purpura	Artrit	Nefrit
IgA vaskülit	+	+	IgA nefriti
Kriyoglobülinemik vaskülit	+	+	MPGN tip1

FLASH BACK

Virüs	Vaskülit	Glomerülonefrit
-------	----------	-----------------

Klinik Bilimler 118. soru
Dahiliye Speetus Notu 1. Fasikül
Sayfa 138

Behçet Hastalığı

- 20-30 yaş, K=E
- Tekrarlayan oral ülser (**olmazsa olmaz!!!**)
- HLA-B51 (+)
- Her boyutta, her damarda herşey yapar
 - ✓ **Emboli hariç!!!** → Tromboz damara sıkıca yapışır.
- Pulmoner arter anevrizması (Dispne, göğüs ağrısı, hemoptizi)
- Bilateral panüveit
- Cilt bulguları
 - Eritema nodosum
 - Papülopüstüler lezyon, akneiform döküntü
 - Paterji testi pozitifliği

FLASH BACK

Üveit	Romatolojik hastalık
Bilateral panüveit	Behçet hastalığı
Unilateral anterior üveit	Ankilozan spondilit

FLASH BACK

Eritema nodosum ilişkili hastalıklar

- Behçet hastalığı
- Sarkoidoz
- İnflamatuvar bağırsak hastalığı

Diğer tutulumlar:

- ✓ **SSS (NöroBehçet)** → En sık beyin sapını tutar
- ✓ **GIS** → Crohn hastalığını taklit eder
- ✓ Testis tutulumu

FLASH BACK

Testis tutulumu yapabilen vaskülitler

- Poliarteritis nodosa
- Behçet Hastalığı

Behçet Hastalığı Sınıflandırma Kriterleri (2G-2D):

(**Tekrarlayan oral ülser** ve aşağıdaki bulgulardan **en az ikisi**)

- ✓ **G**enital ülser
- ✓ **G**öz tutulumu
- ✓ **D**eri lezyonları
- ✓ **D**eri testi (Paterji testi pozitifliği)
 - Steril iğne → Papülopüstüler lezyon

İLGİLİ NOTLAR

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 mevcut 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 en olası tanı aşağıdakilerden hangisidir?

- A) Sarkoidoz
- B) Granulomatoz polianjitis
- C) Behçet hastalığı
- D) Poliarteritis nodoza
- E) İnflamatuvar bağırsak hastalığı

Doğru Cevap:C

TIPIK VAKA

ÜSYE sonrası döküntü ile başvuran hasta

Karın ağrısı, hematüri

Fizik muayenede palpabl, basmakla sormayan purpurik lezyonlar

Laboratuvar Bulguları:

- %40-50 vakada kanda **IgA yüksektir.**
- ANA, ANCA ve RF negatiftir.
- Anemi, Lökositoz-sola kayma, Trombositoz, CRP ve Sedimentasyon yüksekliği, serum IgE yüksekliği, atak sırasında F13 azalması

Tedavi:

- **Steroid** tedavisi ciddi böbrek ve gastrointestinal hastalık için kullanılır.
- Mikroskopik hematüri için **yatak istirahati ve bol sıvı** yeterlidir.

KAWASAKİ HASTALIĞI

- Çocukluk çağında **2. sık** görülen vaskülitidir.
- Sıklıkla **5 yaş altında** karşımıza çıkar.
- Ateş **en sık ve ilk** bulgudur.



Tanı kriterleri:

- A. En az **5 gün süren ateş**
- B. Aşağıdaki durumlardan en az dördü:
 1. Bilateral nonpürülan **konjunktival konjesyon**
 2. **Orofarinks** mukozasında değişiklikler: kurumuş ve çatlamış dudaklar, **çilek dili**
 3. **El ve ayaklarda** ödem ve/veya soyulma
 4. Polimorfik **döküntü** (veziküler değil)
 5. Tek taraflı **servikal LAP**

Klinik:

- **Akut dönem:** Bu dönemde **en önemli** ölüm nedeni miyokardittir.
- **Subakut dönem:** Koroner anevrizma ve trombozlar, soyulmalar, **trombositoz**, safra kesesi hidropsu
- **İyileşme dönemi**

TIPIK VAKA

3 yaşında hasta, 5 günden uzun ateş

Konjonktivit, çilek dili, kuru-çatlak dudak

Ciltte döküntü, el-ayaklarda soyulma

Servikal LAP

- **Laboratuvar:** Lökositoz, nötrofili, sola kayma, trombositoz, CRP ve sedimentasyonda artış, normokrom normositer anemi, ALT ve AST artışı, hiponatremi, hipoalbuminemi, steril piyüri.

Tedavi:

- **Akut dönem:** **IVIG + aspirin**, yanıt yoksa steroid
- **Konvelesan dönem:** Aspirin (6-8 hafta), ateş düştükten 48 saat sonra anti-agregan doza düşülür.

Prognoz:

- **En önemli** komplikasyonu **koroner arter hastalığı** ve **akut miyokard infarktüsüdür.**
- Tüm dönemlere bakıldığında **en sık** ölüm nedeni; koroner iskemi ve **akut miyokard infarktüsü**
- İlk 2 haftada ölümün en sık nedeni **miyokardit ve KKY'dir.**

Ayırıcı tanı:

- **Kızıl** (en çok karışan hastalık)
- Bakteriler, virüsler
- Toksinler (**civa**)
- **MIS-C** (Çocukluk çağıının çoklu sistem enflamatuvar sendromu): SARS-CoV-2'nin postenfeksiyöz komplikasyonu. GIS ve renal tutulum yaygın, miyokardit ve hipotansiyon görülebilir. Lenfopeni ve trombositopeni vardır.

POLIARTERİTİS NODOSA (PAN)

- Küçük ve orta çaplı arterlerin segmental nekrotizan vaskülitidir.
- Bifurkasyon bölgelerinde, farklı dönem lezyonlarının birlikte bulunması tipiktir.
- Konstitüsyonel bulgular, mezenterik arter iskemisine bağlı şiddetli karın ağrısı ve kilo kaybı olabilir.
- Glomerülonefrit görülmez; renovasküler hipertansiyona bağlı hematüri/proteinüri görülebilir. MSS tutulumu sonucu stroke, TIA, psikoz ve iskemik nöropati gelişebilir. Miyokardit ve koroner arterit, kalp yetmezliği veya miyokard iskemisine yol açabilir. Artralji, artrit ve miyalji sık görülür.
- Pulmoner vasküler tutulum olmaz; perikardit nadirdir.
- Diğer bulgular arasında testiküler ağrı, retinal arter tutulumu (görme kaybı) ve kemik ağrısı bulunur.
- Tanı için anjiyografi (ipte boncuk görünümü, mikroanevrizma) veya biyopsi gereklidir.
- Son yıllarda MRI veya CT anjiyo kullanılabilir.
- Olguların %10-50'sinde hepatit B pozitifdir; tüm hastalarda HBV ve HCV serolojisi değerlendirilmelidir.

TAKAYASU ARTERİTİ

- **Nabızsızlık hastalığı**
- Ortalama tanı yaşı 13; kızlarda daha sık
- Aort ve dallarını tutan **dev hücre içeren granülomatöz** vaskülit
- Hipertansiyon ve baş ağrısı sık bulgulardır.
- **Tanıda** anjiyografik bulgular ile periferik arter nabızlarında

Klinik Bilimler 118. soru
Pediatri Speetüs Notu 1. Fasikül
Sayfa 186

BEHÇET HASTALIĞI

- **Tüm çaptaki** damarları tutar
- Ortalama tanı yaşı 8-12, kız erkek eşit sıklıkta
- **HLA-B5-51** ile ilişkili
- İlk bulgu **oral ülserdir. Genital ülserler**, göz ve deri lezyonları, paterji testi pozitifliği görülür.
- Tanı (herhangi üçü ile): 1) rekküren oral ülser, 2) genital ülser, 3) tipik cilt bulguları, 4) tipik göz bulguları, 5) nörolojik tutulum, 6) vasküler tutulum (tromboz, anevrizma)

Eritema nodosum görülen hastalıklar... Sarkoidoz, Behçet, İnflamatuvar barsak hastalıkları, SLE, lenfomalar, tüberküloz, mikoplazma enfeksiyonu

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 mevcut 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 en olası tanı aşağıdakilerden hangisidir?

- A) Sarkoidoz
- B) Granulomatoz polianjit
- C) Behçet hastalığı
- D) Poliarteritis nodoza
- E) İnflamatuvar bağırsak hastalığı

Doğru Cevap:C

Non Skatrisyel Alopesi Nedenleri

- Alopesi areata
- Tinea capitis süperficialis
- Androjenetik alopesi
- Anagen effluvium
- Telogen effluvium

FLASH
BACK

Pitting görülen hastalıklar

- ✓ Psöriazis
- ✓ Alopesi areata

İKTİYOZLAR

- ✓ En sık görülen tip iktiyozis vulgaris
- ✓ İktiyozis vulgaris hastalarında atopi yatkınlığı sık

ERİŞKİN BAŞLANGIÇLI STİLL HASTALIĞI

İntermittan ateş, (ateşe eşlik eden) karakteristik döküntü, artrit, organomegali, serozit gibi zengin klinik bulguları olan sistemik inflamatuvar bir hastalıktır.

- Günde 1-2 defa, $\geq 39^\circ\text{C}$, intermittan ateş görülür.
- Ateş ile birlikte; gövdede, makülopapüler, somon rengi döküntü görülür. Ateşin düşmesi ile kaybolur.
- Oligo-Poliartriküler eklem tutulumu izlenir.
- Hastaların çoğunda lenfadenopati ve/veya hepatosplenomegali görülür.
- Boğaz ağrısı (non-süpüratif farenjit) sık bir bulgudur
- Plevral ve/veya perikardiyal efüzyon bulunabilir.

Laboratuvar bulguları

- Eritrosit sedimentasyon hızı ve CRP belirgin artmıştır.
- Normokrom normositer anemi, lökositoz (nötrofilik) ve trombositoz beklenir.
- Ferritin düzeyleri çok yüksektir.
- ANA ve RF çoğu zaman negatiftir (seronegatif).

TOPIKAL KORTİKOSTEROİDLER

Topikal steroidlerin etki mekanizmaları

- Anti-inflamatuvar etki
- Antiproliferatif etki
- İmmünsüpresif etki
- Vazokonstriksiyon etkisi

Topikal steroidlerin yan etkileri

(Her şeyi azaltır kullanmayı arttırır)

- Kollajen sentezinde azalma
- Anjiyogenezde azalma
- Alerjik kontakt dermatit
- Hipertrikozis
- Hipopigmentasyon
- Glokom, katarakt
- Akne
- Cilt atrofi
- Tinea incognito, impetigo incognito, scabies incognito

BEHÇET HASTALIĞI

1. DERİ VE MUKOZA BELİRTİLERİ

a. Oral aftlar:

- Behçet hastalığının ana belirtilerinden biridir.
- Genellikle hastalığın ilk belirtisi oldukları gibi, hastaların hemen hemen tümünde bulunurlar.
- Ağrılıdır

b. Genital ülserler:

- Kadınlarda labiumları, erkeklerde skrotumu seğeler.
- Sikatris bırakarak iyileşir.

c. Ekstragenital ülserler:

- Zaman zaman koltuk altı, kasık gibi büyük kıvrım yerlerinde, püstüllerin erode olmasıyla ortaya çıkarlar.

d. Nodüler lezyonlar:

- Klinikte karşımıza eritema nodozuma benzer veya yüzeysel gezici tromboflebite benzer lezyonlar halinde çıkarlar.

e. Papülopüstüler lezyonlar:

Folikülit veya akneye benzerler.

Papül halinde başlayıp 24-48 saatte püstüle dönerler. Püstüller sterilidir.

Klinik Bilimler 118. soru

Küçük Stajlar Speetus Notu 1. Fasikül
Sayfa 049

1. Rekürren aftöz stomatit
2. İridosiklit
3. İdiyopatik eritema nodozum
4. Herpes genitalis
5. Romatoid artrit
6. Sweet Sendromu

2. GÖZ BELİRTİLERİ

Oküler tutulum, Behçet Hastalığı'nda en önemli morbidite nedenidir.

TANI:

- Behçet hastalığının tanısı, spesifik laboratuvar bulgusunun olmaması nedeniyle ancak klinik belirtilerle konabilmektedir.
- Hastalıkla ilgili farklı tanı kriterleri tanımlanmıştır. En sık kullanılanları Uluslararası Çalışma Grubu Tanı Kriterleri ve Japonya Behçet Hastalığı Araştırma Komitesi kriterleridir.

Uluslararası Behçet Hastalığı Çalışma Grubu Revize Tanı Kriterleri (2010)

Semptomlar	Puan
Oküler lezyonlar (tekrarlayan)	2
Oral aftlar (tekrarlayan)	2
Genital aftlar (tekrarlayan)	2
Deri lezyonları (tekrarlayan)	1
Merkezi sinir sistemi tutulumu	1
Vasküler belirtiler	1
Pozitif paterji testi	1

4 puan ve üzeri Behçet hastalığını gösterir.

PROGNOZ:

- HLA B51 pozitifliği de kötü prognoz göstergesidir.
- Başlıca mortalite nedenleri vasküler anevrizma rüptürü, bağırsak ülserasyonu rüptürü ve santral sinir sistemi tutulumudur.

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 en olası tanı aşağıdakilerden hangisidir?

- A) Takayasu arteriti
- B) Behçet hastalığı
- C) Cogan sendromu
- D) Poliarteritis nodoza
- E) Dev hücreli arterit

Doğru Cevap:E

SpeeTUS Notu

SpeeTUS Notu

İLGİLİ NOTLAR

ROMATOLOJİ

ROMATOLOJİYE GİRİŞ

Akut Faz Reaktanları (AFR)

- ✓ İnflamasyonda;
 - Düzeyi **artan** proteinler → **Pozitif** AFR
 - Düzeyi **azalan** proteinler → **Negatif** AFR

Pozitif AFR	Negatif AFR
- Serum amiloid A - Fibrinojen - C- Reaktif protein - Ferritin - Hepsidin	- Prealbumin - Albumin - Retinol bağlayıcı globülin - Transferrin

- ✓ Akut faz yanıtından primer sorumlu sitokin: **IL6**

Eklem Tutulumunun Değerlendirilmesi

	İnflamatuvar artrit (prototip: Romatoid artrit)	Non-inflamatuvar artrit (prototip: Osteoartrit)
İnflamasyonun klinik ve laboratuvar bulguları	Var	Yok
Sabah tutukluluğu	> 30 dak	< 30 dak

Tutulum süresi?	Tutulan eklem sayısı?
< 6 hafta: Akut > 6 hafta: Kronik	1 eklem: Monoartriküler 2-4 eklem: Oligoartriküler ≥ 5 eklem: Poliartriküler

Artritin özelliği	Örnekler
Akut monoartrit	Septik artrit, Kristal artritler (gut, psödogut)
Asimetrik oligoartrit	Spondilartropatiler
Gezici artrit	Akut romatizmal ateş, Gonokoksik artrit
Simetrik poliartrit	Romatoid artrit, SLE

Sinoviyal Sıvı İncelemesi

Kriter	Normal	Noninflamatuvar	İnflamatuvar	Septik
Hücre sayısı	< 200/mm ³	200 - 2.000/mm ³	2.000-50.000/mm ³	> 50.000/mm ³
PMNL oranı	< %25	< %25	> %50	% 80-90

VASKÜLİTLER

Vaskülit Sınıflaması

Büyük (2T)	Temporal arterit (Dev hücreli arterit) Takayasu arteriti
Orta (2K)	Klasik PAN (Poliarteritis nodosa) Kawasaki hastalığı
Küçük	ANCA ilişkili vaskülitler (İmmünkompleks Ø) ✓ Mikroskopik polianjit ✓ Granülomatöz polianjit (Wegener) ✓ Eozinofilik granülomatöz polianjit (Churge Strauss) İmmünkompleks vaskülitleri ✓ Diğer tüm vaskülitler
Değişken (BeCayış)	Behçet hastalığı Cogan sendromu

Granülom yapan vaskülitler

- Takayasu arteriti
- Temporal arterit
- Granülomatöz polianjit
- Eozinofilik granülomatöz polianjit

Vaskülitlerde genellemeler ve özel durumlar:

- Tanı: Damar biyopsisi
- ✓ **JAPONlar Ø** (Takayasu, Kawasaki)

Klinik Bilimler 119. soru
Dahiliye Speetus Notu 1. Fasikül
Sayfa 136

Temporal Arterit

- İleri yaş kadın hasta
- Ateş ve yüksek akut faz yanıtı
- Karotis arter ve dallarını tutar:
 - Temporal arterde anormallik (irregülerite, hassasiyet)
 - Baş (SCALP) ağrısı, çene kladikasyonu
 - Görme kaybı (oftalmik arter tutulumu)
- Polimiyaljiya romatika

Tanı

- ✓ Görme kaybı varsa, biyopsi **beklenmez**; **derhal steroid** verilir, biyopsi sonra alınır.

Tedavi

- ✓ **Tocilizumab** (anti IL-6 reseptör antikor)

FLASH BACK

Tocilizumab kullanılan hastalıklar

- ✓ Temporal arterit
- ✓ Romatoid artrit

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 en olası tanı aşağıdakilerden hangisidir?

- A) Takayasu arteriti
- B) Behçet hastalığı
- C) Cogan sendromu
- D) Poliarteritis nodoza
- E) Dev hücreli arterit

Doğru Cevap:E

Trigeminal Otonom Baş Ağrıları



Ortak Özellikler;

- Burun akıntısı,
- Burun tıkanıklığı,
- Göz yaşarması,
- Konjunktival kanlanma artışı,
- Alın ve yüzde terleme artışı

Küme Tipi Baş Ağrısı

- Genç yaş, erkek hasta
- Tek taraflı
- Göz çevresinde oyucu tarzda
- Otonom bulguların eşlik ettiği
- 15-180 dk süren baş ağrısı

Küme baş ağrısında görülen otonom bulgular;

- Parsiyel Horner sendromu (miyoz, pitoz)
- Burun tıkanıklığı, akıntısı
- Göz yaşarması
- Konjunktival kanlanma
- Alın ve yüzde terleme artışı
- Sistemik olarak; bradikardi, hipertansiyon, gastrik salgı üretiminde artış

Tedavi:

- Akut atakta 5-8 litre oksijen inhalasyonu (ergotlar, 5HT agonistleri, kortikosteroid)
- Profilakside; Verapamil (ilk seçenek), kortikosteroid, lityum
- Küme baş ağrısının bir diğer ismi de histaminerjik baş ağrısıdır. Opioidler histamin salınımını artırıp otonom şikâyetlerde kötüleşmeye neden olur...

Paroksizmal Hemikranya

- Genç yaş, kadın hasta
- Tek taraflı
- Göz çevresinde oyucu tarzda
- Otonom bulguların eşlik ettiği
- 2-45 dk süren baş ağrısı

Tedavi:

- İndometazin (Küme tipi baş ağrısında NSAİ ilaçlar etkisiz)

SUNCT

- S... Short (Kısa süreli)
- U... Unilateral
- N... Nevraljiform (Elektrik çarpar tarzda)
- C... Conjunktival injections
- T... Tearing ile karakterize.

Tedavi:

- Lamotrigin

KRANİYAL NEVRALJİLER

- En sık görülen nevralsi... Trigeminal Nevralji

TIPIK VAKA

- Tek taraflı
- Kısa süreli, elektrik çarpar tarzda
- Konuşma, diş fırçalama... ile tetiklenen ağrı
- SUNCT'tan farkı otonom bulgular eşlik etmez!

Tedavi:

- Karbamezapin (ilk tercih), pregabalin, gabapentin

NADİR GÖRÜLEN BAŞ AĞRILARI

Hipnik Baş Ağrısı

TIPIK VAKA

- Gece uykuya daldıktan birkaç saat sonra ortaya çıkan
- Yaklaşık yarım saat süren
- Bulantı kusmanın, görme bozukluğunun olmadığı (KİBAS'tan farkı) baş ağrısı

Tedavi:

- Lityum

FLASH BACK

Elektrik çarpma tarzı baş ağrısı;

- Otonom bulgular varlığında; SUNCT
- Otonom bulgular yoksa; Trigeminal nevralsi

SEKONDER BAŞ AĞRISI

Klinik Bilimler 119. soru
Küçük Stajlar Speetüs Notu 1. Fasikül
Sayfa 002

Temporal arterit	Sıklıkla polimiyaljiya romatika ile birlikte olan, geçici körlük yapabilen, sedimantasyon hızının belirgin yüksek olduğu ağrı
İntrakraniyal kitleler	Klasik olarak sabahları uykudan uyanınca en fazla ve bulantı-kusma eşlik eder
Lumbal Ponksiyon Ağrısı	LP hikayesi olan hastalarda tipik olarak yatınca düzelen baş ağrısı
İlaç Aşırı Kullanım Baş Ağrısı	Baş ağrısı ergotamin, triptan, basit analjezikler, opioidler, kombine analjeziklerin ayda 10-15 günden fazla alınmasına bağlı Genelde altta migren mevcut

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 en olası tanı aşağıdakilerden hangisidir?

- A) Takayasu arteriti
- B) Behçet hastalığı
- C) Cogan sendromu
- D) Poliarteritis nodoza
- E) Dev hücreli arterit

Doğru Cevap:E

Allerjik Granüloamatöz ve Anjitis (Churg-Strauss Sendromu)

- Allerjik (eozinofilden zengin) ve granüloamatöz (granüloamlar içeren) bir iltihap bulunur.
- Allerjik → Allerjik rinit, bronşiyal astım ve eozinofili ile

Klinik Bilimler 119. soru
Patoloji Speetüs Notu 1. Fasikül
Sayfa 043

Temporal (Dev Hücreli) Arterit

- İleri yaşta en sık görülen vaskülit.
- Karotisten çıkan arter dallarını (temporal ve oftalmik arter) segmental tutan (biyopsi negatif olabilir) granüloamatöz vaskülit.
- Damar trasesi boyunca palpasyonda hassasiyet vardır.
- Polimiyaljiya Romatika eşlik eder → yaşlı kadınlarda proksimal kaslarda ağrı, sedimantasyon yüksek
- Morfoloji:
 - ✓ İntimal kalınlaşma, tromboz
 - ✓ İnternal elastik laminada parçalanma
 - ✓ Geç dönemde sert ip görünümü
- Klinik: Sedimantasyon yüksek, baş ağrısı, görme kaybı, çene kladikasyonu

Takayasu Arteriti

- Tipik olarak aort ve aorttan çıkan ana arterleri tutan kronik granüloamatöz vaskülit
- Genç kadınlarda daha sık
- Aort ve dallarında lümen daralma nedeniyle → Nabız alınamaz
- Klinik:
 - ✓ Üst ekstremitelerde soğukluk ve uyuşukluk
 - ✓ İskemik kalp hastalıkları (koroner arter tutulumu)
 - ✓ Oküler bozukluklar
- Tanı: Anjiyografi

Granüloamatöz görülen vaskülitler

- ✓ Granüloamatöz polianjitis
- ✓ Churg-Strauss sendromu (Allerjik granüloamatöz)
- ✓ Temporal arterit (büyük çaplı damar vaskülit)
- ✓ Takayasu arteriti (büyük çaplı damar vaskülit)
- ✓ Tromboanjitis obliterans (Buerger hastalığı)

Kawasaki Hastalığı

(Mukokutanöz Lenf Nodu Sendromu)

- İnfantlar ve erken çocukluk çağının akut febril hastalığı
- Koroner arter vaskülit → Anevrizma ve iskemik kalp hastalığı (tromboz)
- Patogenez: Endotel ve düz kas hücrelerine karşı gelişen antikorlar

TIPIK VAKA

- ✓ Ateş
- ✓ Konjunktival ve oral eritem (Muko)
- ✓ El ve ayaklarda ödem (Kutanöz)
- ✓ Avuç içi ve ayak tabanında eritem (Kutanöz)
- ✓ Deri döküntüleri (Kutanöz)
- ✓ Büyümüş servikal lenf nodu

FLASH BACK

MI Yapabilen Vaskülitler

- ✓ PAN
- ✓ Takayasu arteriti (genç kadınlarda)
- ✓ Kawasaki hastalığı (çocuklarda)

Tromboanjitis Obliterans (Buerger Hastalığı)

- Genellikle 35 yaş öncesi, sigara içen erkeklerde
- Sıklıkla tibial ve radial arterleri tutar.
- Arter+ven+sinir → paket şeklinde tutulum (sigara paketinden akla gelebilir!)
- Klinik: ekstremitelerde vasküler yetersizlik (efor ağrısı) ve gangren
- Morfoloji:
 - ✓ Sigara → endotel hasarı → tromboz
 - ✓ Granüloamatöz

Behçet Hastalığı

- Tekrarlayan oral ve genital aftlar, oküler inflamasyonla karakterize
- Hem küçük damarları hem orta ve büyük çaplı arterleri tutabilen vaskülit tablosudur.

ANEVRİZMA ve DİSSEKSİYONLAR

- Sıklıkla arterlerde, özellikle de aortada izlenir.
- Damarın tüm katmanları varsa gerçek anevrizma, hematom sonucu oluşmuş olana yalancı anevrizma denir.

Anevrizmaların oluşma mekanizmaları:

- Damar duvarındaki bağ dokunun kalitesinin azalması:
 - ✓ Marfan sendromu (Fibrillin defekti)
 - ✓ Loeys-Dietz sendromu (TGF-beta reseptörü defektif, tip 1 ve 3 kollajen sentezi bozuk)
 - ✓ Ehlers-Danlos sendromu (kollajen sentezi bozuk)
 - ✓ Vitamin C eksikliği (kollajen sentezi için gerekli)
- Kollajen yapım-yıkım arasındaki dengenin bozulması
 - ✓ Ateroskleroz
 - ✓ Vaskülitler
- Vasküler duvardaki (tunika media) düz kas hücrelerinin kaybı (nekroz), ECM sentezinin azalması, uygunsuz glikozaminoglikan sentez artışı
 - ✓ Hipertansiyonda → Medial kistik nekroz
- Lokal enfeksiyonlar → Mikotik anevrizma (Staf. aureus, salmonella)
- Travma

Abdominal Aort Anevrizması

- En sık nedeni ateroskleroz
- Sıklıkla 5. dekat, E/K: 5/1

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 en olası 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

SpeeTUS Notu

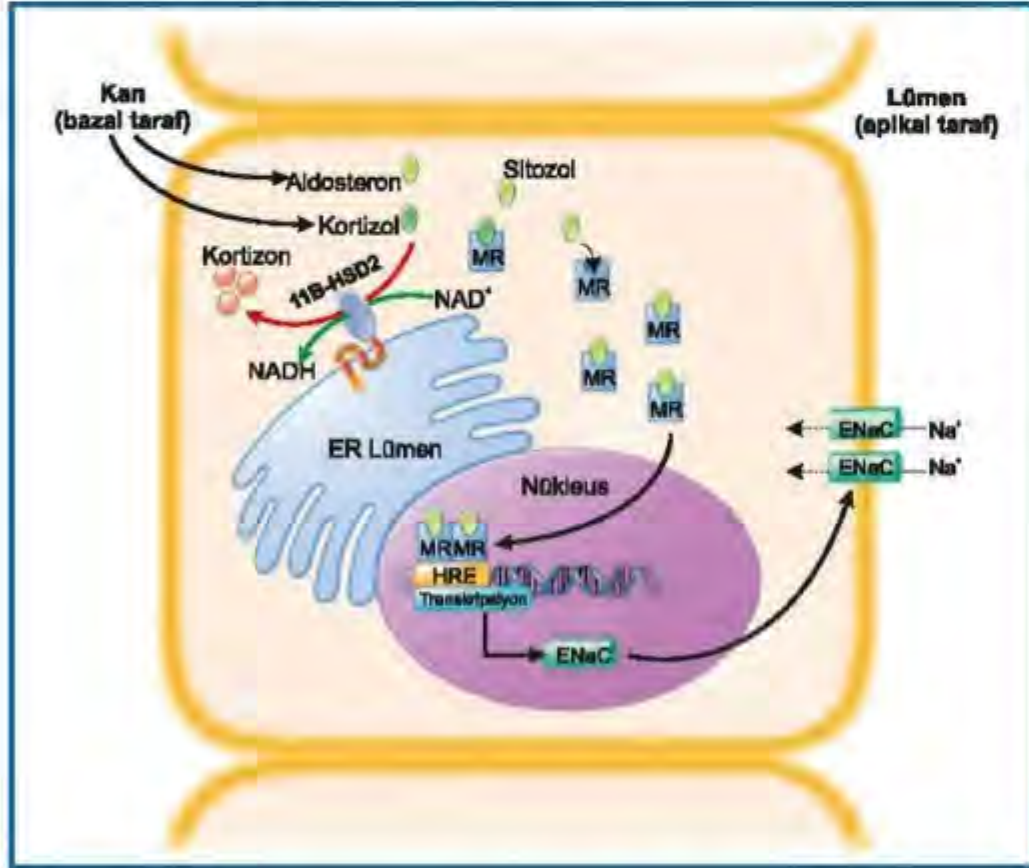
SpeeTUS Notu

İLGİLİ NOTLAR

Kural	İstisna (Asidoz+ Hipokalemi)
- Hiperkalemi ↔ Asidoz - Hipokalemi ↔ Alkaloz	- RTA tip 1 - RTA tip 2 - İshal

Esas hücrelerde kortizolün inaktifleştirilmesi

- Normal şartlarda **kortizol**, yapısal benzerliği dolayısı ile **mineralokortikoid (aldosteron) reseptörüne** bağlanabilir ve **mineralokortikoid etki** gösterebilir
- Esas hücrelerde bulunan **11β- hidroksteroide dehidrogenaz tip-2 (11β-HSD2) enzimi** sayesinde; kortizol inaktif olan **kortizona** çevirilerek kortizolün **mineralokortikoid etki göstermesinin önüne** geçilir.



Tübüler Disfonksiyon Sonucu Gelişen Hastalıklar

Fanconi sendromu

- Proksimal tübülün total disfonksiyonudur.
- Etiyoloji
 - Multiple myelom (en sık)
 - Wilson hastalığı
 - Tenofovir disoprosil (Tenofovir alafenamid ise Ø)
- Klinik tablo
 - Tuz kaybettirici nefropati**
 - Poliüri, polidipsi ve dehidratasyon
 - İdrar sodyumu yüksek (>20 mEq/dL)
 - Aminoasidüri, glukozüri**
 - Hipokalemi
 - Bikarbonat kaybı, metabolik asidoz (Proksimal RTA - Tip 2 RTA)**
 - Vitamin D eksikliği (raşitizm - osteomalazi)
 - Hipofosfatemi
 - Hipokalsemi (hiperkalsiüri → böbrek taşı/nefrokalsinozis)

Bartter sendromu

- Henle kulbu kıran kalın koldaki **Na-2Cl-K pompası** bozuktur.
- Klinik tablo (Furosemid kullanan insan bulguları)
 - Tuz kaybettirici nefropati**
 - Poliüri, polidipsi ve dehidratasyon
 - İdrar sodyumu yüksek (>20 mEq/dL)
 - Şiddetli volüm kaybına bağlı;
 - Renin-aldosteron yüksek (**sekonder olarak**)
 - Jukstaglomerüler aparat hipertrofisi
 - Renal prostaglandin sentezinde artış
 - Kan basıncı **normal/düşük** (**yüksek değil**)
 - Hipokalemi ↔ Metabolik alkaloz
 - Hipokloremi
 - Hipokalsemi (hiperkalsiüri → böbrek taşı/nefrokalsinozis)
 - Hipomagnezemi

Gitelman sendromu

- Distal tübüldeki **Na-Cl pompası** bozuktur.
- Klinik tablo (**Tiazid** kullanan insan bulguları)
 - Birçok yönden Bartter sendromuna benzer
 - Bartter sendromundan farkları;
 - Hipomagnezemi daha **ağır**
 - Hipokalsiüri ve hiperkalsemi**
 - Kondrokalsinozis**

Klinik Bilimler 120. soru
Dahiliye Speetus Notu 1. Fasikül
Sayfa 036

- Gitelman sendromu → Kondrokalsinozis

Gordon sendromu

- Patogenez:** Distal tübüldeki **Na-Cl pompası** aşırı çalışır
- Klinik tablo:** Gitelman sendromunun tam tersi
- Tedavi:** Tiyazid

Liddle sendromu (Psödohiperaldosteronizm)

- Patogenez:** ENaC kanalları aşırı aktiftir. (aşırı Na Emilimi, aşırı K ve H atılımı)
- Klinik tablo:**
 - Hipertansiyon, hipokalemi ve metabolik alkaloz
 - Renin ve aldosteron düşük (little)
- Tedavi:** Amilorid, triamteren (ENaC inhibitörleri)

Sindrom	Renin ve aldosteron	Kan basıncı
Bartter	Yüksek	Düşük/N
Liddle	Düşük	Yüksek

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 en olası 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

- > %90 olguda ise yaşamın **ilk haftasında ödem** ve asit gelişir.
- Prenatal tanı; maternal serum ve amnion sıvısında **α-fetoprotein yüksekliği** ile yapılabilir.

FLASH BACK

- Pierson sendromu: konjenital nefrotik sendrom + bilateral mikrokori
- **Alt ekstremitelerinde ödem tespit edilen ve kalp hastalığı olmayan bir çocukta serum albumin düzeyi de normal ise ödemin en olası nedeni...** Lenfatik obstrüksiyon

RENAL VEN TROMBOZU

GENEL BİLGİLER

1. **Yenidoğan döneminde:** Asfiksi, dehidratasyon, şok, sepsis, polisitemi, **diyabetik anne** çocuklarında
2. **Büyük çocuklarda:** Nefrotik sendrom sepsis ve hiperkoagülabilite (faktör V Leiden mutasyonu)

Klinik Bulgular ve Tanı:

- Ani başlayan **makroskopik hematüri (non-glomerüler)**, batında kitle, **hipertansiyon**, **oligüri** ve **trombositopeni**
- **Renkli doppler ultrasonografide** akım çalışması ile kesin tanı konulur.

İDRARIN ASİDİFİKASYONU VE TÜBÜLÜS HASTALIKLARI

Renal Tübüler Asidoz

Ortak tablo: Bikarbonat kaybı

DİSTAL		PROKSİMAL
Tip 1	Tip 4	Tip 2
H pompası XXX Na/K pompası +++ (Hipokalemi) • Asidoz • İdrar pH >5,5 (alkali) • Hiperkalsiüri → böbrek taşı, osteopeni	+ Mineralokortikoid etkisiz Hiperkalemi (İdrarda Na yüksek, K düşük)	Fanconi sendromu → Büyüme gelişme geriliği Distalde; Na/H pompası sağlam (İdrar pH <5,5) Na/K pompası sağlam (Hipokalemi)
ORTAK SONUÇ Hiperkloremik metabolik asidoz (AG normal)		

DİSTAL RENAL TÜBÜLER ASİDOZ (TİP I)

- Ciddi sistemik asidoza rağmen idrar pH'sı 5,5'in altına düşürülemez.
- **Hiperkalsiüri, nefrokalsinozis, nefrolitiazise** neden olur.
- Gelişme geriliği, anoreksi, poliüri, polidipsi, kusma ve dehidratasyon ilk bulgularıdır.
- Tedavinin yeterliliğini gösteren en iyi parametre **hiperkalsiürideki azalmadır**.
- Asidozun düzeltilmesi amacıyla oral **sodyum bikarbonat ya da sodyum sitrat** kullanılır.
- **Tiazid diüretikleri** de hiperkalsiüri için kullanılabilir.

PROKSİMAL RENAL TÜBÜLER ASİDOZ (TİP II)

- İdrar asidifiye edilebilir (pH < 5,5).
- Fanconi sendromu olarak sistemik hastalıklara eşlik edebilir;
 - **Sistinozis (en sık)**
 - **Tirozinemi tip I**
 - **Galaktozemi**
 - Kalıtsal fruktoz intoleransı
 - Tip I ve XI glikojen depo hastalığı
 - Metilmalonik asidemi
 - **Wilson hastalığı**
 - Dent hastalığı
 - Lowe sendromu (oküloserebrorenal sendrom)

Klinik:

- Hayatın ilk yılında gelişme geriliği görülür. Poliüri, polidipsi, dehidratasyon, kusma, kabızlık ve hipotoni diğer bulgularıdır.
- Fanconi sendromu olanlarda ayrıca **fosfatüri** (hipofosfatemik raşitizm), **glikozüri**, **aminoasidüri**, **ürikoüri** gözlenir.

TİP IV RENAL TÜBÜLER ASİDOZ

- Sodyum geri emilim bozukluğuna bağlı **tuz kaybı**, H⁺ iyon salınımı bozukluğuna bağlı **hiperkloremik metabolik asidoz**, K⁺ salınım bozukluğuna bağlı **hiperpotasemi** bulunabilir.
- Nedeni aldosteron eksikliği veya aldosterona yanıtızlıktır.

KONJENİTAL HİPOKALEMİK ALKALOZİS (BARTTER SENDROMU)

- **Antenal Bartter sendromu** yenidoğan veya sütçocuğu döneminde bulgu verirken; **klasik Bartter sendromu** daha hafiftir ve daha büyük çocuklarda bulgu verir.
- Bartter sendromunda **Henle kulbunun çıkan kolundaki** kanallarda bozukluk vardır.
- Sodyum ve klor kaybı, **renin-angiotensin-aldosteron** sistemini aktive eder. Aldosteron **potasyum kaybını** artırır, hidrojen kaybını da artırarak **metabolik alkaloz** yol açar. Hipopotasemi **prostaglandin sentezini** uyatarak, renin-angiotensin-aldosteron sisteminin aktivasyonuna neden olur.

Klinik Bilimler 120. soru
Pediatri Speetüs Notu 1. Fasikül
Sayfa 180

Klor kanal defektleri

Ortak tablo: Klor emilimi bozuk



GİTELMAN SENDROMU

- Genellikle **geç çocukluk ve adölesan** dönemde görülür.
- Asıl defekt, tiazid diüretiklerinde etki yeri olan **distal tübülüstaki Na-Cl kotransport** bölgesindeki bozukluktur.

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 en olası 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

- Hipokalemi metabolik alkaloz vardır.
- Üriner kalsiyum atılımı azalmışken, magnezyum atılımı artmıştır. Hipokalsiüri ve hipomagnezemi gelişir.
- Ön planda olan klinik tablo dehidratasyon değil, hipomagnezemiye bağlı kas kramplarıdır.
- Renin, aldosteron, prostaglandin seviyeleri normaldir.

Klinik Bilimler 120. soru
Pediatri Speetüs Notu 1. Fasikül
Sayfa 181

Yeni doğanda en sık abdominal kitle nedeni; multikistik displastik böbrektir. Genellikle tek taraflıdır, etkilenen böbrek non-fonksiyoneldir ve genetik geçişi yoktur.

- Renin ve aldosteron düzeyleri düşüktür.

KİSTİK BÖBREK HASTALIKLARI

OTOZOMAL RESESİF POLİKİSTİK BÖBREK HASTALIĞI

- Fibrosistin (PKHD1) geninde mutasyon vardır.
- Yenidoğanda bilateral kitle farkedilir. Oligohidramnion, pulmoner hipoplazi, solunum sıkıntısı ve spontan pnömotoraksa yol açabilir.
- Hepatosplenomegali, bakteriyel kolanjit, portal hipertansiyon siktir (konjenital hepatik fibrozis).
- Yaş ilerledikçe böbrek boyutları azalır.

OTOZOMAL DOMİNANT POLİKİSTİK BÖBREK HASTALIĞI

- En sık rastlanan kalıtsal böbrek hastalığıdır, aile öyküsü vardır.
- Polisistini kodlayan PKD1 veya PKD2 geninde mutasyon vardır.
- Genelde 20-30 yaş arası başlangıç gösterir. Erişkinlerde hipertansiyon, bilateral ağrı, kitle ve hematüri görülür.
- Yaş ilerledikçe böbrekler büyür. Renal hücreli karsinom riski artmıştır.
- Ekstrarenal kistler (karaciğer, dalak, pankreas, over) görülebilir.

NEFRONÖFTİZİS

- Çocukluk ve adolesan çağda kronik böbrek yetmezliği yapan; kortikomedüller bileşkede kistler, tübüler atrofi, renal fibrozis ile seyreden bir hastalıktır.
- Eritropoietin eksikliğine bağlı anemi görülür.

FLASH
BACK

- Yenidoğanda en sık abdominal kitle nedeni; multikistik displastik böbrektir. Genellikle tek taraflıdır, etkilenen böbrek non-fonksiyoneldir ve genetik geçişi yoktur.
- Diğer nedenler; infantil polikistik böbrek, Wilms tümörü, hidronefroz, renal ven trombozu

AKUT BÖBREK YETMEZLİĞİ (ABY)

GENEL BİLGİLER

- En sık prerenal nedenlere bağlı

Etiyoloji

Prerenal

Dehidratasyon, Hemoraji, Sepsis, Hipoalbuminemi, Kalp yetersizliği

İntrensek Renal

1. Glomerülonefritler (en sık)
 - APSGN (>5 yaş en sık intrarenal neden)
 - HÜS (<5 yaş en sık intrarenal neden)
2. Akut tübüler nekroz (ATN), kortikal nekroz
3. Renal ven trombozu (RVT)
4. Rabdomiyoliz
5. Akut interstisyel nefrit

Postrenal Renal

Üreteropelvik bileşke darlığı, posterior üretral valv (yenidoğanda en sık postrenal nedenler), üreteroveziküler bileşke darlığı, üreterosal, tümör, ürolitiyazis

Klinik:

- Oligüri, su ve tuz retansiyonuna bağlı olarak hipertansiyon ve ödem, hematüri görülebilir.
- Kusma, ishal, ateş, dehidratasyon prerenal nedenleri düşündürür.

ABY Komplikasyonları:

- Metabolik: Hiperkalemi, hiponatremi, hiperfosfatem, hipokalsemi, hipermagnezemi, hiperürisemi, metabolik asidoz
- Kardiyopulmoner: Pulmoner ödem, aritmi, perikardit, perikardiyal efüzyon, hipertansiyon
- Gastrointestinal: Bulantı, kusma, malnütrisyon
- Nörolojik: Nöromusküler irritabilite, asteriks, konvülsiyon, mental durum değişikliği
- Hematolojik: Anemi (sıklıkla dilüsyonel), kanama
- Enfeksiyon

Ayırıcı Tanı:

ABY ayırımında idrar indeksleri

	Prerenal	Akut tübüler nekroz
İdrar osmolaritesi (mOsm)	> 400	> 400
İdrar Na (mEq/L)	< 20	> 30
BUN / Plazma kreatinin	>20 / 1	< 20 / 1
Fraksiyone Na ekskresyonu	< 1	> 2
Renal yetmezlik indeksi	< 1	> 2
İdrar dansitesi	>1020	< 1010

- Prerenal-renal ABY ayırımında en önemli indeks, fraksiyone sodyum ekskresyonudur.

Tedavi:

- Tedavi ile ilk düzelen bulgu, dilüsyon yeteneği (idrarn dilüe olması), en son düzelen bulgu, konsantrasyon yeteneğidir.
- Yetmezlik nedeni hipovolemi ise, hemen 20 mL/kg %0,9 NaCl 30 dk içinde verilir.

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 en az olasıdır?

- A) Akut tübüler nekroz
- B) Akut glomerulonefrit
- C) ANCA ilişkili vaskülit
- D) Malign hipertansiyon
- E) Trombotik mikroanjiyopati

Doğru Cevap:A

SpeeTUS Notu

SpeeTUS Notu

Respiratuvar Alkaloz

Genel bilgiler

- ✓ Temel problem **pCO₂ düzeyinde azalmadır**. Bunun sonucunda **pH yükselir**. pH'daki sert yükselişi engellemek için **böbrekler HCO₃'ı azaltır**.

Etiyoloji (hiperventilasyon yapan durumlar)

- ✓ Santral: Anksiyete (en sık sebep), psikoz, ağrı vb.
- ✓ İlaçlar
 - Salisilat intoksikasyonu (medüller kemoreseptörler direkt olarak aktive edilir).
 - Metilksantinler (teofilin ve aminofilin)
- ✓ Hipoksemiye sekonder takipne: Pulmoner emboli, pnömoni, yüksek rakım vb.
- ✓ Gebelik (progesterona bağlı)

Hipokapni potent bir vazokonstriktördür ve beyin kan akımını azaltır.

BÖBREK FONKSİYONLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

İdrar Analizi ve Bulguları

Hematüri

- ✓ Ayırıcı tanıda en yararlı tetkik, **idrar mikroskopisidir**:
 - **İzomorfik** (normal şekilli) eritrosit → Üriner sistem patolojileri
 - **Dismorfik** eritrosit ve eritrosit silendirleri → Glomerulonefrit
- ✓ Toplumda genel olarak hematürinin en sık nedeni **üriner enfeksiyonlardır**.
- ✓ Üriner kaynaklı olduğu düşünülen hematüride en önemli tetkik **bilgisayarlı tomografi**dir.
- ✓ Hematüride bazı ipuçları
 - Renal kolik + hematüri: Böbrek taşı
 - Lomber kitle + hematüri: RCC
 - Ağrısız pıhtılı hematüri: Mesane kanseri
 - Aile öyküsü + hematüri: ODPKBH, Alport sendromu vb

Lökositüri (Piyüri)

- ✓ Toplumda genel olarak piyürinin en sık nedeni **üriner enfeksiyonlardır**.
- ✓ Steril piyüri:
 - İdrar kültürü **negatif** olan hastada **idrarda lökosit** olmasıdır.

Klinik Bilimler 121. soru
Dahiliye Speetus Notu 1. Fasikül
Sayfa 043

İdrar silendirleri

- ✓ **Hiyalen silendir**: Normal idrar, Dehidratasyon
- ✓ **Granüler silendir**: Akut tübüler nekroz
- ✓ **Çamursu kahverengi silendir**: Akut tübüler nekroz
- ✓ **Lökosit silendiri**: Akut interstisyel nefrit, Piyelonefrit
- ✓ **Eritrosit silendiri**: Nefritik sendrom
- ✓ **Yağ silendiri**: Nefrotik sendrom

Proteinüri

- ✓ Normalde 24 saatlik idrarda total protein düzeyi **< 150 mg**, albümin düzeyi **< 30 mg** olmalıdır.
 - Sağlıklı kişilerde idrarla en fazla atılan protein **Tamm-Horsfall proteinidir**.
- ✓ İdrar dipstick testinin saptayabildiği proteinüri düzeyleri;
 - Total protein **> 500 mg/gün**
 - Albümin **> 300 mg/gün**
- ✓ **Mikroalbuminüri**: 30 - 300 mg/gün albüminüri
- ✓ **Makroalbuminüri**: > 300 mg/gün albüminüri
- ✓ **Nefrotik düzeyde proteinüri**: > 3.5 gram/gün proteinüri

Proteinüri saptanmasında altın standart yöntem **24 saatlik idrarda protein analizidir**. (Spot idrar protein/kreatinin ya da albümin/kreatinin oranı da kullanılabilir)

Ortostatik (postüral) proteinüri

- ✓ Genellikle **genç erişkinlerde** görülür
- ✓ Genellikle **< 1 gr/gün** proteinüri
- ✓ HT, kreatinin yüksekliği, hematüri vb **eşlik etmez**
- ✓ İyi prognozlu → Biyopsi yapmaya gerek yok
- ✓ Tanı için **12 saatlik (bölünmüş) idrar** toplanır
 - Sabahki ilk idrarda → Protein yok
 - Gün içindeki idrarda → Protein var

Fonksiyonel proteinüri

- ✓ Ateş, epilepsi, egzersiz vb durumlarda gelişir
- ✓ Etken ortadan kalkınca düzelir

Glomerüler proteinüri

- ✓ Glomerulonefritlerde izlenir
- ✓ En yüksek düzeye çıkabilen proteinüridir.

Tübüler proteinüri

- ✓ **Nedeni**: Proksimal tübül bozukluğu
- ✓ **Patogenezi**: Filtre olabilen (düşük molekül ağırlıklı) proteinler geri emilemez
- ✓ **Proteinüri miktarı**: < 2 g/gün
- ✓ **İdrarda görülen proteinler**: Beta 2 mikroglobulin vb.

Taşma (overflow) proteinürisi

- ✓ Multipl myelom gibi plazma hücre diskrazilerinde üretilen immünglobülin hafif zincirleri glomerüllerden geçebilir, aşırı miktarda olduğu için tübüllerden geri emilemez (idrara taşar) → Bence-Jones proteinürisi
- ✓ Nefrotik sendrom gelişmeden **nefrotik düzeyde (> 3.5 gr/gün) proteinüri** görülebilir, **dipstick testi** bunu tespit **edemez** → Mutlaka 24 saatlik idrar toplanmalıdır.

İdrar dansitesi

- ✓ Normalde **1.003-1.035** arasındadır.
 - Düşük ise → Diabetes insipidus, primer polidipsi
 - Yüksek ise → İdrarda ozmotik madde (glukozüri, manitol), ağır dehidratasyon

İzostenürik idrar

- ✓ Dehidratasyon veya çok su içmeye rağmen idrar dansitesinin sürekli **1.010-1.015** civarında sabit olmasıdır
- ✓ İdrarı konsantre etme yetersizliğini gösterir.
- ✓ **KBH ve renal parenkimal hastalıklarda** görülür.

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 en az olasıdır?

- A) Akut tübüler nekroz
- B) Akut glomerulonefrit
- C) ANCA ilişkili vaskülit
- D) Malign hipertansiyon
- E) Trombotik mikroanjiyopati

Doğru Cevap:A

- Renal transplantasyon sonrası pyelonefritte viral ajan olarak **polyomavirüs** akla gelmelidir. İntranükleer inklüzyonlara neden olur (**Polyomavirüs nefropatisi**). Bu ise **latiş benzeri kristal** gibi görünümüne neden olur.
- Papiller nekroz, **piyonefroz** (komplet obstrüksiyon olursa meydana gelir) ve perinefritik apse komplikasyon olarak gelişebilir.
- İdrarda **lökosit (özellikle nötrofil) silendirleri** akut piyelonefrit için tipiktir.

Kronik Piyelonefrit

- Obstrüksiyon veya reflüye sekonder ortaya çıkan, genellikle **bilateral ve asimetrik tutulum** yapan bir hastalıktır.
- Skar kalıksleri çeker ve **kalikslerde küntleşmeye** neden olur. Histopatolojide böbreklerde **tiroidizasyon ve tübüllerde atrofi** saptanır.
- Böbrek yüzeyinde **lipid yüklü makrofajlar** ortaya çıkabilir. Bu genellikle **Proteus** enfeksiyonu ile ilişkilidir. Makroskobik olarak **sarı-turuncu renkli** görülürler ve **RCC ile karışır**. Buna **ksantogranülomatöz piyelonefrit** denir.

İlaç ile ilişkili interstisyel nefritler

Hipersensitivite Nedenli Nefrit	Analjezik Nefropatisi
• Doz bağımlı değildir. • 2-40 gün sonra ortaya çıkabilir. • Ateş, döküntü, hematüri, eozinofili, eozinofilüri görülür. • Tip 1 ve tip 4 aşırı duyarlılık reaksiyonu örneğidir.	• Doz bağımlıdır. • Uzun yıllar sonra gelişir. • Bazal membran kalınlaşması olur. • Renal papiller nekroza neden olur. • Renal pelviste ürotelyal karsinom riskini artırır.



NSAID ilişkili Patolojiler

- ✓ Papiller nekroz, akut böbrek hasarı
- ✓ Hipersensitivite nedenli nefrit
- ✓ Minimal değişim hastalığı
- ✓ **Membranöz glomerulonefrit**

Klinik Bilimler 121. soru
Patoloji Speetüs Notu 1. Fasikül
Sayfa 069

Renal Papiller Nekroz Nedenleri

- ✓ Diyabetes mellitus (en sık neden)
- ✓ Üriner obstrüksiyon
- ✓ Orak hücreli anemi
- ✓ Analjezik kullanımı
- ✓ Tüberküloz

Akut Böbrek Hasarı (Akut Tübüler Nekroz)

- **Akut böbrek yetmezliğinin** en sık nedenidir.
- **İskemik tip ATN'de** tüm **tübüller boyunca** atlamalı olarak (yama şeklinde) **nekroz** ve **tübüloeksis** görülür. İdrarda Tamm-Horsfall proteinlerinden oluşan eozinofilik hyalen (granüler) silindirler görülür.

- **Toksik tip ATN'de** ise ağırlıklı olarak **proksimal tübüller** blok şeklinde **kesintisiz** etkilenir. İskemik tipin aksine tübüllere **direkt hasar** verecek etiyolojik nedenler (**radyokontrast madde, hemoglobin-miyogloblin, ağır metaller**) vardır.

Diğer Tübülointerstisyel Hastalıklar

- Hiperkalsemi, hiperürisemi, hiperfosfatemi, multipl miyelom ağırlıklı olarak tüpü tutarlar.

KAN DAMALARINI İLGİLENDİREN HASTALIKLAR

BENİGN NEFROSKLEROZ

- **Benign hipertansiyon** ve **diyabette** görülür.
- **Hiyalen arteriyoskleroz** ve **fibroelastik hiperplazi** saptanır.

MALİGN NEFROSKLEROZ

- **Malign hipertansiyonda** görülür.
- Arteriyollerde **soğan zarı/kabuğu manzarası (hiperplastik arteriyoskleroz)** ve **fibrinoid nekroz** saptanır.

TROMBOTİK MİKROANJİOPATİLER

Hemolitik Üremik Sendrom (HÜS)

- **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** tüketilmesi buna neden olur. **En sık etken E.coli veya sporadiktir**.
- **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**.
- **Atipik HÜS ise (non-epidemik, diyare(-)) kompleman regülatuar proteinlerde eksiklik (özellikle faktör H), endotel hasarı** yapar. Tipik HÜS'e göre **daha kötü** prognoza sahiptir.

Trombotik Trombositopenik Purpura (TTP)

- **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 pentatidir.

Akut tübüler nekrozda hangi silendirin görüldüğü notumuzda yazmakta... Eritrosit silendiri beklenmez.

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

SpeeTUS Notu

SpeeTUS Notu

Stafilokokların Sınıflandırılması ve Önemli Özellikleri

ÖZELLİK	Koagülaz pozitif (lam ve tüp)	Koagülaz negatif	
	S. aureus	S. epidermidis	S. saprophyticus
DNaz	+	-	-
Mannitol	+	-	-
Hemoliz	beta	-	-
Protein A	+	-	-
Novobiyo sin duyarlılığı	duyarlı	duyarlı	DİRENÇLİ
Yaptığı hastalık	Süperatif, toksijenik	Yabancı cisim enfeksiyonları	Üriner enfeksiyon

Stafilokoklarda yapısal elemanlar

Glikokaliks (Biyofilm)

- S. epidermidis'te bulunur.
- 'Slime faktör' olarak da bilinir.
- Yabancı cisimlere tutunmayı sağlar.
- Antibiyotik etkisinden bakteriyi korur.

Protein A

- IgG'yi Fc kısmından yakalar.
- Bakteriyi fagositozdan ve kompleman etkisinden korur.
- Koagülasyon yöntemi IgG'nin Fc parçasının protein A ile bağlanması esasına dayanır.

Teikoik asit

- Fibronektine tutunma ve fajlar için reseptör görevi görür.
- Makrofajlardan sitokin salınmasına neden olarak sepsise yol açabilir.

Peptidoglikan

- Endotoksin benzeri etki ile sepsise neden olur.

STAPHYLOCOCCUS AUREUS

- Lam ve tüp koagülaz pozitif tek insan stafilokokudur.
- Mannitolü ferment ettiğinden Chapman besiyerini sarartır.
- Kronik granülomatöz hastalık, diyabet ve iv ilaç bağımlılığı risk faktörüdür.
- En önemli bulaş yolu: El teması

Toksinleri

Sitolitik toksinler (alfa, beta, delta ve gamma)

- Alfa toksin sitotoksik özellikte olup birçok hücre membranında por oluşturur.

Lökositidin (Panton Valentine toksini)

- Nötrofil ve makrofajı eritir, hızlı yayılan nekrotizan lezyonların gelişmesine neden olur.
- Por oluşturur.
- Toplum kaynaklı MRSA'larda bulunur.

Enterotoksin A-E

- Enterotoksin A (ısıya dirençli) MSS tutulumu nedeniyle ön planda kusmanın olduğu, en kısa inkübasyon süreli besin zehirlenmesine yol açar. S. aureus'te bulunur.

Klinik Bilimler 123. soru
Mikrobiyoloji Speetus Notu 1. Fasikül
Sayfa 013

Eksfoliatif toksin (Epidermolitik toksin)

- Haşlanmış deri sendromu ve büllöz impetigoya sebep olur.
- Desmozomlardaki desmogleini parçalar.
- Stratum granulosum üzerine etkilidir.

Toksik şok sendromu toksini-1 (TŞST-1, Enterotoksin-F)

- Süperantijenidir.
- Vajinal veya nazal hiperabsorban tampon kullanan kişilerde ortamdaki Mg miktarının düşmesi sonucu üretilir.
- S.aureus'un mukozalardan emilerek sistemik dolaşıma katılan enterotoksindir.

Enzimleri

Koagülaz

	Serbest koagülaz	Bağlı Koagülaz (clumping faktör)
Hangi stafilokokta?	S. aureus	S. aureus S. schleiferi S. lugdunensis
Fonksiyonu?	Bakterinin etrafında fibrin duvar oluşturmak, savunma elemanlarından korumak.	Bakterilerin kümeler halinde, bir arada bulunmasını sağlar.
Nasıl saptanır?	Tüp koagülaz testi ile.	Lam koagülaz testi ile.

Hyaluronidaz

- Bağ dokusundaki hyaluronik asidi hidrolize eder, yayılma faktörüdür.

Stafilokinaz (fibrinolizin)

- Plazminojen aktivatörü olup yayılma faktörüdür.

Penisilinaz

Katalaz ve superoksit dismutaz

Lipaz

S.aureus'a bağlı klinik tablolar

Lokal deri ve mukozal lezyonları	Apse, follikülit, fronkül, blefarit, arpacık, bakteriyel konjunktivit, sycosis barbae, dolama ve hidradenitis süpürativa'nın en sık etkenidir.
Sistemik deri ve mukozal lezyonları	Karbonkül, piyomiyozit
Haşlanmış deri sendromu	Büllöz impetigo ile aynı hastalık olup farklı olarak büller pürülan sıvı ile dolu olmayıp, Nikolsky bulgusu pozitifdir.
Toksik şok sendromu	Multiorgan tutulumu, deskuamasyonla soyulan döküntü ve hipotansiyon görülür. Kan kültüründe S.aureus üremesi beklenmez.
Sepsis ve endokardit	İv ilaç bağımlılarında sağ kalp endokarditinin en sık etkenidir. En sık triküspit kapak tutulur.
İskelet sistemi tutulumu	Erişkin yaşta ve >5 yaş çocuklarda septik artritin en sık etkenidir. En fazla diz tutulur. Osteomyelitlerde de en sık etkenidir.
Pnömoni	Grip sonrası pnömoni (viral hemaglutininini parçalayan proteaz üretimine sekonder) olguları gelişebilir. S.aureus pnömonisi küçük apselerle (pnömatosel) karakterizedir. İv ilaç bağımlılarında ve hemodiyaliz hastalarında pnömoninin en sık etkenidir.
Cerrahi alan enfeksiyonu	En sık etkenidir.
Menenjit	Penetran yaralanma sonrası gelişen menenjit ve meningomyelosel olgularında en sık etkenidir.
Besin zehirlenmesi	Mayonez, krema gibi besinlerle bulaşır.
Pseudomembranöz enterokolit	
Kawasaki hastalığı	

İLGİLİ NOTLAR

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

NON-FERMENTATİF GRAM NEGATİF BASİLLER

PSEUDOMONAS AERUGINOSA

- Oksidaz pozitif, **zorunlu aerob**, hareketli basildir.
- Mavi-yeşil pigment** üretir. (**piyosyanin/piyoverdin**)
- Kanlı agarda **beta hemoliz** yapar.
- Alginate** yapıda **kapsüle** sahip.

Önemli virülans faktörleri

- Pili**: Epitele yapışma
- Kapsül**: Epitele yapışma ve fagositozun önlenmesi
- Endotoksin**: Sepsis
- Ekzotoksin A**: Protein sentez inh. (**EF-2 inhibisyonu**)
- Elastaz**: Vasküler doku hasarı (**ektima gangrenosum**)
- Alginate**: Fagositozdan koruma, solunum yollarına kolonizasyon, kültürde mukoid koloni oluşumu

Klinik tablolar

- Hastane enfeksiyonları
 - ✓ **Nötropenik, katateri** olan, **ventilasyon** uygulananlarda
 - ✓ **Kistik fibrozis, bronşiektazi** hastalarında

Kistik fibrozis etkenleri

- Pseudomonas aeruginosa (**EN SIK**)
- Staphylococcus aureus (neonatal, toplamda 2. en sık etken)
- Haemophilus influenzae (neonatal)

Klinik Bilimler 123. soru
Mikrobiyoloji Speetus Notu 1. Fasikül
Sayfa 033

- Malign otitis eksterna**
- Ektima gangrenosum (elastaz)**
- Yara enfeksiyonu
 - ✓ **Yanıklı** hastalarda **en sık** enfeksiyon etkeni.
- Hot-tub follikülit**
- Osteomyelit**
 - ✓ **Spor** yaparken yaralanma sonrası meydana gelen **osteomyelit** lerde **en sık** etken.
 - ✓ **İntravenöz ilaç bağımlı**larında gelişen **vertebral osteomyelitin** **en sık** etkenidir.
- Kontakt lens** kullananlarda **keratitin** **en sık** etkeni
- Pnömoni**
 - ✓ Ventilatöre bağlı hastalarda pnömoni etkenidir.

Tedavi

- Kullanılabilecek bazı ajanlar:
 - ✓ **Piperasilin tazobaktam** (penisilin grubu)
 - ✓ **Seftazidim, sefoperazon** (sefalosporin grubu)
 - ✓ Siprofloksasin, levofloksasin
 - ✓ Karbapenemler (**ertapenem hariç**)
 - ✓ **Aztreonam** (inhaler olarak da kullanılır)
 - ✓ Kolistin
 - ✓ Amikasin, gentamisin

BURKHOLDERIA MALLEI

- Ruam** etkenidir.
- Diğer Burkholderia cinsi bakterilerden farklı olarak **hareketsizdir**.

BURKHOLDERIA PSEUDOMALLEI

- Melioidoz** etkenidir.

BURKHOLDERIA CEPACIA

- Oksidaz pozitif**dir.
- Kistik fibrozis** hastalarında **terminal dönem** göstergesidir
- Üremesi hastanın akciğer nakil şansını kaybettiğini gösterir.
- Tedavisinde **kotrimoksazol** kullanılır.

STENOTROPHOMONAS MALTOPHILIA

- Oksidaz negatif**, DNaz pozitif, hareketli bir basildir.
- Kanlı agarda **lavanta yeşili** pigmentli, **amonyak kokulu** koloniler oluşturur.
- Metallobetalaktamaz** sentezlediği için **karbapenemlere doğal dirençlidir**.
- Kotrimoksazole duyarlı** olması tanısıl bir özelliğidir.

ACINETOBACTER BAUMANNII

- Oksidaz negatif**, **hareketsiz**, gram negatif **kokobasil**.
- Hastane enfeksiyonu etkenlerindendir.
- Tedavisinde **sulbaktam** veya **kolistin** kullanılır.

Non-fermenter gram negatif basiller

Oksidaz (-)	Oksidaz (+)
Acinetobacter - Hareketsiz - Kokobasil - Sulbaktam duyarlı.	Pseudomonas Mavi/yeşil pigment Burkholderia cepacia
Stenotrophomonas - Hareketli - DNaz (+) - Karbapenem dirençli - Kotrimoksazol duyarlı	Chryseobacterium - Sarı pigment (+) - Geç oksidaz (+) !!

ÇEŞİTLİ GRAM NEGATİF BAKTERİLER

LEGIONELLA PNEUMOPHILA

- Gram negatif duvara sahip olmasına rağmen **Gramla iyi boyanmaz**.
- Dieterle gümüş boyası**, Gimenez ve Warthin-Starry boyaları ile **boyanır**.
- Fakültatif hücre içi** bakteridir.
- Virülansından kompleman (**C3b**) reseptörlerine bağlanarak hücre içine girmesi ve **Mip proteini** sorumludur.
- Diğer birçok gram negatif bakterilerden farklı olarak tip III değil, **tip IV sekresyon sistemini** kullanır.
- Ekzotoksini yoktur**, endotoksini ile hastalık yapar.
- İnsan yapımı su kaynaklarından** (soğutma kuleleri, duşlar, klima, su depoları) veya havalandırma sistemlerinden **insana bulaşır**.
- İnsandan insana bulaşmaz**.
- Lejyoner hastalığı etkenidir.
- Vakaların % 90'ından **L. pneumophila** (%80'i **serogrup 1**), kalan %10'undan ise **L. micdadei** (**aside dirençli boyanır**) sorumludur.

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

Tedavi

- **Penisilinaz ürettiğinden** (%30) betalaktamaz inhibitörlü kombinasyonlar, sefalosporinler ve makrolidler kullanılabilir.

Korunma

- Kapsül antijenlerine karşı geliştirilmiş aşı ile korunulabilir. (**konjuge aşı**)
- Aşı **kapsüllü** kökenlerle meydana gelen **menenjit**, **epiglottit**, çocuklarda osteomyelit /**artrit** ve pnömoni sıklığında **azalmaya** neden olmuştur.
- Menenjit saptandığında temaslılara 4 gün **rifampisin kemoprofilaksisi** önerilir.

HAEMOPHILUS PARAINFLUENZAE

- **Sadece V faktöre** ihtiyaç duyar.
- HACEK'in H harfine denk gelir.
- **Endokardit** etkenidir.

HAEMOPHILUS AEGYPTIUS

Klinik Bilimler 123. soru
Mikrobiyoloji Speetüs Notu 1. Fasikül
Sayfa 031

HAEMOPHILUS DUCREYI

- **Cinsel temasla** bulaşan tek *Haemophilus*.
- **Şankroid** (yumuşak şankr) etkeni.
- **Agrılı, yumuşak** genital ulserlere ve agrılı LAP'a neden olur.
- Lezyonda "**balık sürüsü, tren rayı**" şeklinde zincir yapmış **gram (-) kokobasil kümeleri** görülür.
- Üremek için sadece **X faktöre** (hemin) ihtiyaç duyar.
- Tedavi: **Seftriakson** veya **azitromisin**.

BORDETELLA PERTUSSIS

- **Boğmaca** etkeni olup **zorunlu aeroptur**.
- **Tek konağı insandır**.
- Solunum yolundaki silialı epitele tutunur. İnvazyon yapmaz.

Bordetella Pertussis Virülans Faktörleri ve Görevleri

Pilus-Filamentöz hemaglütinin	Tutunmayı sağlar, antijeniktir (AŞİ) .
Pertaktin	Tutunmayı sağlar, antijeniktir (AŞİ) .
Pertussis toksin	Tutunmayı sağlar, antijeniktir (AŞİ) . ADP ribozilasyonu ile adenilat siklaz aktivasyonu sonucu cAMP artışı ile solunum yolunda ödeme neden olur ki paroksizmal öksürük nöbetlerinin nedeni budur. İnsülin salınımında artış → Hipoglisemi Lenfositlerin lenfoid dokulara girmesine engel olur → Lenfositoz
Adenilat siklaz	
Trakeal sitotoksin	
Dermonekrotik toksin	

Klinik

- Tipik olarak **paroksizmal öksürük krizleri** görülür.
- Komplikasyon olarak **pnömoni (en sık ve en ciddi komplikasyon)**, **subkonjunktival kanama**, subdural kanama, **rektal prolapsus**, konvülsiyonlar görülebilir.

Tanı

- Öksürtme plağı önerilmez. (bulaş riski)
- En ideal örnek **nazofaringeal aspirattır**. Silialı epitel içermediğinden **boğaz sürüntüsü uygun değildir**.
- Kültür için **Bordet-Gengou**, **Regan-Lowe** besiyeri kullanılır.
- **Pamuk Bordetella'nın üremesini inhibe ettiğinden** pamuklu eküvyon ile alınmış örnekler de uygun değildir.
- **DFA** (direkt floresan antikor) kültüre göre daha hızlı sonuç verir.

Tedavi

- **Azitromisin** veya eritromisin kullanılır.
- **Betalaktamlar etkisizdir**.

Korunma

İki çeşit aşı vardır.

1. Ölü aşı:

- Bakteri **hücre duvarı** elemanlarını içerir.
- Ateş yüksekliği ve **febril konvülsiyon** riski vardır. Konvülsiyon riskinden ötürü **7 yaşından büyüklere** yapılmaz.

2. Asellüler aşı:

- **Genetik yolla inaktive** edilmiş **ilk ve tek** aşidir.
- Bakterinin **saflaştırılmış antijenlerini (pertussis toksoidi, pertaktin, filamentöz hemaglütinin)** içerir.
- Yan etkileri **az** olup koruyuculuğu da **düşüktür**.

BRUCELLA

TÜR	REZERVUAR	ÖZELLİK
B. melitensis	Koyun, keçi	En sık, en virülen
B. abortus	Sığır	CO₂ ihtiyacı var.
B. canis	Köpek	Seroloji ile saptanmaz.
B. suis	Domuz	

- Oksidaz, katalaz ve üreaz pozitif gram (-) kokobasildir.
- Virülansından **hücre içinde** yaşaması sorumludur (Fagolizozom oluşumunu inhibe ederek).
- **Egzotoksini yoktur**.
- **B grubu** biyoterörizm silahıdır.

Klinik

- Bruselloz bir **zoonozdur**.
- **İnsana bulaş:**
Kontamine süt ve süt ürünlerinin tüketilmesi (**en sık**)
İnhalasyon
Direkt temas
Laboratuvar kaynaklı olabilir, kültür laboratuvar çalışanlarına inhalasyon yoluyla bulaş riski yüksektir. Bu nedenle örnekler biyogüvenlik düzey-3 kabinde çalışılmalıdır.
- Bakteri kana karışarak retiküloendotelial sistemi tutar.
- 2-3 hafta sonra klinik bulgular görülür (**ateş**, halsizlik, **gece terlemesi, eklem ağrıları**).
- **Ondulan ateşe** neden olur.

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

- En sık sebep ilaç reaksiyonları
- Yüksek riskli ilaçlar: Allopurinol, karbamazepin, lamotrijin,
- Nikolsky işareti vardır
- Epidermiste ayrılma vardır.
- Steroid kullanımı tartışmalı olup. Ana tedavi değil
- IVIG, siklosporin, hemodiyaliz, plazmaferez

STAFİLOKOKSİK HAŞLANMIŞ DERİ SENDROMU (RİTTER HASTALIĞI)

- SSSS'de mukoza zarları genellikle etkilenmez. Staf. Aureus eksfoliyatif toksinleri
- Çok daha sık olarak küçük yaş grubunda (bebeklerde) görülmektedir.
- SSSS'de bölünme İNTRAepidermaldir, TEN ve SJS'de ise bölünmenin SUBepidermal.

PORFİRİA KUTENEA TARDA

- Hekzoklorbenzen bulaşmış gıdaların yenilmesi ile ilişkilidir. Güneş gören bölgelerde skar bırakarak iyileşen, subepidermal veziküller ve büller görülür. Alın, yanak ve şakaklarda hipertrikoz, pigmentasyonda ↑↓ olabilir.
- Akut intermitant porfiri'da fotosensitivite OLMAZ !!!

İLAÇ REAKSİYONLARI

İlaç Reaksiyonları

Fiksssss İlaç Reaksiyonu	- Sssaatler içinde ortaya çıkar - Tek bir bölgeye lokalize - Genital ve perianal bölgede sık - İlaç tekrar alınırsa aynı yerde çıkar
Morbiliiform (Ekzantematöz) İlaç Reaksiyonu (Mor-bir-iform)	- En sık görülen ilaç reaksiyonu - İlaç başlanmasından sonraki ilk bir hafta içinde başlar - Kızamığa benzer makülopapüler döküntü
İlaça Bağlı Hipersensitivite Sendromu (DRESS) (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptomp)	- Eozinofili ve sistemik semptomlarda giden ilaç reaksiyonu - İlk karşılaşmadan sonra 1-6 hafta içinde ortaya çıkar - Ateş, şiddetli deri döküntüsü, lenfadenopati, hematolojik anormallikler (eozinofili, atipik lenfositoz) ve organ tutulumu

MİKROBİK AJANLARA BAĞLI DERİ HASTALIKLARI

Klinik Bilimler 123. soru
Küçük Stajlar Speetus Notu 1. Fasikül
Sayfa 042

İmpetigo	a) Non-bülloz impetigo (impetigo contagiosa) S. pyogenes ve S. aureus sorumludur. - Üzerinde bal sarısı krut b) Bülloz impetigo - Etken S. aureus
Follikülit	a) Yüzeysel Follikülit S. aureus etken b) Deri follikülitleri - Sycosis barbae, sakal ve bıyıkta görülür. S. aureus etken - Hordeolum (arpacık), palpebraların kirpik kenarlarının enfeksiyonudur; etkeni S. aureus'tur.

Klinik Bilimler 123. soru
Küçük Stajlar Speetus Notu 1. Fasikül
Sayfa 042

Ektima	S. aureus (Ektima gangrenosum etkeni Psödomonas aeruginosa)
Paronşi	S. aureus

Streptokoklara bağlı cilt enfeksiyonları

ERİZİPEL	SELÜLİT
✓ Lenfatik tutulum yapan, sınırları keskin ve deriden kabarık	✓ Sınırları keskin değildir ve ciltten kabanklık yok
Ortak Özellikler	Amprik tedavide penisilin, sefalekssin gibi streptokoklara yönelik antibiyotikler

Şarbon (Anthraks)

- ✓ B. anthracis'in neden olduğu bir enfeksiyon
- ✓ Ortada siyah renkte bir nekroz oluşur.
- ✓ Ağrısızdır

Clostridial miyonekroz (gazlı gangren)

En sık etkeni C. perfringens'tir.

Anaerop sellülit:

- ✓ Yara ve çevresindeki dokularda belirgin fakat lokal gaz oluşumu ile seyreden ancak ağrı, şişme ve toksisitenin olmadığı bir klostridyal enfeksiyondur. Sadece cilt tutulumu ile karakterizedir; bakteriyemi olmaz ve sağlıklı kas dokusunda invazyonu olmaz.

Büllöz impetionun etkeni s.aureus olarak tablo içinde yazmışız. o zaman 1 .öncül doğru. Ektima gangrenosum etkeni P. aureginosa olduğunu da yazmışız yani II. öncül yanlış. O zaman tek cevap yalnız I kalıyor

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

SpeeTUS Notu

SpeeTUS Notu

İLGİLİ NOTLAR

- ✓ **ERB-B2 (HER2-neu)** → **amplifikasyon** → **Meme-over kanseri**
- **RET** → nokta mutasyon → **tiroid medüller kanser, MEN 2A,2B**
- **KIT** → **GIST** (Gastrointestinal stromal tümör, seminom)
- **ALK** (Anaplastik Lenfoma Kinaz) → **Akciğer adenokanseri**, anaplastik büyük T hücreli lenfoma, **ailevi nöroblastom**, inflamatuvar miyofibroblastik tümör
- **FLT-3** → AML
- **PDGFR** → Gliomlar, lösemi

Sinyal İletim Proteinleri

- **K-RAS** → nokta mutasyon → **müsin üreten adenokanserler** (kolon, akciğer, pankreas kanseri)
- **H-RAS** → nokta mutasyon → mesane ve böbrek tümörleri
- **N-RAS** → Melanom
- **ABL** → KML, ALL
- **BRAF** → Malign melanom, hairy cell lösemi, papiller tiroid kanseri, kolon kanseri
- **JAK2** → Miyeloproliferatif hastalıklar (örneğin polisitemia vera)
- **GNAQ** → Üveal melanom
- **GNAS** → **Hipofiz adenomu**, endokrin tm
- **NOTCH-1** → T hücreli ALL

Nükleer Regülatör Proteinler

- **MYC** → Burkitt lenfoma t(8;14)
- **NMYC** → amplifikasyon → Nöroblastom

Hücre Siklus Regülatörleri

- **Siklin D1** → Mantle hücreli lenfoma t(11;14)

Tümör Süpresör Genler

- **TP53** insan kanserlerinde **en sık** mutasyona uğrayan tümör süpresör genidir (KT ve RT direnci oluşur.). Tümör süpresör gen bozukluklarının kansere neden olabilmesi için her iki allelinde silinmesi gerekir. **Li-fraumeni sendromu**nda TP53 geninin tek alleli defektiftir.

Önemli Tümör Süpresör Genler ve Özellikleri

Mitojenik Sinyal Yolu İnhibitörleri

- **APC** → **WNT sinyal inhibitörü**, **β-catenin**i parçalar → **FAP sendromu**
- **NF1** → **RAS/MAPK sinyal inhibitörü** (GTPaz aktivitesi vardır) → Nörofibromatozis tip 1
- **NF2** → **Hücre iskelet stabilizatörü** (Merlin proteini) → Nörofibromatozis tip 2
- **PTCH** → **Hedgehog sinyal inhibitörü** → Gorlin sendromu
- **PTEN** → **PI3K/AKT sinyal inhibitörü** → Cowden sendromu
- **SMAD2, SMAD4** → **TGF-beta sinyal yolağı** komponenti → Juvenil polip

Hücre Siklus İnhibitörleri

- **Rb** → G1/S geçişini durdurur (E2F'ye bağlanarak) → Ailevi retinoblastom sendromu (sıklıkla osteosarkom eşlik eder)
- **CDKN2A** (p16, p14) → **pankreas kanseri, melanom**

Metabolizma ve Anjiyogenez İnhibitörleri

- **VHL** → **HIF1-alfa inhibitörü** (anjiyogenez inhibitörü)

→ Von Hippel-Lindau sendromu

- **STK11** → enerji ve besin seviyeleri azaldığı zaman hücre büyümesini durdurur (**metabolizma inhibitörü**) → Peutz-Jeghers sendromu
- **SDHB, SDHD** → TCA siklusu, oksidatif fosforilasyon → Ailevi paraganglioma, ailevi feokromositoma

İnvazyon ve Metastaz İnhibitörü

- **CDH1 (E-Cadherin)** → hücre adezyonu → **Diffüz gastrik kanser (ailevi mide kanseri sendromu)**, **lobüler meme kanseri (taşlı yüzük hücrelidirler)**

Genomik Stabilitate Etkinleştiricisi

p53'ün fonksiyonları

Hücre bölünmesini durdurur	p21 (CDK inhibitörüdür)
DNA onarımı	GADD45 (Growth Arrest DNA Damage)
DNA tamiri → başarılı	MDM2 geni üzerinden p53 inhıbe olur
DNA tamiri → başarısız → Apoptoz	Bax ve puma
Tümör anjiyogenezi inhibisyonu	Trombospondin-1

DNA Tamir Faktörleri

- **BRCA1, BRCA2** (**BR**east **CA**) → DNA çift sarmal kırık onarımı → Ailesel meme ve over kanseri, erkek meme kanseri
- **MSH2, MLH1, MSH6** → DNA mismatch (yanlış eşleşme) onarımı → Herediter non-polipozis kolon kanseri (**Lynch sendromu**)

Bilinmeyen Mekanizmalar

- **WT1** → Wilms tümörü
- **MEN1** → Menin proteini → MEN-1 sendromu

FLASH
BACK

✓ Kinaz aktivitesi (**fosforilasyon**) hücre siklusunu iletir

Klinik Bilimler 124. soru
Patoloji Speetus Notu 1. Fasikül
Sayfa 025

DNA Onarım Genlerinde Bozukluk ile Ortaya Çıkan Hastalıklar

Herediter Nonpolipozis Kolon Karsinomu Sendromu (Lynch sendromu) (OD)	• Daha erken yaşlarda ve sağ kolon yerleşimli kolon kanseri görülür. • MSH2 ve MLH1 genleri bozuktur.
BRCA mutasyonu ile ilişkili familial meme - over kanseri (OD)	• Erken yaşta, bilateral multipl meme kanseri ve seröz over tümörleri gelişir.
Bloom Sendromu (OR)	• Lösemi-lenfoma gelişir
Kseroderma Pigmentozum (OR)	• Deri kanserleri genişir.

Klinik Bilimler 124. soru
Patoloji Speetus Notu 1. Fasikül
Sayfa 025

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 6-6. Nükleotit eksizyon tamirinde görevli enzimler

Enzim	Görevi
UV'ye özgün ABC ekzinükleaz	Pirimidin dimerini tanıır 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

Klinik Bilimler 124. soru
Biyokimya Speetüs Notu 1. Fasikül
Sayfa 115



- **Nükleotit eksizyon tamir mekanizmasındaki defekt sonucu ortaya çıkan hastalıklar:**
 - ✓ Kseroderma pigmentosum
 - ✓ Cockayne Sendromu
 - ✓ Trikotiyodistrofi



- **Xeroderma pigmentosum**
 - ✓ Prekanseroz bir deri lezyonudur.
 - ✓ UV'ye özgün ABC ekzinükleaz eksiktir.

Mismatch (Uyumlu Olmayan) Nükleotitlerin Tamiri

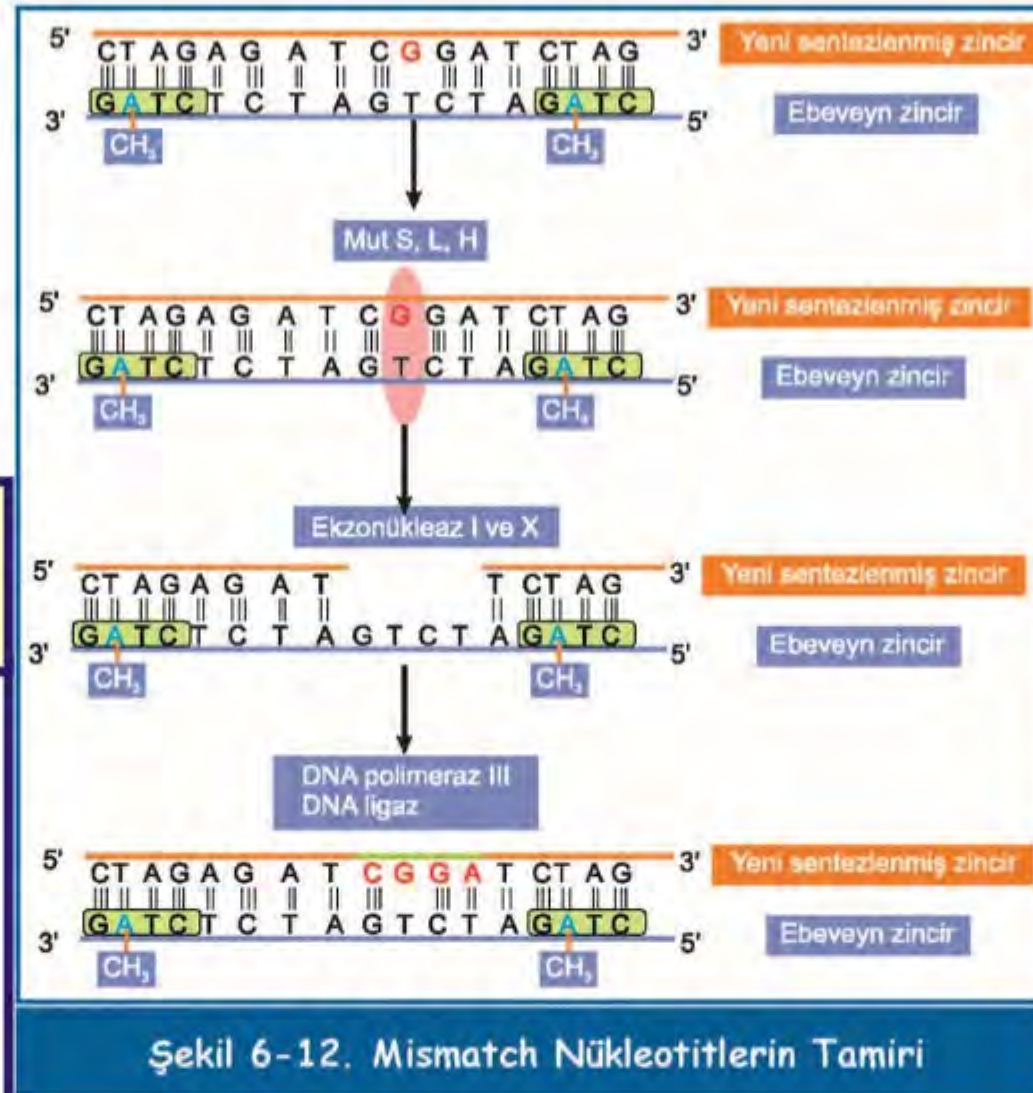
- ✓ DNA replikasyonu esnasında gerçekleşen bazların hatalı eşleşmesindeki problemleri düzeltir.



- **Mismatch tamir sisteminde (uyumlu olmayan nükleotid gruplarının çıkarılması) gözlenen bozukluk...**
 - ✓ **Hereditör nonpolipozis kolon CA'ya** (Lynch sendromu) neden olur.

Tablo 6-7. Missmatch tamirinde görevli enzimler

Enzim	Görevi
DAM metilaz	5' - GATC-3' dizesindeki adeninleri metiller
MutS, mutL ve mutH	MutS yeni zincirdeki hatalı eşleşen bazları tanıır. 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 komşu iki zinciri birbirine bağlar.



DNA Çift Zincir Kırık Tamiri

- ✓ **DNA çift zincir kırığının kaynakları:**
 - İyonize radyasyon,
 - Topolizomerez II inhibitörleri (etoposid, adriyamisin)
 - V(D)J rekombinasyonudur.
- ✓ **DNA çift zincir kırıkları;**
 - **DNA hasarının en yıkıcı şeklidir.**
 - Onarılmazsa kromozomların kırılmasına ve hücre ölümüne neden olur.
 - Yanlış onarırsa **kromozom translokasyonu** ve **kansere** sebep olur.
- ✓ **DNA çift zincir kırıklarının onarımı için iki yol vardır.**
 - **Homolog Rekombinasyon**
 - **Homolog olmayan uçların bağlanması**

1. Homolog Rekombinasyon

- **Maya hücresi** gibi basit canlılar görülür.
- Çift zincir kırığı onarımında kullanılır.

2. Homolog olmayan uçların bağlanması

- **İnsanlarda** kırık DNA uçlarının bağlanması için bir yoldur.
- **DNA ligaz IV**, ökaryotik hücrelerde çift zincirli DNA tamirinin son adımını katalizler.
- **DNA ligaz IV yokluğu** → **İmmün yetmezliğe** neden olur.

TELOMERLER VE TELOMERAZ

- Lineer **kromozomların 3' uçlarında telomer** adı verilen bölgeler bulunur.
- Telomer, 5'-TTAGGG-3' dizesinin değişik sayıda yinelenmesinden meydana gelir.
- **Kısa, yinelenen, T ve G'den zengin bölgelerdir.**
- **Kromozomların stabilizasyonunda** önemlidir.
- **Telomeraz**, kendi RNA'sı olan, **ribonükleoprotein** yapıda özel bir enzimdir.
- **RNA bağımlı DNA polimeraz** aktivitesi vardır.

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 pigmentosum
- E) Li-Fraumeni sendromu

Doğru Cevap: D

Tedavi

- **Konvansiyonel Heparin** (Standart heparin; Anfraksiyone heparin): izlem aPTT ile
- **Heparinin etki mekanizması**; Antitrombin III ile birleşip trombinin etkisini bloke eder.
- **Fraksiyone heparin (Deltaparin, Enoksaparin, Reviparin)**: izlem anti-Faktör Xa ile
- Pentasakkarit (**Fondaparinux**): sadece anti Xa etki

Dalak Hastalıkları

- **İvemark sendromu**: Dekstrokaldir gibi majör anomalilerle beraber olan konjenital **asplenidir**.

PEDİATRİK ONKOLOJİ

ÇOCUKLUK DÖNEMİNİN MALİGN HASTALIKLARI

- Çocukluk çağıının **en sık** görülen maligniteleri;
 1. Lösemiler
 2. Santral sinir sistemi tümörleri
 3. Lenfomalar
 4. Nöroblastoma
 5. Wilms tümörü

İSTİSNA;

- Bir yaş altında en sık: **nöroblastom**

Klinik Bilimler 124. soru
Pediatri Speetüs Notu 1. Fasikül
Sayfa 168

- **Kromozomal kırık sendromları**: Bloom sendromu, Fankoni anemisi, kseroderma pigmentosum, ataksi-telenjiyektazi, Nijmegen-breakage sendromu, Werner sendromu
- **Genetik cilt hastalıkları**: Kseroderma pigmentosum, ataksi-telenjiyektazi, doğumsal diskeratoz, nörofibromatozis tip I, tüberoskleroz, von Hippel-Lindau Sendromu

Lİ FRAUMENİ SENDROMU (Otozomal Dominant-Ailesel Kanseri Sendromu) 17.Kromozom; p53 mutasyonu

Hayat boyu kanser gelişme riski: - Kadın: % 90
- Erkek: %70

- ALL (Hipodiploidi pozitif), AML, MDS
- Meme kanseri (Sadece kadınlar)
- Beyin tümörü (GBM, Medulloblastom, Koroid pleksus papillom)
- Osteosarkom
- Hepatoblastom
- Rabdomyosarkom
- Adrenokortikal karsinom
- Nöroblastom
- Wilms tümörü

LÖSEMİLER

- Çocukluk çağı lösemilerinin %97'si **akut lösemi**, akut lösemilerin de yaklaşık %80'i **akut lenfositik lösemi**dir.

Çocukluk çağı lösemileri için risk faktörleri

Genetik	Çevresel
Down sendromu	Radyasyon
Fankoni anemisi	İlaçlar (alkile edici KT, nitrozüre, epipodofilotoksiner)
Bloom sendromu	Kardeşinde lösemi olması
Diamond-Blackfon anemisi	Doğum kilosu > 4 kg
Scwachman-Diamond sendromu	
Ataksi telenjiyektazi	

AKUT LENFOSİTER LÖSEMİ (ALL)

- 2-6 yaş arası, erkeklerde daha sık

Blastların Görünüş Özelliklerine Göre Morfolojik FAB Sınıflaması:

- L1: **en sık, en iyi**
- L2: T hücreli
- L3: **en az, en kötü**, EBV ilişkili

İmmünojenik Sınıflama:

- **B hücreli lösemiler (%80):**

Prekürsör:

- **ProB**: CD10 (-). Süt çocuklarında görülen tiptir. Santral sinir sistemine ve cilde (leukemia cutis) metastaz sıklığı 11q23 (+)
- **Prekürsör B**: CD10 (+), CALLA pozitifdir. En sık, en iyi (L1)

Matür:

- **B hücreli**: Yüzey Ig (+), EBV ile ilişkili (L3)
- **T hücreli lösemiler (%15): Mediastinal kitle**, SSS tutulumu, e-rozet formasyonu ve relaps sıklığı.

TİPİK VAKA	Ateş, solukluk, purpura, kemik-eklem ağrısı, hepatosplenomegali
	+
	Lökositöz (immatür lenfoblast), diğer serilerde sitopeniler
	+
	Mediastende kitle = T hücreli

Laboratuvar ve Tanı:

- Kemik iliğinde blast sayısı **%25'ten fazla**
- Blastlar **PAS (+)**'tir.
- **Ekstramedüller tutulum**: **en sık SSS**, 2. sıklıkta testis

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

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 tekrarlamının normal olduğu saptanıyor. Bu hastadaki en olası afazi türü aşağıdakilerden hangisidir?

- A) Transkortikal motor
- B) Kondüksiyon
- C) Transkortikal sensoryal
- D) Anomik
- E) Wernicke

Doğru Cevap: C

SpeeTUS Notu

SpeeTUS Notu

İLGİLİ NOTLAR

Baziller Arter Oklüzyonu

İçe kilitlenme sendromu (locked-in sendromu)	Bir buçuk sendromu (Fisher'in bir buçuk sendromu)
✓ Bilateral bazis pontis lezyonu ✓ Sadece vertikal göz hareketleri var ✓ Horizontal göz hareketleri yok ✓ Ağrı ısı duyusu sağlam	✓ Unilateral pons lezyonu ✓ Horizontal göz hareketlerinde sadece karşı gözde abduksiyon korunmuştur

Posterior Serebral Arter Oklüzyonu

- Karşı taraf homonim hemianopsi (maküler görme korunur)



Posterior Serebral Arter Sendromları

- Kontralateral hemipleji ve midriazis birlikte ise Weber Sendromu denilir.

FLASH BACK

- Millard Gubler sendromu (Millard 7 harfli 6ubler 6 harfli)
- Alt pons lezyonlarında lezyonun karşı tarafında hemipleji, aynı tarafın abducens (6) ve fasiyal sinir (7) paralizisi eşlik eder.

FLASH BACK

Colliculus facialis: 6'nın çekirdeği etrafında dönen 7'nin motor lifleri tarafından oluşturulur

Laküner Infarkt

- Kronik hipertansiyonun damarlar üzerindeki etkisi
- En sık putamende

SEREBROVASKÜLER HASTALIKTA TEDAVİ

Beyin kan akımının arttığı durumlar: Hiperkapni, hipertermi, hipoksi, hipertansiyon, asidoz

- İlk 6 saatte ekstrakraniyal damarlarda by-pass faydalı (6 saat 6irışim)
- İlk 4,5 saatte kontrendikasyon yoksa TPA (doku plazminojen aktivatörü)

Trombolitik tedavi kontrendikasyonları

- ✓ Kan basıncının 185/110 mmHg'dan fazla olması
- ✓ Trombosit sayısının 100.000'den az olması
- ✓ Son 48 saat içinde aPTT yükselmesine sebep olan heparin uygulaması
- ✓ Süregelen antikoagülan kullanımı (INR > 1.7 veya PT > 15 sn)
- ✓ Kan şekerinin 50 mg/dL'den az olması
- ✓ Son 3 ayda geçirilmiş kafa travması
- ✓ İntrakraniyal kanama öyküsü

KONUŞMA VE YÜKSEK KORTİKAL FONKSİYONLAR

Afazi

- ✓ En sık karşılaşılan nedeni sol orta serebral arterin ya da sol karotis internanın trombotik-embolik tıkanması

Konuşmada Görevli Yolaklar

Broca alanı	Inferior posterior frontal lobdadır (Konuşmanın motor kısmı)
Wernicke alanı	Temporal lobun superior lateral posteriorundadır (Konuşmanın anlama kısmı)
Arkuat fasikül	Bu iki alanı birbirine bağlar

Afaziler

Afazi tipi	Konuşma	Anlama	Tekrarlama
Broca	Akıcı değil	Korunmuş	Bozulmuş
Klinik Bilimler 125. soru Küçük Stajlar Speetus Notu 1. Fasikül Sayfa 006			
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

- ✓ **Global Afazi:** Broca, Wernicke ve arkuat fasikülü içine alan lezyonlarda görülür. Konuşma, anlama ve tekrarlamada bozulmuştur. Orta serebral arter tıkanıklıklarında görülür. Bu durumda perisilvian bölge etkilenir. Daima sağ hemipleji eşlik eder.

Yüksek Kortikal Fonksiyon Bozuklukları

Aleksî	Bilinci açık olan kişinin yazıyı okuyamaması
Akalkuli	Hesap yapabilme yeteneği bozuktur (dominant parietal lob lezyonları)
Agnozi	Duyusal bir bozukluk olmadan, o duyu aracılığı ile öğrendiği bir şeyi tanıyamama Vizüel agnozi: Oksipital, İşitsel agnozi: Temporal, Taktîl agnozi: Parietal, lob lezyonlarında olur Astereognozi: **Gözler kapalı iken elin içine konulan cisim (şekil, büyüklük) tanıyamama
Apraksi	Motor, koordinasyon ve duysal kusur olmaksızın, amaçlı ve planlı hareketlerin yapılamaması

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 öncelikle uygulanabilecek en olası tedavi aşağıdakilerden hangisidir?

- A) 3-5 gün 1 g intravenöz metilprednizolon infüzyonu
- B) 30 gün 32 mg/gün oral metilprednizolon tedavisi
- C) Subkutan interferon α -1a tedavisi
- D) Natalizumab infüzyonu
- E) Oral fingolimod tedavisi

Doğru Cevap:A

SpeeTUS Notu

SpeeTUS Notu

MULTİPLE SKLEROZ

Tipik Özellikler

- Ak maddenin ilerleyici, inflamatuvar, demiyelinizan hastalığı
- Merkezi sinir sisteminin farklı yerlerini farklı zamanlarda tutar.
- 20-40 yaş arası ve kadınlarda sık
- En sık görülen semptom duyuşal şikayetler. (Uyuşukluk, karıncalanma, yanma)
- Vizüel semptomlar: Optik nöropati (Optik nöritin en sık nedeni MS'dir)
- En sık görülen görme alanı bozukluğu santral skotom
- Motor: I. Motor nöron bulguları. (Spastisite, DTR artışı, klonus, babinski +)
- En sık tutulan yer periventriküler beyaz cevher
- Lhermitte bulgusu: Baş fleksiyonda iken vertebradan aşağıya inen elektrik çarpma hissi.
- Vücut ısısının artmasıyla kötüleşme: Uhoff belirtisi (MS sıcakta UF olur)
- İNO (İnternükleer oftalmopleji- MLF)
- Multiple skleroz periferik siniri tutmaz.
- Afazi, apraksi, agnozi, aleksi, ihmal ("neglect") gibi kortikal bulgular MS'te nadir görülür.

Tanı

- Tanıda en iyi yöntem kontrastlı MR.
 - ✓ MR'da ependime dik yerleşen periventriküler MS lezyonlarına Dawson parmakları denir.
- Oligoklonal bant pozitifliği
- IG indeksi: 0,7'den yüksek
- Mononükleer pleositoz (6-20 hücre/mm³)
- Protein seviyesi artar
- Miyelin bazık protein oranında artış

Demiyelinize alanlara Patoloji'de: Shadow plakları

MS prognoz Kriterleri

İyi prognoz	Kötü prognoz
- Relapsing remitting form (en sık form) - Genç yaş - Optik nörit	- Progresif - Geç başlangıç - Serebellar - Motor bulgular

Klinik Bilimler 126. soru
Küçük Stajlar Speetus Notu 1. Fasikül
Sayfa 011

Tedavi

Akut atak tedavisi	İnaktif dönem tedavisi
- Steroid, - Plazmaferez	- Glatiramer asetat, - Beta interferon, - Dimetilt fumarat, - Teriflunomid, - Okrelizumab - Natalizumab, - Alemtuzumab, - Fingolimod (Oral kullanılır)

✓ IFN-gamma kullanılmaz.

Demiyelinizan Hastalıklar

Devic Hastalığı (Nöromiyelitis Optika)	✓ Optik nörit ve spinal kordun transvers miyeliti ✓ Serumda aquaporin-4'e karşı gelişen NMO-IgG pozitifdir
ADEM (Akut Dissemine Ensefalopati)	✓ Viral hastalık, aşılanma sonrası gelişebilen demiyelinizan hastalık ✓ MS'e göre çocukluk çağında daha sık ✓ Hastalık tek atak şeklinde
Progresif Multifokal Lökoensefalopati	✓ Papova virüsünün neden olduğu, demiyelinizan hastalık ✓ İmmünsüprese hastalarda ortaya çıkar ✓ Demiyelinizasyon oligodendroglanın virüsle harap olması sonucu görülür
Subakut Kombine Dejenerasyon	✓ Vitamin B12 eksikliğine bağlı oluşur. ✓ Beyin, serebellum, spinal kord, optik sinir ve periferik sinirleri etkiler. ✓ İlk bulgu el ve ayaklarda parestezi ✓ Medulla spinalis posterior kordon etkilenir. ✓ Romberg pozitif ✓ Derin duyuşta, vibrasyon ve pozisyon duyusunda azalma sabit bulgu ✓ Spastisite, DTR değişiklikleri (artma, azalma) ✓ I. ve II. Motor nöron bulguları bir arada.
Santral Pontin Myelinosis	✓ Hiponatreminin hızlı düzeltilmesi sonucu ortaya çıkan ✓ Piramidal kuadriparezi
Marciafava-Bignami Hastalığı	✓ Korpus kallozumda demiyelinizasyon ile karakterizedir.

FLASH BACK

I. ve II. motor nöron bulgularının bir arada görüldüğü hastalıklar

(SAF kardeşler)

S-ubakut kombine dejenerasyon
A-myotrofik lateral sklero
F-reiderich ataksi

PERİFERİK SİNİR SİSTEMİ HASTALIKLARI

HİPOGLOSSUS FELÇLİ HASTAYA YAKLAŞIM

Santral felç (supranükleer lezyon) varlığı:

- Dil lezyonunun karşı tarafına döner
- Atrofi, fasikülasyon yok

Periferik (intra ve infranükleer) felç:

- Dil lezyon tarafına deviyebilir
- Atrofi ve fasikülasyon var

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 sökücü 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 öncelikle uygulanabilecek en olası tedavi aşağıdakilerden hangisidir?

- A) 3-5 gün 1 g intravenöz metilprednizolon infüzyonu
- B) 30 gün 32 mg/gün oral metilprednizolon tedavisi
- C) Subkutan interferon α -1a tedavisi
- D) Natalizumab infüzyonu
- E) Oral fingolimod tedavisi

Doğru Cevap:A

TIPIK VAKA

Geçirilmiş enfeksiyon sonrasında uyandırılmama

Kraniyel MR'da geniş düzensiz demiyelinizan plaklar



Klinik Bilimler 126. soru
Pediatri Speetüs Notu 1. Fasikül
Sayfa 058

MULTIPLE SKLEROZ (MS)

- Daha çok erişkinlerde görülür, çocuklarda nadirdir.
- Periventricüler demiyelinizan plaklar görülür.
- Polfazik, özellikle santral demiyelinizan hastalıktır.
- Aile öyküsü vardır.
- En sık motor tutulum tek taraflı güçsüzlük/ataksidir.
- En sık tutulan kraniyel sinir optik sinirdir.
- Ensefalopati olmaz.
- LP'de oligoklonal bant görülür.
- Ataklarda tedavide Steroid kullanılır.

ADEM & MS Karşılaştırması

	ADEM	MS
Yaş	<10 yaş	>10 yaş
Nöbet	Var	Yok
Stupor/koma	Var	Yok
Ateş/kusma	Var	Yok
Aile Öyküsü	Yok	%20
Duysal şikayetler	Var	Var
Optik nörit	Bilateral	Unilateral
Başvuru	Polisemptomatik	Monosemptomatik
MR	Dağınık, geniş lezyonlar	İzole, periventricüler, sınırları düzgün lezyonlar
BOS	Pleositoz	Oligoklonal bant
Steroide yanıt	Var	Var
İzlem	Yeni lezyon yok	Yeni lezyonlar çıkar

NÖROMİYELITİS OPTİKA (DEVİC HASTALIĞI)

- Öncelikle optik siniri tutan demiyelinizan hastalıktır.
- Spinal kordu da sık tutar özellikle de torakal segmenti tutar.
- Aquaporin-4 kanallarına karşı oluşan antikörler nedeniyle hastalık ortaya çıkar.
- Bilateral optik nörit yapar.
- Tedavide steroid kullanılır.

TIPIK VAKA

Bulanık görme

Bilateral optik nörit

Aquaporin 4 antikoru pozitif

Nöromiyelitis optika

MS&Nöromiyelitis Optika Karşılaştırması

	Multiple Skleroz	Nöromiyelitis Optika
SSS bulgusu	+	-
Oligoklonal bant	+	-
Aquaporin 4 antikoru	-	+
Atak sonrası iyileşme	+	-
Prognoz	İyi	Kötü

PERONEAL MUSKÜLER ATROFİ (CHARCOT-MARIE-TOOTH HASTALIĞI (CMT)/ HMDN TİP IIA)

- En sık genetik periferik nöropatidir.
- Periferik sinirlerdeki miyelinlerde bulunan **PMP22 (Periferik Miyelin Proteini 22) proteininin** sentez sorunu nedeniyle hastalık ortaya çıkar.
- En erken ve en şiddetli tutulan **peroneal ve tibial** sinirlerdir.
- Çocuklarda geç dönemde ortaya çıkar, yavaş ilerler.
- Genelde simetrik ve öncelikle distali tutar.
- **Düşük ayak** ve **pes kavus** önemli erken dönem bulgularıdır.
- Bacaklar incilir ve **leylek bacak** görüntüsünü alır
- Sonrasında el parmaklarının tutulumuna bağlı **pençe el** görülür.
- Sinirler giderek **kalınlaşır ve palpe edilebilir** hale gelir.

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 en olasıdır?

- A) Karaciğer fonksiyon bozukluğu
- B) Böbrek fonksiyon bozukluğu
- C) Kanda elektrolit düzeyinde bozulma
- D) Tiroid fonksiyon bozukluğu
- E) Lityum intoksikasyonu

Doğru Cevap: D

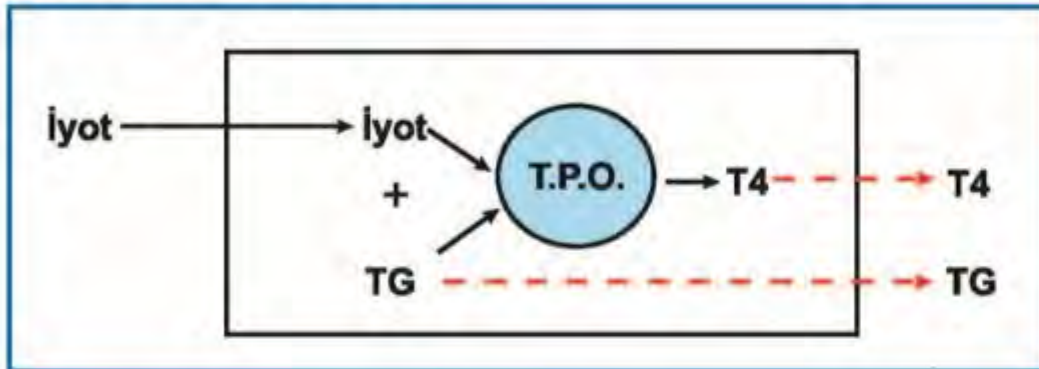
SpeeTUS Notu

SpeeTUS Notu

İLGİLİ NOTLAR

Referansımızı 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

Tiroid hormon sentezi



Tiroid hormon sentezi
(TG: Tiroglobülin, TPO: Tiroid peroksidaz)

Ekzojen tirotoksikoz (dışardan alımı / tirotoksikoz factitia) da serumda **tiroglobülin düzeyi düşüktür.**

Tirotoksikoz nedenleri: Aşırı sentez, Tiroidit, Dışardan alım

Radyoaktif iyot uptake (RİU)

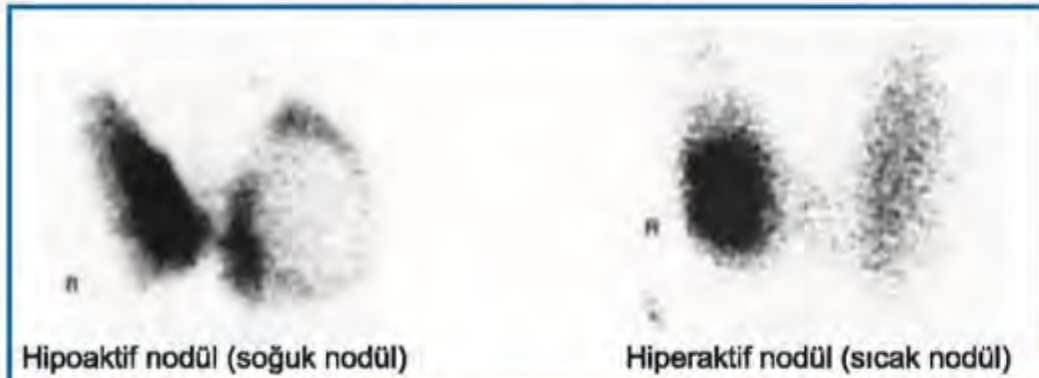
- ✓ Tirotoksikozlarda **hormon sentez durumunu** gösterir, **sentez artışı** olan tirotoksikozlarda **RİU yüksektir.**
- ✓ **RİU yüksek olan tirotoksikozlar**
 - Graves hastalığı
 - Toksik nodül / Toksik multinodüler guatr
 - TSH salgılayan hipofiz adenomu
 - Gestasyonel tirotoksikoz (HCG salgılayan tümör)
- ✓ **RİU düşük olan tirotoksikozlar**
 - Tiroiditler
 - Aşırı tiroid hormon alımı (Tirotoksikoz factitia)
 - Aşırı iyot alımı (İlaç, kontrast madde) – Jod Basedow fenomeni

Fazla iyot maruziyeti - Tiroid fenomenleri

- **Jod-Basedow:** Tiroid hormon sentezi **artar.**
- **Wolff-Chaikoff:** Tiroid hormon sentezi **azalır.**

Tiroid sintigrafisi

- ✓ Tiroidde **nodül** var ve **TSH baskılı** ise, tiroid sintigrafisi yapılır (sıcak/soğuk nodül ayrımı)



Tiroid sintigrafisi

Tiroid hastalıkları ve ilişkili otoantikorlar

- ✓ **TRab** (Tirotropin reseptör antikor) veya **TSI** (tiroid stimulan immünglobülin) → Graves hastalığı
- ✓ **Anti TPO** (Anti tiroid peroksidaz), **Anti Tg** (Anti tiroglobulin) → Otoimmün tiroidit (Hashimoto tiroiditi)

Hipotiroidi

Etiyoloji

- ✓ Hipotiroidinin en sık nedeni **iyot eksikliği**dir. İyot eksikliği olmayan bölgelerde en sık nedenler ise **otoimmün (Hashimoto) tiroidit** ve **iyatrojeniktir.**

Hipotiroidi yapabilen ilaçlar

- **Primer hipotiroidi:**
 - Aşırı iyot (amiodaron vb)
 - Lityum
 - Anti-tiroid ilaçlar (PTU, metimazol)
- **Sekonder hipotiroidi:**
 - Beksaroten (kutanöz T hücreli lenfoma tedavisi)

Semptomlar

- ✓ **Halsizlik, yorgunluk (en sık)**
- ✓ İştahın azalmasına rağmen kilo alımı
- ✓ Kabızlık
- ✓ Soğuk intöleransı
- ✓ Seste boğuklaşma

Klinik bulgular

- ✓ **Kuru kaba cilt, ekstremiteler soğukluğu (en sık)**
- ✓ Miksödem (GAG yıkımı azaldığı için) → Gode bırakmaz
- ✓ Karpal tünel sendromu
- ✓ Plevral, perikardiyal efüzyon ve batında asit
- ✓ Derin tendon reflekslerinde azalma
- ✓ Bradikardi
- ✓ Diyastolik HT (Periferik VK olduğu için)
- ✓ Nabız basıncında azalma
- ✓ Hiperlipidemi (LDL ve total kolesterol artar)
- ✓ Övolemik hiponatremi (Uyumsuz ADH sendromu)
- ✓ Anemi (normositer/makrositer)

Klinik Bilimler 127. soru
Dahiliye Speetus Notu 1. Fasikül
Sayfa 118

Hipotiroidi hastasında ilk istenecek tetkikler

- **Primer hipotiroidi** → **Anti TPO ve Anti Tg**
- **Santral hipotiroidi** → **Kranial MR**

Tedavi

- ✓ 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

Miksödem koması

Etiyoloji

- ✓ Hipotiroidisi olan bir hastada; soğuk, travma, enfeksiyon vb bir faktörün provoke etmesi sonucunda; **hipotiroidi kliniği ağırlaşır.**

Klinik tablo

- ✓ **Hipotermi, hipotansiyon, bradikardi**



Hipotansiyon ve Bradikardi

- Miksödem koması
- Sağ MI
- Nörojenik şok

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 en olasıdır?

- A) Karaciğer fonksiyon bozukluğu
- B) Böbrek fonksiyon bozukluğu
- C) Kanda elektrolit düzeyinde bozulma
- D) Tiroid fonksiyon bozukluğu
- E) Lityum intoksikasyonu

Doğru Cevap: D

DİSTİMİ

- ✓ Majör depresyondan **daha az** şiddetli olan çökkün duygudurumla karakterize hastalık
- ✓ Distimi için süre **en az 2 yıl**

BİPOLAR BOZUKLUK

- ✓ **Manik nöbet** + depresyon veya nadiren tek başına mani ile karakterize tablo
- ✓ İntihar riskinin **en yüksek** olduğu duygudurum bozukluğu

Tanı ve Tipik Belirtileri:

DSM 5'e göre mani tanı kriterleri

- A. **En az 1 hafta** süren olağandışı kabarmış duygudurum, **enerji ve aktivite artışı**.
- B. Aşağıdaki belirtilerden en az 3'ü (duygudurumu iritabl ise 4'ü)
 - 1. Benlik saygısında artma, grandiyözite
 - 2. Uyku gereksiniminde azalma
 - 3. Daha çok konuşma ya da konuşmaya tutma
 - 4. Fikir uçuşmaları
 - 5. Dikkat dağınıklığı
 - 6. Amaca yönelik etkinlikte artma
 - 7. Kötü sonuçlanabilecek etkinliklere aşırı katılma
- C. Toplumsal ya da mesleki işlevlerde bozulma olması, hastaneye yatış gerekmesi ya da psikotik özellikler bulunması
- D. Madde kullanımı ya da başka tıbbi durumla belirtilerin açıklanamaması

Bipolar Bozukluk Tipleri

Bipolar I bozukluk	✓ Manik epizod + majör depresyon
Bipolar II bozukluk	✓ Majör depresyon + hipomanik epizod (günlük işlevselliği bozmaz)
Hızlı döngülü bipolar bozukluk	✓ Yılda 4'ten fazla duygudurum epizodu olması
Siklotimik bozukluk	✓ Hafif depresyon + hipomanik semptomlar en az 2 yıl boyunca bulunmalıdır.

- **Manide; Grandiyöz veya paranoid olabilir** ve sıklıkla vardır.

FLASH BACK

....timî bozukluklar

- ✓ Dis-timî
- ✓ Siklo-timî süre **2 yıl**

Tedavi:

- **Duygudurum dengeleyici** ilaçlar ilk seçenek
- Bir atağı tedavi ederken diğer atağa geçme riskini artırmayan ilaçlara duygudurum dengeleyici denir.
 - Duygudurum dengeleyici ilaçların prototipi **lityum**
 - **Valproat, karbamazepin ve lamotrijin** duygudurum dengeleyici etkisi vardır.

- **Ketiapin**, duygudurum dengeleyici etkisi olan antipsikotik
- Hızlı döngülü ve karma özellikli (Depresyon ve mani belirtilerinin aynı anda bulunduğu duygudurum ataklarına karma dönem denir) bipolar bozuklukta lityumun etkinliği azalır. Bu dönemlerde **valproik asit** daha etkili olabilir.
- Depresif dönemlerde duygudurum dengeleyici olmadan tek başına **antidepresan** kullanılmaz.
- **Depresyondaki hastada bipolar affektif bozukluk düşündürülen özellikler:**
 - Ailede bipolar bozukluk varlığı
 - Depresyonun mevsimsel özellik göstermesi (belli zamanlarda kötüleşme)
 - Psikotik belirtilerin varlığı
 - Atipik depresyon belirtileri (iştahta ve uykuda artış gibi ters vejetatif belirtiler)
 - Psikomotor retardasyon
 - Erken yaşta başlangıç
 - Antidepresan tedavi ile mani / hipomani belirtilerinin ortaya çıkması

Lityum

- ✓ Tamamen **böbreklerden** atılır
- ✓ Terapötik indeksi **dardır**
- ✓ Hem tedavi hem profilakside
- ✓ **Tedavi öncesi bakılması gereken testler:** Böbrek-tiroid fonksiyon testleri, hemogram, EKG, gebelik testi

Klinik Bilimler 127. soru
Küçük Stajlar Speetüs Notu 1. Fasikül
Sayfa 029

- hipotroidi, hiperparatroidi, teratojen
- ✓ Bipolar bozukluk tanısıyla takip edilen hastada yani başlayan bulantı - kusma, nörolojik bulgular ve kardiyak aritmiler durumunda öncelikle lityum intoksikasyonundan şüphelenilmelidir.
- ✓ Ayırıcı tanı için kan lityum düzeyi bakılmalıdır.

İlaç Etkileşimleri:

- ✓ **NSAİİ, tiiazidler, ACE inhibitörleri** lityumun renal klirensini azaltarak toksisiteye neden olabilir.

Lityum toksisitesi:

- ✓ 2 mEq/L üstünde başlar.
- ✓ Konfüzyon, letarji, kusma, şiddetli tremor
- ✓ 2,5 mEq/L üstünde aritmiler, klonik hareketler, nöbetler, dolaşım kollapsı ve koma
- ✓ Tedavide ilaç kesilir, hasta hidrate edilir, hemodiyaliz yapılır ve antikonvülsan verilir.

- **Duygudurum bozukluğunun eşlik etmediği psikotik tablolar lityumun endikasyonları arasında yer almaz...**

- Nevrozlarda gerçeği değerlendirme yetisi sağlamdır.
- Nevrozlarda temel patoloji çoğu zaman anksiyetedir. (serbest yüzen anksiyete)
- Nevroz ile psikoz arasındaki farkın en belirgin olduğu durum gerçeği değerlendirme yetisidir

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 en olası tanı aşağıdakilerden hangisidir?

- A) Yaygın anksiyete bozukluğu
- B) Panik bozukluğu
- C) Sosyal anksiyete bozukluğu
- D) Obsesif kompulsif bozukluk
- E) Bipolar bozukluk

Doğru Cevap: B

SpeeTUS Notu

SpeeTUS Notu

İLGİLİ NOTLAR

ANKSİYETE BOZUKLUKLARI

Genel Semptomlar;

- ✓ Titreme
- ✓ Sırt-baş ağrısı
- ✓ Solunum zorluğu
- ✓ Hiperventilasyon
- ✓ Otonomik hiperaktivite (taşikardi, terleme, flushing, diyare, kserostomi)
- ✓ Organik bozukluk olmadan yutkunma güçlüğü (globus)

Klinik Bilimler 128. soru
Küçük Stajlar Speetus Notu 1. Fasikül
Sayfa 030

Panik Bozukluğu	✓ Spontan panik ataklarıyla karakterizedir. ✓ Ölüm korkusu, delirme korkusu, ağız kuruluğu, taşikardi, nefes darlığı, göğüs ağrısı... ✓ %50 hastada mitral valf prolapsusu vardır. ✓ Sodyum laktat atakları provoke eder. ✓ Tedavide antidepresan ilaçlar ve psikoterapi etkilidir. ✓ Bilişsel ve sistemik desensitizasyon yapılabilir.
Agorafobi	✓ Yardım almanın ya da kaçmanın zor olabileceği yerlerde bulunma korkusu
Özgül Fobi	✓ En sık görülen anksiyete bozukluğu ✓ Bir nesne (köpek) veya durumdan (yükseklik) mantık dışı korku ✓ Özgül fobilerde ilaç tedavisi etkisiz. En etkili tedavi sistemik desensitizasyon. ✓ Genetik geçişin en belirgin olduğu fobi kan enjeksiyon fobisidir.
Sosyal Anksiyete Bozukluğu	✓ Sosyal durumlardan mantık dışı korku ve kaçınma ile karakterize ✓ Propranolol sosyal performanslardan önce kullanılabilir ✓ Psikoterapi ile birlikte antidepresan ilaç tedavisi uygulanabilir. ✓ Şiddetli vakalarda MAO inhibitörleri etkili bulunmuştur
Yaygın Anksiyete Bozukluğu	✓ Her zaman kötü bir şey olacak korkusu ✓ En az 6 ay süreli kronik yaygın anksiyete ✓ Psikoterapi ile birlikte antidepresan ilaç tedavisi uygulanabilir.

Tedavi:

- İlk seçenek SSRI'lardır. Trisiklik antidepresanlar, Diğer antidepresanlar (venlafaksin, mirtazapin, MAO inhibitörleri), Buspiron, Benzodiazepinler, Propranolol, Antiepileptikler (valproik asit)

Dipnot: Anksiyolitik grubu ilaçların (örn. benzodiazepinler), sedatif, kas gevşetici ve hipnotik özellikleri vardır.

Bu ilaçların uzun süre kullanılması ilaç etkilerine tolerans ve bağımlılık gelişmesine yol açabilir. Merkezi sinir sistemi depresyonuyla birlikte bradikardi ve hipotansiyona da yol açabilirler. Dürtü kontrolünü sağlayan merkezlerin inhibisyonu ile benzodiazepinler bazı hastalarda disinhibisyon ve agresyona yol açabilirler.

FLASH BACK

Fobi

- Akrofobi:** Yükseklik korkusu
- Ailurofobi:** Kedi korkusu
- Klostrofobi:** Kapalı alan korkusu
- Kinofobi:** Köpek korkusu
- Hidrofobi:** Su korkusu
- Pyrofobi:** Ateş korkusu
- Ksenofobi:** Yabancı korkusu
- Zoofobi:** Hayvan korkusu

OBSESİF KOMPULSİF BOZUKLUK ve İLİŞKİLİ BOZUKLUKLAR

OKB ve ilişkili Bozukluklar

A) Obsesif kompulsif bozukluk

Ocağın yanıp yanmadığını, kapıyı kilitleyip kilitlemediğini defalarca kontrol eden hasta.



Obsesyon

- ✓ Hastanın saçma, olduğunu bilmesine rağmen kafasından atamadığı dürtü ve düşünceler

Kompulsiyon

- ✓ Bu dürtü ve düşünceleri azaltmak için yapılan zihinsel veya bedensel hareketler

En sık bulaşma-el yıkama

OKB'si görülür.

İlk ilaç seçeneği: SSRI

En etkili ilaç: Klomipramin

Depresyona göre daha yüksek dozlarda ve daha uzun süre ilaç kullanmak gerekir. Serotonin antagonizması gösteren bazı atipik antipsikotikler obsesyonlarda artışa yol açabilir.

Eşlik edebilen hastalıklar:

- Dürtü kontrol bozuklukları
- Tourette sendromu (tik hastalığı)

B) Vücut dismorfik bozukluğu

Defalarca kez burun estetiği yaptıran ancak bir türlü beğenmeyen hasta.

Dış görünümde başkalarının önemsenmeyecek bir kusur ya da özür algılama ve bu algı ile aşırı uğraş vardır. Bu kusura yönelik cerrahi, dermatolojik, diğer tıbbi uygulamalar hemen her zaman başarısızlıkla sonuçlanır.

C) Saç yolma bozukluğu (trikotillomani)

Tekrarlayan saç yolma davranışı

D) Deri yolma bozukluğu

Tekrarlayan deri yolma davranışı

E) Biriktiricilik bozukluğu

Sahip olduklarını elden çıkarmakta güçlük

Dipnot: Obsesif-kompulsif bozuklukta kullanılan savunma mekanizmaları, bastırma, reaksiyon formasyon (karşıt tepki oluşturma), izolasyon, yer değiştirme ve yapma bozmadır. Kompulsiyonlar, obsesyonlardan doğan sıkıntıyı rahatlatmak amacıyla yapılan mental ya da davranışsal eylemlerdir. el yıkama, kontrol etme davranışı ve düzene koyma davranışsal kompulsiyonlarken örneğin sayı sayma mental bir kompulsiyondur.

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

SpeeTUS Notu

SpeeTUS Notu

Görüntüleme

Direkt grafi bulguları

Erken bulgular	Geç bulgular
- Periartriküler osteopeni (ilk bulgu) - Marjinal erozyonlar - Eklemler aralığında simetrik daralma	- Subluksasyon, ankiloz - Deformite

Tanı

Romatoid artrit sınıflama kriterleri

- ✓ Eklemler tutulumu
- ✓ Seroloji (RF, anti CCP)
- ✓ Akut faz reaktanları (ESR, CRP)
- ✓ Semptom süresi (6 hafta)

Ayrıncı Tanı

Viral Artritler

TİPİK VAKA	- Etkenler → Parvovirüs B19, rubella, HBV - El eklemlerinde poliartrit - RF(+) - Birkaç hafta içinde spontan düzelme
-------------------	--

RS3PE

TİPİK VAKA	- Tekrarlayan (remitting) - Seronegatif (RF -) simetrik sinovit - Distal ekstremitelerde pitting ödem
-------------------	---

Tedavi

Genel yaklaşım

- ✓ Hastalık tedavisiz bırakılırsa geri dönüşümsüz eklem deformiteleri gelişir. Bu nedenle tanı konulduğunda hemen **hastalığın seyrini değiştiren tedavi (DMARD)** başlanmalıdır.
- ✓ Ancak bu ilaçların optimal etkilerini **aylar sonra** gösterirler.
- ✓ İşte bu süre zarfında da hastalara ağrı kesici, antiinflamatuvar amaçlı **NSAİİ** ve/ya **steroid** verilebilir → **Köprü tedavi**

Konvansiyonel DMARDlar

- Metotreksat
- Leflunamid
- Antimalaryaller (hidroksiklorokin)
- Sülfasalazin

Metotreksat

- ✓ **Dihidrofolat redüktaz** enzimini inhibe eder.
- ✓ RA'da **ilk tercih** ilaçtır
- ✓ Kombinasyon tedavilerinde daima bulunur.
- ✓ **Folik asit eksikliği**ne neden olabildiği için **hızlı bölünen hücreler** üzerinde toksik etkilidir. (Saç dökülmesi, stomatit, kemik iliği süpresyonu, GIS irritasyonu vb).
 - Bu yan etkiler **doz bağımlıdır** ve **folik asit** replasmanı ile **önlenebilir**.
- ✓ Akciğerde **fibrozise** neden olabilir.
 - Bu yan etki ise **doz ile ilişkili değildir**, folik asit replasmanı ile **önlenebilir**.
- ✓ **Teratojendir**.

Leflunomid

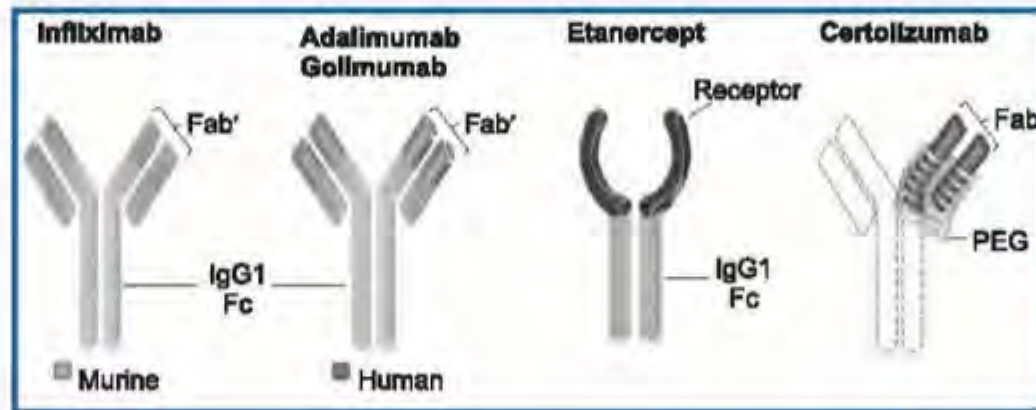
- ✓ Dihidro-oratat **Dehidrogenaz** enzimini inhibe eder.
- ✓ En sık yan etkisi **Dişare**dir.
- ✓ **Teratojendir**.

Antimalaryaller (hidroksiklorokin)

- ✓ RA'da radyografik ilerlemeyi **geciktirmez**
 - Gerçek DMARD olarak kabul edilmez
- ✓ Oldukça güvenli ilaçlardır. **Gebelikte** kullanılabilirler.
- ✓ Uzun dönemde **retinal toksisite** riski nedeni ile 5 yıl tedaviden sonra yıllık retinal muayene önerilir.
- ✓ Kolesterol seviyelerini düşürürler ve yeni tanı DM sıklığını azaltırlar.

Biyolojik DMARDlar

AntiTNF ilaçlar



Diğer biyolojik DMARDlar

- Anakinra: IL-1 reseptör antagonisti
- Rituximab: Anti CD20 monoklonal antikor

Klinik Bilimler 129. soru
Dahiliye Speetüs Notu 1. Fasikül
Sayfa 142

JAK inhibitörleri

- Tofacitinib: JAK1 ve JAK3 inhibitörü
- Baricitinib: JAK1 ve JAK2 inhibitörü
- Upadacitinib: Selektif JAK1 inhibitörü

- ✓ Biyolojik DMARD tedavisi öncesi **latent tuberkuloz enfeksiyon** taraması (**PPD, Quantiferon**) yapılmalıdır. Test sonucu pozitif ise **INH profilaksisi** başlanmalıdır.

TNF alfa inhibitörlerinin yan etkileri

- ✓ Enfeksiyon riskinde artış / TBC reaktivasyonu
- ✓ SLE
- ✓ Demiyelinizasyon
- ✓ Kalp yetmezliğinin kötüleşmesi

İLGİLİ NOTLAR

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 129

129. Romatoid artrit tedavisinde kullanılan aşağıdaki ilaçlardan hangisi janus kinaz (JAK) reseptörleri üzerinden etki eder?

- A) Baricitinib
- B) Rituksimab
- C) Tosilizumab
- D) Adalimumab
- E) Abatasept

Doğru Cevap: A

Laboratuvar bulguları

Romatoid faktör (RF);

- İmmünglobulin G'nin Fc kısmını antijen olarak tanıyan otoantikorlar(en sık **IgM** yapıda).
- %70-80'inde pozitifdir. Özgüllüğü düşük

RF'nin pozitif olabildiği durumlar

- ✓ Sjögren sendromu % 90
- ✓ Esansiyel mik s kriyoglobulinemi % 90
- ✓ Romatoid artrit % 70-80
- ✓ Diğer kollajen doku hastalıkları (SLE, Sklerodema, Miyozitler vb)
- ✓ Kronik infeksiyonlar (Subakut bakteriyel endokardit, Hepatit B, Hepatit C vb)
- ✓ Yaşlı bireyler % 15

Anti-CCP (siklik sitrülenmiş peptid) antikorları;

- Romatoid artrite özgüllüğü (% 95) RF'den daha fazladır.
- RF ve anti-CCP pozitifliği; **daha şiddetli eklem hastalığı, ekstraartiküler tutulumlar ve kötü prognoz** ile ilişkilidir.

Sinoviyal sıvı analizi

- Tipik olarak **inflamatuvar** sinoviyal sıvı saptanır.
- Viskozite azalmıştır. Bu da hyalüronik asit azlığının göstergesidir.
- Beyaz küre sayısı 5.000 ile 50.000/mm³ arasında değişir. Baskın hücre tipi (>%50) nötrofillerdir

RA'da Radyolojik Bulgular

- **Periartiküler osteopeni**
- Eklem aralığında daralma
- Erozyonlar, psödokistler
- Periartiküler yumuşak doku şişliği
- Destruksiyon artışı
- Subluksasyonlar
- Generalize osteoporoz
- Eklem yüzünde bozulma
- Eklem deformiteleri
- Fibröz veya kemik ankiloz

Tedavi

Non Farmakolojik Tedavi

- Egzersiz
- Fizik tedavi modaliteleri
- Yardımcı cihazlar
- İş uğraşı tedavisi

Romatoid Artrit Rehabilitasyonunda Evrelere Göre Yaklaşım

Evre	Uygulamalar
Akut Evre	- Eklem uygun pozisyonunda atelle istirahat alınır. - İstirahat egzersizle dengelenmelidir. İzotonik egzersiz verilmez. - Hafif pasif eklem hareket açıklığı egzersizleri uygulanır (Günde 2 kez 2-4 tekrar). - Soğuk uygulama ve analjezik akımlar kullanılır.
Subakut Evre	- Gece atellemeleri devam eder. - Yüzeysel ısıtıcılar kullanılır. - Aktif-yardımcı egzersizlere geçilir, su içi egzersizleri başlatılır. - Adaptif yardımcı cihazlar önerilir.
Kronik Evre	- Hafif germe egzersizleri ile kontraktürler açılmaya çalışılır. - Egzersiz öncesi yüzeysel/derin ısıtıcılar kullanılarak tolerans artırılır. - Analjezik akımlar uygulanır. - Hasta inaktifse, aerobik aktiviteler başlatılır: → Yavaş yürüme, yüzme, hafif ağırlık kaldırma, bisiklet, bahçe çalışmaları gibi.

Farmakolojik Tedavi

Kortikosteroidler

- Köprü tedavisi
- Tanı konulduğunda hemen **hastalığın seyrini değiştiren tedavi (DMARD)**

Konvensiyonel DMARDlar

- **Metotreksat** (RA'da ilk tercih ilaçtır)
- **Leflunamid**
- **Antimalaryaller** (klorokin, hidroksiklorokin) (Gebelikte kullanılabılır)
- Retinal toksisite yapabilir (Tarama önerilir).
- **Sülfasalazin**

Biyolojik DMARDlar

- **AntiTNF ilaçlar** (Adalimumab, Golimumab, Etanercept, Certolizumab, Infliximab)

Anti TNF alfa dışı DMARD'lar

- ✓ **Anakinra**: IL-1 reseptör antagonisti
- ✓ **Rituximab**: Anti CD20 monoklonal antikor
- ✓ **Abatasept**: Anti-CD40 ligandı (ko-antagonist)
- ✓ **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 artırır.
- Tofacitinib ve tocilizumab, **hiperlipidemiye** neden olabilir.
- Tocilizumab, GIS perforasyonuna yol açabilir.
- Tofacitinib, **üst solunum yolu enfeksiyonu ve nazofarenjite** neden olabilir.
- Tofacitinib; **tromboz, kardiyovasküler olay, malignite** riskini artırır.

SERONEGATİF SPONDİLOARTROPATİLER

- ☑ **Seronegatif spondiloartropati (SSA) ortak özellikleri**;
 - Otoantikorlar (RF, ANA, antiCCP, vb) **negatif**
 - Patogenezin temelinde **entezit**
 - Esasen **aksiyel iskeleti**, değişen oranlarda periferik artrit
 - **İnflamatuvar özellikte bel ağrısı**
 - Genellikle 40 yaşından önce
 - Ailesel yatkınlık, **HLA-B27**

ANKİLOZAN SPONDİLİT (AS)

- Aksiyal iskeletin en sık görülen inflamatuvar hastalığıdır.
- **20-30 yaş, erkek**
- **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

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...

Romatizmal hastalığı modifiye eden ilaçlar

İlaç	Etki mekanizması	Klinik özellikler
T hücre Ko-stimülasyon inhibitörleri		
Abatacept	CD80 ve 86'ya bağlanmasını inhibe eder. t hücre kostimülasyonunu inhibe eder. 1. jenerasyon ve 2. jenerasyon CTLA-4 preparatıdır	RA
Belatacept	İkinci jenerasyon CTLA-4'dür.	Renal transplantasyon
Pürin ve pirimidin antagonistleri		
Azatioprin	Pürin sentez inhibitörü	RA, PA, BE, SLE, PM
Mikofenolat mofetil	İnozin monofosfat dehidrogenaz inhibitörüdür. Mikofenolat mofetil için pürin sentez inhibitörüdür. Leflunomid için pirimidin sentez inhibitörüdür.	RA, WG, SLE
Lenflunomid	Dihidroorotat dehidrogenaz inhibitörüdür.	RA
Antineoplastikler		
Siklofosamid	Alkilleyici ajan	RA, WG, SLE, nefrotik sendrom
Metotreksat	Anti-folat	RA, PA, AS, PM, DM
Ritüksimab	CD20 antagonisti monoklonal antikor	RA, NHL.
TNF-α antagonistleri		
Etanercept	Anti TNF-α (füzyon proteini yapısında)	RA, PA, PS, WG; sarkoidoz. Tüberkülozu olan romatoid artrit hastasında kullanılmamalı.
Adalimumab	Anti TNF-α	RA, PA, PS, CR
Ceftriaxone	Anti TNF-α	RA, PA, AS

Klinik Bilimler 129. soru
Farmakoloji Speetüs Notu 1. Fasikül Sayfa 074

Diğer İlaçlar

Tocilizumab, Sarilumab	IL-6 reseptör antagonist	RA
Anakinra	IL-1 reseptör antagonist	RA, GUT
Klorokin, hidroksiklorokin	Anti-malarya	RA, SLE, SJ, malarya
Siklosporin	Kalsinörin inhibitörü	RA, BE
Sulfasalazin	IL-1 ve TNF-α'yı antagonize eder.	RA, AS, CR, ÜK
Minosiklin	5-lipooksijenaz inhibitörü	RA
Tofacitinib, Barisitinib	Nonselektif janus kinaz inhibitörü	RA
Altın bileşikler	IL-1 ve TNF-α antagonizması	RA
Belimumab	B lenfosit stimülatör inhibitörü	SLE
Epratuzumab	CD22 (B lenfosit) antagonisti	SLE

Romatoid Artrit: RA, Crohn: CR, Ülseratif Kolit: ÜK, Psöriyatik Artrit: PA, Psöriazis: PS, Ankilozan Spondilit: AS, Wegener granülomatozisi: WG, Behçet: BE, Sistemik Lupus Eritematosus: SLE, Polimiyozit: PM, Dermatomiyoit: DM, Sjörger sendromu: SJ, NHL: Non Hodgkin lenfoma.

REKOMBİNANT ÜRAT OKSİDAZLAR

- Peglotikaz ve rasburikaz
- Ürik asidi solubl ve inaktif metaboliti olan ve idrarla atılan allantoina çeviren urat oksidaz enziminin rekombinantlarıdır.
- Peglotikaz gut, rasburikaz ise solid tümörlere bağlı hiperurisemi (pediatrik hastalarda kemoterapi sonucu oluşan tümör lizis, lösemi, lenfoma) tedavisinde kullanılır.
- **Peglotikaz**; GUT ataklarında alevlenme, nefrolitiazis, kas spazmları oluşturabilir.
- **Rasburikaz**; G6PD eksikliğinde hemoliz, methemoglobinemi, anafaksi oluşturabilir.

GUT hastalığı tedavisi

Ürikozürük ilaçlar	Ürik asit sentezini Baskılayan ilaçlar	Antiinflamatuvar ilaçlar	Ürat oksidaz enzim rekombinantı	İnterlökin-1 reseptör antagonisti
Probenesid	Allopurinol (Purin yapıda)	NSAI (Fenilbutazon / indometazin)	Rasburikaz	Anakinra
Benzbromaron	Febuksostat (Non-purin yapıda)	Kolşisin	Peglotikaz	
Sülfonpirazon		Steroid		
Lesinurad / Dotinurad				

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 en olası elektrolit bozukluğu aşağıdakilerden hangisidir?

- A) Hipokalemi
- B) Hiperkalemi
- C) Hipokalsemi
- D) Hiperkalsemi
- E) Hipomagnezemi

Doğru Cevap: C

SpeeTUS Notu

SpeeTUS Notu

İLGİLİ NOTLAR

Potasyum, magnezyum ve kalsiyum anormalliklerinde görülen klinik bulgular

Serum Düzeylerinde Artma

Sistem	Potasyum	Magnezyum	Kalsiyum
GİS	Bulantı, kusma, kolik, diyare	Bulantı, kusma	İştahsızlık, bulantı, kusma, karın ağrısı
Nöromusküler	Güçsüzlük, paralizi, solunum yetersizliği	Güçsüzlük, yorgunluk, reflekslerde azalma	Güçsüzlük, konfüzyon, koma, Kemik ağrısı
Kardiyovasküler	Aritmi, arrest	Hipotansiyon, arrest	Hipertansiyon, aritmi, poliüri
Renal	-	-	Polidipsi

Serum Düzeylerinde Azalma

Sistem	Potasyum	Magnezyum	Kalsiyum
GİS	İleus, konstipasyon	-	-
Nöromusküler	Reflekslerde azalma, yorgunluk, güçsüzlük, paralizi	Hiperaktif refleksler, kaslarda tremor, tetani, nöbet	Hiperaktif refleksler, paresteziler, karpopedal spazm, nöbet
Kardiyovasküler	Arrest	Aritmi	Kalp yetersizliği

HİPERPOTASEMİ

- Serum potasyum değerinin **5.5 mEq/L'nin üzerinde** olmasıdır.

Hiperpotasemi nedenleri

Alımın artması	Artmış salım
Oral veya intravenöz potasyum alımı Kan transfüzyonları Endojen kaynaklı potasyum yükü • Hücre yıkımı • Hemoliz • Rabdomiyoliz • Gastrointestinal kanama • Crush sendromu	Asidoz (sık) Hücre dışı ozmolalitede hızlı artış Hiperglisemi Mannitol verilmesi Atımın azalması • Akut ve kronik böbrek yetmezlikleri (en sık) • Potasyum tutan diüretikler • Addison hastalığı

Belirtiler

- **GİS'e ait bulgular;** bulantı, kusma, intestinal kolik ve diyaredir.
- **Nöromuskuler semptomlar;** güçsüzlük, paralizi, solunum arrestidir.

Hiperpotasemide EKG değişiklikleri

- **EKG'de T sivrileşmesi (en erken bulgu)**
- QRS genişlemesi
- PR uzaması
- Kaybolmuş P dalgaları
- **Şiddetli hiperpotasemide** kalp bloğu ve diyastolik arrest

Tedavi

- **EKG bulguları** ve/veya klinik belirtiler varsa **acil tedavi**
- **Kalsiyum glukonat: İlk verilmesi gereken.** Kardiyak aritmileri önlemede **en etkin** ilaç
- **Potasyumun hücre içine girişini artıran ilaçlar**
 - **İnsülin+glukoz solusyonu, Beta2 agonistler (salbutamol)**
 - Sodyum bikarbonat:** Hiperkalemi ile birlikte metabolik asidoz varsa kullanılır.

• Diyaliz tedavisi

- Medikal tedavi ile potasyum kontrol edilemiyorsa (> 6.5 mEq/L)
- Potasyum düşürmede **en etkili yöntem diyaliz**

KALSIYUM DENGESİ

- **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.**

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

Klinik Bilimler 131. soru

Küçük Stajlar Speetus Notu 1. Fasikül Sayfa 173

- Hastalarda **hiperrefleksi** gelişir ve **Chvostek bulgusu** (fasiyal sinir üzerine vurma ile spazm gelişmesi) ve Trousseau bulgusu (üst ekstremitelerde tansiyon aleti ile basınç uygulandığında spazm gelişmesi) görülebilir.
- Hipokalsemi bir yıldan uzun sürmüştse, lensin kortikal kısmında katarakt gelişebilir.
- **Hipokalsemide EKG bulguları;** QT uzaması, T dalgası inversiyonu, kalp bloğu ve ventriküler fibrilasyondur.

Tedavi

- 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.

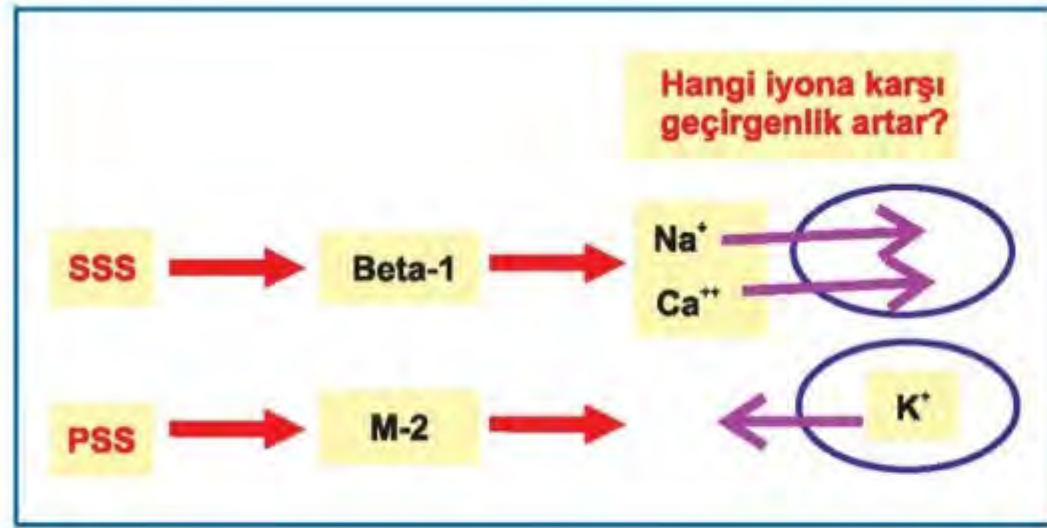
Orijinal Soru: Klinik Bilimler 131

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 en olası elektrolit bozukluğu aşağıdakilerden hangisidir?

- A) Hipokalemi
- B) Hiperkalemi
- C) Hipokalsemi
- D) Hiperkalsemi
- E) Hipomagnezemi

Doğru Cevap: C



- Glukagon, cAMP'nin oluşumunu artırır (+) inotropiktir.
- Tiroksin, teofilin, kafein, cAMP yıkımını inhibe eder (+) kronotrop ve inotropur.

İYONLARIN KALPTEKİ ETKİLERİ

İyonların kalpteki etkileri

Hiperkalsemi	Miyokardın kasılma gücü artar, spastik kasılmaya neden olur. Aşırı Ca ⁺⁺ , kalp sistolde durur (kalsiyum)
Hipokalsemi	Klinik Bilimler 131. soru Fizyoloji, Histoloji, Emriyoloji Speetus Notu 1. Fasikül Sayfa 046 QT intervalinde uzama
	NOT: Ca ⁺⁺ ile QT ters orantılıdır. Ca ⁺⁺ artarsa → QT kısalır Ca ⁺⁺ azalırsa → QT uzar
Hiperkalemi	Hücre içinde K ⁺ iyonu birikir. Kalp kası istirahat membran potansiyeli eşik değere yaklaşır. Yani hücre membranı kısmen depolarize olur ve böylece kalır. Depolarize durumdaki bu hücre uyarılara cevap veremez. Yani kalp kasılamaz, gevşek halde diastolde kalır ve ölüm nedenidir. EKG'de sivri T dalgaları oluşur
Hipokalemi	K ⁺ iyonu hücre dışına kolay çıkar ve hücre içinde K ⁺ iyonu azalır. Kalp kası lifinin istirahat membran potansiyeli eşik değerden uzaklaşır. EKG'de PR uzar, U dalgası belirir

FLASH
BACK

Ca⁺⁺ ARTARSA → kalp sistolde durur.
K⁺ ARTARSA → kalp diastolde durur.

KALP KASININ KASILMA KUVVETİ

- Kalbin kasılma gücü hücre içi Ca⁺⁺ miktarına bağlıdır.
- Dışarıdan hücreye giren Ca⁺⁺, SR'den Ca⁺⁺ salınmasını başlatır (Ca⁺⁺-induced Ca⁺⁺) Ryanodin-II.
- Hücre dışından gelen Ca⁺⁺-olmazsa SR'den Ca⁺⁺ -salınmaz.

- Ancak kasılma için esas Ca⁺⁺-kaynağı (% 80) SR'deki kalsiyumdur.
- Sarkoplazmik retikulumun içine Ca⁺⁺ un tekrar geri alınması primer aktif transport (Ca⁺⁺-ATPaz) ile (SERCA-II).
- Kalp kası hücrelerinden Ca⁺⁺ un hücre dışına taşınması ise Ca⁺⁺-ATPaz pompasına ek olarak Ca⁺⁺-/3Na⁺ deşitiricisi ile olmaktadır.
- Ökaryotik membranda, Na-K ATPaz'ın, ouabain/dijital glikozit ile inhibe edilmesi sonucu...
- Hücre içinde Na ve Ca artar. K azalır.
- Hücre içi sıvı hacmi artar.

KALP DÖNGÜSÜ

Bir kalp siklusu, kalbin kan ile dolduğu diastol (gevşeme) dönemi ve sistol (kasılma) döneminden oluşur.

KALP KAPAKÇIKLARI

- Basınçla açılır ve basınçla kapanırlar.
- Kapaklar tek yönlü açılan valf şeklindedirler.
- Papiller kasların görevi ventriküller kasıldığında kanın atriyuma kaçışını engellemektir.
- Kalp kapakları endokard tabakasının kırılmasından oluşmuştur ve normalde kan damarı içermezler.
- Elastik ve kollajen fibriller, endotel ve subendotelial bazal membran içerir.

Kalp Kapakçıkları

Atriyo-ventriküler kapaklar	Sağda → Trikuspid Solda → Mitral
Semilunar kapaklar	Sağda → Pulmoner Solda → Aort

KALP DÖNGÜSÜNÜN EVRELERİ

Evre I: Doluş (Diyastol)

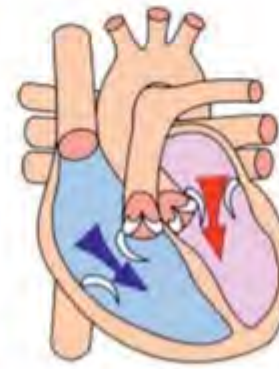
Evre II: Eş hacimli (izovolemik) Kasılma

Evre III: Fırlatma (Ejeksiyon)

Evre IV: Eş hacimli (İzometrik) Gevşeme

Evre I: Doluş (Diyastol) Dönemi:

- a) İlk 1/3'lük dönem: Hızlı doluş
 - Kanın ağırlığıyla AV kapaklar açılır.
- b) İkinci 1/3'lük dönem: Diyastaz
 - Vena cava inf ve sup'dan akan kan
 - S3 sesi oluşur.
- c) Son 1/3'lük dönem: Atrium sistolü
 - Atriyumlar kasılır.
 - S4 oluşur (Atrial ses).



Ventriküler Doluş Dönemi

	Sağ	Sol	
	50	50	ESV
a) 1/3	%75	%75	Venöz Dönüş 70 ml
b) 1/3	%5	%5	
c) 1/3	%20	%20	
	120	120	EDV

Hipokalsemide QT intervalinde uzama olduğu notumuzda bold olarak belirtilmiştir.

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 en olası elektrolit bozukluğu aşağıdakilerden hangisidir?

- A) Hipokalemi
- B) Hiperkalemi
- C) Hipokalsemi
- D) Hiperkalsemi
- E) Hipomagnezemi

Doğru Cevap: C

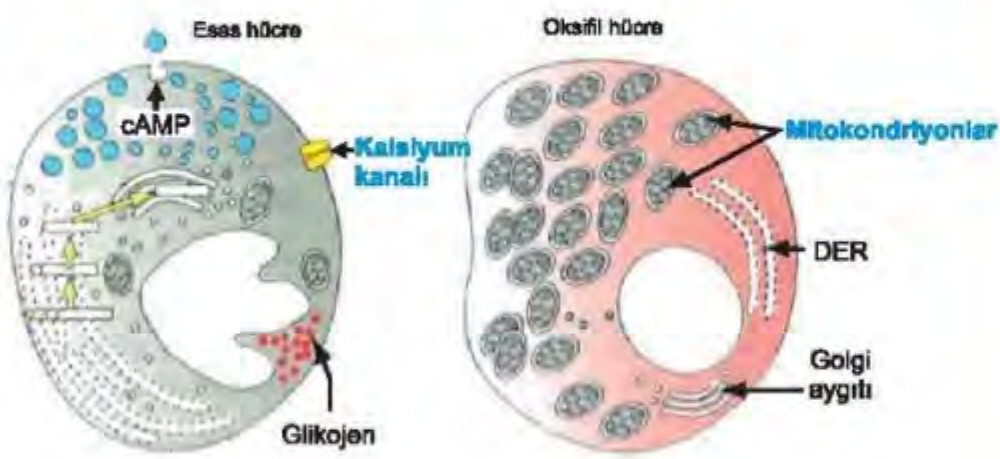
PARATİROİD BEZİNİN PARANKİMASINDA İKİ TİP Hc

Esas hücreler

- Sitoplazmadaki granüllerde **parathormon** içeren hc

Oksifil hücreler

- Bol miktarda **mitokondri** içerdiği için H&E ile sitoplazması **asidofilik (eozinofilik)** boyanır



KALSİYUM VE FOSFAT METABOLİZMASI

Kalsiyum metabolizmasını direkt etkileyen en önemli hormon parathormondur.

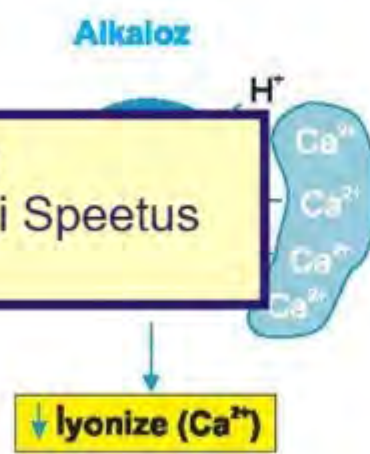
Ekstrasellüler sıvı kalsiyum konsantrasyonu normalin altına indiğinde **sinir sistemi** giderek daha **kolay** uyarılabilir.

Alkalozda albümine bağlanan Ca^{++} arttığı için iyonize Ca^{++} azalır ve **uyarılma kolaylaşır**.

Hipokalsemi:

Klinik Bilimler 131. soru
Fizyoloji, Histoloji, Emriyoloji Speetus
Notu 1. Fasikül Sayfa 062

- ✓ Ebe eli, balerin ayağı
- ✓ Tetani



PARATHORMON (PTH)

- Esas hücreler** (Parathormonun yapıldığı hücrelerdir)
- Plazma Ca^{+2} konsantrasyonu ile düzenlenir.
- Esas hücre membranında Ca^{+2} **sensörleri** bulunur.
- Bu sensörler Ca^{+2} azalmasını algırlar
- Ekstrasellüler Ca^{+2} un düşmesi **G proteini** aracılığıyla adenilat siklazı aktive eder ve **cAMP** artar.
- cAMP'nin artışı veziküllerin ekzositozunu artırır**
- D vitamini PTH yapımını azaltır.**
- Artan plazma fosfatı, Ca^{+2} artışını ve D vitamini oluşumunu inhibe eder, PTH salgısını uyarır.**

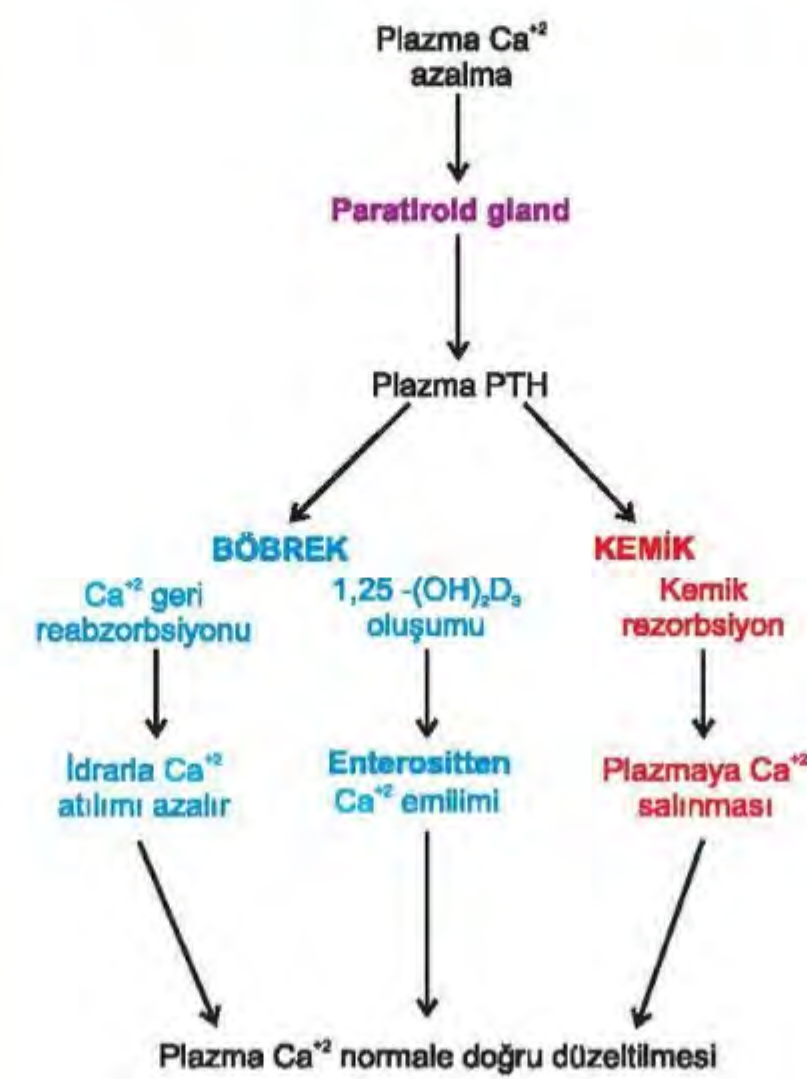
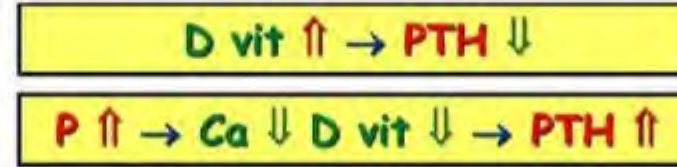
PTH etkileri

Kemikler üzerinde

- Kemik rezorpsiyonu**nu sağlar
- Osteoblastlar aracılığıyla Osteoklast aktivitesini stimüle eder.**
- Distal tübülde **TRPV5** ekspresyonunu stimüle eder.
- Osteoblastlardan **Osteoprotegerin ligandı, RANKL, MCS-F** sentezini uyarır.
- Böbrekten **kalsitirol** (aktif D vit) sentezini ve sekresyonunu stimüle eder.
- Barsak epitelinde **TRPV6** ekspresyonunu artırır.
- Monositlerden osteoklast yapımı uyarılır, osteoklastların sayısı artar.
- Fizyolojik düzeylerde kemik oluşumunu artırıcı etkisi baskındır.
- Kemiklerden Ca serbestletir** (Kemik yıkımı).

Böbrekler üzerine

- Ca^{+2} geri emilimini $\uparrow$, PO_4^- geri emilimini $\downarrow$
- Proksimal tüplerde fosfat, Na^+ , bikarbonat, amino asit geri emilimini $\downarrow$. cAMP atılımını $\uparrow$**
- Distal tüpler ve toplayıcı kanallarda ise **Ca^{+2} geri emilimini $\uparrow$.**
- PTH, böbrekte **1 α hidroksilazı aktive** ederek aktif D vitamini yapımını artırır. **Parathormonun en hızlı etkisidir.**
- Vitamin D, **parathormonla birlikte sinerjik** etki gösterir.



Parathormonun etkileri

Hipokalsemide 'ebe eli' bulgusunun görüldüğü notumuzda bold olarak belirtilmiştir.

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 en olası elektrolit bozukluğu aşağıdakilerden hangisidir?

- A) Hipokalemi
- B) Hiperkalemi
- C) Hipokalsemi
- D) Hiperkalsemi
- E) Hipomagnezemi

Doğru Cevap: C

Hiperkalemi nedenleri

Alımın artması

Oral veya intravenöz potasyum alımı
Kan transfüzyonları
Endojen kaynaklı potasyum yükü
• Hücre yıkımı
• Hemoliz
• Rabdomiyoliz
• Gastrointestinal kanama
• Crush sendromu

Artmış salım

Asidoz (sık)
Hücre dışı ozmolalitede hızlı artış
Hiperglisemi
Mannitol verilmesi
Atımın azalması
• Akut ve kronik böbrek yetmezlikleri (en sık)
• Potasyum tutan diüretikler
• Addison hastalığı

Belirtiler

- Gastrointestinal, nöromusküler ve kardiyovasküler semptomlar görülebilir.
- **GİS** → Bulantı, kusma, kolik, diyare
- **Nöromusküler** → Güçsüzlük, paralizi, solunum arresti

Vaka sorusunda hiperkalemi düşündüren EKG bulguları

- ✓ T sivrileşmesi (en erken bulgu)
- ✓ QRS genişlemesi
- ✓ PR uzaması
- ✓ P dalgasının kaybolması
- ✓ Kalp blokları ve diastolik arrest (şiddetli vakada)

Tedavi

- **EKG'de yaklaşan arrest bulguları** (silk P, geniş QRS) varsa kalsiyum klorür/glukonat ya da sodyum bikarbonat IV başlanır.
- **EKG'de hafif bulgular** (sivri T) varsa glukoz ve insülin infüzyonu başlanır.
- **EKG bulgusu yoksa** (sadece biyokimyasal hiperkalemi) diüretik (furosemid), K bağlayıcı kayexelat başlanır.

KALSİYUM DENGESİ

- 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.
- Alkalozda kalsiyumun albumine affinitesi artar. İyonize kalsiyum düşer. Alkaloz kliniği hipokalsemi bulgularından oluşur. Asidozda tam tersi...
- Toplam kalsiyum düzeyleri ölçülürken **albümin düzeyi de** dikkate alınmalıdır. **Albümindeki her 1 gr/dL düşme kalsiyumun 0.8 mg azalmasına neden olur.**
- Normal serum düzeyi **8.5-10.5 mg/dL** 'dir.

HİPOKALSEMİ

- **En sık** nedeni hipoparatiroidizm.

Etiyoloji

Hipokalsemi nedenleri

- ✓ Hipoparatiroidi
- ✓ Akut pankreatit
- ✓ Masif yumuşak doku enfeksiyonları
- ✓ Böbrek yetmezliği
- ✓ Pankreas/bağırsak fistülleri
- ✓ Magnezyum anormallikleri
- ✓ Toksik şok sendromu
- ✓ Tümör lizis sendromu
- ✓ Osteolitik kanserler
- ✓ Hiperfosfatemi
- ✓ Şelasyon (Sitrat, EDTA)
- ✓ Hipoproteinemi (total kalsiyum düşer, iyonize kalsiyum normaldir)

FLASH BACK

- ✓ Hiperkalsemi pankreatite neden olur; pankreatit olduktan sonra hipokalsemi gelişir.
- ✓ Tedaviye dirençli hipokalsemi varlığında akla hipomagnezemi gelmeli

Belirtiler

- İyonize kalsiyum 2.5 mg/dL'nin altına inene kadar nöromusküler ve kardiyak semptomlar **görülmez**.
- **Yüz ve ekstremitelerde pareteziler, kas krampları, karpopedal spazm, stridor, tetani, nöbet** beklenir.

Chvostek bulgusu (facial sinir üzerine vurma ile spazm)

Klinik Bilimler 131. soru

Genel Cerrahi Speetüs Notu 1.

Fasikül Sayfa 005

Vaka sorusunda hipokalsemi düşündüren bulgular

- ✓ Tiroidektomi öyküsü
- ✓ Fizik muayenede Chostek ve Trousseau bulgusu
- ✓ QT uzaması
- ✓ T dalgası inversiyonu
- ✓ Kalp bloğu ve ventriküler fibrilasyon

Tedavi

- Akut/semptomatik ise IV kalsiyum glukonat/kalsiyum klorid...
- Semptomlar hafif ise oral kalsiyum laktat...
- Altta yatan hipomagnezemi (varsa) düzeltilir.

HİPERKALSEMİ

Etiyoloji

Hiperkalsemi nedenleri

- ✓ Hiperparatiroidizm (en sık neden)
- ✓ Malign hastalıklar (hastanede yatan hastalardaki en sık neden en sık osteoklastik metastazları ile meme ca)
- ✓ Granülatöz hastalıklar (tbc, sarkoidoz)
- ✓ İlaçlar (teofilin, lityum, tiazid)
- ✓ Süt alkali sendromu

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 en olası elektrolit bozukluğu aşağıdakilerden hangisidir?

- A) Hipokalemi
- B) Hiperkalemi
- C) Hipokalsemi
- D) Hiperkalsemi
- E) Hipomagnezemi

Doğru Cevap: C

Soruda verilen tüm anahtar noktalar bir arada çok net bir şekilde soruyu yaptırıyor

Endemik İyot Eksikliği:

- **Endemik guatr** dünyada **en sık** görülen tiroid hastalığıdır.

Klinik:

- Fetus ve yenidoğan:
 - ✓ **Nörolojik tip kretenizm:** Nörolojik bulgular (piramidal) + **Guatr VAR**
 - ✓ **Miksödematöz tip kretenizm:** Nörolojik bulgular var, **Guatr YOK** (atrofik)
- Çocukluk çağı: Guatr ve hipotiroidi

Tanı:

- **T4 düşük, T3 yüksek** ve **TSH normal/hafif yüksek**
- Tanıda **idrarda iyot** tayini gereklidir.

Tedavi:

- İyot replasmanı

HİPERTİROİDİ

Hipertiroidi Nedenleri

- **Tiroid bezi stimülasyonu:** Graves hastalığı (**EN SIK**)
- **Tiroid bezinde otonomi:** Toksik multinodüler guatr veya toksik soliter adenom
- Tiroid follikül yıkımı (**tiroidit**)
- **Eksojen** tiroid hormonu
- Ektopik tiroid dokusu

Graves Hastalığı:

- TSH reseptörlerine karşı oluşmuş **tirotropin reseptör stimulan antikorlar (TRsAb)** tiroid hormonu yapımını uyarırlar.

Klinik:

TIPIK VAKA

Adölesan kız hastada (en sık);

- ✓ **Guatr (diffüz) + Oftalmopati**
- ✓ **Emosyonel düzensizlik, hiperaktivite**
- ✓ **Sistolik kan basıncı ve nabız basıncı artmış**
- ✓ **Kilo kaybı**

Tanı:

- **T4 ve T3 seviyesi artmış, TSH baskılanmıştır.**
- Radyoaktif iyot tutulumu artmıştır.
- **TRS Ab** pozitifdir.

Tedavi:

- **Antitiroid tedavi:** İlk tercih **Metimazol** (Tirotoksik kriz ve gebelikte **propiltiourasil**)
- Beta-adrenerjik bloke edici ajanlar
- **Cerrahi tedavi/Radyoaktif iyot** ile ablasyon

Konjenital Hipertiroidi:

- Nedeni **annede var olan Graves** hastalığıdır (Anneden TRsAb'ler bebeğe geçer)

Klinik bulgular:

- **Preterm veya IUBG** ile doğarlar ve hemen hepsinde **guatr** vardır.
- **İrritabilite, taşikardi**, hiperaktivite, huzursuzluk, ishal, **kraniosinostoz**, mikrosefali görülebilir.

- **Diffüz guatrı olan + tiroid hormonları ve tirotropini normal, tiroid antikorları negatif ve idrar iyot düzeyi normal olan bir çocukta tanı...** Basit (kolloid) guatr.
- **Ağrılı subakut tiroidit:** Başta inflamasyona bağlı hipertiroidi, sonra ötiroid ve en son hipotiroid faz olur. Tiroid bezi ağrılıdır, ateş yoktur ve sedimantasyon yüksektir.
- **Tiroid nodülü olan bir çocukta malignite olma ihtimali fazla olan durumlar...** Tek nodül, solid, hipofonksiyone, boyut 1 cm'den büyük, veya USG'de malignite düşündüren düzensiz sınır, kanlanma artışı veya mikrokalsifikasyon gibi bulguların varlığı
- **Tiroid hormon direnci:** OD tiroid hormon reseptör mutasyonu sonucu gelişir. Bebeklerin guatrı vardır. T3 ve T4 yüksektir ama TSH baskılanmamıştır (normal veya hafif yüksek olabilir).

Klinik Bilimler 131. soru

Pediatric Speetius Notu 1. Fasikül

Sayfa 140

HİPOPARATİROİDİ

FLASH BACK

Hipokalsemi nedenleri:

1. Neonatal (Maternal veya neonatal hastalıklar: Prematürite, IUGR, asfiksi, sepsis, **hipoparatiroidi**, **D vitamini eksikliği**, osteopetrozis)
2. **Hipoparatiroidi (Konjenital):** Ailesel, **DiGeorge sendromu**, **Psödohipoparatiroidi**. **Edinsel:** Otoimmün, cerrahi, radyasyon, infiltrasyon, maternal hiperparatiroidi, hipo/hipermagnezemi)
3. **D vitamini eksikliği**
4. Diğer: Kalsiyum eksikliği, hipomagnezemi, hiperfosfatemi

Hipoparatiroidinin Klinik ve Laboratuvar Bulguları:

- Kas krampları, **tetani**, karpopedal spazm, pozitif **Chovestek ve Trousseau belirtisi**, konvulsyonlar, EKG'de **QT uzaması**
- Serum **kalsiyumu düşük, fosfor yüksek**, alkalin fosfataz normal veya düşük, kalsitriol düşüktür.
- Geçici hipoparatiroidilerde bazal ganglionlarda kalsifikasyon görülmez.

Hipoparatiroidinin Tedavisi:

- Kalsiyum ve kalsitriol

PSÖDOHİPOPARATİROİDİ

- Serum **PTH seviyesi artmış** olmasına rağmen hastalar **hipokalsemik ve hiperfosfatemiktir.**

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 en olası elektrolit bozukluğu aşağıdakilerden hangisidir?

- A) Hipokalemi
- B) Hiperkalemi
- C) Hipokalsemi
- D) Hiperkalsemi
- E) Hipomagnezemi

Doğru Cevap: C

Kalsiyumun düşmesi ile uyarılan PTH'un etkileri:

(Ca ↑, PO₄ ↓)

✓ Kemikten Ca ve PO₄ reabsorpsiyonu

Klinik Bilimler 131. soru
Dahiliye Speetüs Notu 1. Fasikül
Sayfa 122

Hipokalsemi

Etiyoloji

PTH ilişkili nedenler

- Genetik sendromlar: Di George sendromu, PGO tip 1
- İyatrojenik (tiroidektomi sonrası)
- İntratrak: Hemokromatozis, amiloidoz
- Hipomagnezemi (PTH salınımı bozulur)

Vit D ilişkili nedenler

- Vitamin D eksikliği (yetersiz alım, malabsorpsiyon)
- 25-hidroksilasyon boz. (karaciğer hastalıkları)
- 1-alfa hidroksilasyon boz. (böbrek hastalıkları)

Ciddi akut hiperfosfatemi

- Tümör lizis sendromu, rabdomyoliz

Diğer nedenler

Klinik Bilimler 131. soru
Dahiliye Speetüs Notu 1. Fasikül
Sayfa 122

Semptom ve bulgular

- ✓ **Nöromusküler sistemde uyarılabilirlik artışı** (tetani, spazm, konvülsiyon, Chvostek ve Trousseau bulguları)
- ✓ EKG'de **QT aralığında uzama**
- ✓ Gözde **katarakt**

Hipoparatiroidide ayırıcı tanı

	Ca	PO ₄	PTH
Primer hipoparatiroidi (PTH eksikliği)	↓	↑	↓
Psödohipoparatiroidi (PTH direnci)	↓	↑	↑

Psödohipoparatiroidide kemik bulguları (Albright'in hereditör osteodistrofisi - AHO)

- Kısa boy
- Yuvarlak yüz
- Metakarp ve metatars kısalığı



Psödo-psödohipoparatiroidi

- ✓ Ca, PO₄, PTH düzeyi normal (Laboratuvar normal)
- ✓ AHO var (Kemikler bozuk)

Hiperkalsemi

Etiyoloji

PTH ilişkili nedenler (en sık)

- Primer hiperparatiroidi
- Lityum kullanımı
- Familial hipokalsiürik hiperkalsemi

Maligniteler (2. en sık)

- Osteolitik metastazlar (Meme kanseri vb)
- Paraneoplastik hiperkalsemi
 - ✓ PTHrP üretimi (Akciğer skuamöz kanseri)
 - ✓ Kalsitriol üretimi (Lenfoma)

Vit D ilişkili nedenler

- D vitamini intoksikasyonu
- Granülatöz hastalıklar (Sarkoidoz vb)
 - ✓ Makrofajlar aktif vitamin D üretir

Bazı endokrinolojik nedenler (VAFAT)

- VİPoma
- Akromegali
- Feokromasitoma
- Addison hastalığı
- Tirotoksikoz/Hipertiroidi

Diğer nedenler

- Tiazid kullanımı
- A vitamini intoksikasyonu
- Süt-alkali sendromu
- Tersiyer hiperparatiroidi

FLASH BACK

Lityumun endokrinolojik yan etkileri

- Nefrojenik DI
- HİPOTiroidi
- HİPERparatiroidi

Semptom ve bulgular

- ✓ **SSS:** Depresyon, uykuya meyil, konfüzyon, letarji, vb
- ✓ **KVS:** EKG'de kısa QT intervali, HT, bradikardi
- ✓ **Renal:** Nefrokalsinozis, nefrolitiazis; poliüri, polidipsi
- ✓ **GİS:** Peptik ülser, pankreatit, konstipasyon
- ✓ **Göz:** Band keratopati

FLASH BACK

Konstipasyon ile ilişkili endokrin bozukluklar

- Hipotiroidi
- Hiperkalsemi

Tedavi

- ✓ İlk yaklaşım: **SF hidrasyon**
- ✓ İdrarla kalsiyum atılımını arttıran **furosemid** verilir (**Tiazid 0:** hipokalsiüri ve hiperkalsemi yapar)
- ✓ **Osteoklast inhibitörleri** verilebilir (kemikten, kana kalsiyum geçişini azaltırlar)
 - **Bifosfonat** (zoledronat, pamidronat)
 - **Denosumab** (anti RANKL antikor)
 - **Kalsitonin:** Etkisi hızlı başlar, hızlı (1-2 gün) biter. Bifosfonatların etkisi ortaya çıkana kadar köprü tedavisi olarak kullanılır.

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 bulguları 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 en uygundur?**

- A) Exchange transfüzyon
- B) Hidroksiüre tedavisi
- C) Plazmaferez
- D) İntravenöz steroid
- E) Opioid analjezik

Doğru Cevap:A

SpeeTUS Notu

SpeeTUS Notu

- ✓ Oksitlenen Hb, denatüre olarak eritrosit içine çöker ve **Heinz body**'ler oluşur.
- ✓ Bunların makrofajlarca ısırılması ile **akut intravasküler hemoliz** ve eritrositlerde **bite cell** (ısınk görüntüsü, güve yeniği) meydana gelir.

FLASH
BACK

Heinz body ile ilişkili hastalıklar (H + enzim)

- Hb H hastalığı
- G6PD enzim eksikliği

Klinik ve laboratuvar bulguları

- ✓ Hastalar genellikle **asemptomatiktir**
- ✓ Oksidatif strese maruziyet (enfeksiyon, bakla-fava, ilaç kullanımı) sonrasında **akut hemolitik atak** gelişir.
- ✓ İntravasküler hemoliz bulguları (+)

Tanı

- ✓ G6PD enzim aktivitesinin ölçümü yapılır.
- ✓ Hemolitik atakta bakılması yanlıttır, çünkü retikülositlerde enzim düzeyi normal olabilir.

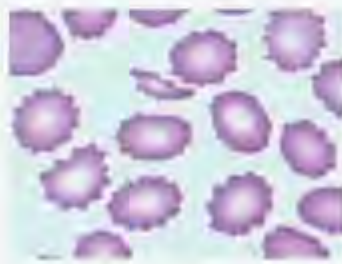
Tedavi

- ✓ Hemoliz yapan ilaçlardan ve yiyeceklerden kaçınılır.
- ✓ Splenektominin tedavide yeri **yoktur**.

Diğer Enzim Eksiklikleri

Piruvat kinaz eksikliği

- Hemoliz bulguları
- Periferik yayma:
 - **Burr cell (ekinosit)**
- İyi kompanse edilir (2-3 DPG düzeyi yüksek)



Primidin 5' nükleotidaz eksikliği

- Hemoliz bulguları
- Periferik yayma:
 - Bazofilik noktanama
 - **Cabot halkası**



Orak Hücreli Anemi

Patofizyoloji

- ✓ Hb A yapısındaki beta zincirinde 6. sırada glutamik asit yerine valin gelmesi durumunda **Hb S** oluşur.
- ✓ HbS; **deoksijenize** durumda **çözünürlüğü düşük** olduğundan **polimerize (filamentöz)** olur, eritrosit membranında değişiklikler gelişir ve **eritrosit oraklaşır**.
 - Hipoksi dışında oraklaşmayı tetikleyen faktörler: Asidoz, dehidratasyon, soğuk, enfeksiyon vb
- ✓ Oraklaşmanın iki önemli sonucu:
 - **Vazooklüzif olaylar** (ağrılı kriz, mikroinfarktüs, tekrarlayan dalak infarktleri sonucunda **otosplenektomi**, inme vb)
 - **Kronik hemoliz** (anemi, sarılık, safra taşı vb)

Temelde iki formu vardır:

- **Homozigot form** (HbSS, klasik orak hücreli anemi): Klasik klinik tablo olan vazooklüzif olaylarla karakterizedir.
- **Heterozigot form** (HbAS, sickle cell trait): Sıklıkla asemptomatiktir, daha hafif seyredir, derin anemi ve ağrılı kriz beklenmez.

Klinik bulgular

- ✓ Beta globülin zincir hastalığı olduğu için **postnatal > 5-6 ayda** bulgu verir.
- ✓ En sık klinik tablo **ağrılı krizlerdir** (el-ayak sendromu)

Orak hücreli anemisi olan bir hastada ani hemoglobin düşüşü

• Aplastik kriz

- Nedeni: Parvovirus B19 enfeksiyonu
- LAB: Derin anemi + **Retikülositopeni**

• Splenik sekestrasyon krizi

- Nedeni: Dalakta akut venöz tıkanıklık (henüz otosplenektomi gelişmemiş çocuklarda olur)
- LAB: Derin anemi + **Retikülositoz**

- ✓ **Enfeksiyona duyarlılık:** Otosplenektomize olduklarından kapsüllü bakteri enfeksiyonları siktir.
- ✓ **Kemik-eklem iskemisi:** Avasküler nekroz gelişebilir.
 - **Osteomyelit** görülebilir. Non-tifoid Salmonella sıklığı

Klinik Bilimler 132. soru

Dahiliye Speetus Notu 1. Fasikül
Sayfa 007

✓ Akut göğüs sendromu:

- Pulmoner kapillerlerin tıkanmasına bağlı gelişir. Göğüs ağrısı, nefes darlığı, takipne, ateş, öksürük, hipoksi ve pulmoner infiltratlarla karakterizedir.
- Mortalitesi yüksektir.

Tanı

- ✓ **Hemoglobin elektroforezi** ile konur.
 - Orak hücreli anemi: HbA % 0, HbS % 90-100
 - Orak hücre taşıyıcı: HbA % 60, HbS % 40

FLASH
BACK

HbA düzeyi %0 olan hastalıklar

- Orak hücreli anemi
- Alfa talasemi major (Hb Barts)
- Beta talasemi major

Tedavi

- ✓ **Pnömonok** ve **H. Influenzae** aşılı yapılmalıdır
- ✓ **Hidroksiüre:** HbF üretimini ve sağ kalımı artırır
- ✓ **Vokselotor:** HbS'in polimerizasyonunu bloke eder

Klinik Bilimler 132. soru

Dahiliye Speetus Notu 1. Fasikül
Sayfa 007

✓ Ciddi-ağır vakaların (akut göğüs send. vb) yönetimi:

- Exchange transfüzyon
- Eritrosit aferezi

- ✓ **Kemik iliği nakli:** Küratif tedavi yöntemidir

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 en uygundur?**

- 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) TI-201 tüm vücut tarama

Doğru Cevap:D

SpeeTUS Notu

SpeeTUS Notu

GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ

- 1) **Konvansiyonel Yöntemler:** Düz röntgen grafileri, İVP, baryumlu tetkikler, miyelografi, fistilografi
- 2) **Konvansiyonel Olmayan Yöntemler:** USG, BT, MRG ve dijital radyografi

RADYOGRAFİ (DİREKT GRAFİLER)

- Hastadan geçen **X ışını** bir röntgen filmi üzerine düşürülerek görüntü oluşturur.

FLOROSKOPI

- Hasta **X ışını** ile floresan ekran arasındadır.
- Doğrudan gözlem yapılır. (örneğin diyafragma paralizisi ya da evantrasyonunda diyafragma hareketlerinin gözlenmesi gibi)
- **Baryumlu özofagus**, mide, kolon grafileri bu sınıfa girer.

KSERORADYOGRAFİ

- En temel kullanım alanı **mamografidir**.
- **X ışını** bir röntgen filmi üzerine değil, **selenyumla** kaplanmış bir alüminyum plaka üzerine düşürülür.

BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİ

- Yöntemde kolime edilmiş (sınırlandırılmış-yönlendirilmiş) X-ışını kullanılır.
- Batın içi solid organlar, akciğer, baş-boyun patolojilerinin değerlendirilmesinde yararlıdır.
- **İntestinal patolojilerin** değerlendirilmesinde öncelikli görüntüleme yöntemi değildir.

MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME

- Yöntemde **X-ışını** kullanılmaz.
- **Yumuşak doku** ayırım özelliği en yüksek olan görüntüleme yöntemidir.
- Kemik yapılar, hava içeren alanlar ve kalsifikasyon iyi değerlendirilemez.

ULTRASONOGRAFİ

- Yüksek frekanslı **ses** dalgalarının farklı yüzeylerden geçerken yansıması ile görüntü oluşturur.
- Doppler yöntemiyle derin ven trombüsü, **over ve testis torsiyonu** gibi tanılar konulabilir.
- **Yumuşak doku** ve **visseral organ** incelenmesinde son derece faydalıdır.
- **Solid-kistik** lezyon ayırımında çok yararlıdır.
- Kemik yapılar ve akciğer gibi hava içeren dokuların görüntülenmesinde ultrasonografi tercih edilmez.

DİJİTAL RADYOGRAFİ

- Hastadan geçen **X-ışını** bilgisayarla işlenerek dijital bir röntgenogram oluşturulur.
- En önemli kullanım alanı **anjiyografidir**.

RADYONÜKLİD GÖRÜNTÜLEME

Konvansiyonel Sintigrafi

- Radyonüklid, radyoaktif atomlara verilen isimdir.
- Sintigrafide **gamma** (g) ışın kaynağı olan radyonüklidler kullanılır.
- En sık kullanılan radyonüklid **Teknesyum 99m** (Tc 99m)'dir.

- Akciğer emboli ve infarktının saptanmasında **BT anjiyografiden sonra en iyi tanı yöntemi**dir. Bunun için **ventilasyon-perfüzyon sintigrafisi** kullanılır.

Klinikte Kullanılan Radyonüklidler

Ga 67	- Demir iyonu analogu - Galyum primer ve metastatik tümör dokularında ve enfeksiyon odaklarında konsantre olur.
Talyum-201 ve Teknesyum 99m	Miyokard perfüzyon çalışmaları koroner iskemi ve infarktüs tanısında doğruluk oranı çok yüksek olan tanı yöntemleri
Tc- 99m MAA	- Akciğer perfüzyon sintigrafisinde - Ventilasyon normalken, perfüzyonun bozulması pulmoner emboli tanısında önemlidir.
Tc- 99m DTPA I33Xe	Akciğer ventilasyon sintigrafisinde
Tc- 99m tekno-81mKr	
I 131	Hem beta partikülü emisyonu hem de gama emisyonu yapar. Tiroid kanseri cerrahisi ya da nablasyonu sonrasında takipte
MIBG sintigrafisi	- Katekolaminlere benzeyen bir nöradrenalin analogu Nöroektodermal tümör tanısında kullanılır. Feokromasitoma gibi endokrin tümörlerin değerlendirilmesinde - Hipertansif kriz ve taşikardi gibi yan etkilere neden olabilir
Tc 99 m sesta-MIBI	Dual faz teknikle kullanılır. - Ajan tiroid dokusundan daha erken uzaklaştırıldığı için geç dönem görüntülerde paratiroid dokusu görüntülenir
NP-59 ve 75Se işaretli kolesterol (SMC)	- NP-59, kolesterol türevi bileşik Cushing sendromu, primer hiperaldosteronizm, adrenal hiperandrojenizm tanısında kullanılır. (Adrenokortikal sintigrafilerde)
Tc 99m DTPA	Dinamik böbrek sintigrafisi
Tc 99m HMPAO	Lökosit işaretleme sintigrafisi ve serebral perfüzyon görüntüleme
Tc 99m MDP	- Kemik mineral yoğunluğu değerlendirme (MD Mineral Dansitometri)

Klinik Bilimler 133. soru
Küçük Stajlar Speetus Notu 1. Fasikül
Sayfa 057

Ga 68 DOTA peptidler	Nöroendokrin tümörlerde görüntüleme yöntemi
Ga 68 PSMA	Prostat kanseri görüntülemesi için

Nükleer onkoloji tıbbi uygulamalar

- Diferansiye (Papiller-Foliküler) tiroid kanserinde **I-131** tedavisi
- Karaciğer tümörleri için intraarteriyel **Yttrium-90 (Y-90)** mikrosfer tedavisi
- Nöroendokrin tümörlerde **Lutesyum-177 (Lu-177)** DOTA peptit tedavisi
- Prostat kanseri için **Lutesyum-177 (Lu-177)** tedavisi

İLGİLİ NOTLAR

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

SpeeTUS Notu

SpeeTUS Notu

GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ

- 1) **Konvansiyonel Yöntemler:** Düz röntgen grafileri, İVP, baryumlu tetkikler, miyelografi, fistilografi
- 2) **Konvansiyonel Olmayan Yöntemler:** USG, BT, MRG ve dijital radyografi

RADYOGRAFİ (DİREKT GRAFİLER)

- Hastadan geçen **X ışını** bir röntgen filmi üzerine düşürülerek görüntü oluşturur.

FLOROSKOPI

- Hasta **X ışını** ile floresan ekran arasındadır.
- Doğrudan gözlem yapılır. (örneğin diyafragma paralizisi ya da evantrasyonunda diyafragma hareketlerinin gözlenmesi gibi)
- **Baryumlu özofagus**, mide, kolon grafileri bu sınıfa girer.

KSERORADYOGRAFİ

- En temel kullanım alanı **mamografidir**.
- **X ışını** bir röntgen filmi üzerine değil, **selenyumla** kaplanmış bir alüminyum plaka üzerine düşürülür.

BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİ

- Yöntemde kolime edilmiş (sınırlandırılmış-yönlendirilmiş) X-ışını kullanılır.
- Batın içi solid organlar, akciğer, baş-boyun patolojilerinin

Klinik Bilimler 134. soru
Küçük Stajlar Speetus Notu 1. Fasikül
Sayfa 057

MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME

- Yöntemde **X-ışını** kullanılmaz.
- **Yumuşak doku** ayırımı özelliği en yüksek olan görüntüleme yöntemidir.
- Kemik yapılar, hava içeren alanlar ve kalsifikasyon iyi değerlendirilemez.

ULTRASONOGRAFİ

- Yüksek frekanslı **ses** dalgalarının farklı yüzeylerden geçerken yansıması ile görüntü oluşturur.
- Doppler yöntemiyle derin ven trombüsü, **over ve testis torsiyonu** gibi tanılar konulabilir.
- **Yumuşak doku** ve **visseral organ** incelenmesinde son derece faydalıdır.
- **Solid-kistik** lezyon ayırımında çok yararlıdır.
- Kemik yapılar ve akciğer gibi hava içeren dokuların görüntülenmesinde ultrasonografi tercih edilmez.

DİJİTAL RADYOGRAFİ

- Hastadan geçen **X-ışını** bilgisayarla işlenerek dijital bir röntgenogram oluşturulur.
- En önemli kullanım alanı **anjiyografidir**.

RADYONÜKLİD GÖRÜNTÜLEME

Konvansiyonel Sintigrafi

- Radyonüklid, radyoaktif atomlara verilen isimdir.
- Sintigrafide **gamma** (g) ışın kaynağı olan radyonüklidler kullanılır.
- En sık kullanılan radyonüklid **Teknesyum 99m** (Tc 99m)'dir.

- Akciğer emboli ve infarktının saptanmasında **BT anjiyografiden sonra en iyi tanı yöntemi**dir. Bunun için **ventilasyon-perfüzyon sintigrafisi** kullanılır.

Klinikte Kullanılan Radyonüklidler

Ga 67	• Demir iyonu analogu • Galyum primer ve metastatik tümör dokularında ve enfeksiyon odaklarında konsantre olur.
Talyum-201 ve Teknesyum 99m	• Miyokard perfüzyon çalışmaları koroner iskemi ve infarktüs tanısında doğruluk oranı çok yüksek olan tanı yöntemleri
Tc- 99m MAA	• Akciğer perfüzyon sintigrafisinde • Ventilasyon normalken, perfüzyonun bozulması pulmoner emboli tanısında önemlidir.
Tc- 99m DTPA I33Xe	
Tc- 99m tekno-81mKr	• Akciğer ventilasyon sintigrafisinde
I 131	• Hem beta partikülü emisyonu hem de gama emisyonu yapar. Tiroid kanseri cerrahisi ya da nablasyonu sonrasında takipte
MIBG sintigrafisi	• Katekolaminlere benzeyen bir nöradrenalin analogu • Nöroektodermal tümör tanısında kullanılır. • Feokromasitoma gibi endokrin tümörlerin değerlendirilmesinde • Hipertansif kriz ve taşikardi gibi yan etkilere neden olabilir
Tc 99 m sesta-MIBI	• Dual faz teknikle kullanılır. • Ajan tiroid dokusundan daha erken uzaklaştırıldığı için geç dönem görüntülerde paratiroid dokusu görüntülenir
NP-59 ve 75Se işaretli kolesterol (SMC)	• NP-59, kolesterol türevi bileşik • Cushing sendromu, primer hiperaldosteronizm, adrenal hiperandrojenizm tanısında kullanılır. (Adrenokortikal sintigrafilerde)
Tc 99m DTPA	• Dinamik böbrek sintigrafisi
Tc 99m HMPAO	• Lökosit işaretleme sintigrafisi ve serebral perfüzyon görüntüleme
Tc 99m MDP	• Kemik mineral yoğunluğu değerlendirme • (MD Mineral Dansitometri)
Tc 99m HIDA	• Hepatobiliyer sistem değerlendirme • (HIDA Hepatobiliyer İnceleme)
Ln 111 DTPA-oktreotid sintigrafisi	• Nöroendokrin tümörlerde görüntüleme yöntemi
Ga 68 DOTA peptidler	• Nöroendokrin tümörlerde görüntüleme yöntemi
Ga 68 PSMA	• Prostat kanseri görüntülemesi için

Nükleer onkoloji tıbbi uygulamalar

- Diferansiye (Papiller-Foliküler) tiroid kanserinde **I-131** tedavisi
- Karaciğer tümörleri için intraarteriyel **Yttrium-90 (Y-90)** mikrosfer tedavisi
- Nöroendokrin tümörlerde **Lutesyum-177 (Lu-177)** DOTA peptit tedavisi
- Prostat kanseri için **Lutesyum-177 (Lu-177)** tedavisi

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 en olası tanı aşağıdakilerden hangisidir?

- A) Otoimmün hepatit
- B) Primer sklerozan kolanjit
- C) Primer biliyer kolanjit
- D) Wilson hastalığı
- E) Crest sendromu

Doğru Cevap: C

SpeeTUS Notu

SpeeTUS Notu

- ✓ Primer hemokromatoziste en sık **HFE geninde C282Y** veya **H63D** mutasyonları gelişir. Buna bağlı olarak:
 - Hepsidin sentezi **azalır**.
 - Ferroportin **inhibe edilemez** ve bağırsaktan **demir emilimi artar**.
 - Demir başta KC ve retiküloendotelial sistem (RES) olmak üzere birçok dokuda birikip, hasara neden olur.

Demir emilimi artmadan, oral veya parenteral yolla vücuda aşırı demir yüklenmesi sonucu benzer bir tablo oluşabilir. Buna **sekonder hemokromatozis** denir. En sık aşırı transfüzyon nedeniyle **talasemi** hastalarında görülür.

Klinik bulgular

- ✓ **Artrit** (özellikle 2. ve 3. MKF eklemleri tutar)
- ✓ **Kronik KC hastalığı** → Siroz → HCC
- ✓ **Restriktif kardiyomiopati**, Dilate kardiyomiopati
- ✓ **Endokrinopati** (diyabet, hipotiroidi, hipogonadizm vb)
- ✓ **Pigmentasyon artışı**

Laboratuvar ve Tanı

- ✓ **Ferritin (> 300 µg/L)** ve **transferrin saturasyonunun (> %45)** yüksek olması anlamlıdır (kombinasyon önerilir)
- ✓ Klinik ve laboratuvar bulguları uyumlu olan hastada tanı için **altın standart** yöntem, **genetik incelemedir (C282Y/H63D)**.
- ✓ Serum ferritin düzeyi **çok yüksek (>1000 µg/L)** ve/veya **ALT-AST yüksekliği** olan hastalarda **karaciğer biyopsisi** yapılır (çünkü **fibrozis** gelişmiş olabilir).

Tedavi

- ✓ En iyi metod hastada anemi gelişinceye kadar tekrarlayan **flebotomilerdir**.
 - Birçok bulgu flebotomi ile düzelir
 - Ancak **artropati** ve **hipogonadizm** geri dönmez
- ✓ Flebotomi yapılamayan hastalarda **demir şelatörleri (deferoksamin ve deferasiroks)** kullanılır.

Otoimmün Hepatit

- Genç kadın hasta
- Karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk
- Hipergamaglobulinemi (IgG yüksekliği)
- Otoantikör pozitifliği
 - ✓ Tip 1 OİH: **ANA, ASMA** (anti düz kas antikoru)
 - ✓ Tip 2 OİH: **Anti LKM-1**
- KC biyopside lenfoplazmositer infiltrasyon

Tedavi

- ✓ Steroid ± Azatioprin

FLASH BACK

Liver-Kidney mikrozomal (LKM) antikorlar

- Anti LKM-1 → OİH 2, HCV (bazen)

Klinik Bilimler 135. soru
Dahiliye Speetus Notu 1. Fasikül
Sayfa 160

Primer Biliyer Kolanjit (Siroz)

TIPIK VAKA

- Orta yaş kadın hasta
- Kaşıntı
- Kolestaz bulguları (intrahepatik kolestaz)
- Kolesterol yüksekliği, ksantom
- Eşlik eden otoimmün hastalıklar (en sık Sjögren send.)
- IgM yüksekliği
- USG, MRCP'de safra yolları **normal**
- Antimitokondriyal antikor (**AMA**) pozitifliği

Tedavi

- ✓ **Ursodeoksikolik asit** (hastalığın gidişatını yavaşlatır)
- ✓ Steroid ve immünsüpresifler **kullanılmaz**

FLASH BACK

Karaciğer hastalıkları ve yükselen Ig tipleri

- Alkolik hepatit → **IgA**
- Otoimmün hepatit → **IgG**
- Primer biliyer kolanjit → **IgM**

Primer Sklerozan Kolanjit

TIPIK VAKA

- Orta yaş erkek hasta
- Sarılık, tekrarlayan kolanjit atakları
- Kolestaz bulguları (intrahepatik + ekstrahepatik kolestaz)
- Ülseratif kolit öyküsü (en sık eşlik eden hastalık)
- MRCP/ERCP'de safra yollarında **tesbih dizisi** görünümü (darlık ve genişleme)
- pANCA pozitifliği

Tedavi

- ✓ **Ursodeoksikolik asit** (hastalığın gidişatını yavaşlatmaz)
- ✓ Steroid ve immünsüpresifler **kullanılmaz**

FLASH BACK

Safra yolu ve safra kesesi kanser riski

- Primer biliyer kolanjite → **Artmaz**
- Primer sklerozan kolanjite → **Artar**

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 en olası tanı aşağıdakilerden hangisidir?

- A) Otoimmün hepatit
- B) Primer sklerozan kolanjit
- C) Primer biliyer kolanjit
- D) Wilson hastalığı
- E) Crest sendromu

Doğru Cevap: C

Wilson Hastalığı

- Bakırın karaciğer, beyin ve göz başta olmak üzere bir çok organda birikmesi ile karakterizedir.
- Hastalarda bakırın serüloplazmin halinde veya safraya sekresyonunda sorun vardır.
- OR geçişlidir. 13.kromozomda bulunan ATP7B geninde mutasyon görülür. Serüloplazmin seviyeleri düşer ve bakır organlarda birikir.
- ATP7A mutasyonu Menkes hastalığında görülür.
- Karaciğer bakırı artmış (en sensitif ve doğru test), idrarda bakır artmış (en spesifik tarama testi).
- Tanıda Rodanin bakırı, orsein bakır ile ilişkili proteini boyar.
- Alkolik karaciğerdekine benzer morfolojik bulgular izlenir.
- Başlangıç semptomları 6-40 yaş arasında ortaya çıkar (ortalama 11.4).
- En sık klinik bulgu akut ve kronik karaciğer hastalığıdır.
- Beyinde bazal ganglionlarda, özellikle putamende birikir (Parkinson benzeri tablo).
- Kornea limbusunda bakır birikir (Kayser-Fleischer halkası), takiben sunflower (ayçiçeği) kataraktı gelişir.
- Psikoz, tremor, osteomalazi, osteoporoz, spontan fraktür, artropati görülür.
- Tedavide D-penisilamin, trientin, çinko kullanılır.

α1 Antitripsin Eksikliği

- İnfant ve çocuklarda en sık görülen genetik geçişli (OR) karaciğer hastalığıdır.
- PiMM → PiZZ (en sık dönüşüm) → Nötrofil elastaz inhibitörü üretimi azalır.
- Hatalı katlanmış protein nedeniyle oluşur, bu yüzden hepatositlerin içinde PAS pozitif globüler yapılar görülür.
- En sık neonatal hepatit, daha az oranda siroz, karaciğer kanseri ve panasiner amfizeme neden olur.



Reye Sendromu

- Viral enfeksiyonlarda aspirin kullanımına sekonder gelişir.
- Karaciğerde mitokondriyal inhibisyona bağlı mikroveziküler yağlanma (en sık sebebi) ve ensefalopati görülür. Karaciğerde inflamasyon ve fibrozis yoktur.

SAFRA YOLU HASTALIKLARI

İNTRAHEPATİK SAFRA YOLU HASTALIKLARI

- Ortak klinik özellikleri konjuge hiperbilirubinemi, serum alkalin fosfatazında, safra asitlerinde ve kolesterolde yükseldir. Kaşıntı, sarılık, açık renk dışkı, hepatosplenomegali yaparlar.
- Primer ve sekonder olarak ikiye ayrılır. Sekonder biliyer sirozda, safra yollarının altta yatan hastalığa bağlı olarak tıkanması ve buna bağlı gelişen siroz söz konusudur. En sık tıkanma nedeni ekstrahepatik kolelitiazistir.

Klinik Bilimler 135. soru
Patoloji Speetüs Notu 1. Fasikül
Sayfa 062

Primer Biliyer Kolanjit (Primer Biliyer Siroz)	Primer Sklerozan Kolanjit
Orta yaş kadınlarda sıktır.	Genç erkeklerde sıktır.
Sadece intrahepatik safra kanallarını etkiler.	Hem intra hem de ekstrahepatik safra kanallarını etkiler.
Küçük ve orta çaplı duktuslar etkilenir, bu yüzden görüntüleme yöntemleri normaldir.	Orta ve büyük çaplı duktusları etkiler, bu yüzden kolanjiyografide daralma ve genişlemeler (tesbih benzeri dizilim) görülür.
Sjögren sendromuna eşlik edebilir.	Ülseratif kolite eşlik edebilir.
Anti-mitokondriyal antikor pozitifdir.	p-ANCA pozitifdir.
Granümatöz inflamasyon ve "florid" duktus reaksiyonu görülür.	Portal alan çevresinde belirgin skleroz (soğan kabuğu-konsantrik periduktal fibrozis)
HCC riski	Kolanjiokanser

Doğumsal Safra Yolu Anomalileri

- Koledok kisti: Konjenital safra yolu dilatasyonudur.
- Fibropolikistik karaciğer hastalığı: Von Meyenburg kompleksi, biliyer kist ve konjenital hepatik fibrozis (parankim fibroz bantlarla ayrılmıştır, gerçek siroz değildir) bu grupta sınıflandırılır.

Von Meyenburg Kompleksi

- ✓ Portal alanlarda fibröz stroma ile çevrili dilate düzensiz küçüksafra duktus hamartomlarıdır.
- ✓ İnsidental olarak fark edilir.
- ✓ Metastatik tümör ile karıştırılır.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 136

136.I. BCG aşısı

II. Pnömonokok 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

SpeeTUS Notu

SpeeTUS Notu

Klinik bulgular iki ana nedene bağlıdır.

- 1) **Kronik hemolitik anemi**
2) **Vazooklüzyon**

Tanısal özellikler

- Anemi, retikülositoz, sarılık
- Tekrarlayıcı **iskelet-kas ve karın ağrısı** epizodları
- Hemoglobin elektroforezinde HbS, HbF de artış, **HbS > HbA**
- Erken çocukluk döneminde **splenomegali**, yaşla beraber otosplenektomi
- Ateş**: Çok acil durum göstergesidir. Splenik infarktlar sonucu immün fonksiyonlar bozuktur ve özellikle kapsüllü bakteri enfeksiyonları, **bakteriyemi, sepsis** riski artar. Bakteriyeminin **en sık nedeni: Str. Pneumonia**.

Krizler

Aplastik kriz:

Viral bir enfeksiyonu (**Parvovirüs B19**) takiben oluşur. **Retikülositopeni** vardır.

Vazo-oklüzif krizler

(ağrılı kriz, iskelet-kas sistemi krizleri):

En sık görülen krizlerdir. 5 yaş altında en sık **ilk bulgudur**.

- Daktilitis** (el-ayak sendromu)
- Pulmoner kriz** (akut göğüs sendromu)
- Abdominal kriz** (akut karın sendromu)
- MSS tutulumu** (stroke)
- Priapizm** (ağrılı ereksiyon); puberte sonrası

Tedavide intravenöz sıvı verilir. Tedavide varsa enfeksiyon, asidoz, soğuk, dehidratasyon gibi oraklaşmaya neden olan faktör düzeltilir, ağrı kesici verilir, parsiyel kan değişimi yapılabilir.

Sekestrasyon krizi:

Fazla miktarda kan karaciğer veya dalakta göllenir. Dalak massif boyutlara ulaşır, hızla **dolaşım kollapsı** gelişir.

Hiperhemolitik kriz:

Aynı zamanda G6PD eksikliği ile

Diğer Klinik Bulgular

- Salmonella osteomyeliti** (en sık osteomyelit nedeni yine stafilokoklar)
- Bacak ülserleri
- Femur başı aseptik nekrozu
- Safra taşı
- Böbrek fonksiyon bozukluğu

Tanı

- Anemi normokrom normositerdir.
- Sickling testi** ile oraklaşmış hücreler görülür.
- Kesin tanı**: hemoglobin elektroforezi
- Howel Jolly cisimcikleri** hiposplenizm bulgusudur.
- Stroke riskini takip için**; kraniyal doppler usg ile izlem

Tedavi

- Kronik Basit Transfüzyon**; özellikle yüksek riskli hastalarda inmenin önlenmesi için ve tekrarlayan akut göğüs sendromu olanlarda.
- Splenektomi**; sekestrasyon krizinde ve hipersplenizm geliştiğinde

- Kemik iliği transplantasyonu**, tek kür sağlayıcı
- Tüm hastalar tanı konulur konulmaz **penisilin profilaksisine** alınır, pnömokok ve H. influenzae aşıları yapılır (5 yaşına kadar tam fonksiyonel aspleni gelişir).

Klinik Bilimler 136. soru

Pediatric Speetus Notu 1. Fasikül

Sayfa 164

- Vokselotor**: hemolizi azaltır.

Orak hücre anemisi taşıyıcılığı

- HbS'in heterozigot taşıyıcılığı
- Benign** klinik seyirli, anemi ve ağrılı krizler **oluşmaz** ama ciddi hipoksi, **vazooklüzif** fenomen oluşmasına neden olur.
- Renal medüller karsinom gelişebilir.

Hereditär methemoglobinemi

- En sık** formunda **NADH sitokrom b5 Redüktaz** eksiktir.

Edinsel methemoglobinemiler

- İlaçlar (Dapson, **Lokal anestezikler**, Metoklopramid, Gümüş nitrat vb)
- Orak hücreli anemi ağrı krizi
- Sepsis

Tedavi

- Hereditär form: **C vitamini**, Riboflavin
- Toksik edinsel vakalar: **Metilen mavisi**

EDİNSEL HEMOLİTİK ANEMİLER

Otoimmün hemolitik anemiler

- Tipik özellikleri**:
 - ✓ Solukluk, halsizlik, sarılık
 - ✓ Sıklıkla splenomegali
 - ✓ **Coombs testi** pozitif (direk veya komplemanla)
 - ✓ **Retikülositoz, sferositoz**

Ayrııcı Özellikler

	Sıcak antikor	Soğuk antikor
Antikor tipi	Genellikle IgG	IgM
Antijen	Genellikle rH	i antijeni
Hemoliz yeri	Dalak	İntravenöz
Direkt Coombs	(+)	(-)
C3 ile Coombs	(+) veya (-)	(+)
Soğuk aglütinin	(-)	(+)
Tedavide;		
Steroid	Etkili	Az etkili
İViG	Etkili	Az etkili
Splenektomi	Etkili	Etkili değil
Plazmaferez	Az etkili	Etkili

İLGİLİ NOTLAR

Burada fonksiyonel veya anatomik asplenide pnömokok ve hib aşıları için özel endikasyon olduğunu yazmışız.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 136

136.I. BCG aşısı

II. Pnömonokok 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

Ulusal Çocukluk Dönemi Aşılama Takvimi (2025)

Aşılar	Doğum	2. Ay Sonu	4. Ay Sonu	6. Ay Sonu	9. Ay Sonu	12. Ay Sonu	18. Ay Sonu	24. Ay Sonu	48. Ay	13 Yaş
Hep - B	I									
BCG		I								
KPA		I	II			RAPEL				
DaBT - İPA - Hib - HepB		I	II	III			RAPEL			
OPA				I			II			
Suçiçeği						I				
KKK					EK DOZ	I			II	
Hep - A							I	II		
DaBT - İPA									RAPEL	
Td										RAPEL

Hep-B: Hepatit B Aşısı

BCG: Verem B Aşısı

KPA: Konjuge Pnömonokok Aşısı

DaBT-İPA-Hib-HepB: Difteri, asellüler Boğmaca, Tetanos, inaktif Polio, Hemofilus influenzae tip B aşısı, Hepatit B Aşısı

OPA: Oral Polio Aşısı

KKK: Kızamık, Kızamıkçık, Kabakulak Aşısı

Hep-A: Hepatit A Aşısı

Td: Erişkin Tetanoz difteri aşısı

Rapel: Pekiştirme Doz Aşısı

Klinik Bilimler 136. soru

Pediatric Speetis Notu 1. Fasikül

Sayfa 118

✓ Anatomik ve fonksiyonel **aspleni**

✓ Kronik **karsinoid** hastalığı

✓ Primer **immün yetmezlikler**

✓ Immünsüpresif veya radyasyon tedavisi

✓ Maligniteler (lösemi, lenfoma)

✓ Solid organ transplantasyonu

✓ HIV

✓ KBY, nefrotik sendrom

HAEMOPHILUS INFLUENZAE TİP B AŞISI

- Aşılama yapılmayan **ülkelerde** bakteriyel menenjitin **en sık nedenlerinden** birisidir
- Aşılar kapsül polisakkaridi **olan Poliribozil-Ribitol-Fosfat (PRP)** içerir
- Ülkemizde rutin aşı programı içerisinde, 2-4-6-18. Aylarda olmak üzere DaBT-İPA-Hib (Karma aşı) içinde 4 doz uygulanmaktadır
- **Dört yaşından sonra** yapılmaz

MENİNGOKOK AŞILARI

- Meningokokal hastalığın **en sık nedeni olan 5 serogrup A, B, C, Y ve W'dur**
- **A, C, Y ve W'ya karşı geliştirilmiş polisakkarit aşılar** bulunmaktadır (**2 yaş üstü riskli çocuklara** yapılır)
- **A, C, Y ve W'ya karşı geliştirilmiş konjuge aşıların** bakanlık tarafından önerilmese de **rutin** olarak yapılması önerilir

Burada da fonksiyonel veya anatomik aspleni de pnömonokok aşıları için özel endikasyon olduğunu yazmışız.

OPA yerine IPV (inaktif) yapılması gereken durumlar

- ✓ Genel **canlı aşı kontrendikasyonları** (İmmün yetmezlik vb.)
- ✓ Primer aşılama olmayan **erişkinler**
- ✓ İmmün süprese bireyle **aynı evde yaşayanlar**

FLASH
BACK

DİKKAT!

Hastanede **yatarken**, çocuk uygun olsa bile **oral polio aşısı** diğer bebeklere bulaşmayı önlemek için **taburcu olana kadar yapılmamalıdır**

POLİSAKKARİT AŞILAR

Klinik Bilimler 136. soru
Pediatric Speetis Notu 1. Fasikül
Sayfa 118

- Polisakkarit aşıların yapılması gereken hastalar: **2 yaş üstü olup risk grubunda olanlar**
- **Elektif splenektomi** veya immünsüpresif ajan başlanması planlanan hastalara müdahaleden **en az 2 hafta önce** PPSV23 yapılmalıdır.

Pnömonokok açısından risk grubunda olanlar

- ✓ Kronik **kalp** hastalığı (siyanotik konjenital kalp hastalığı)
- ✓ Kronik **akciğer** hastalığı (oral steroid gerektiren astım dahil)
- ✓ **Tip 1 diyabet**
- ✓ **BOS kaçağı**

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 136

136.I. BCG aşısı

- II. Pnömonokok 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
Pediatri Speetüs Notu 1. Fasikül
Sayfa 122

- ✓ **Fonksiyonel, anatomik konjenital veya edinsel asplenisi olan hastalarda:**
 - **Nazal influenza aşısı kontrendikedir.**
 - Aşılar mümkün olduğu durumlarda **splenektomiden en az 2 hafta önce yapılmalıdır**
 - **MenACWY aşıları** aşıya başlandığında sağlıklı çocuklar için tek dozluk yaş sınırına ulaşmış olsalar bile hiçbir zaman tek doz uygulanmaz, **en az iki ay ara ile 2 doz yapılır**, 7 yaşta aşılamaya başlandı ise ilk seriden 3 yıl sonra ve daha sonra her 5 yılda bir aşılamaya önerilir, 7 yaşta aşılamaya başladı ise ilk seri tamamlandıktan sonra her 5 yılda bir aşılamaya yapılmalıdır
 - **MenB aşısı ile yaşına uygun bağışıklama sağlanmalıdır.** İlk pekiştirme primer şema tamamlandıktan 1 yıl sonra uygulanır. Daha sonra her 2-3 yılda bir tekrarlanmalıdır (risk devam ettiği sürece).
- ✓ **Progresif norolojik hastalığı olanlarda:**
 - Boğmaca aşısı önlem alınarak uygulanabilir.
- ✓ **Kistik fibroz hastalarında:**
 - **Suçiçeği aşısı 2 doz yapılır** (<13 yaş: en az 3 ay aryla, ≥13 yaş: en az 1 ay aryla).
- ✓ **Kronik böbrek yetmezliği:**
 - **Hepatit B primer aşılaması tamamlandıktan en az 1 ay sonra anti-HbS bakılır.** Eğer ≥10 IU/L ise her yıl tekrar bakılır. Eğer <10 IU/L ise tek doz aşı yapılır, 1 ay sonra tekrar bakılır, yine <10 IU/L ise 3 doza tamamlanır ve 1 ay sonra tekrar bakılır, eğer yine <10 IU/L ise aşı yanıtı kabul edilir ve genel önlemler alınması önerilir.
- ✓ **Kriyoprin ilişkili periyodik sendrom (CAPS):**
 - **23 valanlı polisakkarit pnömokok aşısı kontrendikedir.**
- ✓ **Merkezi sinir sistemi anatomik defektlerinde (Koklear implant, BOS kaçağı, konjenital iç kulak displazisi):**
 - **Nelson önerisi:** Aşı kontrendikasyonu yoktur.
 - **Redbook/AAP önerisi:** Nazal influenza aşısı kontrendikedir.

Hemofili hastalığı olan çocukların aşılanması

- ✓ **Hematom riski** nedeni ile **intramusküler aşılar mutlaka subkutan veya intradermal** yapılmalıdır

Gebelerin aşılanması

- ✓ **MMR ve Varicella aşıları ile hamile kalınması arasında en az 28 gün** olmalıdır
- ✓ **Her gebeliğin 27-36. Haftaları arasında tek doz Tdap** uygulanmalıdır
- ✓ **Gebelikte aşılanmamış annelere** koza stratejisi çerçevesinde doğumdan sonra **mümkün olduğunca erken** dönemde başlayarak **Tdap** aşısı önerilir.
- ✓ **Gebelere yapılabilen tek canlı aşı sarı humma aşısıdır** (Ancak aşılanan annenin en az 2 hafta emzirmemesi önerilir.)
- ✓ Tüm gebelere influenza sezonunda influenza aşısı uygulanmalıdır. Ayrıca 6 aylıktan küçük çocuklarla yakın temasta olan bireylerin de koza stratejisi gereği influenza aşısı olmaları önerilir

İmmün yetmezlikli çocukların aşılanması

- ✓ **Kompleman eksikliklerinde:** hiçbir kontrendikasyon **yoktur**
- ✓ **Kronik Granümatöz Hastalıkta:** Canlı bakteri aşıları (**BCG gibi**) **kontrendikedir** (**Diğer fagosit defektlerinde ve doğal immünite defektlerinde tüm canlı aşılar kontrendikedir**) (Doğal immünite defektlerinde ağır lenfopeni yoksa KKK ve Suçiçeği yapılabilir.)
- ✓ **Hücrel immün yetmezliklerde: tüm canlı aşılar kontrendikedir** (Kısmi eksikliklerde ağır lenfopeni yoksa KKK ve Suçiçeği yapılabilir.)
- ✓ **Humoral immün yetmezliklerde:**
 - Ağır antikor eksikliklerinde (Bruton veya yaygın değişken immün yetmezlikte): **OPA, BCG, Sarı humma, nazal influenza kontrendikedir.** Rotavirüs aşısı için yeterli veri yoktur.
 - Hafif antikor eksikliklerinde (selektif IgA eksikliği ve IgG subgrup eksikliklerinde): **OPA, BCG, Sarı humma kontrendikedir.**

HIV (+) hastalarda kontrendike aşılar:

- **BCG** (Hasta özelinde karar verilir.)
- **Sarı humma**
- **OPV** (Hasta özelinde karar verilir.)
- **Canlı İnfluenza**
- **MMR ve Varicella** (**Ağır immünsüpresyon** (<1 yaş: CD4+<%15 ve 750, 1-5 yaş: CD4+<%15 ve 500, ≥6 yaş: CD4+<%15 ve 200) **yoksa yapılabilir. Suçiçeği aşısı 2 doz uygulanmalıdır.**)

Kortikosteroid tedavisi alan çocukların aşılanması

- ✓ **Prednizon düşük doz** (<2 mg/kg/gün veya >10 kg olan çocuklarda <20 mg/gün) ise: steroid tedavisi alınırken de **canlı aşılar yapılabilir**
- ✓ **Prednizon yüksek doz** (>2 mg/kg/gün veya >10 kg olan çocuklarda >20 mg/gün) ise ve **tedavi süresi 14 günden uzunsa:** canlı aşılar steroid **kesildikten 1 ay sonra yapılabilir**
- ✓ **Prednizon yüksek doz** (>2 mg/kg/gün veya >10 kg olan çocuklarda >20 mg/gün) ancak **tedavi süresi 14 günden kısaysa:** canlı aşılar steroid tedavisi **bitmez yapılabilir**
- ✓ İmmünsüpresif dozda steroid tedavisi başlamadan **en az 2 hafta önce inaktif aşılar, en az 4 hafta önce de canlı aşılar** yapılmış olmalıdır

Aşıların En Erken Yapılma Yaşları

Aşı	Yaş
Hepatit B	Doğumda
DaBT-İPA-Hib	6 haftalıkken
13 valanlı konjuge pnömokok	6 haftalıkken
20 valanlı konjuge pnömokok	6 haftalıkken
Rotavirüs	6 haftalıkken
Kızamık-Kızamıkçık-Kabakulak	6 aylıkken
Suçiçeği	6 aylıkken
İnaktif influenza	6 aylıkken
Hepatit A	6 aylıkken
23 valanlı polisakkarit pnömokok	2 yaşında
Nazal influenza	2 yaşında
HPV	9 yaşında
Meningokok aşıları	
Nimenrix (MenACWY-TT)	6 haftalıkken
Menveo (MenACWY-CRM)	8 haftalıkken
Menactra (MenACWY-D)	9 aylıkken
MenQuadfi (MenACWY-TT)	1 yaşında
Bexsero (MenB)	8 haftalıkken

Burada da fonksiyonel veya anatomik asplenide meningokok aşıları için özel endikasyon olduğunu yazmışız. Speetüs pediatri den bu parça parça farklı sayfalardan verdiğim referanslar birleştirildiğinde çok kolayca ve net olarak soru yapılabiliyor.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 136

136.I. BCG aşısı

II. Pnömonokok 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

- ☒ Septik şok
- ☒ Respiratuvar distres
- ☒ Lomber ponksiyon yapılacak cilt bölgesinde enfeksiyon
- ☒ Merkez sinir sisteminde bilinen fokal bir enfeksiyon (apse)
- ☒ Yeni başlamış epileptik nöbetler
- ☒ Koagülopati
- ☒ Trombositopeni (gerçek değil, rölatif kontrendikasyondur)

- Menenjit düşünülen hastalarda yukarıdaki LP kontrendikasyonları var ise önce ampirik tedaviler başlanır. Daha sonra gözetim altında bilgisayarlı beyin tomografisi (BBT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) gibi radyolojik incelemeler ile **beyin içi kitle** ya da **kanama araştırması** yapılır. Saptanmamışsa da BOS basıncının azaltılabilmesi için hasta **başının 30°'lik açıyla yukarı kaldırılması, hiperozmolar tedavi (hızlı mannitol infüzyonu)** veya **hiperventilasyon** uygulamalarıyla olası bir herniasyon ya da kalıcı nörolojik defisit riski en aza indirilir. BOS basıncı azaltıldıktan sonra LP uygulanır.

Tedavi:

- Bütün akut bakteriyel menenjit ön tanılı hastalarda tedaviye **ampirik** olarak başlanır.
- **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.
- İmmünite sorunları nedeni ile üstesinden gelinemeyen bir bakteri olan *Listeria monocytogenes* bu grupta üst sıralara tıranmıştır; **sefalosporinlere doğal dirençlidir**.
- **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.
- Pnömonoksik menenjit olgularında iki günlük **deksametazon** tedavisinin beyin ödemi ve nörolojik sekelleri azalttığı öne sürülmektedir. *Haemophilus influenzae* menenjitlerinde ise steroid tedavisinin sağırliğin önlenmesinde etkili olduğu gösterilmiştir.

Korunma:

➤ Meningokok profilaksisi:

- ☒ **Temas öncesi korunma:** Kapsül (**A+C, A+C+Y+W135**) aşıları etkin olarak kullanılmaktadır.
- ☒ **Temas sonrası korunma:** Hasta sekresyonlarıyla direkt temas etmiş olanlara ya da hasta ile sekiz

Klinik Bilimler 136. soru
Dahiliye Speetüs Notu 1. Fasikül
Sayfa 202

➤ 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.

- **Pnömonokok profilaksisi:** Özellikle dalak ve hümmoral immünite sorunu olanlara, dura defekti veya koklear implantı bulunanlara ve yaşlılara önce konjuge (PCV13) aşı, sonra polisakkarit (PPSV23) aşı ile profilaksi uygulanmalıdır. Erişkinler için PCV15 ve PCV20 aşıları da üretilmiştir. PCV15 aşısı uygulanan risk altındaki bireylere en az bir yıl sonra PPSV23 aşısı da uygulanmalıdır. PCV20 sonrasında PPSV23 uygulaması ise önerilmemektedir.

Akut Aseptik Menenjitler ve Ensefalitler:

Viral Menenjitler:

- **MMR aşısının rutinleştirildiği toplumlarda** viral menenjitlerin %90'ından coxsackie ve echovirus gibi **enterovirüsler** sorumludur. Yaygın olarak **MMR aşısı ile aşılanmamış** toplumlarda **kabakulak** çok sık bir çocukluk dönemi hastalığıdır. Kabakulak geçiren olguların yarısında lenfositik pleositoz, 1/10 olguda ise tipik menenjit bulguları bulunur. Kabakulak menenjiti çok iyi prognozludur. MMR aşısının yaygın olarak uygulanmadığı ülkelerde halen **en sık viral menenjit etkenidir**. BOS profili aseptik paterndedir. Lenfositik pleositoz vardır. BOS proteinini normal veya hafif artmış, şekeri ise normal bulunur.
- **HSV menenjiti**, nadiren rastlanan, akut, benign ve lenfositik bir menenjittir. Erişkinlerde sorumlu etken büyük çoğunlukla HSV-2'dir. Genital herpesli erişkinlerin %15-25'inde, her bir genital herpes atağında rekürrenslerle seyreder (**Mollaret menenjiti**). Ateş, baş ağrısı, bulantı-kusma, fotofobi ve ense sertliği ile başlar ve kendiliğinden, çoğu olguda hiçbir tedavi gerektirmeksizin, bir haftada iyileşir. Ciddi olgularda parenteral asiklovir kullanılır.

Sık karşılaşılan menenjitlerde BOS bulguları

Parametre	Normal	Akut bakteriyel	Viral	Tüberküloz
Basınç (mmH ₂ O)	150-200	Çok artmış	Normal, hafif artmış	Çok artmış
Renk	Renksiz	Boz	Renksiz	Ksantokromik
Görünüm	Berrak	Bulanık	Berrak	Berrak
Protein	15-45 mg/dL	Artmış	Hafif artmış	Çok artmış
Şeker*	45-80 mg/dL	Çok azalmış	Normal	Azalmış
Hücre sayısı (/mm ³) ve cinsi	5-10, lenfosit	Binlerce, nötrofil	< 1000, lenfosit	< 1000, lenfosit

*Eş zamanlı kan şekerinin 1/2-2/3 arasındaki değerler normal kabul edilir.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 136

136.I. BCG aşısı

II. Pnömonokok aşısı

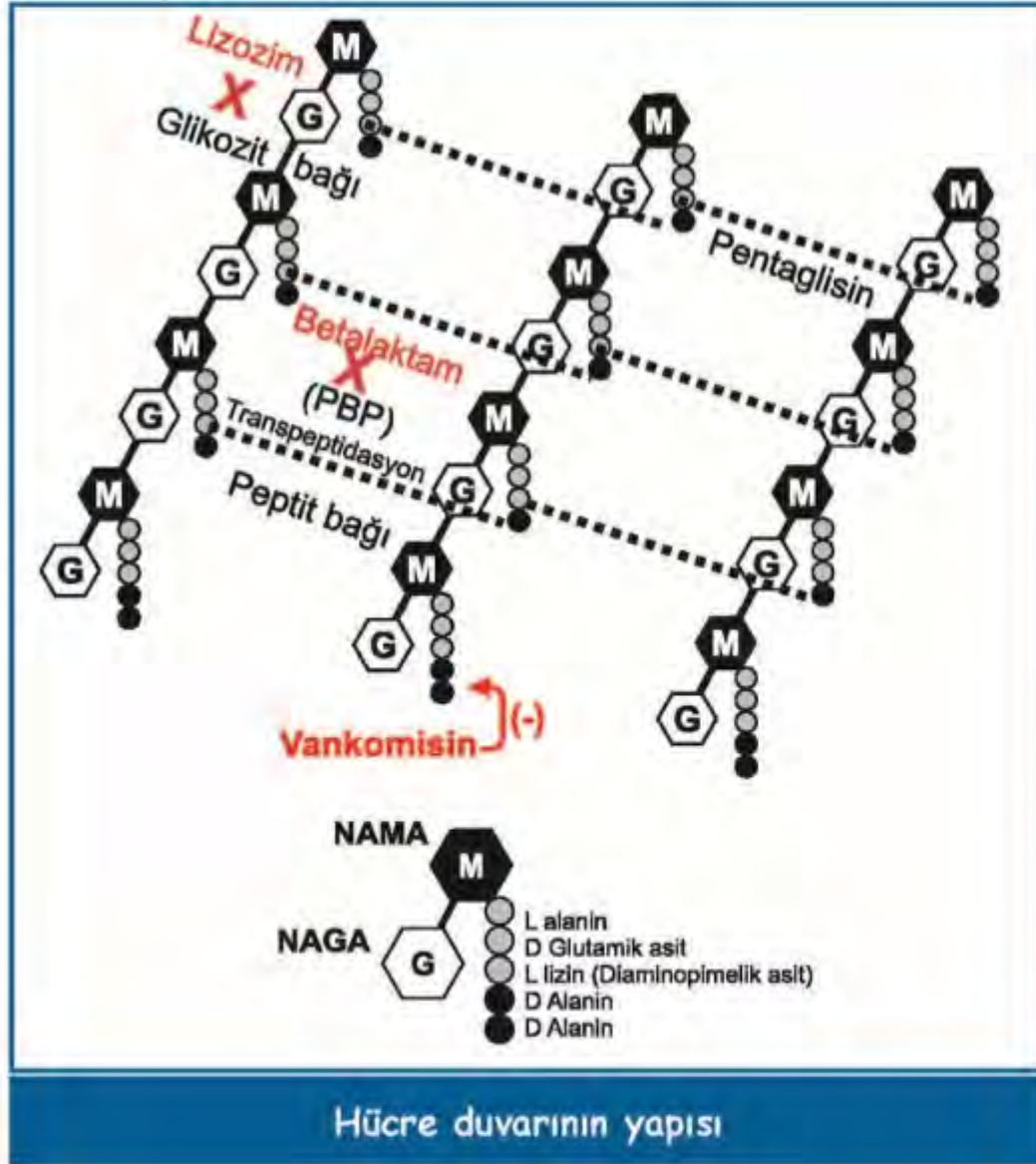
III. *Haemophilus influenzae* tip B aşısı

IV. Meningokok aşısı

Yukarıdakilerden hangileri dalak disfonksiyonu olan çocuğa özellikle önerilen aşılardır?

- 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



Teikoik asit (TA)

- Sadece gram (+)'lerde bulunur. (teikoik asit=+)
- Ribitol (duvar TA) ve gliserol (membran TA, lipoTA) polimerlerinden oluşur.
- Polisakkarit yapısıdır.
- Bakterinin tutunmasını sağlar, faj reseptörüdür.
- Antijenik determinantlara sahiptir.
- Lipoteikoik asit ve peptidoglikan zayıf endotoksin etki gösterir.

Lipopolisakkarit tabaka (LPS)

- Sadece gram (-) bakterilerin hücre duvarının en dışında bulunur. 3 katmandan oluşur:
 - Lipit A: Endotoksin**
 - Kor:** Ortak polisakkarit yapı
 - Polisakkarit: Türe özgül O antijeni** (somatik antijen, serolojik tiplendirmede kullanılır.)
- Bazı bakterilerde LPS yerine lipooligosakkarit (LOS) vardır. (*Neisseria*, *Haemophilus*, *Campylobacter*, *Moraxella*)

Dış membran

- Yalnızca gram (-) bakterilerde bulunur.
- Porin proteinleri burada yer alır. Gram negatif bakterilerin yanı sıra gram pozitif hücre duvarlı bakterilerden mikobakterilerde ve *Nocardia* cinsinde de bulunur. Lizozim ve vankomisin gibi büyük moleküller porlardan geçemezler, gram negatiflere etkisizdirler.
- Porin değişikliği antibiyotik direncine sebep olabilir. (*P.aeruginosa* için karbapenem)
- En büyük protein **Omp A** olarak bilinir ki fajlar, piluslar ve bakteriyosinler için reseptör görevi görür.

Periplazmik aralık:

- Sadece gram (-)'lerde bulunur.
- Dış membran ile hücre membranı arasında bulunur.
- Betalaktamaz, IgA proteaz ve PBP gibi enzimler bulunur. (Bir nevi gram negatiflerin KİLER'idir.)

Gram pozitif ve Gram negatif bakterilerin hücre duvar yapıları

GRAM POZİTİF	GRAM NEGATİF
Basit	Komplike
Lizozime duyarlı	Lizozime dirençli
Kalın peptidoglikan	İnce peptidoglikan
Teikoik asit var	Teikoik asit yok
Periplazmik aralık yok	Periplazmik aralık var
Dış zar yok	Dış zar var
Por yok	Por var
Lipopolisakkarit yok	Lipopolisakkarit var
Pentaglisin var	Pentaglisin yok

BAKTERİLERDEKİ NON-ESANSİYEL YAPILAR

Glikokaliks

- Bakteriyi çevreleyen, slime (biyofilm) oluşturarak bakteriyi antibiyotiklerden koruyan polisakkarit tabakadır.
- S. epidermidis* sahip olduğu glikokaliks ile yabancı cisimlere tutunarak enfeksiyon yapar.
- S. mutans* sahip olduğu glikokaliks ile diş çürükleri ve subakut endokardit oluşumundan sorumludur.

Kapsül

- Hücre duvarının dışındaki polisakkarit tabaka.
- Bakteriyi fagositozdan koruma, bakterinin tutunması, biyofilm oluşumu görevleri vardır.
- Serolojik ayırım amacıyla da kullanılabilir. Kapsül şişme deneyi (quellung) ile bakteriler tiplendirilebilir. (İstisna: *B. anthracis* ve *Y. pestis* kapsülü protein yapıda olduğundan kapsül şişme ile tiplendirilemez.)
- Polisakkarit yapıda olduklarından Th hücreleri uyarımlar. B hücrelerini T hücrelerinden bağımsız uyarırlar, bu da IgM sentezi ile sonuçlanır, hafıza immünitesi oluşmaz. Protein ile konjuge edilir iseler T lenfosit de uyarak IgG cevabına neden olurlar.

Klinik Bilimler 136. soru

Mikrobiyoloji Speetüs Notu 1. Fasikül
Sayfa 002

- Splenektomili hastalarda riski artan patojenler: Kapsüllü bakteriler
- Elektif splenektomili kişilerde pnömokok, h. influenza ve meningokok aşısı ne zaman yapılmalı: Operasyondan 2 hafta önce (acil operasyonlarda 2 hafta sonra)
- Kapsül yapısı komplemanın alternatif yoldan aktivasyonunu engeller.

Önemli kapsül yapıları

- Streptococcus pneumoniae*
- Neisseria meningitidis* (*N. gonorrhoeae*'nin kapsülü YOKTUR.)
- Haemophilus influenzae* tip b (Poliribozil fosfat)
- Streptococcus pyogenes* (hyaluronik asit)
- Streptococcus agalactia* (siyalik asit)
- Bacteroides fragilis* (ANAEROP)
- Pseudomonas aeruginosa* (alginat)
- E. coli* (K antijeni)
- Salmonella typhi* (Vi antijeni)
- Bacillus anthracis* (Poli-D glutamat)
- Yersinia pestis* (F1 antijeni, kapsüler protein)
- Cryptococcus* spp. (Maya mantarı)
- Rhodotorula* spp. (Maya mantarı)

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 136

136.I. BCG aşısı

II. Pnömonokok 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

- Postoperatif kanama: Genelde yetersiz hemostaza bağlıdır.
- Subdiyafragmatik apse: Özellikle dren kullanılması riski artırır.
- Trombositoz: Bazen 1.000.000'u aşan trombositoz olabilir, antikoagülan tedavi gerekir.

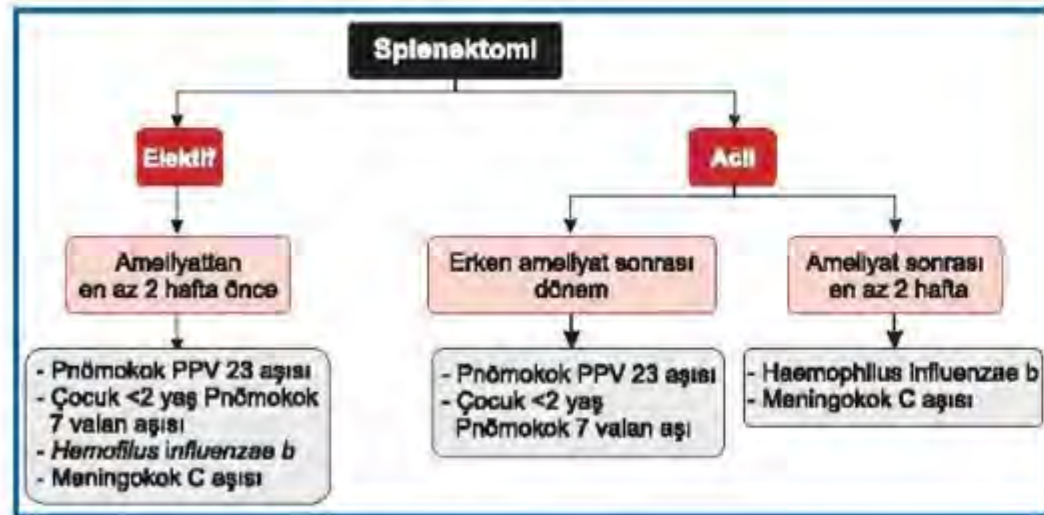
SEPSİS

- Çocukluk yaşlarında risk daha yüksektir.
- **En sık etken *S. Pneumoniae* (% 50-90)'dır.**
- Postsplenektomi sepsise tipik olarak, ***S. pneumoniae*, *N. meningitidis* ve *H. influenzae*** gibi polisakkarit kapsüllü organizmalar neden olur.
- **Risk altındakiler:**
 - ✓ Malignite hastaları
 - ✓ Hematolojik hastalıklar
 - ✓ Retiküloendotelial sistem hastalıkları
 - ✓ 4 yaş altı hastalar

Klinik Bilimler 136. soru
Genel Cerrahi Speetus Notu 1.
Fasikül Sayfa 093

- Asplenik ve hiposplenik hastalar için standart uygulama, pnömonokok, **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 aşılması önerilir.



Diğer Dalak Hastalıkları

Dalak Kistleri

- **Parazitik ve nonparazitik** olarak ikiye ayrılır.
- Nonparazitikler de kendi aralarında **gerçek kistler** ve **psödokistler** olarak ikiye ayrılır.
- Gerçek kistler epitel ile kaplıdır ve konjenitaldir.
- Parazitik kistler: **Dünyadaki en sık dalak kisti nedenidir.** En sık ekinokok kistleri tespit edilir. **Splenektomi tercih edilen tedavidir.**

- Dalağın parazitik olmayan gerçek kistlerinin epitel hücreleri, **CA 19-9 ve CEA boyamalarında pozitif sonuç** verir.
- **Parazitik olmayan psödokistler, gerçek kistlere göre daha sık görülür. Semptomatik ise cerrahi** (mümkünse parsiyel splenektomi) önerilir.
- **Psödokistlerde radyolojik görüntüleme** genellikle düz, tek gözlü, kalın duvarlı, bazen fokal kalsifikasyonlarla birlikte bir lezyon gösterir. Asemptomatik, küçük (<4 cm) **psödokistler** tedavi gerektirmez.

Dalak Apse

- Nadirdir, **hematojen** yolla gelir.
- Malignite, polisitemi vera, endokardit, geçirilmiş travma, hemoglobinopati gibi durumlara sekonder gelişebilir.
- Tanı ateş, lökositoz varlığı, genel durum bozukluğu ve sol üst kadranda dolgunluk ile düşünülür ve görüntülenme yöntemleri ile konur.
- En fazla karşılaşılan organizmalar; Gram pozitif koklar (stafilokok ve streptokok türleri), Gram negatif enterik bakteriler, özellikle *Salmonella* türleridir. Bağışıklığı baskılanmış olanlarda *Candida* ve *Mikobakterium* türlerini de göz önünde bulundurmak gerekir.
- **Bilgisayarlı tomografi tanı için tercih edilen yöntemdir; ancak ultrason ile de teşhis konulabilir.**
- **Tek odaklı apseler genellikle antibiyotik ve perkütan drenaj ile tedavi edilebilir.** Çok odaklı, geniş apseler için laparotomi/laparoskopi gerekebilir.

Splenik Arter Anevrizması

- **Aort anevrizmalarından sonra en sık intraabdominal anevrizmadır.**
- En sık görülen visseral arter anevrizmasıdır. **Anevrizma genellikle arterin orta ile distal kısmı arasındadır.**
- Kadınlarda daha sıktır, pankreatit, portal HT ve fibröz displazi gibi durumlarla ilişkilidir.
- Direkt grafide sol üst kadranda yuvarlak şekilde kalsifikasyon izlenebilir.
- **Tedavide onarım, splenektomiye tercih edilir.**
- Tedavi endikasyonları: Semptom varlığı, gebelik, gebelik planlanması, inflamatuvar süreçlerle birlikte olan psödoanevrizmaların varlığıdır.

Gezici Dalak

- Gezici dalak, çocuklarda ve 20-40 yaş arası kadınlarda görülen nadir bir durumdur. Dalağı loja bağlayan ligamanların gevşemesine ya da hipoplazisine bağlı olur.
- Dalak pedikülünün zaman zaman dolanması veya torsiyonu nedeniyle aralıklı karın ağrısı görülebilir.
- **Kanlanma bozulabilir, infarkt ve nekroz gelişebilir.**
- **Splenektomi veya splenopeksi yapılır.**

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 137

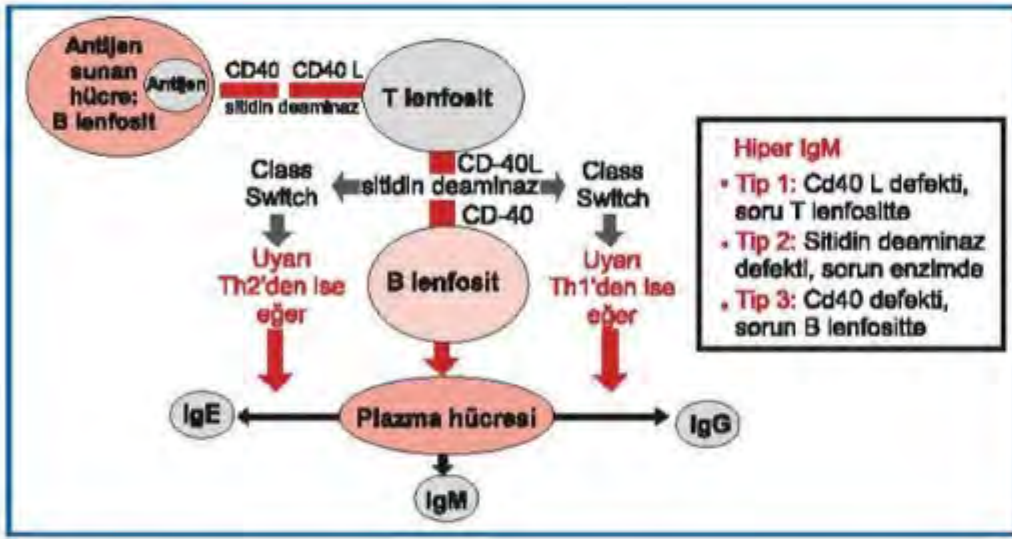
137. Dört aylık kız bebek ağızda pamukçuk, ishal ve kilo alamama şikâyetleriyle getiriliyor. Öyküsünden pnömoni nedeniyle iki kez yatırılarak intravenöz antibiyotik tedavisi aldığı öğrenilen hastanın anne ve babasının akraba olduğu belirtiliyor. Fizik muayenesinde vücut ağırlığı ve boyu 3 persentilin altında ve oral moniliyazis olan hastanın akciğerlerinde bilateral ral duyuluyor. Laboratuvar incelemelerinde tam kan sayımında hemoglobin 9 g/dL, lökosit 6.500/mm³, mutlak lenfosit sayısı 300/mm³, mutlak nötrofil sayısı 5.200/mm³, trombosit sayısı 400.000/mm³ saptanıyor. Serum immunoglobulin düzeyleri düşük olduğu görülüyor. **Bu hasta için en olası 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

SpeeTUS Notu

SpeeTUS Notu



Hiper IgM sendromu tip 1:

- X'e bağlı geçer, erkeklerde siktir.
- CD40-Ligand (CD154) defektli
- Tonsiller hipoplaziktir, palpabl lenf nodu yoktur, splenomegali görülmez.
- IgM normal veya hafif yüksek, diğer Ig'ler düşüktür.
- Nötropeni sık eşlik eder.
 - ✓ P.carinii ↑
 - ✓ V.Vulgaris ↑
 - ✓ C.parvum ↑
- Tedavide IVIG, KİT, G-CSF

Hiper IgM sendromu tip 2:

- Sitidin deaminaz (AICDA) defektli
- IgM çok yüksek, diğerleri düşük
- Tonsiller normal veya hiperplaziktir, bazı hastalarda splenomegali görülebilir

DUNCAN SENDROMU

(X'e bağlı lenfoproliferatif hastalık):

- X'e bağlı geçer, SH2D1A veya SAP kusuru
- EBV infeksiyonu geçirene kadar asemptomatikler
- EBNA'ya karşı antikor üretemezler
- EBV ile enfekte olduklarında 3 major klinik:
 1. Fulminan / fatal infeksiyöz mononükleoz

Klinik Bilimler 137. soru
Pediatri Speetus Notu 1. Fasikül
Sayfa 131

HÜCRESEL ve KOMBİNE İMMÜN YETMEZLİKLER

- T lenfosit defektleridir.

Örnekler:

- DiGeorge sendromu
- Wiscott-Aldrich sendromu
- Ataksi telenjektazi
- Prün nükleozid fosforilaz eksikliği
- MHC I/II eksikliği
- SCID (Ağır kombine immün yetmezlik)

Ortak klinik bulgular:

- **Doğar doğmaz** başlayan virüs, hücre içi bakteri, mukokütanoz mantar ve protozoon enfeksiyonları
- **Persistan oral moniliyazis**
- Kronik ishal ve büyüme gelişme geriliği
- Akraba evliliği öyküsü
- Ex kardeş öyküsü
- Genelde **küçük yaşlarda ex** olurlar

Ortak tanı yöntemleri:

- **Lenfosit sayısı** (Hemen hemen hepsinde **lenfopeni**)

Klinik Bilimler 137. soru
Pediatri Speetus Notu 1. Fasikül
Sayfa 131

- Akım sitometrisi (CD3, CD4 ve CD8 düşüktür)

Ortak tedavi seçenekleri:

- KİT genelde küratiftir

Ortak izlem notları:

- Otoimmün hastalık ve malignite (lenforetiküler) sıklığı artmıştır.
- **Tüm Canlı aşılar kontrendikedir.**
- **Kan ürünleri ışınlanarak verilir (GVHD riski!!!).**

İstisnalar!!!

- **Omen sendromunda** (Bir SCID alt tipidir) lenfopeni değil **lenfositoz** olur.
- **Adenozin deaminaz (ADA) eksikliğinde** (Bir SCID alt tipidir) tedavide KİT dışında eksik olan **enzim** de verilebilir.

DIGEORGE SENDROMU

- 22q11 delesyonu vardır
- **Tipik triadı:**
 - ✓ Timus yokluğua bağlı **hücrel immün yetmezlik**
 - ✓ Hipoparatiroidiye ve **hipokalsemiye** bağlı yenidoğan döneminde konvülsiyon
 - ✓ **Konotrunkal kalp anomalileri (En sık trunkus arteriozus)**
- **Diğer klinik bulgular:**
 - ✓ **Malforme yüz** (Düşük kulak, tübüler burun, balık ağız, hipertelorizm)
 - ✓ **Mikrosefali**
 - ✓ **Mental retardasyon**
 - ✓ **Renal anomaliler**
 - ✓ **Göz anomalileri**
 - ✓ **GİS anomalileri** (Özefagus atrezisi, bifid uvula)

TIPIK VAKA

Doğar doğmaz başlayan tekrarlayan enfeksiyon
(Özellikle dirençli oral candidiyazis)

Konjenital kalp hastalığı
Hipokalsemik konvülsiyon
DiGeorge Sendromu

İLGİLİ NOTLAR

Burada hücrel ve kombine immün yetmezliklerin tüm ortak özelliklerini saymışız soruda verilen doğar doğmaz başlayan enfeksiyonlar kronik ishal büyüme gelişme geriliği lenfopeni oral moniliyazis akraba evliliği tüm bunları burada görebiliyoruz. Listede olup da şıklarda olan 2 hastalık göze çarpıyor:
-Wiscott Aldrich
-Ağır kombine immün yetmezlik

Bir sonraki sayfada Wiscott-Aldrich için çok net ayrımları yapmışız Örnek: Ig'lerden bazılarının yüksek olması, trombositopeni ve egzama gibi Ki sorudaki hastada hiçbirisi yok

Dolayısıyla kolay ve net bir şekilde soruyu yapıyor.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 137

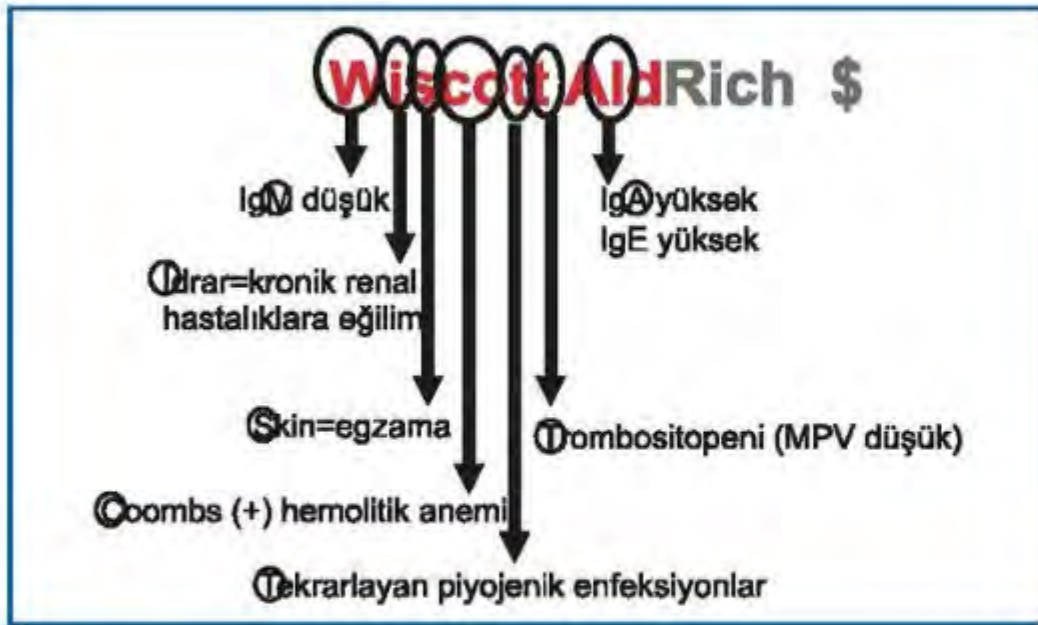
137. Dört aylık kız bebek ağızda pamukçuk, ishal ve kilo alamama şikâyetleriyle getiriliyor. Öyküsünden pnömoni nedeniyle iki kez yatırılarak intravenöz antibiyotik tedavisi aldığı öğrenilen hastanın anne ve babasının akraba olduğu belirtiliyor. Fizik muayenesinde vücut ağırlığı ve boyu 3 persentilin altında ve oral moniliyazis olan hastanın akciğerlerinde bilateral ral duyuluyor. Laboratuvar incelemelerinde tam kan sayımında hemoglobin 9 g/dL, lökosit 6.500/mm³, mutlak lenfosit sayısı 300/mm³, mutlak nötrofil sayısı 5.200/mm³, trombosit sayısı 400.000/mm³ saptanıyor. Serum immunoglobulin düzeyleri düşük olduğu görülüyor. Bu hasta için en olası 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

WISCOTT-ALDRICH SENDROMU

- En hafif kombine immün yetmezliktir
- Tipik triadı:
 - ✓ Hücresel immün yetmezlik
 - ✓ Trombositopeniye bağlı (Küçük çapta trombositler) (MPV↓) kanama
 - ✓ Egzama
- X'e bağlı geçer, CD43 eksiktir
- Renal hastalık sıklığı artmıştır
- IgM düşük, IgA ve IgE yüksektir
- Coombs (+) hemolitik anemi olabilir



Klinik Bilimler 137. soru
Pediatri Speetüs Notu 1. Fasikül
Sayfa 132

- Telenjektazi genelde 2 yaş civarı ortaya çıkar, diğer cilt bulguları eşlik edebilir
- AFP yüksektir, karaciğer fonksiyonları bozulabilir
- IgA ve IgE düşüktür
- Endokrin hastalıklar sık eşlik eder
- Tedavide KİT dışında E vitamini de verilir
- Radyosensitifdir (BT gibi yüksek radyasyona maruz kalırsa kromozom kırıkları ve malignite gelişebilir)



FLASH
BACK

Radyosensitif immün yetmezlikler:

- Ataksi-telenjektazi
- Artemis defekti
- DNA ligaz 4 eksikliği
- Cernunnos eksikliği

PÜRİN NÜKLEOZİD FOSFORİLAZ EKSİKLİĞİ

- Tipik kombine immün yetmezlik bulguları dışında spastisite, dirençli nöbetler, motor gerilik gibi nörolojik bulgular sıktr
- Ürik asit düşüklüğü çok tipiktir

SCID (Ağır kombine Immün yetmezlik)

- En ağır kombine immün yetmezliktir
- Birçok alt tipi OR geçer ancak en sık görülen tip olan gamma C eksikliği X'e bağlı geçer
- Kombine immün yetmezliklerin tüm ortak bulguları bu hastalık grubunda da görülür

SCID ALT TIPLERİ

- T-B+
 - ✓ Gamma c (IL2Rγ) defekti (X'e bağlı, en sık)
 - ✓ jak3 eksikliği
 - ✓ IL7Rα eksikliği
 - ✓ CD3 eksikliği
 - ✓ CD8 eksikliği (ZAP 70 yokluğu)
 - ✓ CD45 (IL2Rα) eksikliği
- T-B-
 - ✓ Retiküler disgenezi
 - ✓ ADA eksikliği
 - ✓ RAG 1-2 eksikliği
 - ✓ Artemis defekti
- T+B-
 - ✓ Omenn sendromu (RAG 1-2/Jak3/IL7Rα eksikliği)

- Tonsiller hipoplaziktir, palpabl lenf nodu yoktur, splenomegali görülmez (Omenn sendromu ve GVHD'de tam tersi tonsil hiperplazisi, LAP, HSM olabilir!!!).

Adenozin deaminaz eksikliği:

- İkinci en sık görülen SCID tipidir, OR geçer.
- En ağır lenfopeninin olduğu SCID tipidir.
- Raşitik kemik bulguları sık eşlik eder.
- Tedavisinde KİT dışında eksik enzim de verilebilir.

Retiküler disgenezi:

- Tipik SCID bulgularına nötropeni ve sağırlık eşlik eder.

Omenn sendromu:

- Diğer SCID'lardan farklı olarak lenfopeni değil lenfositoz görülür (Eozinofili de eşlik eder).
- Yine diğer SCID'lardan farklı olarak tonsiller hipoplazik değil hiperplaziktir (LAP ve HSM de eşlik edebilir).
- Dirençli ishal ve ağır dermatit sık eşlik eder.
- IgE yüksek diğer Ig'ler düşüktür.
- En sık RAG1 ve RAG2 mutasyonları görülür

Bir önce verdiğim referansta sözünü ettiğim Wiscott Aldrich bilgileri de burada açık bir şekilde yazıyor Net bir referans

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 137

137. Dört aylık kız bebek ağızda pamukçuk, ishal ve kilo alamama şikâyetleriyle getiriliyor. Öyküsünden pnömoni nedeniyle iki kez yatırılarak intravenöz antibiyotik tedavisi aldığı öğrenilen hastanın anne ve babasının akraba olduğu belirtiliyor. Fizik muayenesinde vücut ağırlığı ve boyu 3 persentilin altında ve oral moniliyazis olan hastanın akciğerlerinde bilateral ral duyuluyor. Laboratuvar incelemelerinde tam kan sayımında hemoglobin 9 g/dL, lökosit 6.500/mm³, mutlak lenfosit sayısı 300/mm³, mutlak nötrofil sayısı 5.200/mm³, trombosit sayısı 400.000/mm³ saptanıyor. Serum immunoglobulin düzeyleri düşük olduğu görülüyor. Bu hasta için en olası 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

IgG₄ İLE İLİŞKİLİ HASTALIK

Patogenez:

- ✓ IgG₄ üreten plazma hücreleri → kronik inflamasyon → fibrozis
- ✓ Orta-ileri yaş erkeklerde daha sık
- ✓ Birliktelikleri: Mikulicz sendromu, Riedel tiroiditi, idiyopatik retroperitoneal fibrozis, otoimmün pankreatit tip 1, pseudotümör orbita, primer sklerozan kolanjit.

PRİMER İMMÜN YETMEZLİK SENDROMLARI

Klinik Bilimler 137. soru
Patoloji Speetüs Notu 1. Fasikül
Sayfa 013

Ağır Kombine İmmün Yetmezlik (SCID)

- Otozomal resesif veya X'e bağlı
- T ve B hücre fonksiyonlarında defekt → **kombine**
- Vakaların yaklaşık yarısı X'e bağlı geçer. Patogenez: IL-7 reseptöründeki defekt. IL-7 → kemik iliğindeki immatür T ve B hücrelerin uyarılması ve yaşaması için

Klinik Bilimler 137. soru
Patoloji Speetüs Notu 1. Fasikül
Sayfa 013

Bruton'un X'e Bağlı Agamaglobulinemisi

- Klinik: 8-9 aylık erkek çocuklarda tekrarlayan bakteriyel enfeksiyonlar (ilk 6 ay anne sütü koruyucudur).
- Patogenez: kemik iliğinde pre B → B oluşmıyor, BTK geni bozuk.
- Lenf nodu ve dalakta germinal merkezler yoktur (B yok) ve plazma hücresi görülmez (**lenfoid hipoplazi**).
- Serumda tüm Ig sınıfları yoktur; fakat hücre (T hücreleri) immün fonksiyon normaldir, birçok viral ve fungal enfeksiyona dirençlidir. (Bruton → B hücre bozukluğu).
- Canlı aşı kontraendikedir (örneğin poliovirüs aşısı, nedeni humoral immünitenin olmamasıdır).

22q11 Delesyon Sendromu

- Bu sendromda 2 hastalık ortaya çıkmaktadır:
- DiGeorge sendromu: 3. ve 4. faregeal cepler defektif → Timik hipoplazi → T hücre yetmezliği, paratiroid hipoplazisi → hipokalsemi
- Velokardiyofasiyal sendrom: Konjenital kalp ve damar anomalileri, fasiyal dismorfizm
- 22q11.2 delesyon sendromlu hastalarda şizofreni ve bipolar bozukluk gibi psikotik hastalıkların sıklığı artar.

LENFOSİT AKTİVASYON VE FONKSİYONUNDA DEFEKT OLAN İMMÜN YETMEZLİKLER

Yaygın Değişken İmmün Yetmezlik (CVID)

- Patogenez: B hücre → plazma hücresi farklılaşması yok, plazma hücresi yok → hipogammaglobulinemi

- Lenfoid folliküller hiperplazik (B hücre sayısı normal veya artmıştır)
- Klinik: Bruton ile benzer; ancak bulgular 20-30'lu yaşlarda başlar. Cinsiyet ayrımı yoktur (Bruton → 8-9 aylık erkek çocuklarda)
- Klinik Bilimler 137. soru
Patoloji Speetüs Notu 1. Fasikül
Sayfa 013
- Klinik: tekrarlayan sinopulmoner enfeksiyonlar ve Giardia enfeksiyonuna bağlı diyare (IgA → mukozal-sekretuar zeminlerde bulunur).
- Kan transfüzyonundan sonra anafilaksiye girerler (kan transfüzyonu ile verilen IgA yabancı antijen gibi davranır).

Hiper IgM Sendromu

Patogenez:

- ✓ X'e bağlı (%70) → CD40 ligandı (CD154) kodlayan gende mutasyon (+) vardır.
- ✓ OR → CD40 (B lenfosit üstünde, ligandı ise T üzerinde) ya da aktivasyon-uyarılmış citidin deaminaz (AID) enzimi defektif.
- ✓ Sonuçta CD40-CD40 ligand etkileşimi bozuk, B hücre → plazma hücresi dönüşümü olmaz, IgG, A, E azalır, IgM ve IgD yapımı ise artar.



Hiper IgE (Job) Sendromunda Th17 mutasyonu sonucu soğuk absesler vardır. (Nötrofil kemotaksisi IL-8 ve IL-17 idi.)

X'e Bağlı Lenfoproliferatif Sendrom (Duncan Hastalığı)

- Patogenez: Lenfosit Aktive edici Sinyal Molekülü (SLAM) defektif
- SLAM defekti T ve NK hücrelerinin aktivasyonunu azaltır ve viral enfeksiyonlara eğilim artar.
- EBV immün sistem tarafından yok edilemez → fulminan enfeksiyöz mononükleoz ve B hücreli lenfoma

SİSTEMİK HASTALIKLARLA BİRLİKTELİĞİ OLAN İMMÜN YETMEZLİKLER

Wiskott-Aldrich Sendromu

- X'e bağlı resesif
- Klinik triadı: Trombositopeni, egzama ve rekürren enfeksiyonlar
- Wiskott-Aldrich Sendrom Proteinini (WASP) kodlayan gende mutasyon (+)
- Lenfoma gelişiminde predispozan

Ataksi-Telenjektazi

- OR
- Patogenez: DNA onarım bozukluğu
- T hücre+B hücre yetmezliği
- Klinik: ataksi, telenjektazi, nörolojik defisit, tümör gelişimi ve immün yetmezlik

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 "Wiskott-Aldrich sendromunun" aramızdan ayrılmasına neden oluyor. Hastamızda hem lenfosit (hücre) hem de immünglobulin (hümorale) düşük olduğundan kombine bir immün yetmezlik olduğunu anlıyoruz, dolayısıyla "Selektif IgA eksikliği" de (adı üstünde izole IgA eksik yani hümorale bozuk) elenen şıklar kervanına katılmış oluyor. Hem lenfosit hem de immünglobulin düşüklüğü bize T ve B lenfositlerin aynı anda bozulduğunu yani kombine bir immün yetmezlikle karşı karşıya olduğumuzu söylüyor. Dolayısıyla şıkları bir bir elediğimizde doğru cevaba ulaşabiliyoruz...

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 138

138.Aşağıdakilerden hangisinde osteoporoz riskinin artması en olasıdır?

- A) Puberte prekoks
- B) Anoreksia nervosa
- C) Gastroözofageal reflü hastalığı
- D) von Willebrand faktör eksikliği
- E) Hipotiroidizm

Doğru Cevap:B

SpeeTUS Notu

SpeeTUS Notu

Laboratuvar bulguları ve tanı

- ✓ Atakta ürik asit **yüksek, normal veya düşük**
- ✓ Atakta akut faz reaktanları ve lökosit artar.
- ✓ Eklem sıvısı **inflamatuvar**
- ✓ **Kesin tanı** eklem sıvısı **aspiratının** polarize ışık mikroskopunda **iğne** şeklinde **MSU kristallerinin** gösterilmesi

Tedavi

Akut gut atağı tedavisi

- **NSAİİ, kolşisin ve glukokortikoid, ACTH (cosyntropin) gibi** antiinflamatuvar ilaçlar
- Ağır vakalarda anti IL-1 ajanlar olan; **Anakinra, Canakinumab ve Rilonacept**

Hipourisemik tedavi

- **Yaşam tarzı değişiklikleri** (kilo verme; sakatat, fruktoz, alkol, kırmızı et ve deniz kabuklularından kaçınma vb.)
- **Ksantin oksidaz inhibitörleri:** Allopürinol, Febuksostat
- **Ürikozürük ilaçlar:** Probenesid, Sülfipirazon, Benzbromaron
- Üratın proksimal tübüllerden reabsorbe olmasını sağlayan taşıyıcıyı (**URAT1**) inhibe ederler.
- **Peglotikaz: Rekombinant ürikaz** (ürik asit oksidaz) enzimidir. Ürik asiti çözünür bir molekül olan **allantoine** çevirir.
- **Ürik asit düşürücü etkisi olan diğer ilaçlar;** Losartan, Fenofibrat, Amlodipin, SGLT2 inhibitörleri

Gut atağı sırasında ürik asit düşürücü tedavi (allopürinol) yaklaşımı

- Hasta kullanmıyorsa, başlanmamalıdır.
- Hasta kullanırken atak tetiklenmişse, kesilmemelidir.

Atak sırasında serum ürik asit düzeyi değiştirilmemelidir !!!

KALSİYUM PİROFOSFAT DEPO HASTALIĞI

- **Kalsiyum pirofosfat dehidrat (CPPD)** kristallerinin sinovyumda birikimi ile oluşan eklem hastalığıdır.
- Sıklıkla yaşlı popülasyonda görülür.
- Vakaların çoğunda CPPD birikimi asemptomatiktir.
- **Psödogut** olarak adlandırılır.

Psödogutun, guttan farkları

- En sık tutulan eklem: **Diz**
- Kesin tanı: Polarize ışık mikroskopi ile eklem sıvısında **romboid şekilli kalsiyum pirofosfat dehidrat (CPPD)** kristallerinin gösterilmesi
- Tedavi: **Sadece antiinflamatuvar ilaç** (ürik asit düşürücü tedaviye gerek yok)

OSTEOPOROZ

- Kemik kitlesinin birim hacimde azaldığı, kemiklerin yapısal olarak normal görüldüğü heterojen bir sendromlar grubu. Kemiklerin kırılma hale gelmesine yol açar. Osteoporozda mineral/matriks oranı normaldir; ancak osteomalazide mineral içeriği azalmıştır.
- Osteoporoz, kırık gelişene kadar genellikle **sessizdir**. Osteoporotik kırık sonucunda **ağrı** gelişir. **Kifotik** postüral değişiklik

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 nervosa	İskelet olgunluğunda azalmış tepe kemik kitlesi Cinsiyete (kadın> erkek),	İlaçlar Kortikosteroidler Tiroid hormonu Fenitoin
Kalsiyum eksikliği a. Yetersiz kalsiyum alımı b. Malabsorpsiyon c. Laktoz intoleransı	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 Speetus Notu 1. Fasikül
Sayfa 158

- Radyografide, vertebra cisimlerinde artmış **saydamlık**, yatay trabeküllerin kaybı, kortikal son plakların belirginleşmesi, dikey yönde trabekülaların artışı, korteks kalınlığında **azalma** ve vertebra cisimlerinde **anterior kama** şeklinde çökme.
- Ayrıca, vertebra cisimlerinde bikonkavite (çift göküklik) 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.

Osteoporozdan konuyucu bazı faktörler

- ✓ Obezite
- ✓ Egzersiz
- ✓ Tiyazid diüretik

İLGİLİ NOTLAR

Düşük vücut ağırlığının osteoporoz için risk faktörü olduğunu tabi ki notumuzda vurgulayarak yazdık

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 en az olasıdır?

- A) Kardiyak septal hipertrofi
- B) Polisitemi ve hiperbilirubinemi
- C) Respiratuvar distres sendromu
- D) Hipokalsemi ve hipomagnezemi
- E) Kaudal regresyon sendromu

Doğru Cevap:E

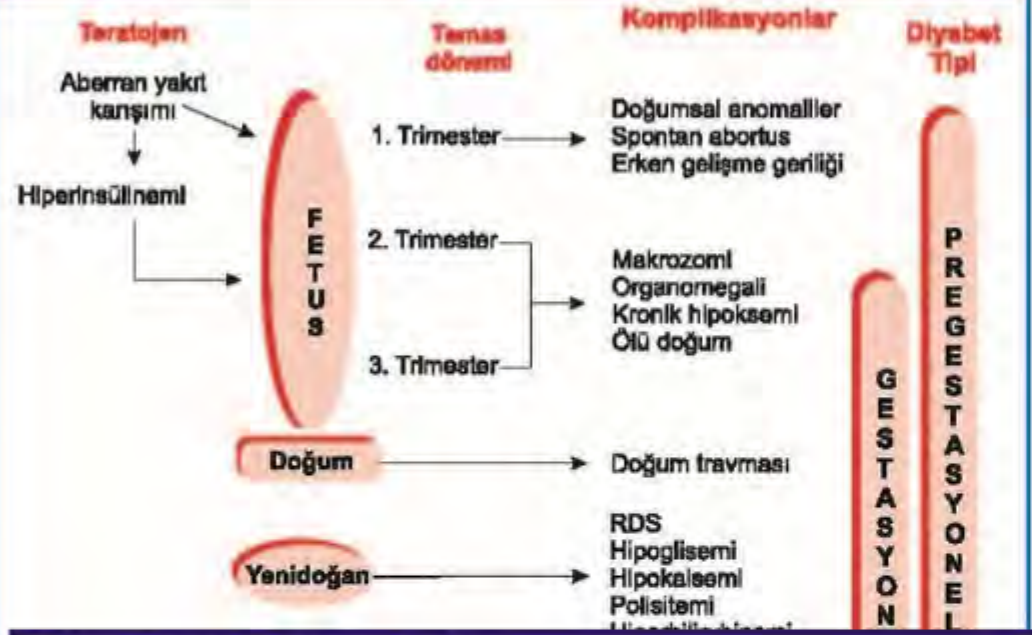
SpeeTUS Notu

SpeeTUS Notu

Klinik Bilimler 140. soru
Pediatri Speetüs Notu 1. Fasikül
Sayfa 009

İki tipi vardır;

- **Gestasyonel;** Gebeliğin 22-26. Haftaları arasında ortaya çıkan diyabet (dolayısıyla fetüs diyabetin etkilerine 2-3. Trimesterde maruz kalır)
- **Pregestasyonel;** Gebelikten önce diyabet olması (Fetüs diyabetin etkilerine en baştan itibaren maruz kalır)



Klinik Bilimler 140. soru
Pediatri Speetüs Notu 1. Fasikül
Sayfa 009

✓ DAB'larla ilgili DİKKAT edilecek spotlar

- **Konjenital anomaliler ve SGA riski** pregestasyonelde artmıştır, gestasyonelde değil.
- Riski artan konjenital anomaliler; Konj. kalp hastalıkları, Spinal ageneziler, sakral agenezi, nöral tüp defektleri, GİS atrezileri, Üriner sistem anomalileri, holopronzensefali, küçük sol kolon
- Genel olarak bakıldığında **hem LGA hem SGA** olabilir.
- LGA'ya neden olan fetal **hiperinsülinizmdir**.
- **Baş çevresi normaldir** (İnsülin başı büyütmez).
- Baş ile ilgili olanlar dışındaki tüm doğum travmalarının riski artmıştır.
- **Kardiyak sorunlar;**
 - En sık anomali; **VSD**
 - En spesifik anomali; **BAT**
 - En sık patoloji; **HKMP** (Asimetrik septal hipertrofi)
- **3 HİPO 1 HİPER** görülür
 - **HİPO**glisemi
 - **HİPO**kalsemi
 - **HİPO**magnezemi
 - **HİPER**bilirubinemi
- Polisitemi nedeniyle renal ven trombozu riski artmıştır.

DOĞUM TRAVMALARI

En sık kırılan kemik klaviküladır. En sık hasarlanan kraniyel sinir 7. sinirdir.

Brakiyel pleksus zedelenmeleri

Erb-Duchenne	Klumpke
C5-6	C7-8, T1
Bahış eli	Pençe el
Yakalama var	Yakalama yok
Moro tek taraflı alınamaz	Moro zayıf da olsa alınır
Frenik sinir hasarı eşlik edebilir (C3-4)	Horner sendromu eşlik edebilir (T1)
Sık	Nadir

Normal yolla, zor doğum öyküsü

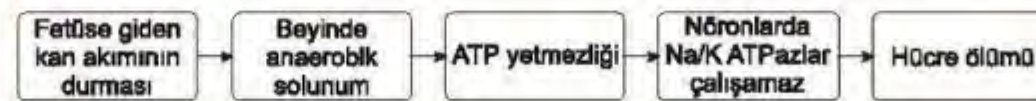
Solunum sıkıntısı

Tek taraflı Moro alınamaması

PAAG'de Moro alınamayan tarafta diyafragma evantrasyonu

Erb-Duchenne+Frenik sinir hasarı

PERİNATAL ASFİKSİ VE HİPOKSİK İSKEMİK ENSEFALOPATİ (HİE)



Tanı birden fazla parametrenin birleştirilmesi ile konulur;

- Doğum öyküsü (Zor doğum vb)
- Apgar skorunun 5. DK'da ≤ 5 olması
- Umbilikal korddan veya ilk 1 saatte alınan kan gazında;
 - ✓ $pH < 7,00$
 - ✓ Baz Excess (BE) < -12 mmol/L
- Nörolojik muayenede anormal bir bulgu
- aEEG (amplitüd EEG)'de voltaj düşüklüğü (özellikle < 5 mikrovolt)
- Diğer organ sistemlerinin asfiksiden etkilendiğini gösteren bulgular. (örn. KCFT, BFT'nin bozulması)
- Perinatal asfiksidede hipokalsemi, hipoglisemi, hiperamonyemi, pulmoner hipertansiyon, RDS, serebral ödem, DİK, uygunsuz ADH, miyokard iskemisi, Triküspit yetmezliği ortaya çıkabilir.

İLGİLİ NOTLAR

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

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 en az olasıdır?

- A) Kardiyak septal hipertrofi
- B) Polisitemi ve hiperbilirubinemi
- C) Respiratuvar distres sendromu
- D) Hipokalsemi ve hipomagnezemi
- E) Kaudal regresyon sendromu

Doğru Cevap: E

Pregestasyonel Diyabet

Fetal Komplikasyonlar

- Spontan abortus riski artar
- Preterm doğum riski artar
- Konjenital malformasyon riski artar

FLASH
BACK

Pregestasyonel diyabeti olanlarda **en sık görülen konjenital sistem anomalisi; Kardiyak anomaliler**
Pregestasyonel diyabeti olanlarda olasılığı **en fazla artan anomali; Sakral agenezi (Kaudal regresyon sekansı)**

Diyabet fetal kromozomal anomali (Ör. Down sendromu) riskinde artışa **neden olmaz.**

- **Fetal büyüme değişikliklerine neden olabilir:**
Makrozomi: Maternal glukoz düzeyi > 130 mg/dl ise makrozomi riski artar.
İUGG: Vasküler komplikasyonu olan pregestasyonel diyabette İUGG görülebilir.
- **Fetal mortalite riski 3-4 kat artmıştır:**
Açıklanamayan ölü doğumlar kötü glisemik kontrolle ilişkilidir. **Plasental yetersizliğe bağlı açıklanabilir ölü doğum sıklığında da artış vardır.** Diabeti ilerlemiş, vasküler komplikasyonları olan kadınlarda artar ve genellikle preeklampsi ile ilişkilidir. **Ketoasidoza bağlı da fetal ölüm görülür.**
- **Amniyon sıvı hastalıkları:**
Hidramnios: Pregestasyonel diyabet sıklıkla hidramnios ile komplikedir.
- **Neonatal mortalite ve morbidite artar:**
Preterm doğum riski artar.
Respiratuvar distres sendromu riski artar. Diabetik gebelerde akciğer matürasyonu gecikir.
Neonatal hipoglisemi, hipokalsemi, hiperbilirubinemi ve polisitemi görülebilir.
Tip I DM olan ebeveynlerin çocuklarında DM riski %3-5 iken; tip II DM olanlarda risk %40'tır.

Maternal Komplikasyonlar

Maternal mortalite artar (%0.5): Maternal mortaliteyi arttıran etkenler; ketoasidoz, hipoglisemi, hipertansiyon, preeklampsi, enfeksiyon.

Diyabetik nefropati: Gebelik genel olarak diyabetik nefropatiyi kötüleştirmemektedir. Ancak nefropatisi olan gebelerde (sınıf F) preeklampsi riski artmıştır.

Diyabetik retinopati: Gebeliğin erken döneminde **progresyon** görülebilmektedir. **Gebelik öncesi retinopati düzeyi** progresyonu belirleyen tek bağımsız risk faktörüdür. Bu nedenle pregestasyonel diyabeti olan gebelerde **ilk**

Gebelik, diyabetik retinopati dışında diyabetin uzun dönemdeki seyrini etkilemez.

Diyabetik nöropati: Gebelerde periferik simetrik sensorimotor diyabetik nöropati **nadirdir.**

Preeklampsi riski artar: White sınıflaması arttıkça preeklampsi riski de artmakta olup pregestasyonel diyabeti olan hastalarda preeklampsi profilaksisi için düşük doz aspirin kullanılması önerilmektedir.

Diyabetik ketoasidoz: Fetal kayıp oranı ketoasidozda %20'dir. Hazırlayıcı etkenler; hiperemesis gravidarum, tokoliz için beta mimetiklerin kullanılması, enfeksiyonlar, akciğer matürasyonu için steroid kullanımıdır.

Enfeksiyonlar: Enfeksiyon riski artar.

Tedavi Yaklaşımı

Gebelik Öncesi Bakım

Gebelik öncesi amaçlanan hedef glukoz düzeyleri;

- AKŞ: 70 – 100 mg/dl
- Postprandial 2. saat pik değer; 120 mg/dl
- Günlük ortalama glukoz değeri; <110 mg/dl

Birinci Trimester

Oral antidiyabetikler kullanılmamalıdır ve insülin tedavisi verilmelidir.

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.

İnsülin ihtiyacının en yüksek olduğu dönem gebeliğin ikinci yarısıdır.

Üçüncü Trimester ve Doğum

32-34. haftalar arasında fetal iyilik halini belirleyen testlere başlanmalıdır.

38. haftada doğum planlanmalıdır. Doğum için tercih vajinal yol ancak tahmini doğum ağırlığı 4500 gr üstü ise sezaryen tercih edilmelidir.

Klinik Bilimler 140. soru
Kadın Doğum Speetüs Notu 1.
Fasikül Sayfa 097

Gestasyonel Diyabet

En önemli perinatal kaygı maternal ve fetal doğum travmasına neden olan makrozomidir. Hipertansiyon ve sezaryan oranları da artmıştır.

Pregestasyonel diyabetten farklı olarak **gestasyonel diyabette fetal anomali insidansında artış yoktur.**

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) Hipoverilasyon
- C) Hipotermi (32-34 °C)
- D) Barbitürat infüzyonu
- E) Dekompresif kraniyektomi

Doğru Cevap: B

SpeeTUS Notu

SpeeTUS Notu

İLGİLİ NOTLAR

Ağır TBH Olgularında Tedavi:

1. **Ardışık seri entübasyon**
2. Hemodinami ve kan gazı stabilizasyonu
3. SF bolusu ile (hipotonik sıvılardan kaçınılmalıdır) övolemi sağlanmalı
4. ICP monitörizasyonu ve herniasyon izlemi
5. **Herniasyon geliştirse**; hiperventilasyon, %100 oksijen, tiopental-pentobarbital koması, mannitol veya %3 NaCl
- **KİBAS tedavisinde kullanılanlar**; Hipertonik salin, Ventrikülostomi, Mannitol, Furosemid
- **Hipotermi tedavisi yan etkileri**; süperenfeksiyon ve disritmi

Klinik Bilimler 141. soru
Pediatri Speetus Notu 1. Fasikül
Sayfa 189

- Beyin ölümü için aşağıdakiler bulunmalıdır:
 - (1) Geri dönüşümsüz bilinç kaybı,
 - (2) Geri dönüşümsüz beyin sapı reflekslerinin kaybı,
 - (3) Santral sinir sistemi hasarı yaratabilecek herhangi bir faktörün (ilaç, hipotermi vs) olmaması
 - (4) Apne (apne testi ile)
- Klinik değerlendirme belli bir zaman aralığı ile 2 kez yapılmalıdır.

FLASH
BACK

Beyin ölümü tanısında kullanılan beyin sapı refleksleri;

- Pupil ışık refleksi
- Okülofokalik refleks
- Korneal refleks
- Okülovestibüler refleks
- Gag (öğürme) ve öksürük refleksi
- Emme, arama refleksi
- Koma

Ardışık seri entübasyon basamakları:

- Kısa öykü, değerlendirme ve hazırlık
- Hastayı **preoksijenize** edin
- **Lidokain** (kafaiçi basıncı azaltır), **atropinle** premedikasyon
- İndüklenen **sedasyon ve analjezi** (Tiyopental, diazepam, ketamin, fentanil, morfin)
- Rokuronyum gibi hızlı başlangıçlı ve kısa etkili **nondepolarizan bir kas gevşetici** ardından **süksinilkolin**
- **Sellick manevrası**: Krikoid kıkırdağa basarak özofagusun kapatılması ile regürjitasyon ve aspirasyonun önlenmesi.
- Endotrakeal entübasyon
- Tüpü yerleştirin ve röntgenle yerini kontrol edin

- Ketamin vital bulguları artırır, KİBAS'ta kullanılmaz.
- Deksmetomidin; Santral sinir sistemi alfa-2 agonist etki nedeniyle sempatoitik etki gösteren bir ilaçtır. Sedasyon oluşturmak için kullanılır, karaciğerde metabolize olur.

ŞOK

GENEL BİLGİLER

- Çocuklarda **en sık** görülen şok tipleri ise **hipovolemik** ve **septik** şoktur.

Şok tipleri

1. **Hipovolemik**: İnternal veya eksternal kayıplara sekonder preload'da azalma
2. **Kardiyojenik**: Zayıf miyokardiyal performans sekonder kardiyak pompa yetmezliği (Konjenital kalp hastalıkları, kardiyomiyopatiler, disritmiler)
3. **Distribütif**: Vazomotor tonus anomalileri (Anafilaksi, nörojenik şok). Nörojenik şok özel bir distribütif şok türü olup, genellikle spinal hasarlanması olan hastalarda görülür ve hastaların bradikardik olması tipiktir.
4. **Septik**: Hipovolemik, distribütif ve kardiyojenik şok formunu içerir.
5. **Obstrüktif**: Sağ veya sol kalbe direkt obstrüksiyon veya tüm kalp boşluklarına restriksiyon (geniş pulmoner emboli, kritik aort koarktasyonu, perikard tamponadı, tansiyon pnömotoraks, ön mediastende kitle)
6. **Disosiyatif**: anemi, karbonmonoksit zehirlenmesi, methemoglobinemi gibi durumlarda görülen oksijenin kullanımının bozulması ile ilişkili şok

FLASH
BACK

Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS) (aşağıdakilerden 2 tanesi):

- Ateş veya hipotermi
- Taşikardi veya persistan bradikardi
- Takipne veya mekanik ventilasyon ihtiyacı
- Lökositoz veya lökopeni

Sepsis:

- SIRS + kanıtlanmış/şüpheli enfeksiyon

Ağır sepsis:

- Sepsis + kardiyovasküler disfonksiyon veya ARDS veya ≥2 organ disfonksiyonu

Patofizyoloji

- Şokun tetiğini çeken olay **yetersiz doku perfüzyonuna** neden olur.
- Vücutta kompensatuvar mekanizmalar devreye girer (**kompanse şok**).
- Eğer bu dönemde hasta tedavi edilmezse, **dekompanse şok** gelişir, doku hasarı görülür ve çoklu organ disfonksiyonu gelişerek hasta kaybedilir.

Şokta Kompansasyon

- Kalp hızında ve stroke volümde artış
- Vasküler düz kas tonusunda artış
- Solunum sayısında artış
- Renal hidrojen ekskresyonunda ve bikarbonat geri emiliminde artış (pH normale getirilir)
- **İntravasküler volümün sağlanması**; renin-anjiyotensin aldosteron, ANP, kortizol, katekolamin sentezi ve ADH salınımı

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

Arnold-Chiari Malformasyonu

Arnold-Chiari Tipleri

Tip 1	Tip 2	Tip 3
✓ Serebellar tonsil foramen magnum'un alt seviyesinde ✓ %50 hastada siringomiyeli eşlik eder. ✓ En sık rastlanan semptom baş ağrısı ✓ Lhermitte bulgusu saptanabilir.	✓ Serebellar vermis foramen magnumun aşağısında ✓ Meningomyelosele eşlik edebilir	✓ En ciddi tip ✓ Suboksipital ensefalomeningosel ile birlikte tüm posterior fossa yapılarının foramen magnumdan aşağı yer değiştirmesidir.

Klippel-Feil Sendromu

- ✓ Servikal vertebra **füzyonu**
- ✓ **Kısa** boyun, ense-saç çizgisi **aşağıda** yer alır, kısıtlı boyun hareketleri

Çocukluk Çağı Hidrosefalisi

TIPIK VAKA

- En önemli bulgu, baş çevresinin **genişlemesi**
- Fontaneller **belirginleşir**
- Kraniyal suturelarda **ayrılma**
- Kafa içi basınç artışına bağlı olarak, gözler **aşağı doğru** bakar.

(Batan güneş manzarası)



Batan güneş manzarası

Erişkin Çağ Hidrosefalisi

TIPIK VAKA

- Artmış kafa içi basıncı semptomları: **Baş ağrısı, bulantı kusma, papil ödem**
- **1. motor** nöron bulguları (spastisite, DTR artışı...)
- Kraniyal sinir felçleri (en sık 3. ve 6. kraniyal çiftler)

o **Mc-even belirtisi:** Kafaya vurulunca kırık testi sesi duyulması.

Normal basınçlı hidrosefali (Adams-Hakim Sendromu)

Triad;

- **Ataksi**—İlk bulgu (Manyetik yürüyüş)
- **Demans**—Subkortikal demans
- **İnkontinans**
- Görüntülemelerde **kortikal atrofi olmadan** ventriküller **büyük** görülür.
- NORMAL BASINÇLI... KİBAS belirtileri beklenmez.

Tanı:

- 25-40 cc BOS alındıktan sonra tipik olarak saatler içinde hastanın **yürümesinin** düzelmesi

Tedavi:

- Şant

KAFA İÇİ BASINÇ ARTIŞ SENDROMU (KİBAS)

KİBAS etiyolojisi

- Beyin hacminin artması (ödem ve yer kaplayan lezyon)
- Beyin kan hacminin artması (HT, sinüs trombozu)
- BOS hacminin artması
- Psödotümör serebri
- Kraniosinosis

Ana Klinik Bulgular

- **Baş ağrısı:** En sık belirti
- **Kusma,**
- **Papil ödem** (Tedavi edilmezse sekonder **optik atrofi**)
- **Diplopi** (Özellikle **6. Kraniyal sinir** bulgusu)
- **Hipertansiyon, bradikardi, solunum düzensizliği (Cushing Triadı)**

Klasik üçlü

Klinik Bilimler 141. soru

Küçük Stajlar Speetus Notu 1. Fasikül Sayfa 018

Tedavi:

- **Tedavi hedefleri:**
 - Kafa içi basıncı **<20-25 mmHg** tutmak
 - Serebral perfüzyon basıncını **> 60 mmHg** tutmak
- Tansiyon **normal** tutulmalı,
- Hastanın başı biraz **yüksekte** tutulmalı
- (**Semi-Fowler** pozisyonu)
- **Normoventilasyon** sağlanmalıdır.
- **Mannitol** infüzyonu: **Akut tübüler nekroza** neden olabilir (Kan basıncında yaptığı yükseklik nedeniyle).
- **Steroidler** (deksametazon)
- **Sedasyon:** Barbitüratlar
- **Cerrahi tedaviler:**
 - Lezyonektomi
 - BOS drenajı
 - Dekompresif kraniyektomi

Serebral Ödem Tipleri

	Patofizyoloji	Etiyoloji	Tedavi
Vazojenik	• Kan beyin bariyeri yıkımı	• Tümör, apse	• Kortikosteroid
Sitotoksik	• Hücre zarı hasarı	• İskemi, toksinler	• Ca kanal blokerleri • NMDA antagonistleri • Barbitüratlar
Hidrostatik	• Artmış vasküler transmembran basıncı	• Normal perfüzyon basıncına dönüş (AVM operasyonu sonrası)	• Antihipertansif tedavi • Cerrahi
Hipoosmotik	• Hiponatremi	• Uyumsuz ADH sendromu • Serebral tuz kaybı	• Su kısıtlaması • Fludrokortizon
İnterstisyel			
Beyin şişmesi	• Artmış kan hacmi	• Arteriyel dilatasyon • Venöz konjesyon	• Hiperventilasyon • Diüretikler • BOS drenajı

Klinik Bilimler 141. soru

Küçük Stajlar Speetus Notu 1. Fasikül Sayfa 018

Bazen tek kelime hayat kurtarır. KİBAS tedavisinde hipoventilasyon değil normoventilasyon (yerine göre beyin kan akımını azaltmak için hiperventilasyon)

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) Hipoverilasyon
- C) Hipotermi (32-34 °C)
- D) Barbitürat infüzyonu
- E) Dekompresif kraniyektomi

Doğru Cevap: B

Respiratuvar Alkaloz

Genel bilgiler

- ✓ Temel problem **pCO₂ düzeyinde azalmasıdır**. Bunun sonucunda **pH yükselir**. pH'daki sert yükselişi engellemek için **böbrekler HCO₃'ı azaltır**.

Etiyoloji (hiperventilasyon yapan durumlar)

- ✓ Santral: Anksiyete (en sık sebep), psikoz, ağrı vb.
- ✓ İlaçlar
 - Salisilat intoksikasyonu (medüller kemoreseptörler direkt olarak aktive edilir).
 - Metilksantinler (teofilin ve aminofilin)
- ✓ Hipoksemiye sekonder takipne: Pulmoner emboli, pnömoni, yüksek rakım vb.
- ✓ Gebelik (progesterona bağlı)

Hipokapni potent bir **vazokonstriktördür** ve beyin kan akımını azaltır.

Klinik Bilimler 141. soru
Dahiliye Speetüs Notu 1. Fasikül
Sayfa 043

İdrar Analizi ve Bulguları

Hematüri

- ✓ Ayırıcı tanıda en yararlı tetkik, **idrar mikroskopisidir**:
 - **İzomorfik** (normal şekilli) eritrosit → Üriner sistem patolojileri
 - **Dismorfik** eritrosit ve eritrosit silindirleri → Glomerülonefrit
- ✓ Toplumda genel olarak hematürinin en sık nedeni **üriner enfeksiyonlardır**.
- ✓ Üriner kaynaklı olduğu düşünülen hematüride en önemli tetkik **bilgisayarlı tomografidir**.
- ✓ Hematüride bazı ipuçları
 - Renal kolik + hematüri: Böbrek taşı
 - Lomber kitle + hematüri: RCC
 - Ağrısız pıhtılı hematüri: Mesane kanseri
 - Aile öyküsü + hematüri: ODPKBH, Alport sendromu vb

Lökositüri (Piyüri)

- ✓ Toplumda genel olarak piyürinin en sık nedeni **üriner enfeksiyonlardır**.
- ✓ Steril piyüri:
 - İdrar kültürü **negatif** olan hastada **idrarda lökosit** olmasıdır.
 - Önemli nedenleri:
 - Tüberküloz enfeksiyonu, Klamidya enfeksiyonu
 - İnterstiyel nefrit, Renal transplant rejeksiyonu vb

İdrar silindirleri

- ✓ **Hiyalen silendir**: Normal idrar, Dehidratasyon
- ✓ **Granüler silendir**: Akut tübüler nekroz
- ✓ **Çamursu kahverengi silendir**: Akut tübüler nekroz
- ✓ **Lökosit silendiri**: Akut interstiyel nefrit, Piyelonefrit
- ✓ **Eritrosit silendiri**: Nefritik sendrom
- ✓ **Yağ silendiri**: Nefrotik sendrom

Proteinüri

- ✓ Normalde 24 saatlik idrarda total protein düzeyi **< 150 mg**, albümin düzeyi **< 30 mg** olmalıdır.
 - Sağlıklı kişilerde idrarla en fazla atılan protein **Tamm-Horsfall proteinidir**.
- ✓ İdrar dipstick testinin saptayabildiği proteinüri düzeyleri;
 - Total protein **> 500 mg/gün**
 - Albümin **> 300 mg/gün**
- ✓ **Mikroalbuminüri**: 30 - 300 mg/gün albüminüri
- ✓ **Makroalbuminüri**: > 300 mg/gün albüminüri
- ✓ **Nefrotik düzeyde proteinüri**: > 3.5 gram/gün proteinüri

Proteinüri saptanmasında altın standart yöntem **24 saatlik idrarda protein analizidir**. (Spot idrar protein/kreatinin ya da albümin/kreatinin oranı da kullanılabilir)

Ortostatik (postüral) proteinüri

- ✓ Genellikle **genç erişkinlerde** görülür
- ✓ Genellikle **< 1 gr/gün** proteinüri
- ✓ HT, kreatinin yüksekliği, hematüri vb **eşlik etmez**
- ✓ İyi prognozlu → Biyopsi yapmaya gerek yok
- ✓ Tanı için **12 saatlik (bölünmüş) idrar** toplanır
 - Sabahki ilk idrarda → Protein yok
 - Gün içindeki idrarda → Protein var

Fonksiyonel proteinüri

- ✓ Ateş, epilepsi, egzersiz vb durumlarda gelişir
- ✓ Etken ortadan kalkınca düzelir

Glomerüler proteinüri

- ✓ Glomerülonefritlerde izlenir
- ✓ En yüksek düzeye çıkabilen proteinüridir.

Tübüler proteinüri

- ✓ **Nedeni**: Proksimal tübül bozukluğu
- ✓ **Patogenez**: Filtre olabilen (düşük molekül ağırlıklı) proteinler geri emilemez
- ✓ **Proteinüri miktarı**: < 2 g/gün
- ✓ **İdrarda görülen proteinler**: Beta 2 mikroglobulin vb.

Taşma (overflow) proteinürisi

- ✓ Multipl myelom gibi plazma hücre diskrazilerinde üretilen immünglobülin hafif zincirleri glomerüllerden geçebilir, aşırı miktarda olduğu için tübüllerden geri emilemez (idrara taşar) → Bence-Jones proteinürisi
- ✓ Nefrotik sendrom gelişmeden **nefrotik düzeyde (> 3.5 gr/gün) proteinüri** görülebilir, **dipstick testi** bunu tespit edemez → Mutlaka 24 saatlik idrar toplanmalıdır.

İdrar dansitesi

- ✓ Normalde **1.003-1.035** arasındadır.
 - Düşük ise → Diabetes insipidus, primer polidipsi
 - Yüksek ise → İdrarda ozmotik madde (glukozüri, mannitol), ağır dehidratasyon

İzostenürik idrar

- ✓ Dehidratasyon veya çok su içmeye rağmen idrar dansitesinin sürekli **1.010-1.015** civarında sabit olmasıdır
- ✓ İdrarı konsantre etme yetersizliğini gösterir.
- ✓ **KBH ve renal parenkimal hastalıklarda** görülür.

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, hipoverilasyon değil.

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 aylıken 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 geliyor.

Bu çocuk için en olası tanı aşağıdakilerden hangisidir?

- A) Kızamıkçık
- B) Beşinci hastalık
- C) Kızamık
- D) Altıncı hastalık
- E) El-ayak-ağız hastalığı

Doğru Cevap:C

SpeeTUS Notu

SpeeTUS Notu

Prodromal dönem bulguları (CCC)

- ✓ **Coryza** (Göz akıntısı)
- ✓ **Cough** (Öksürük)
- ✓ **Conjunktivitis** (Konjonktivit)

Koplik lekesi

- ✓ **Bukkal mukozada molar diş hizasında** beyaz renkli lezyonlardır
- ✓ Döküntüden **1 gün önce** belirginleşirler
- ✓ Döküntü **başladığında** kaybolurlar



Döküntü paterni

- ✓ **Baş boyun** bölgesinden, kulak arkasından **başlar**
- ✓ Alt ekstremitelere yayılır
- ✓ Başlamasının **altıncı gününde deskuamasyon** bırakarak **kaybolur**

Ateş paterni

- ✓ Prodromal dönemde **başlar**

Klinik Bilimler 142. soru
Pediatri Speetus Notu 1. Fasikül
Sayfa 113

- ✓ Warthin-Finkeldey nücleler (Multinükleer dev nücleler)
- ✓ **Kızamık IgM pozitifliği** (Döküntüden **1-2 gün sonra**)

Komplikasyonlar

- ✓ **Solum**
 - **Otit**
 - **Pnömoni** (En sık bakteriyel etkenler: Pnömonok, Hib, S.aureus)
 - Bronşiyolit
 - Bronşiolitis obliterans
 - Krup
 - Sinüzit
 - Mastoidit
 - Trakeit
- ✓ **SSS**
 - **Ensefalit** (Döküntü çıkmasından sonraki 1 hafta içinde görülür)
 - **Subakut kızamık ensefaliti**: Enfeksiyondan 1-10 ay sonra ortaya çıkar, immün süpreselerde görülür.
 - **Kızamık inklüzyon cisimciği ensefaliti (MIBE: Measles Inclusion Body Encephalitis)**: Enfeksiyon ve aşından 1 yıl sonra ortaya çıkar, immün süpreselerde görülür, mortalite yüzde yüze yakındır.

- **Subakut Sklerozan Panensefalit (SSPE)** (Enfeksiyondan 7-10 yıl sonra (**yavaş virüs** enfeksiyonu) ortaya çıkar, okul başansında azalma, miyoklonik atımlar, EEG'de ensefalopati, **BOS'ta kızamık IgM pozitif**)

Diğer

- **Miyokardit**
- **Trombositopeni**
- Hemorajik kızamık
- Gastroenterit
- Apandisit
- Keratit
- Optik nörit
- **Tüberküloz reaktivasyonu**
- Prematür ve ölü doğum, konjenital anomaliler

✓ Kızamık komplikasyonlarında EN'ler:

- **En sık: Otit**
- **En ölümcül: SSPE**
- **Ölümün en sık nedeni: Pnömoni**

Tedavi

- ✓ Tüm hastalara: **A vitamini**
- ✓ **İmmün yetmezliklilere**: Ribavirin

Temas öncesi profilaksi

- ✓ **1 yaş ve 4 yaşta** canlı aşı (9 aylıktan ek doz)

Aşıları eksik çocukta temas sonrası profilaksi

- ✓ **İlk tercih: aşı (3 gün içinde)**
- ✓ **İkinci tercih: standart Ig (6 gün içinde)** (10 güne kadar etkili)

✓ Aşının tercih edilmeyeceği durumlar:

- 6 ay altı
- Hamileler
- Ev içi temaslılar
- İmmün yetmezlik

TİPİK VAKA

Ateş yüksekliği, öksürük, gözlerde akıntı ve kızarıklık
+ (1-2 gün sonra)
Koplik lekesi
+ (1 gün sonra)
Kulak arkasından başlayan makülopapüler döküntü
↓
KIZAMIK

ATİPİK KIZAMIK

Passif olarak antikor kazanmış bireylerde, örneğin bebekler (annelerinden) ve kan ürünü alıcıları, subklinik bir kızamık formu oluşabilir. **Döküntü belirsiz veya kısa süreli olabilir veya nadiren hiç olmayabilir.** Benzer şekilde, aşılanmış bazı bireyler, kızamığa maruz kaldıktan sonra **döküntü olabilir ancak başka belirti olmayabilir.** **Atipik kızamıkta bulaştırıcılık daha düşüktür.**

İLGİLİ NOTLAR

Burada soruda verilen kızamık olgusunun tipik döküntüsünü, konjunktiviti dahil tipik prodromal 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 geliyor.

Bu çocuk için en olası tanı aşağıdakilerden hangisidir?

- A) Kızamıkçık
- B) Beşinci hastalık
- C) Kızamık
- D) Altıncı hastalık
- E) El-ayak-ağız hastalığı

Doğru Cevap: C

İmmüoglobulin Uygulandıktan Sonra KKK ve Su Çiçeği 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
İmmüünsüpresif hastada kızamık profilaksisinde Ig	8 ay
Palivizumab (RSV monoklonal antikor)	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

Klinik Bilimler 142. soru
Pediatri Speetüs Notu 1. Fasikül
Sayfa 121

- Palivizumab
- Yıkanmış eritrosit

Hastalık Modifiye Edici İlaç Kullananlarda Aşılama

- Biyolojik tedavi başlamadan en az 2 hafta önce **inaktif aşılar**, en az 4 hafta önce de **canlı aşılar** yapılmış olmalıdır.
- **Ecilizumab ve ravilizumab tedavileri başlamadan 2 hafta önce meningokok aşıları tamamlanmış olmalıdır.** Tedavi süresince de rapel dozlar ve antibiyotik profilaksisi (Genellikle penisilin) önerilir.
- **Biyolojik tedavi sırasında** (Anti IL-1, Anti IL-6, Anti-TNF) inaktif aşılar devam edilir, **canlı aşılar yapılmaz.**
- Son 6 ayda rituksimab almış bir hastanın kontamine yarısı olursa Tetanoz Ig uygulanması önerilir.
- **İntrauterin biyolojik** ilaca maruz kalırsa inutero son aldığı dozdan itibaren **12 ay boyunca canlı aşılar yapılmaz.**
- Annenin emzirirken biyolojik tedavi alıyor olması çocuğa canlı aşıların yapılması için kontrendikasyon değildir. Ancak anne immüünsüpresif kabul edildiğinden bebeğe OPA aşısı yapılmamalıdır.

Hastalık modifiye edici ilaç	Canlı aşı yapılma zamanı
Adalimumab, certolizumab, golimumab, infliksimab (Anti-TNF ajanlar)	Tedavi bittikten en az 3 ay sonra
Ustekinumab (Anti IL-12/23 p40)	Tedavi bittikten en az 3 ay sonra
Leflunomid (T ve B lenfositlerde nükleotid sentez inhibitörü)	Tedavi bittikten en az 6 ay sonra
Ritüksimab (Anti-CD20)	Tedavi bittikten en az 6 ay sonra

Kemoterapi Alanlarda Aşılama

- Kemoterapi başlamadan **en az 2 hafta önce inaktif aşılar**, en az 4 hafta önce de **canlı aşılar** yapılmış olmalıdır.
- Kemoterapi sırasında aşılama yapılmaz. **İnaktif ve canlı aşılar kemoterapi bitiminden 3-6 ay sonra başlanabilir.**
- Daha önce aşılanmamış ve hastalığı geçirmemiş ALL hastalarında 1 yıllık remisyon sağlandıktan ve kemoterapi kesildikten en az 3 ay sonra Suçiçeği aşısı uygulanabilir.
- Hasta HBV seronegatif ve yüksek riskli bölgede yaşıyor ise 0, 14 ve 28 gün şeması ile indüksiyon tedavisinde iken HBV aşısı uygulanabilir.

Hematopoetik Kök Hücre Nakli Olanlarda Aşılama

- Nakilden **en az 2 hafta önce inaktif aşılar**, en az 4 hafta önce de **canlı aşılar** yapılmış olmalıdır.
- Bu hastalarda nakil öncesi aşılama durumlarına bakılmaksızın nakil sonrası için en baştan yeni bir aşılama şeması oluşturulur.
- **Nakilden en az 3-6 ay sonra inaktif aşılar**, en az 2 yıl sonra da **canlı aşılar başlanabilir.**
- **Nakil sonrası GVHD** (Graft versus Host Hastalığı) gelişmişse **KKK, Suçiçeği ve 23 valanlı polisakkarit pnömokok aşıları yapılmaz.** Bu aşılar hastalık geçtikten en az 2 ay (Tercihen 6 ay) geçtikten sonra hastanın immünitesi değerlendirildikten sonra yapılabilir.
- **KKK ve Suçiçeği aşıları için 2-1-8 kuralı gözetilir** (Yapılabilmesi için nakilden en az 2 yıl geçmiş olmalı, en az 1 yıldır yüksek doz immüünsüpresif tedavi alınmıyor olmalı, en az 8 aydır IVIG uygulanmamış olmalı).
- **Suçiçeği aşısı hasta 13 yaş altındaysa en az 3 ay arayla, 13 yaş veya üstündüyse en az 1 ay arayla 2 doz uygulanır.**

Solid Organ Nakli Olanlarda Aşılama

- Nakilden **en az 2 hafta önce inaktif aşılar**, en az 4 hafta önce de **canlı aşılar** yapılmış olmalıdır.
- Nakilden önce 6 aylıktan itibaren KKK, Suçiçeği ve Hepatit A aşıları yapılabilir.
- Nakil öncesi yeterli süre varsa **bir yaş ve üzerinde bir doz KKK/Suçiçeği aşısı uygulanan çocuklarda son dozdan 4 hafta sonra 2. doz KKK/Suçiçeği aşısı** (nakilden en az dört hafta önce) uygulanır.
- **Hepatit A aşısı en erken 6 aylıkken yapılabilir** olsa da bu doz dikkate alınmaz ve 1 yaşından sonra 6 ay ara ile 2 doz uygulanır.

Alerji hikayesi olan çocukların aşılması

- ✓ **Yumurta alerjisinde:**
 - **MMR aşısı:** yapılabilir
 - **Varisella aşısı:** yapılabilir
 - **İnfluenza:** yapılabilir
 - **Sarı humma:** Alerji uzmanı tarafından gerekli önlemler alınarak yapılabilir.
- ✓ **Jelatin alerjisinde:**
 - **MMR, Varisella, Nazal influenza bazı kuduz aşıları:** Alerji uzmanı tarafından gerekli önlemler alınarak yapılabilir.
- ✓ **Maya alerjisinde:**
 - **Hepatit B ve HPV aşıları:** Alerji uzmanı tarafından gerekli önlemler alınarak yapılabilir.

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 geliyor.

Bu çocuk için en olası tanı aşağıdakilerden hangisidir?

- A) Kızamıkçık
- B) Beşinci hastalık
- C) Kızamık
- D) Altıncı hastalık
- E) El-ayak-ağız hastalığı

Doğru Cevap: C

KIZAMIK VİRÜSÜ (RUBEOLA)

Bulaş: Damlacık çekirdeği yoluyla

Çok çekirdekli dev hücre (Wartin-Finkeldey hücresi) oluşumuna neden olur.

Prodrom dönemi:

- İnkübasyon periyodu 10-12 gün, prodrom dönemi 3-4 gündür.
- Öksürük, burun akıntısı (coryza), konjonktivit, fotofobi
- Mukozalarda ortası beyaz, çevresi eritemli döküntüler tuz tanesi görünümlü **Koplik lekeleri (patognomonik)** oluşur

Döküntü sitotoksik **T lenfosit yanıtı** ile ilişkilidir. Kulak arkasından başlar, vücuda ve yüze yayılır. Döküntü en son ayaklarda görülür.

Klinik Bilimler 142. soru
Mikrobiyoloji Speetüs Notu 1. Fasikül
Sayfa 074

görülebilir, orşit ve nefrit görülmesi beklenmez.

Ölü aşı ile aşılanmışlarda ağır seyirli, **atipik kızamık** oluşur.

SSPE (Subakut Sklerozan Panensefalit):

M-proteini defektli virüsle enfeksiyon olduğunda **virüs salınmaz.**

Virüs santral sinir sisteminde birikir ve uzun yıllar sonra bulgular ortaya çıkar. Önce okul başarısında azalma, daha sonra motor fonksiyon bozuklukları (ataksi, tremor gibi) ortaya çıkar. Tedavide izoprinozin verilebilir.

SSPE'yi önlemede en etkin yöntem aşıdır.

Tanı

Seroloji	- ELISA ile IgM pozitifliği - Ig G'de iki hafta arayla dört kat artış
Mikroskopi	- Multinükleer dev hücreler (Füzyon proteini ile) - Hem sitoplazmada hem nükleusta eozinofilik inklüzyon cisimleri

Tedavide **A vitamini** kullanılmaktadır.

Korunma:

- ✓ Kızamık geçirende **ömür boyu bağışıklık**
- ✓ **Canlı atenua aşı** 12. ayda ve 4-6 yaşta iki doz olarak yapılır.
- ✓ **Temas sonrası profilaksi** için **3 gün içinde aşı** ya da **6 gün içinde standart immünglobülin** verilir.

KABAKULAK VİRÜSÜ (MUMPS, EPİDEMİK PAROTİTİS)

Damlacık ve direkt temasla bulaşır.

En sık bulgu parotittir. Stenon kanalının ağza açıldığı bölgede kızarıklık olur. Pankreası etkileyerek juvenil DM veya pankreatit'e neden olabilir.

Döküntü görülmez!

En sık komplikasyon;

- Puberte öncesinde **aseptik menenjit**
- Puberte sonrasında ise **orşittir.**

Gebelikte geçirilirse, bebeklerde **endokardial fibroelastoz** görülebilir.

Tanı: **En çok seroloji** kullanılır.

Tedavi: Orşit olgularında **steroid** kullanılır.

Korunma: **Canlı aşı** mevcuttur. Pasif bağışıklığın yeri yoktur.

PARAİNFLUENZA VİRÜS

Tanı

Bulaş	Damlacık yoluyla
Klinik	- Krupun (laringotrakeobronşit) en sık etkenidir.
Komplikasyon	Otitis media (en sık)

Parainfluenza tip 1 ve 2 krup, tip 3 pnömoni ve Tip 4 soğuk algınlığından sorumludur.

Krup: **Subglottik daralma** (ön-arka boyun filminde kalem ucu/çan kulesi bulgusu), **havlama tarzında öksürük**, takipne, taşikardi ile karakterize.

İyileşmede **salgısal IgA'nın** önemi vardır. Viremi yapmaz.

Antiviral tedavisi ve aşısı **yoktur.**

RESPIRATUVAR SİNSİTYAL VİRÜS

Bebeklerde **bronşiyolit** ve **pnömoninin en sık** etkenidir.

Çocuk servislerinde **hastane salgınları** yapar.

Tanı: **Nazal/nazofaringeal** örnekten DFA, **ELISA** ile viral antijenler gösterilebilir.

Tedavi: Destek tedavisi uygulanır. Ribavirin verilebilir.

Profilaksi: Risk grubundaki çocuklara iki yaşına kadar füzyon proteinine karşı geliştirilmiş monoklonal antikor (**palivizumab**) uygulanır.

ORTOMİKSOVİRÜSLER

İNFLUENZA VİRÜS (GRİP)

Genomları 8 parçalıdır (influenza C 7 parçalı).

En sık A serotipi, bazen B hastalık oluştururken C hastalık oluşturmaz.

Hemaglütinin (H) ve **nöraminidaz (N)** bulundururken, **füzyon proteini (F proteini) bulundurmaz.**

Hemaglütinin ile **siyalik asit reseptörlerine** tutunur.

Nöraminidaz ile **hücreden salınır.**

Replikasyon çoğu RNA virüsünün aksine **nükleusta** gerçekleşir. Latent enfeksiyona neden olmaz.

Çekirdekte replike olan RNA virüsleri

- ✓ Retroviridae
- ✓ Ortomiksovirus
- ✓ Hepatit delta virüs
- ✓ Bornavirüs

Virüs **antijenik shift** ve **antijenik drift** adı verilen iki mekanizma ile **değişime** uğrar.

Antijenik Shift

(genetik reassortment, RNA rekombinasyonu):

Büyük değişiklikler olur (**SAFT**ı kayar)

Sadece **A** serotipinde görülür.

pAndemilerden sorumludur.

Örnek: H5N1 kuş gribi ve H1N1 domuz gribi

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

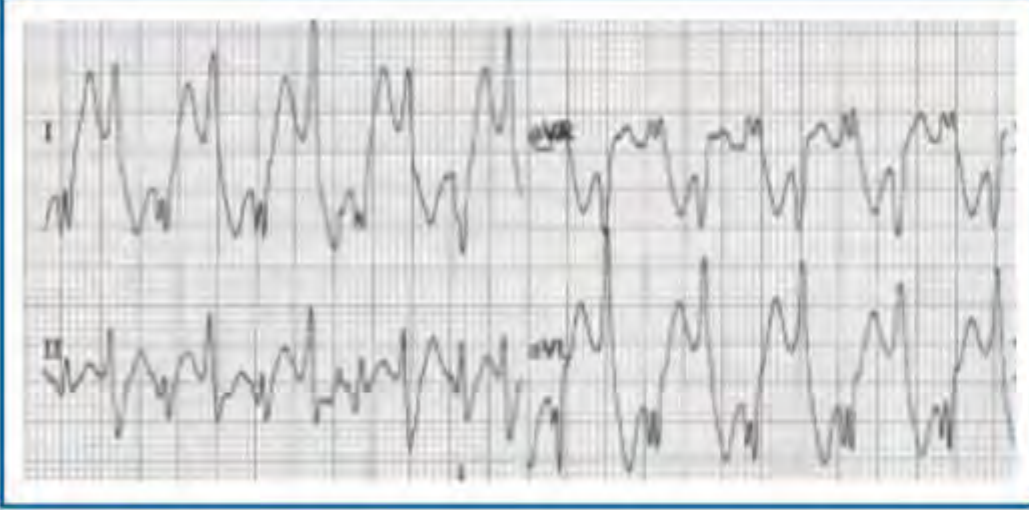
SpeeTUS Notu

SpeeTUS Notu

- ✓ **Beta bloker** (propranolol ve nadolol tercihen): **İLK TERCİH TEDAVİDİR.**
- ✓ İmplant edilebilir kardiyoverter – defibrilatör (**ICD**): Beta bloker tedaviye rağmen senkop ve aritmileri devam edenlerde en uygun tedavidir.
- ✓ **Sempatektomi**: ICD ve optimal medikal tedaviye rağmen sık ICD şoku alanlarda yapılabilir

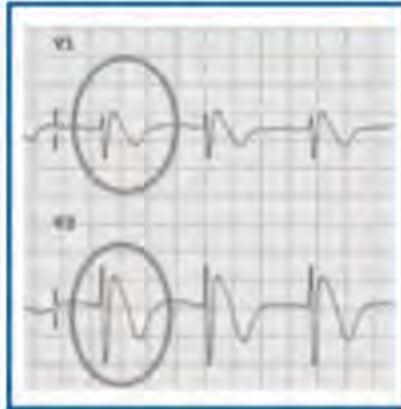
Katekolaminerjik polimorfik ventriküler taşikardi (CPVT)

- Yapısal olarak **kalbi normal** olan çocuklarda emosyonel ve/veya fiziksel **stres** gibi adrenerjik uyanlarla tetiklenir
- **Sporadik** veya **ailevi** olarak görülebilir ve **ANİ ÖLÜME** yol açar
- Kardiyak ryanodin reseptör (**RyR2**) ve calsequestrin 2 (**CASQ2**) genlerinde mutasyon vardır
- **Normal istirahat EKG'si ile iki yönlü "bidirectional" VT EKG'si** tipiktir
- **Tedavi**
 - ✓ **Egzersiz** mutlak şekilde **yasaklanmalı**, ani korku ve stresten uzak durmalı
 - ✓ **Medikal tedavi**: **Beta bloker**, **flekainid** ve Ca kanal bloker (**verapamil**)
 - ✓ **ICD**
 - ✓ **Sempatektomi**



Brugada sendromu

- **Senkop, VT, VF** ve **ANİ KARDİYAK ÖLÜM** kliniği ile karakterizedir
- **SCN5A** geninde mutasyon vardır (**Na kanalopatisi**)
- **Tanı tipik EKG bulgularıyla koyulur:**
 - ✓ **EKG'de sağ dal bloğu** (V1-V3'te T dalgası negatifliği)
 - ✓ V1-3 prekordiyal derivasyonlarda çadır tipinde 2 mm'den fazla **coved tip ST segment yükselmesi**
 - ✓ V1-V3 aralığında **J noktası elevasyonu**
- **Tedavi**
 - ✓ **ICD**
 - ✓ **Kinidin**



Kısa QT sendromu

- **Potasyum iyonlarını kodlayan genlerdeki** bozukluktur.
- **Senkop, VT, VF** ve **ANİ KARDİYAK ÖLÜM** kliniği ile karakterizedir.
- **Kısa QT Sendromu Tanı Kriterleri (Aşağıdaki 2'sinden biri):**
 - ✓ 12 kanal EKG 'de **QTc ≤ 0,33 sn**
 - ✓ Mutasyon pozitifliği, ailede hastalık öyküsü, 40 yaş altında ani ölüm, ventriküler fibrilasyon yaşamış aile bireyi varlığında **QTc < 0,36 sn**

- **Tedavi**
 - ✓ Asemptomatiklere **sotalol/kinidin**
 - ✓ **ICD**

Çocuklarda nabızsız arrest varlığında havayolu güvenliğinin sağlanması, CPR ve monitorizasyondan sonra:

- ✓ **Şoklanabilir ritim varlığında** (ventriküler taşikardi, ventriküler fibrilasyon) defibrilasyon yapılır
- ✓ **Şoklanamaz ritim varlığında** (nabızsız elektriksel aktivite, asistoli) ise CPR'a devam edilir.

ÇOCUKLARDA ICD ENDİKASYONLARI

- **Geri dönüşümlü bir neden saptanamayan kardiyak arrest** geçirmiş çocuklar
- **Kalıtsal kanalopatiler** (uzun QT, Kısa QT, Brugada, CPVT),
- **Primer kardiyomiyopatiler** (HKMP, dilate, restriktif, LVNC ve ARVD)
- **KKH'da medikal tedavi kombine**

PEDİATRİK GÖĞÜS HASTALIKLARI

Klinik Bilimler 144. soru
Pediatri Speetüs Notu 1. Fasikül
Sayfa 099

- Krikoid kırığının 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.

SOLUNUM YOLU KONJENİTAL ANOMALİLERİ

KOANAL ATREZİ

- **Burnun en sık konjenital anomalisidir.**
- **Eşlik eden sendromlar:**
 - ✓ **CHARGE sendromu (en sık)** (koloboma, kalp hastalığı (Fallot tetrolojisi vs.), koanal atrezi, büyüme-gelişme geriliği, SSS anomalisi, genital anomali, kulak anomalisi ya da sağırılık)
 - ✓ Treacher-Collins sendromu
 - ✓ Pfeiffer sendromu
 - ✓ Kallmann sendromu
 - ✓ VATER asosiyasyonu
- 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.**
- **Tanı**
 - ✓ **İlk basamak:** NG sonda veya kataterin burna sokularak itilemediğinin gösterilmesi
 - ✓ **Anatomiye en iyi gösteren:** BT

İLGİLİ NOTLAR

Bu soru için notumuzdan 3 farklı sayfada 3 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.

Hipersensitivite 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 en az olasıdır?

- A) Epiglottit
- B) Vokal kord disfonksiyonu
- C) Subglottik stenoz
- D) Hipersensitivite pnömonisi
- E) Laringomalazi

Doğru Cevap:D

Tedavi

- ✓ İlk basamak: Airway takılması
- ✓ Kesin tedavi: Cerrahi



NAZAL POLİPOZİS

- Genellikle **etmoidal** sinüsten köken olan **iyi huylu**, pedinküllü tümörlerdir.
- **Nedenler:**
 - ✓ Kistik fibrozis (**en sık neden**)
 - ✓ Kronik sinüzit
 - ✓ Alerjik rinit ve astım
 - ✓ Sampter triadı
 - ✓ Kartagener sendromu

Klinik Bilimler 144. soru
Pediatri Speetus Notu 1. Fasikül
Sayfa 100

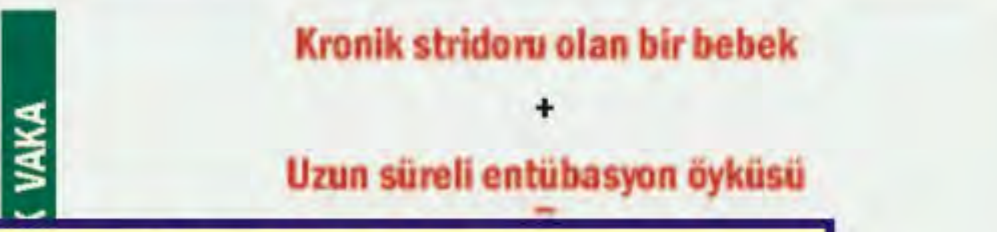
LARİNGOMALAZİ

- Stridor saptanan çocuklardaki **en sık** saptanan konjenital laringeal anomali.
- Semptomlar genellikle **doğumdan hemen sonra ortaya çıkar, 18-24 ay civarında düzelir.**
- Stridor **beslenme sırasında eforla ve supin pozisyonda**

Klinik Bilimler 144. soru
Pediatri Speetus Notu 1. Fasikül
Sayfa 100

SUBGLOTTİK STENÖZ

- Stridorun **en sık** ikinci nedenidir.
- **Konjenital** olabileceği gibi uzun süren **larinks entübasyonu sonucu** da olabilir



Klinik Bilimler 144. soru
Pediatri Speetus Notu 1. Fasikül
Sayfa 100

VOKAL KORD PARALİZİSİ

- Stridora neden olan **en sık 3.** Konjenital laringeal anomali.
- **Bilateral** kord paralizisinin nedeni **santral** patolojiler iken **tek taraflı** paralizisinin nedeni ise periferik travmadır (cerrahi).
- **Zayıf ve kısık sesle ağlama, aspirasyon, aşırı eforla dispne** görülür.

LARİNGEAL PAPİLOMATOZİS

- **Solunum sisteminin** çocuklarda **en sık** görülen neoplazisidir
- HPV 6, HPV 11 **en sık** etkenlerdir.
- **Genital siğili olan annelerden, normal spontan vajinal doğumla** bebeklere bulaşır.
- **Stridor ve ses kısıklığına** neden olur.
- **Tedavide** lazer ile papillomlar temizlenir.

POSTERİÖR LARİNGEAL YARIK (CLEFT)

- Larinks, trakea ve **özefagus** ile **bağlantılıdır.**
- **Devamlı öksürük ve tekrarlayan aspirasyon pnömonileri** görülür
- **Tedavi cerrahi**dir ancak öncesinde **NG sonda** takılır

TRAKEOMALAZİ VE BRONKOMALAZİ

- **Trakeomalazi** doğumdan itibaren kronik **stridora bronkomalazi** ise persistan **wheezing'e** neden olur.
- Her ikisi de genelde **18-24 aylıkken kendiliğinden iyileşir.**
- Her ikisi de konjenital olabileceği gibi sekonder de olabilir.
- **Sekonder trakeomalazinin en sık nedeni aberran innominate arter anomalisidir.**

FLASH
BACK

DİKKAT!!!

BRONKOMALAZİDE BETA 2 AGONİST İNHALASYONU

WHEEZING'İ AĞIRLAŞTIRIR!

VASKÜLER RİNGLER

- **Aortik ark kompleksinin anormal gelişiminden** kaynaklanan ve **trakea, özefagus** veya her ikisine de **kompresyon** yapan vasküler anomalilerdir.
- İstisnaları olmakla birlikte **tipik buğuları solunum sıkıntısı ve yutma güçlüğü** birlikteliğidir.

Vasküler halkalar

Komplet vasküler halkalar

Çift aortik ark	✓ En sık görülen vasküler halka
Sağ aortik ark ile sol ligamentum arteriyosum	

İnkomplet vasküler halkalar

Innominate arter anomalisi	✓ Sekonder trakeomalazinin en sık sebebidir ✓ Yutma güçlüğü beklenmez ✓ Baryumlu özefagus grafisi normaldir
Pulmoner arter sliding'i	✓ Sağ akciğerde amfizem veya atelektazi siktir
Aberran sağ subklavian arter	✓ İnkompletler arasında en sık görülen vasküler halka ✓ Solunum sıkıntısı beklenmez

Burada speetus notumuzun ikinci parça referansını görüyoruz.

Şıklardan laringomalazi, subglottik stenoz ve vokal kord paralizisinde stridor olduğunu açıkça yazmışız.

Yani 3 şıkkı ele ettik.

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

Komplikasyonlar

- Periorbital ve orbital sellülit (**En sık komplikasyon**) (**En sık etmoid sinüzit** sonrası görülür)
- Subdural ve epidural empiyem (frontal sinüzit)
- Beyin Absesi (ethmoid ve frontal sinüzit)
- Parameningial menenjit (ethmoid ve sfenoid sinüzit)
- Kavernöz sinüs trombozu
- Osteomyelit (frontal sinüzit)
- Frontal osteit (Pott'un kabarık (puffy) tümörü) (Aşağıdaki resim)



Tedavi

- Tedavi süresi net değildir ve en az 10 gün veya semptomların düzelmesinin ardından 7 gün boyunca önerilir.
- Frontal sinüzit hızla ciddi intrakraniyal komplikasyonlara ilerleyebilir ve belirgin klinik iyileşme sağlanana kadar parenteral ampicilin-sulbaktam, seftriakson veya levofloksasin başlanmasını gerektirebilir. Tedavi daha sonra oral antibiyotik tedavisi ile tamamlanır.

Endikasyon	Tedavi
Hafif ila orta hastalık için başlangıç ampirik tedavi	Amoksisilin-klavulanat (45 mg/kg/gün, PO) (Alternatif: Amoksisilin 90 mg/kg, PO)
Belirtilerin akut kötüleşmesi ("çift hasta olma") veya şiddetli hastalık için başlangıç tedavisi	Amoksisilin-klavulanat (90 mg amoksisilin/kg/gün PO)
B-Laktam alerjisi	Levofloksasin (10-20 mg/kg/gün PO)
• Tip I aşın duyarlılık	
• Non-Tip I aşın duyarlılık	Sefpoksime (10 mg/kg/gün PO) Sefdinir (14 mg/kg/g, PO)
• Hastaneye yatış gerektiren ciddi enfeksiyon	Ampicilin/sulbaktam (200-400 mg ampicilin/kg/gün IV) Seftriakson (50 mg/kg/gün IV) Levofloksasin (10-20 mg/kg/gün IV)

KRUP SENDROMLARI

Viral krup

- **En sık 3 ay-5 yaş** arasında görülür.
- **En sık etken parainfluenza tip 1**'dir.
- ÜSYE prodromal dönemi ile başlar, **havlama şeklinde öksürük** ve stridor ile kendini belli eder.
- Ateş olabilir genelde subfebrildir, **TOKSİK GÖRÜNÜM YOKTUR!!!**
- Anteroposterior boyun grafisinde **Çan kulesi** (steeples) bulgusu veya **kalem ucu** görünümü vardır.
- **Tedavi**
 - ✓ Deksametazon (**İlk ilaç**)
 - ✓ Rasemik epinefrin (**Dirençli veya ağır olgularda**)
 - ✓ Oksijen
 - ✓ Parenteral steroid
 - ✓ Soğuk buhar
 - ✓ Heliox

Epiglottit (bakteriyel krup)

- **En sık 2-6 yaş** arasında görülür.
- **En sık etkeni H. influenzae tip B**'dir.
- **PRODROMAL DÖNEM YOKTUR!!!**
- Hasta **toksik görünür**.
- Ani ateş yükselmesi, disfaji, boğaz ağrısı, inspiratuvar retraksiyonlar, **siyanoz, stridor** görülür.

Klinik Bilimler 144. soru

Pediatric Speetus Notu 1. Fasikül
Sayfa 107

- **Tanı** direkt muayene ve laringoskopi ile şiş ve ödemli epiglotun görülmesi ile konur.
- **Tedavi**
 - ✓ Nazotrakeal entübasyon (İlk basamak, **tüm hastalar entübe** edilerek oksijen verilmelidir)
 - ✓ IV seftriakson, seftotaksim, vankomisin veya meropenem
- Epiglottit için indeks vaka dışında evde aşağıdaki bireylerden herhangi birinin varlığında **tüm ev halkına rifampisin** ile profilaksi verilmelidir;
 - ✓ 4 yaş altı, aşıları eksik çocuk
 - ✓ 1 yaş altı bebek

Spazmodik krup

- **En sık 3 ay-3 yaş** arasında görülür.
- Geceleri aniden olur.
- **ATEŞ YOKTUR!!!**
- Dispne, öksürük ve inspiratuvar stridor görülür.
- Alerji, psikolojik faktörler, viral enfeksiyonlar ve gastroözefageal reflü etiyolojide rol alabilir.
- **Tedavi viral krup gibidir.**

Bakteriyel trakeit

- Kızamık, influenza veya diğer viral üst solunum yolu enfeksiyonu sonrasında, trakeanın **bakteriyel süperenfeksiyonu** sonunda gelişir.
- **En sık etken S. aureus**'tur.
- Yüksek ateş, stridor, **metalik öksürük** görülür.
- Hasta **toksik görünümde** ve **dispneiktir**
- **Tedavi**
 - ✓ Antibiyotik (Vankomisin, klindamisin, seftriakson, seftotaksim)
 - ✓ Destek tedavisi

ALT SOLUNUM YOLU ENFEKSİYONLARI

AKUT BRONŞİYOLİT

- **En sık 6 ay-2 yaş** arasında görülür.
- **En sık etkeni RSV tip B**'dir. Diğer solunum yolu virüsleri de siklidir.
- Alt solunum yolu obstrüksiyonuna bağlı **wheezing** ve **solunum sıkıntısı** görülür.
- Etken hemen hemen her zaman virüsler olduğu için prodromal ÜSYE bulguları siklidir.

şimdi de speetus notumuzun 3. 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 en az olasıdır?

- A) Epiglottit
- B) Vokal kord disfonksiyonu
- C) Subglottik stenoz
- D) Hipersensitivite pnömonisi
- E) Laringomalazi

Doğru Cevap:D

AAA Tedavisi

Endikasyonlar:

- ✓ Semptomatik AAA
- ✓ Komplikasyon oluşturmuş AAA
- ✓ Rüptüre AAA
- ✓ Rüptür riski yüksek anevrizma: >5.5-6 cm çap

Endovasküler Anevrizma Onarımı (EVAR)

Endovasküler anevrizma onarımı avantajları

- Anestezi süresi **kısa**
- İşlem süresi kısa
- Aorta klemp yok
- Daha az organ hasarı
- Kan kaybı daha az
- Kısa yatış süresi

Endovasküler anevrizma onarımı dezavantajları

- Pahalı
- Yeni tür komplikasyonlar:
 - Endoleak
 - Rüptür
 - Greft trombozu
 - Yer değiştirme / migrasyon
 - Gevşeme
 - Enfeksiyon
 - Renal arter oklüzyonu
 - Pelvik iskemi

Açık Cerrahi Tedavi

- ✓ Hasta aort segmentinin yapay bir greftle değiştirilmesi
- ✓ Aort mümkün olduğu kadar kısa süreli klempenmelidir
- ✓ Klempler kaldırıldıktan sonra asidoz ve hiperkalemi ortaya çıkabilir

Postoperatif Komplikasyonlar

Kolon İskemisi:

- ✓ İnferiyör mezenterik arterin bağlanması sonucu oluşur.
- ✓ Postoperatif dönemde **kanlı ishal** tablosu

Spinal Kord İskemisi

- ✓ **Adamkiewicz** arteri omuriliği besler.
- ✓ Adamkiewicz arterinde kan akımı azaldığı zaman omurilikte iskemi meydana gelir
- ✓ Omurilik iskemisi **klasik anterior spinal arter** sendromuna yol açar

Seksüel Disfonksiyon

- ✓ Pelvik kan akımının bozulması sonucu **impotans**

Abdominal Aort Anevrizması Rüptürü

Klasik Triadı:

- ✓ **Akut** başlangıçlı abdominal/sırt ağrısı
- ✓ **Hipotansiyon**
- ✓ **Pulsatil** abdominal kitle

Tanıda radyografi, ultrason ve BT kullanılır

- ✓ **Ani** başlamış **karın** ağrısı ve **pulsatil** kitlesi bulunan hastalar başka bir tanısal teste gerek olmadan cerrahi girişime gönderilmelidir.

Torasik (TAA) ve Torako-Abdominal Aort Anevrizmaları (TAAA)

- ✓ En sık **asendan aort** tutulur
- ✓ %80 sebebi **medial dejenerasyon**
- ✓ Hipertansiyon, sigara ateroskleroz risk faktörleri

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. (En sık)

Tip III (<%25): 6. İnterkostal aralık hizasından başlayıp iliak bifurkasyona kadar devam eden anevrizmalar.

Tip IV (<%25): supracölyak aortada yaklaşık 12. torakal vertebra hizasında hiatustan başlayıp iliak bifurkasyona kadar devam eden anevrizmalar.

Klinik Bilimler 144. soru

Küçük Stajlar Speetus Notu 1. Fasikül Sayfa 117

- ✓ Reküren larengeal sinir basısına bağlı **ses kısıklığı**
- ✓ Bronş ve trakeaya olan bası sonucunda trakeal deviasyon, stridor, **hırıltılı solunum** ve öksürük
- ✓ Özefagus aort bası ile **distaji** ve **hematemez**

Tedavi:

- ✓ Semptomatik hastalarda (rüptür, diseksiyon),
- ✓ Çap > **5cm**,
- ✓ Büyüme hızı >1cm/yıl
- ✓ Psödoanevrizma

Dipnot: Desenden torasik aort anevrizmasının onarımı, omurilik iskemisine bağlı parapleji riskini beraberinde getirir. Omuriliği korumaya yönelik çeşitli yöntemler bildirilmiş olsa da, hiçbir tam olarak başarılı olmamıştır ve anterior omurilik iskemisi sendromu bu ameliyatın değişmez bir tehlikesidir.

Aort Diseksiyonu

- ✓ Aort duvarının **intimal** katmanındaki bir defekte bağlı **adventisya** ve **media** katmanları arasında oluşan **yalancı** bir kanaldan kan akımı olmasıdır.
- ✓ **Majör risk faktörü:** Hipertansiyon
- ✓ En sık histolojik predispozan değişim: **kistik medial dejenerasyon**
- ✓ Aort bu yalancı kanaldan dolayı gerçek lümen ve yalancı lümen olarak ikiye ayrılır.

DeBakey ve Stanford Sınıflaması

DeBakey Sınıflaması

- ✓ Tip I (hem çıkan aort hem torakoabdominal aort etkilenir)
- ✓ Tip II (sadece çıkan aort)
- ✓ Tip IIIa (sadece inen aort)
- ✓ Tip IIIb (hem inen hem abdominal aort)

Stanford Sınıflaması

- ✓ Tip A (çıkan aortun tutulduğu durum) (**Daha sık**)
- ✓ Tip B (çıkan aortun tutulmadığı durumlar)

Notlarımızdaki verileri analiz edelim.

Stridor olması için bası altında kalması gereken yer neresi ?? Notumuzda açıkça ifade edildiği gibi büyük hava yollarında bir darlık olmalı. Cevap ne hipersensitivite 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 en az olasıdır?

- A) Epiglottit
- B) Vokal kord disfonksiyonu
- C) Subglottik stenoz
- D) Hipersensitivite pnömonisi
- E) Laringomalazi

Doğru Cevap:D

NAZOFARENKS TÜMÖRLERİ

Nazofarenks Kanseri

- En sık görüldüğü yer **Rosenmüller fossa**
 - **EBV** ile kesin ilişkisi vardır.
 - Tümörün etrafındaki lenfoid hücrelerden dolayı **lenfoepitelyoma** olarak da adlandırılır.
 - Nonkeratinize karsinom (differansiye veya andifferansiye) (en sık)
- ✓ **Ağrısız boyun kitlesi** (posterior servikal üçgende)
- ✓ Nazal bulgular (epistaksis, tıkanıklık, akıntı, nefes problemi)
- ✓ Kulak şikayetleri (**efüzyonlu otit**, tinnitus vb.)
- ✓ Kraniyal sinir bulguları (3-4-5-6 CN)

Tanı:

- Nazofaringeal endoskopi yapılmalıdır. Biyopsi

Tedavi:

- Başlangıç tedavisi **RT-KT**. Cerrahi tedavisi **yoktur**.

NAZOFARENGEAL ANJİOFİBROM

Oksipital, sfenoid kemiklerin periostiumundan gelişen tümör

TIPIK VAKA

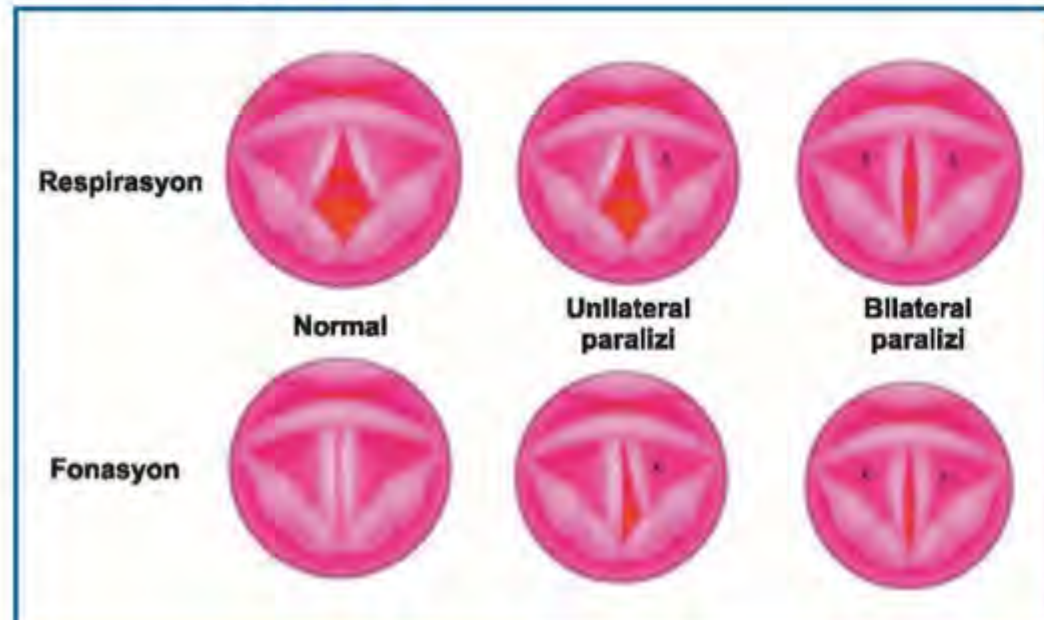
- ✓ 8-15 yaş **erkek**
- ✓ Tekrarlayan burun kanaması

- ✓ Puberte sonrası spontan gerileme
- ✓ Tedavide ilk sırada **cerrahi**
- ✓ **Kadın ve ileri yaşta** gelişmez
- ✓ Boyna metastaz yapmaz

LARENKS HASTALIKLARI VE TRAKEOTOMİ

Vokal Kord Paralizisi

- ✓ En sık neden tiroid cerrahisi sırasında rekürren sinir zedelenmesi
- ✓ Tek taraflı paralizilerde, **ses kısıklığı**
- ✓ İki taraflı paralizilerde, **solunum sıkıntısı**
- ✓ Daha çok **solda**



- ✓ Tek taraflı paralizilerde sesin kalitesini artırmak için vokal kord **medializasyonu**
- ✓ Bilateral vokal kord paralizilerinde solunum sıkıntısını düzeltmek için "vokal kord **lateralizasyonu**" yapılır.

Reinke Ödemi

- ✓ Vokal ligaman ile vokal kasın arasındaki potansiyel boşluk **Reinke boşluğu**
- ✓ Tipik olarak **sigara** içen hastalarda bu boşlukta oluşan ödem sonucu **sesin kalınlaşması**

Larinks Tümörleri

- ✓ % 95 epidermoid karsinom

Supraglottik Kanseler

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

Glottik Kanseler

- ✓ Esas semptom **ses kısıklığı**

Klinik Bilimler 144. soru

Küçük Stajlar Speetus Notu 1. Fasikül Sayfa 071

Subglottik Kanseler

- ✓ Esas semptom **stridor** ve **dispne**
- ✓ Krikotiroid membran önündeki Delphian lenf dağılımına metastaz yapar.
- ✓ **En kötü** prognozudur.

Tedavi:

Cerrahi, RT, KT

Trakeotomi

- ✓ Trakeotomi **2 ve 3.** kıkırdak arasından yapılır.

Trakeotomi Komplikasyonları:

Operatif:

- Kanama, pnömotoraks, mediastinal amfizem, özofagus lacerasyonu, asfiksi

Postoperatif:

- Subkutan amfizem, atelektazi, pnömoni, trakeal granülom, trakeal stenoz, kanama, yara enfeksiyonu.

Koniyotomi

- ✓ **Krikotiroid membrandan** sağlanan hava yolu
- ✓ Entübe edilemeyen hastalarda **en acil hava yolu**
- ✓ Larinkse zarar verdiği için pek tercih edilmez.

TÜKÜRÜK BEZİ HASTALIKLARI

Tükürük Bezleri

Majör Tükürük Bezleri

- ✓ Parotis-Submandibüler gland-Sublingual gland

Minör Tükürük Bezleri

- ✓ Parotis submandibüler bezden farklı olarak **lenfoid** doku içerir.
- ✓ Günlük 1500 cc tükürük salgısının çoğunu **submandibüler** bez yapar.
- ✓ Parotis; **saf seröz** salgı yapar.

Sialolithiazis

- ✓ En sık **submandibüler** bezde

TIPIK VAKA

- ✓ Yemek **sırasında** submandibüler bölgede şişlik
- ✓ Yemekten **sonra** şişliğin düzelmesi

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

SİNÜS TÜMÖRLERİ

- En sık sinüs tm. osteomdur; benigndir ve en sık frontal sinüse yerleşir. Gardner sendromunda multipl osteomlar.
- En sık malign sinonazal tm. skuamoz hücre tipindedir ve en sık maksiller sinüse lokalizedir. İkinci sıklıkta ise adenokanserler görülmektedir. İleri yaşta unilateral, kanlı ve pis kokulu burun akıntısı ile karakterizedir.
- *** Küçük çocukta tek taraflı akıntı yabancı cismi düşündürmelidir
- **Inverted papillom:** Borderline seyirli ve tümör içerisinde SCC odakları gelişebilen bir patolojidir.
- **Kontrol altına alınamayan posterior epistaksis tedavisinde öncelikle bağlanacak arter:**
 - İnternal maksiller arter veya onun dalı olan sfenopalatin arter
 - **Kiesselbach pleksusu;** Little alanı (septum nasi'nin ön-alt parçası) üzerinde bulunan bu pleksus, epistaksisin en yaygın (%90) yeridir. Pleksusu, a. facialis'in dalları ile a. sphenopalatina'nın dalları yapar. A. ethmoidalis anterior ve a. palatina descendens (a. palatina major) de katılır. A. ethmoidalis posterior katılmaz. Adölesan dönemdeki kanamalardan sorumludur.
 - **Woodruff pleksusu;** septum nasi'nin arka-alt bölümünde bulunur. Yaşlılıktaki hipertansiyon sonucu oluşan burun kanamalarından (%10) sorumludur. A. sphenopalatina'nın dalları ve faringeal dallar yapar.

Apikal kök abseleri (çürük ilişkili pulpa enf.) sıklıkla **MAKSİLLER** sinüse drene olarak sinüzite neden olurlar.

BAŞ ve BOYUN HASTALIKLARI

KONJENİTAL BOYUN KİTLELERİ VE KİSTLERİ

Boyun Kitleleri	
Lateral Boyun Kitleleri	Orta Hat Boyun Kitleleri
Brankial anomali ✓ En sık görüleni 2. brankial kist ✓ SKM kası derininde kist Laringose ✓ Larinks içi basıncın artmasından dolayı olur Timik kist ✓ İnfantın psödötümörü ✓ İnfantın SKM tümörü veya fibromatosis coli	Tiroglossal duktus kisti ✓ En sık konjenital boyun kitlesidir ✓ Yutkunmakta hareket eden orta hatta kistik kitle. Boyun USG ✓ Tedavisinde kist çıkarılırken hyoid kemik de çıkarılmalıdır (Sistrunk operasyonu). Dermoid kist ✓ Plunging Ranula ✓ Boyun teratomları Orta hat ve Lateral Yerleşimli Kitleler ✓ Lemfanjiyom (kistik higroma) ✓ Hemanjiyom

LARENKS HASTALIKLARI

Larenjit

- Başlıca semptom, değişen sestir (örneğin, **ses kısıklığı**).
- Genellikle viral ÜSVE veya ses zorlanması nedeniyle oluşur
- Kronik larenjitin yaygın nedenleri arasında gastroözofageal veya laringofaringeal reflü, sigara içme ve geniz akıntısı bulunur.

KRUP SENDROMLARI

Klinik Bilimler 144. soru
Küçük Stajlar Speetus Notu 1. Fasikül
Sayfa 069

Viral krup

- En sık 6 ay-3 yaş arasında, ortalama 18 ayda görülür.
- Çocukluk çağında en sık etken **parainfluenza tip 1'dir**.
- ÜSVE prodromal dönemi ile başlar, havlama şeklinde öksürük ve stridor ile kendini belli eder.
- Ateş olabilir. **Toksik görünüm yoktur.**
- Anteroposterior boyun ve göğsü içine alan grafide, **Çan kulesi (steeple) bulgusu** gibi subglottik daralma görülebilir
- Tedavide ilk uygulanacak ilaç deksametazon'dur.
- Soğuk buhar (acil servis tedavisinde etkili değildir), rasemik epinefrin, nemli oksijen, kortikosteroid verilebilir.
- Orta ve ağır krup'ta deksametazona yanıt alınamayan hastalarda, istirahat stridoru olanlarda, entübasyona gidişte, solunum sıkıntısı ve hipoksi varlığında, rasemik epinefrin verilmelidir

Epiglottit (bakteriyel krup)

- Epiglottun akut olarak şişmesi, giderek artan solunum güçlüğü ve aniden hayatı tehdit edecek hava yolu tıkanmasına yol açabilen bir tablodur. **Bir pediatrik**

Klinik Bilimler 144. soru
Küçük Stajlar Speetus Notu 1. Fasikül
Sayfa 069

- 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 kıvrımda seviyesinde olduğu için seste boğuklaşma vardır ama ses kısıklığı olmaz. **Epiglottitte 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 görünümde değildir. Dil basacağı ile farenks direkt muayene edilmemelidir (refleks laringospazm ile ani tam obstrüksiyon ve kardiyo-respiratuvar arrest gelişebilir).

Tedavi

- İlk basamak, hava yolu stabilizasyonu (nazotrakeal entübasyon) ve oksijen vermektir.
- Tüm hastalar entübe edilmelidir.
- IV seftriakson, sefotaksim veya meropenem başlanır.

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

Bakteriyel trakeit

- Kızamık, influenza veya diğer viral üst solunum yolu enfeksiyonu sonrasında, trakeanın bakteriyel süperenfeksiyonu sonunda gelişir. Çoğunlukla viral krupun komplikasyonu olarak görülür.
- En sık etken **S. aureus**'tur.
- **Yüksek ateş, stridor, metalik öksürük**, genel durum bozulmasıyla karakterizedir. Hasta toksik görünümde ve dispneiktir, **herhangi bir pozisyonla rahatlamaz**.
- Krupta uygulanan tedaviden yarar sağlanmaz, trakeadan koyu materyelin aspirasyonu ile geçici rahatlatma sağlar.

Laringosel

- ✓ **Valsalva** ile belirgenleşen kitle
- ✓ Sıklıkla intralarengeal basıncın arttığı **üflelemeli çalgılar** kullananlarda olur.

Laringomalazi

- ✓ Larinksin en sık görülen **konjenital** anomalisidir.
- ✓ Stridorun beslenme sırasında, eforla ya da supin pozisyonla artması, basın ekstansiyona gelmesi veya

Klinik Bilimler 144. soru
Küçük Stajlar Speetus Notu 1. Fasikül
Sayfa 070

- ✓ İnfantlarda respiratuvar distresin en sık laringeal sebebidir.
- ✓ İnfantlarda **inspiratuvar stridorun** en sık sebebidir.

PIERRE-ROBIN SENDROMU

- ✓ **Yarık damak, mikrognat** ve **glossopitozis** triadı
- ✓ Yarık damaklı hastalarda, velofaringeal yetersizlik ve **hipernazalite**

FLASH
BACK

Nazofarenks ve burundaki tıkalıcı hastalıklar **HİPONAZAL** ses tonuna yolaçarlar. Ancak yarık damak gibi yumuşak damağın tam kapanamadığı durumlarda konuşurken burundan hava kaçabilir. Buna **HİPERNAZAL** konuşma bozukluğu denilir.

Larinksin tek kıkırdakları

- ✓ Tiroid
- ✓ Krikoid
- ✓ Epiglot

Larinksin çift kıkırdakları

- ✓ Aritenoid
- ✓ Kornikulat
- ✓ Kuneiform

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
- ✓ Glomerülofrit
- ✓ Sık febril konvülsiyon
- ✓ Tonsili asıl besleyen arter tonsiller arter. Fasyal arterin dalı.

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
- ✓ **Kor pulmonale** (pulmoner arter basıncı artışı)
- ✓ Uyku apne sendromu
- ✓ Kronik seröz otitis media
- ✓ Damak, diş ve yüz şekil bozukluğu (adenoid yüz)

PERİTONSİLLER, RETROFARİNGEAL VE PARAFARİNGEAL ABSELER

Peritonsiller Abse

- ✓ En sık etkenler beta hemolitik streptokok, pnömokok ve anaeroblar
- ✓ **Trismus** ve ses değişikliği (hot potato voice) olur.
- ✓ Tekrarlama riski olduğundan tonsillektomi yapılmalı.

Retrofaringeal Abse

- ✓ **Mediasten ve retroperitoneal** bölgeye yayılım olur.
- ✓ **Trismus** görülmez.
- ✓ Trendelenburg pozisyonunda drenaj

Parafaringeal Abse

- ✓ En sık tonsillit sonrasında oluşur.
- ✓ **Trismus** vardır.

Ludwig Anjini

- ✓ En sık etkenler **anaeroblar** ve alfa hemolitik streptokoklar
- ✓ Muayenede yaygın **selülit** ve dilin yukarı doğru itilmiş olduğu görülür.
- ✓ **Abseleşmez**, sellülitir.

Trotters sendromu

- ✓ **Beşinci sinirin** mandibular dalında ağrı, ipsilateral sağırılık ve trismus ile karakterizedir.

Eagles sendromu:

- ✓ Stiloid sürecin uzaması ve kalsifikasyonu sonucu faringeal ağrı, disfaji, trismus ve baş ağrısı ile karakterizedir.

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

NAZOFARENKS TÜMÖRLERİ

Nazofarenks Kanseri

- En sık görüldüğü yer **Rosenmüller fossa**
- **EBV** ile kesin ilişkisi vardır.
- Tümörün etrafındaki lenfoid hücrelerden dolayı **lenfoepitelyoma** olarak da adlandırılır.
- Nonkeratinize karsinom (differansiye veya andifferansiye) (en sık)

TIPIK VAKA

- ✓ **Ağrısız boyun kitlesi** (posterior servikal üçgende)
- ✓ Nazal bulgular (epistaksis, tıkanıklık, akıntı, nefes problemi)
- ✓ Kulak şikayetleri (**efüzyonlu otit**, tinnitus vb.)
- ✓ Kraniyal sinir bulguları (3-4-5-6 CN)

Tanı:

- Nazofaringeal endoskopi yapılmalıdır. Biyopsi

Tedavi:

- Başlangıç tedavisi **RT-KT**. Cerrahi tedavisi **yoktur**.

NAZOFARENGEAL ANJİOFİBROM

Oksipital, sfenoid kemiklerin periostiumundan gelişen tümör

TIPIK VAKA

- ✓ 8-15 yaş **erkek**
- ✓ Tekrarlayan burun kanaması

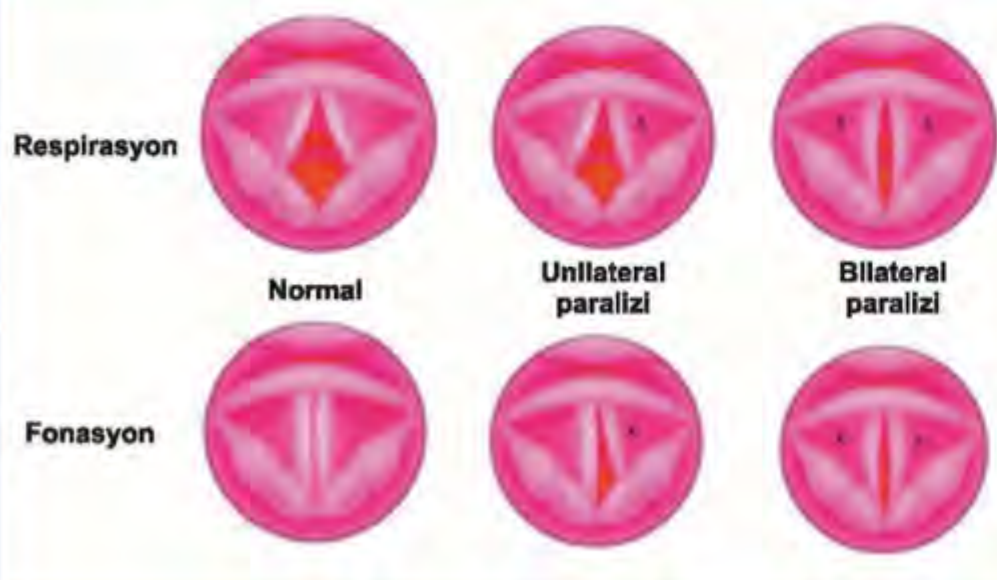
- ✓ Puberte sonrası spontan gerileme
- ✓ Tedavide ilk sırada **cerrahi**
- ✓ **Kadın ve ileri yaşta** gelişmez

Klinik Bilimler 144. soru

Küçük Stajlar Speetius Notu 1. Fasikül
Sayfa 071

Vokal Kord Paralizisi

- ✓ En sık neden tiroid cerrahisi sırasında rekürren sinir zedelenmesi
- ✓ Tek taraflı paralizilerde, **ses kısıklığı**
- ✓ İki taraflı paralizilerde, **solunum sıkıntısı**
- ✓ Daha çok **solda**



- ✓ Tek taraflı paralizilerde sesin kalitesini artırmak için vokal kord **medializasyonu**
- ✓ Bilateral vokal kord paralizilerinde solunum sıkıntısını düzeltmek için "vokal kord **lateralizasyonu**" yapılır.

Reinke Ödemi

- ✓ Vokal ligaman ile vokal kasın arasındaki potansiyel boşluk **Reinke boşluğu**
- ✓ Tipik olarak **sigara** içen hastalarda bu boşlukta oluşan ödem sonucu **sesin kalınlaşması**

Larinks Tümörleri

- ✓ % 95 epidermoid karsinom

Supraglottik Kanseler

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

Glottik Kanseler

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

Subglottik Kanseler

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

Tedavi:

Cerrahi, RT, KT

Trakeotomi

- ✓ Trakeotomi **2 ve 3.** kıkırdak arasından yapılır.

Trakeotomi Komplikasyonları:

Operatif:

- Kanama, pnömotoraks, mediastinal amfizem, özofagus lacerasyonu, asfiksi

Postoperatif:

- Subkutan amfizem, atelektazi, pnömoni, trakeal granülom, trakeal stenoz, kanama, yara enfeksiyonu.

Koniyotomi

- ✓ **Krikotiroid membrandan** sağlanan hava yolu
- ✓ Entübe edilemeyen hastalarda **en acil hava yolu**
- ✓ Larinkse zarar verdiği için pek tercih edilmez.

TÜKÜRÜK BEZİ HASTALIKLARI

Tükürük Bezleri

Majör Tükürük Bezleri

- ✓ Parotis-Submandibüler gland-Sublingual gland

Minör Tükürük Bezleri

- ✓ Parotis submandibüler bezden farklı olarak **lenfoid** doku içerir.
- ✓ Günlük 1500 cc tükürük salgısının çoğunu **submandibüler** bez yapar.
- ✓ Parotis; **saf seröz** salgı yapar.

Sialolithiazis

- ✓ En sık **submandibüler** bezde

TIPIK VAKA

- ✓ Yemek **sırasında** submandibüler bölgede şişlik
- ✓ Yemekten **sonra** şişliğin düzelmesi

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 144

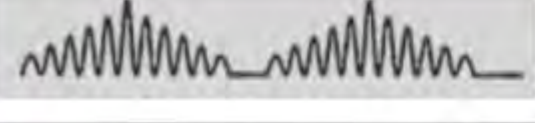
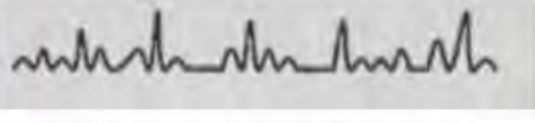
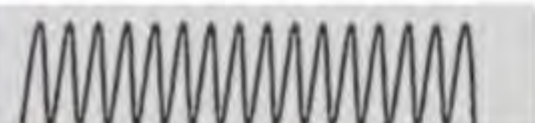
144.Aşağıdakilerden hangisinin çocuklarda stridora yol açması en az olasıdır?

- A) Epiglottit
- B) Vokal kord disfonksiyonu
- C) Subglottik stenoz
- D) Hipersensitivite pnömonisi
- E) Laringomalazi

Doğru Cevap:D

Yine net bir referans stridor santral hava yollarının obstrüksiyonuna bağlı ortaya çıkarken, diğer net referensta gördüğünüz gibi hipersensitivite pnömonisi alveollerin bir hastalığıdır.

Solunum paterni

	Cheyne-Stokes Serebral korteks etkilenmiş (Kalp yetmezliği vb)
	Biot Beyin sapı etkilenmiş
	Kusmaull Metabolik asidoz

Horner Sendromu

- Akciğer apeksinde tümör (pancoast tümörü) (sempatik stellat gangliona basar)
- İlişkili yüz yansıma;
 - Miyozis
 - Ptozis
 - Enoftalmus
 - Anhidrozis

Horner sendromu + brakial plexus tutulumu = **Pancoat sendromu**

Vena cava süperior sendromu

- ✓ "Onkoloji" bölümünde yer almaktadır.

Çomak parmak

Yapan durumlar	Yapmayan durumlar
• Birçok akciğer hastalıkları • Siyanotik kalp hastalıkları • İBH vb	• KOAH • Oat cell cancer (KHAK) • Astım • HT (pulmoner)

Palpasyon - Perküsyon

	Perküsyon	Vokal fremitus (vibrasyon torasik)
Havalanma artışı (amfizem, astım pnömotoraks)	Hiperrezonans	Azalmış
Konsolidasyon (pnömoni, AC kanseri, AC ödemi)	Matite	Artmış
Plevral patoloji (sıvı, kalınlaşma)	Matite	Azalmış
Atelektazi	Matite	Değişken

Oskültasyon

Normalde duyulan solunum sesi **bronşial-veziküler** sestir.

Bronşiyal solunum sesi (tuber sufl)

- ✓ Trakea üzerinde duyulan şiddetli sesin, **akciğer parankimi** üzerinden duyulmasıdır
- ✓ AC parankiminde **konsolidasyonla** ilişkilidir.
- ✓ Ör: Pnömoni, pulmoner hemoraji vb

Wheezing (hışıltılı solunum)

Küçük hava yolu obstrüksiyonu ile ilişkili
Ekspiryumda, devamlı ses
Ör: Astım, kalp yetmezliği (kardiyak astım)

Stridor (inspiratuvar wheezing)

Santral hava yolu (trakea, larinks) obstrüksiyonu ile ilişkili
İnspiryumda, devamlı ses
Ör: Larinks kanseri

Ronküs

- ✓ Hava yolu
- ✓ Daha çok
- ✓ Ör: Kronik bronşit, bronşiektazi

Raller (Kesik kesik duyulan çıtırtı sesi)

- ✓ **İnce ral**
 - Alveollerin sıvı ile dolduğu durumlara ilişkili
 - Ör: Kalp yetmezliği, pnömoni
 - Daha çok inspiyumda duyulur
- ✓ **Kaba ral**
 - Hava yollarındaki sekresyonlarla ilişkili
 - Ör: Kronik bronşit, bronşiektazi
 - Daha çok ekspiryumda duyulur
- ✓ **Velcro ral**
 - Akciğer parankiminde fibrozis ile ilişkili
 - Ör: İnterstiyel akciğer hastalıkları
 - İnspiryum + Ekspiryumda duyulur

AKCİĞER HASTALIKLARINDA TANI YÖNTEMLERİ

Akciğer Grafisi

Tipleri

- ✓ **Posteroanterior grafi:** Rutin (inspiyumda çekilir)
- ✓ **Apikolordotik:** Apikal lezyonlar (tümör, Tbc vb) değerlendirilir
- ✓ **Lateral dekübit:** Plevral efüzyon değerlendirilir
- ✓ **Lateral:** Mediasten değerlendirilir
- ✓ **Ekspiryum:** Pnömotoraks değerlendirilir

Akciğer Grafisinde Saptanan Patolojiler

Hiler patolojiler

- ✓ **Tek** taraflı hiler büyüme nedenleri: Tümör, Tbc vb
- ✓ **Çift** taraflı hiler büyüme nedenleri: Sarkoidoz vb

Soliter pulmoner nodül

- ✓ Çapı **< 3 cm** olan lezyonlardır.
- ✓ En sık benign neden → İnfeksiyöz granülomatöz durumlar (tüberküloz)
- ✓ En sık malign neden → Primer AC kanserleri

Kitle

- ✓ Çapı **> 3 cm** olan lezyonlardır
- ✓ En sık neden malign tümörlerdir

Kavite

- ✓ Akciğer parankimindeki kitlesel lezyonun **ortası nekroza** uğrar ve içi hava dolu bir yapıya dönüşür.
- ✓ Kavitenin duvarı **> 3 mm**'dir
- ✓ **Etiyoloji**

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

Klinik Bilimler 144. soru
Dahiliye Speetüs Notu 1. Fasikül
Sayfa 103

Genel bilgiler

- ✓ Çeşitli **organik tozların** inhale edilmesi sonucu gelişen **alveolit** tablosudur.
- ✓ Neres darlığı, oksürük ve ateş yüksekliği görülür
- ✓ Risk altındaki kişiler; çiftçiler (termofilik aktinomisesler), kuş besleyicileri, klima temizleyicileri vb

Ekstresek (atopik) astım

Tip 1 aşırı duyarlılık
Atopi / eozinofili vardır
Bronşiyollerin hastalığıdır
Obstrüktif bir hastalıktır

Hipersensitivite pnömonisi

Tip 3 + Tip 4 aşırı duyarlılık *
Atopi / eozinofili yoktur
Alveollerin hastalığıdır
Restriktif bir hastalıktır

*Dolaşımda **spesifik IgG + Akciğerde granülom vardır**
Her ikisi de **allerjenlere bağlı meslek hastalığı olarak görülebilir.

Klinik tablo

- ✓ **Akut form**
 - Antijen ile karşılaştıktan 4-8 saat sonra başlar.
 - Kendiliğinden saatler içinde düzelir.
- ✓ **Kronik form**
 - Tekrarlayan maruziyetler sonucu uzun sürede gelişir.
 - Akciğerde **fibrozis** ile ilişkilidir.
 - Hem klinik hem de radyolojik olarak İPF'ye benzerdir.

Tedavi

- ✓ **Antijenler ile teması kesmek** en önemli yaklaşımdır.
- ✓ Akut form kendiliğinden düzelir (tedaviye gerek yok).
- ✓ Kronik formda **steroid** kullanılabilir.

Sarkoidoz

Genel bilgiler

- ✓ Başta akciğer olmak üzere multisistemik tutulum yapabilen, nonkazeifiye granülomlar ile karakterize bir hastalıktır.
- ✓ Sarkoidozdaki granümatöz lezyonlar tedavi ile ya da tedavisiz **iyileşebilir**. Ancak hastaların bir kısmında kronik forma (**akciğerde fibrozis**) ilerler.
- ✓ Klinik prezentasyon asemptomatik klinikten, tutulan organın yetmezliğine kadar değişir.
 - En sık başvuru semptomu **öksürük ve nefes darlığıdır**.

Klinik bulgular

- ✓ **Akciğerler (en sık tutulum)**
 - Akciğer grafisinde en sık bulgu **bilateral hiler LAP**
 - Ayrıca **interstisyel tutulum** ve fibrozis de görülebilir (özellikle **üst loblarda**)

Evreleme

- Evre 0: Normal akciğer grafisi
- Evre 1: Bilateral hiler LAP
- Evre 2: Bilateral hiler LAP + Parenkimal infiltrasyon
- Evre 3: Diffüz parankimal infiltrasyon
- Evre 4: Büllöz değişiklikler ve ileri dönem fibrozis

✓ Deri (ikinci en sık tutulum)

- Makülopapüler döküntü (en sık)
- Lupus pernio (spesifik bulgu)
 - Hastalığın kronik forma (akciğer fibrozisi) ilerlediğini gösterir
- Eritema nodosum

✓ Göz: Anterior üveit (en sık), Kuru göz vb

✓ Karaciğer: ALP yüksekliği (en sık), granümatöz hepatit vb

✓ Hematolojik bulgu: Lenfopeni (en sık), anemi vb

- Lenfositler inflamasyon alanında sekestre olurlar (PPD testinde anergi görülür)

✓ Hiperkalsemi / Hiperkalsiüri: Granülolarda, aktif vitamin D yapımındaki artışa bağlıdır.

✓ Nörosarkoidoz:

- **Bazal beyin** tutulumu karakteristiktir (Kraniyal sinir tutulumu, hipotalamohipofizer tutulum vb). En sık tutulan kraniyal sinir, **nervus facialis**'tir (yüz felci).

Özel Sarkoidoz Tipleri

Löfgren sendromu:

- Artralji, eritema nodosum ve bilateral hiler LAP

Heertfordt sendromu:

- Ateş, üveit, parotis tutulumu ve fasial sinir paralizisi

Tanı

- ✓ **Klinik bulgular ve biyopside patolojik bulguların** birlikte gösterilmesi ile konur.
- ✓ Klinik bulguları olan hastalarda biyopsi negatif olsa dahi sarkoidoz tanısı koyduran bulgular:
 - ACE enzim yüksekliği
 - BAL sıvısında lenfositoz (CD4/CD8 > 3,5 olması)
 - Galyum-67 sintigrafisinde **panda** (parotis ve lakrimal bez) ve **lambda** (bilateral hiler LAP) bulguları
 - Löfgren sendromu varlığı

Tedavi

- ✓ Her hastada tedavi endikasyonu yoktur.
- ✓ Şu durumlarda **sistemik steroid (ilk tercih)** verilir:
 - **AC** grafisi bulguları + **AC** fonksiyonları bozuk hastalar
 - Asemptomatik olsa dahi; **göz tutulumu, kalp tutulumu, nörosarkoidoz** veya **hiperkalsemi**
 - Akut başlangıçlı multiorgan tutulumu olanlar
- ✓ Steroid dışında diğer immünsüpresifler (**metotreksat** vb) ve **anti TNF ajanlar** (etanercept hariç) kullanılabilir.

Mesleksi Akciğer Hastalıkları (Pnömokonyozlar)

Asbestoz

- ✓ Gemi-tersane, fren-balata, ısı yalıtımı gibi iş kollarında çalışanlar risk altındadır.
- ✓ Asbest maruziyeti sonucu ortaya çıkabilen klinik tablolar:
 - **Plevral plak/kalınlaşma**
 - Asbestoza bağlı gelişen en sık lezyondur
 - Eksuda vafında plevral efüzyon da eşlik edebilir
 - Diyafram ve kardiyak sınıra yakın olan alt kısımdaki plevrada belirgindir.

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 en olası 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

SpeeTUS Notu

SpeeTUS Notu

BETA LAKTAM HİPERSENSİTİVİTESİ

- **Beta laktam** halkası taşıyan antibiyotiklerden (penisilinler, sefalosporinler, karbapenemler ve monobaktam) **birine reaksiyon öyküsü varsa diğerine de** olma ihtimali yüksektir
- Bunun istisnası **monobaktam** (Aztreonam)'dır: **çapraz reaksiyona girdiği tek beta laktam seftazidimidir**
- **Eğer alerji düşündüren bir reaksiyon öyküsü varsa:**

Klinik Bilimler 145. soru
Pediatri Speetus Notu 1. Fasikül
Sayfa 129

BESİNLERE KARŞI ADVERS REAKSIYONLAR

- Bir besini aldıktan sonra oluşabilen, her türlü istenmeyen reaksiyondur.
- **Besin intoleransı:** Gıdanın bir nedenle kişi tarafından tolere edilememesidir, **fazla miktarda** alındığında ortaya çıkar.
- **Besin hipersensitivitesi:** Besinin bir bileşenine karşı verilen abartılı immün yanıtı, **az miktarda** alındığında da ortaya çıkabilir.

Besin hipersensitivitesi 3 şekilde olabilir:

1-IgE aracılı:

- Anafilaksi gibi alerjik reaksiyonlar

2-Karma:

- Astım, Atopik dermatit
- Alerjik eozinofilik özofajit/gastroenterit

3-Non-IgE aracılı:

- Kontakt dermatit
- Çölyak
- **Heiner sendromu (İnek sütü proteiniyle indüklenen pulmoner hemosiderozis)**
- **Gıda proteininin indüklediği enterokolit sendromu (FPIES):**
 - ✓ Genel durumu **kötü**
 - ✓ Kusma, kanlı ishal, batın distansiyonu
- **Gıda proteininin indüklediği proktokolit sendromu (FPIPS):**
 - ✓ Genel durumu **iyi**
 - ✓ Tek bulgu parlak kırmızı kanlı gaita

Tanı:

- **IgE aracılı:** deri prick testi, spesifik IgE
- **Non-IgE aracılı:** yama testi
- **Hepsinde:** Diyet eliminasyonu sonrası provokasyon testi
 - ✓ **Eliminasyon süresi:**
 - IgE aracılılarda: 2 hafta
 - Non-IgE aracılılarda: 8 hafta

ALERJEN İMMÜNOTERAPİ

- Alerjen spesifik **IgG oluşumunu artırır** ve alerjen spesifik **IgE'yi azaltır**
- **Beş yaşın üstündeki** çocuklara yapılır

Endikasyonları:

- **Arı anafilaksisi** (Venom alerjisi): **Tek mutlak endikasyon**
- **Alerjik astım**
- **Alerjik rinit**
- **Alerjik konjonktivit**
- **Atopik dermatit** (**Faydası kanıtlanmadı**)

Kontrendikasyonları:

- **Beta bloker** kullanımı
- **ACE inhibitörü** kullanımı
- **Alerjik bronkopulmoner aspergillozis**
- **Hipersensitivite pnömonisi**
- Ağır psikiyatrik bozukluklar
- **Anstabil astım**
- **Otoimmün hastalıklar**

İMMÜN YETMEZLİK SENDROMLARI

- Çocuklarda immün yetmezliğin **en sık bulgusu** tekrarlayan **solunum yolu enfeksiyonları**dır
- **Çocuklarda immün yetmezlik düşündürülen bulgular:**
 - ✓ Aşağıdaki enfeksiyonlardan **herhangi birini en az bir kez** geçirmiş olmak:
 - Sepsis
 - Menenjit
 - Osteomyelit
 - ✓ Aşağıdaki enfeksiyonlardan **herhangi birini 1 yılda en az 2 kez** geçirmiş olmak:
 - Selülit
 - Drene olan otit
 - Lenfadenit
 - Pnömoni
 - ✓ **Sıra dışı bölgelerde** görülen enfeksiyonlar (ör. karaciğer, beyin apsesi)
 - ✓ **Sıra dışı patojenlerle** olan enfeksiyonlar (Aspergillus, Serratia vb.)
 - ✓ **Sıra dışı bir şiddette** enfeksiyonlar
 - ✓ **Büyüme gelişme geriliği ± kronik diyare**
 - ✓ **Canlı aşı sonrası persistan enfeksiyonlar**
 - ✓ **Kronik oral / kutanöz moniliyazis**

HUMORAL İMMÜN YETMEZLİKLER

- **B lenfosit defektleridir.**

Örnekler:

- **Bruton** (X'e bağlı agammaglobulinemi)
- **CVID** (Yaygın değişken immün yetmezlik)
- **Selektif IgA eksikliği**
- **IgG subgrup eksiklikleri**
- **Süt çocuğunun geçici hipogammaglobulinemisi**
- **Hiper IgM sendromları**
- **Duncan sendromu** (X'e bağlı lenfoproliferatif hastalık)

İLGİLİ NOTLAR

Speetus notumuzun zor bir soruya yine çok net bir referans sağladığını görüyoruz

Buradaki bilgiler hem sorudaki hastanın bir besin hipersensitivitesi olduğunu çok net söylüyor (gerek besine maruz kalınca olması, gerek elimine edildiğinde düzelmesi) hem enterokolit/proktokolit ayrımı yapıyor hem de soruda verildiği gibi proktokolitte tek bulgunun kanlı gaita olduğunu vurguluyor

Tartışmasız netlikte bir referans daha

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, nabızı 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/mm³, trombosit 155.000/mm³ bulunuyor. Periferik kan yaymasında sferositleri görülen hastanın direkt Coombs testi pozitif ve immünoglobulin G tipinde antikor saptanıyor. **Bu hasta için en olası 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

SpeeTUS Notu

SpeeTUS Notu

Klinik bulgular iki ana nedene bağlıdır.

- 1) **Kronik hemolitik anemi**
- 2) **Vazooklüzyon**

Tanısal özellikler

- Anemi, retikülositoz, sarılık
- Tekrarlayıcı **iskelet-kas ve karın ağrısı** epizodları
- Hemoglobin elektroforezinde HbS, HbF de artış, **HbS > HbA**
- Erken çocukluk döneminde **splenomegali**, yaşla beraber otosplenektomi
- **Ateş**: Çok acil durum göstergesidir. Splenik infarktlar sonucu immün fonksiyonlar bozuktur ve özellikle kapsüllü bakteri enfeksiyonları, **bakteriyemi, sepsis** riski artar. Bakteriyeminin **en sık nedeni: Str. Pneumonia**.

Krizler

Aplastik kriz:

Viral bir enfeksiyonu (**Parvovirüs B19**) takiben oluşur. **Retikülositopeni** vardır.

Vazo-oklüzif krizler

(**ağrılı kriz, iskelet-kas sistemi krizleri**):

En sık görülen krizlerdir. 5 yaş altında en sık **ilk bulgudur**.

- **Daktilitis** (el-ayak sendromu)
- **Pulmoner kriz** (akut göğüs sendromu)
- **Abdominal kriz** (akut karın sendromu)
- **MSS tutulumu** (stroke)
- **Priapizm** (ağrılı ereksiyon); puberte sonrası

Tedavide intravenöz sıvı verilir. Tedavide varsa enfeksiyon, asidoz, soğuk, dehidratasyon gibi oraklaşmaya neden olan faktör düzeltilir, ağrı kesici verilir, parsiyel kan değişimi yapılabilir.

Sekestrasyon krizi:

Fazla miktarda kan karaciğer veya dalakta göllenir. Dalak massif boyutlara ulaşır, hızla **dolaşım kollapsı** gelişir.

Hiperhemolitik kriz:

Aynı zamanda G6PD eksikliği ile

Diğer Klinik Bulgular

- **Salmonella osteomyeliti** (en sık osteomyelit nedeni yine stafilokoklar)
- Bacak ülserleri
- Femur başı aseptik nekrozu
- Safra taşı
- Böbrek fonksiyon bozukluğu

Tanı

- Anemi normokrom normositerdir.
- **Sickling testi** ile oraklaşmış hücreler görülür.
- **Kesin tanı**: hemoglobin elektroforezi
- **Howel Jolly cisimcikleri** hiposplenizm bulgusudur.
- **Stroke riskini takip için**; kraniyal doppler usg ile izlem

Tedavi

- **Kronik Basit Transfüzyon**; özellikle yüksek riskli hastalarda inmenin önlenmesi için ve tekrarlayan akut göğüs sendromu olanlarda.
- **Splenektomi**; sekestrasyon krizinde ve hipersplenizm geliştiğinde

- **Kemik iliği transplantasyonu**; tek kür sağlayıcı
- Tüm hastalar tanı konulur konulmaz **penisilin profilaksisine** alınır, pnömokok ve H. influenzae aşıları yapılır (5 yaşına kadar tam fonksiyonel aspleni gelişir).
- **Ateş > 38,5 çok acil** bir durumdur. Derhal intravenöz 3. kuşak sefalosporin (**seftriakson**) uygulanmalıdır.
- HbF yapımının artırılması: **Hidroksiüre**
- **Crizanlizumab**: vazo-oklüzif krizleri azaltır.
- **Vokselotor**: hemolizi azaltır.

Orak hücre anemisi taşıyıcılığı

- HbS'in heterozigot taşıyıcılığı
- **Benign** klinik seyirli, anemi ve ağrılı krizler **oluşmaz** ama ciddi hipoksi, **vazooklüzif** fenomen oluşmasına neden olur.
- Renal medüller karsinom gelişebilir.

Herediter methemoglobinemi

- **En sık** formunda **NADH sitokrom b5 Redüktaz** eksiktir.

Edinsel methemoglobinemiler

- İlaçlar (Dapson, **Lokal anestezi**ler, Metoklopramid, Gümüş nitrat vb)
- Orak hücreli anemi ağrı krizi
- Sepsis

Tedavi

- Herediter form: **C vitamini**, Riboflavin

Klinik Bilimler 146. soru
Pediatri Speetus Notu 1. Fasikül
Sayfa 164

Otoimmün hemolitik anemiler

- **Tipik özellikleri**:
 - ✓ Solukluk, halsizlik, sarılık
 - ✓ Sıklıkla splenomegali
 - ✓ **Coombs testi** pozitif (direk veya komplemanla)
 - ✓ **Retik**

Klinik Bilimler 146. soru
Pediatri Speetus Notu 1. Fasikül
Sayfa 164

	Sıcak antikor	Soğuk antikor
Antikor tipi	Genellikle IgG	IgM
Antijen	Genellikle rH	i antijeni
Hemoliz yeri	Dalak	İntravenöz
Direkt Coombs	(+)	(-)
C3 ile Coombs	(+) veya (-)	(+)
Soğuk aglütinin	(-)	(+)
Tedavide;		
Steroid	Etkili	Az etkili
İviG	Etkili	Az etkili
Splenektomi	Etkili	Etkili değil
Plazmaferez	Az etkili	Etkili

İLGİLİ NOTLAR

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, nabızı 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/mm³, trombosit 155.000/mm³ bulunuyor. Periferik kan yaymasında sferositleri görülen hastanın direkt Coombs testi pozitif ve immünoglobulin G tipinde antikor saptanıyor. **Bu hasta için en olası 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

Tedavi

- ✓ Ortalama 3-4 haftada bir **kan transfüzyonu**
 - Hedef Hb: 9-10.5 gr/dL
- ✓ **Luspatercept**
 - Eritropoezi artırır ve transfüzyon ihtiyacını azaltır
- ✓ **Demir şelatörleri**
 - Desferoksamin (intravenöz)
 - Deferasiroks ve deferipron (oral)
- ✓ **Splenektomi endikasyonları (hipersplenizm gelişmişse)**
 - Pansitopeni
 - Kan transfüzyon ihtiyacının artması
- ✓ Kemik iliği transplantasyonu → küratif tedavi

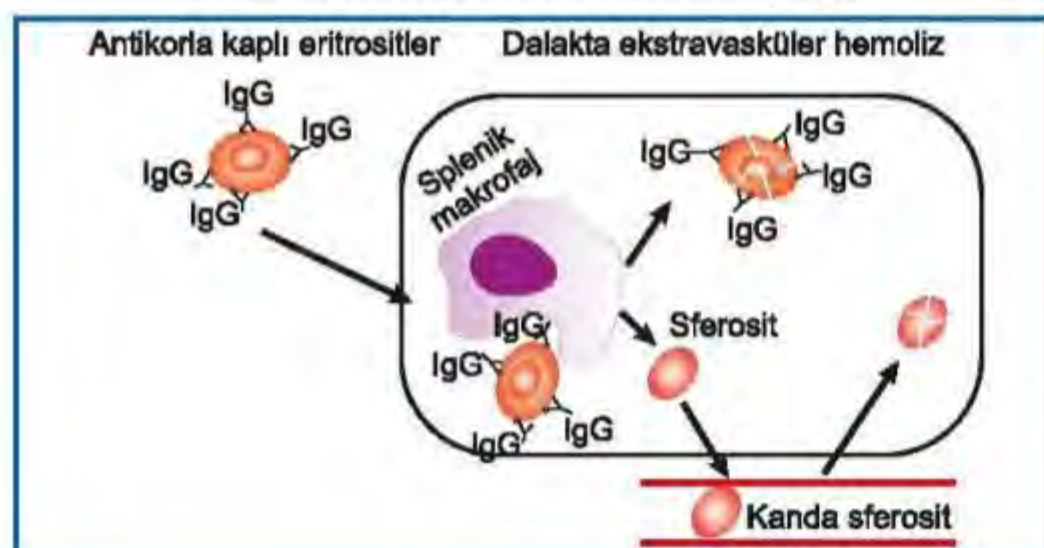
Talasemilerde hemoglobin elektroforezi bulguları

- **Sessiz talasemi**
 - Normal (tüm eritrosit parametreleri normal)
- **Alfa talasemi trait / minör / taşıyıcı**
 - Normal (Hb > 10gr/dL)
- **HbH hastalığı**
 - HbA hakim, β4 tetramer (HbH) var
- **Hidrops fetalis**
 - HbA yok, γ4 tetramer (Hb Barts) var
- **β-talasemi trait / minör / taşıyıcı**
 - HbA hakim, HbA₂ > %3.5 (Hb > 10gr/dL)
- **β-talasemi intermedia**
 - HbF hakim, HbA var (Hb: 7-10 gr/dL)
- **β-talasemi majör**
 - HbF hakim, HbA yok (Hb: < 7 gr/dL)

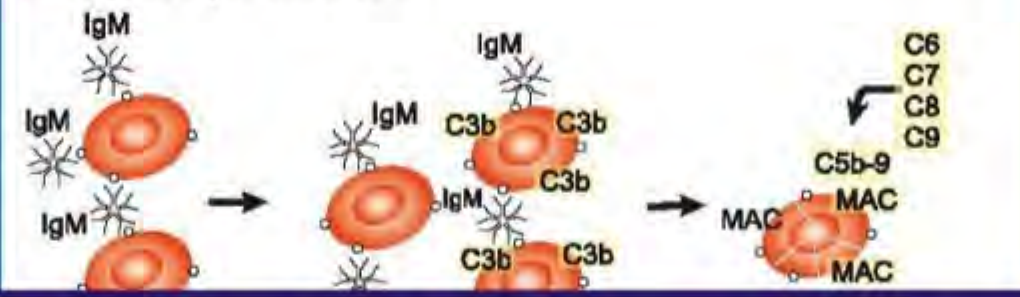
Otoimmün Hemolitik Anemiler

Patofizyoloji

- ✓ Eritrositlerin üzerindeki antijenlere karşı otoantikor gelişir.
- ✓ Otoantikorların tipine göre **iki farklı hemoliz** görülür:
 - **Sıcak tip OİHA**
 - Antikor **IgG** yapısında ise antikorun **Fc** kısmı **makrofajlarca (sıklıkla dalak)** tanınır ve eritrosit fagosite edilir. (ağırlıklı olarak **ekstravasküler hemoliz**)
 - Bazen bu eritrosit makrofajlardan dolaşıma kaçabilse de **sferosit** yapısında olduğundan yine dönüp dolaşp dalakta tekrar yakalanır.
 - **Soğuk tip OİHA (Soğuk aglutinin hastalığı)**
 - Antikor **IgM** yapısında ise eritrositleri **aglutine eder** ve **komplemanı** aktive eder. Sonuçta ağırlıklı olarak **intravasküler hemoliz** gelişir.



Antikora kaplı eritrositler



Klinik Bilimler 146. soru
Dahiliye Speetüs Notu 1. Fasikül
Sayfa 009

	Sıcak tip OİHA	Soğuk tip OİHA
Sorumlu antijen	Rh	i
Antikor tipi	IgG	IgM
Antikoru aktive olduğu sıcaklık	37 C	< 30 C
Esas hemoliz yeri ve şekli	Dalak Ekstravasküler	İntravasküler
Etiyoloji	SLE, KLL; HIV, HCV vb; Alfa metil dopa	Waldenström MG. M. Pneumonia; Lenalidomid
Periferik yayma	Sferosit	Aglutine eritrosit
Ek klinik bulgu	ITP eşlik edebilir (Evans sendromu: SLE, KLL ile ilişkili)	Akrosiyanoz Livedo retikularis
Tanı	Direkt Coombs testi (Anti IgG +)	Direkt Coombs testi (Anti C3 +)
Tedavi	Steroid ve Ritüksimab ↓ Splenektomi	Plazmaferez ve/ya Ritüksimab (Steroid ve splenektomi etkisiz!!!)

Direkt Coombs testi

- ✓ Eritrosit membranına bağlı antikorları gösterir.
- ✓ Hastanın eritrositleri, **Coombs serumuna** (insan antikorlarının Fc kısmını tanıyan **anti IgG** içerir) koyulur.
- ✓ Eğer **aglutinasyon** 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.

Travmatik Hemolizler

Genel bilgiler

- ✓ Eritrositlerin travmatik parçalanması ile gelişen intravasküler hemolitik anemidir.
- ✓ Periferik yaymada **fragmente eritrosit (şistosit)** tipiktir

Etiyoloji

- ✓ Hemolizin geliştiği damar boyutuna göre **ikiye** ayrılır:
 - **Makroanjyopatik hemoliz:** Büyük damarsal yapılarda gelişir:
 - March hemoglobinüri
 - Protez kalp kapağı
 - Kalsifik aort stenozu
 - **Mikroanjyopatik hemoliz:** Küçük damarlarda **trombosit tıkaç** oluşumu sonucunda gelişir. Trombosit tıkaçları oluşarak tükettiği için **trombositopeni** de eşlik eder.

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, nabızı 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/mm³, trombosit 155.000/mm³ bulunuyor. Periferik kan yaymasında sferositleri görülen hastanın direkt Coombs testi pozitif ve immünoglobulin G tipinde antikor saptanıyor. **Bu hasta için en olası 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

FLASH
BACK

İmmün Hemolitik Anemiler (Coombs +)

- ✓ Sıcak tip → En sık, IgG
- ✓ Soğuk tip → IgM

Klinik Bilimler 146. soru
Patoloji Speetüs Notu 1. Fasikül
Sayfa 046

- Sıklıkla **pernisiyöz anemi (vitamin B12 eksikliğinin majör formu)** ve **folat eksikliği**ne sekonder gelişir.
- DNA matürasyon defekti sonucu anormal boyutta **büyük eritroid prekürsörler (megaloblastlar)**, **dev metamiyelositler**, **hipersegmente nötrofiller** ve **makro-ovalositler** ile karakterizedir. İnektif eritropoez vardır. **Kemik iliği hiperselüler olmasına rağmen yapım azlığına bağlı pansitopeni** görülür.
- **Pernisiyöz anemide** midede paryetal hücrelere karşı antikor vardır. Paryetal hücreler intrinsik faktör sentezleyemez. Bu faktör eksikliğinde B12 emilemez. B12 eksikliğinin diğer nedenleri **gastrektomi, ileal rezeksiyon, diflobatium latum** ve **gebeliktir**.
- B12 eksikliğinde **nörolojik bulgular** (denge kaybı, propioseptif duyu azalması) da görülebilir.
- Folik asit eksikliğinin nedenleri **azalmış alım** (alkolizm, emilim bozukluğu), **artmış ihtiyaç** (gebelik, bebeklik dönemi, kanser) ve folik asit antagonisti (**metotreksat**) kullanılmasıdır.

FLASH
BACK

Nötrofil Segmentleri (Normali 3-4)

- ✓ 2 segmentli (hipo) → **MDS**
- ✓ 5-6 segmentli (hiper) → **Megaloblastik anemi**

Demir Eksikliği Anemisi

- **En sık anemi** nedenidir.
- Demirin en sık emilimi **duodenumdan**
- Nedenleri → Malabsorbsiyon (**sprue, çölyak, gastrektomi**, mide karsinomu, gebelik, kronik kan kaybı (en sık))
- **Periferik yayma:** Hipokromik ve mikrositer eritrositler
- **Tanı:**
 - ✓ Serum demir ve ferritini düşüktür.
 - ✓ Demir bağlama kapasitesi yüksektir.

Kronik Hastalık Anemisi

- **Serum demir ve total plazma demir bağlama kapasitesi düşmüştür.**
- Depolanan demir miktarı çok fazladır.
- Mekanizma: **Hepsidin artışı**
- Ferritin yüksek, serum demir ve demir bağlama kapasitesi düşüktür.

Aplastik Anemi

- Multipotent miyeloid stem cell bozukluğu ya da süpresyonu → **Pansitopeni**
- Kemik iliğinde **hiposellüler görünüm, yağ doku artışı**
- **Splenomegali kural olarak yoktur.**

KANAMA BOZUKLUKLARI

İdiopatik Trombositopenik Purpura (İTP)

- Trombositlerin **otoimmün** yıkımı
- Akut → Çocukta viral enfeksiyonu takiben, spontan iyileşir.
- Kronik → Reprodüktif kadınlarda **trombositin Ib/IX veya IIb/IIIa gplerine karşı otoantikor**. Trombositler **dalakta yıkılır**, tedavide splenektomi.
- Trombosit sayısı düşük, kanama zamanı uzun

Trombotik Trombositopenik Purpura (TTP)

- Primer hasar **endotelde (mikrotrombüs)**. Reaksiyon **vWF'ye karşı**.
- Klinik → Trombositopeni, **mikroanjiopatik hemolitik anemi, ateş, nörolojik defist**, renal yetmezlik.
- Koagülasyon sistemi aktive değil (**DİK'ten farkı**)

Von Willebrand Hastalığı

- **Von Willebrand hastalığı** insandaki en sık genetik geçişli kanama bozukluğudur. Sıklıkla **OD** geçer.
- **Laboratuvar:**
 - ✓ Kanama zamanında uzama,
 - ✓ Trombosit sayısı normal
 - ✓ Uzamış **PTT (F8 stabilizasyonu bozulduğundan)**

Hemofili A

- Faktör 8 eksikliğidir.
- **X'e bağlı resesif** geçer.
- **Hayatı tehdit eden en sık** kanama bozukluğudur.
- Operasyon sonrası masif kanama, **ekleme spontan kanama**
- **Laboratuvar:**
 - ✓ Kanama zamanı normal
 - ✓ PTT uzundur.

Hemofili B (Christmas Hastalığı)

- Faktör 9 eksikliğidir.

Yaygın Damar İçi Pıhtılaşma (DİK)

- **Yaygın endotel hasarı** sonucu → **Mikrotrombüs + aktif koagülasyon** sistemi (fibrin trombüsleri)
- Nedenler → **Amniyon sıvı embolisi**, septik abortus, **meningokoksemi**, sepsis, **adenokarsinomlar**, **AML M3**, travma, yanık...
- PT, PTT ve kanama zamanı uzamıştır.

LÖKOSİT HASTALIKLARI

FLASH
BACK

Enfeksiyöz Mononükleoz

- ✓ Gençlerde, etken **EBV** (B lenfositleri **CD21** ile enfekte)
- ✓ Ateş, boğaz ağrısı ve generalize LAP
- ✓ Atipik lenfosit (**Downey hücresi**) artışı → **CD8 T lenfositler**

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 en uygundur?

- A) Retinoblastom
- B) Ewing sarkomu
- C) Optik gliom
- D) Wilms tümörü
- E) Medüloblastom

Doğru Cevap:D

SpeeTUS Notu

SpeeTUS Notu

İLGİLİ NOTLAR

Medulloblastom:

- **En sık** görülen **malign** (yüksek grade'li) SSS tümörüdür.
- Arka çukurda **pilositik astrositomla eşit** sıklıkla görülür.
- 4. Ventrikülünden çıkar ve **hidrosefali** yapar.
- **Ekstranöral metastazı en sık** olan SSS tümörüdür.
- Patolojik olarak **Homer-Wright rozetleri** yapar.

Tanı

- **Pilositik astrositomada:** kistik nodüller ve Rosenthal fibrilleri
- **Koroid pleksus tümöründe:** transtiretin (prealbumin) pozitifliği
- **Nörotrofin-3 reseptör ekspresyonu:** iyi prognostik

NÖROBLASTOM

- **Süt çocukluğu** döneminde **en sık** görülen malignitedir.
- Çocukluk çağında **en sık** görülen ekstrakraniyal solid tümördür.
- Nöral krestten köken alır.

Klinik Bulgular

- **Abdominal kitle** (En sık yerleşim, adrenal bezden, orta hattı geçebilir)
- **Torakal kitle** (posterior mediasten, spinal kord basısı)
- Servikal kitle (en sık solda; **Horner sendromu**)
- **Orbital ekimoz** (rakun/panda gözü)
- Subkutan nodüller (blueberry muffin)
- İris heterokromisi
- **Hipertansiyon ve terleme** (katekolaminlere bağlı)
- Kemik ağrısı (kemik-kemik iliği metastazı; **Hutchinson sendromu**)
- Hepatomegali (karaciğer metastazı; **Pepper sendromu**)
- İshal (vazomotor intestinal peptide bağlı; **Kerner-Morrison sendromu**)
- **Opsoklonus-miyoklonus-ataksi sendromu** (dans eden gözler ve ayaklar sendromu)
- En az akciğere ve santral sinir sistemine metastaz yapar.
- Yaygın damar içi pıhtılaşma görülebilir.
- En büyük risk oluşturan gen **BARD-1 ve PHOX-2B mutasyonlarıdır**.

Evreleme:

- L1: Lokal tümör
- L2: Lokalize yayılım
- M: uzak organlara yayılım
- **MS: 18 ay altı**, kemik metastazı bulunmayan, L1 veya L2 tümör.
- Vakaların %60'ı tanı anında evre M'dir.

Prognostik kriterler:

- **Yaş (<18 ay iyi)**
- **Evre** (L1, L2, MS iyi)
- N-MYC durumu (Negatifse iyi)
- **Hiperdiploidi** (iyi)
- **Shimada histolojisi**
- Opsomiyoklonus ve VIP'e bağlı diyare (iyi)

Tanı

- Radyografide: **tümörde kalsifikasyon** ve kanama (Wilms tümöründen ayırmada önemli).
- **Meta-iyodobenzilguanidin (MIBG) sintigrafisi, tanı, evreleme ve tedavide** kullanılır.
- Kemik iliğinde rozet formasyonu (**Homer-Wright rozetleri**) vardır.
- İdrarda VMA/HVA yüksekliği

Tedavi

Klinik Bilimler 147. soru
Pediatri Speetus Notu 1. Fasikül
Sayfa 172

WILMS' TÜMÖRÜ (NEFROBLASTOM)

- Böbreğin **en sık** görülen tümörü (En sık 2-5 yaş)

FLASH
BACK

WILMS' tümörü ile ilişkili sendromlar:

- **WAGR:** Wilms' tümörü, aniridi, genitoüriner anomali

Klinik Bilimler 147. soru
Pediatri Speetus Notu 1. Fasikül
Sayfa 172

- **Beckwith-Wiedeman Sendromu:**
Organomegali, makroglossi, omfalosel, hemihipertrofi (11p15 - WT2 geni; delesyon)
- Li Fraumeni sendromu, Bloom sendromu, Fankoni anemisi, Sotos sendromu, Trizomi 18, Perlman sendromu

Wilms Tümörü-Konjenital Anomali ile Birlikte

- **Genitoüriner anomaliler (en sık)**
- **Aniridi**
- **Hemihipertrofi**

Klinik

- İlk bulgu; **abdominal kitledir (orta hattı geçmez).**
- **Hematüri** ve **hipertansiyon** görülebilir.
- Renal ven, vena cava inferior ve bazen sağ atriya uzanan **trombüs** eşlik edebilir (evre III olur).
- Aşırı eritropoetin salgılayarak **polistemiye**, PTH benzeri madde salınarak **hiperkalsemiye**, ACTH salgılayarak **Cushingoid** bulgulara neden olur.
- **vWF** ile faktör VII eksikliği görülebilir.
- Wilms' tümörü **en sık akciğere metastaz** yapar (coin lezyon).
- Tanıda batın içine yayılmaya neden olmamak için böbrek **biyopsinden sakınılır**.

TİPİK VAKA

Batında kitle (orta hattı geçmeyen)

Hematüri, hipertansiyon

Aniridi veya genitoüriner anomali veya hemihipertrofi

Kötü prognostik kriterler:

- **Anaplastik histoloji (en önemli)**
- Büyük tümör kitlesi
- **İleri evre**
- Büyük yaş
- 1p ve 16q delesyonu

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 en uygundur?

- A) Retinoblastom
- B) Ewing sarkomu
- C) Optik gliom
- D) Wilms tümörü
- E) Medülloblastom

Doğru Cevap: D

Nöroblastomda Prognostik Faktörler

Özellik	İyi	Kötü
Evre	1,2a,2b,4s	3,4
Yaş	< 18 ay	> 18 ay
Schwanian stroma ve gangliyonik diferansiyasyon	Var	Yok
Mitoz-karyoreksis indeksi	<200/5000 hücre	>200/5000 hücre
DNA ploidy	Hiperdiploid	Near-diploid
N-myc	Artmamış	Artmış
Kromozom 1p kaybı	Yok	Var
Kromozom 11q kaybı	Yok	Var
Nöritogenez mutasyonu	Yok	Var

Retinoblastom

- Çocukluk çağıının **en sık malign göz tümörüdür**.
- En sık **bilateral** olan ve **ailesel** geçen tümördür.
- Herediter retinoblastom olgularında sıklıkla **osteosarkom** eşlik eder.
- Klinik: 2-3 yaş civarında göz ağrısı, strabismus ve **lökokori (en sık)**
- Histoloji: **Flexner- Wintersteiner rozetleri (tanısal)**

FLASH
BACK

Çocukta En Sık

Klinik Bilimler 147. soru
Patoloji Speetüs Notu 1. Fasikül
Sayfa 028

Wilms Tümörü (Nefroblastom)

- Çocukluk çağıının **en sık primer renal tümörüdür**.
- Sıklıkla 2-5 yaş arası tanı alır.
- **Dört farklı grup malformasyon sendromu ile birlikteliği olabilir:**
- **WAGR:**
 - ✓ **11p13 delesyonu** vardır.
 - ✓ **WT-1 geni** bozuktur.
 - ✓ Wilms tümörü, **aniridi**, **genital anomaliler**, mental retardasyon
 - ✓ Anirididen sorumlu gen: **PAX6** mutasyonudur.
- **Denys-Drash sendromu:**
 - ✓ Wilms tümörü sıklığının **en çok arttığı sendrom (%90)**

Klinik Bilimler 147. soru
Patoloji Speetüs Notu 1. Fasikül
Sayfa 028

- **Beckwith-Wiedeman sendromu:**
 - ✓ Organomegali, makroglossi, **hemihipertrofi**, omfalosel

- ✓ Adrenal kortekste anormal büyük hücreler (**adrenositomegali**)

Klinik Bilimler 147. soru
Patoloji Speetüs Notu 1. Fasikül
Sayfa 028

Morfoloji:

- **Trifazik histolojik özellik (mikst tümör):**
 - ✓ Blastem
 - ✓ İmmatür stroma (mezenkim)
 - ✓ Tübüller (epitel)
- **Anaplazi** → kötü prognoz, kazanılmış **TP53** mutasyonu ile ilişkilidir.

	Nöroblastom	Wilms Tümörü
Orta Hattı	Geçer	Geçmez
Yüzeyi	Düzensiz	Düzenli
Kalsifikasyon	Gösterir	Göstermez
Uzak Metastaz	Karaciğere	Akciğere

GENETİK HASTALIKLAR

OTOZOMAL DOMİNANT ve RESESİF HASTALIKLAR

Otozomal Dominant (OD)	Otozomal Resesif (OR) (En sık Mendeliyen)
Kadın-erkek eşit	Kadın-erkek eşit
İleri yaşta bulgu	Erken yaşta bulgu
Reseptör disfonksiyonu ve yapısal protein	Enzim eksikliği
Heterozigotken bulgu var	Heterozigotken bulgu yok

X'e BAĞLI HASTALIKLAR

- Erkek çocuklar **hasta**, kız çocuklar **taşıyıcı** genelde
- Büyük çoğunluğu **XR** geçiş
- **XD → D vitamini dirençli rikets**

KOMPLEKS MULTİGENİK KROMOZOMAL BOZUKLUKLAR

- **Otozomları ilgilendirenler**
 - ✓ **Trizomi 21 (Down Sendromu)** → En sık kromozomal hastalık, **MR'nin en sık nedeni**, en sık eksternal anomali **5. parmakta klinodaktili**, **simian çizgisi** (avuçta tek çizgi), **Brushfield lekesi (iriste)**, **endokardiyal yastık defekti**, **duodenal atrezi**, **Hirschprung hastalığı**, **AML M7 riski**
 - ✓ **Trizomi 18 (Edward Sendromu)** → Üst üste binen el parmakları, sandal ayak (rocker-bottom feet)

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

SpeeTUS Notu

SpeeTUS Notu

İLGİLİ NOTLAR

GFR:

- **En iyi** gösteren endojen madde: **Sistatin- C**
- **En iyi** gösteren eksojen madde: **İnülin**
- **En sık** kullanılan: **Kreatinin**

Protein:

- Çocukluk çağında patolojik olmayan (**fizyolojik**) proteinüride: **En sık Tamm-Horsfall proteinleri**
- 24 saatlik idrarda <100 mg/m2/gün protein; normaldir.

Silendirler:

- **Hiyalen silendir (en sık):** Tamm-Horsfall proteininden oluşur.
- **Lökosit silendirler:** Akut piyelonefrit, interstisyel nefrit
- **Eritrosit silendirler:** Akut glomerülonefrit

ÜRİNER SİSTEM ENFEKSİYONLARI (İYE)

Klinik Bilimler 148. soru
Pediatri Speetus Notu 1. Fasikül
Sayfa 175

la daima

- **En sık** nedeni, **E. coli** bakterisidir.



Kolaylaştırıcı faktörler:

- **Kız cinsiyet, sünnetsiz** erkek çocukları
- **Vezikoüreteral reflü**
- Ürolitiazis, obstrüktif üropati
- Üreteral kateterizasyon
- **Ağır konstipasyon**
- Periyodik ve düzenli idrar yapmama (işeme disfonksiyonu); sıkı alt giysiler
- Mesanenin aşırı dilatasyonu (**nörojen mesane**)

Klinik Bulgular ve Sınıflama:

- **Piyelonefrit:** Tekrarlayan titreme ve **ateş** nöbetleri, sırt ve böğür ağrısı, **kostovertebral açısı hassasiyeti**, kolik tarzında karın ağrısı, bulantı ve kusma görülür (infantlarda semptomlar belirgin değil).
- **Sistit:** Dizüri, urgency, sık idrara çıkma, suprapubik ağrı ve hassasiyet, hematurî ve inkontinans ile karakterizedir. Genellikle **ateş yoktur**.
- **Asemptomatik bakteriüri:** Gebeler dışında selim bir durumdur.

Özellikli Klinik Tablolar:

- **Hemorajik sistit:** Sıklıkla bakterilerden **E.coli**'ye; virüslerden en çok **Adenovirüs** tip 11 ve 21'e bağlı gelişir. Ayrıca immünsüprese (**polyoma BK virüs**) hastalarda görülebilir. Radyasyon, **amiloidoz** ve kemoterapötikler (**siklofosamid**, penisilin, busulfan, tiotepa) diğer nedenlerdir.
- **Proteus mirabilis:** Sitruvid taşları oluşur.

Tanı:

- **Piyüri:** Tanısal değil, tanıyı doğrulayıcı özelliktir.

FLASH BACK

Steril piyüri nedenleri:

- Ateş, dehidratasyon
- Viral infeksiyon varlığı
- Polio aşısı sonrası
- Üriner **tüberküloz**
- Akut apandisit, Crohn hastalığı
- Üriner sistem taşları ve renal tübüler asidoz
- Yabancı cisim (**katater**)
- Kawasaki hastalığı

- **Nitrit testi:** duyarlılığı düşük; ama özgüllüğü en yüksek testtir.
- **Kültür:** Kesin tanı yöntemi
- Lökositoz, CRP pozitifliği, sedimentasyon hızı yükselmesi, idrarda beta-2 mikroglobülin **akut piyelonefrit** için anlamlıdır. Sedimentte glitter hücresi ve lökosit silendirlerinin olması infeksiyonun yukarıda olduğunu gösterir.

İdrar Yolu İnfeksiyonu ve Görüntüleme Yöntemleri:

1. **Ultrasonografi:** **İlk** yapılması gereken
2. **Dimerkaptosüksinik asid sintigrafisi (DMSA):** Akut piyelonefrit tanısında ve renal skarı göstermede (enfeksiyondan 4-6 ay sonra) **en değerli** görüntüleme yöntemidir.
3. **Voiding sistoüretrografi (VCUG):** Vezikoüreteral reflüyü saptamak için en değerli tetkiktir. Akut piyelonefrit sırasında **kontrendikedir**.
4. **Dietilentriamin pentaasetik asit (DTPA):** Dinamik böbrek sintigrafisidir. Diferansiye böbrek fonksiyonu, pelvikalıksiyel yapılar, üreter ve mesaneyi görüntülemek için yapılır.
5. **MAG3 sintigrafisi (merkaptosetil triglisin):** DTPA gibi **dinamik** bir sintigrafidir. Böbrek fonksiyon bozukluğu olan ya da böbrek transplantasyonu yapılmış hastalarda tercih edilir.

Tedavi:

- Oral alamayanlarda: **Seftriakson**, sefotaksim, seftazidim ve aminoglikozitler
- Oral alanlarda: **Sefiksim**, sefalekssin, amoksisilin, **ampisilin**
- Profilaksi; **Ko-trimaksazol** ve **nitrofurantoin** ile
- **Profilaksi Endikasyonları:**
 - Üriner sistem **anomalileri**
 - Renal **skar**
 - Ürolitiazis (tekrarlayan üriner enfeksiyon varsa)
 - Sık tekrarlayan İYE

VEZİKOÜRETERAL REFLÜ (VUR)

GENEL BİLGİLER

- Olguların %80'i **kız** ve ortalama **2-3 yaş**larındadır.
- **En sık** neden, üreterin mesane kas tabakası içinde seyrettiği tünelde, idrarın üretere kaçışını engelleyen mekanizmaların yetersiz oluşudur.
- Diğer nedenler; konjenital anomaliler, intraveziküler basınç artışı yapan durumlar ya da mesanede inflamasyon
- İrk, <2 yaş, aile öyküsü riski artırır.
- Tanıda **altın standart: VCUG**

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

Enterobacteriaceae Virülans faktörleri

- Endotoksin
- Pili/fimbria
- Kapsül
- Antijenik faz varyasyonu
- Tip III sekresyon sistemi (enjektör)
- Büyüme faktörü salınımının engellenmesi
- Serumun öldürme etkisine direnç

ESCHERICHIA COLI

- Kalın bağırsakta **en fazla** bulunan **fakültatif anaerop**.
- Hareketli, **laktöz** ve **indol (+)**
- EMB agarda yeşil metalik refle verir.
- O, H ve K antijenlerine göre 1000'den fazla serotipi var.

Virülans Faktörleri

- **Endotoksin**: **Septik şok** tablosundan sorumludur.
- **Kapsül**: K1 antijeni meningokokun B grubu kapsül antijeni ile antijenik benzerlik gösterir.
- **Pili/Fimbria**:
 - ✓ Farklı özellikte çok sayıda fimbria var.
 - ✓ Tip 1 fimbria kolona tutunmadan sorumlu.
 - ✓ Tip 2 fimbrialar farklı yapıda olup en iyi bilinenler **P** fimbria (**P**yelonefrite neden olan suşlar) ve **S** fimbria (**S**istite neden olan suşlar).
- **Ekzotoksin**:
 - ✓ Labil toksin (LT), stabil toksin (ST) ve verositotoksin olabilir.

Klinik Bilimler 148. soru
Mikrobiyoloji Speetüs Notu 1. Fasikül
Sayfa 026

Klinik tablolar

- Üriner sistem enfeksiyonlarının tüm yaş gruplarında **en sık** nedenidir.
- Üriner sistem enfeksiyonu tanısı için tam idrar tetkikinde $\geq 10/\text{mm}^3$ lökosit **piyüri**, idrar kültüründe ≥ 100.000 cfu/mL bakteri saptanması ise **anlamli bakteriüri** olarak tanımlanır.
- **Yenidoğan menenjit**i ve sepsislerinde grup B streptokoklarla beraber **en sık** etkenlerdendir. Bu klinik tablodan özellikle **K1 kapsüler antijeni** olanlar sorumludur.
- **Peritonit**, **karaciğer apsesi**, **kolanjit** ve **kolesistitlerin en sık** etkenidir.

Enterotoksijenik Escherichia coli (ETEC, İnce Bağırsak)

- Turist ishalinin **en sık** etkenidir.
- **Su kaynaklı salgınlar** oluşturabilir.
- **Plazmit** ile kodlanan LT adenilat siklat üzerinden **cAMP artışı**, ST ise guanilat siklaz üzerinden **cGMP artışı** ile **sulu ishal** neden olur.
- LT etkisi **kolera toksinine benzer**.
- Bol **sulu ishal** olur, dışkıda **eritrosit** ve **lökosit yoktur**.

Enteroinvazif Escherichia coli (EIEC, Kolon)

- **H antijeni bulunmaz** ve çoğunlukla **laktöz negatif**dir.

- **Shigella benzeri klinik** oluşturur.
- Hastalarda ateş, karın ağrısı, tenezm, lökositöz, dışkı incelemesinde **eritrosit** ve **lökosit** saptanır.

Enteropatojen Escherichia coli (EPEC, İnce Bağırsak)

- Bakteri **intimin proteini** ile ince bağırsak mukozasında aktine tutunarak, mukozada **mikrovilluslarda bozulma** oluşturarak etkili olur. Mikrovilluslarda **pedestal** adı verilen uzantılar gelişmesine, şekil bozukluğuna ve dejenerasyona yol açar.
- Sonuçta bağırsak hücrelerinde 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 ishal neden olabilmektedir.

Enterogregatif Escherichia coli (EAEC, İnce Bağırsak)

- Bağırsak mukozasında bakterilerin **kümeler oluşturarak agregasyonu** ile karakterizedir.
- **İnvazyon** ve **inflamasyon oluşmaz**.

Enterohemorajik Escherichia coli (EHEC, STEC, VTEC, Kolon)

- Az pişmiş **sığır eti**, **salata**, ıspanak ve **süt** gibi besinlerle bulaşır.
- Özellikle iyi pişmemiş etlerle (**hamburger**) olgular ve salgınlar sıkır.
- **Verositotoksin (shiga-like toksin)** üretir.
- Toksin üretimi **bakteriyofaj** kontrolündedir.
- **Bağırsak** ve **böbrek** hücrelerinde **Gb3** (globotriasil seramid) reseptörlerine bağlanır.
- 60S (28S rRNA) ribozomları ayırarak protein sentezini inhibe eder.
- **Kanlı ishal** oluşturur.
- **Verositotoksin** etkisiyle özellikle çocuklarda hemolitik üremik sendrom (**HÜS**), trombotik trombositopenik purpura (**TTP**) oluşabilmektedir. HÜS'ün diğer etkenleri pnömokok ve Shigella dysenteriae'dir.
- **HÜS'ün en sık** etkeni **EHEC 0157:H7** serotipidir.
- HÜS'de şekil bozukluğu gelişen eritrositlere **şistosit** denir. Şistositler parçalanarak immün olmayan **mikroanjiyopatik hemolitik anemiye** neden olur. Ayrıca **böbrek yetmezliği** ve **trombositopeni** de görülür.
- Laboratuvarıda **sorbitollü MacConkey** besiyerinde sorbitolü **fermentlememeleriyle** belirlenebilirler.
- **Antibiyotik** kullanımı **kontrendikedir**.

SALMONELLA

- **Laktöz (-)**, Salmonella Paratyphi A hariç, **H₂S (+)**, **hareketli** (S. Gallinarum ve S. Pullorum hareketsiz), gram negatif, fakültatif hücre içi bakteridir.
- **Enterotoksini yoktur, endotoksini vardır**.
- Konaklarına göre ikiye ayrılırlar:
- Tifoidal Salmonellalar:
 - ❖ **S. Typhi**, **S. Paratyphi A** ve **B** sadece **insanda** hastalık yaparlar.
 - ❖ **İnsan dışkısı** ile bulaşır.
- Non-tifoidal Salmonellalar:
 - ❖ **Hayvanlarda ve insanlarda** hastalık oluştururlar.
 - ❖ İnsana **hayvansal besinlerle (yumurta)** bulaşır.

Her türlü üriner sistem enfeksiyonu; ister sistit ister piyelonefrit; ister gebe ister bebe isterse de yaşlı, hep E.coli en sık etken...

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

✓ Girişimsel

Alt polde olmayan renal taşlar		Alt pol renal taşları		
<2 cm	>2 cm	<1cm	1-2cm	> 2cm
ESWL	PNL	ESWL	Üreteroskopi	PNL

- 5mm'den küçük taşlarda beklemek en doğru yaklaşım
- **Geyik boynuzu** taşlar enfeksiyon taşlarıdır, enfeksiyonu yaymamak için temel yaklaşım perkütan nefrolitotomi

Şok Dalga Litotripsi Kontrendikasyonları

- Hamilelik
- Düzeltilmemiş koagülopati veya kanama diatezi
- Taşa yakın anevrizma (renal veya abdominal aort)
- Taşın distalinde üriner sistemde obstrüksiyon
- Taşı hedeflemede teknik problemler (iskelet anomalileri)

DİĞER BÖBREK HASTALIKLARI

1. Konjenital Anomaliler

- En sık görülen böbrek anomalisi: **Füzyon anomalisi**
- En sık görülen böbrek füzyon anomalisi: **At nalı böbrek**
- En sık görülen böbrek lokalizasyon anomalisi: **Renal ektopi**
- En sık görülen konjenital üreter anomalisi: **Üreter duplikasyonu**

Klinik Bilimler 148. soru
Küçük Stajlar Speetüs Notu 1. Fasikül
Sayfa 083

Akut Piyelonefrit

- **Etken:** E. coli (1. asendan yol, 2. hematogen yol) → İdrar yolu enfeksiyonlarında en sık görülen patojen: **E. coli**
- **Risk Faktörleri:** VUR, DM, invaziv İY girişimleri, immünsüpresyon
- **Morfoloji:** İnterstitiyel ödem ve lenfosit infiltrasyonu
- **Klinik:** Bel ve yan ağrıları, poliüri & oligüri, tekrarlayan üriner sistem enfeksiyonları, pyüri, ateş
- **Tanı:** İdrarda lökosit silindirleri

Kronik Piyelonefrit

- **Etiyoloji:** Üriner sistem obstrüksiyonu veya reflü
- **Morfoloji:**
 - İnterstitiyel fibrozis ve tübüler atrofi
 - Tiroidizasyon (tübüllerin kolloid silindirlerle dolması)
- **Klinik:**
 - **Tutulum:** Bilateral + Asimetrik
 - Proteinüri, hipertansiyon görülebilir (akut piyelonefrit semptomları da eşlik edebilir)
 - FSGS riski artar
- **Tanı:** Direkt grafide parankimde skar ve kistik dilatasyonlar

Ksantogranümatöz Piyelonefrit

- Genellikle 60 yaş civarında, senil popülasyonda görülür.
- **Mekanizma:** Yaygın böbrek parankim yıkımıyla karakterizedir.
- **Histopatoloji:** Köpüksü, lipid yüklü histiyositler (ksantoma hücreleri) görülür.
- **Ayırıcı tanı:** **Renal hücreli karsinom ile karışabilir.**

Amfizematöz Piyelonefrit

- Büyük çoğunluğu **diyabetik** hastalarda görülür.
- **Mekanizma:** Renal parankim veya çevre dokuda gazla karakterize, böbreğin nekrotizan enfeksiyonu şeklindedir. Nazokomiyal idrar yolu enfeksiyonlarına en sık predispose olan faktör üretral kateterlerdir.

ÜRİNER TÜBERKÜLOZ

- Hematojen yolla, gelir böbrek-korteks, (en sık) veya prostatı tutar. Böbrek tutulumunun %85 i unilateraldir.
- Tedaviye yanıtız kronik sistit ilk semptomdur. Hematüri (ilk şikayet), steril pyüri (ilk bulgudur).
 1. Kronik granülatöz enfeksiyon yapar. Pelvis ve kaliks infundubulumunda ülsero-kaverno lezyonlar yapar İVP'de "güve yeniği manzarasına" yol açar. (** TBC'de renal hasar sebebi oluşan skardır)
 2. Üreteropelvik bileşke tutulumu erken dönemdedir. İVP'de "golf deliği üreter" şeklinde görülür. Ardından hidronefroz gelişir ve otonefrektomi başlar. Ancak üreterin en sık tutulumu üreterovezikal segmenttir.
 3. Epididim tutulur ve ağrısız "tesbih tanesi şeklinde" vas deferens görülür, Testis tutulumu tamamen epididim tutulumuna sekonderdir. Epididim tutulumu ardından skrotal deri rüptürü ile fistülizasyon gelişir.
 4. Renal kalsifikasyon, HT, infertilite, sterilite, kontrakte mesane, UV darlık, apse

FLASH BACK

Akut üretrit en sık sebebi Neisseria gonorrhea'dir.
Nongonokoksik üretrit en sık sebebi ise Chlamydia trachomatisdir.

GENİTOÜRİNER TÜMÖRLER

MESANE KARSİNOMLARI

TİPİK VAKA

- İleri yaş hasta
- **Ağrısız**
- **PIHTILI HEMATÜRİ**

- Epitelial tümörlerin %90'ı **değişici epitel kanseri**, %7'si squamoz hücreli kanser, %1-2 si adenokanserdir.
- **Etiyoloji:** Sigara, mesleki karsinojenler (Benzidin, Beta naftilamin, aril amin ve 4-Aminobifenil, fenasetin). Siklofosamid
- Urakus kalıntılarından ve extrofia vesicadan mesane **adenokanseri** gelişir.
- Şistozomiazis (mesanede hipertrofi ve hematüri yapar) enstrümantasyon ve taşların indükte ettiği fiziksel travma (**skuamoz hücreli kanser**)
- En sık tip **değişici (transisyonel) epitelium** hücreli karsinom
- En sık üreter orifisleri ve trigondan kaynaklanır.

Tanı:

- ✓ Sistoskopi ve biyopsi
- ✓ Mesane kanseri evrelemesinde **kas invazyonunun** ilk kez gözleendiği evre **T2**

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

Tip I- Anti-glomerül Bazal Membran Hastalığı

- Bazal membranda IgG ve çoğu vakada C3'ün **lineer birikimi** görülür.
- Hem akciğer hem de böbrek bazal membranına karşı antikorlar gelişirse **Goodpasture sendromu** denir.
- Goodpasture sendromunda bazal membrandaki **tip 4 kollajenin alfa-3 zincirinin** non-kollajenöz (NC1) kısmına karşı antikor gelişir.
- Bu hastalığın deneysel formu **masugi nefritidir**.

Tip II- İmmün Kompleks Nedenli

- **İmmün kompleks nefritlerinin** hepsinin komplikasyonu olabilir.
- Akut poststreptokoksik glomerülonefrit, SLE, IgA nefropatisi, Henoch- Schönlein purpurasında, **fibriler glomerülonefrit ve C3 glomerülonefritte** görülebilir.
- İmmünfloresanda tüm vakalarda **granüler depozitler** izlenir.

Tip III- Pauci İmmün Tip

- **En sık** görülen tiptir.
- **İmmün komponentlerin azlığı** ile karakterizedir. Anti-GBM antikorları veya immün kompleksler gösterilemez.
- Bunların çoğu antinötrofil sitoplazmik antikor (**ANCA**) pozitiflerdir.
- Wegener, mikroskobik PAN gibi vaskülitlerin böbrek tutulumunun mekanizmasıdır.
- **İmmünfloresanda Ig birikimi olmaması** tipiktir.

IgA Nefropatisi

- ✓ **Dünyada en sık görülen glomerülonefrittir.**
- ✓ **ÜSYE'yi takiben 1-2 gün içinde** gelişen gross hematüri görülür.
- ✓ EM'de **mezengiumda IgA ve C3 birikimi** görülür.
- ✓ **Tekrarlayan hematüri atakları** görülebilir.
- ✓ Çölyak ve dermatitis herpetiformis hastalarında insidansı artmıştır.

FLASH BACK

- ✓ ÜSYE'den **2-3 hafta sonra** görülen glomerül hastalığı= APSGN
- ✓ ÜSYE'den **1-2 gün sonra** görülen glomerül hastalığı= IgA nefropatisi

Alport Spektrum Bozuklukları

- **Alport sendromu:**
 - ✓ **Tip 4 kollajen sentezinde genetik** olarak defekt mevcuttur.
 - ✓ **En sık X'e bağlı** (dayıda diyaliz öyküsü) geçer. **Hematüri** görülür.
 - ✓ **Görme (anterior lentikonus)** ve işitme problemleri (**sağırlık**) de eşlik edebilir.
 - ✓ EM'de **glomerül bazal membranında düzensiz kalınlaşma ve incelmeler, basket filesi görünümü** (**ayırışma, seperasyon, splitting**) çok tipiktir.

İnce bazal membran hastalığı:

- ✓ **Tip 4 kollajenin sentezinde genetik** olarak defekt mevcuttur.
- ✓ **Otozomal dominant** geçiş gösterir.
- ✓ **Aseptomatik mikroskobik hematüri** görülür.

FLASH BACK

Tip 4 Kollajen Hastalıkları

- ✓ Alfa 3 ve alfa 4 zincir defekti → İnce glomerül bazal membran hastalığı,
- ✓ Alfa 3, alfa 4 ve alfa 5 zincirinde defekt → Alport sendromu,
- ✓ Alfa 3 zincirine karşı antikor → Goodpasture sendromu

Glomerül Lezyonu ile Seyreden Sistemik Hastalıklar

- **SLE:**
 - ✓ **En sık diffüz proliferatif glomerülonefrit** tipinde tutulum yapar.
 - ✓ Biyopside **full house pattern** görülür (C1q, C3, IgM, IgG, IgA birikir).
- **Henoch-Schönlein purpurası**
- **Bakteriyel endokardit**
- **Diyabetik glomerüloskleroz:**
 - ✓ **Tüm diyabet hastalarında** görülen bir bulgu **kapiller bazal membran kalınlaşmasıdır**.
 - ✓ Diyabet için **patognomonik olan bulgu nodüler glomerülosklerozdur (Kimmelstiel-Wilson)**.
 - ✓ En sonunda diffüz glomerüloskleroz görülür. Diffüz mezengial matriks artışı vardır.
 - ✓ **Hiyalen arteriyoloskleroz** görülür.

Amiloidozis

FLASH BACK

Glomerülonefritler ve Birikim Yerleri

- ✓ **Minimal Değişiklik Hastalığı** → Birikim yok
- ✓ **Membranöz GN** → Subepitelyal diken-kubbe, IgG ve C3
- ✓ **APSGN** → Subepitelyal hörgüç, IgG ve C3
- ✓ **FSGS** → Mezengial IgM ve C3
- ✓ **Berger Hastalığı** → Mezengial IgA
- ✓ **MPGN Tip 1** → Subendotelyal IgG ve C3
- ✓ **MPGN Tip 2** → Mezengiumda C3

Klinik Bilimler 148. soru
Patoloji Speetüs Notu 1. Fasikül
Sayfa 068

TÜBÜLOİTERSTİYEL NEFRİTLER

Akut Piyelonefrit

- En sık etken **E.coli'dir. Erkeklerde** sıktır.
- En sık bulaş yolu **asendan** yoldur.
- Üriner tıkanma, idrar yoluna instrumental girişim, veziköüretal reflü, gebelik, DM, immün yetmezlik gibi durumlarda daha sık görülür.

Her türlü üriner sistem enfeksiyonu; ister sistit ister piyelonefrit; ister gebe ister bebe isterse de yaşlı, hep E.coli en sık etken..

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

SpeeTUS Notu

SpeeTUS Notu

Feokromasitoma

Genel bilgiler

- ✓ Adrenal medulladaki kromaffin hücrelerden köken alan ve katekolamin sentezleyen tümördür (ganglionlardan köken alırsa **paraganglionoma** olarak adlandırılır).
- ✓ **Sporadik** olanlar **% 10'lar kuralına** uyar:
 - Bilateral, Ekstraadrenal, Malign → %10

Feokromasitoma ile ilişkili bazı genetik sendromlar

- Nörofibromatozis tip 1
- MEN 2
- von Hippel Lindau (3'lerin sendromu)

FLASH BACK

von Hippel Lindau

- ✓ VHL gen mutasyonu (3. kromozom)
- ✓ **3 tümör** ile ilişkilidir
 - RCC
 - Feokromasitoma

Klinik Bilimler 149. soru
Dahiliye Speetus Notu 1. Fasikül
Sayfa 133

Klinik tablo

- ✓ Baş ağrısı (en sık)
- ✓ Terleme, çarpıntı
- ✓ Hipertansiyon (ataklı veya devamlı)
- ✓ Solukluk
- ✓ Ortostatik hipotansiyon (Basing natriürezine bağlı IV volüm düşük)
- ✓ Polisitemi (EPO salınımı)
- ✓ Hiperglisemi
- ✓ Hiperkalsemi (PTHrP salınımı)

Feokromasitoma atağını tetikleyen bazı durumlar

- Cerrahi, anestezi
- Trisiklik antidepresan
- Beta bloker

Laboratuvar

- ✓ **Plazma ve idrarda metanefrin yüksekliği**, oldukça sensitif ve spesifiktir.

Görüntüleme

- ✓ **BT ve MR:** En sensitif
- ✓ **MIBG sintigrafisi ve Dopa PET:** En spesifik

Tedavi

- ✓ Esas tedavisi **cerrahidir**
- ✓ Preoperatif dönemde öncelikli tedavi, **alfa blokerlerdir** (**FEnt**Olamin, **FEnO**ksibenzamin)
- ✓ **Beta blokerler**, taşikardi ve aritmi için kullanılır. Ancak **mutlaka** alfa blokerden sonra verilmelidir.
 - Beta blokerler tek başına verilirse **hipertansif kriz** tetikler
- ✓ Yeterli alfa ve beta blokajı sağlanamayan durumlarda kullanılan katekolamin sentez inhibitörü: **Metiltirozin**

Tesadüfen Bulunan Adrenal Kitleler (Insidentaloma)

Genel bilgiler

- ✓ Adrenal bez ile ilgili **belirti/bulgu olmaksızın** başka bir nedenle yapılan görüntülemelerde adrenal bezlerde tesadüfen bulunan kitleyi tanımlar.
- ✓ En sık saptanan kitleler (Benign > Malign):
 - **Benign:** Endokrin inaktif (non-fonksiyonel) adrenal adenom
 - **Malign:** Adrenokortikal karsinom

Yönetim

- ✓ Bu hastalarda 2 soruya yanıt aranır:
 - Bu kitle **fonksiyonel** mi?
 - Bu kitle **malign** mi?
- ✓ Sorulardan birine **'evet'** cevabı alınırsa, **adrenalektomi** yapılır.

Fonksiyonellik (hormon üretimi) değerlendirilmesi:

- ✓ **Feokromasitoma** için → Plazma, idrar metanefrin
- ✓ **Cushing sendromu** için → Gece yarısı tükürük/serum kortizol, 24 saat idrar kortizol, düşük doz deksametazon süpresyon testi
- ✓ **Primer hiperaldosteronizm** için → Aldosteron, renin
- ✓ **Andojen üreten tümör** için → DHEAS

Malignitenin değerlendirilmesi:

- (BT/MR bulguları dikkate alınır)
- ✓ Boyut < 4 cm ve dansite düşük (< 10 HU) → **Benign**
- ✓ Boyut > 4 cm ve dansite yüksek (> 20 HU) → **Malign**

Diğer Endokrin Hastalıklar

Multiple Endokrin Neoplaziler (MEN)

MEN 1

- ✓ İlişkili genetik mutasyon: **Menin**
- ✓ Endokrin tümörleri (**3P**)
 - Paratiroid adenomu (totalde en sık)
 - Pituiter adenom (en sık prolaktinoma)
 - Pankreatik tümör (en sık gastrinoma)
- ✓ Non-endokrin tümörleri (**dandik tümörler**)
 - Lipom, kollajenom, menenjiom, vb
 - Anjiofibrom (en sık)

MEN 2

- ✓ İlişkili genetik mutasyon: **RET**
- ✓ **Ortak tümörleri**
 - Medüller tiroid kanseri (totalde en sık)
 - Feokromasitoma
- ✓ MEN 2A → + Paratiroid adenomu
- ✓ MEN 2B → + **3M**
 - Mukozal nörinomlar
 - Marfanoid görünüm
 - Megakolon

İLGİLİ NOTLAR

Aşırı terleme, bu hastalarda en sık 2. semptom/bulgudur. Seçeneklerde zaten ilişkili başka bir bulgu da yoktur.

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) Görüntülemelerde pankreatik ödem saptanması
- D) Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu
- E) Lökositöz saptanması

Doğru Cevap:D

SpeeTUS Notu

SpeeTUS Notu

- ✓ Kolonoskopide lezyon bulunmadı ise push enteroskopi, push enteroskopiye lezyon bulunmadı ise kolonoskopi denir.
- ✓ Yine lezyon bulunamazsa **kapsül endoskopi** yapılır.
- ✓ Tüm araştırmalara rağmen odak tespit edilemeyen ve kanamanın devam ettiği hastalarda **intraoperatif endoskopi** uygulanır.

Klinik Bilimler 150. soru
Dahiliye Speetus Notu 1. Fasikül
Sayfa 182

Akut Pankreatit

Genel bilgiler

- ✓ Normalde pankreas enzimleri **inaktif salınır**. Duodenuma gelince aktifleşir.
- ✓ Pankreatik enzimler, bir nedenle **pankreas içinde aktifleşirse akut pankreatit** oluşur.
- ✓ Sonuçta pankreasta **otosindirim** başlar ve devamında **inflamatuvar lokal veya sistemik hasarlar (SIRS, ARDS vb)** gelişir.
- ✓ Klinik seyrinde en önemli parametre **organ yetmezliği**dir. Organ yetmezliğinin sık nedenleri:
 - < 10 günde → **SIRS**
 - > 10 günde → **Enfeksiyon**

Etiyoloji

- ✓ **Safra taşı (en sık)**
- ✓ **Alkol (ikinci en sık)**
- ✓ ERCP
- ✓ Hipertrigliseridemi (özellikle > 500 mg/dL)
- ✓ Hiperkalsemi (pankreatik enzimleri aktive eder)
- ✓ Bazı önemli ilaçlar
 - Azatioprin, sülfonamid, anti HIV ilaçlar vb
 - GLP1 analogları, DPP4 inhibitörleri
- ✓ Hedefiter pankreatit
 - **SPINK1 eksikliği**: Tripsinojen inhibitörü eksiktir
 - **Katyonik tripsinojen gen (PRSS1) mutasyonu**: Tripsinojen erken aktive olur.

Ciddiyete göre sınıflama

Ciddiyet	Organ yetmezliği	Lokal / Sistemik komplikasyon
Hafif	Yok	Yok
Orta	Geçici (< 48 sa)	±
Şiddetli	> 48 saat	+

Morfolojik sınıflama

Akut pankreatitte morfolojik sınıflama ve özellikleri

Morfoloji/ Özellikler	İnterstisiyel (ödematöz)	Nekrotizan
Klinik	Hafif, hafif-orta	Orta-şiddetli, şiddetli
Komplikasyon	Nadir	Sık
Erken dönem (< 4 hf)	Peripankreatik sıvı	Akut nekrotik koleksiyon
Geç dönem (> 4 hf)	Psödokist	Duvarlı nekroz
Prognoz	İyi	Kötü

Klinik tablo

- ✓ **Karın ağrısı** en belirgin semptomdur. **Kuşak tarzındadır, öne doğru eğilince azalır.**
- ✓ Pankreatitin şiddetine bağlı olarak fizik muayenede karında yaygın hassasiyet, defans, distansiyon olabilir.
- ✓ SIRS'a bağlı; ateş, taşikardi ve hipotansiyon gelişebilir.
- ✓ 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 ekimozlar görülebilir.

FLASH BACK

Öne eğilmekle azalan iki ağrı

- Pankreatit
- Perikardit

Akut pankreatit seyrinde bazı önemli komplikasyonlar

Lokal	Sistemik
• Psödokist • Nekroz • Obstrüktif sarılık • Fistül • Pankreatik asit • Bağırsaklarda obstrüksiyon	• Pulmoner (ARDS vb) • KVS (Hipotansiyon, vb) • Hematolojik (DİK vb) • GİS (kanama vb) • Renal (oligüri, ATN vb) • Metabolik (glükoz ↑, Ca ↓ vb) • Diğer: Sepsis vb

Laboratuvar

- ✓ Lökositöz
- ✓ 3. boşluklara sıvı kaybına bağlı **hemokonsantrasyon**:
 - Hematokrit artışı
 - BUN yüksekliği
- ✓ Hipokalsemi (yağ nekrozuna bağlı)
- ✓ Hiperglisemi
- ✓ Hipoksi (ARDS)
- ✓ Sedimantasyon, CRP yüksek
- ✓ Kolanjit/Koletaz varsa KCFT yüksekliği
- ✓ Amilaz ve lipaz yüksek (tanıda en değerli)

Amilaz

- İlk birkaç saatte yükselir, bir hafta içinde düşer.
 - Daha uzun süre yüksek kalması, psödokist gelişimini düşündürür
- Böbrek fonksiyonları normal iken serum amilazda > 3 kat artış tanı için önemlidir.
- Şu durumlarda amilaz düzeyi **normal** olabilir:
 - **Hipertrigliseridemi**
 - **Kronik pankreatit** üzerine akut pankreatit atağı
 - Akut pankreatitin **geç döneminde** başvuru

Akut pankreatit dışı serum amilaz artışı yapabilen bazı durumlar

- Tükürük bezi inflamasyonları
- GİS perforasyon, obstrüksiyon; Kolesistit
- Diyabetik ketoasidoz
- Böbrek yetmezliği
- Bazı tümörler

İLGİLİ NOTLAR

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

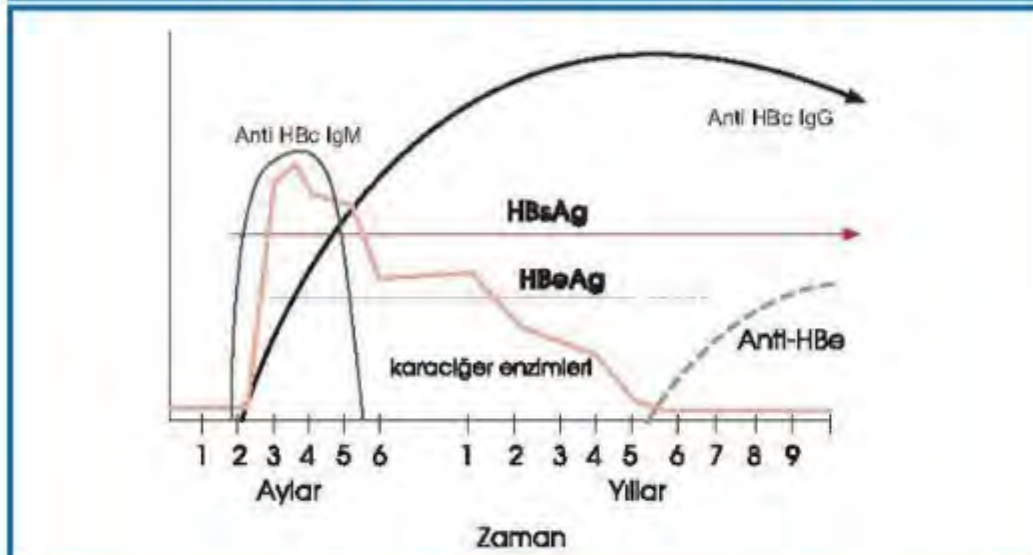
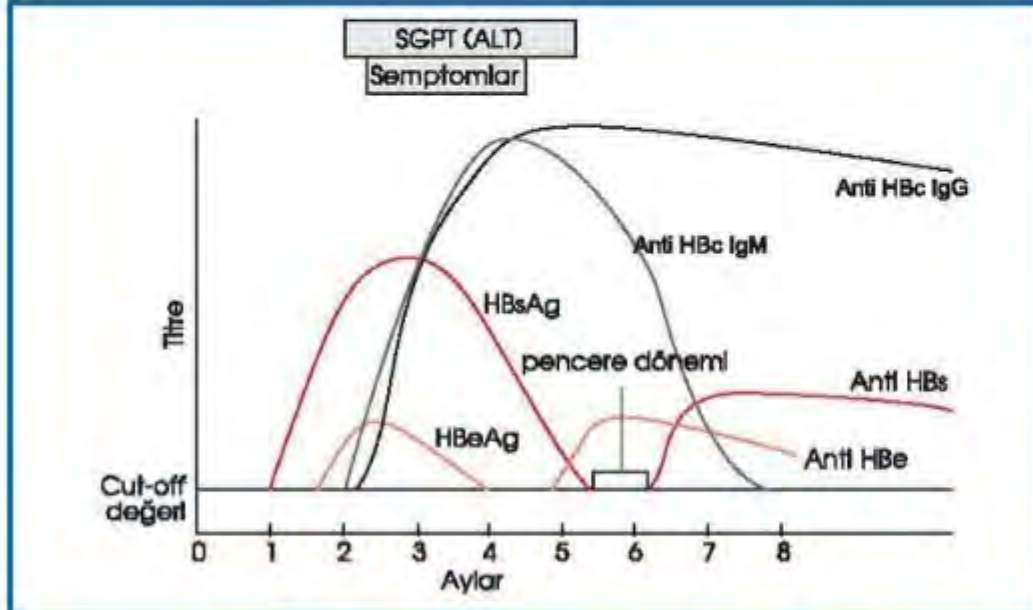
SpeeTUS Notu

SpeeTUS Notu

- ✓ Ama **pencere döneminde** ikisi de negatifken **antiHBc pozitifdir**.
- ✓ **6 ay** sonra HBsAg pozitifken, anti-HBs gelişmemesi **kronik enfeksiyonu** veya **taşıyıcılığı** gösterir.
- ✓ Hepatit B virüsü ile karşılaşmayı gösteren serolojik marker Anti HBc IgG'dir.

Hepatit B markerlerinin yorumu

	HBsAg	Anti-HBc IgM	Anti-HBc IgG	Anti-HBs
Akut hastalık	+	+	+	-
Pencere dönemi	-	+	+	-
Taşıyıcı-Kronik	+	-	+	-
İyileşmiş	-	-	+	+
Aşılanmış	-	-	-	+



Tedavi:

- Tenofovir ve entekavir ilk seçeneklerdir.
- Tedavi takibi **HBV-DNA** (PCR) ile yapılır.

Aşılama:

- ❖ HBV aşısı rekombinant DNA aşısıdır.

Yeni doğanlarda;

- Anne HBsAg negatif ise 0, 1, 6. aylarda aşı.
- Anne HBsAg pozitif ise 0, 1, ve 6. aylarda aşı, **ilk 12 saatte HBIG** yapılır.

Erişkinlerde: 0, 1 ve 6. aylarda IM yapılır.

HBV ile kontamine iğne batmalarında profilaksi rehberi

Sağlık Personeli	Kaynak
	HBs Ag (+)
Aşısız	HBIG + Aşı*
Aşıtlı	Profilaksi gereksiz
Aşıya cevabı var	Profilaksi gereksiz
3 doz aşıya cevapsız	HBIG + Aşı
6 doz aşıya cevapsız	Bir ay arayla 2 doz HBIG
Aşıya cevabı bilinmiyor	Anti-HBs <10 ise HBIG + Aşı* Anti-HBs ≥10 ise profilaksi gereksiz

* 0, 1 ve 6. aylarda 3 doz aşı

HBsAg pozitif bireyle cinsel temas: 0, 1 ve 6. aylarda aşı ve 15 gün içinde HBIG yapılır.

HEPATİT C VİRÜSÜ (HEPACİVİRÜS)

Flaviviridae ailesinden **zarflı** bir **RNA** virüsüdür.

Zarfta bulunan **E1** proteini **füzyondan**, **E2** proteini hepatosite **tutunmadan** sorumludur.

E2 proteinlerini kodlayan genlerde **mutasyonlar** sonucu **türümsümler** ortaya çıkar.

Bu nedenle **aşısı yoktur**, antikorlar koruyucu değildir ve **kolay kronikleşir**.

Bulaş:

- Esas olarak **kan yoluyla** bulaşır. **Diyaliz hastaları** ve yoğun **kan ürünü** alan hastalar risk altındadır.
- Ticari **immünglobülin preparatları** ile bulaştığı bildirilen **tek virüsdür**.

Patogenez:

- **E2 proteini** ile karaciğerdeki **CD81** moleküllerine tutunur

Klinik Bilimler 151. soru

Mikrobiyoloji Speetus Notu 1. Fasikül Sayfa 082

Klinik bulgular:

- ✓ 8-10 haftalık inkübasyon sonrası **%10** **olguda tipik hepatit** kliniği gelişir.
- ✓ Vakaların **%80'i** **kronikleşir**.
- ✓ **En sık** komplikasyonu **hepatosteatoz**dur.
- ✓ **Dalak marjinal zon lenfoması** ve **Waldenström makroglobülinemisi** ile ilişkilidir.
- ✓ **Otoimmün bozukluklara** yol açar;
 - **Karaciğer dışı en sık** komplikasyonu **kriyoglobülinemidir**.
 - **Esansiyel mikst kriyoglobülineminin en sık** nedenidir.
 - Vaskülit, Sjögren sendromu, porfiri, periferik nöropati, artralji, purpura ve glomerulonefrit görülebilir.
 - **Aplastik anemi** ve **diabetes mellitus'a** neden olabilir.

İLGİLİ NOTLAR

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

Hepatit E

- Fekal-oral yolla bulaşan bir RNA virüsüdür.
- Fulminanlaşma oranı **en yüksek** olan hepatit kliniği **gebelik döneminde geçirilen** hepatit E'dir (%20).
- İmmünsüpreselerde kronikleşebilir.

Viral Hepatitlerin Morfolojisi

Akut	Kronik
Portal alanda inflamasyon minimaldir.	Portal alanda belirgin lenfoplazmostik inflamasyon vardır.
Councilman	Interface hepatit (güve yeniği nekrozu) görülür. Buzlu cam hücre (HBsAg'nin endoplazmik retikulumda birikmesi ve

Klinik Bilimler 151. soru
Patoloji Speetus Notu 1. Fasikül
Sayfa 061

Ek olarak hepatit C'de yağlanma, safra kanal hasarı ve portal lenfoid folikül oluşması tipiktir.

Patolojide "Buzlu Camlar"

- ✓ Buzlu cam **sitoplazma**= **Hepatit B** virüs enfeksiyonunda,
- ✓ Buzlu cam **çekirdek**= **Papiller tiroid kanserinde** görülür.

OTOİMMÜN HEPATİT

- **Tip 1 (ANA, SMA antikorları)** daha sık görülür ve **orta yaş kadınlarda** daha sıktır.
- **Tip 2 (Anti liver kidney mikrozomal antikor, ALKM-1)** daha çok çocuklarda ve gençlerde görülür.
- Tanı için **otoantikorlar, artmış serum IgG**, diğer **etyolojilerin dışlanması** (viral hepatit, ilaçlar) ve **tipik biyopsi bulguları** gereklidir.
- Otoimmün hepatitte görülen en önemli biyopsi bulguları portal alanlardaki **plazma hücre infiltrasyonu**, **emperipolezis** (hepatosit sitoplazmasında lenfosit ve plazma hücre bulunması), **psödorozet** oluşumlarıdır.
- Siroz viral hepatite göre erken dönemde gelişir.

ALKOLİK KARACİĞER HASTALIĞI

Hepatik Steatoz

- Karaciğer **büyük**, homojen, soluk **sarı renkli** ve **yumuşak** kıvamlıdır.
- Hepatositlerde **sadece yağlanma** vardır, **zon 3'ten başlar** (asetaldehit ve SOR en çok burada üretilir). **NAD azalması**, **lipoprotein sentez azalması** ve **periferik yağ katabolizmasında artış** nedeniyle oluşur.

Steatohepatit

- Yağlanmanın yanı sıra artık olaya **nötrofillerden zengin inflamasyon** da dahil olmuştur. **Mallory cisimleri** görülebilir.
- **Mallory denk cisimcikleri** (Dejenere hepatositlerin sitoplazmasında biriken dejenere **sitokeratin 8**, 18 ve ubiquitin içeren intermedier filamanlardır)

Mallory cisimleri sitokeratinden yapılan hücre içi protein birikimi örneğidir. Karaciğerde bir çok hastalıkta (alkolik karaciğer hastalığı, primer biliyer siroz, Wilson hastalığı, hepatoselüler karsinom, kronik kolestatik durumlar, non alkolik yağlı karaciğer) görülür.

Ancak **viral hepatitlerde görülmesi beklenmez.**

Alkolik Siroz

- **Tavuk kümesi teli (chicken wire fence pattern)** şeklinde **fibrozis** olaya eklenir.
- **AST'nin ön planda arttığı** → **Alkolik Siroz**

Metabolik Disfonksiyon İlişkili Yağlı Karaciğer Hastalığı (MASLD) (Eski NASH)

- Alkol almayan ve/veya çok az alan, karaciğer yağlanmasına neden olan hastalığı olmayan (Wilson, Hepatit C, ilaç kullanımı gibi) kişilerde ortaya çıkan klinik bir durumdur.
- **İzole yağlı karaciğer, MASLD'den daha sık** görülür.
- **Metabolik sendromla birliktedir** (insülin direnci, tip 2 diyabet, obezite, dislipidemi ve hipertansiyon).
- Amerika'da kronik karaciğer hastalığının **en sık** nedenidir.
- **Alkolikten daha fazla yağlanma** görülürken, **Mallory cismi ve nötrofil alkolikten azdır.**
- Karaciğer yetmezliği, siroz ve kanser yapabilir.

METABOLİK KARACİĞER HASTALIKLARI

Genetik Hemokromatozis

- **Genetik (en sık HFE mutasyonu) ile oluşur. OR** geçer. Bu durum sekonder hemakromatozis (**talasemi tedavisi, MDS**) ile karıştırılmamalıdır.
- HJV (hemojuvelin) → Juvenil hemokromatozis
- **HFE geni hepcidin** proteinini kodlar. Hpcidin ise demir emilmesini engeller.
- Vücutta yaygın **demir birikimi** vardır. Semptomlar 6-7. dekada
- Klasik triyadı **hepatomegali yapan siroz, deri pigmentasyonu** ve **diabetes mellitus** (bronz diyabet).
- **Artrit, dilate ve restriktif KMP ve testiküler atrofi** yapar.
- Demir **Prusya mavisi** ile boyanır.
- Erişkinde **karaciğer kanser riskini** en çok arttıran sirozdur.
- **Tanıda** genetik ve karaciğer biyopsisinde kuru demir ağırlığı kullanılır.

FLASH
BACK

Siroza Rağmen Hepatomegali Yapanlar

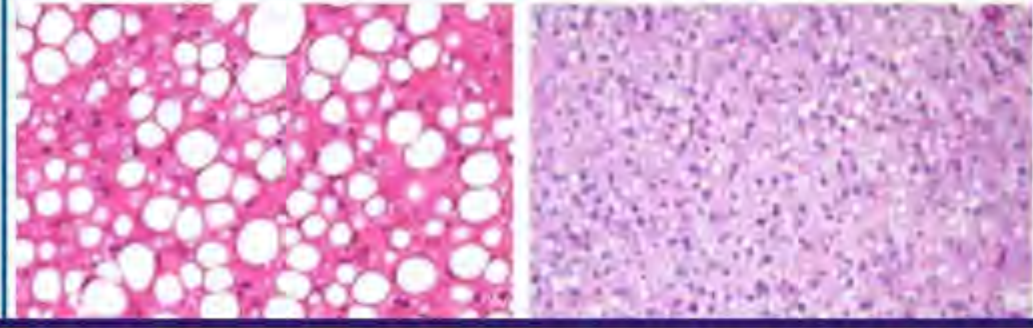
- ✓ Hemakromatoz
- ✓ Primer biliyer siroz

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
Dahiliye Speetüs Notu 1. Fasikül
Sayfa 158

- Karaciğer yağlanmalarının büyük kısmını, **makroveziküler yağlanma** oluşturur. Bunun da en sık nedenleri **alkol ve insülin direnci**dir (metabolik sendrom, obezite)
- **Mikroveziküler yağlanma** ise nadir bir durum olup, **akut karaciğer yetmezliği** ile ilişkilidir.

Etiyoloji

- ✓ **Makroveziküler yağlanma nedenleri**
 - İnsülin direnci (metabolik sendrom, obezite)
 - Alkol
 - HCV enfeksiyonu
 - Amiodaron kullanımı
 - Protein-kalori malnütrisiyonu, TPN
- ✓ **Mikroveziküler yağlanma nedenleri**
 - Reye sendromu
 - Gebeliğin akut yağlı karaciğeri
 - İlaçlar: Tetrasiklin, valproik asit, antiretroviraller

Metabolik Disfonksiyonla İlişkili Steatotik Karaciğer Hastalıkları (MASLD) (Alkol Dışı Yağlı Karaciğer Hastalıkları)

Genel bilgiler

- ✓ Patogeneğinde 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 ve laboratuvar

- ✓ Hastalar genellikle **asemptomatiktir**.
- ✓ Sağ üst kadranda ağrı, dolgunluk olabilir (hepatomegali)
- ✓ Transaminazlar **hafif-orta** yükselmiştir.
- ✓ USG'de **karaciğer ekojenitesinde artış** vardır.
- ✓ NASH-NAFL kesin tanısı **karaciğer biyopsisi** ile konur.

Tedavi

- ✓ Yaşam tarzı değişikliği, diyet (Kalori kısıtlanmalı, fruktoz şurubu içeren gıdalardan kaçınılmalı, omega-3 takviyesi ve kahve tüketiminin artırılması) ve egzersiz önerilir.
- ✓ Medikal tedavide **resmetirom** (tiroid hormon beta reseptör agonisti) onaylıdır.
- ✓ **Kullanılabilen diğer ilaçlar**: Pioglitazon, GLP1 agonisti, Vitamin E, Obetolik asit, Statin
- ✓ **Obezite cerrahisi** MASH'de gerileme yapabilir.

Alkolik Karaciğer Hastalıkları

Genel bilgiler

- ✓ Alkolün metaboliti olan **asetaldehit**, karaciğer için toksiktir.
- ✓ Alkole bağlı karaciğer hasarının en önemli belirleyicisi **alkol miktarı ve süresidir**.
 - **Miktar**: Etil alkol > 20 g/gün kadın, > 30 g/gün erkek
 - **Süre**: 5-20 yıl

Klinik tablo

- ✓ Klinik spektrum oldukça geniştir:
 - **Yağlanma (en sık)**
 - Akut hepatit
 - Kronik hepatit → Siroz → HCC
- ✓ Ayrıca **siroz gelişmeden**, portal hipertansiyon, asit ve varis kanaması görülebilir

Laboratuvar

- ✓ Makrositoz (anemi eşlik edebilir, etmeyebilir)
- ✓ Hemolitik anemi
- ✓ **Aminotransferazlar < 300-400 IU/L**
- ✓ **AST/ALT oranı > 2**
- ✓ **ALP normal, GGT yüksek**
- ✓ İmmünglobulin A yüksek

Prognoz

- ✓ Alkolik hepatitte prognoz tayininde **Maddrey skoru (diskriminant faktör)** kullanılır.
- ✓ Maddrey skorunda **PTZ** ve **bilirubin** kullanılır:
 - $(4.6 \times [\text{hasta PTZ} - \text{normal PTZ}] + \text{bilirubin})$
- ✓ **Skoru > 32**, şiddetli hepatiti ve kötü prognozu gösterir.

Tedavi

- ✓ Alkol kesilmelidir (en önemli).
- ✓ Şiddetli alkolik hepatitli hastalarda **kortikosteroid** verilir.

İlaçlara Bağlı Karaciğer Hasarları

- İlaç ilişkili karaciğer hasarının en sık nedeni: **Amoksisilin klavulanik asit**
- İlaç ilişkili karaciğer yetmezliğinin en sık nedeni: **Parasetamol**

İlaça bağlı karaciğer hasarı tedavisinde kullanılan ajanlar:

- Parasetamol: **N-asetil sistenin**
- Valproik asit: **L-karnitin**
- Leflunomid: **Kolestiramin** (enterohepatik sirkülasyonu ↓)
- İmmünoterapi, otoimmünite tetikleyen ilaçlar: **Steroid**

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 polistik böbrek hastalığı
- C) Otozomal resesif polistik böbrek hastalığı
- D) Bardet-Biedl sendromu
- E) Atipik hemolitik üremik sendrom

Doğru Cevap:E

SpeeTUS Notu

SpeeTUS Notu

İLGİLİ NOTLAR

Transplantasyon Komplikasyonları

Rejeksiyon

Hiperakut rejeksiyon

- ✓ Alıcıdaki **anti-HLA antikorlarına** bağlı gelişir
- ✓ Nakil cerrahisi esnasında ortaya çıkar
- ✓ Vasküler hasar ve trombozla greft kaybına neden olur

Akut rejeksiyon

- ✓ En sık klinik bulgu: **Asemptomatik kreatinin yüksekliği**
- ✓ Tanıda altın standart yöntem: **Böbrek biyopsisi**
- ✓ **Biyopsi bulguları**
 - **T-hücre aracılı (hücrel):** T lenfosit infiltrasyonu
 - **Antikor aracılı (hümmoral):** C4d depolanması

Kronik rejeksiyon

- ✓ Yavaş nefroskleroz, fibroz ve iskemi sebebiyle gelişir

BK virüs nefropatisi

- Renal transplantasyon öyküsü (> 6 ay)
- Böbrek fonksiyon testlerinde bozulma
- İdrarda Decoy hücreleri

Klinik Bilimler 152. soru
Dahiliye Speetus Notu 1. Fasikül
Sayfa 050

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

Malignite

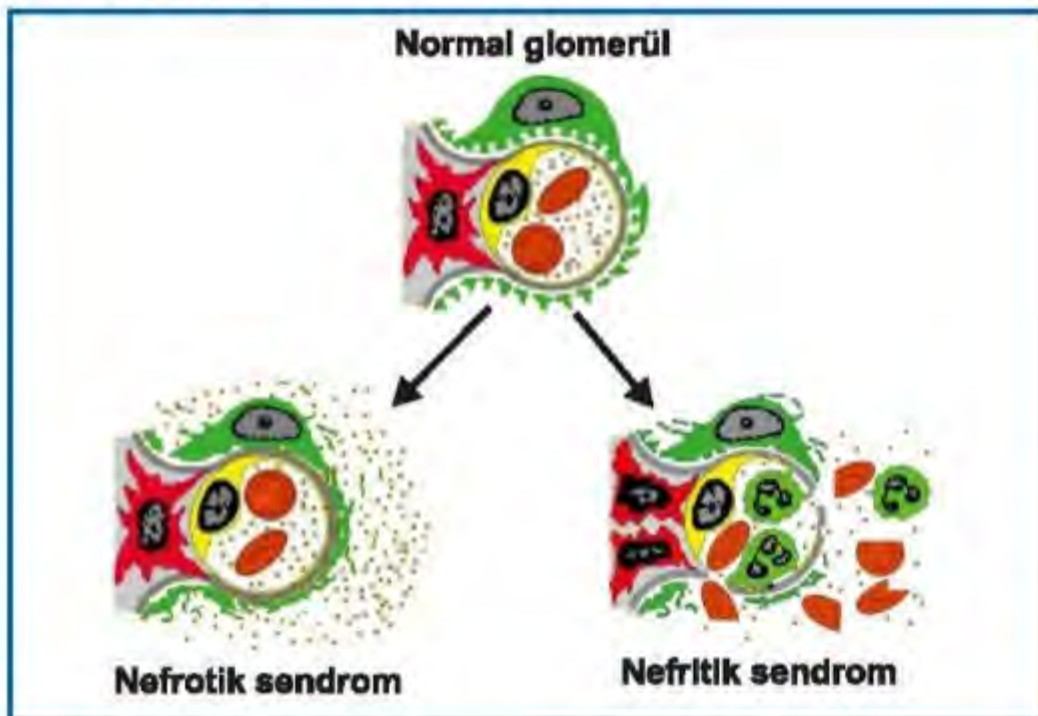
- ✓ Bu hastalarda **immünsüpresif** tedaviye bağlı **kanser riski** artmıştır.
 - En sık görülen kanser, **non-melanom cilt kanseri** (en sık **skuamöz hücreli kanser**)
 - **Anti kanser etkinliği** olan immünsüpresif ilaçlar → **mTOR inhibitörleri** (Sirolimus, Everolimus).
- ✓ EBV ilişkili posttransplant lenfoproliferatif hastalık gelişebilir.

Böbrek nakli yapılan hastalarda ölümün en sık sebebi **kardiyovasküler hastalıklardır**.

GLOMERÜLONEFRİTLER

Genel Bilgiler

Patofizyoloji



NEFROTİK ve NEFRİTİK Sendrom Ayırıcı Tanısı

	NEFROTİK	NEFRİTİK
Hastalık başlangıcı	Sinsi	Ani
GFR azalması ve oligüri	Başlangıçta yok	Başlangıçta mevcut
Juguler venöz basınç	Normal/Düşük	Yüksek
Kan basıncı	Normal/Yüksek	Yüksek
Proteinüri	++++	++/+++
Hematüri	+/-	++++
Eritrosit silendirleri	Yok	Mevcut
Serum albümin düzeyi	Düşük	Normal/hafif düşük
Ödem	++++ (Generalize)	++ (Lokal)
Hiperlipidemi, lipidüri	Mevcut	Yok

Sınıflandırma

Ağırlıklı olarak nefrotik sendrom yapan hastalıklar

- Minimal değişiklik hastalığı (saf nefrotik sendrom)
- Membranöz glomerulonefrit
- Fokal segmental glomeruloskleroz
- Diyabetik nefropati (totalde en sık nefrotik sendrom)
- Amiloidoz

Bunlar dışındaki glomerüler hastalıklar ya **ağırlıklı nefritik sendrom** ya da **nefritik/nefrotik (miks)** yaparlar.

Nefrotik Sendrom

Genel bilgiler

- ✓ **Nefrotik sendromun komponentleri:**
 - Masif proteinüri (> 3.5 gr/gün)
 - Hipoalbuminemi
 - Generalize ödem
 - Hiperlipidemi
 - VLDL, LDL artar (HDL azalır)
 - Lipidüri → İdrarda yağ silendirleri
 - Hiperkoagülabilité
 - Birçok pıhtılaşma faktörünün sentezi artar.
 - Birçok doğal antikoagülan idrar ile kaybedilir.
 - Tromboz riskini gösteren en önemli belirteç: Serum albümin düzeyi

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

SpeeTUS Notu

SpeeTUS Notu

PROTEİNÜRİLER

PATOLOJİK OLMAYAN PROTEİNÜRİLER

Geçici Proteinüri:

- **Ateş**, egzersiz, **dehidratasyon**, soğuk, kalp yetersizliği ve konvülsiyon

Postural (Ortostatik) Proteinüri:

- Okul çağı ve adolesanların **en sık** persistan proteinüri nedenidir.
- **Yatar pozisyonunda idrarda protein yokken** (art arda üç sabah idrarda protein/kreatinin oranı <0.2), ayakta idrar protein çıkışı 10 kat artmıştır.
- Ayakta ve lordotik pozisyonunda sol renal venin parsiyel obstrüksiyonu sonucu oluştuğu düşünülmektedir.

PATOLOJİK PROTEİNÜRİLER

Glomerüler Proteinüri:

Klinik Bilimler 153. soru
Pediatri Speetus Notu 1. Fasikül
Sayfa 179

Tübüler Proteinüri:

- Proksimal tübülüslerde hasar olduğunda, reabsorbsiyon kapasitesinde azalma olur ve düşük molekül ağırlıklı proteinler (**B2 mikroglobülin**) idrarla kaybedilirler.
- Albüminüri çok az olabilir veya olmaz. **Ödem yoktur.**

NEFROTİK SENDROM

GENEL BİLGİLER



Tanı Kriterleri:

1. Masif proteinüri
2. Hipoalbuminemi
3. Hiperlipidemi
4. Ödem

Nefrotik Sendromda Etiyoloji:

İdiyopatik nefrotik sendrom:

- **Minimal lezyon hastalığı (En sık)**
- **Fokal segmental glomerüloskleroz (2. en sık)**
- Membranoproliferatif glomerülofrit
- Membranöz glomerülofrit

Sekonder nefrotik sendrom:

- **Amiloidoz**, **SLE**, HSP, Enfeksiyonlar (HBV, HCV, HIV, TORCH), İlaçlar, **Hodgkin lenfoma**

Genetik nefrotik sendrom:

- **Fin tipi konjenital nefrotik sendrom**

MİNİMAL LEZYON HASTALIĞI

- Çocuklardaki nefrotik sendromun **en sık** nedeni
- Erkeklerde daha sıktır (2:1).
- En sık **2-6 yaş** arasında rastlanır.
- Işık mikroskopisinde glomerül yapısı **normaldir**.
- Elektron mikroskopisinde epitel hücrelerdeki **ayaksı çıkıntılarda füzyon** görülür.

- İlk klinik bulgu **ödemdir**.
- Hodgkin lenfoma ile beraberlik görülebilir.
- Transferrin kaybı anemi yapabilir.

Laboratuvar:

- **Nefrotik düzeyde proteinüri**, serum albumin düzeyi düşüktür.
- Genellikle **hiperkolesterolemi** vardır (HDL genelde normal).
- Makroskopik hematüri **yoktur**.
- Serum **C3 ve C4 normaldir**.
- **α -2 globulin artar**.
- **Nefrotik sendromda atılımı artan ve kanda azalan faktörler arasında** Anti-trombin III, Protein C,S, Faktör 11 ve 12 vardır.
- Biyopsi endikasyonları: <1 yaş ve > 12 yaş, makroskopik hematüri, persiste eden hipertansiyon yada sistemik hastalık bulguları, düşük serum C3 düzeyi, steroide direnç

Komplikasyonlar:

1. **Enfeksiyon:** Spontan bakteriyel peritonit sıktır (etken: >%50 **Streptococcus pneumoniae**).
2. **Arteriyel ve venöz trombozlar:** Özellikle renal ven trombozu riski artmıştır. Santral kateter varlığı, anti-trombin III'ün azalması, trombositoz, hipovolemi altta yatan nedenler arasındadır.
3. **Akut böbrek yetersizliği:** Akut tübüler nekroz, bilateral renal ven trombozu sonucu

Tedavi:

- Tuz kısıtlaması, bol proteinli diyet önerilmemeli.
- **Kortikosteroid:** Spesifik tedavidir. Steroide **en iyi cevap** veren nefrotik sendrom nedenleri arasındadır.
- Steroide dirençli ise immünsüpresif tedaviler
- **Albumin infüzyonu:** Akut böbrek yetmezliği, skrotum veya labium ödemi, batın ve plevrada sıvı nedeniyle harekette veya solunum güçlüğü veya solunum güçlüğü, intravasküler volüm deplesyonu (hipotansiyon, taşikardi, hemokonsantrasyon)

FOKAL SEGMENTAL GLOMERÜLOSKLEROZ

- **Steroide dirençli** nefrotik sendromun **en önemli** nedenidir.
- Başlangıç yaşı daha büyüktür. **Adölesanlarda son dönem böbrek yetmezliğinin en sık** nedenidir.
- Çocuklarda vezikoüreteral reflü (VUR) veya orak hücreli anemiye sekonder gelişebilir.
- Biyopside ayaksı çıkıntılarda füzyon

FLASH
BACK

- Renal transplantasyon sonrasında **II. defa tekrarlama** olasılığı en yüksek primer böbrek hastalığı: **MPGN tip II**
- Renal transplantasyon sonrası graft kaybına yol açma olasılığı en yüksek primer böbrek hastalığı: **FSGS**

KONJENİTAL NEFROTİK SENDROM

Fin Tipi Konjenital Nefrotik Sendrom:

- **En sık** rastlanan konjenital nefrotik sendrom tipidir (NPHS1- nefrin mutasyonu).
- Proteinüri **intrauterin** başlar. **Polihidroamnios** ve hidropsa neden olur.
- Olgular genellikle prematüre ve SGA doğarlar, **plasentaları büyüktür**.

İLGİLİ NOTLAR

Tübüler proteinüri proksimal tübül hasarı ilişkisi net olarak vurgulanmakta. Lowe'nin de proksimal tübül hasarı yaptığı görülmekte.. Size de soruyu işaretlemek kalmakta :)

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

- > %90 olguda ise yaşamın **ilk haftasında** ödem ve asit gelişir.
- Prenatal tanı; maternal serum ve amnion sıvısında **α -fetoprotein yüksekliği** ile yapılabilir.

FLASH
BACK

- Pierson sendromu: konjenital nefrotik sendrom + bilateral mikrokori
- **Alt ekstremitelerinde ödem tespit edilen ve kalp hastalığı olmayan bir çocukta serum albumin düzeyi de normal ise ödemin en olası nedeni...** Lenfatik obstrüksiyon

RENAL VEN TROMBOZU

GENEL BİLGİLER

1. **Yenidoğan döneminde:** **Asfiksi**, dehidratasyon, şok, sepsis, polisitemi, **diyabetik anne** çocuklarında
2. **Büyük çocuklarda:** Nefrotik sendrom sepsis ve hiperkoagülabilite (faktör V Leiden mutasyonu)

Klinik Bulgular ve Tanı:

- Ani başlayan **makroskopik hematüri (non-glomerüler)**, batında kitle, **hipertansiyon**, **oligüri** ve **trombositopeni**
- **Renkli doppler ultrasonografide** akım çalışması ile kesin tanı konulur.

İDRARIN ASİDİFİKASYONU VE TUBÜLÜS HASTALIKLARI

Renal Tübüler Asidoz

Ortak tablo: Bikarbonat kaybı

DİSTAL		PROKSİMAL
Tip 1	Tip 4	Tip 2
H pompası XXX Na/K pompası +++ (Hipokalemi) • Asidoz • İdrar pH >5,5 (alkali) • Hiperkalsiüri → böbrek taşı, osteopeni	+ Mineralokortikoid etkisiz Hiperkalemi (İdrarda Na yüksek, K düşük)	Fanconi sendromu → Büyüme gelişme geriliği Distalde; Na/H pompası sağlam (İdrar pH <5,5) Na/K pompası sağlam (Hipokalemi)
ORTAK SONUÇ		
Hiperkloremik metabolik asidoz (AG normal)		

DİSTAL RENAL TUBÜLER ASİDOZ (TİP I)

- Ciddi sistemik asidoza rağmen idrar pH'sı 5,5'in altına düşürülemez.
- **Hiperkalsiüri**, **nefrokalsinozis**, **nefrolitiazis** neden olur.
- Gelişme geriliği, anoreksi, poliüri, polidipsi, kusma ve dehidratasyon ilk bulgularıdır.
- Tedavinin yeterliliğini gösteren en iyi parametre **hiperkalsiürideki azalmadır**.
- Asidozun düzeltilmesi amacıyla oral **sodyum bikarbonat** ya da **sodyum sitrat** kullanılır.
- **Tiazid diüretikleri** de hiperkalsiüri için kullanılabilir.

PROKSİMAL RENAL TUBÜLER ASİDOZ (TİP II)

- İdrar asidifiye edilebilir (pH < 5,5).
- Fanconi sendromu olarak sistemik hastalıklara eşlik edebilir;
 - **Sistinozis (en sık)**
 - **Tirozinemi tip I**
 - **Galaktozemi**
 - Kalıtsal fruktoz intoleransı
 - Tip I ve XI glikojen depo hastalığı
 - Metilmalonik asidemi
 - **Wilson hastalığı**
 - Dent hastalığı
 - Lowe sendromu (oküloserebrorenal sendrom)

Klinik Bilimler 153. soru
Pediatri Speetüs Notu 1. Fasikül
Sayfa 180

- Fanconi sendromu olanlarda ayrıca **fosfatüri** (hipofosfatemik raşitizm), **glikozüri**, **aminoasidüri**, **ürikozüri** gözlenir.

TİP IV RENAL TUBÜLER ASİDOZ

- Sodyum geri emilim bozukluğuna bağlı **tuz kaybı**, H⁺ iyon salınımı bozukluğuna bağlı **hiperkloremik metabolik asidoz**, K⁺ salınım bozukluğuna bağlı **hiperpotasemi** bulunabilir.
- Nedeni aldosteron eksikliği veya aldosterona yanıtıdır.

KONJENİTAL HİPOKALEMİK ALKALOZİS (BARTTER SENDROMU)

- **Antenatal Bartter sendromu** yenidoğan veya sütçocuğu döneminde bulgu verirken; **klasik Bartter sendromu** daha hafiftir ve daha büyük çocuklarda bulgu verir.
- Bartter sendromunda **Henle kulbunun çıkan kolundaki** kanallarda bozukluk vardır.
- Sodyum ve klor kaybı, **renin-angiotensin-aldosteron** sistemini aktive eder. Aldosteron **potasyum kaybını** artırır, hidrojen kaybını da artırarak **metabolik alkaloz** yol açar. Hipopotasemi **prostaglandin sentezini** uyarak, renin-angiotensin-aldosteron sisteminin aktivasyonuna neden olur.

Tedavi:

- Replasman, **indometazin**

Klor kanal defektleri

Ortak tablo: Klor emilimi bozuk



GİTELMAN SENDROMU

- Genellikle **geç çocukluk ve adölesan** dönemde görülür.
- Asıl defekt, tiazid diüretiklerinde etki yeri olan **distal tübülüstaki Na-Cl kotransport** bölgesindeki bozukluktur.

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

Notumuz glomerüler tutulum yapan şıkları bir bir yakalıyor. Geriye kalan şıkkımız da cevap oluyor...

- ✓ Elektron mikroskopisinde (EM) ise **podositlerin ayakları**

Klinik Bilimler 153. soru
Patoloji Speetüs Notu 1. Fasikül
Sayfa 067

Membranöz Nefropati

- ✓ Vakaların **%75'i idiyopatiktir (Primer)**.
- ✓ Sekonder nedenler → Enfeksiyonlar (HBV, sifiliz, şistomiyazis, malarya), **karsinomlar** (akciğer, kolon, melanom), **ilaçlar** (kaptopril, penisilamin)
- ✓ **Fosfolipaz A2 reseptörlerine (PLA2R) karşı gelişmiş antikor** mevcuttur. Deneyel formu **Heyman** nefritidir (mesangial antikor).

Klinik Bilimler 153. soru
Patoloji Speetüs Notu 1. Fasikül
Sayfa 067

- ✓ **Tromboza yatkınlığının en çok arttığı** glomerülofrittir (antitrombin 3 kaybına bağlı).

Fokal Segmental Glomerüloskleroz (FSGS)

- ✓ Glomerüllerin bir kısmında (**fokal**) ve glomerülün bir bölümünü (**segmental**) etkileyen, mezengial matriksin arttığı (**skleroz**) ve kapiller kollapsın görüldüğü glomerülofrittir.
- ✓ Primer olarak **nefrin proteinindeki genetik bozukluklara** bağlı olarak veya **obezite, orak hücreli anemi, IV ilaç kullanımı ya da HIV enfeksiyonuna** bağlı sekonder olarak gelişebilir.
- ✓ **Erişkinde nefrotik sendromun en sık primer nedenidir.**
- ✓ EM'de **mezengiyumda IgM ve C3** birikimi görülür. **Podositlerde hasar** vardır.

Podosit Hasarıyla Giden Hastalıklar (Podositopati)

- ✓ Minimal değişim hastalığı
- ✓ Fokal segmental glomerüloskleroz

Kollapsing tip FSGS

- ✓ HIV ilişkili nefropati (HIVAN)
- ✓ Covid-19 ilişkili nefropati (COVAN)

Membranoproliferatif Glomerülofrit (İmmün kompleks aracılı MPGN)

- ✓ Komplemanın **hem klasik hem alternatif yolla** aktive olması sonucu oluşur. Tip 2'den siktir.
- ✓ Kronik immün kompleks hastalıklarına sekonder gelişir.
- ✓ IM'de **çift kontür/tren rayı** görünümü görülürken (**bazal membran duplikasyonu**) EM'de **subendotelial birikim** vardır.

C3-Baskın Glomerülopati

- ✓ Dens deposit hastalığı (eskiden tip II MPGN olarak adlandırılırdı) ve C3 glomerülofriti (C3GN) içerir.
- ✓ Dens deposit hastalığı **kötü prognozludur**. Transplantasyon sonrası **en sık nüks** eden (2. sık FSGS)
- ✓ Komplemanın **sadece alternatif yoldan** aktivasyonuna bağlı gelişir.
- ✓ **C3 nefritik faktör (C3 Nef)** patogeneizde sorumludur.

- ✓ IM'de **çift kontür/tren rayı görünümü** ve **kurdele** görünümü varken EM'de **lamina densada elektron yoğun birikim** vardır.
- ✓ **C3 glomerülopati (C3GN)**, ultrastrüktürel olarak **belirsiz sınırlı, bulutsu mezanjial, intramembranöz ve subendotelial çökellerle** karakterizedir.

FLASH
BACK

Glomerülofritler ve Viral Etiyolojileri

- ✓ Membranöz GN → HBV
- ✓ MPGN → HCV
- ✓ FSGS → HIV



Nefritik Sendrom

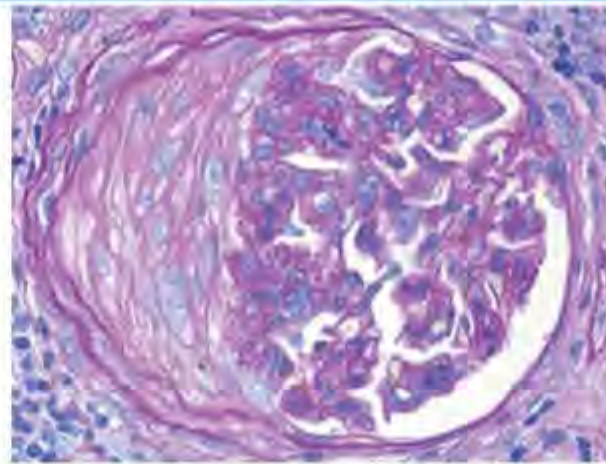
- ✓ Hematüri (koyu renkli idrar, kola renginde vs.)
- ✓ Oligüri ve azotemi
- ✓ Hipertansiyon

Akut Poststreptokoksik (Postenfeksiyöz) Glomerülofrit

- ✓ A grubu **β hemolitik streptokokların** nefritojenik türleri nedeniyle gelişir. (Boğaz veya deri enfeksiyonu sonrası)
- ✓ **Tip 3 aşırı duyarlılık** reaksiyonu örneğidir.
- ✓ Sıklıkla **kendiliğinden iyileşir**.
- ✓ **En iyi prognozlu** glomerülofrittir.
- ✓ Glomerülde **artmış hücresellik** görülür (**endokapiller hücre proliferasyonu**).
- ✓ **Diffüz proliferatif GN'nin en sık nedenidir.**
- ✓ **Az sayıda vakada ekstra kapiller proliferasyon yani kresentik glomerülofrit** gelişebilir.
- ✓ EM'de **subepitelyal IgG ve C3 birikimi** görülür (**hörgüç**).

Hızlı İlerleyen (Kresentik) Glomerülofrit (RPGN)

- ✓ Renal fonksiyonların hızlı ve ilerleyici kaybı ile karakterize, **en kötü prognozlu** olan GMN tipidir. Aynı zamanda **kronik GN gelişme ihtimali en yüksek** olandır.
- ✓ Histolojik tablo glomerüllerin çoğunda **kresentler (yarımay)** oluşmasıdır.
- ✓ **Fibrinin** Bowman mesafesinde birikmesi **paryetal hücre proliferasyonunu** başlatmaktadır.
- ✓ Bowman kapsülünün paryetal epitel hücrelerinin proliferasyonu (**ekstrakapiller hücre proliferasyonu**) ve monosit makrofaj infiltrasyonu ile karakterizedir.



RPGN Histopatolojisi

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

Tip I- Anti-glomerül Bazal Membran Hastalığı

- Bazal membranda IgG ve çoğu vakada C3'ün **lineer birikimi** görülür.
- Hem akciğer hem de böbrek bazal membranına karşı antikorlar gelişirse **Goodpasture sendromu** denir.
- Goodpasture sendromunda bazal membrandaki **tip 4 kollajenin alfa-3 zincirinin** non-kollajenöz (NC1) kısmına karşı antikor gelişir.
- Bu hastalığın deneysel formu **masugi nefritidir**.

Tip II- İmmün Kompleks Nedenli

- **İmmün kompleks nefritlerinin** hepsinin komplikasyonu olabilir.
- Akut poststreptokoksik glomerülofrit, SLE, IgA nefropatisi, Henoch- Schönlein purpurasında, **fibriler glomerülofrit ve C3 glomerülofritte** görülebilir.
- İmmünfloresanda tüm vakalarda **granüler depozitler** izlenir.

Tip III- Pauci İmmün Tip

- **En sık** görülen tiptir.
- **İmmün komponentlerin azlığı** ile karakterizedir. Anti-GBM antikorları veya immün kompleksler gösterilemez.
- Bunların çoğu antinötrofil sitoplazmik antikor (**ANCA**) pozitiflerdir.
- Wegener, mikroskobik PAN gibi vaskülitlerin böbrek tutulumunun mekanizmasıdır.
- **İmmünfloresanda Ig birikimi olmaması** tipiktir.

IgA Nefropatisi

- ✓ **Dünyada en sık görülen glomerülofrittir.**
- ✓ **ÜSYE'yi takiben 1-2 gün içinde** gelişen gross hematüri görülür.
- ✓ EM'de **mezengiumda IgA ve C3 birikimi** görülür.
- ✓ **Tekrarlayan hematüri atakları** görülebilir.
- ✓ Çölyak ve dermatitis herpetiformis hastalarında insidansı artmıştır.

FLASH BACK

- ✓ ÜSYE'den **2-3 hafta sonra** görülen glomerül hastalığı= APSGN
- ✓ ÜSYE'den **1-2 gün sonra** görülen glomerül hastalığı= IgA nefropatisi

Alport Spektrum Bozuklukları

- **Alport sendromu:**
 - ✓ **Tip 4 kollajen sentezinde genetik** olarak defekt mevcuttur.
 - ✓ **En sık X'e bağlı** (dağıda diyaliz öyküsü) geçer.

Klinik Bilimler 153. soru
Patoloji Speetus Notu 1. Fasikül
Sayfa 068

- ✓ EM'de **glomerül bazal membranında düzensiz kalınlaşma ve incelmeler, basket filesi görünümü** (ayırışma, seperasyon, splitting) çok tipiktir.

İnce bazal membran hastalığı:

- ✓ **Tip 4 kollajenin sentezinde genetik** olarak defekt mevcuttur.
- ✓ **Otozomal dominant** geçiş gösterir.
- ✓ **Aseptomatik mikroskobik hematüri** görülür.

FLASH BACK

Tip 4 Kollajen Hastalıkları

- ✓ Alfa 3 ve alfa 4 zincir defekti → **İnce glomerül bazal membran hastalığı**,

Klinik Bilimler 153. soru
Patoloji Speetus Notu 1. Fasikül
Sayfa 068

Glomerül Lezyonu ile Seyreden Sistemik Hastalıklar

SLE:

Klinik Bilimler 153. soru
Patoloji Speetus Notu 1. Fasikül
Sayfa 068

- **Henoch-Schönlein purpurası**
- **Bakteriyel endokardit**
- **Diyabetik glomerüloskleroz:**

- ✓ **Tüm diyabet hastalarında** görülen bir bulgu **kapiller bazal membran kalınlaşmasıdır**.
- ✓ Diyabet için **patognomonik olan bulgu nodüler glomerülosklerozdur (Kimmelstiel-Wilson)**.
- ✓ En sonunda diffüz glomerüloskleroz görülür. Diffüz mezengial matriks artışı vardır.
- ✓ **Hiyalen arteriyoskleroz** görülür.

Amiloidozis

FLASH BACK

Glomerülofritler ve Birikim Yerleri

- ✓ **Minimal Değişiklik Hastalığı** → Birikim yok
- ✓ **Membranöz GN** → Subepitelyal diken-kubbe, IgG ve C3
- ✓ **APSGN** → Subepitelyal hörgüç, IgG ve C3
- ✓ **FSGS** → Mezengial IgM ve C3
- ✓ **Berger Hastalığı** → Mezengial IgA
- ✓ **MPGN Tip 1** → Subendotelyal IgG ve C3
- ✓ **MPGN Tip 2** → Mezengiumda C3

TÜBÜL VE İNTERSTİYUMU TUTAN HASTALIKLAR

TÜBÜLOİNTERSTİYEL NEFRİTLER

Akut Piyelonefrit

- En sık etken **E.coli'dir. Erkeklerde** sıktır.
- En sık bulaş yolu **asendan** yoldur.
- Üriner tıkanma, idrar yoluna instrumental girişim, veziköüretal reflü, gebelik, DM, immün yetmezlik gibi durumlarda daha sık görülür.

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

SpeeTUS Notu

SpeeTUS Notu

İLGİLİ NOTLAR

SİSTEMİK LUPUS ERİTEMATOZUS

GENEL BİLGİLER

- Kan damarları, böbrekler, bağ dokusu ve deride **immünkompleks** depolanması ile karakterizedir.
- Hastalar genellikle **adölesan kız**lardır.

Klinik Bulgular

- Hastaların **en sık** başvuru bulguları; ateş, yorgunluk, hematolojik bozukluklar, artralji veya artrit ve döküntüdür.

Cilt bulguları

- Malar döküntü** (karakteristik), **diskoid** döküntü
- Fotosensitivite
- Kutanöz vaskülit (peteşi, purpura, ürtiker, gangren, parmak ülserleri)
- Raynaud fenomeni
- Alopesi, oral-nazal ülserler**

Gastrointestinal

Kardiyovasküler (Pankardit)

- En sık** perikardit
- Libman-Sacks endokarditi**
- Miyokardit**, kardiyomegali
- Antifosfolipid sendrom ve yaygın istemik arter ve ven **trombozları**

Pulmoner

Nörolojik

Renal tutulum ve lupus nefriti

- Evre IV:** Diffüz proliferatif lupus nefriti; lupus nefritinin **en sık ve en ciddi** formudur. "Bakır tel" manzarası bu evrede görülür.

Laboratuvar Bulgular

- Tarama testi; **antinükleer antikor (ANA)**
- Anti-dsDNA** antikorları ve **anti-Smith** antikor, SLE için **spesifiktir**.
- Aktif hastalıkta; CH(50) ↓, **C3 ve C4** ↓
- Trombositopeni, lökopeni** olabilir.
- Antifosfolipit antikorlara bağlı **PTT uzaması** olabilir.

Tanı

- Klinik kriterler;**
 - Akut/kronik kutanöz bulgular
 - Oral-nazal ülserler
 - Alopesi
 - Artrit
 - Serözit (Plörit, perikardit)
 - Renal tutulum
 - Nörolojik tutulumu
 - Hematolojik tutulum (hemolitik anemi, sitopeniler)
- Laboratuvar kriterleri;**
 - ANA (+)
 - Anti-dsDNA (+)
 - Anti-Smith (+)
 - Antifosfolipit antikor (+), Lupus antikoagülanı, Antikardiyolipin antikor, Anti-β2 glikoprotein I
 - Kompleman düşüklüğü (C3, C4, CH50)
 - Direkt Coombs (+)

SLE'deki Antikorlar

- ANA** pozitifliğinin SLE'de duyarlılığı %95-99; ancak özgüllüğü %50'dir.

FLASH BACK

ANA pozitifliği yapan durumlar

- İlaça bağlı lupus
- Juvenil dermatomiyozit
- Enfeksiyöz mononükleoz
- Hiperekstansibilite
- JIA
- Skleroderma
- Kronik aktif hepatit

- Anti-ds DNA ve anti-Smith:** SLE tanısı için **en spesifik** testlerdir. Anti-ds DNA hastalık aktivitesi ile (özellikle nefrit) korele.
- Anti-Ro/SS-A ve anti-La/SS-B:** Neonatal lupus
- Anti-RNP (ribonükleoprotein) antikor:** Raynaud için risk

Klinik Bilimler 154. soru
Pediatri Speetüs Notu 1. Fasikül
Sayfa 184

- Anti-histon antikor:** İlaça bağlı lupus
- Anti-ribozomal P antikor:** Lupus serebriti

Tedavi ve Prognoz:

- Hidroksiklorokin**, cilt bulguları ve hafif artrit tedavisi için ilk seçenektir (yan etki: retinal toksite).
- Metilprednizolon
- Siklofosfamid, mikofenolat mofetil, metotreksat
- Belimumab** (B hücresi aktivasyon faktörü BLYS'ye yönelik monoklonal antikor)
- Dirençli lupus nefriti tedavisinde takrolimus ve **voklosporin** gibi kalsinörin inhibitörleri
- Anifrolumab** (İnterferon alfa reseptör monoklonal antikor) erişkinde onaylı

İLACA BAĞLI LUPUS

- Prokainamid, hidralazin, izoniazid, penisilamin, diltiazem, infliximab, etanercept** gibi bazı ilaçlarla
- İlaça bağlı lupusun SLE'den farkları:**
 - Kız-erkek eşit** sıklıkta görülmesi
 - Anti-histon antikorlarının** çok daha sık saptanır
 - SLE'de nadir olan **hepatitin** görülmesi
 - Renal tutulumun çok nadir olması
 - İlacın kesilmesi ile çoğu olgunun düzelmesi

NEONATAL LUPUS

- İntrauterin **anti-Ro, anti-La** ve **anti RNP** antikorların, gebeliğin 12-16. haftasında fetusa geçmesi ile oluşur.

Klinik

- Kutanöz lezyonlar (**eritema annulare**): **En sık** ve ilk bulgudur.
- Konjenital kalp blokları:** kalıcı olabilir, önlemek için en etkili ilaç **Hidroksiklorokin**dir.
- Trombositopeni
- Hepatit

JUVENİL DERMATOMİYÖZİT

GENEL BİLGİLER

- Çizgili kaslar + ciltte inflamasyon**

Epidemiyoloji

- En sık** görülen pediatrik inflamatuvar miyopati nedenidir.
- Ortalama başlangıç **yaşı; 4-10 yaş**
- Kız/erkek: 2/1

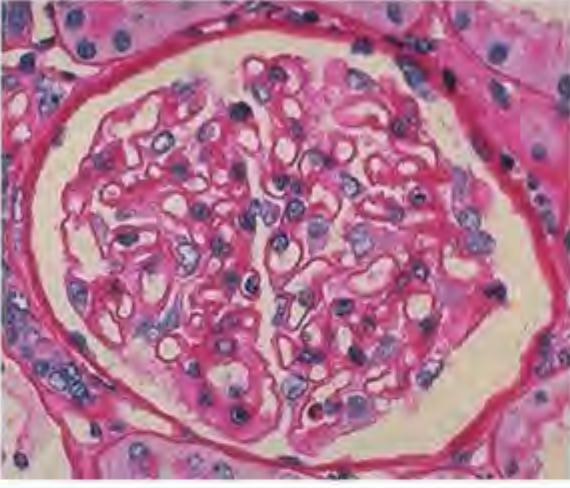
Orijinal Soru: Klinik Bilimler 154

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

- En sık ölüm nedeni **böbrek tutulumu** ve enfeksiyonlardır.
- SLE'de WHO sınıflamasına göre 6 dereceli glomerulonefrit (küçük damar tutulumu) görülür.
- En sık ve en kötü böbrek tutulumu → **Class IV: diffüz proliferatif glomerulonefrit** → **wire loop (tel halka-hastalık aktivasyonu ve kötü prognoz)** görünümünü en çok burada.
- En az görülen → Class I (Minimal Mezengial GN)
- Lupus nefriti, **kresentrik GN**'ye ilerleyebilir.



SLE'de 'wire loop' görünümü

TIPIK VAKA

- Genç kadın hasta
- Kelebek tarzında, fotosensitif malar eritem
- **Dermoepidermal Ig ve kompleman birikimi**
- En sık semptom eklem ağrısı → **non-eroziv artrit**
- Kalp ve akciğerde en sık zar tutulumu → perikardit ve plevral effüzyon
- Kalpte karakteristik lezyon: **Libman- Sacks endokarditi**
- Proteinüri, hematüri, teleskopik idrar
- Oral ülser ve SSS tutulumu, psikoz
- Dalakta soğan kabuğu görünümünde perivasküler fibrozis
- **Pansitopeni**, ANA en sık (+) antikor
- En spesi

Klinik Bilimler 154. soru
Patoloji Speetüs Notu 1. Fasikül
Sayfa 012

İlaç ile ilişkili Lupus:

- ✓ Prokainamid
- ✓ İzoniazid
- ✓ D-penisilamin
- ✓ Hidralazin
- Anti-histon antikorlar (+)

SJÖGREN SENDROMU

- **35-45 yaş arası kadınlarda** sık
- **Kuru göz + kuru ağız** (lakrimal ve tükürük bezlerinde otoimmün yıkım - keratokonjunktivitis sicca)
- En çok **romatoid artrit** ile beraber (En sık RF pozitifliği görülen iki hastalık)
- RF (+), **SS-A (Ro)** (daha erken başlangıç, daha uzun süre hastalık, ve daha fazla ekstraplandüler tutulum) ve **SS-B (La)** (+)
- Böbrekte glomerüler lezyon çok nadir → Duktus tutulumu yapar.

- **Histopatoloji (minör tükrük bezi biyopsisi):** periduktal CD4+ lenfosit infiltrasyonu, duktal hiperplazi, duktal obstrüksiyon, daha sonra asiner atrofi, fibrozis ve germinal merkezi olan foliküller
- Özünde **duktilit**dir. Bu yüzden böbrekte **tübilit yaparken glomerulonefrit yapması beklenmez (SLE'den farkı).**
- B hücreli **MALToma** riski artmıştır

FLASH
BACK

MALToma riskinin arttığı hastalıklar:

- ✓ H. pylori gastriti (en sık)
- ✓ Sjögren sendromu
- ✓ Hashimoto tiroiditi

MALT: Mukoza ilişkili lenfoid doku

SİSTEMİK SKLEROZ (SKLERODERMA)

- **Patogenez:**
 - ✓ Orta yaş kadınlarda daha sık
 - ✓ En çok **deri** etkilenir (skleroderma)
 - ✓ **CD4 (+)** hücrelerin neden olduğu **mikrovasküler dolaşım hasarı** → sistemik
 - ✓ Mikrovasküler hasar → iskemik bulgular
 - ✓ **TGF beta** artışı → fibrozis (skleroz)

TIPIK VAKA

- İlk ve en sık bulgu **Raynaud fenomeni**
- İskemik ülser → otoamputasyon
- Maske yüz görünümü
- **Barrett** metaplazisi (GIS'te en sık distal özofagusu tutar)
- Böbrekte interlobüler arterlerde duvar kalınlaşması → HT
- En sık ölüm nedeni **pulmoner hipertansiyon** ve interstisyel pulmoner fibrozis
- Effüzyonlu perikardit ve miyokardiyal fibrozis

FLASH
BACK

Skleroderma'nın iki alt grubu:

- ✓ **Diffüz** → **DNA topoizomeraz 1 (anti-Scl 70) antikorları**
- ✓ **Lokalize** (CREST sendromu) → **Antisentromer antikorlar**

FLASH
BACK

CREST Sendromu

- C → Kalsinosis
- R → Raynaud fenomeni
- E → Eosophageal dismotilite
- S → Sklerodaktili
- T → Telenjektazi

MİKST KONNEKTİF DOKU HASTALIĞI

- 30-60 yaş kadın hasta
- SLE, polimiyozit ve skleroderma karışımı
- **Anti- U1 RNP (+)**
- Renal tutulum nadir ve steroidlere iyi cevap

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

Otoantikorlar

- ✓ **Antinükleer antikor (ANA):** En iyi tarama testidir.

Klinik Bilimler 154. soru
Dahiliye Speetüs Notu 1. Fasikül
Sayfa 140

- ✓ **Anti Smith (Anti Sm):** SLE'ye spesifiktir (**en spesifik**)
- ✓ **Antihiston ve anti ss DNA:** İlaça bağlı lupus ile ilişkilidir
- ✓ **Antieritrosit ve antiplatelet:** Otoimmün hemolitik anemi ve otoimmün trombositopeni ile ilişkilidir.
- ✓ **Antinöronal ve anti ribozomal P:** Nöropsikiyatrik tutulumla ilişkilidir.

Tanı

SLICC 2012 SLE Sınıflandırma Kriterleri

Klinik bulgular	İmmünolojik bulgular
* Akut, subakut kutanöz lupus * Kronik kutanöz lupus * Skar bırakmayan alopesi * Oral / Nazal ülser * Sinovit * Serozit * Renal tutulum * Nörolojik tutulum * Hemolitik anemi * Lökopeni / Lenfopeni * Trombositopeni	* ANA * Anti ds DNA * Anti Smith * Düşük kompleman düzeyi * Antifosfolipid antikorlar - Antikardiyolipin - Antiβ2 glikoprotein 1 - Lupus antikoagülanı * Hemolitik anemi yokken Coombs testi pozitifliği

2019 EULAR/ACR SLE Sınıflama Kriterleri

- **ANA pozitifliği** (titre ≥ 1:80) zorunlu giriş kriteridir.
- 7 klinik ve 3 immünolojik kriter tanımlanmıştır.
- ≥ 10 puan varlığı SLE olarak sınıflandırılır.

Klinik Kriterler		
Bölge	Kriter	Puan
Konstitüsyonel	Ateş	2
	Lökopeni	3
Hematolojik	Trombositopeni	4
	Otoimmün hemolitik anemi	4
Nöropsikiyatrik	Deliryum	2
	Psikoz	3
Mukokütanöz	Nöbet	5
	Skar bırakmayan alopesi	2
Serozal	Oral ülser	2
	Subkutanöz veya diskoid lupus	4
Kas-İskelet	Akut kutanöz lupus	6
	Plevral veya perikardiyal efüzyon	5
Renal	Akut perikardit	6
	Eklem tutulumu	6
SLE-spesifik	Proteinüri > 0.5 gr/gün	4
	Sınıf 2 veya sınıf 5 lupus nefriti	8
İmmünolojik Kriterler	Sınıf 3 veya sınıf 4 lupus nefriti	10
	Anti-dsDNA veya anti-Smith antikor	6
Bölge	Kriter	Puan
Antifosfolipid	Antikardiyolipin, Anti-β2 glikoprotein, Lupus antikoagülanı	2
Kompleman	Düşük C3 veya C4 düzeyi	3
SLE-spesifik	Düşük C3 ve C4 düzeyi	4
	Anti-dsDNA veya anti-Smith antikor	6

Tedavi

Genel yaklaşımlar

- ✓ Güneşten ve OKS'den kaçınılır.
- ✓ Canlı aşılarından (**Zostavax-VZV hariç**) kaçınılır.
- ✓ **Hidroksiklorokin** verilir.

Hayatı tehdit etmeyen (hafif) tutulumlar

- ✓ **Cilt tutulumu, artrit/artralji, serozit**
- ✓ Tedavi → Hidroksiklorokin, düşük doz steroid, NSAİİ
 - Dirençli vaka → **Anifrolumab** (tip 1 IFN reseptör antagonisti)

Hayatı tehdit eden (ağır) tutulumlar

- ✓ Lupus nefriti (özellikle sınıf III ve IV), SSS lupusu, akciğer parenkim tutulumu vb
- ✓ Tedavi → **Yüksek doz steroid + siklofosfamid / MMF**
 - Dirençli vaka → **Rituksimab, Belimumab** (B lenfosit stimülatörüne karşı antikor – anti BlyS)

İlaça Bağlı Lupus

- İlaç kullanımı
 - İzoniazid, prokainamid, hidralazin, anti TNF vb
- **Cilt, artrit ve serozit** gibi hafif bulgular
 - Renal, hematolojik, nörolojik vb ağır tutulumlar Ø
- Kompleman düzeyi **normal**
- **Anti histon, Anti ss DNA** antikor pozitif
 - Anti ds DNA antikor Ø

ROMATOİD ARTRİT

Genel Bilgiler

- ✓ En sık görülen kronik inflamatuvar artrit
- ✓ Temel tutulum yeri sinoviyadır (sinovit)
- ✓ Kadınlarda daha sıktır
- ✓ **Risk Faktörleri**
 - HLA ilişkili genler (HLA DR-1, HLA DR-4, ortak epitop)
 - Sigara

Gebelik ve bazı romatolojik hastalıkların aktivitesi

- **SLE** → Gebelikte alevlenir
- **Romatoid artrit** → Gebelikte yatıştır

Patogenez

- ✓ Sinovit sonucu **pannus** gelişir. Pannus, **kemik ve kıkırdak harabiyetine (erozyon)** yol açar.
- ✓ İlerleyen süreçte ise eklemden **destrüksiyon** ve **deformiteler** gelişir. (SLE'de ise beklenmez)

Eklem Bulguları

- ✓ Simetrik ve poliartiküler tutulum
- ✓ Ağır olarak **periferik iskelet**
- ✓ En sık **el / ayak küçük eklemler** (daha sonra büyük eklemler)
 - Tutulan eklemden ağrı, şişlik ve ısı artışı vardır.
 - Eklemden > 30 dakika sabah tutukluğu
- ✓ Aksiyel iskelette **C1-C2 (atlantoaksiyel)** eklem tutulumu

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 en olası tanı aşağıdakilerden hangisidir?

- A) Myastenia gravis
- B) Miller-Fisher sendromu
- C) Kritik hastalık miyopatisi
- D) Konversiyon bozukluğu
- E) Leigh hastalığı

Doğru Cevap: B

SpeeTUS Notu

SpeeTUS Notu

- Bir miyopati olmasına rağmen distali tutması nedeniyle istisnadır.
- Doğumda hipotoni ve eklem kontraktürleri görülür.
- Özellikle **ters V şeklinde ağız yapısı** önemlidir.
- Hipotonik bir yenidoğanın **annesinde yorgunluk, elini yumruk yaptığına açmakta zorlanma** bulguları varsa bebekte bu konjenital miyotonik MD düşünülmelidir.

TIPIK VAKA

Doğumda hipotoni,
Ters V şeklinde ağız yapısı
+
Anne yürümeğe zorlanıyor
Anne **elini yumruk yaptığına açamıyor**
↓
Konj. Miyotonik Musküler Distrofi

✓ NÖROMÜSKÜLER HASTALIKLAR

- **Nöropati olup proksimali tutan...** SMA
- **En sık SMA tipi...** Tip 1 (Werdnig Hoffman hastalığı)
- **Dilde fasikülasyon...** SMA
- **Doğumda hipotoni + Kas içinde çubuklar...** Nemalin miyopatisi
- **Doğumda hipotoni + Kasta desmin ve vimentinde aşırı boyanma...** Miyotübüler miyopati
- **CK çok yüksek + Erkek + Psödohipertrofi...** Duchenne MD
- **CK çok yüksek + Kız + Distrofin eksik...** Duchenne MD + Turner
- **CK çok yüksek + Kız + Sarkoglikan eksik...** Limb-Girdle MD
- **Psödohipertrofi yok + Aritmi (AF-VF)...** Emery Dreifus MD
- **Yüz tutulumu + kanat skapula + asimetrik ilerleyiş...** Fasiyo-Skapulo-Humeral MD
- **Doğumda hipotoni ve kontraktürler + kollajen 6/ Merozin/Distroglükanda sorun...** Konj. Musküler distrofi
- **Miyopati olup distali tutan...** Miyotonik MD
- **Doğumda hipotoni ve kontraktürler + ters V şeklinde ağız + anne elini yumruk yapınca açamıyor...** Miyotonik MD

MYASTENİA GRAVİS

- Temelde Asetilkolin reseptör proteinine karşı antikor gelişmesi sonucu oluşan otoimmün bir hastalıktır. **Fakat konjenital tiplerinde mekanizma farklıdır.**
- En erken ve en sık bulgusu **pitozis ve ekstraoküler kas güçsüzlüğüdür.**
- Çocuklarda 3 tipi vardır;
 - ✓ **Konjenital**
 - **Antikor yoktur**
 - Asetilkolin reseptörünün yapısına veya asetil kolin salınımlarıyla ilgili mekanizmalarda sorun vardır.
 - Asetilkolin esterase inhibitörlerinden bazı alt tipleri fayda görürken bazıları daha da kötüleşir.
 - **IVIG, Timektomi, plazmaferezden fayda görmez.** Çünkü bu tedaviler antikoru temizlemeye yönelik tedavilerdir.

✓ Neonatal

- Miyastenialı anneden geçen antikorlar nedeniyle oluşan geçici miyastenia

✓ Juvenil → Erişkinlerdekiyle aynı

- Tanıda EMG'de tekrarlayan uyarılarla sinir ileti hızının azalması önemlidir.
- Edrofonyuma (kısa etkili asetilkolin esterase inh) cevap vermesi de tanıda önemlidir.

DEMİYELİNİZASYONLA GİDEN NÖROPATİLER

Özellikle sınavlarda sorulma potansiyeli olan demiyelinizan giden hastalıklara yaklaşım aşağıdaki şemadaki gibi yapılmalıdır. Genel yaklaşım bu şekildedir.

GUILLAIN-BARRÉ SENDROMU

- Kesin nedeni bilinmiyor.
- Daha çok geçirilmiş bir enfeksiyondan sonra (ÜSYE, AGE) periferik sinir miyelinine karşı oluşan **anti-GD1a veya anti-GM1** nedeniyle ortaya çıkar.
- Alt ekstremiteden başlayıp yukarıya doğru ilerleyen kuvvet ve duyu kaybı meydana gelir. Buna "**Landry asendan paralizisi**" denir.
- Çoğu simetrik ilerlerken nadiren asimetrik ilerler.

Klinik Bilimler 155. soru

Pediatric SpeetUS Notu 1. Fasikül Sayfa 056

- Yukarıdan başlayan formuna Miller-Fisher sendromu denir. **Miller-Fisher**'de **3A** vardır.
 - ✓ **Akut eksternal oftalmopleji**
 - ✓ **Ataksi**
 - ✓ **Arefleksi**

Tanı

- ✓ EMG'de **motor ileti hızında azalma**, amplitütlerde düşme
- ✓ BOS'ta **albuminositolojik disosiasyon (Hücre yok protein çok)**
 - Tedavi antikoru temizlemeye yöneliktir. IVIG ve plazmaferez kullanılır.
 - **Steroidler tedavide kullanılmaz.**
 - Hastaların çoğu sekelsiz iyileşir. Prognoz iyidir.
 - İyileşme yukarıdan aşağıya doğrudur.
 - Kraniyel sinir tutulumu varsa, entübasyon ihtiyacı olursa prognoz kötüdür.

Poliomiyelit & Guillain-Barré Karşılaştırması

	Poliomiyelit	Guillain-Barre
Etken	Poliovirüs	Bilinmiyor
Ateş	Belirgin	Yok
Meningeal bulgu	Var	Yok
Paralizi	Asimetrik Desendan	Simetrik Asendan
Duyu kusuru	Yok	Var
BOS	Hücre çok, Protein çok	Hücre yok, Protein çok
EMG	Normal	İleti hızı az
Kas atrofisi	Belirgin, kalıcı	Hafif, geçici
Prognoz	Kötü	İyi

İLGİLİ NOTLAR

SpeeTUS tam 12 den vuruyor

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 en olası tanı aşağıdakilerden hangisidir?

- A) Myastenia gravis
- B) Miller-Fisher sendromu
- C) Kritik hastalık miyopatisi
- D) Konversiyon bozukluğu
- E) Leigh hastalığı

Doğru Cevap: B

Polinöropati	Mononöropati Multiplaks
✓ Periferik sinirlerin aynı nedene bağlı olarak birlikte, yaygın şekilde hasarlanması ✓ Periferik sinir aksonlarının distalden proksimale doğru ilerleyen hasarı ✓ Ekstremitelerde distallerinde eldiven ve çorap tarzında duyu kusuru ✓ Tanı için EMG 	✓ En az iki ayrı periferik sinir alanında hasara neden olan asimetrik, asenkron, duysal ve motor bir mononöropatidir. Nedenleri: • Diyabetes mellitus • PAN • Kriyoglobülinemi • Romatoid artrit 

HEREDİTER NÖROPATİLER

Charcot-Marie-Tooth Hastalığı

- En sık görülen hereditör nöropatidir.
- Ayaklarda **pes kavus** ve **çekikç parmak** deformitesi görülür.
- Alt ekstremitelerde belirgin **distal zaaf** ve **atrofi** görülür.

Dejerine-Sottas hastalığı

- Palpe edilebilen hipertrofik sinirler

Ailesel basınca duyarlılık nöropatisi (tomaküler nöropati)

- Biyopside fokal sinir kalınlaşması görülür. Bu görünüme tomaküla- sosis – denilir.
- Dipnot:** Periferik sinirlerde hipertrofi yapabilen hastalık... Lepre

Guillain-Barré sendromu (GBS)

- **Üst solunum** yolu veya **gastrointestinal** sistem enfeksiyonu öyküsü
- Başta **duysal** semptomlar ilerleyen dönemlerde distalde başlayıp assendan ilerleyen simetrik **paraliziler**
- BOS'ta protein artışına rağmen hücre görülmez (**albüminositolojik dissosiyasyon**).
- **Derin tendon refleksleri** tipik olarak yoktur.
- En sık kranial çift tutulumu **fasiyal paralizisi**

Tanı:

- Sinir iletim hızlarında anomali, EMG bulguları, albüminositolojik ayrışma,

Klinik Bilimler 155. soru
Küçük Stajlar Speetüs Notu 1. Fasikül
Sayfa 012

Miller-Fisher sendromu: Guillain-Barré sendromunun oftalmopleji, arefleksi, ataksi eşlik eden formudur.

Kronik İnflamatuvar Demiyelinizan Polinöropati (CIDP)

- GBS'den farklı olarak, kas kuvvetsizliği aylar içerisinde **yavaş** giden bir progresyon gösterir.
- BOS'ta protein artışına rağmen hücre görülmez.
- CIDP tedavisinde **kortikosteroidlerin** (GBS'den farklı olarak), IVIG ve plazmaferezin etkili olduğu gösterilmiştir.

Diyabetik Nöropati

Diyabetik polinöropati, en sık görülen diyabetik nöropati şeklidir.

FLASH BACK

Diyabetin seyrinde en sık tutulan sinirler;

- En sık kranial sinir: **3. Kranial sinir**
- En sık periferik sinir: **Femoral sinir**
- Diyabetik 3. sinir tutulumunda pupil ışık refleksi etkilenmez

TORASİK OUTLET SENDROMU

- Brakial pleksus **alt trunkusu**, arteria ve vena **subklavianın** bası altında kalması
- Kol hiperabduksiyona getirildiği zaman radial nabızın kaybolması ile tanı konulur (**Adson testi**).

Nedenler

1. Hiperabduksiyon sendromu
2. Scalenus anterior sendromu
3. Kostoklaviküler sendrom
4. Subclavian-aksiller ven trombozu

KARPAL TÜNEL SENDROMU

- ✓ **Median** sinirin karpal tünel altında tuzaklanması

TIPIK VAKA

- Elin **ilk 3** parmağında olan uyuşma karıncalanma
- Şikâyetlerin özellikle uykuda artması
- **Tenar** atrofi

Risk faktörleri;

- Konnektif doku artışı,
- Romatoid artrit,
- Akromegali,
- Hipotiroidi...

Tanı:

- Tinel, Phalen, ters Phalen testi, EMG
- **Phalen testi:** El bileğinin 1 dakika süreyle maksimal fleksiyonu sırasında parestezi gelişmesi
- **Tinel testi:** El bileği volar yüzünde karpal ligaman üzerine perküsyon uygulanması ile ağrı parestezi veya elektriklelenme oluşması

Tedavi:

- Lokal hidrokortizon, diüretik, dekompresyon ameliyatları

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

SpeeTUS Notu

SpeeTUS Notu

İLGİLİ NOTLAR

Meslek Hastalığı Olarak Gelişebilecek Maligniteler

Etken	Malignite
Arsenik	Akciğer, deri, karaciğer anjiyosarkomu
Asbestoz	Akciğer, mezotelyoma, larinks kanseri
Erlonid	Mezotelyoma
Benzen	Akut miyeloid lösemi
Etilen oksit (medikal sterilizasyon)	Lösemi
Kadmiyum (Lehimlerde ve bataryalarda)	Prostat
Krom ve Radon	Akciğer
Nikel bileşikler	Orofarenks, akciğer
Vinil klorid (plastikte = PVC)	Anjiyosarkom

RADYASYON

- **İyonize radyasyon**
 - ✓ Alfa-beta-gama-X ışınları
 - ✓ En sık gelişen malignite **lösemi (KLL hariç!)**
 - ✓ En sık ilişkili **tiroid kanseri** → papiller
 - ✓ Etki mekanizması: **Kromozom kırığı**
- **Non-iyonize radyasyon**
 - ✓ Mikrodalga, **ultraviyole**, infrared ve radyo dalgaları
 - ✓ En tehlikeli UV ışını **UVC'dir, ancak ozon tabakasını geçemez. Geçenlerden en tehlikelisi UVB'dir. Deri kanseri yapar.**
 - ✓ UV ışınları etki mekanizması: **Pirimidin dimeri**

FLASH BACK

- ✓ **Güneş ışığı** epidermisin premalign ve malign neoplazilerinin (aktinik keratoz, malign melanom, BCC, SCC) etiyolojisinde yer alırken; **dermis kökenli tümörler olan dermatofibrom ve dermatofibrosarkom protuberans etiyolojisinde yer almaz.**

KİMYASAL KARSİNOGENEZ

- **Direkt etki edenler** (metabolize olmasına gerek yok): alkileyici kemoterapötik ajanlar (örnek siklofosamid)
- **İndirekt etki edenler** (metabolize olması gerek): Benzopiren (sigarada) → akciğer kanseri, azo boyaları → mesane kanseri, aflatoksin → HCC, kızartılmış-tütsülenmiş yiyecekler (polisiklik hidrokarbonlar) → mide kanseri

Kimyasal Karsinojen Tipleri

İnisiyasyon (Başlatıcılar)	Promosyon (İlerleticiler)
Tek başına kanser yapamaz	Tek başına kanser yapamaz
İrreversibl DNA hasarı	Reversibl DNA hasarı
En sık p53 ve RAS mutasyonu	Başlatıcı olan hücrede etki
Direkt ve indirekt kimyasallar	Steroidler, hormonlar ve fenoller

VİRAL KARSİNOGENEZ

- **İnsan T hücreli Lenfoma Virüsü-1 (HTLV-1):**
 - ✓ Erişkin T hücreli lösemi/lenfoma
 - ✓ Onkogenleri: **TAX ve HBZ**
 - ✓ **IL-2** ve reseptörünün seviyesini artırır

- **Human Papilloma Virüsü (HPV):**
 - ✓ **E6** proteini → **p53** inhibisyonu, **TERT** artışı
 - ✓ **E7** proteini → **Rb** inhibisyonu, **p21** inhibisyonu ve **CDK4/SiklinD** artışı (sonuçta G1-S geçişi hızlanır)
 - ✓ **Orofarenkste** skuamöz hücreli kanserin en sık nedenidir.
- **Epstein-Barr virüsü (EBV):**
 - ✓ **LMP-1** + CD40 reseptörü → B lenfosit proliferasyonu
 - ✓ **BCL-2'yi** artırır (anti-apoptotik)
 - ✓ **EBNA-2** → siklin D aktivasyonu
 - ✓ **Neden olduğu tümörler:** Non-Hodgkin lenfoma (B/T/NK), Hodgkin lenfoma, Nazofarinks karsinomu, Mide kanseri
- **Hepatit B ve C virüsü:**
 - ✓ Kronik inflamasyon → HCC
 - ✓ HBV **X proteini** → HCC
- **HHV-8:**
 - ✓ **Kaposi sarkomu ve primer effüzyon lenfoması** (özellikle AIDS'te)
- **H. pylori:**
 - ✓ Mide adenokarsinomu ve MALToma
 - ✓ **CagA toksini** → büyüme faktör reseptörünü uyarır.

GENETİK

Patojenik Mutasyonlar (Sürücü)

- **Nokta mutasyonlar:** Protoonkogen aktivasyonu (özellikle **RAS**), TSG inhibisyonu (özellikle **p53**)
- **Gen rearanjmanları**
 - ✓ Kromozomal translokasyon
 - ✓ KML t(9;22) → **bcr-abl**
 - ✓ **Ewing sarkom t(11;22)** → EWS-FLI1
- **Delesyonlar:** TSG'lerde her iki alel etkilenmeli. **17p** delesyonu → **p53** inaktivasyonu
- **Gen amplifikasyonu:** Protoonkogen aktivasyonu
 - ✓ **N-MYC** → Nöroblastom
 - ✓ **HER2-neu** → Meme kanseri
- **Anöploidi**
- **MikroRNAlar:** Genlerin (-) regülatuarı. TSG'ye bağlanırsa onu inhibe edip kanser yapar, protoonkogene bağlanırsa kanseri azaltır.

Epigenetik

- **Reversibl, histonların postranslasyonel modifikasyonu ve DNA metilasyonu sonucu. TSG ve DNA tamir genlerinde görülür.**

Malignite oluşumu ile ilgili genler:

- ✓ Protoonkogenlerin aktivasyonu

Klinik Bilimler 157. soru
Patoloji Speetus Notu 1. Fasikül
Sayfa 024

Onkogenler, Aktivasyon Şekilleri, İlişkili Tümörler

Büyüme Faktörleri

- **FGF-3** → Mesane kanseri

Büyüme Faktör Reseptörleri

- **EGF reseptörleri**
 - ✓ **ERB-B1 (EGFR)** → Akciğer adenokarseni

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

- ✓ **ERB-B2 (HER2-neu)** → **amplifikasyon** → **Meme-over kanseri**
- **RET** → nokta mutasyon → **tiroid medüller kanser, MEN 2A,2B**
- **KIT** → **GIST** (Gastrointestinal stromal tümör, seminom)
- **ALK (Anaplastik Lenfoma Kinaz)** → **Akciğer adenokanseri**, anaplastik büyük T hücreli lenfoma, **ailevi nöroblastom**, inflamatuvar miyofibroblastik tümör
- **FLT-3** → AML
- **PDGFR** → Gliomlar, lösemi

Sinyal İletim Proteinleri

- **K-RAS** → nokta mutasyon → **müsin üreten adenokanserler** (kolon, akciğer, pankreas kanseri)

Klinik Bilimler 157. soru
Patoloji Speetus Notu 1. Fasikül
Sayfa 025

- **ABL** → KML, ALL
- **BRAF** → Malign melanom, hairy cell lösemi, papiller tiroid kanseri, kolon kanseri
- **JAK2** → Miyeloproliferatif hastalıklar (örneğin polisitemia vera)
- **GNAQ** → Üveal melanom
- **GNAS** → Hipofiz adenomu, endokrin tm
- **NOTCH-1** → T hücreli ALL

Nükleer Regülatör Proteinler

- **MYC** → Burkitt lenfoma t(8;14)
- **NMYC** → amplifikasyon → Nöroblastom

Hücre Siklus Regülatörleri

- **Siklin D1** → Mantle hücreli lenfoma t(11;14)

Tümör Süpresör Genler

- **TP53** insan kanserlerinde **en sık** mutasyona uğrayan tümör süpresör genidir (KT ve RT direnci oluşur.). Tümör süpresör gen bozukluklarının kansere neden olabilmesi için her iki alleninde silinmesi gerekir. **Li-freumeni sendromunda** TP53 geninin tek alleli defektiftir.

Önemli Tümör Süpresör Genler ve Özellikleri

Mitojenik Sinyal Yolu İnhibitörleri

- **APC** → **WNT sinyal inhibitörü**, β-catenini parçalar → FAP sendromu
- **NF1** → **RAS/MAPK sinyal inhibitörü** (GTPaz aktivitesi vardır) → Nörofibromatozis tip 1
- **NF2** → **Hücre iskelet stabilizatörü (Merlin proteini)** → Nörofibromatozis tip 2
- **PTCH** → **Hedgehog sinyal inhibitörü** → Gorlin sendromu
- **PTEN** → **PI3K/AKT sinyal inhibitörü** → Cowden sendromu

Klinik Bilimler 157. soru
Patoloji Speetus Notu 1. Fasikül
Sayfa 025

- **Rb** → G1/S geçişini durdurur (E2F'ye bağlanarak) → Ailevi retinoblastom sendromu (sıklıkla osteosarkom)

Klinik Bilimler 157. soru
Patoloji Speetus Notu 1. Fasikül
Sayfa 025

- **VHL** → HIF-1-alfa inhibitörü (anjyogenez inhibitörü)

→ Von Hippel-Lindau sendromu

- **STK11** → enerji ve besin seviyeleri azaldığı zaman hücre büyümesini durdurur (**metabolizma inhibitörü**) → Peutz-Jeghers sendromu
- **SDHB, SDHD** → TCA siklusu, oksidatif fosforilasyon → Ailevi paraganglioma, ailevi feokromositoma

İnvazyon ve Metastaz İnhibitörü

- **CDH1 (E-Cadherin)** → hücre adezyonu → **Diffüz gastrik kanser (ailevi mide kanseri sendromu)**, **lobüler meme kanseri (taşlı yüzük hücrelidir)**

Genomik Stabilitate Etkinleştiricisi

p53'ün fonksiyonları

Hücre bölünmesini durdurur	p21 (CDK inhibitörüdür)
DNA onarımı	GADD45 (Growth Arrest DNA Damage)
DNA tamiri → başarılı	MDM2 geni üzerinden p53 inhibe olur
DNA tamiri → başarısız → Apoptoz	Bax ve puma
Tümör anjyogenezini inhibisyonu	Trombospondin-1

DNA Tamir Faktörleri

- **BRCA1, BRCA2 (BRCA)** → DNA çift sarmal kırık onarımı → Ailesel meme ve over kanseri, erkek meme kanseri
- **MSH2, MLH1, MSH6** → DNA mismatch (yanlış eşleşme) onarımı → Herediter non-polipozis kolon kanseri (**Lynch sendromu**)

Bilinmeyen Mekanizmalar

- **WT1** → Wilms tümörü
- **MEN1** → Menin proteini → MEN-1 sendromu

FLASH BACK

- ✓ Kinaz aktivitesi (**fosforilasyon**) hücre siklusunu ilerletir.
- ✓ Bu nedenle **hiperfosforile Rb inaktivedir** ve hücre proliferasyonu uyanılır.

DNA Onarım Genlerinde Bozukluk ile Ortaya Çıkan Hastalıklar

Herediter Nonpolipozis Kolon Karsinomu Sendromu (Lynch sendromu) (OD)	• Daha erken yaşlarda ve sağ kolon yerleşimli kolon kanseri görülür. • MSH2 ve MLH1 genleri bozuktur.
BRCA mutasyonu ile ilişkili familyal meme - over kanseri (OD)	• Erken yaşta, bilateral multipl meme kanseri ve seröz over tümörleri gelişir.
Bloom Sendromu (OR)	• Lösemi-lenfoma gelişir.
Ataksi Telenjektazi (OR)	• Lösemi-lenfoma gelişir.
Fanconi Anemisi (OR)	• Lösemi-lenfoma gelişir.
Kseroderma Pigmentozum (OR)	• Deri kanserleri gelişir.

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

SpeeTUS Notu

SpeeTUS Notu

Tip I:

- PTH adenilat siklazı aktive edemez (periferik dokuda cevapsızlık)



Albright'ın hereditör osteodistrofisi:

- ✓ Başlangıç yaşı; 7-8 yaş
- ✓ **En erken** bulgu **hipokalsemi**
- ✓ **Mental retardasyon, kısa boy, yuvarlak yüz**
- ✓ **Brakidaktili** (4. ve 5. metakarpal kemiklerde)
- ✓ Yumuşak doku ve bazal ganglionlarda kalsifikasyon, katarakt

Tip II:

- Bozukluk **cAMP'dedir**. Adenilat siklaz hücrede PTH etkisi ile biyokimyasal değişiklikleri başlatamaz.

HİPERPARATİROİDİ

- **Primer:** Sorun paratiroid bezinde (10 yaş üstünde **en sık** neden **adenom**, 10 yaş altında **hiperplazi**)
- **Sekonder:** Hipokalsemiye neden olan olaylara kompanse olarak (kronik böbrek yetmezliği, raşitizm, malabsorbsiyon)
- **Tersiyer:** Kronik böbrek yetmezliğinde paratiroid bezleri uzun süre uyarılıp bezin otonomi kazanması

FLASH BACK

Hiperkalsemi nedenleri:

1. Neonatal (Maternal hipoparatiroidi veya neonatal hastalıklar: iyatrojenik, fosfat eksikliği, **cilt altı yağ nekrozu**, Williams sendromu, hipofosfataya)
2. **Hiperparatiroidi** (Sporadik, Ailesel, Sekonder/Tersiyer, Maligniteye bağlı)
3. **Ailesel hipokalsiürik hiperkalsemi**
4. Aşırı kalsiyum/D vitamin alımı, Süt alkali sendromu, **Granümatöz hastalıklar**
5. İmmobilizasyon
6. Diğer: İlaçlar, TPN ile beslenme

Hiperkalsemide Klinik Bulgular:

- **Kas güçsüzlüğü**, anoreksi, bulantı-kusma, **kabızlık**, poliüri, polidipsi, kilo kaybı, yumuşak dokularda metastatik **kalsifikasyon**
- **Nefrokalsinozis**, nefrolitiazis, böbrek yetmezliği
- Korneada kalsiyum çökmesi (band keratopati)
- **QT kısalması**, hipertansiyon
- Ağır olgularda kemiklerde deformite ve kırıklar
- Hipoalbuminemi ve asidozda iyonize kalsiyum düzeyi artar.

Laboratuvar Bulguları:

- Serum **kalsiyumu yüksek, fosfor düşük**
- PTH, kalsitriol ve ALP yüksek
- Kalsitonin normal
- Radyografide **subperiostal kemik rezorbsiyonu** ve **Brown tümör (osteitis fibroza kistika)** görülür.

Tedavi:

Akut hiperkalsemi tedavisi:

1. **İlk:** intravenöz **sıvı replasmanı** (%0.9NaCl)

Klinik Bilimler 158. soru
Pediatri Speetus Notu 1. Fasikül
Sayfa 141

TİP 1 DİABETES MELLİTUS

Diabetes mellitusun etiyolojik sınıflaması;

1. **Tip 1 diyabet:** **EN SIK**, insülin yokluğu ile
2. **Tip 2 diyabet:** Obez adölesanlarda insülin direnci ile, **akantozis nigrikans** mevcuttur. Tedavide metformin kullanılır
3. **Diğer (MODY, pankreas (Cushing) agonist)** **Enfeksiyonlar** (konjenital rubella ve CMV)
4. **Gestasyonel diyabet**

Patogenez:

- **Otoimmün** bir hastalıktır (HLA-DR3 ve HLA-DR4)
- Tetikleyici etken sonrası **insülinitis** dönemi başlar, beta hücresine karşı **otoantikorlar** oluşur (adacık hücre antikor, anti-insülin antikor, glutamik asit dekarboksilaz antikorları gibi)
- Önce **intravenöz**, sonra **oral** glukoz tolerans testi bozulur.
- Beta hücre harabiyeti arttıkça insülin salgısı azalır, açlık glukozu artar, hasta diyabet semptomları ile gelir.
- Anti-CD3 monoklonal antikor olan **teplizumab** erken evrede başladığında diyabetin ortaya çıkışını geciktirmektedir.

FLASH BACK

Terminoloji

- **Açlık kan şekerinin** normal üst sınırı 99'dur.
Açlık kan şekeri **126 mg/dL ve üzeri: Diyabet**
Açlık kan şekeri 100-125 mg/dL: **Bozulmuş Açlık Glukozu**
- **OGTT ile;**
İkinci saat kan şekeri ≥ 200 mg/dL: **Diyabet**
İkinci saat kan şekeri 140-199 mg/dL: **Bozulmuş Glukoz Toleransı**
- HbA1c %5,7 - 6,4: Prediyabet

Patofizyoloji ve Klinik:

- İnsülin eksikliğinde glikojenoliz, glikoneogenesis, proteoliz ve lipoliz artar.
- **Hiperglisemi → Glukozüri → Poliüri → Polidipsi → Dehidratasyon**
- Glukoz enerji kaynağı olarak kullanılamaz → **polifaji, kilo kaybı**
- Lipoliz → serbest yağ asitleri → Asetil CoA → keton cisimleri → **Ketonemi, ketonüri → metabolik asidoz** (Kussmaul solunumu)

İLGİLİ NOTLAR

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

• Pankreatitte hiperkalsemi sebep, hipokalsemi sonuçtur.

- ✓ **Şiddetli ve ani başlayan kuşak tarzı karın ağrısı** akut pankreatitin kardinal bulgusudur. Plazmada amilaz ve lipaz yükselir. Lökositoz, hemoliz, DİK, ödem ve ARDS gelişebilir.
- ✓ **Kronik pankreatit** uzun süren inflamasyon sonucunda ekzokrin pankreasın **irreversibl** hasarı, **atrofi, fibrozis**, duktus ve lobüllerde mononükleer infiltrasyonu ile karakterizedir.
- ✓ **Kronik pankreatitin en sık sebebi uzun süre alkol** kullanımıdır. Bunun dışında herediter, otoimmün, taş veya tümör nedeniyle de gelişebilir.
- ✓ **Otoimmün pankreatit** kronik pankreatitin bir alt tipidir. **Otoimmün pankreatit tip 1, IgG4 ilişkili bir hastalıktır ve çok yoğun fibrozis** (storiform fibrozis) içerir. **Otoimmün pankreatit tip 2 ise ülseratif kolite** eşlik eder. Kitle görüntüsü oluşturabileceği için **kanser ile karışır**.
- ✓ Otoimmün pankreatit tip 3, **immün kontrol noktası inhibitörü** kullanımına bağlı oluşan, iyi prognozlu bir subtiptir. Tedavi kesilirse gerileyebilir.

Pankreasın Kistleri ve Tümörleri

Kist	Klinik Özelliği
Non-Neoplastik Kistler	
Konjenital kistler	• Sporadik olabilir. • Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığında ve Von-Hippel Lindau sendromunda gelişebilir.
Psödokist	• En sık görülen pankreas kistidir. • Pankreatit atağı sonrasında veya travma sonrası gelişebilir. • Döşeyici epitel içermez.
Neoplastik Kistler	
Seröz kistadenom	• Orta yaş kadında görülür. • Kuyruk yerleşimlidir. • Santral skarı vardır. • Premalign değildir. • VHL ilişkili olabilir.
Müsinöz kistadenom	• Orta yaş kadında görülür. • Kuyruk yerleşimlidir. • Over stromasına benzer stroma içerir. • Östrojen ve progesteron reseptörü (+) • Premaligndır.
İntraduktal papiller müsinöz neoplazi (IPMN)	• Orta yaş erkeklerde görülür. • Pankreasın başına yerleşir. Duktuslar ile ilişkilidir. • GNAS gen mutasyonu görülür. • Kanserleşme riski taşır.
Solid psödopapiller neoplazi	• Çocuk veya genç kadınlarda görülür. • WNT/beta katenin mutasyonu taşır. • Kanserleşme riski yüksektir.

PANKREAS KARSİNOMU

- ✓ En sık **pankreatik intraepitelyal neoplaziden (PanIN)** gelişir.
- ✓ **Adenokarsinom** morfolojisindedir. **En sık duktal alt tipi** görülür. Kanda CEA ve CA19-9 artar.
- ✓ **En sık yerleşim yeri pankreas başıdır.** Aynı zamanda sarılığa neden olacağı için en iyi prognozlu yerleşim yeridir.
- ✓ **En sık** mutasyona uğrayan **protoonkogen KRAS**; **en sık** mutasyona uğrayan **tümör supresor gen ise P53 ve CDKN2A**'dır.
- ✓ En sık çevresel risk faktörü **sigara içimidir.**

- ✓ **Pankreas kanseri riskinin en çok arttığı sendrom Peutz-Jeghers sendromudur (130 kat).** Riskin arttığı diğer genetik durumlar; BRCA-1 ve BRCA-2 mutasyonları, ailevi atipik multipl ben-melanom sendromu (CDKN1A), herediter nonpolipozis kolorektal koli sendromu
- ✓ Gezici tromboflebit (**Trosseau sendromu**) yapar.
- ✓ Pankreas asinik hücreli karsinom, metastatik yağ nekrozuna yol açabilir (tripsin ve lipaz sentezi).

Klinik Bilimler 158. soru
Patoloji Speetus Notu 1. Fasikül
Sayfa 065

DIYABETES MELLİTUS

Tip 1 DM	Tip 2 DM (En sık)
Çocuklarda ve ergenlerde görülür.	Erişkinlerde görülür.
İnsülin bağımlıdır.	İnsülin bağımlı değildir.
Otoimmün kökenlidir.	İnsülin direnci ile ilişkilidir.
Gelişiminde viral etyoloji rol alabilir (Coxsaki virus, CMV, konjenital rubella)	Metabolik sendroma bağlı gelişebilir.
Histolojide insülitis vardır.	Kronik inflamasyona bağlı amloid birikimi olabilir.

Glukokinaz enzim inaktivasyonu:

- MODY tip 2 (Maturity Onset Diabetes of Young- OD geçişli)
- Gestasyonel diabetes mellitusa neden olur.

Diyabet ve Geç Komplikasyonlarının Morfolojileri

- ✓ **Vasküler sistem bulguları:** Ateroskleroz, hiyalen arterioskleroz ve mikroanjyopati görülür. Diyabete bağlı ölümlerin en sık nedeni **miyokard infarktüsüdür.**
- ✓ **Nefropati:** Diffüz glomerüloskleroz, nodüler glomerüloskleroz (Kimmelstiel-Wilson) izlenebilir.
- ✓ **Oküler bulgular:** Retinopati ve katarakt gelişebilir.
- ✓ **Nöropati:** Motor ve duyuşal periferik nöropati izlenebilir.
- ✓ **Enfeksiyonlara** yatkınlık artar.
- ✓ **Embriyopati:** Nesidioblastozis ve makrozomi görülebilir.

PANKREASIN ADACIK HÜCRE TÜMÖRLERİ

İnsülinoma (Beta Hücreli)

- **En sık görülen** adacık hücreli tümördür.
- **Hipoglisemiye** neden olur.
- Genellikle **benign**dir (soliter adenom).
- **Amiloid** birikimi olabilir.

Gastrinoma

- **En sık görülen malign** adacık hücreli tümördür.
- **Anti-asit tedaviye yanıtızsız multipl (mide-duodenum-jejunum) peptik ülser** ve diyareye neden olur.
- **Zollinger-Ellison sendromuna** neden olabilir.
- MEN I sendromuna eşlik eder. En sık duodenumda görülür.

Son güncellemelerimizde eklediğimiz bilginin çıkması bizi ayrı mutlu etti ve doğru yolda olduğumuzu bir kez daha gösterdi.

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 aralığında olduğu belirleniyor. İdrar incelemesinde rengin kırmızı olduğu saptanıyor, mikroskopide eritrosit tespit edilmiyor. **Bu hastanın tanısı ve acil tedavisi için aşağıdaki inceleme yöntemlerinden hangisinin öncelikle yapılması en uygundur?**

- 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

SpeeTUS Notu

SpeeTUS Notu

AMİNOASİDOPATİLER

FENİLALANİN METABOLİZMA BOZUKLUKLARI

Klasik Fenilketonüri

- Fenilalaninin tirozine çevrilmesinden sorumlu **fenilalanin hidroksilaz** aktivitesinin yokluğu veya azlığı sonucu ortaya çıkar. **OR** kalıtılır.

Klinik bulgular

- Mental motor retardasyon**, mikrosefali
- Spastisite, **hiperefleksi**, konvülsiyon
- Hiperaktivite**, otistik davranış değişiklikleri
- Açık cilt, göz- saç rengi**, ekzematöz cilt lezyonları
- İlk 1-2 ay içinde **inatçı kusmaları** olan hastalar pilor stenozu ile karışabilir.

TİPİK VAKA

- Nörolojik bulgular
- Cilt bulguları
- İdrarda küf kokusu

Non-PKU Hafif Hiperfenilalaninemi

Fenilalanin düzeyi 2 mg/dL üstünde ancak 20 mg/dL altındadır.

Tetrahidrobiopterin (BH4) Yetersizlikleri (Malign Fenilketonüri)

- Bu hastalıkta SSS'de **serotonin** (triptofandan sentezlenir) ve **dopamin** (tirozinden sentezlenir) düzeyleri düşüktür.
- Hastalık kendini **ekstrapiramidal belirtiler** (aksiyal hipotoni, koreatetoz ya da distonik hareketler, hipokinezi), konvülsiyon, mental gerilik, hipersalivasyon ve yutma güçlüğü ile gösterir.
- Dopamin eksikliğine bağlı **hiperprolaktinemi** olur.

Pterin metabolizma bozukluklarından kanda fenilalanin yüksekliğine yolaçanlar... 6-piruvil-tetrahidropterin sentetaz eksikliği, Fenilalanin hidroksilaz eksikliği, Dihidropteridin redüktaz eksikliği, Pterin-4-alfa-karbinolamin dehidrataz eksikliği (Sepiapterin redüktaz eksikliği yol açmaz)

Fenilketonüride tanı

- Doğumda** bebekler normaldir.
- Kesin tanı için kan fenilalanin düzeyine bakılır. Tirozin düzeyi normal/düşüktür. **İdrar ve terde** fenilpruvik asit, fenillaktik asit, fenilasetik, hidroksifenilasetik asit ve fenilasetil glutamin artar.
- Serumda artmış fenilalanini göstermek için **tarama testi** olarak **Guthrie testi** kullanılır.
- İdrarda FeCL3 testi pozitifliğine de 3 günden sonra bakılabilir.

Tedavi

Klasik FKU: ömür boyu fenilalaninden kısıtlı **diyet**. Enzim tedavisi yetişkinlerde onaylı. Diyetin aşırı kısıtlı yapılması anemi, büyüme geriliği, döküntü gibi bulgulara neden olur.

Malign FKU: diyet + sapropterin (BH4) + nörotransmitter prekürsörleri (L-dopa, 5-OH triptofan)

Maternal Fenilketonüri

Annede fenilketonüri var ve kan fenilalanin düzeyi yükselir ise fetus etkilenir ve konjenital malformasyonlar oluşur.

- Prematürite, intrauterin büyüme geriliği**
- Mental retardasyon, **mikrosefali**
- Konjenital kalp anomali**
- Özefagus atrezisi**, intestinal malrotasyon
- Oküler bozukluk

TİROZİN METABOLİZMA BOZUKLUKLARI

Herediter Tirozinemi Tip I (Hepatorenal Tip)

Otozomal resesif geçer. **Fumaril asetoasetat hidrolaz** enzim aktivitesi eksiktir.

Klinik bulgular:

- Karaciğer bulguları** (metabolik hastalıklardan **en sık hepatosellüler karsinom** nedeni)
- Renal bulgular:** Fanconi sendromu
- Polinöropati**
- Koku:** "çürük lahana kokusu"

Tanı

- Serum ve idrarda **süksinilasetON** artmıştır.

Tedavi

Klinik Bilimler 160. soru
Pediatri Speetüs Notu 1. Fasikül
Sayfa 148

Akut intermitan porfiri (en sık porfiri): Karın ağrısı, taşikardi, nöropati, konvülsiyon gibi bulgular ile karakterizedir. Hastaların idrarlarında **aminolevülinik asit (ALA)** ve **porfobilinojen (PBG)** atılımı artmıştır.

Tirozinemi Tip II (Richner Hanhart Sendromu) (Okülökutanöz Tirozinemi)

- Karaciğer sitozolik **tirozin aminotransferaz** yetersizliği vardır.
- Serum ve idrar **tirozin** düzeyleri çok yüksektir.

Klinik

Göz bulguları
+
Palmar ve plantar ağnı hiperkeratoz
+
Mental retardasyon ve self mutilasyon

Yenidoğanların Geçici Tirozinemisi

- 4-OH fenilpruvik asit dehidrogenaz (4-HPPD)** enziminin maturasyonunda gecikme nedeni ile özellikle **prematüre** bebeklerde görülür.
- Guthrie** tarama testinin pozitifliği ile yakalanırlar.
- Bir ay içinde kendiliğinden düzelir. **C vitamini** verilebilir.
- Hepatoselüler hasara neden olabilir.

İLGİLİ NOTLAR

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 aralığında olduğu belirleniyor. İdrar incelemesinde rengin kırmızı olduğu saptanıyor, mikroskopide eritrosit tespit edilmiyor. **Bu hastanın tanısı ve acil tedavisi için aşağıdaki inceleme yöntemlerinden hangisinin öncelikle yapılması en uygundur?**

- 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

- **Endokrin:** Tip 2 diabetes mellitus, metabolik sendrom, polikistik over sendromu
- **Gastrointestinal:** hepatosteatoz
- **Nörolojik:** Psödotümör serebri, migren
- **Ortopedik sorunlar**
- Psikolojik: Davranış problemleri
- **Pulmoner:** Astım, obstrüktif uyku apne sendromu

Tedavi:

- Diyet, fiziksel egzersiz ve psikolojik destek
- Çocuklarda onaylı tek ilaç: **orlistat** (lipaz inhibisyonu ile yağ malabsorbsiyonu yapar)

METABOLİK HASTALIKLAR

TANIM VE SINIFLAMA

Entoksikasyon Tipi Metabolik Hastalık

Ara metabolitlerin toksik birikimine bağlıdır. Doğumda bebekler sağlıklı görünür, **semptomsuz dönem** sonrası bulgular ortaya çıkar.

Enerji Yetersizliğine Neden Olan Metabolik Hastalık

Semptomlar **karaciğer, miyokard, kas ve beyinde** enerji üretimi ve kullanımındaki yetersizliğe bağlıdır.

Kompleks Moleküllerin Sentez ve Yıkım Bozuklukları

Semptomlar **kalıcı ve ilerleyici** niteliktedir.

SEMPTOMLARIN BAŞLAMA YAŞI VE ORTAYA ÇIKIŞ ŞEKLİ

Yenidoğan döneminde **sepsis** izlenimi verebilir. Çocukluğun herhangi bir döneminde **tekrarlayan ataklar** şeklinde çıkabilir. Ya da kronik ilerleyici semptomlar ile seyredebilir.



Emmeme, kusma, letarji, konvülsiyon, koma tablosunda başvuran bebek

Amonyak yüksek

Kan gazında;

Asidoz var	Asidoz yok
Organik asidemileri düşün	Üre siklus defektlerini düşün

• Yenidoğanda hipoglisemi yapabilen metabolik hastalıklar

- Glikojen depo 0-1-3-4
- Organik asidemiler
- Yağ asidi oksidasyon defektleri
- Galaktozemi
- Fruktöz intoleransı (fruktoz alımı olursa)
- Tirozinemi

Doğumsal metabolik hastalıklarda idrar bulguları

Renk	Koku
Siyah:	Terli Ayak: Glutarik Asidemi tip 2, izovalerik
Kırmızı: Porfiri	Lahana: Tirozinemi (TIRabzon lahanası) HAWuz: HAWkinsinüri Kedi idrarı: Multipl karboksilaz eksikliği

Metabolik hastalık tanısından şüphelendiren semptom ve bulgular:

- ✓ Tekrarlayan ensefalopati, koma atakları
- ✓ Nörolojik anormallikler
- ✓ Dismorfik bulgular
- ✓ Akraba evliliği, kardeş ölüm öyküsü

DOĞUMSAL METABOLİK HASTALIKLARDA RUTİN LABORATUVAR TESTLERİ

İdrar Tarama Testleri

- Fenilketonüride;** FeCl₃
- Homosistinüri/sistinüride;** sodyum nitropurissid
- MSUD;** 2,4-dinitrofenil hidrazin (DNPH)
- Alpaktonüride;** NaOH

FLASH BACK

Ülkemizde Yenidoğan tarama programında taraman hastalıklar;

- ✓ Konjenital hipotiroidi
- ✓ Fenilketonüri
- ✓ Biotinidaz eksikliği
- ✓ Kistik fibrozis
- ✓ Konjenital adrenal hiperplazi
- ✓ Spinal musküler atrofi

METABOLİK HASTALIKLARDA GENEL TEDAVİ PRENSİPLERİ

1. Toksik bileşiklerin uzaklaştırılması: Mekanik uzaklaştırma (diyaliz), **diyet** veya ilaç ile
2. Eksik ürünün verilmesi
3. Enzim aktivitesinin artırılması (**vitamin** tedavisi)
4. Eksik **enzimin** yerine konması (**Gaucher, Fabry Hastalığı, Pompe, MPS I, II, IV, VI ve VII, Wolman**)
5. Hasta hücrenin genetik yapısının normal hücre ile değiştirilmesi veya defektif genin düzeltilmesi: **Kemik iliği nakli (X'e bağlı adrenolökodistrofi)**

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 160

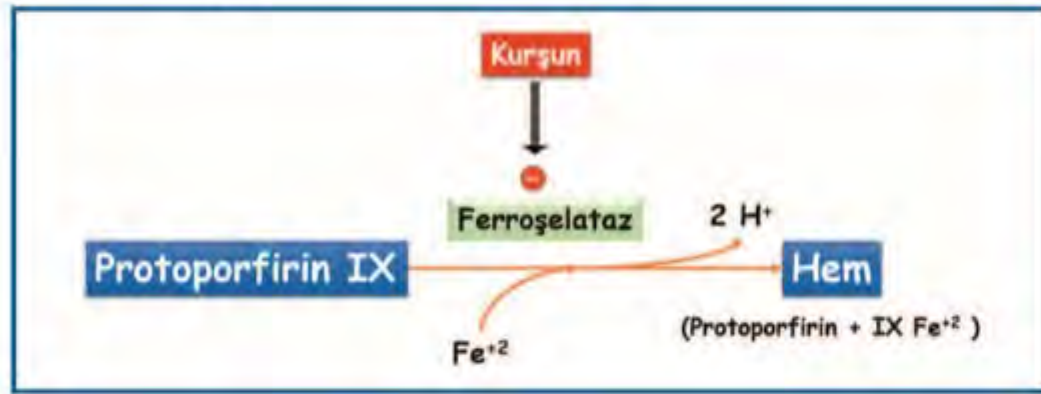
160. On yedi yaşındaki kız hasta nöbet geçirme nedeniyle acil servise getiriliyor. Öyküsünden 2 yıldır genellikle premenstrüel dönemde şiddetli karın ağrısıyla başlayan kusma, kabızlık, el ve ayak ağrıları ile karakterize ataklar nedeniyle birçok kez başvurduğu; oral kontraseptif ve diklofenak tedavisi 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 aralığında olduğu belirleniyor. İdrar incelemesinde rengin kırmızı olduğu saptanıyor, mikroskopide eritrosit tespit edilmiyor. **Bu hastanın tanısı ve acil tedavisi için aşağıdaki inceleme yöntemlerinden hangisinin öncelikle yapılması en uygundur?**

- 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

4. Hem oluşumu:

- Üroporfirinojen III, bir seri **dekarboksilasyon** ve **oksidasyon** reaksiyonlarıyla **protoporfirin IX**'a kadar gelir.



- **Demirin (Fe²⁺)** protoporfirin IX'a katılması sonucu **hem** oluşur.
- Bu olay spontan olarak gerçekleşebilir fakat **ferroelataz** enzimi bunu hızlandırır.
- **Kurşun**, **eritrosit ferroelatazı** **inhibe** eder.

✓ Kurşun zehirlenmesinin tanısında →

- Kan kurşun düzeyi
- İdrarda **ALA düzeyi**
- Eritrositlerde **protoporfirin** miktarının artması önemli göstergelerdir.

- ✓ **Porfirinler 400 nm dalga boyunda** absorpsiyon verir.
- ✓ Bu banda **Soret bandı** da denir.

PORFİRYALAR

- ✓ Bu hastalarda genel olarak;
- **Fotosensitivite**

Klinik Bilimler 160. soru

Biyokimya Speetüs Notu 1. Fasikül
Sayfa 090

✓ Akut intermittant porfiriya (Hepatik):

- **Porfobilinojen deaminaz (üroporfirinojen sentetaz I, hidroksimetilbilan sentaz)** eksiktir.
- İdrarda **porfobilinojen** ve **ALA** birikir.
- Hastaların **ıdrarı** hava ile temas ettiğinde ve ışıktaki **koyulaşır**.
- **Hastalar ışığa hassas değildir.**
- Hastalarda karın ağrısı, nöropsikiyatrik bozukluklar izlenir.

✓ Konjenital eritropoetik porfiriya (Eritropoetik):

- **Üroporfirinojen III sentaz** eksiktir.
- **Otozomal resesif** kalıtımı ile otozomal dominant olan diğer porfiryalardan ayrılır.
- Işığa hassasiyet vardır.
- ✓ **Porfiriya kutanea tarda (Hepatik):**
- **Üroporfirinojen dekarboksilaz** eksiktir.
- **En sık görülen** porfiryadır.
- Işığa hassasiyet vardır. Nörovisseral bulgular izlenmez.

✓ Hereditör koproporifi (Hepatik):

- **Koproporfirinojen oksidaz** eksiktir.
- Işığa hassasiyet vardır. Hastalarda karın ağrısı ve nöropsikiyatrik bozukluklar izlenir.

✓ Variegat porfiriya (Hepatik):

- **Protoporfirinojen oksidaz** eksiktir.

✓ Protoporfiriya (Eritropoetik):

- **Ferroelataz** eksiktir. Işığa duyarlılık vardır.

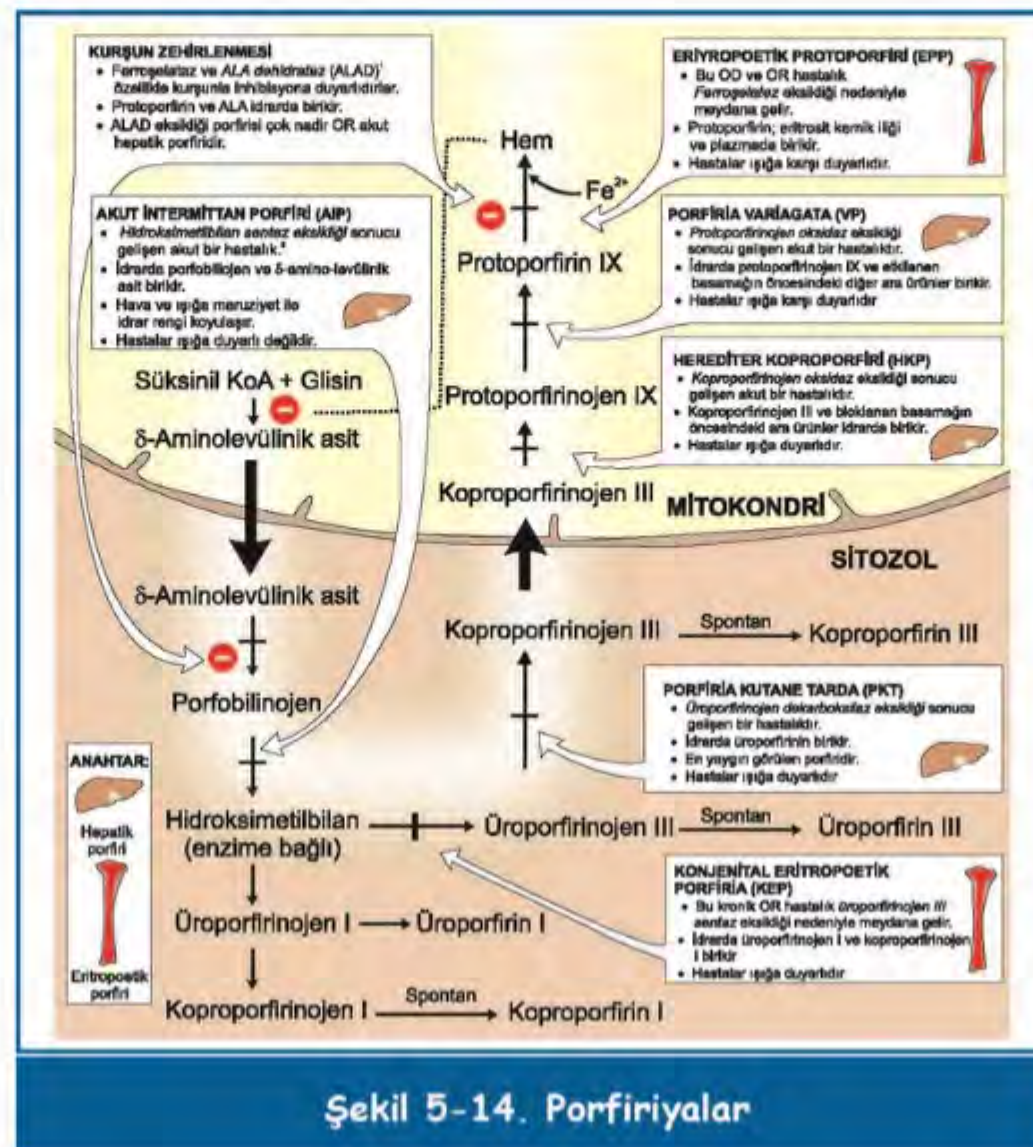
✓ Sideroblastik anemi:

- **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.

- ✓ **Porfiriya** olduğu bilinen bir hastada idrarda biriken **üroporfirinler**, ışığa maruz kalınca idrarın **koyu kırmızı** veya **kahverengi** rene dönüşmesine neden olur.



Şekil 5-14. Porfiriya

Hem Yıkımı

- ✓ Dalakta bulunan **retikuloendotelial sistem** (RES) hücreleri tarafından yıkılır.
- ✓ Yıkılan hemin yaklaşık **%85'i kırmızı kan hücrelerinden** gelir.

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.

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

SpeeTUS Notu

SpeeTUS Notu

İLGİLİ NOTLAR

FLASH
BACK

D vitamini!..

- Prohormon
- En toksik
- Kalsiyum ve fosfor metabolizmasını düzenler

FLASH
BACK

Eksikliğinde osteoporoza ve kanamaya eğilimi artıran vitamin!..

- K vitamini

METALLOTİYONİNLER

- ✓ Metal bağlayıcı proteinlerdir.
- ✓ Metallerin **transport, depolanma** ve **detoksifikasyon**unda rol alır.
- ✓ **Sisteinden zengin** hücre içi proteinlerdir.

Klinik Bilimler 161. soru
Biyokimya SpeetUS Notu 1. Fasikül
Sayfa 131

Tablo 7-4. Esansiyel mikromineraler (iz elementler 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 diamin 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 Tryptofan pirrolaz	Anemi (hipokrom, mikrositer)
Mangan	Hidrolaz, dekarboksilaz ve transferaz enzimlerinin kofaktörü. Glikoprotein ve proteoglikan sentezi Arjinaz Süperoksit dismutaz (mit.) Galaktozil transferaz İzositrat dehidrojenaz Piruvat karboksilaz PEPCK	
Molibden	Ksantin oksidaz Sülfat oksidaz	
Selenyum	Glutasyon peroksidaz Tiyoredoksin redüktaz Selenofosfat sentetaz İyodotironin deiyodinaz	Çinde Keshan kardiyomyopatisi, 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

HORMON METABOLİZMASI

GENEL BİLGİLER

- ✓ Hormonlar **yağda (grup-1)** ve **suda çözünen (grup-2)** hormonlar olarak sınıflandırılabilir.

Tablo 8-1. Hormon sınıflarının genel özellikleri

	GRUP-1	GRUP-2
Tipleri	Steroidler, 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
Mediyatör	Reseptör-hormon kompleksi	cAMP, cGMP, Ca ²⁺ , inozitol trifosfat sistemi, kinaz kaskadları vb.

- ✓ **Amplifikasyon**, sinyal iletiminde, bir molekülün çok sayıda molekülü aktive etmesi ve her aşamada aktive olan molekül sayısının katlanarak artmasıdır.

HORMONLARIN ETKİ MEKANİZMALARINA GÖRE SINIFLANDIRILMASI

I. Reseptörü Hücre İçinde Olan Hormonlar (Grup-1)

- ✓ Androjenler
- ✓ Östrojenler
- ✓ Glukokortikoidler
- ✓ Mineralokortikoidler
- ✓ Progesteronlar
- ✓ Kalsitriol 1,25 [OH]₂-D₃
- ✓ Retinoik asit
- ✓ Tiroit hormonları (T₃ ve T₄)

Kolesterolden sentezlenen hormonlar

II. Hücre yüzey reseptörlerine bağlanan hormonlar

A. İkincil Habercisi cAMP (Gs) Olanlar

- β-adrenerjik katekolaminler
- Glukagon

- Adrenokortikotropik hormon (ACTH)
- Melanosit uyarıcı hormon (MSH)
- Lipotropin (LPH)
- Tiroit uyarıcı hormon (TSH)
- Follikül uyarıcı hormon (FSH)
- Lüteinleştirici hormon (LH)
- İnsan koriyonik gonadotropin (hCG)

Ön hipofiz hormonları

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

SpeeTUS Notu

SpeeTUS Notu

Plazma-Lyte

- ✓ İnsan plazmasının elektrolit bileşimine **en çok benzeyen** kristalloiddir.
- ✓ **Asidozun düzeltilmesinde** kullanılır (Ringer laktat gibi).
- ✓ **Magnezyum** içeren sıvıdır.

Sıvı	Na	K	Ca	Cl	HCO ₃	Mg	Ozmolarite
Ekstrasel. Sıvı	142	4	5	103	27	3	280-310
%0.9 NaCl	154	-	-	154	-	-	308
%3 NaCl	513	-	-	513	-	-	1026
Ringer Laktat	130	4	3	109	28*	-	273
D5 %0.45 NaCl	77	-	-	77	-	-	407
%5 Dekstroz	-	-	-	-	-	-	253
Plasma-Lyte	140	5	-	98	27*	3	295

* Solüsyonda, vücutta bikarbonata dönüşecek, laktat olarak bulunur.

Serum fizyolojik kullanması önerilen hasta

- ✓ Şiddetli kusma öyküsü
- ✓ Hipokloremik hipopotasemik metabolik alkaloz

Klinik Bilimler 162. soru
Genel Cerrahi Speetus Notu 1.
Fasikül Sayfa 002

Sıvı	24s hacim	Na	K	Cl	HCO ₃
Tükürük	1000	10	26	10	30
Mide	1000-2000	60-90	10-30	100-130	0
Safra	300-800	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

Sıvı resüsitasyonunun yeterliliğinin takibi

- En önemli kriter **idrar çıkışıdır**.
- **Beklenen miktar** → $\geq 0.5-1 \text{ ml/kg/saat}$

FLASH
BACK

Sıvı tedavisi verilen hipovolemili hastada sıvı verilme hızının yavaşlatılması gereken durumlar

- ✓ Tedavi sonrası nabız normale döndüyse
- ✓ Sistolik KB $> 90 \text{ mmHg}$
- ✓ CVP $> 5 \text{ mmHg}$
- ✓ PAWP $> 10 \text{ mmHg}$
- ✓ Deri rengi ve ısısı normale döndüyse

Alternatif resüsitasyon sıvıları

- **Kolloid sıvılar** (plazma, albümin vs.) interstisyel sıvıyı damar yatağına çekerler, plazma hacim genişletici olarak kullanılırlar.
- Kapiller geçirgenliğin arttığı durumlarda (yanık, septik şok) **kullanılmazlar**.

Alternatif Resüsitasyon Sıvıları

Albümin	Hemorajik şokta kullanıldığında böbrek yetmezliği ve pulmoner fonksiyonlarda bozulmaya yol açabilir
Dekstranlar	Kan viskozitesini azaltır. Pıhtılaşmayı önlemeye yardımcı olmak için kullanılmaktadır.
Hekstend (Laktat içindeki HES)	Hidroksietil nişastanın laktat içindeki çözeltisidir. Koagülopati yapabilir
Jelatinler	Koagülasyonu bozar
Hipertonik NaCl çözeltisi (%7.5 NaCl)	Kapalı kafa travmasında tercih edilir. KİBAS ve beyin ödemi azaltır, serebral perfüzyonu artırır. Arteriyolar vazodilatatördür. Kanama riskini artırabilir.

HİPERVOLEMİ

- Hücre dışı volüm genişlemesiyle oluşur.

Etiyoloji

- Genellikle **iyatrojenik** gelişir.
- Diğer sebepleri böbrek yetmezliği, siroz, konjestif kalp hastalıklarıdır.

Belirtiler

- Hastalarda genellikle **yüklenme** belirtileri (ekstremitelerde ödem, şişlik) görülür.

Hipervolemi bulguları

Sistem	Hipervolemi
Genel	Kilo alımı Periferik ödem
Kardiyak	Artmış kardiyak debi Sanral venöz basınç yüksekliği Boyun venlerinde dolgunluk Fonksiyonel üfürümler Gallop ritmi
Pulmoner	Pulmoner ödem

Tedavi

- Oral ya da intravenöz yollarla **alım azaltılır ± diüretikler** kullanılır.

İLGİLİ NOTLAR

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

KALIN BAĞIRSAK

- ✓ **Plika sirkularis** ve **villus** bulunmaz ancak **Lieberkühn** kripti, **goblet** ve **mikrovillus** bulunur.
- ✓ Mukozada farklılaşmamış hücre, enteroendokrin hücre ve absorbtif hücre bulundurulur.
- ✓ **Lieberkühn** kriptte **Paneth** hücresi **bulunmaz**.
- ✓ **Muskularis eksterna longitudinal** tabakası taenia coli oluşturur ve aralarında **haustra coli** bulunur.
- ✓ Dış yüzeyinde **Omental appediks** (yağ uzantı) gözlenir.
- ✓ **Rektumda** **Haustra**, **Taenia** ve **Omental appediks** bulunmaz ancak **Houston plikası** bulunur.
- ✓ **Anal** kanal membran katlantısı **Morgagni** sütunudur.
- ✓ **Anal çıkımın 2 cm** yukarısında mukoza **çok katlı yassı nonkeratinize epitel** dönüşür.

Kalın Bağırsak Hareketi

Karıştırıcı hareket (Haustasyon)

- ✓ **Sirküler kasılma** olup **segmentasyonun** aynısıdır.

Peristaltizm

Kitle Etkili Kasılma (Hızlı Peristaltizm)

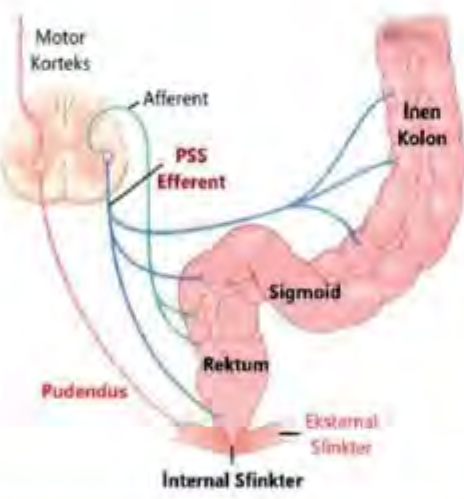
- ✓ **Sadece kolonda** görülen **eş zamanlı** kasılmalardır.
- ✓ **Feçesi rektuma** doğru iter.
- ✓ Yemek sonrası **gastrokolik** & **duodenokolik** refleks ile kolaylaştırılır.



Ülseratif kolitte kolon irritasyonu kitle etkili kasılmayı başlatabilir.

Defekasyon

- ✓ **Rektumun** **gerilmesi** **intrinsek** **refleksi** başlatır.
- ✓ Sinyaller **miyenterik** plexus yoluyla **inen kolon**, **sigmoid**, **rektumda** peristaltizm başlatır.
- ✓ Aynı anda **S2-4'ten** gelen **PSS** uyarı refleksi güçlendirir.



Klinik Bilimler 162. soru
Fizyoloji, Histoloji, Emriyoloji Speetus
Notu 1. Fasikül Sayfa 034

Doku	Hacim (ml/gün)	pH
Tükürük	1000	6-7 (asit)
Pankreas	1500	8-8.5
Safra	1000	7.8
İnce Bağırsak	1800 (en çok)	7.5-8
Brunner	200	8-8.9
Kalın Bağırsak	200	7.5-8

KARACİĞER VE SAFRA YOLU

- ✓ Karaciğer **ön bağırsak endoderminden** gelişir.
- ✓ Karaciğer, **fibröz kapsül (Glisson)** ile örtülüdür.
- ✓ **Portal ven**, karaciğere gelen **kanın %75'ini**, **hepatik arter** **%25'ini** oluşturur.

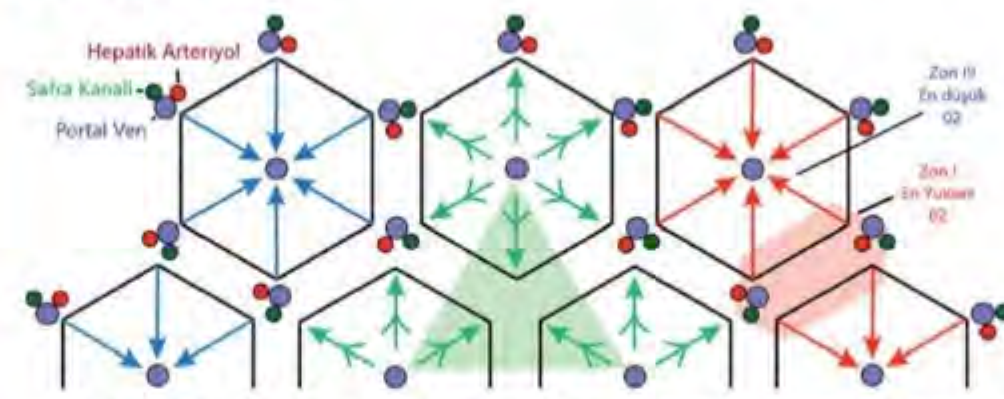
- ✓ Karaciğer 8 ayrı **segmente** ayrılmaktadır.
- ✓ Her **segmentin** kendi **dual vasküler inflowu**, **biliyer** ve **lenfatik drenajı** vardır.

Yapısal Organizasyon

- ✓ **Parankim**
- ✓ **Stroma**
- ✓ **Sinüzoid**
- ✓ **Perisinüzoidal** aralık (**Disse**)



Karaciğer Lobülü



- ✓ **Klasik** **hegzagonal** lobül **santral ven** ve köşelerde **portal triad** içerir.
- ✓ **Portal** lobülde **safra kanalikülleri** aynı **safra kanalına** dökülür. Sınırları üç klasik lobülün **santral ven**leridir.
- ✓ Arteriyel akım yönüne göre **periportal** alandan (**zon I**), **drenaj** zonuna (**zon III**) metabolik gradient oluşur.

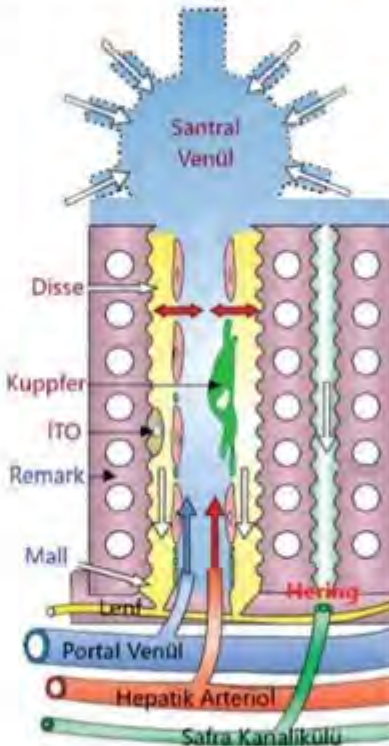
Her portal alanda (**Portal Triad**);

- **Portal venül**
- **Hepatik arteriyol**
- **Safra kanalikülü**
- **Lenfatik damar**

- ✓ **Santral venden** periferiye doğru **hepatosit kordonları** (**Remark**) uzanır.
- ✓ Hepatosit **kordonları** arasında **sinüzoidler** bulunur.
- ✓ Sinüzoidal endotel ile kordonlar arası **perisinüzoidal** (**disse**) aralık bulunur.
- ✓ **Disse** aralığında oluşan **lenfatik sıvının ilk döküldüğü** alan **periportal** (**Mall**) aralığıdır.

Asinus eşkenar dörtgen şeklinde olup **en küçük fonksiyonel** birimdir. Zonları;

- **Zon 1** O_2 ve nutrientden **en zengin** kan ile karşılaşır.
- **Zon 2** ara bölgedir.
- **Zon 3** O_2 lenmesi **en zayıf** bölgedir.



Toksin/oksidatif madde önce **Zon I'e** hasar verir, **KKY'de sentrilobüler nekroz** önce **Zon III'de** görülür.

Perisinüzoidal Aralık (Disse)

Disse alanında;

- Hepatosit **mikrovillus**
- Myelinsiz postgangliyonik **sempatik** lif
- **Tip III** kollajen
- **İTO hücresi** (yağ depo hücresi)



Pankreatik sıvının pH'sının daha yüksek olduğu tablomuzda bulunmaktadır. (bu da dolaylı yoldan yüksek bikarbonatı gösteriyor)

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

SpeeTUS Notu

SpeeTUS Notu

İLGİLİ NOTLAR

Kolon Tümörleri

Kolon polipleri

- ✓ Kolonun **en sık benign** tümörleridir.
- ✓ **Non-neoplastik polipler**
 - Hiperplastik polipler ve inflamatuvar polipler **malignleşmez** kabul edilir.
 - Hamartomatöz polipler de non-neoplastik olarak bilinir, ancak **multipl hamartomatöz** poliplerle seyreden sendromlarda malignleşme olabilir.
- ✓ **Neoplastik polipler** (adenom)
 - **Tübüler, villöz veya tübülovillöz**
 - **Sesil serrated adenom** (özel bir lezyon)

Adenomlarda malignite riskini belirleyen faktörler

- Histoloji (villöz > tübülovillöz > tübüler)
- Morfoloji (sesil > saplı)
- Sayı (artıkça risk artar)
- Boyut (artıkça risk artar)
- Displazi (artıkça risk artar)

Polipozis Sendromları

Genel bilgiler

Polipozis Sendromları	
Adenomatöz	Hamartomatöz (J-C)
• Familial adenomatöz polipozis (FAP) • Gardner sendromu • Turcot sendromu • MUTHY (MYH) polipozis	• Peutz-Jeghers sendromu • Juvenil polipozis sendromu • Cowden sendromu • Cronkrite-Canada sendromu

Adenomatöz Polipozis Sendromları

Familial adenomatöz polipozis (FAP)

- ✓ **En sık** görülen ailevi polipozis sendromudur.
- ✓ **APC** gen mutasyonu sonucu gelişir (OD kalıtım)
- ✓ Kolonda > **100 adenomatöz polip** vardır
- ✓ Polipler **puberteden** itibaren görülmeye başlar
- ✓ Tümörler daha çok **sol kolonda** görülür.
- ✓ Malignite riski 40-50 yaşına kadar **%100'dür.**
 - **Tarama** → **10-12 yaşlarında** başlanır ve yıllık **sigmoidoskopi** yapılır
 - Tanı konulduğunda **proktokolektomi** yapılmalıdır
- ✓ Bu hastalarda kolon kanseri dışı en sık ölüm nedeni **intraabdominal desmoid tümörlerdir.**

Atenue (Hafif) FAP

- Mutasyon: **APC** (özel bölge)
- Kalıtım: **OD**
- Polip sayısı: < **100**
- Kanser gelişme yaşı: > **50**
- Kanser yerleşimi: **Sağ kolon**

FAP varyantları

- ✓ **Gardner sendromu**
 - FAP özelliklerine ek olarak;
 - Osteom
 - Ampullar kanser
 - Retina pigment epiteli hipertrofisi
- ✓ **Turcot sendromu**
 - FAP özelliklerine ek olarak;
 - Beyin tümörleri

MUTHY ilişkili polipozis

- ✓ Mutasyon: **MUTHY** (DNA tamir geni)
- ✓ Kalıtım: **OR** (**diğer polipozisler** → **OD**)
- ✓ Polip sayısı: < **100**
- ✓ Kanser gelişme yaşı: ≈ **50**
- ✓ Kanser yerleşimi: **Sol kolon + Sağ kolon**

Hamartomatöz Polipozis Sendromları

Peutz-Jeghers sendromu

- ✓ Mutasyon: **STK11/LKB1**
- ✓ **Mukokütanöz hiperpigmentasyon** ve GIS'te hamartomatöz polipler ile karakterizedir
- ✓ Polipler en çok **ince bağırsakta** yerleşir.
- ✓ Bu hastalarda en sık **meme**, ikinci sıklıkta **kolon kanseri** görülür.
- ✓ Pankreas kanseri riskini **en çok arttıran** genetik sendromdur.

Juvenil polipozis

- ✓ Mutasyon: **SMAD4**

Cowden sendromu

- ✓ Mutasyon: **PTEN**
- ✓ Hamartomatöz poliplere ek olarak;
 - Meme kanseri
 - Tiroid kanseri
 - Endometrium kanseri

Cronkrite-Canada sendromu

Klinik Bilimler 163. soru
Dahiliye Speetus Notu 1. Fasikül
Sayfa 179

Herediter non-polipozis kolon kanseri (Lynch sendromu)

Genel bilgiler

- ✓ Hereditör kolon kanserleri arasında **en sık** görülendir.
- ✓ OD geçişlidir
- ✓ DNA tamir genlerinde (**MLH1, MSH2**) mutasyon vardır
 - Bunlar **mismatch tamir genleridir**, mutasyonları sonucunda **mikrosatellit instabilite** gelişir
- ✓ Kriterler;
 - (3) En az 3 akrabada (en az biri 1.°)
 - (2) En az 2 ardışık kuşakta
 - (1) En az 1 vaka < 50 yaş

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

Klinik

- ✓ Kolon kanseri < 50 yaşta görülür ve **proksimal kolonda** daha sıktır.
 - Bu aile bireyleri **25 yaşından** itibaren **iki yılda bir kolonoskopi** ile taranmalıdır.
- ✓ Ekstrakolonik tümörler de görülebilir (en sık **endometriyum** ve **over** kanserleri)

Kolon Kanserİ

Genel bilgiler

- ✓ Tüm dünyada 3. sırada, GİS kanserlerinde 1. sırada görülür.
- ✓ **APC** 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 ise **DNA tamir gen (MSH2, MLH1 vb)** mutasyonları rol oynar.

Klinik Bilimler 163. soru
Dahiliye Speetüs Notu 1. Fasikül
Sayfa 180

- Yüksek kalori
- Düşük lif
- ✓ Yoğun alkol kullanımı
- ✓ Obezite
- ✓ Herediter poliposis sendromları, Lynch sendromu
- ✓ İnflamatuvar bağırsak hastalıkları
- ✓ Üreterosigmoidostomi
- ✓ Streptococcus bovis bakteremisi

Koruyucu faktörler

- ✓ **Diyet**
 - Sebze ve meyveden zengin beslenme
 - Posalı gıdalar
 - Kalsiyum takviyesi
- ✓ Uzun süreli aspirin ve NSAİI kullanımı
- ✓ Düzenli fiziksel aktivite
- ✓ Postmenopozal hormon replasman tedavisi

Klinik tablo

- ✓ En sık **adenokarsinom**dur
- ✓ En sık **rektosigmoid bölgede** yerleşir.

Kolon kanserinde klinik bulgular

Sağdaki kanserler (Daha az semptomatik)	Soldaki kanserler (Daha çok semptomatik)
• Gizli kanamaya bağlı anemi • Kilo kaybı	• Obstrüksiyon • Kabızlık • Rektal kanama ve tenezm

Tarama

- ✓ Sağlıklı bireylerde (≥ 45 yaş) tarama programları
 - GGK tayini (yıllık)
 - Sigmoidoskopi (5 yıl arayla)
 - **Kolonoskopi (10 yıl arayla) (en etkili yöntem)**

Evreleme

- ✓ **Evre I:** Seroza tutulmamış
- ✓ **Evre II:** Seroza tutulmuş
- ✓ **Evre III:** LAP (+)
- ✓ **Evre IV:** Uzak metastaz

Kötü prognostik faktörler

- ✓ Lenf nodları tutulumu
- ✓ Tutulan bölgesel lenf nodların sayısı
- ✓ Kolon duvarına tümör penetrasyonu
- ✓ Obstrüksiyon / perforasyon varlığı
- ✓ Kötü diferansiye histoloji
- ✓ Çevre organlara tümör implantasyonu
- ✓ Venöz invazyon
- ✓ Preoperatif CEA yüksekliği
- ✓ Spesifik bazı mutasyonlar (BRAF, KRAS vb)
- ✓ Sağ kolon tümörleri
- ✓ Mikrosatellit instabilite düşük (MSI-Low) olması
 - **MSI-High** olanların **prognozu iyidir**. Bu tümörlerde peritümöral lenfositik infiltrasyon ve **immünoterapi** yanıtı daha fazladır.

Tedavi

- ✓ **Evre 1**
 - Cerrahi rezeksiyon yeterli
- ✓ **Evre 2 ve 3**
 - Cerrahi rezeksiyon + **Adjuvan KT (5-FU)**
- ✓ **Evre 4**
 - KT (5-FU) + **Hedefe yönelik tedavi**
 - **KC veya AC metastazlarının komplet rezeksiyonu** (metastazektomi) sağ kalıma olumlu katkı sağlar.

Metastatik kolon kanseri yönetimi

Mutasyon durumu	Tedavi
BRAF (+)	BRAF inhibitörleri (Vemurafenib, Dabrafenib)
RAS (+)	Anti VEGF etkili antikorlar (Bevacizumab, Ramucirumab)
RAS (-) / RAS (doğal)	Anti EGFR antikorlar (Setuksimab, Panitumumab)
Mikrosatellit instabilite yüksek	İmmünoterapi (Nivolumab, Pembrolizumab)

GASTROİNTESTİNAL SİSTEM KANAMALARI

Genel Tanımlar

Treitz ligamentinin;

- Proksimalinden olan kanamalar → **Üst GİS kanaması**
- Distalinden olan kanamalar → **Ait GİS kanaması**

Hematemez

- ✓ **Kanlı kusmadır.**
- ✓ **Sadece üst GİS kanamalarında görülür.**
- ✓ **Taze parlak kırmızı** veya **kahve telvesi** renginde olabilir.
 - Kahve telvesi rengi; kanın mide asidi ile uzun teması sonucu gelişir, kanamanın yavaş olduğunu gösterir.

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

SpeeTUS Notu

SpeeTUS Notu

Mineralokortikoidler (Aldosteron)

- Temel mineralokortikoid, zona glomeruloza'da sentezlenen **aldosteron'dur**.
- Kortikosteron → aldosteron (Aldosteron sentaz ile)
- Yüksek tuz içerikli bir yemekten sonra renin sekresyonu ve aldosteron sekresyonu baskılanmaktadır.

Aldosteron salgısını etkileyen faktörler

- **ESS K⁺ artışı ...** ↑
- **R-A-A sistemi akt ... Ald** ↑
- **Na⁺ artışı ... Ald** ↓
- **ACTH- Aldstr sekr için gerekli-sekr hızına etkisi** ↓

Renin salgısının düzenlenmesi

Renin salgısını arttıranlar	Renin salgısını azaltanlar
• Artmış renal sempatik etkinlik, prostaglandinler • Sodyum kaybı, diüretikler, • Hipotansiyon, kanama, ayakta durma, dehidratasyon, • Kalp yetmezliği, siroz, renal arter veya aortanın daralması, psikolojik stres	• Makula densada NaCl artışı, artmış afferent arteriyol basıncı, • Aldosteron artışı, anjiyotensin II artışı, ADH artışı, ANP artışı • İndometazin gibi prostaglandin sentez inhibitörleri • propranolol gibi B -adrenerjik reseptör blokleri ilaçlar • Alfa-metildopa • Klonidin

Mineralokortikoidlerin (aldosteron) böbrek distal tübülleri ve toplayıcı kanalların son bölümlerine etkileri:

Na reabs ↑

Su reabs ↑

K reabs ↑

H reabs ↑

Sodyumu, suyu
TUTAR
Potasyumu, hidrojeni
ARTAR>

- Yüksek miktarda aldosteron, ekstrasellüler sıvı hacmini ve arteriyel basıncı artırır → arteriyel basınçta aşırı artış → su ve tuzun böbrekler tarafından atılımını ↑ **basıncı diürezi** veya **basıncı natriürezi (aldosterondan kaçma)**

Glukokortikoidler

- Temel glukokortikoid kortizoldür. Reseptörü aldosteron ve androjen gibi sitoplazmada olup reseptörü ile bağlandıktan sonra nükleusta DNA ile etkileşir.

- Esas olarak **zona fascikülatada** az miktarda zona

Klinik Bilimler 164. soru

Fizyoloji, Histoloji, Emriyoloji SpeetUS

Notu 1. Fasikül Sayfa 058

- CRH → ACTH → Kortizol (sabahın erken saatlerinde ↑)
- Esas olarak **karaciğerde** metabolize

Glukokortikoidlerin etkileri

- Glukoneogenez (hiperglisemi) ↑
- Kas- Proteoliz ↑ (katabolik)
- Lipoliz (plazma FFA konsantrasyonu artar) ↑
- Glukoz kullanımı ↓ İnsülin duyarlılığı (dolaylı insülin salınımı) ↓
- Enflamasyon ↓ Bağışıklık (yara iyileşmesi gecikir) ↓
- Kemik yapımını ↓
- Stres ↓
- Kapiller geçir ↓ doku sıvısına pl geçişi ↓

Bazofil-Eozinofil-Lenfosit ↓
Nötrofil-Eritrosit-Trombosit ↑
(Polisitemi)

Kemik oluşumunun inhibisyonu

Tip I kollajen sent
Osteoblast üretimi
İntestinal Ca⁺⁺ abs

inhibe

Lökositlerin alana göçünü ve fagositozu ↓

IL-2 ↓ T hücre prolifer. ↓

Histamin ↓ Serotonin ↓

Lizozomal membranları stabilize eder.

IL-1 ↓ Ateş ↓ VD ↓

Kortizol;
İmmun sistemi
baskılar



- Kortikosteroid fazlalığı Cushing, osteoporoz, peptik ülser ile ilişkilidir.

Adrenal Androjenler (DHEA ve Androstenedion)

- DHEA ve androstenedion zona retikulariste üretilen androjenik steroidlerdir (androjenik aktivitesi zayıf)
- Zona retikularisten → progesteron ve östrojen de az miktarlarda salgılanır.
- K → Pubik ve aksiller tüylenme, libido
- E Testosteron ile aynı etki

ADRENAL MEDULLA HORMONLARI

Katekolaminler (E ve NE)

Adrenalin-Epinefrin-% 80

Noradrenalin-Norepinefrin

A + NA salgı granüllerinde → ATP ve Kromogranin A ile birlikte **depolanır** (amin yapılıdır).

Adrenalin ve noradrenalinin etkileri:

- Glukojenoliz, FFA serbestlenmesi, plazma laktat düzeyinde ↑ ve metabolik hızda ↑
- Kalpte β reseptörler üzerinden, uyarılabilirlikte, kasılma gücünde ve atım hızında ↑
- İskelet kası kan damarları ve karaciğerde B₂ reseptörler üzerinden, **dilatasyon** yapar
- Katekolaminler uyanıklılıkta ↑
- Glukojenolize neden olurlar (β₂)
- β'lar insülin ve glukagon salınımı ↑, α'lar ↓.

Dopaminin etkileri:

- Damar-D₁ res (+)
- Dopamin res-en ↑ damar → Mez/Renal - VD
- Kalp-β₁-(+) inotrop
- Damar-α₁-HT
- Natriürez -Na+K+ ATPaz inhibisyonu

İLGİLİ NOTLAR

Adenohipofizden sekrete edilen ACTH şok durumunda ilk sekrete edilen hormondur. Diğer ekimizi de incellerseniz ön hipofizden sekrete edilen seçeneklerdeki tek hormonun ACTH olduğu görülmektedir.

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



GH fazlalığı

- Prepubertal dönemde fazlalık → **gigantizm**
- Postpubertal dönemde fazlalık → **akromegali**
- Tedavi: **somatostatin analogları** (oktreotid)

GH aktivite azlığı

- GHRH ya da IGF sentezinde azalma → **cücelik**
- Tedavi: Rekombinant insan büyüme hormonu

Kan şekerini yükselten hormonlar

(Diabetojenik)
(Glukoneogenetik)
(Hiperglisemik)

Glukoneogenezi
azaltan

Glukagon (en güçlü glukoneogenetik)
Kortizol
Adrenalin (Beta-2 rsp ile)
Büyüme hormonu (GH) (Direk etkisi)
Tiroit hormonu

İnsülin

Prolaktin

- **Laktotrop** hücrelerden salınır.
- En önemli etki yeri **meme dokusudur**.
- TRH, uyku, egzersiz, stres, meme başının uyarılması, hamilelik, serotonin ve histamin prolaktin salınımını ↑
- **PIF (dopamin)**, prolaktin sentez ve salınımındaki tüm basamakları ↓
- **Somatostatin**, prolaktin salınımına **etki etmez**.

Prolaktinin etkileri:

- **Meme bezlerini, kanalları ve asinileri** geliştirir (östrojen ve progesteron varlığında)
- Gebelikten sonra **laktos sentezini** ↑
- **GnRH'yı** ↓ dolayısı ile **LH ve FSH'yı** ↓ (süt koruması)
- **Erkek, LH ↓ (libido kaybı ve spermatogenez ↓)**
- **Annelik davranışını** uyarır.
- **Dopamin prolaktini inhibe eder**. Hiperprolaktineminin tedavisi için dopamin agonistleri kullanılır (**Bromokriptin**).

TSH (Tiroid stimüle edici hormon)

- **Salınımı; TRH tarafından uyarılır T3 ve T4 tarafından inhibe edilir.**
- TSH, **tirotrop** hücrelerden salınır
- Östrojenler ve fazla iyot alınması → TSH ↑
- Somatostatin ve dopamin → TSH ↓
- TSH, **iyot pompasını aktive eder, tiroid hormon sentezini ve tiroid bezinin gelişmesini artırır.**

ACTH

Klinik Bilimler 164. soru
Fizyoloji, Histoloji, Emriyoloji Speetüs
Notu 1. Fasikül Sayfa 056

- **ACTH düzeyinin yüksek olmasının kronik etkisi** → adrenal korteks hücrelerinin **hipertrofi ve hiperplazisi**

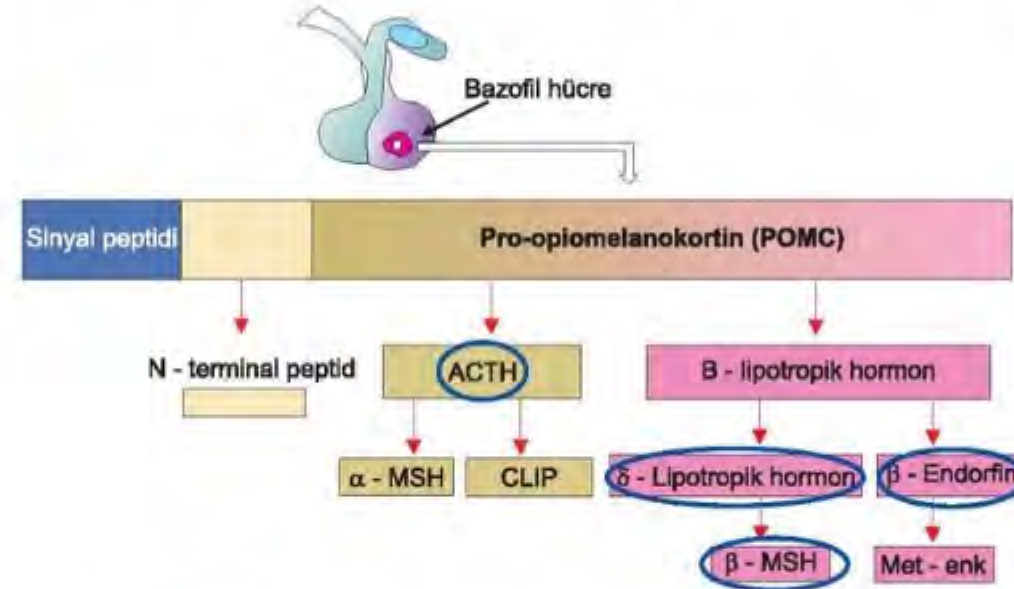
MSH (Melanosit Stimüle Edici Hormon)

- **İntermedier lob** tarafından salınır.
- **Proopiomelanokortinden** kesilerek sentezlenir.

ACTH'la Birlikte Melanosit-Stimüle Edici Hormon, Lipotropin ve Endorfin Sekresyonu

Bir pro-prohormon olan POMC tan bazı peptidler birlikte yapılır.

POMC ürünleri; ACTH, melanosit stimüle edici hormon (MSH), beta-lipotropin ve beta-endorfin



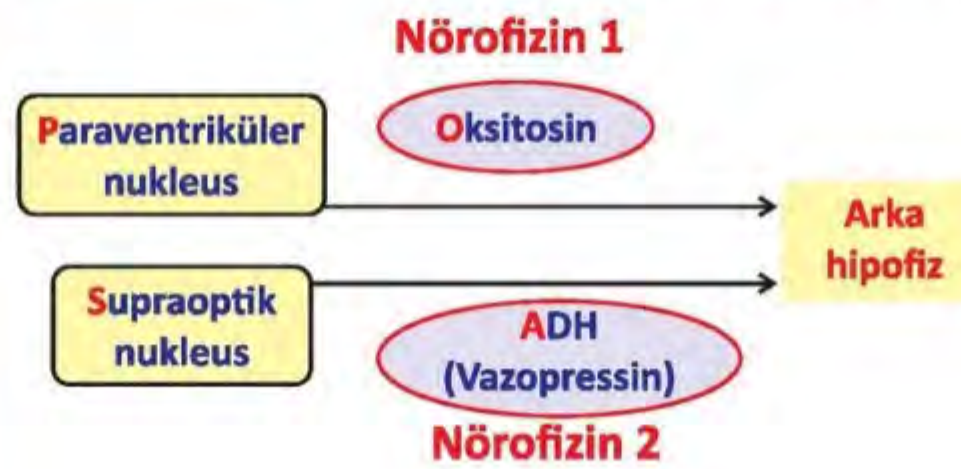
POMC (proopio melanokortin) ailesi ürünleri

Hipotalamo-hipofizer bağlantıda hasarlanma sonrası



ARKA LOB HORMONLARI

ADH (antidiüretik hormon) ve oksitosin, yapım yerleri **hipotalamustur**. Aksınlar aracılığı ile **arka hipofize** taşınırlar.



Ön hipofizden sekrete edilen seçeneklerdeki tek hormonun ACTH olduğu görülmektedir.

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

FLASH
BACK

- ✓ HMGB-1'in TLR4'e bağlanması, hastalık hali, kırılgılık, iştahsızlık oluşturur.
- ✓ Sepsisli insanlarda yüksek HMGB1 konsantrasyonu mortalite artışı ile ilişkilidir.

FLASH
BACK

- ✓ IL-1, TNF'den farklı olarak **artmış trombosit düzeyleri** ile ilişkilidir.
- ✓ TNF, IL-1 'den farklı olarak,
 - Hipozinkemi
 - Akciğer ödemi
 - Karaciğer hasarı
 - Koagülasyon kaskadı aktivasyonu

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

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, enfeksiyon (bakteriyel endotoksin)
- Ateş, makrofaj yapımı, IL-6/8 ve nitrik oksit salınmasına yol açar, şok ve katabolizmayı uyarır. Bunların da katkısı ile vasküler instabilite (vazodilatasyon ve geçirgenliğin artması) ve miyokard depresyonu yapar. Adezyon molekülleri, PGE2, glukokortikoidler ve eikosanoidlerin ekspresyonunu uyarır.

İTERLÖKİN-1

- IL1α ve IL1 β olmak üzere iki, formu vardır. TNF benzeri etkileri vardır. Proinflamatuvarıdır.
- IL-1 alfa DAMP olarak fonksiyon görür, aktif halde sağlıklı hücrelerde yapılır ve depolanır. İnflamatuvar medyatörlerin sentezini uyarır.
- IL 1 beta'nın TNF'ye benzer proinflamatuvar etkileri vardır. IL-1 beta ve TNF-alfa (yüksek dozlarda) birbirlerinden bağımsız olarak hemodinamik yetersizlik oluştururlar. TNF-alfa ve IL-1'in sinerjistik etkileri vardır.

- IL-1'in yarı ömrü yaklaşık olarak 6 dakikadır.

Klinik Bilimler 164. soru
Genel Cerrahi Speetüs Notu 1.
Fasikül Sayfa 011

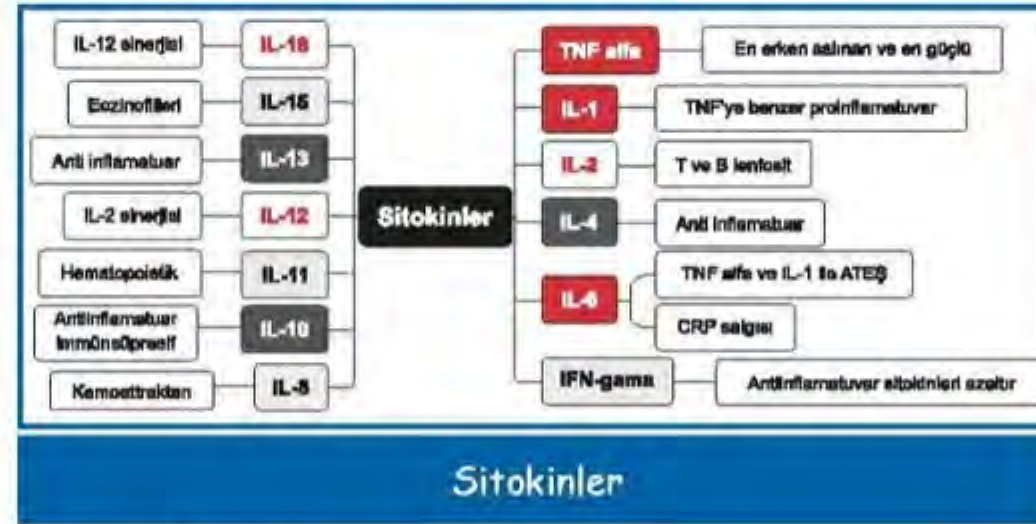
merkezi opioid reseptörlerin sayısını artırarak ağrı algısını azaltır. Hipotalamus ve hipofiz üzerindeki etkiler ile ACTH ve glukokortikoid salgısını uyarır (TNF gibi).

INTERLOKİN-2

- T ve Blenfosit proliferasyonunu uyarır; T lenfositlerden sitokin salınmasını uyarır; immunglobülin yapımını uyarır; bağırsak bariyer bütünlüğünü korur.
- IL-2 reseptör blokajı immünsüpresyon ile sonuçlanır; bu etki organ transplantasyonunda kullanılır.

İTERLÖKİN-6

- IL-6 salgılanmasına en fazla TNF-alfa ve IL-1 neden olur. Tüm hücrelerde yapılabilir (bağırsak epiteli dahil).
- IL-6 düzeyleri yaralanmanın şiddeti ile doğru orantılıdır. Yüksek plazma IL-6 düzeyleri intraabdominal sepsiste mortalite ile ilişkilidir.
- En güçlü proinflamatuvar sitokinlerden biri olmakla birlikte, aynı zamanda antiinflamatuvar etkileri de vardır.



FLASH
BACK

- ✓ Hem TNF alfa hem de IL-6 salgıyan hücre **makrofajdır**.

YARALANMA SONUCU GELİŞEN HORMONAL DEĞİŞİKLİKLER

Vücutta hücre harabiyeti ile oluşan değişiklikler

- ✓ Negatif nitrojen dengesi
- ✓ Glukoneogenez
- ✓ Protein sentezinde azalma
- ✓ İntrasellüler elektrolit kaybı
- ✓ Kreatin ekskresyonu

Travmada hormonlar

- ✓ **Bifazik hormonlar** → İnsülin ve glukagon
- ✓ **Azalan hormonlar** → T3 ve T4
- ✓ **Artan hormonlar** → Katekolaminler, kortizol, GH, ADH, RAA, prolaktin

seçeneklerde hipofizden sentezlenen/salınan tek hormon var zaten, o da ACTH

Original 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

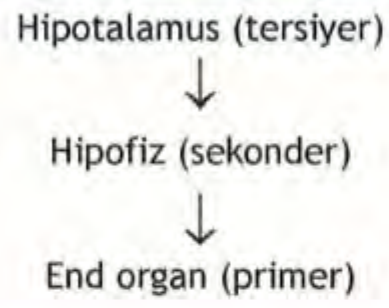
Doğru Cevap:A

ENDOKRİNOLOJİ

HİPOTALAMUS ve HİPOFİZ HORMONLARI

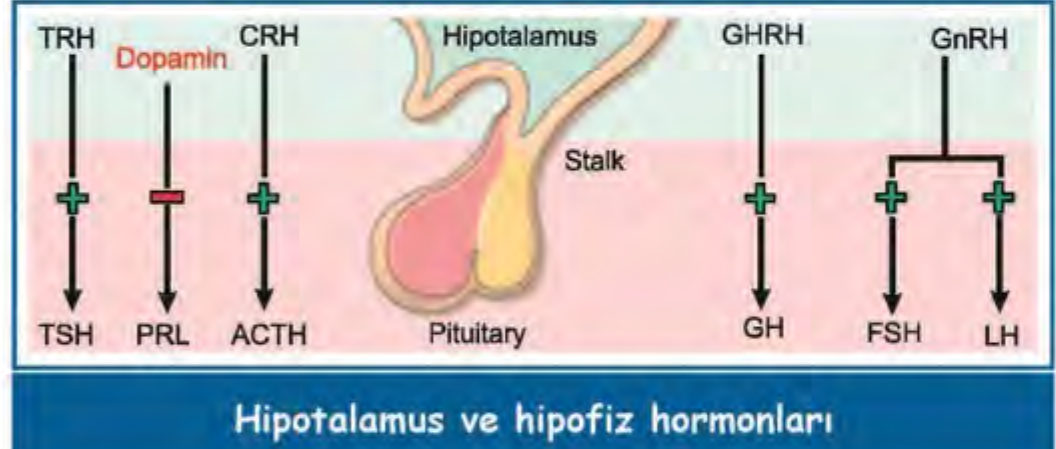
Genel bilgiler

Endokrin Sistemin Genel İşleyişi



- ✓ Ön hipofiz hormonları, **genel olarak** hipotalamik **stimülasyon** ile düzenlenir
- ✓ Hipotalamik **inhibitör** etki altında olan **hipofiz** hormonu

Klinik Bilimler 164. soru
Dahiliye Speetüs Notu 1. Fasikül
Sayfa 112



Hipotalamus ve hipofiz hormonları

- ✓ Ön hipofizde hormon sentezleyen hücreler içerisinde en çok bulunan grup, **somatotrop** hücrelerdir. Bu nedenle hipofiz veya hipotalamus hasarında **ilk ve en fazla** etkilenen ön hipofiz hormonu **büyüme hormonudur**. (**Azdan az, çoktan çok gider**)
- ✓ Arka hipofizden ise **oksitosin** ve **ADH (vazopressin)** salgılır. Bu hormonlar, **hipotalamusta** sentezlenir ve nöron uzantıları ile arka hipofize taşınır

Büyüme hormonu

- ✓ **IGF-1 üzerinden etkisi (İndirekt etki):**
 - Lineer büyüme (kas ve kemik gelişimi)
- ✓ **IGF-1 bağımsız etkisi (Direkt etki):**
 - Hiperglisemi, lipoliz (antiinsülineryik)

BH → Yağsız kas kitlesini artırır.

FLASH BACK

Antiinsülineryik hormonlar

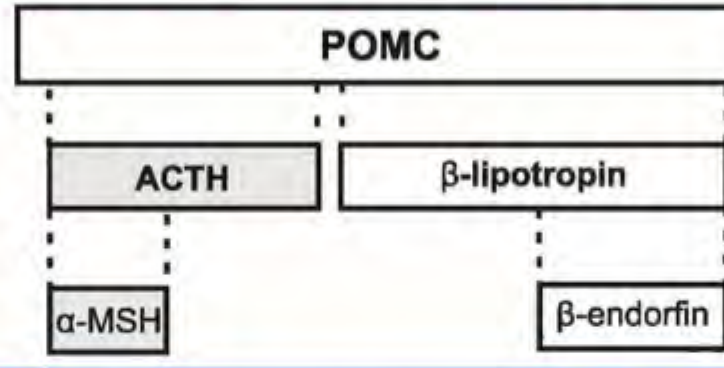
- Büyüme hormonu
- Kortizol
- Adrenalin
- Glukagon

Bu hormonların

- * Fazlalığında → **Diyabet**
- * Eksikliğinde → **Hipoglisemi**

Adrenokortikotropik hormon (ACTH)

- ✓ **Proopiomelanokortin (POMC)**'tan üretilir



ACTH yüksekliği → Hiperpigmentasyon (ACTH, MSH'ya benzer)

- **Cushing** hastalığı
- Ektopik **Cushing** sendromu
- **Nelson** sendromu
- **Addison** sendromu

- ✓ **ACTH**, esas olarak adrenal bezin **zona fasikülata** ve **zona retikularis** tabakalarında kortizol ve androjen sentezini artırır.
 - Ancak ACTH'nın zona glomeruloza (aldosteron sentezi) üzerine olan etkisi **minimaldir**.

Adrenal korteks tabakaları

Esas düzenleyici	Adrenal korteks tabakası	Salınan hormon
Renin/Ang2	Zona Glomeruloza	Aldosteron
ACTH	Zona Fasikülata	Kortizol ve Androjen
	Zona Retikularis	

Adrenal yetmezlik tipleri

	Sekonder	Primer
Lezyon yeri	Hipofiz	Adrenal bez
Kortizol ve androjen düzeyi	Düşük	Düşük
Aldosteron düzeyi	NORMAL	Düşük

seçeneklerde hipofizden sentezlenen/salınan tek hormon var zaten, o da ACTH

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 164

164.Şok gelişimini takiben pitüiter bezden aşağıdakilerden hangisinin salgılanması en olasıdır?

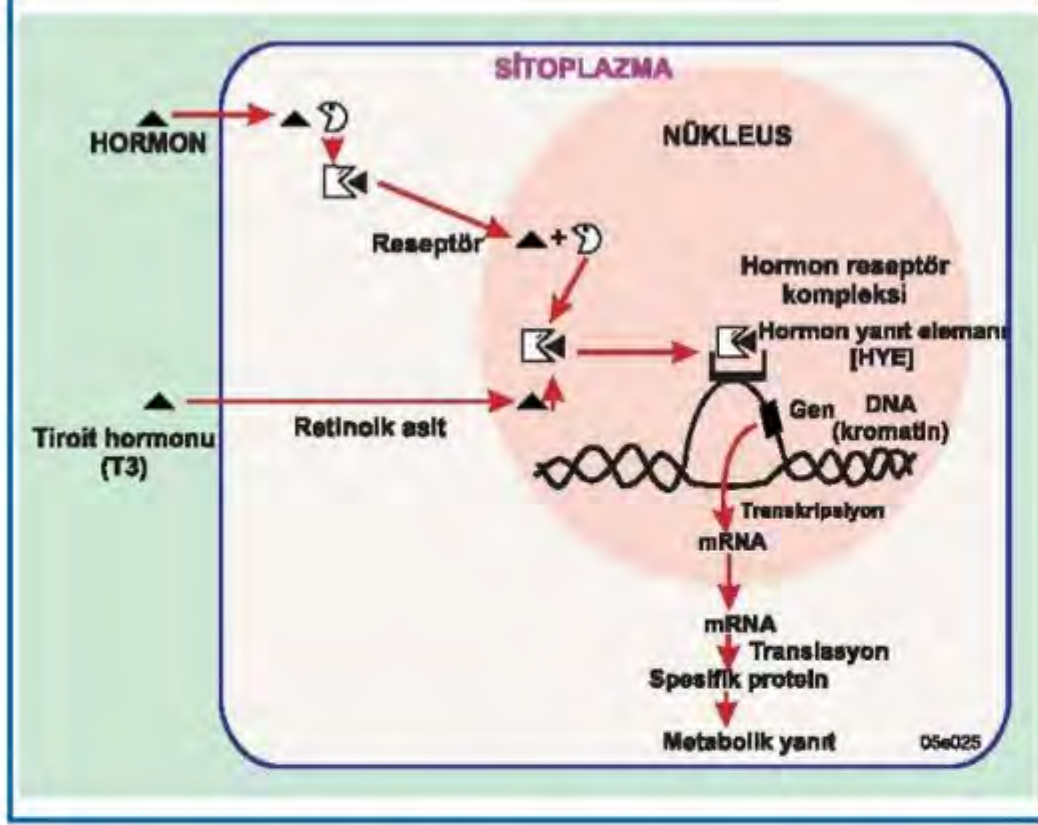
- A) ACTH (Adrenokortikotropik hormon)
- B) Anjiyotensinojen
- C) CRH (Kortikotropin releasing hormon)
- D) Kortizol
- E) Renin

Doğru Cevap:A

Klinik Bilimler 164. soru

Biyokimya Speetüs Notu 1. Fasikül
Sayfa 137

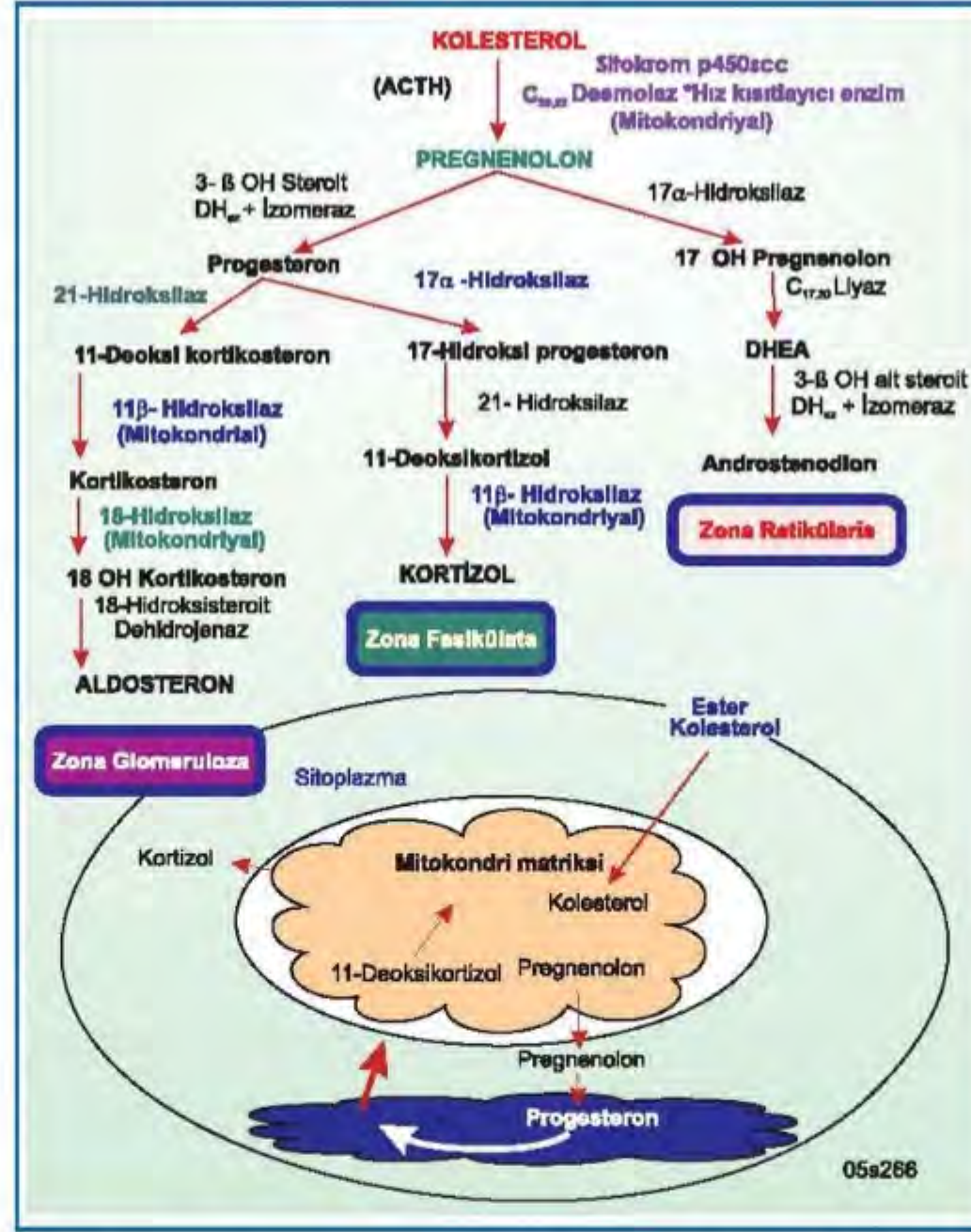
- ✓ Vücutta **stres** meydana geldiği zaman **hipotalamusta** üretilen **kortikotropin releasing faktör** salgılanır.
- ✓ **Hipofizde ACTH**'in sentez ve salgılanmasını uyarır.
- ✓ **ACTH** bir glukokortikoid olan **kortizolün** böbrek üstü bezinden salgılanmasını uyarır.



- ✓ Bu hormon hedef hücrelerdeki özgün sitozolik reseptörlerine bağlanır.
- ✓ **Hormon/reseptör kompleksi nükleus içerisinde özgün gen ifadesini düzenler.**

- ✓ **Steroid hormon reseptörleri, nükleer reseptör ailesine** aittir ve çeşitli işlevlere sahip farklı bölgeleri vardır.
- ✓ **Reseptörlerin amino terminalindeki A/B bölgeleri, transkript elementleriyle etkileşimde olduğu yerdur.**
- ✓ **Reseptörün C bölgesi, reseptörün dimerizasyonu ve DNA'ya bağlanma işlemlerinden sorumludur.** Bu bölge, **iki çinko parmak** adı verilen yapıyı içerir.
- ✓ **Çinko parmaklar, 10-15 amino asitten oluşan dizinin birleşmesi ve dört sistein amino asidinin yan zincirleri ile çinko atomunu bağlaması sonucu oluşur.**
- ✓ **Reseptörün E bölgesi, hem ligandin bağlanması hem de reseptörün dimerizasyonu işlemlerinde önemli bir role sahiptir.**

Steroid Hormon Sentezi



- ✓ Steroid hormon sentezinin ilk basamağı olan **sitokrom P₄₅₀ scc (20,22-desmolaz)** mitokondride bulunduğundan **kolesterolün mitokondriye geçmesi gerekir.**
- ✓ Sitokrom P₄₅₀ enzimleri **NADPH** ve **moleküler oksijen** kullanır. **İrreversible**dir.
- ✓ **ACTH** arttığı zaman **kolesterol Steroidojenik akut regülatör (StAR)** proteinle **sitozolden mitokondriye taşır.**
- ✓ Steroid hormonların tümü kolesterolden **yan zincirlerinin uzaklaştırılması** ile sentezlenir.

SitP-450 scc
(= 20,22-desmolaz)
Kolesterol → **Pregnenolon** + İzokaproaldehit

- ✓ İlk reaksiyonda 27 karbonlu **kolesterol**, **21 karbonlu pregnenolon** ve 6 karbonlu izokaproaldehit şeklinde parçalanır.
- ✓ **Kolesterolün SitP-450 scc** tarafından **pregnenolona** çevrilmesi **düzenleyici basamaktır.**
- ✓ **Bütün steroid hormonlar, kolesterolden ilk sentezlenen pregnenolondan** türer.
- ✓ **Pregnenolon** önce oksitlenir ve ardından **progesterona** izomerize edilir.
- ✓ Progesteron daha sonra, **düz endoplazmik retikulum ve mitokondride** CYP proteinler tarafından katalize edilen hidroksilasyon reaksiyonları ile diğer steroid hormonlara dönüştürülür.

Şok bir stres durumudur; notlarımızda da açıkça belirtildiği üzere bu durumda hipotalamustan CRH, hipofizden ise ACTH salgılanır ve pitüiter kaynaklı hormon ACTH'tır

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

PARKİNSON HASTALIĞI

- Sıklıkla 6. dekada görülen bir hastalıktır.
- **Tremor (istirahatte, para sayar tarzda), rijidite ve bradikinezi** tiradından oluşur.
- İdiopatik, OD veya OR geçişli formları olabilir.
- **Substantia nigra**da, dopamin sekrete eden nöronların (selektif) progresif dejeneratif hasarı ve depigmentasyon (nöromelanin kaybı) ile karakterizedir.
- İkinci sıklıkta etkilenen bölge **locus ceruleus**tur.
- Mikroskobisinde nöronlarda **α-synuclein**'den oluşan **Lewy cisimcikleri** görülür.
- İlerleyen dönemlerde **demans** gelişebilir.

HUNTINGTON HASTALIĞI

- Striatal nöronların dejenerasyonu sonucu oluşan **OD** bir hastalıktır. **Poliglutamin trinükleotit tekrarı** hastalıklarının prototipidir (**CAG tekrarı**). **Huntingtin proteini** birikir.
- En tipik özellikleri **kaudat nükleus, putamen ve globus pallidus**'ta atrofidir. Ventriküller simetrik olarak dilatedir.
- Klinikte 4-5. dekada bulgular başlar. İlk bulguları **koreiform hareketler**dir.

MOTOR NÖRON HASTALIKLARI

AMYOTROFİK LATERAL SKLEROZ

- **En sık** görülen motor nöron hastalığıdır.
- **Hem üst hem alt motor** nöronlar etkilenir
- Çoğunlukla sporadiktir. Ailesel vakalarda **SOD mutasyonu** saptanabilir.
- Ön boynuz hücrelerinde **PAS (+) Bunina cisimcikleri**
- Duyu sinirleri tutulmaz.

SPİNAL MUSKÜLER ATROFİ (SMA)

- **Alt motor** hastalığıdır.
- **Yenidoğanda hipotoni** görülür.
- **Dilde fasikülasyon** vardır.

PERİFERİK SİNİR SİSTEMİ TÜMÖRLERİ

SCHWANNOM

- Schwannomların 8. kafa çiftini tutmaları özellikle siktir (**akustik nörinom**).
- En sık **serebellopontin köşe** tümörüdür.
- Mikroskobik olarak hücreden zengin **Antoni A** (palizatik nükleuslar) ve miksoid hücreden fakir **Antoni B** alanları ile **Verocay** cisimleri içerirler.
- Malign potansiyel taşımazlar.
- **Bilateral olması NF-2 tanısını koydurur.**
- **S-100 pozitif** boyanır.

NÖROFİBROM

- Yüzeyel kutanöz, diffüz veya plexiform olabilir.
- **Pleksiform olanlar** nörolojik defisite neden olabilir ve **malignleşebilirler**.
- **NF-1'de sıklığı artar.**

MALİGN PERİFERİK SİNİR KİLİF TÜMÖRÜ

- Genellikle **sporadiktir** ama **NF-1'de pleksiform nörofibromdan** veya **radıyoterapi** ile ortaya çıkabilirler.



Triton Tümörü

Malign periferik sinir kılıfı tümörü içinde glandüler, kartilaginöz, osseöz ve rabdomyoblastik alanların bulunmasıdır.

ENDOKRİN SİSTEM HASTALIKLARI VE PATOLOJİSİ

HİPOFİZ

Hipofiz Genel Bilgiler

- ✓ En sık somatotrop hücreler görülür.

Klinik Bilimler 164. soru
Patoloji Speetüs Notu 1. Fasikül
Sayfa 076

üktür.
i lehinedir.

ADENOHİPOFİZ HASTALIKLARI

Hipopituitarizme Yol Açan Hastalıklar

- Genelde **çocuklarda gelişme geriliği, erişkinlerde libido azalması** ile klinik verirler.

Hipofiz Nöroendokrin Tümörler

- Hipofiz yetmezliğinin **en sık** nedenidir.
- Sekretuar ya da non-sekretuar olabilir.

Kraniyofaringeoma

- **Rathke kesesinden** kaynaklanan, **suprasellar** yerleşimli **benign** bir tümördür.
- **Adamantinomatöz tip:** Periferde palizatlanmış skuamöz epitel, süngerimsi retikulum, **kalsifikasyon**, keratinizasyon ve kist yapısı izlenir. **Beta-katenin mutasyonu** izlenir. **Çocuklarda** daha siktir.
- **Papiller tip:** Kalsifikasyon, keratinizasyon ve kist yapısı **izlenmez**. **BRAF V600E** mutasyonu izlenir. **İleri yaşta** daha siktir.
- Radyasyon alanlarda **skuamöz hücreli kansere** dönüşüm olabilir.

Sheehan Sendromu

- Özellikle gebelikte **postpartum kanama** ile kan basıncının aşırı düşüşleri sonucu hipofiz **infarktı** oluşmasıdır.

Pitüiter Apopleksi

- En sık adenomlarda görülen **hipofizin içine kanama** olmasıdır.

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

Hipofizden Aktif Hipofiz Hastalıkları

Klinik Bilimler 164. soru
Patoloji Speetüs Notu 1. Fasikül
Sayfa 077

Laktotrop PİTNET (Prolaktinoma)

- **Hormonal aktif** hipofiz adenomları arasında **en sık** görülenidir.
- En sık **genç kadınlarda** görülür.
- **Psammom** cisimcikleri içerir.
- Tüm hipofiz adenomları içinde stromasında en fazla **amiloid** birikimi görülen tümördür.
- Erkeklerde **impotans** ve **libido azlığı**; kadınlarda **galaktore**, **amenore**, **infertilite** ve **libido azlığına** yol açar.

Somatotrop PİTNET (GH Sekrete Eden Adenom)

- **İkinci sık** görülen fonksiyonel hipofiz adenomudur.
- Epifiz kapanmadıysa **gigantizm**, kapandıysa **akromegaliye** yol açar.
- Yetişkin çağda klinik belirtileri silik olduğundan, tanı anında **en büyük boyutta yakalanan** hipofiz adenomudur (makroadenom).
- GH etkilerini **IGF** üzerinden yapar.

FLASH
BACK

GNAS Mutasyonu Görülen Hastalığa Neden Olan Gen Mutasyonları

- ✓ McCune Albright sendromu
- ✓ Somatotrop hipofiz adenomları
- ✓ Pankreasın intraduktal papiller müsinöz neoplazisi
- ✓ Fibröz displazi

Kortik

Klinik Bilimler 164. soru
Patoloji Speetüs Notu 1. Fasikül
Sayfa 077

ACTH ve diğer POMC ürünlerini salgılayan

- Yükselen kortizolden dolayı hipofizdeki tümörde ve çevre hipofizdeki non- tümöral ACTH üreten hücrelerin stoplazmalarında **Crooke'un bazofilik hyalin dejenerasyonu** izlenir.
- **Nelson sendromu**: Bilateral adrenalectomi sonrası ACTH sekrete eden adenom oluşmasıdır.

NÖROHİPOFİZ HASTALIKLARI

Vazopressin (ADH) Sekresyonunda Azlık (Diabetes Insipidus)

- ✓ Nörohipofizin **en sık** görülen hastalığıdır.
- ✓ **Poliüri** ve **hiperosmolarite** ile karakterizedir.

Uyumsuz ADH Sendromu

- ✓ En sık nedeni **küçük hücreli akciğer karsinomunda** görülen ektojik üretilmesidir.
- ✓ Serebral ödem, hiponatremi ve nörolojik disfonksiyon görülür.

ADRENAL BEZ

- ✓ **Korteks (%80) ve medulladan (%20) oluşur.**
- ✓ Korteks kendi içinde üç tabakadan oluşur:
 - Zona glomeruloza, aldosteron sentezler.
 - **Zona fasikülata**, kortizol sentezler.
 - **Zona retikularis**, androjen sentezler.
- ✓ **Medulla** ise adrenal ve noradrenalin sentezleyen nöroendokrin hücreleri içerir. Buradan gelişen tümörlere feokromasitoma ismi verilir.

ADRENOKORTİKAL YETMEZLİKLE SEYREDEN HASTALIKLAR

Addison Hastalığı (Kronik Adrenokortikal Yetmezlik)

- ✓ **En sık sebebi otoimmünitedir.** Az gelişmiş ülkelerde **en sık sebep tüberküloz**dur. Adrenal bez yıkımına neden olabilecek mantar ise **histoplazma capsulatum'dur**. POMC ürünleri (MSH) aşırı salgılamasına bağlı bu kişilerde **hiperpigmentasyon** görülür. Plazma sodiyumu düşük, potasyumu yüksektir.

Akut Adrenal Yetmezlik (Waterhouse-Friedrichsen Sendromu)

- ✓ **En sık sebebi meningokoksemidir.**
- ✓ Hipotansiyon, peteşiyal hemorajiler, masif adrenal hemoraji ve **DIK** bulguları görülür.

Konjenital Adrenal Hiperplazisi (KAH - Adrenogenital Sendrom)

- ✓ En sık neden adrenal korteksin glukokortikoid sentez yolundaki **21 alfa hidroksilaz** eksikliğidir.
- ✓ Bu eksiklik nedeniyle steroid sentezinin **androjen** yönüne kayar ve **virilizasyon** görülür.

Adrenolökodistrofi

- ✓ Beyin beyaz cevherinin **dismiyelinizasyonu** ile karakterize kronik adrenal yetmezlik tablosudur.
- ✓ En çok **X-bağımlı resesif** hastalık geçer ve **acyl-koenzim A ligaz enziminin** aktivitesinde bozukluk ile karakterizedir.

ADRENOKORTİKAL HİPERFONKSİYONLA KARAKTERİZE HASTALIKLAR

Cushing Sendromu

- ✓ **En sık sebebi eksojen steroid** kullanımıdır.
- ✓ **Endojen** en sık sebep **hipofiz adenomudur** (Cushing hastalığı).
- ✓ **Primer** en sık sebep **adrenal korteks adenomudur**.

Primer Cushing

- ✓ En sık neden kortizol üreten **korteks adenomudur**.
- ✓ Diğer nedenleri **korteks karsinomları** ve **bilateral mikronodüler hiperplazidir**. (Adrenal lezyonlar ACTH bağımsızdır)

Hipofizden ACTH salındığını notumuzdan anlıyoruz. Zaten şıklarda hipofizden salınabilen bir o arkadaşımız var :)

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

SpeeTUS Notu

SpeeTUS Notu

- Semptomlar sıklıkla transfüzyondan sonraki 1-2 saat içinde, ancak en geç 6 saat içinde ortaya çıkar. Hastalarda dispne, hipoksi, ateş, titreme görülür ve akciğer grafisinde bilateral infiltrasyon saptanır. TRALI, dolaşım yüklenmesiyle benzer semptomlar gösterse de kardiyak nedeni değildir.
- Plazma içeren her türlü kan ürünü ile görülebilir.

Transfüzyona bağlı ölümlerin en sık nedeni TRALI'dir.

TRALI tablosu...

- ✓ Transf. sonrası 6 saat içinde (en sık 1-2s) akut hipoksi/dispne tablosu
- ✓ AC grafisinde bilateral infiltrasyon (buzlu cam)
- ✓ Ateş, titreme, pulmoner ödem (nonkardiak)
- ✓ En önemli risk fakt. kan donörünün kadın ve multipar olması

Hemolitik transfüzyon reaksiyonları

Hemolitik Reaksiyonlar

Akut	Geç
✓ Transfüzyon sırasında ✓ İntravasküler hemoliz ✓ ABO uyumsuz kan transfüzyonuna bağlı ✓ Ig M aracılı ✓ Ateş, hipotansiyon, DİK, böbrek yetmezliği ✓ Hemoglobüni-hemoglobinüri, oligüri	✓ Transfüzyondan 2-10 gün sonra ✓ Ekstravasküler hemoliz ✓ Hafif anemi, indirekt hiperbilirubinemi ✓ Ig G aracılı ✓ Direkt Coombs testi pozitif ✓ Serum haptoglobulin seviyesinde azalma

Akut hemolitik reaksiyon tedavisi

- Transfüzyon hemen kesilir.
- Böbrek tübüllerinde hemoglobin presipitasyonunu önlemek için idrar alkalileştirilir. Bikarbonat verilir.
- Diürez yapılır. Mannitol veya furosemid verilir.
- İdrar çıkışını izlemek için sonda takılır.

TRAVMA ve TRAVMA HASTASINA YAKLAŞIM

TRAVMA HASTASINA TEMEL YAKLAŞIM

- Travma hastasında **1. öncelik hava yolu** güvenliğidir.
- Travma hastalarında en sık entübasyon endikasyonu bilinç değişiklikleridir. Hasta entübe edilemezse havayolunu cerrahi olarak açmak gerekir. Genellikle krikiotiroidotomi trakeostomiye tercih edilir.
- Travma hastalarında tansiyon pnömotoraks, açık pnömotoraks veya yelken göğüs yaşamı tehdit edebilir.

Tansiyon pnömotoraks tablosu...

- ✓ Travma hastasında solunum güçlüğü
- ✓ Tek taraflı solunum seslerinde azalma
- ✓ Mediastinal kayma
- ✓ Ciltaltı amfizem
- ✓ Hipotansiyon
- ✓ Boyun venlerinde dolgunluk
- ✓ Tedavide toraks tüpü takılmalıdır

- Açık pnömotoraksta göğüs duvarının tam kat kaybı görülür.
 - Göğüs duvarı onarımı + göğüs tüpü uygulanmalıdır.
- Güvenli hava yolu ve yeterli ventilasyon sağlandıktan sonra dolaşım değerlendirilmelidir.
- Yaşamı tehdit eden ve tanımlanması gereken kanamalar:
 - Masif hemotoraks
 - Kardiyak tamponad
 - Masif hemoperiton
 - Stabil olmayan kanamalı pelvis kırıkları
 - Masif hemotoraks (>1500 mL)
 - Akut kardiyak tamponad (>100 mL)
- Perikart tamponatta ve tansiyon pnömotoraksta Beck triadı gelişir.

Klinik Bilimler 165. soru
Genel Cerrahi Speetus Notu 1.
Fasikül Sayfa 022

Glasgow koma skoru

	Gözler	Sözel	Motor
1	Yanıtız açmıyor	Ses yok	Hareket yok
2	Ağn ile	Tanımlanamayan ses	Deserebre postür, ekstensor yanıt
3	Söz ile	Uygun olmayan kelimeler	Dekortike postür, fleksiyon
4	Spontan	Konfü	Ağnı uyararla çekme
5		Hasta oryante	Ağnı lokalize eder
6			Komutlara uyar

- 13-15 arası puanlar hafif kafa travmasını, 9-12 arası puanlar orta dereceli yaralanmayı ve ≤ 8 puan ise ağır yaralanmayı gösterir.
- Revize travma skoru → Glasgow Koma skoru, sistolik kan basıncı (mm Hg), solunum sayısı.

İLGİLİ NOTLAR

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

BEYİN ÖLÜMÜ VE BİTKİSEL HAYAT

Beyin ölümü tanısı için ön koşullar

1. Hasta **derin komada** olmalı ve koma nedeni bilinmeli.
2. Elektrolit, asit baz ve endokrin bozukluklar olmamalı.
3. Hipotermi olmamalı. (Vücut ısı **32** dereceden fazla)
4. **Spontan solunum** olmamalı

Beyin Ölümü Tanısında Kullanılan Testler

(Kraniyal sinirlerin refleksleri alınmamalı)

1. Glasgow Koma Skalası (GKS) skoru **3** olmalı.
2. Ağrılı uyarana karşı ekstremitte veya yüz kaslarında motor yanıt olmamalı
3. Işığa direkt ve indirekt yanıt olmamalı
4. Okülosefalik refleks olmamalı
5. Okülovestibüler refleks olmamalı
6. Kornea refleksi olmamalı
7. Öğürme refleksi olmamalı
8. Öksürük refleksi olmamalı
9. Apne testi sonucu **pozitif** olmalı

***En önemli tanı **kriteri spontan solunumun olmaması**.**

Beyin ölümünü desteklemek için yapılan atropin testi pozitif.

Lazarus bulgusu beyin ölümünde görülebilen kolların göğüs ön duvarında çaprazlandığı spinal bir refleksdir.

Beyin Ölümü Tanısını Ekarte Ettirmeyen Testler

1. Derin tendon reflekslerinin alınması
2. Yüzeysel reflekslerin alınması
3. Babinski refleksi alınması
4. Solunum benzeri hareketler alınması (omuz elevasyon ve adduksiyonu, önemli tidal volum değişikliği olmaksızın interkostal genişleme)
5. Patolojik fleksiyon ve ekstensiyon cevabı dışındaki spontan ekstremitte hareketleri

Biri **Anestezi** ya da **Yoğun bakım** uzmanı olmak üzere, diğeri **Nöroloji** veya **Beyin cerrahisi** uzmanı olacak şekilde, 2 uzman izni gereklidir.

Beyin ölümü gerçekleşmiş bir hastada ağrılı uyarın sonrası kolların göğüs ön duvarında mumya görünümü benzeri kavuşturulmasına lazarus refleksi adı verilir.

Okülovestibüler refleks (kalarik 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 devye olur Hemen ardından karşı kulağa vuran nistagmus başlar (cold opposite)	Nistagmus kaybolur (sıcak ve soğuk suda)	Göz hareketleri etkilenmiş ve kaybolmuştur .
Sıcak su verince aynı kulağa vuran nistagmus olur (warm same)	Gözler soğuk su verilen kulağa devye olur	

Bitkisel hayat

Solunum, beyin sapı fonksiyonları, dolaşım sistemi **normal** (Beyin ölümünden farklı olarak)

Glasgow Koma Skalası

Gözler (4 göz)	Verbal yanıt (5-es)	Motor yanıt
Hiç açılmıyor	Cevapsız	Cevapsız
Ağrılı uyarılarla açılıyor	Anlaşılmaz sesler	Deserebrasyon riditesi
Sesli uyarılarla açılıyor	Uygunsuz kelimeler	Dekortikasyon rijiditesi
Spontan açık	Dezoryante	Ağrı ile kaçınma (geri çekilme)
	Oryantasyon normal	Ağrıyı lokalize etme
		Normal motor cevap

Klinik Bilimler 165. soru
Küçük Stajlar Speetüs Notu 1. Fasikül
Sayfa 008

TIPIK VAKA

- Kognitif bozukluklar: Bellek; **yakın geçmişe** ait olayların hatırlanamaması Praksis (alet kullanma, giyinme), Gnosis (nesneleri tanıma)
- Dikkat; **konsantrasyon gücü**
- Dil; **kelime bulamama**, anlama, okuma yazma güçlükleri
- Davranışlar: **Kişilik değişiklikleri**, duygudurum bozuklukları (sinirli, huzursuz, isteksiz)
- Demanslı hastalarda yüksek kortikal fonksiyonlarda (hafıza, davranış, soyut düşünce, mental kapasite, muhakeme, hesap yeteneği) azalma görülür... Bu sebeple bazıları farkında olmadan hikaye uydururlar (konfobulasyon). Soyutlama yetisi zayıflayabilir.

Alzheimer Hastalığı

- ✓ Demansın **en sık** nedeni
- ✓ Otozomal **dominant** geçiş
- ✓ Alzheimer hastalığında ilk etkilenen kognitif fonksiyon yakın dönem hafızadır...
- ✓ Üç ayrı gen tanımlanmıştır; Amiloid prekürsör proteini (APP) presenilin 1 ve 2 (PSEN1 ve PSEN2)
- ✓ PSEN1: Ailesel erken başlangıçlı Alzheimer hastalığının en sık görülen nedeni
- ✓ APP geni 21. kromozomda lokalize olduğu için down sendromlu hastalar 30'lu yaşlarda > Alzheimer tipi demans olur.
- ✓ Etiyolojide en büyük risk faktörü **yaş**
- ✓ Apo E4 alleli artışı risk faktörü iken,
- ✓ Apo E2 alleli artışı koruyucu (**İki:iyi**)
- ✓ Nörofibriler yumaklar A-β **amiloid** birikim içerir.
- ✓ Nörofibriller yumaklar ilk olarak **hipokampusta** (bellekten sorumludur) oluşur.

Mikroskopik bulguları

- Amiloid plaklar
- Nörofibriler yumaklar
- Hirano cisimcikleri
- Kolinerjik innervasyon kaybı
- Nöron ve sinaps kaybı
- Granülovakuoler dejenerasyon

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 166

166. Araç içi trafik kazası nedeniyle acil servise getirilen hastanın sürücü koltuğunda oturduğu öğreniliyor. Hipotansif, taşikardik ve soluk görülen hastada öncelikle dalak yaralanmasından şüpheleniliyor.

Bu hastadaki karın ağrısının aşağıdaki abdominal kadrantların hangisinde lokalize olması en olasıdır?

- A) Sol subkostal
- B) Sol lumbal (flank)
- C) Sol iliak fossa
- D) Hipogastrium
- E) Epigastrium

Doğru Cevap:A

SpeeTUS Notu

SpeeTUS Notu

İLGİLİ NOTLAR

AKUT KARIN

- Akut karın kısa sürede tedavi gerektiren bir karın hastalığı tablosudur.

FLASH
BACK

- ✓ Cerrahi gerektirmeyen en sık akut karın ağrısı nedeni gastroenteritlerdir.
- ✓ Cerrahi gerektiren en sık akut karın ağrısı nedeni akut apandisitir.
- ✓ Elli yaş üstünde en sık akut karın ağrısı nedeni akut kolesistit ve intestinal obstrüksiyonlardır.
- ✓ Elli yaş altında en sık akut karın ağrısı nedeni akut apandisitir.

HİKAYE / FİZİK MUAYENE / LABORATUVAR GÖRÜNTÜLEME

Klinik Bilimler 166. soru
Genel Cerrahi Speetus Notu 1.
Fasikül Sayfa 042

Ağrı lokalizasyonuna göre olası patolojiler

Epigastrium	Mide ve pankreas patolojileri
Sağ üst kadrant	Safra kesesi ve karaciğer patolojileri
Sol üst kadrant	Dalak patolojileri
Umbilikal bölge	İnce bağırsak patolojileri ve apandisit erken aşaması
Suprapubik bölge	Kolon rektum ve genitoüriner patolojiler
Sağ alt kadrant	Akut apandisit geç aşaması
Sol alt kadrant	Akut divertikülit

FLASH
BACK

- ✓ Ağrının niteliği nedene işaret edebilir:
 - Delici ağrı → İskemi, perforasyon...
 - Künt ağrı → İnflamasyon...

Ağrının başlama zamanı / şekli

Aniden ortaya çıkan ağrılar	Perforasyon, volvulus, dolaşım bozukluğu, kolik ağrılar
Yavaş yavaş şiddetlenen ağrılar	Kolesistit, apandisit gibi progresif inflamatuvar ve/veya enfeksiyöz süreçler

- Ağrıya eşlik eden ciddi ateş ve $>16000/mm^3$ lökositoz akla komplikasyonu getirmelidir.
- Akut apandisitte periumbilikal başlayan ağrının sağ alt kadrana göç etmesi tipiktir.

Yansıyan ağrı nedenleri ve lokalizasyonları

Sol omuz	Kalp, sol hemidiyafram, dalak, pankreas kuyruğu
Sağ omuz	Safra kesesi, karaciğer, sağ hemidiyafram
Skrotal bölge ve testis	Üreter

- Bağırsak seslerinin azalması veya duyulamaması cerrahi akut karın tablolarının lehine bir bulgudur.
- Akut karın lehine en değerli fizik muayene bulgusu istemsiz defanstır (rijidite, adale direnci, garding. Tahta karın defansın yaygın ve şiddetli olmasıdır).

GÖRÜNTÜLEME

- Akut karın düşünülen pek çok hastada ayakta direkt karın grafisi rutindir.
- Diyafram altı serbest hava içi boş organ perforasyonunu düşündürür.
- Volvulus, obstrüksiyon gibi tablolar da karın grafileri ile tespit edilebilir.

TİPİK VAKA

- ✓ Çekal volvulusta, distandü kolon ansı virgül şeklinde ve konkavitesi sağa-inferiora doğru yönelmiştir.
- ✓ Sigmoid volvulusta kıvrılmış tübüler oluşumun apeksi sağ üst kadrana doğru uzanır



- Karın içinde serbest havayı en iyi gösteren tetkik bilgisayarlı tomografidir (BT).
- Abdominal manyetik rezonanslı görüntüleme (MRG) rutinde kullanılmaz (gebelerde akut apandisit ve safra yolları hastalıkları hariç)
- Akut karın şüphesi olan hastalarda baryumlu grafiler kontrendikedir (baryum peritoniti riski; USG, BT ve anjiyografide görüntüyü bozması nedeniyle)

FLASH
BACK

- ✓ BT'nin en iyi gösterdiği lezyon / bölgeler:
 - Hava
 - Retroperiton
 - Kitle

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 166

166. Araç içi trafik kazası nedeniyle acil servise getirilen hastanın sürücü koltuğunda oturduğu öğreniliyor. Hipotansif, taşikardik ve soluk görülen hastada öncelikle dalak yaralanmasından şüpheleniliyor.

Bu hastadaki karın ağrısının aşağıdaki abdominal kadrantların hangisinde lokalize olması en olasıdır?

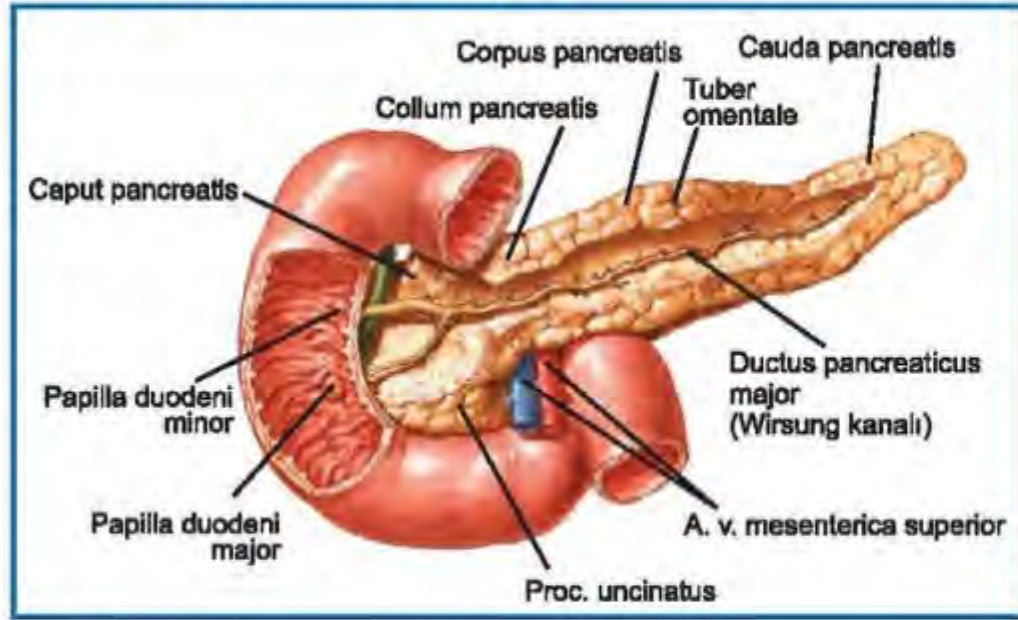
- A) Sol subkostal
- B) Sol lumbar (flank)
- C) Sol iliak fossa
- D) Hipogastrium
- E) Epigastrium

Doğru Cevap:A

PANKREAS ve DALAK

PANKREAS

- Sekonder retroperitoneal
- **Caput pancreatis**: Duodenum kavsi içindedir. L₂ vertebra seviyesinde.
 - **Proc. uncinatus**; a.v. mesenterica superior'un arkasında, aorta abdominalis'in önünde
- **Collum pancreatis**; L₁ üzerindedir. Önünde pylorus, arkasında **v. portae hepatis** vardır.
- **Corpus pancreatis**; önüne **mesocolon transversum** tutunur, üst kenarında **a. splenica** uzanır.
 - **Tuber omentale**: corpus'daki tümsektir.
 - Arka yüzü; aorta abdominalis, a. mesenterica superior, gl. suprarenalis sinistra, sol böbrek ve damarları (**v. renalis sin.**) ve v. splenica ile komşudur.
- **Cauda pancreatis**: A.v. splenica ile birlikte **lig. splenorenale'nin içinde**.



- **Ductus pancreaticus (Wirsung)**; koledok kanalıyla birleşip, duodenum'un 2. parçasında **papilla duodeni major'a** açılır.

Klinik Bilimler 166. soru
Anatomi Speetus Notu 1. Fasikül
Sayfa 072

SPLEN (LIEN)

- Intraperitoneal, regio hypochondriaca sinistra'da.
- **Lig. phrenicocolicum'un üzerinde** yerleşmiştir.
- Diafragmatik yüzü; 9-11. kaburgalar ve sol akciğer ile komşu.
- **Visseral yüzü**; mide, sol böbrek, cauda pancreatis ve flexura coli sinistra ile komşu.
- Dalak ön bağırsaktan köken alır ve truncus coeliacus'tan beslenir.

- Dalak büyüdüğünde midenin ön tarafına gelir ve Traube alanını kapatır.
- **Kehr belirtisi**: Dalak rüptürü/apsesi > diyaframın sol tarafı iritasyonu > ağrının sol omuzda hissedilmesi.

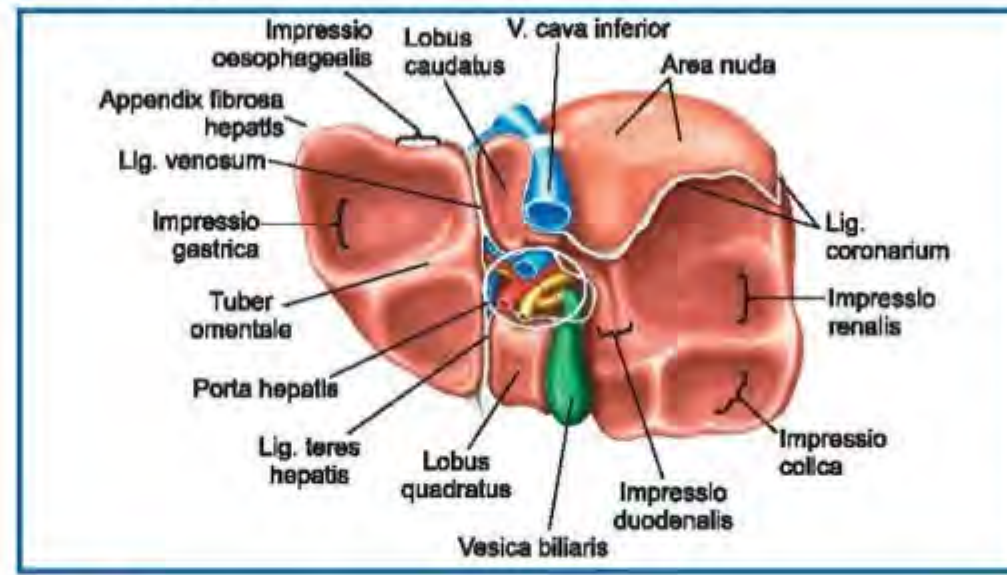


- Lig. gastrosplenicum'un yaprakları arasında;
- Aa. ve vv. gastricae breves ile a.v. gastromentalis sin.
- Lig. splenorenale'nin yaprakları arasında;
- Cauda pancreatis ve a.v. splenica

HEPATOBLİYER SİSTEM

KARACİĞER (HEPAR)

- Intraperitoneal
- **Sol lobu**; **mide fundus'u** ve **özofagus** ile komşu
 - **Tuber omentale**; visseral yüzdeki tümsektir.
- **Sağ lobu**; colon ascendens, flexura coli dex., sağ böbrek, diafragma, sağ gl. suprarenalis, duodenum'un 1. ve 2. parçalarının birleşme yeri, v. cava inf. ve vesica biliaris ile komşu.



FLASH
BACK

Karaciğerin peritonsuz alanları; area nuda, porta hepatis, sulcus venae cavae, fossa vesicae biliaris, fissura ligamenti teretis hepatis ve fissura ligamenti venosi.

Porta hepatis'te bulunan yapılar:

- Önde; ductus hepaticus dexter ve sinister
- Arkada; v. portae hepatis ve dalları
- Ortada (arada); a. hepatica propria ve dalları
- Aralarında, (plexus hepaticus) ve lenf damarları

Karaciğerin arteri

- A. hepatica propria (%30, < a. hepatica communis)
- **V. portae hepatis** (%70, fonksiyonel ven)

Karaciğerin veni

- Vv. hepaticae (#3, > v. cava inferior)

Karaciğerin sinirleri

- Parasimpatikleri **n. vagus**
- Simpatikleri T₇₋₉
- Diaphragma'nın altındaki bölümünü örten periton'un duyusu, **n. phrenicus** (başlıca sağ taraf sinir) ile taşınır.

Karaciğerin peritoneal ligamentleri:

- Lig. **falciforme hepatis**; karaciğeri karın ön duvarına bağlar. İçinde **paraumbilikal venler** ve **lig. teres hepatis** var.
- Lig. **coronarium hepatis**; karaciğeri diafragma'ya bağlar. Yaprakları arasındaki peritonsuz alana **area nuda** denilir.
 - Lig. **hepatorenale**; karaciğer arkasından böbrek ön yüzüne geçen lig. coronarium parçası.
- Lig. **triangulare dex. ve sin.**; lig. coronarium hepatis'in ön ve arka yaprakları oluşturur.
- **Omentum minus**; karaciğeri, mide ve duodenum'un 1. parçasına bağlar.
 - Lig. hepatoduodenale ve lig. hepatogastricum'dan oluşur.

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

SpeeTUS Notu

SpeeTUS Notu

- Kronik HCV enfeksiyonlu bir hastada HCC gelişmeden önce siroz genellikle bulunur, ancak hepatit B virüs enfeksiyonunda HCC, siroz gelişmeden ortaya çıkabilir.
- HCC'li hastalar en sık sağ üst kadranda ağrısı, kilo kaybı ve palpabl karın kitlesi ile başvurur.
- Kesin tanı tedavi planlaması BT ve MRG ile yapılır.

TIPIK VAKA

HCC olgusunda tipik görüntüleme bulguları

- ✓ Arteriyel kontrastlanan hipervasküler kitle
- ✓ Geç fazda washout bulgusu

- Alfa fetoprotein (AFP) tanıda çok yardımcı olabilir. AFP tedavinin takibinde ve nükslerin belirlenmesinde de faydalıdır.
- Öncelikli tedavi seçeneği; **tümörün çıkarılmasıdır.**
- Mümkün olduğunda; parsiyel hepatektomi ya da total hepatektomi ve karaciğer transplantasyonu, sonuçları en iyi olan tedavidir. Transplantasyon için Milano kriterleri'ne uygunluk aranır.

Milano kriterleri

- Tek nodül ≤5 cm
- En fazla 3 nodül hepsi ≤3 cm
- Vasküler invazyon olmayacak

FİBROLAMELLAR HEPATOSELLÜLER KARSİNOM

- HCC'nin daha genç yaş grubunda ve siroz öyküsü olmayan hastalarda görülen bir varyantıdır. HCC erkeklerde çok daha sık görülürken fibrolamellar kanser kadın erkek oranı eşit veya kadınlarda daha sıktır.
- **İyi sınırlı ve kapsüllü** bir tümördür.
- Olguların **%75'inde sol lobta, tek, büyük bir lezyon** bulunur.
- Tümör belirteci nörotensindir.
- Genel olarak **HCC'den daha iyi prognoza** sahiptir.
- **Cerrahi** tedavi önerilir.

METASTATİK (SEKONDER) MALİGN TÜMÖRLER

- Karaciğerin **en sık rastlanan malign tümörüdür.**
- Portal venöz yayılım nedeniyle gastrointestinal tümörlerin en sık metastaz yaptığı organ karaciğerdir.
- En sık karşılaşılan KC metastatik tümörü **kolorektal karsinom metastazlarıdır.**
- Genel olarak, bir kanser uzak bir bölgeye metastaz yaptığında sistemik hastalık olarak düşünülür ve artık bölgesel tedaviler (cerrahi ve radyoterapi gibi) etkili olamadığı için kullanılmaz. Karaciğerin bazı metastatik tümörleri, özellikle de kolorektal kanser ve nöroendokrin tümör metastazları bu kuralın dışındadır.
- Karaciğere sınırlı, metastatik kolorektal kanserler, potansiyel olarak kür ve uzun dönem sağkalım sağlanabildiği için rezeke edilirler.

PORTAL HİPERTANSİYON ve CERRAHİSİ

PORTAL HİPERTANSİYON

- Portal sistem sindirim sisteminin ve dalağın venöz kapiller ağı ile başlar, splenik ven ve superior mezenterik venin birleşmesiyle oluşan portal ven ile devam eder. Portal ven; koledok ve hepatik arterle birlikte hepatoduodenal ligaman içinde yer alır ve karaciğere dökülür. Karaciğer rezeksiyonlarını minimum kan kaybı ile yapabilmek için, belli aralıklarla hepatoduodenal ligaman komprese edilir; buna Pringle manevrası denir.
- **Normal portal ven basıncı 3-5 mmHg'dir.**
- **Basıncı >12 mmHg'nin üzerine çıktığında özofagus**

Klinik Bilimler 167. soru
Genel Cerrahi Speetus Notu 1.
Fasikül Sayfa 075

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
İntrahepatik postsinüzoidal	Veno-oklüzif hastalık Siroz
Posthepatik	Budd-Chiari sendromu Konstriktif perikardit Konjestif kalp yetmezliği İnferior vena cava webi

- **Çocuklarda** portal hipertansiyonun en sık nedeni **portal ven trombozudur.**
- **Erişkinlerde** en sık neden ise **intrahepatik sirozdur.**
- Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD), en yaygın kronik karaciğer hastalığıdır.

PORTAL HİPERTANSİYONDA KOLLATERAL DOLAŞIM

1) Hepatopedal Kollateraller:

- Prehepatik obstrüksiyon durumunda, karaciğere sınırlı miktarda portal ven kanı taşır.
- Hepatopedal venler: Sappey'in aksesuar venleri, derin sistik ven, epiploik venler, hepatokolik, hepatorenal venler.

İLGİLİ NOTLAR

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

KRONİK OTOİMMÜN HEPATİT

- Çoğu HbsAg negatiftir.
- %40'ında karaciğer de lupus hücreleri bulunması nedeniyle lupoid hepatit denilir.
- En sık adolesan kızlarda görülür.
- IgG 4 kat artmıştır.

Otoimmün hepatitlerin sınıflandırması

	Tip 1	Tip 2
Karakteristik antikorlar	ANA, SMA, Antilaktik antikor	Anti-LKM (Kötü) Anti-KC sitozol tip 1
Cinsiyet	Kız	Kız
Yaş	Her yaş (10-20 sık)	Çocukluk dönemi (2-14 sık)
Tedaviye yanıt	İyi	Kötü
Relaps	Nadir	Sık

PORTAL HİPERTANSİYON SPOTLAR

- Ekstrahepatik portal hipertansiyon nedenleri... Arterio-venöz fistüller, portal ven agenezisi, atrezisi, stenoza, trombozu veya kavernöz transformasyonu.

Klinik Bilimler 167. soru
Pediatri Speetüs Notu 1. Fasikül
Sayfa 050

- Çocukluk çağında postsinüzoidal portal hipertansiyon nedeni... Budd-Chiari sendromu, Veno-okluziv hastalık

- Çocuklarda portal hipertansiyonun ilk belirtisi... Splenomegali

- 7 yaşında bol miktarda kanlı kusma şikayetiyle gelen splenomegalisi olan hastada en olası kanama nedeni... Özefageal varis (Portal hipertansiyona sekonder)

PANKREAS HASTALIKLARI SPOT

- En sık pankreas anomalisi... Pankreas divisum
- Çocuklardaki en sık pankreatik bozukluk... Akut pankreatit
- Akut pankreatit yapan kemoterapi ajanı... L-asparaginaz
- Akut pankreatit yapan vaskülit... Kawasaki hastalığı
- Çocuklarda akut pankreatit tedavisinde beslenmeye ne zaman nasıl başlanmalıdır... Erken dönemde yavaş yavaş başlanmalıdır, kliniğe göre kademeli arttırılmalıdır.
- Akut pankreasın en sık komplikasyonu... Psödokist
- Akut pankreasta prognozu belirleyen en önemli faktör... Hipokalsemi varlığı
- Kronik pankreatite neden olan genetik mutasyonlar... PRSS1, CTSC, CFTR, SPINK1, CPA1

PEDİATRİK NÖROLOJİ

NÖRAL TÜP DEFEKTLERİ

- Gebeliğin 3-4. Haftalarında oluşur.
- Risk faktörleri;
 - ✓ Folik asit eksikliği
 - ✓ Vitamin B12 eksikliği
 - ✓ Hipertermi
 - ✓ Valproik asit veya karbamazepin kullanımı
 - ✓ Malnutrisyon
- Konsepsiyondan en az 4 hafta öncesinden folik asit kullanımına başlamak gerekir.

ENSEfalosel: Beyin dokusunun kraniyum dışına çıkmasıdır, en sık **ENSE**'de (oksipital bölge) olur.

Anensefali: En ağır nöral tüp defekti, ölümlü sonuçlanır.

İniensefali: Baş aşırı retrofleksiyondadır, ölümcüldür.

Spina Bifida Okulta: Sadece radyolojik olarak L5-S1 kapanma defektidir.

Spina bifida okultaya eşlik eden kutanöz lezyonlar

Görüntüleme endikasyonları

- Atipik dimple (Derinlik > 5mm, anal açıklığa uzaklık >25 mm)
- Lezyonun üstünde kıllanma, vasküler yapı, lipom, renk değişikliği varsa

Görüntüleme önerilmez

- Basit dimple (<5 mm, anal açıklığa uzaklık <25 mm)
- Koksigeal çukurlar

Meningosel: Spinal kord aksında bir bölgede dışarıya doğru keseleşme olması ve içinde sadece BOS olmasıdır.

Meningomiyelosel: Spinal kord aksında bir bölgede dışarıya doğru keseleşme olması ve içinde BOS ve spinal kordun olmasıdır. **En sık lumbosakral bölgede olur.** Hidrosefali ile birlikteliği fazladır.

Diastometamiyeli: Spinal kordun bir kemik veya fibröz dokuyla ikiye bölünmesidir

Tethered Kord (Gergin Omurilik Sendromu): spinal kordun alt ucu olan filum terminalenin fibröz dokuyla alttan yapışık olmasıdır. Çocuk büyüdükçe spinal kordun yukarı doğru hareketini engeller. **Spinal kord gerilir ve 3-5 yaşta semptomlar başlar.**

- Spastisite
- Yürüyen çocukta **yürüme kaybı**
- Tuvalet alışkanlığı edinmiş çocukta **altına kaçırma**

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

Tanı

- ✓ Klinik bulgularla ve görüntüleme yöntemleri ile konulabilir.
- ✓ Kronik hepatit nedeni ile takip edilen bir hastada; ALT/AST oranında **AST lehine artma**, **trombosit sayısında azalma** olması anlamlıdır.
- ✓ Görüntüleme yöntemlerinde (USG vb) karaciğerin parankim yapısında **heterojenite**, **nodüller**, **kenarlarda düzensizlik** ve **karaciğerde küçülme** önemli bulgulardır.
- ✓ **Non-invazif fibrozis testleri** (elastografi vb) tanıda oldukça yardımcıdır.
- ✓ Kesin tanı **karaciğer biyopsisi** ile patolojik olarak konur.

Prognoz

Child-Pugh klasifikasyonu

- ✓ **Parametreler**
 - **Protrombin zamanı**
 - **Bilirübin**
 - Albümin
 - Asit varlığı
 - Ensefalopati
- ✓ Hastalar 3 kategoriye ayrılır (A-B-C). Evre **A** hastalar **kompanse** siroz, evre **C** hastalar **dekompanse** sirozdur.

MELD skorlaması

- ✓ **Parametreler**
 - **INR (PTZ)**
 - **Bilirübin**
 - Kreatinin
 - $\pm$ Sodyum
- ✓ Prognozun yanı sıra **karaciğer nakil önceliğini** belirlemek için de kullanılır.

Tedavi - Takip

- ✓ Tüm sirozlu hastalar **özofagus varisi** ve **HCC** için tarama programına alınır.
- ✓ Alta yatan etiyojiye göre varsa spesifik tedavi yapılır
 - Hepatit B ve C tedavisinde kullanılan ilaçlar, kompanse sirozu geri döndürebilir.
- ✓ Dekompanse siroz, ortotopik KC nakli ile tedavi edilebilir.

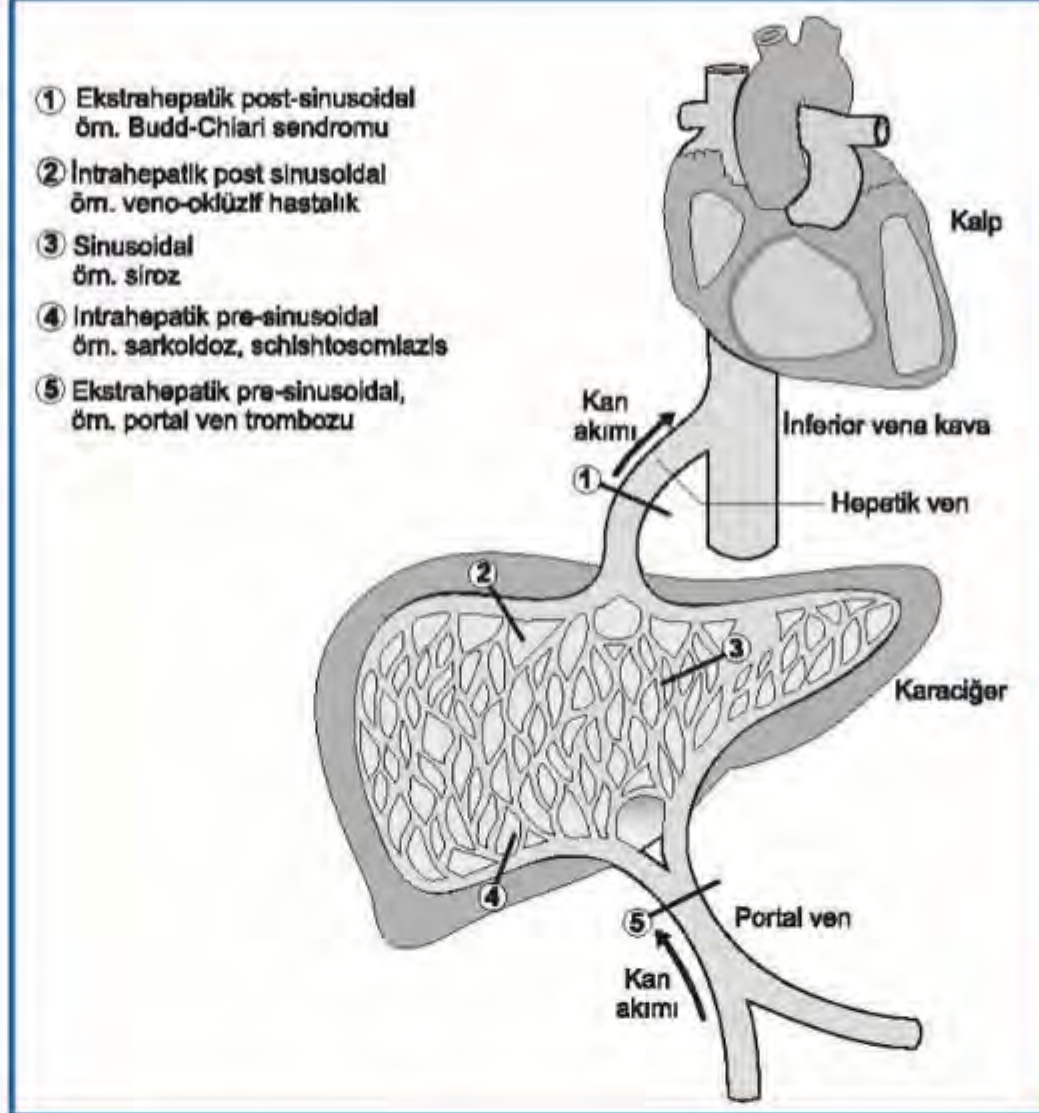
Portal Hipertansiyon (PoHT)

Genel bilgiler

- ✓ Portal basınç artışının en önemli nedeni portal kan akımına karşı **direncin artmasıdır**. En sık neden **siroz**dur (% 90).

Sınıflama

- ✓ PoHT vasküler akıma karşı direncin geliştiği anatomik bölgeye göre 3 grupta sınıflanır:
 - Postsinüzoidal
 - **Sinüzoidal (en sık)**
 - Presinüzoidal



Klinik Bilimler 167. soru
Dahiliye Speetüs Notu 1. Fasikül
Sayfa 162

TIPİK VAKA

- Miyeloproliferatif hastalıklar (özellikle PV)
- Oral kontraseptif ilaç kullanımı, gebelik
- Hereditör trombofili
- Akut gelişen sağ üst kadranda ağrı
- Hepatomegali, asit
- Görüntülemelerde KC kaudat loda hipertrofi (Kaudat lob drenajı direkt VCI'ye olduğu için)

Tanı

- ✓ Öncelikli tetkik **doppler USG**'dir
- ✓ Kesin tanısı **hepatik venografi** ile konur

Tedavi

- ✓ Trombolitik ve/ya antikoagülan tedavi verilir

Diğer Postsinüzoidal PoHT Nedenleri

Venooklüzif hastalık (sinüzoidal obstrüksiyon sendromu)

- ✓ **İntrahepatik postsinüzoidal venüllerin** oklüzyonudur.
- ✓ Genellikle **KİT** gibi ağır kemoterapi sonrası gelişir.
- ✓ Hem tedavi hem profilaksiste **defibrotid** kullanılır.

Peliosis hepatis

- ✓ Karaciğer içerisinde **multipl, içi kan dolu keseciklerle** karakterize vasküler malformasyondur.
- ✓ Genellikle **anabolik steroid** kullanımı ile ilişkilidir.

Kardiyak siroz

- ✓ **Kronik kardiyak patolojilere** (sağ kalp yetmezliği, kapak hastalıkları, konstrüktif perikardit vb.) bağlı olarak gelişen **karaciğer konjesyonu** ve hasarıdır.

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) inferior vena cava'nın sağ laterali

Doğru Cevap: E

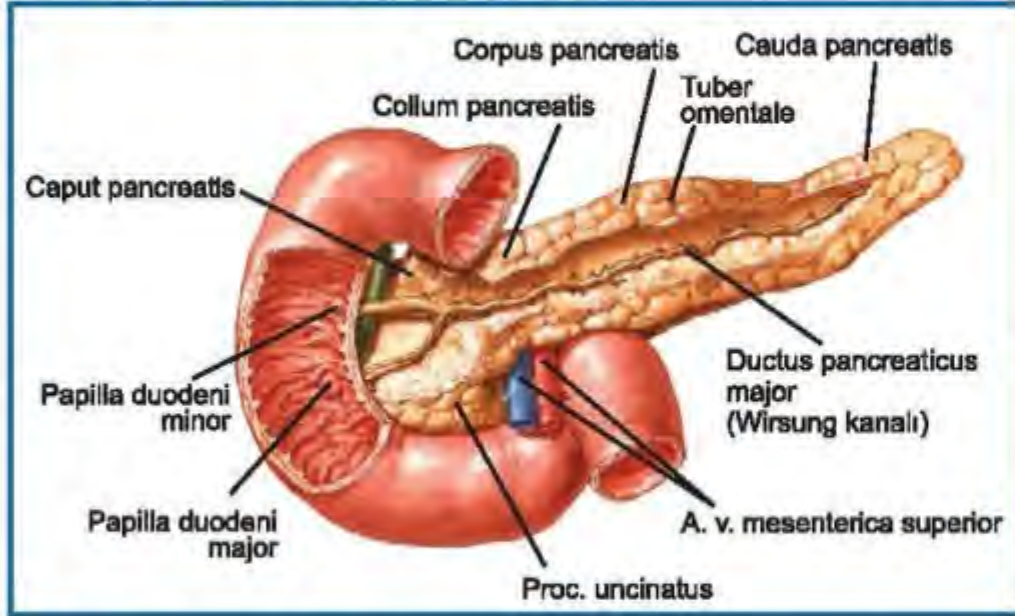
SpeeTUS Notu

SpeeTUS Notu

PANKREAS ve DALAK

PANKREAS

- Sekonder retroperitoneal
- **Caput pancreatis**: Duodenum kavsi içindedir. L₂ vertebra seviyesinde.
 - **Proc. uncinatus**; a.v. mesenterica superior'un arkasında, aorta abdominalis'in önünde
- **Collum pancreatis**; L₁ üzerindedir. Önünde pylorus, arkasında v. portae hepatis vardır.
- **Corpus pancreatis**; önüne mesocolon transversum tutunur, üst kenarında a. splenica uzanır.
 - **Tuber omentale**: corpus'daki tümsektir.
 - Arka yüzü; aorta abdominalis, a. mesenterica superior, gl. suprarenalis sinistra, sol böbrek ve damarları (v. renalis sin.) ve v. splenica ile komşudur.
- **Cauda pancreatis**: A.v. splenica ile birlikte lig. splenorenale'nin içinde.



FLASH BACK

- **Ductus pancreaticus (Wirsung)**; koledok kanalıyla birleşip, duodenum'un 2. parçasında papilla duodeni major'a açılır.
- **Ductus pancreaticus accessorius (Santorini)**; esas kanalla birleşir. Bazen ayrı olarak, papilla duodeni major'un 2 cm kadar yukarısında bulunan papilla duodeni minor'e açılır.

SPLEN (LIEN)

- Intraperitoneal, regio hypochondriaca sinistra'da.
- **Lig. phrenicocolicum'un üzerinde** yerleşmiştir.
- Diaframatik yüzü; 9-11. kaburgalar ve sol akciğer ile komşu.
- **Visseral yüzü**; mide, sol böbrek, cauda pancreatis ve flexura coli sinistra ile komşu.
- Dalak ön bağırsaktan köken alır ve truncus coeliacus'tan beslenir.

FLASH BACK

- Dalak büyüdüğünde midenin ön tarafına gelir ve Traube alanını kapatır.
- **Kehr belirtisi**: Dalak rüptürü/apsesi > diyaframın sol tarafı iritasyonu > ağrının sol omuzda hissedilmesi.

FLASH BACK

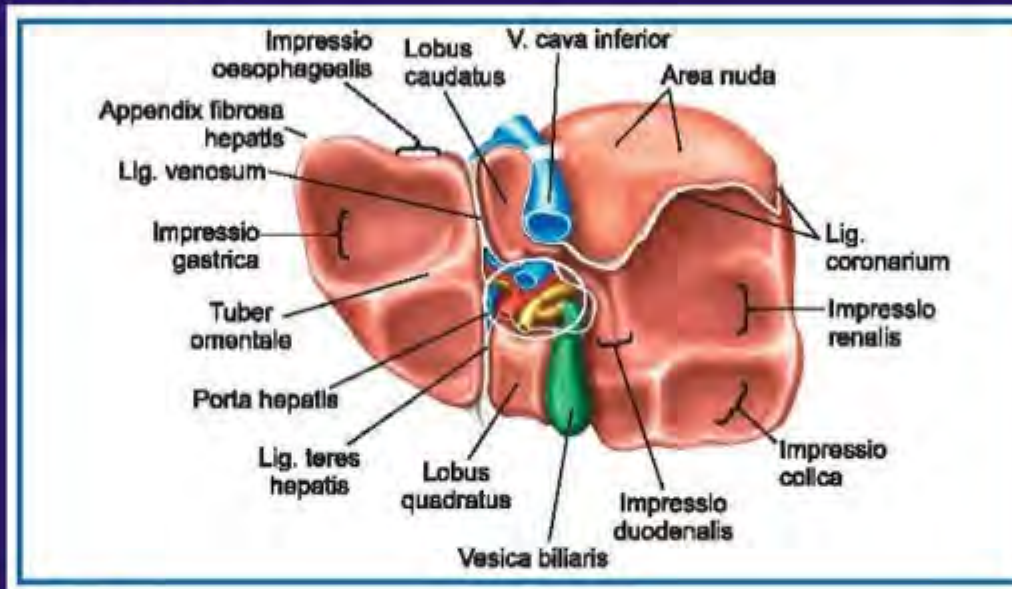
- Lig. gastrosplenicum'un yaprakları arasında;
 - Aa. ve vv. gastricae breves ile a.v. gastromentalis sin.
- Lig. splenorenale'nin yaprakları arasında;
 - Cauda pancreatis ve a.v. splenica

HEPATOBLİYER SİSTEM

KARACİĞER (HEPAR)

- Intraperitoneal
- **Sol lobu**; mide fundus'u ve özofagus ile komşu
- **Tuber omentale**: visceral yüzdeki tümsektir.

Klinik Bilimler 168. soru
Anatomi Speetus Notu 1. Fasikül
Sayfa 072



FLASH BACK

Karaciğerin peritonsuz alanları; area nuda, porta hepatis, sulcus venae cavae, fossa vesicae biliaris, fissura ligamenti teretis hepatis ve fissura ligamenti venosi.

Porta hepatis'te bulunan yapılar:

- Önde; ductus hepaticus dexter ve sinister
- Arkada; v. portae hepatis ve dalları
- Ortada (arada); a. hepatica propria ve dalları
- Aralarında, (plexus hepaticus) ve lenf damarları

Karaciğerin arteri

- A. hepatica propria (%30, < a. hepatica communis)
- **V. portae hepatis** (%70, fonksiyonel ven)

Karaciğerin veni

- Vv. hepaticae (#3, > v. cava inferior)

Karaciğerin sinirleri

- Parasimpatikleri **n. vagus**
- Simpatikleri T₇₋₉
- Diaphragma'nın altındaki bölümünü örten periton'un duyusu, **n. phrenicus** (başlıca sağ taraf sinir) ile taşınır.

Karaciğerin peritoneal ligamentleri:

- Lig. **falciforme hepatis**; karaciğeri karın ön duvarına bağlar. İçinde **paraumbilikal venler** ve **lig. teres hepatis** var.
- Lig. **coronarium hepatis**; karaciğeri diaphragma'ya bağlar. Yaprakları arasındaki peritonsuz alana **area nuda** denilir.
 - Lig. **hepatorenale**; karaciğer arkasından böbrek ön yüzüne geçen lig. coronarium parçası.
- Lig. **triangulare dex. ve sin.**; lig. coronarium hepatis'in ön ve arka yaprakları oluşturur.
- **Omentum minus**; karaciğeri, mide ve duodenum'un 1. parçasına bağlar.
 - Lig. hepatoduodenale ve lig. hepatogastricum'dan oluşur.

İLGİLİ NOTLAR

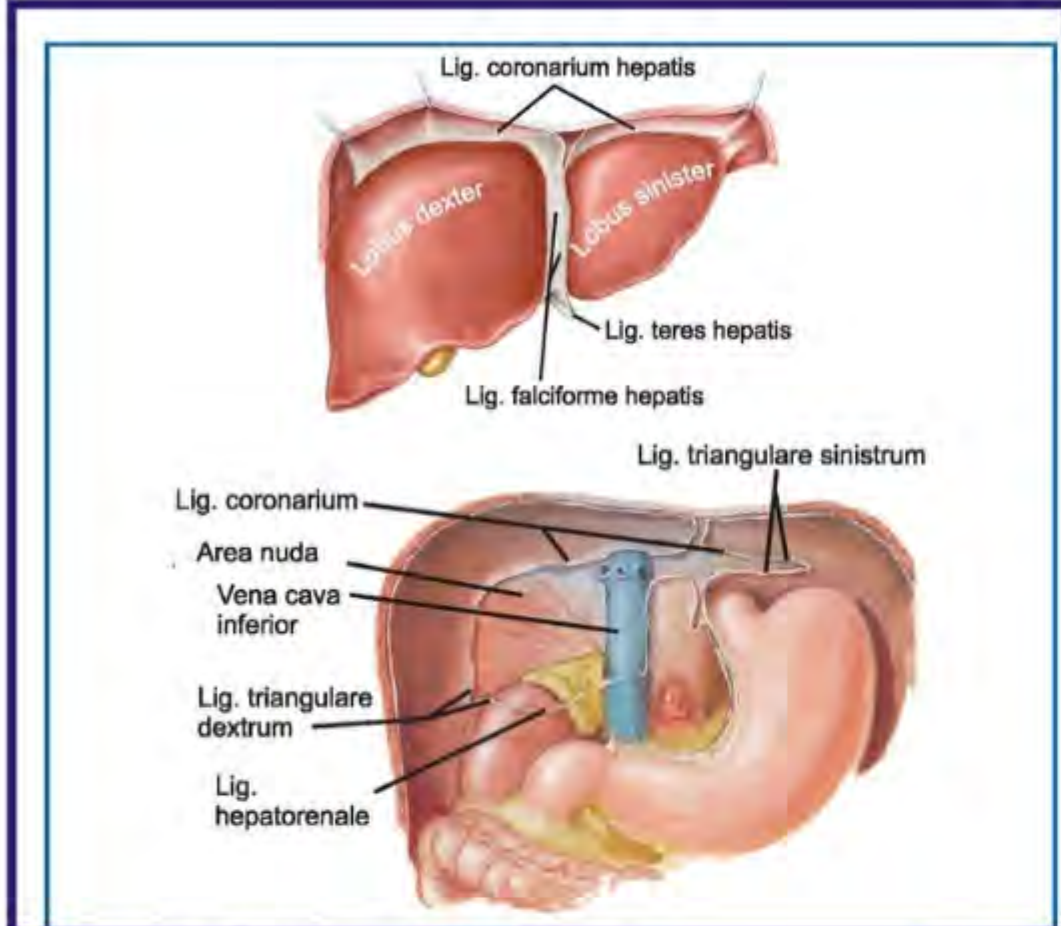
Evet belki de doğrudan referans olamamışız ama konu Anatomi olunca canlı ders ve görseller vazgeçilmezimiz. Resme birkaç kere bakmış olsanız bile "bare area_area nuda"nın vena cava inferior'un lateralinde olduğu bilgisini hatırlarsınız.

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) inferior vena cava'nın sağ laterali

Doğru Cevap:E

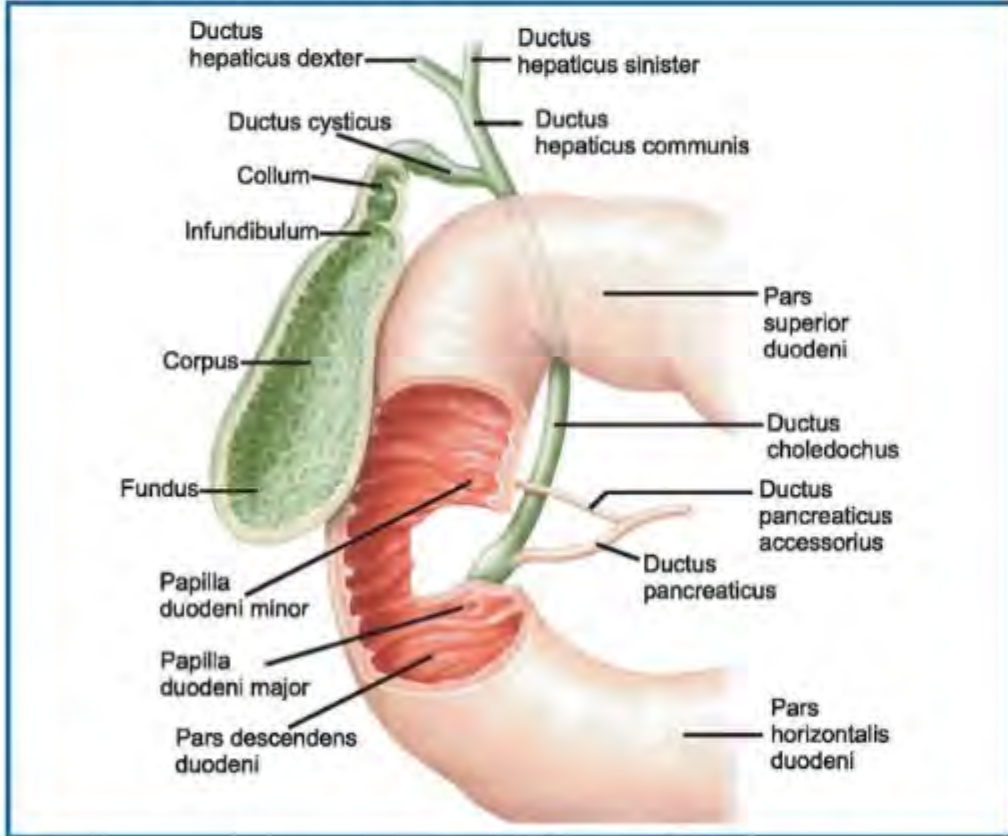


Klinik Bilimler 168. soru
Anatomi Speetus Notu 1. Fasikül
Sayfa 073

SAFRA KESESİ (VESICA FELLEA)

Safra yolları:

- Ductus biliferi intralobularis (Hering kanalları)
- Ductus biliferi interlobularis (Portal triad'dadır)
- Ductus hepaticus dexter ve sinister
- Ductus hepaticus communis
- Ductus cysticus
- Ductus choledochus



Vesica fellea'nın fundus'u midklavikuler çizgide 9. kıkırdak kostanın tepesinde lokalize olur. Bu noktaya bastındığında ağrı hissedilmesine “**Murphy belirtisi**” denilir.

Sistohepatik üçgen: Medialde ductus hepaticus communis, aşağıda ductus cysticus ve yukarıda karaciğer ile sınırlanır. İçinde **a. cystica ile hepatic arterin sağ dalı bulunur**. A. cystica'nın sınırladığı küçük üçgen Calot üçgenidir.

Hartmann kesesi; doğumsal anomali, safra kesesi boynu ile ductus cysticus'un birleşme yeri yakınından başlayıp duodenum'a doğru uzanan kese şeklinde bir çıkımdır.

ÜROGENİTAL SİSTEM ANATOMİSİ

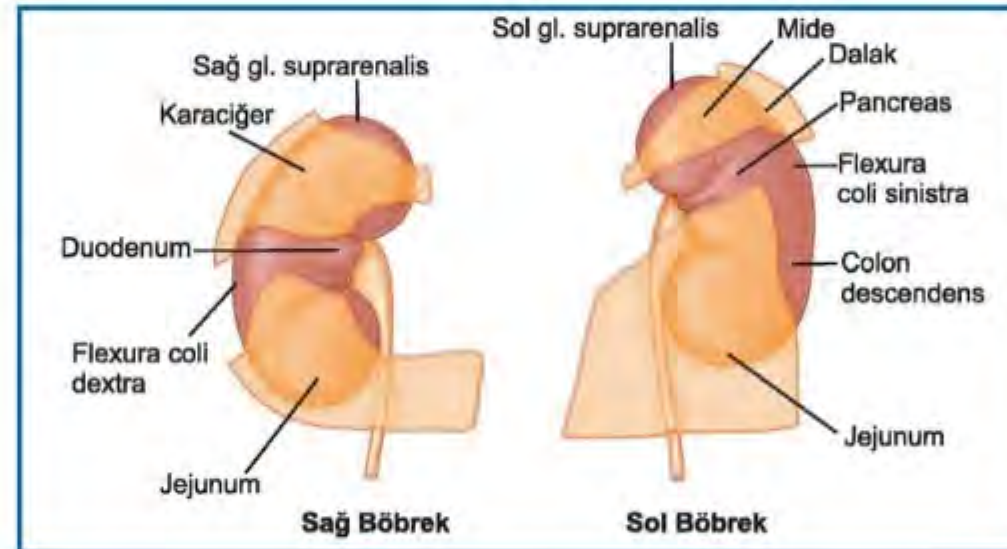
ÜRİNER SİSTEM ORGANLARI

BÖBREK (REN)

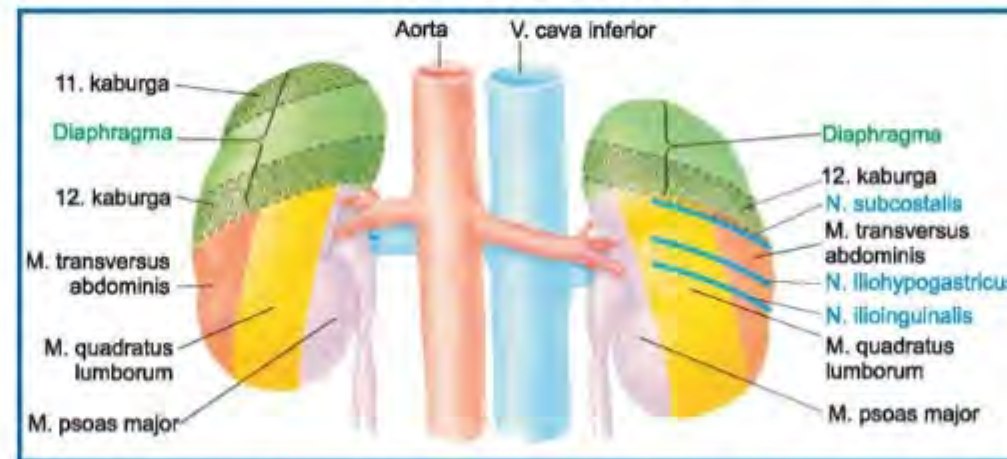
- Retroperitoneal
- Karaciğer nedeniyle sağ böbrek, sol böbrekten yaklaşık 2 cm daha aşağıdadır.

Böbreklerin komşulukları

Sağ böbrek - ön yüz	Sol böbrek - ön yüz	Her iki böbrek - arka yüz
- Sağ böbreküstü bezi - Karaciğerin sağ lobu - Pars descendens duodeni - Flexura coli dextra - Colon ascendens - Jejunum	- Sol böbreküstü bezi - Mide - Dalak - Pankreas gövdesi - Flexura coli sinistra - Colon descendens'in başlangıcı - Jejunum	- Diaphragma M. psoas major M. quadratus lumborum M. transversus abdominis V. a., n. subcostalis N. iliohypogastricus N. ilioinguinalis



* Böbreklerin ön yüzlerinde zar gibi gösterilen yapı, peritoneum'dur.



Böbrekleri Saran Yapılar (içten-dışa doğru);

- Capsula fibrosa
- Capsula adiposa (perirenal yağ tabakası)
- **Fascia renalis** (Gerota fasyası)
- Corpus adiposum pararenale

FLASH BACK

- Böbrekleri pozisyonunda tutan esas faktör, komşu organların pozisyonudur.
- Böbreği saran yapılardan, organı pozisyonunda tutan en önemlisi **fascia renalis**'tir.

- **Hilum renale:** Medial kenarda bulunur, böbrek içindeki sinus renalis ile devamlı.
- Hilum renale'deki yapılar önden arkaya; **VAP**
- V. renalis > A. renalis > Pelvis renalis

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 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

SpeeTUS Notu

SpeeTUS Notu

İLGİLİ NOTLAR

Yine doğrudan değil ama yorum yoluyla yol gösterdiğimiz bir referans. Tiroid bezinin embriyolojik olarak nasıl aşağı indiğini, nerede olduğunu ve posterior mediasteninde nerede olduğunu biliyorsanız, soruyu görünce hafif bir tebessümle doğru cevaba gidersiniz.

AKCİĞERLERİN VE PLEVRANIN KENARLARI

İstirahat solunumunda	Akciğerlerin alt kenarı	Pleura parietalis'in alt kenarı (refleksiyon hattı)
Linea medioclavicularis	6. kaburga	8. kaburga
Linea axillaris mediana	8. kaburga	10. kaburga
Linea scapularis	10. kaburga	12. kaburga

HILUM PULMONIS

- Radix pulmonis'te bulunan yapıların önden arkaya dizilimi... V. pulmonalis superior, A. pulmonalis, Bronchus principalis (VAB).
- Sağ radix pulmonis'te en üstte olan yapı; bronchus lobaris superior dexter (epiarteryel bronş)'dir. Sol radix pulmonis'te en üstte a. pulmonalis bulunur.

AKCİĞERLERİN DAMARLARI

Arterleri

- Fonksiyonel;
 - a. pulmonalis (#1) ve vv. pulmonales (#2)
- Besleyici;
 - A. bronchialis dextra (#1) < a. intercost. post. III
 - Aa. bronchiales sinistra (#2) < aorta thoracica

Venleri

- Vv bronchiales (#2)
 - Sağda > v. azygos
 - Solda > v. hemiazygos accessoria > veya v. intercostalis superior sinistra

Lenfatikleri

- Sol akciğer alt lobunun lenfinin ductus lymphaticus dexter'e dökülür (ductus thoracicus ile taşınmaz).

Akciğerin lenf akım sırası:

- Nodi pulmonales (intrapulmonales)
- Nodi bronchopulmonales (hilares)
- Nodi tracheobronchiales (carinal)
- Nodi para(pre)tracheales
- Truncus bronchomediastinalis

PLEURA

- Pleura **parietalis**; toraks duvarının iç yüzünü ve diafragma'nın üst yüzünü örter. Bölümleri; cervicalis, costalis, mediastinalis, diaphragmatica.
- Pleura **visceralis** (pleura pulmonalis); akciğerleri tamamen saran iç yaprak.
- Cavitas pleuralis**; iki yaprak arasında bulunan potansiyel boşluk.
- Lig. pulmonale**; parietal ve visseral plevra'nın hilum pulmonis'in altında birbirine geçiş yaptığı yer.

Plevra'nın arterleri

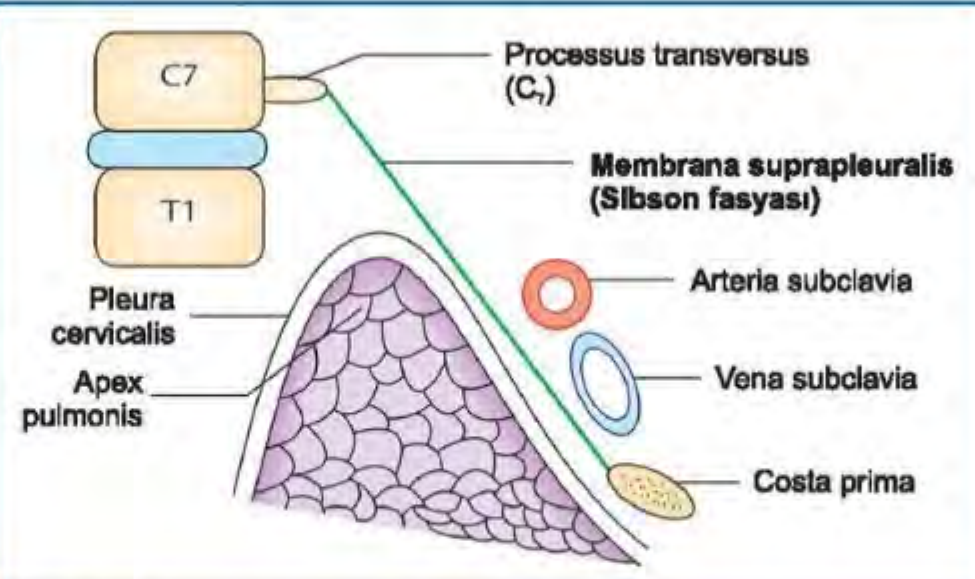
- Pleura parietalis; aa. intercostales ant. ve post., a. thoracica int. ve a. musculophrenica
- Pleura visceralis; a. bronchialis'ler

Plevra'nın sinirleri

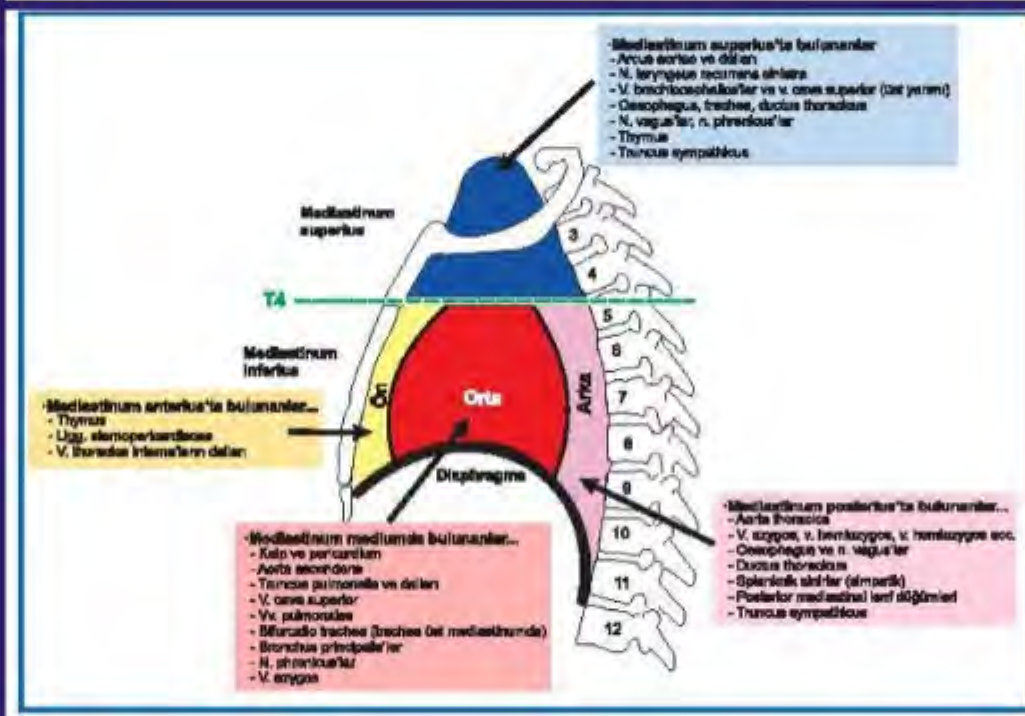
- Pleura costalis, cervicalis ve diaphragmatica'nın periferik bölümü; interkostal sinirler.
- Pleura mediastinalis ile diaphragmatica'nın santral bölümü; n. phrenicus**
- Pleura visceralis; akciğerlerin otonom sinirleri

FLASH BACK

Pleura parietalis'in apertura thoracis superior'dan geçerek boyun köküne uzanan pleura cervicalis'in kubbe şeklindeki üst bölümüne **cupula pleurae** denilir. Buraya akciğerin apeksi girer. Burası yukarıdan **membrana suprapleuralis (Sibson fasyası)** ile takviye edilmiştir.



Klinik Bilimler 171. soru
Anatomi Speetus Notu 1. Fasikül
Sayfa 051



FLASH BACK

V. cava inferior, a. subclavia dextra, a. carotis communis dextra, v. jugularis'ler, v. subclavia'lar ve sağ n. laryngeus recurrens mediastinum'larda yer tutmaz.



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

SpeeTUS Notu

SpeeTUS Notu

- PTK eşlik edebilir.
- Servikal LAP metastazı, uzak metastazlar sıkça gözlenir.
- Çevreye invaziv, sert, fiks, çok hızlı ilerleyen bir tümördür. Cerrahi müdahale şansı çok azdır.
- Yapılabilirse total tiroidektomi tek tedavi seçeneğidir.
- RAI etkili değildir.

FLASH
BACK

Boyun diseksiyonu gereken senaryolar

- ✓ Tüm tiroid kanserlerinde servikal metastatik LAP → Modifiye radikal
- ✓ Hürthle hücre karsinom → Rutin santral
- ✓ Medüller karsinom → Rutin santral

TİROIDEKTOMİ KOMPLİKASYONLARI

- En sık komplikasyon **geçici hipoparatiroididir**.
- Postoperatif kanamalar izlenebilir, postop erken dönemde boyunda şişlik, ele gelen kitle (hematom) görülebilir, büyüme solunum sıkıntısı yapabilir.
- **Rekürren laringeal sinir** (krikotiroid hariç tüm kasları inerve eder) yaralanmaları çok kritiktir:
 - ✓ **Tek taraflı** yaralanmasında tek taraflı vokal kord paralizisi, ses kısıklığı olur
 - ✓ **Bilateral** yaralanmada rima glottis kapanır, solunum sıkıntısı olur, acil trakeostomi gerekebilir.
 - ✓ **Rekürren** sinir en sık Berry ligamanı seviyesinden larinkse girdiği bölgede zarar görür.
- **Superior laringeal sinir** de yaralanmalara maruz kalabilir:
 - ✓ **Eksternal dal** (krikotiroid kas inervasyonu) yaralanmasında tiz sesler çıkartılamaz
 - ✓ **İnternal dal** (duyu siniri) yaralanmasında beslenme esnasında aspirasyonlar izlenebilir
- Özellikle boyun diseksiyonu sırasında spinal aksesuar sinir yaralanabilir, trapezius kası denerve olabilir.

Kanama ve Hematom

- Tiroidektomi geçiren hastaların %0.1-1.1'inde görülür.
- Risk faktörleri: Erkek cinsiyet, ileri yaş, iki taraflı operasyon, Graves hastalığı, antikoagülan kullanımı.
- Hematomların çoğu ilk 6 saatte ortaya çıkar.
- Tiroidin kanlanması fazla olduğu için postoperatif kanama, boyunda kitle ve solunum sıkıntısına yol açabilir. Ciddi durumlarda acil drenaj gereklidir.

FLASH
BACK

- Total tiroidektomi ve sol modifiye radikal boyun diseksiyonu yapılan, ameliyat sonrası dönemde sol omzunu kaldıramama ve sol omuz hareketlerinde güçsüzlük ortaya çıkan, bir hastada yaralanmış olan anatomik yapı: **Spinal aksesuar sinir**.

PARATİROİD HASTALIKLARI VE CERRAHİSİ

ANATOMİ VE EMBRİYOLOJİ

- Paratiroid bezleri genellikle 4 tanedir.
- Superior bezler 4. brankial kesecikten, inferior bezler ise 3. brankial kesecikten köken alır.
- Paratiroid bezleri genellikle 4 tanedir.
- Superior bezler 4. brankial kesecikten, inferior bezler ise 3. brankial kesecikten köken alır.
- Gelişim sırasında inferior bezler, timus ile birlikte daha uzun bir göç yolculuğu geçirir. Bu nedenle inferior paratiroidlerin yerleşimi daha değişkendir.
- Superior paratiroid bezleri, tiroidin üst ve arka yüzüne yakın, krikoid kartilaj hizasında yer alır ve cerrahi sırasında yeri daha sabittir ve kolay bulunur. Inferior paratiroid bezler tiroidin alt polü yakınında, mobil yağ dokusu içinde, timusla birlikte veya mediastende bulunabilir. Bu değişken lokalizasyon nedeniyle cerrahi sırasında yerlerinin tespiti daha zordur.
- Her iki bez de çoğunlukla inferior tiroid arter ile beslenir. Ayrıca, Zuckerkandl tüberkülü, özellikle superior paratiroid bezinin lokalizasyonunda yol gösterici bir anatomik yapıdır

Klinik Bilimler 172. soru
Genel Cerrahi Speetus Notu 1.
Fasikül Sayfa 037

HİPERPARATİROİDİ

PRİMER HİPERPARATİROİDİ

- Genel popülasyonda hiperkalseminin **en sık nedeni primer hiperparatiroididir**.
- **En sık** görülen patoloji **tek bez hastalığıdır** (paratiroid adenomu).

Primer hiperparatiroidi olgusu..

- ✓ Çok aşikar olmayan semptomlar, halsizlik, yorgunluk, kemik ağrısı, poliüri, depresyon, peptik ülser, pankreatit atakları
- ✓ Yüksek kalsiyum, PTH, klor, düşük fosfat düzeyleri (Cl/P > 33 ise doğrudan tanısıl)

- Primer hiperparatiroidi semptomatik ise tedavisi **cerrahidir**.

Asemptomatik hastada ameliyat endikasyonları

- ✓ Hiperkalsemi (Normalin ≥ 1 mg/dL üstü)
- ✓ GFR < 60 mL/dk, 24s idrarda kalsiyum düzeyi > 400 mg/dL, nefrolitiazis/nefrokalsinosiz
- ✓ Kemik mineral dansitesinin azalması (t-skör < -2.5)
- ✓ Yakın takibin yapılamayacak olması veya ameliyatı hastanın istemesi
- ✓ Yaş < 50

İLGİLİ NOTLAR

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

Kalsiyumun düşmesi ile uyarılan PTH'un etkileri:

(Ca ↑, PO₄ ↓)

- ✓ Kemikten Ca ve PO₄ rezorpsiyonu
- ✓ Proksimal tübülde 1 alfa hidroksilaz aktivasyonu (Aktif vit D → GİS'ten Ca ve PO₄ emilimini ↑)
- ✓ Proksimal tübülde PO₄ geri emiliminin azalması
- ✓ Distal tübülde Ca geri emiliminin artması

Hipokalsemi

Etiyoloji

PTH ilişkili nedenler

- Genetik sendromlar: Di George sendromu, PGO tip 1
- İyatrojenik (tiroidektomi sonrası)
- İnfiltratif: Hemokromatozis, amiloidoz
- Hipomagnezemi (PTH salınımı bozulur)

Vit D ilişkili nedenler

- Vitamin D eksikliği (yetersiz alım, malabsorpsiyon)
- 25-hidroksilasyon boz. (karaciğer hastalıkları)
- 1-alfa hidroksilasyon boz. (böbrek hastalıkları)

Ciddi akut hiperfosfatemi

- Tümör lizis sendromu, rabdomyoliz

Diğer nedenler

- Kemiklerde aşırı kalsiyum tutulması (osteoblastik malignansi / prostat kanseri metastazı, aç kemik sendromu)
- Kemik rezorpsiyonunda azalma (bifosfonat tedavisi)

Semptom ve bulgular

- ✓ **Nöromusküler sistemde uyarılabilirlik artışı** (tetani, spazm, konvülsiyon, Chvostek ve Trousseau bulguları)
- ✓ EKG'de **QT aralığında uzama**
- ✓ Gözde **katarakt**

Hipoparatiroidide ayırıcı tanı

	Ca	PO ₄	PTH
Primer hipoparatiroidi (PTH eksikliği)	↓	↑	↓
Psödohipoparatiroidi (PTH direnci)	↓	↑	↑

Psödohipoparatiroidide kemik bulguları (Albright'ın herediter osteodistrofisi - AHO)

- Kısa boy
- Yuvarlak yüz
- Metakarp ve metatars kısalığı



Psödo-psödohipoparatiroidi

- ✓ Ca, PO₄, PTH düzeyi normal (Laboratuar normal)
- ✓ AHO var (Kemikler bozuk)

Hiperkalsemi

Etiyoloji

PTH ilişkili nedenler (en sık)

- Primer hiperparatiroidi
- Lityum kullanımı
- Familial hipokalsiürik hiperkalsemi

Maligniteler (2. en sık)

- Osteolitik metastazlar (Meme kanseri vb)
- Paraneoplastik hiperkalsemi
 - ✓ PTHrP üretimi (Akciğer skuamöz kanseri)
 - ✓ Kalsitriol üretimi (Lenfoma)

Vit D ilişkili nedenler

- D vitamini intoksikasyonu
- Granüloamatöz hastalıklar (Sarkoidoz vb)
 - ✓ Makrofajlar aktif vitamin D üretir

Bazı endokrinolojik nedenler (VAFAT)

- VİPoma
- Akromegali
- Feokromasitoma
- Addison hastalığı
- Tirotoksikoz/Hipertiroidi

Diğer nedenler

- Tiazid kullanımı
- A vitamini intoksikasyonu
- Süt-alkali sendromu
- Tersiyer hiperparatiroidi

FLASH BACK

Lityumun endokrinolojik yan etkileri

➤ Nefrojenik DI

Klinik Bilimler 172. soru

Dahiliye Speetüs Notu 1. Fasikül
Sayfa 122

Semptom ve bulgular

- ✓ **SSS:** Depresyon, uykuya meyil, konfüzyon, letarji, vb
- ✓ **KVS:** EKG'de kısa QT intervali, HT, bradikardi
- ✓ **Renal:** Nefrokalsinozis, nefrolitiazis; poliüri, polidipsi
- ✓ **GİS:** Peptik ülser, pankreatit, konstipasyon
- ✓ **Göz:** Band keratopati

FLASH BACK

Konstipasyon ile ilişkili endokrin bozukluklar

- Hipotiroidi
- Hiperkalsemi

Tedavi

- ✓ İlk yaklaşım: **SF hidrasyon**
- ✓ İdrarla kalsiyum atılımını arttıran **furosemid** verilir (**Tiazid 0:** hipokalsiüri ve hiperkalsemi yapar)
- ✓ **Osteoklast inhibitörleri** verilebilir (kemikten, kana kalsiyum geçişini azaltırlar)
 - **Bifosfonat** (zoledronat, pamidronat)
 - **Denosumab** (anti RANKL antikor)
 - **Kalsitonin:** Etkisi hızlı başlar, hızlı (1-2 gün) biter. Bifosfonatların etkisi ortaya çıkana kadar köprü tedavisi olarak kullanılır.

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

- ✓ **Glukokortikoidler** kullanılabilir. Üriner kalsiyum atılımını artırır, intestinal kalsiyum emilimini azaltır.
- **Hematolojik malignite** (miyelom, lösemi, lenfoma), **vit. D intoksikasyonu** ve **sarkoidoza** bağlı hiperkalsemi de etkilidir.

Klinik Bilimler 172. soru
Dahiliye Speetüs Notu 1. Fasikül
Sayfa 123

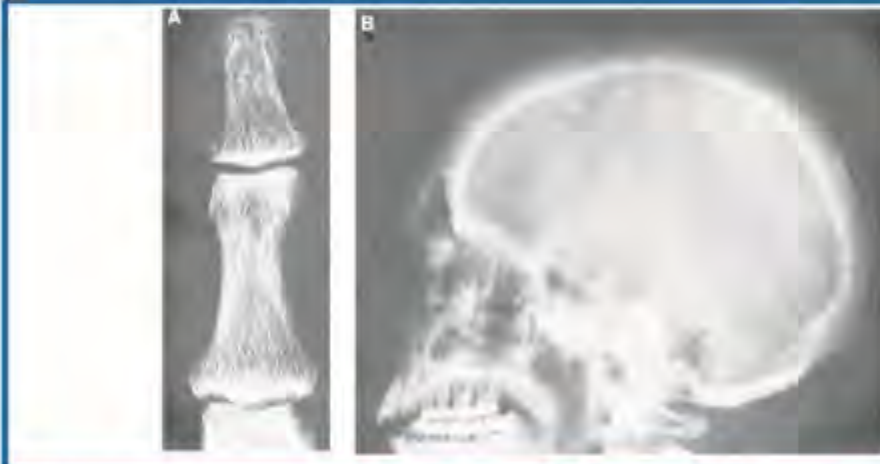
Primer hiperparatiroidizm

Genel bilgiler

- ✓ En sık nedeni **paratiroid adenomudur** (hiperplazi, kansere bağlı da olabilir)
- ✓ Genellikle **asemptomatik hiperkalsemiye** yol açar. Aşırı klinik tabloda, hiperkalsemi semptom ve bulguları görülür.

Kemik bulguları

- ✓ Osteopeni, osteoporoz
- ✓ Osteitis fibroza sistika
- ✓ Brown tümörü
- ✓ Kafa grafisinde ekilmiş tuz - biber manzarası
- ✓ Subperiostal kemik rezorpsiyonu
- ✓ Kortikal kemikte incelleme



Subperiostal kemik rezorpsiyonu / Kortikal kemikte incelleme
Ekilmiş tuz - biber manzarası

Laboratuvar bulguları

- ✓ PTH yüksek, Ca yüksek, PO₄ düşük
- ✓ Cl yüksek, HCO₃ düşük (hiperkloremik asidoz)
- ✓ Serum alkalin fosfataz yüksek
- ✓ İdrar hidroksiprolin yüksek

Ayırıcı tanı (hiperparatiroidi tipleri)

Sekonder ve tersiyer hiperparatiroidinin en sık nedeni KBH'dır.

	Ca	PO ₄	PTH
Primer hiperparatiroidi	↑	↓	↑
Sekonder hiperparatiroidi	↓	↑	↑
Tersiyer hiperparatiroidi	↑	↑	↑

FLASH
BACK

Ca ↓, PO₄ ↑, PTH ↑ yapan durumlar

- Psödohipoparatiroidi → BFT: N
- Sekonder hiperparatiroidi → BFT: Bozuk

Görüntüleme

- ✓ Paratiroid adenomu için **Technetium-99m sestamibi sintigrafisi** kullanılır

Tedavi

- ✓ Hiperkalsemi tedavisi uygulanır.
- ✓ Ek olarak;
 - **Sinekalset**: Paratiroid bezinde kalsiyuma duyarlı reseptörü (CaSR) uyaran kalsimimetiktir. PTH'ı düşürmek amacıyla verilir.
 - Semptomatik primer hiperparatiroidizmde **cerrahi (paratiroidektomi)** yapılır.
 - Cerrahi sonrası **hipertansiyon** düzelmeyebilir.

Aseptomatik primer hiperparatiroidizmde cerrahi endikasyonlar (1-2-3-4-5)

- Serum kalsiyumun normalden **> 1 mg/dl** artması
- Kemik dansitometresinde T skor **< -2.5**
- Kreatinin klirensi **< 60 mL/dak** (evre 3 KBH)
- 24 saatlik idrarda kalsiyum **> 400 mg/gün**
- Hastanın yaşı **< 50**

Familiyal hipokalsiürik hiperkalsemi

TIPİK
VAKA

- Ailede hiperkalsemi öyküsü
- Serum: PTH ↑, Kalsiyum ↑, Fosfor ↓
- İdrar: Kalsiyum **< 50 mg/gün**
- Kalsiyum klirensi/kreatin klirensi oranı **< 0.01**

Mekanizma

- ✓ Paratiroid bez ve böbreklerde **CaSR'de inaktive edici mutasyon** nedeni ile yüksek PTH salınımı olur.

Tedavi

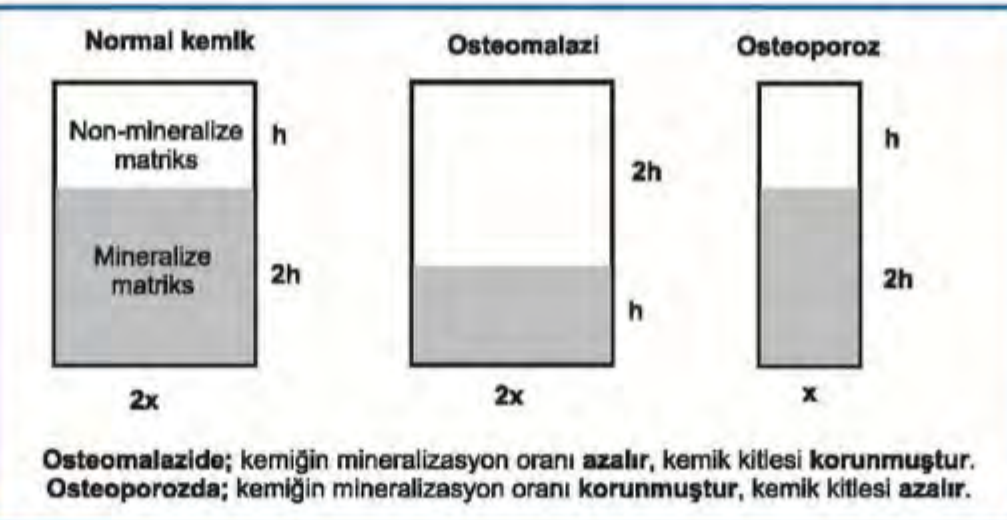
- ✓ **Paratiroidektomi** önerilmez, **küratif değildir**. Çünkü böbreklerden kalsiyum emilimi devam eder.
- ✓ CaSR'nin duyarlılığı azalmış olduğundan tedavide bir kalsimimetik olan **sinekalset** kullanılır.

FLASH
BACK

Hem kalsiyum hem de PTH yüksek olan durumlar

- Primer hiperparatiroidi
- Lityum kullanımı
- Ailevi hipokalsiürik hiperkalsemi
- Tersiyer hiperparatiroidi

METABOLİK KEMİK HASTALIKLARI



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

Tip I:

- PTH adenilat siklazı aktive edemez (periferik dokuda cevapsızlık)



Albright'ın hereditör osteodistrofisi:

- ✓ Başlangıç yaşı; 7-8 yaş
- ✓ **En erken** bulgu hipokalsemi
- ✓ Mental retardasyon, kısa boy, yuvarlak yüz
- ✓ Brakidaktili (4. ve 5. metakarpal kemiklerde)
- ✓ Yumuşak doku ve bazal ganglionlarda kalsifikasyon, katarakt

Klinik Bilimler 172. soru
Pediatri Speetüs Notu 1. Fasikül
Sayfa 141

HİPERPARATİROİDİ

- **Primer:** Sorun paratiroid bezinde (10 yaş üstünde **en sık** neden **adenom**, 10 yaş altında **hiperplazi**)
- **Sekonder:** Hipokalsemiye neden olan olaylara kompensatuvar olarak (kronik böbrek yetmezliği, raşitizm, malabsorbsiyon)
- **Tersiyer:** Kronik böbrek yetmezliğinde paratiroid bezleri uzun süre uyarılıp bezin otonomi kazanması

FLASH
BACK

Hiperkalsemi nedenleri:

1. Neonatal (Maternal hipoparatiroidi veya neonatal hastalıklar: iyatrojenik, fosfat eksikliği, cilt altı yağ nekrozu, Williams sendromu, hipofosfatazy)
2. Hiperparatiroidi (Sporadik, Ailesel, Sekonder/Tersiyer, Maligniteye bağlı)
3. Ailesel hipokalsiürik hiperkalsemi
4. Aşırı kalsiyum/D vitamin alımı, Süt alkali sendromu, Granümatöz hastalıklar

Klinik Bilimler 172. soru
Pediatri Speetüs Notu 1. Fasikül
Sayfa 141

Hiperkalsemide Klinik Bulgular:

- **Kas güçsüzlüğü**, anoreksi, bulantı-kusma, **kabızlık**, poliüri, polidipsi, kilo kaybı, yumuşak dokularda metastatik **kalsifikasyon**
- **Nefrokalsinozis**, nefrolitiazis, böbrek yetmezliği
- Korneada kalsiyum çökmesi (band keratopati)
- **QT kısalması**, hipertansiyon
- Ağır olgularda kemiklerde deformite ve kırıklar
- Hipoalbuminemi ve asidozda iyonize kalsiyum düzeyi artar.

Laboratuvar Bulguları:

- Serum **kalsiyumu yüksek**, **fosfor düşük**
- PTH, kalsitriol ve ALP yüksek
- Kalsitonin normal
- Radyografide **subperiostal kemik rezorbsiyonu** ve **Brown tümör (osteitis fibroza kistika)** görülür.

Tedavi:

Akut hiperkalsemi tedavisi:

1. **İlk:** intravenöz **sıvı replasmanı** (%0.9NaCl)
2. Hidrasyon ile beraber **furosemid**
3. **Prednisone** (steroid)
4. **Kalsitonin**, **bifosfonatlar**
5. Tüm tedavilere dirençli hastalarda **hemodiyaliz**

TİP 1 DİABETES MELLİTUS

Diabetes mellitusun etiyolojik sınıflaması;

1. **Tip 1 diyabet:** **EN SIK**, insülin yokluğu ile
2. **Tip 2 diyabet:** Obez adölesanlarda insülin direnci ile, **akantozis nigrikans** mevcuttur. Tedavide metformin kullanılır.
3. **Diğer tipler;** beta hücre fonksiyonlarında genetik defekt (**MODY**; OD kalıtlı, insülin bağımlı değildir), **Egzokrin pankreas bozuklukları** (kistik fibrozis), **Endokrinopatiler** (Cushing sendromu), **İlaçlar** (L-asparajinaz, diazoksit, beta-agonist), **Enfeksiyonlar** (konjenital rubella ve CMV)
4. **Gestasyonel diyabet**

Patogenez:

- **Otoimmün** bir hastalıktır (HLA-DR3 ve HLA-DR4)
- Tetikleyici etken sonrası **insülinitis** dönemi başlar, beta hücresine karşı **otoantikorlar** oluşur (adacık hücre antikor, anti-insülin antikor, glutamik asit dekarboksilaz antikorları gibi)
- Önce **intravenöz**, sonra **oral** glukoz tolerans testi bozulur.
- Beta hücre harabiyeti arttıkça insülin salgısı azalır, açlık glukozu artar, hasta diyabet semptomları ile gelir.
- Anti-CD3 monoklonal antikor olan **teplizumab** erken evrede başladığında diyabetin ortaya çıkışını geciktirmektedir.

FLASH
BACK

Terminoloji

- **Açlık kan şekerinin** normal üst sınırı 99'dur.
Açlık kan şekeri **126 mg/dL ve üzeri: Diyabet**
Açlık kan şekeri 100-125 mg/dL: **Bozulmuş Açlık Glukozu**
- **OGTT ile;**
İkinci saat kan şekeri ≥ 200 mg/dL: **Diyabet**
İkinci saat kan şekeri 140-199 mg/dL: **Bozulmuş Glukoz Toleransı**
- HbA1c %5,7 - 6,4: Prediyabet

Patofizyoloji ve Klinik:

- İnsülin eksikliğinde glikojenoliz, glikoneogenesis, proteoliz ve lipoliz artar.
- **Hiperglisemi → Glukozüri → Poliüri → Polidipsi → Dehidratasyon**
- Glukoz enerji kaynağı olarak kullanılamaz → **polifaji, kilo kaybı**
- Lipoliz → serbest yağ asitleri → Asetil CoA → keton cisimleri → **Ketonemi, ketonüri → metabolik asidoz** (Kussmaul solunumu)

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

SpeeTUS Notu

SpeeTUS Notu

İLGİLİ NOTLAR

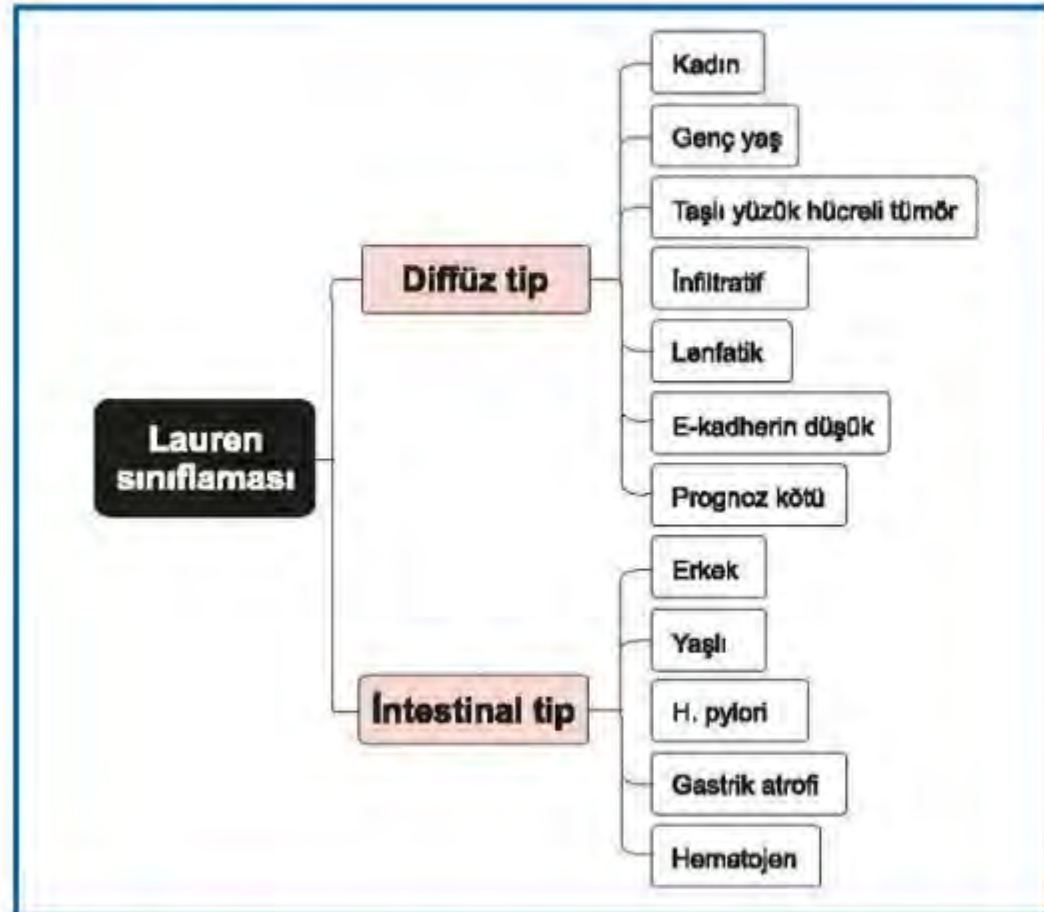
MALİGN TÜMÖRLER

- Mide malign tümörlerinin % 90-95'i **adenokarsinom**dur, daha nadiren lenfoma, malign GIST ve karsinoid tümörler izlenir.

Adenokarsinom

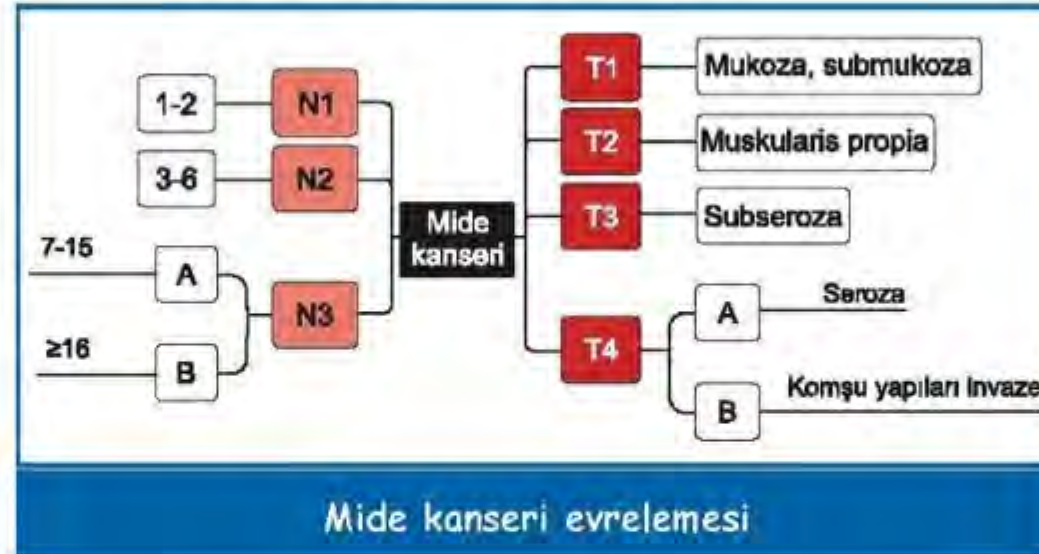
Mide kanseri riskini artıran faktörler; aile hikayesi, düşük yağ ve protein tüketimi, tuzlu et, balık, isli gıdalar, alkol, sigara, düşük sosyoekonomik düzey, kötü su kullanımı, buzdolabı yokluğu, Epstein-Bar virüs enfeksiyonları, familiyal polipozis, Lynch sendromu, gastrik adenomlar, gastrektomi, pernisiyöz anemi, erkek cinsiyet, genetik faktörler...

- **Erkeklerde daha sık** izlenir.
- Aspirin, diyetle taze sebze-meyve alımı, C ve E vitaminleri kanser gelişme riskini azaltır.
- Adenomatöz/hiperplastik polipler, atrofik gastrit (en sık), verrüköz gastrit, intestinal metaplazi/displazi, gastrektomi/remnant mide, Menetrier hastalığı gibi durumlar mide kanseri için premalign olarak kabul edilir. A kan grubunun zayıf da olsa bir ilişkisi olabilir.
- Ciddi displazi varsa rezeksiyon gerekir.
- CDH1 mutasyonunda e kaderin azalır; diffüz mide kanseri ve memede lobüler kanser gelişir.
- Borrmann sınıflamasında diffüz infiltratif mide kanserine linitis plastica denir.
- Erken mide kanseri (EMK) sadece mukoza ve submukozayı tutan tiptir. Lenf nodu metastazı olabilir. EMK düşük grade, iyi diferansiye, %90 kürabl kanserlerdir.
- **İlerlemiş mide kanseri** submukozayı aşan kanserlerdir.
- Lauren sınıflamasına göre **diffüz ve intestinal tip** olarak ikiye ayrılır.



- Klinik olarak geç belirti verir, kilo kaybı ve karın ağrısı izlenebilir.
- Direkt yayılım omentum, karaciğer, pankreas ve kolona olur.
- İmplantasyon yoluyla over (Krunkenberg), Blummer rafi (rektovezikal/uterin) yayılımı izlenebilir.
- Lenfatik yol ile perigastrik, splenik, iliyak, pankreatik lenf nodlarına yayılır.
- **Endoskopi altın standart tanı yöntemidir.**

- **Yerel evreleme (erken/geç ayrımı) için en yararlı görüntüleme EUS'tur.**
- **Prognozu** belirleyen en önemli faktör **hastalığın evresidir.**
- Mide kanserinde küratif tedavi cerrahidir. Tümörün lokalizasyonu ve evresine göre distal veya total gastrektomi uygulanır. Komşu organ invazyonu varsa, en-blok rezeksiyon gereklidir. Rekonstrüksiyon sıklıkla Roux-en-Y ile yapılır. Lenf nodu diseksiyonu cerrahinin temel parçasıdır ve D1, D2, D3 olarak sınıflanır. D1 yalnızca perigastrik nodları, D2 ise sol gastrik, hepatik, çölyak ve splenik arter gevresini de içerir. D2 diseksiyon, sağkalım avantajı nedeniyle standarttır. D3 diseksiyon paraaortik nodları da içerir.



Mide kanseri inoperabilite kriterleri

- ✓ Servikal, supraklaviküler veya aksiller lenf düğümleri
- ✓ Umbilikal kitle (Sister Mary Joseph nodülü)
- ✓ Rektal muayenede kitle (Blummer rafi)
- ✓ Peritoneal karsinomatozis
- ✓ Metastatik plevral efüzyon
- ✓ Malign asit

Lenfoma

- Primer gastrointestinal lenfomanın **en sık yerleştiği organ midedir.**
- **Yaşlılarda daha sık** izlenir, genelde mide **antrumunda** yerleşir.
- **H. pylori, otoimmün hastalıklar, immünsupresyon ve çölyak hastalığının** mide lenfoması ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.
- En sık görülen mide lenfoması türü diffüz büyük B hücreli lenfomadır. Bunu MALT lenfoma, Burkitt lenfoma, mantle hücreli ve folliküler lenfomalar takip eder.
- H pylori ile ilişkili olan Maltoma'nın tedavisi H pylori eradikasyonu.

Klinik Bilimler 173. soru
Genel Cerrahi Speetus Notu 1.
Fasikül Sayfa 050

- Gastrointestinal sistemde **en sık midede** yerleşir.
- **Cajal'ın interstisyel hücresinden** köken alır.
- İmmünohistokimyasal c-KIT (CD 117) (%95) ve anoktamin-1 (%98), CD 34 (%70-90) ve PDGF reseptör pozitif boyanma saptanır. Aktin, desmin negatiftir.

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

Gastrik Polipler

- ✓ **Hiperplastik polip (inflamatuar):** En sık görülen poliptir. Kronik gastrite (antrumda) bağlı gelişir. **Kanserleşme riski** vardır.
- ✓ **Fundik gland polibi: Proton pompa inhibitörü (PPI)** kullananlarda veya **familiyal adenomatöz polipozis (FAP)** sendromlu hastalarda görülür. PPI kullanımına bağlı gelişenler kanserleşme riski taşımaz ancak **FAP hastalarında kanserleşebilir (displazi içerdiğinden)**. Genellikle ileri yaş kadınlarda **korpus** ve **fundus** yerleşimlidirler. İnflamasyon çok az veya yoktur. **Esas ve pariyetal** hücrelerden oluşur.
- ✓ **Adenomatöz polipler:** FAP hastalarında görülebilir. **Kanser riski** taşır. Mide adenomlarının malignite riski intestinale göre fazladır. Genellikle **antrumda** yerleşirler.

Gastrik Karsinomlar

- ✓ En sık küçük kurvatur üzeri **antrumda** gelişir. İki farklı morfolojide olabilir.

Mide Kanseri Tipleri (Lauren sınıflaması)

	İntestinal tip	Diffüz tip
Görülme yaşı ve cinsiyeti	İleri yaş, erkek	Genç, K=E
Risk faktörü	Kronik gastrit, H. pylori (hipoklorhidri), tütülenmiş yiyecek, nitrit, EBV, sigara, parsiyel gastrektomi, WNT mutasyonu (APC-beta katenin yolağı)	A kan grubu ve E-caderin mutasyonu
Makroskopik özelliği	Ülseratif veya polipoid kitle	Diffüz infiltran (matara mide-Linitis plastica) duvarda diffüz kalınlaşma
Histolojik özelliği	İyi diferansiye bez yapıları (intestinal metaplazi)	Taşlı yüzük hücreleri, bez yapısı ve kitle oluşturmazlar
Prognoz	İyi	Kötü

- ✓ **Erken mide kanseri**, lenf nodu metastazı olsun ya da olmasın **mukoza-submukozaya** sınırlı kanserdir ve **iyi prognozludur**.
- ✓ **CEA ve CA19-9 yüksekliği** görülebilir.
- ✓ Makroskobik olarak en sık **ülserovejetan tip**
- ✓ Supraklaviküler lenf noduna metastaz yaparsa **Virschow nodülü**, aksillaya metastaz yaparsa **Irish nodülü**, umblikus çevresine metastaz yaparsa **Sister-Mary Joseph nodülü**, rektuma metastaz yaparsa **Blumer's shelf** nodülü ismi verilir.
- ✓ Overde görülen **taşlı yüzük hücreli karsinom metastazlarının (Krukenberg tümörü)** en sık kökeni midedir.
- ✓ Evrelemede invazyon derinliği, lenf nodu tutulumu ve uzak metastaza bakılır.

Mide Lenfoması

- ✓ Ekstranodal lenfomaların **en sık çıkış yeri** midedir.
- ✓ En sık sebebi **H. pylori** gastritidir.
- ✓ En sık görülen tipi **MALToma**'dır. Prognozu genellikle iyidir.
- ✓ En sık **t(11:18)** görülür. (**kötü prognoz**)

Gastrointestinal Stromal Tümör (GIST)

- ✓ Abdomendeki **en sık mezenkimal** tümördür.
- ✓ En sık **midede** ortaya çıkar.

Klinik Bilimler 173. soru
Patoloji Speetüs Notu 1. Fasikül
Sayfa 056

- ✓ C-kit (**CD117**), **DOG1**, **vimentin**, **CD34** ile pozitif boyanır.
- ✓ Prognoz tümör çapına, mitoz ve yerleşim yerine (**ince bağırsak yerleşimli kötü**) bağlıdır.
- ✓ **Carney triadı**, **NF1** ve **Carney-Stratakis** sendromları ile ilişkili olabilir.

İNCE ve KALIN BAĞIRSAK HASTALIKLARI

GELİŞİM ANOMALİLERİ

- **Atrezi:** En sık **duodenumda** görülür.
- **Intussussepsiyon:** En sık **ileoçekal valvde** görülür.
- **İmperfore anüs:** Konjenital intestinal atrezinin en sık görülen formudur.
- **Duplikasyon:** En sık **ileumda** görülür.
- **Meckel divertikülü:** Omfalomezenterik kanal artığıdır. **Erkeklerde, 2 yaş civarında, ileoçekal bölgenin 2 feet proksimalinde, 2 inç uzunluğundadır. Gerçek bir divertiküldür (T. muscularis içerir). Sıklıkla asemptomatiktir. Erişkinde en sık komplikasyon obstrüksiyon, çocukta kanamadır.** Ektopik olarak **en sık mide sonra pankreas** içerir.
- **Malrotasyon:** En sık **çekumda** görülür.
- **Hirschsprung Hastalığı (Konjenital Megakolon):** **Nöral krest kökenli gangliyon hücrelerinin göçünde (Auerbach-myenterik plexus) problem** nedeniyle gelişir. Bu yüzden hareket yeteneği olmayan (**genişleyemeyen**) bir bağırsak segmenti olur. Proksimalinde progresif genişleme (**megakolon**) olur. **En sık rektosigmoid** bölgede görülür. Tanı koymak için **dar segmentten tam kat biyopsi** alınmalıdır. Biyopside **gangliyon hücreleri izlenmez**. Ailevi olgularda **RET** mutasyonu görülür. **Down sendromunda** sıklık artar. Perforasyon (nadir) en sık **çekumda** ortaya çıkar.

VASKÜLER HASTALIKLAR

İskemik Bağırsak Hastalığı

- ✓ İskemiye **en hassas bölge splenik fleksuradır**.
- ✓ **Hipoksi** ve **hiperkoagülabilité** nedeniyle gelişebilir.
- ✓ **Nekrotizan enterokolit (NEK)** prematüre bebeklerde transmural bağırsak iskemisidir.

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

Görüntüleme

- ✓ Tümörün **lokalle edilmesinde en iyi yöntemler:**
 - **Primer tümör → EUS**
 - Metastatik tümör → **Somatostatin sintigrafisi**

Tedavi

- ✓ Semptomlar ve ülser iyileşmesi için **yüksek doz PPI** verilir.
- ✓ Tümörün lokalize edilebildiği vakalarda **cerrahi** yapılır.

Mide Tümörleri

Genel bilgiler

- ✓ En sık görülen benign tümör **poliptir**. Polipler; **hiperplastik (en sık)**, fundik gland veya adenomatöz olabilir.
 - Fundik gland polipi, özellikle **uzun süreli PPI** kullanımı ile ilişkilidir.
- ✓ En sık görülen malign tümör ise **adenokanser**dir.
- ✓ Ekstranodal lenfoma ve GİST'in en sık görüldüğü yer **midedir**.

Mide Adenokanseri

Risk faktörleri

- ✓ Beslenme faktörleri (**en önemli**)
 - Tütsülenmiş, tuzlanmış veya kurutulmuş gıdalarda bulunan yüksek nitrat/nitrit içeriği
 - Nitrozaminler, sebze ve meyveden fakir beslenme
 - Vitamin A ve C eksikliği
- ✓ Sigara
- ✓ Alkol (ağır içicilerde)
- ✓ Kronik gastrit (H. Pylori, otoimmün gastrit)
- ✓ Atrofik gastrit → İntestinal metaplazi
- ✓ Hipertrofik gastrit (Menetrier sendromu)
- ✓ Adenomatöz polip
- ✓ Postgastrektomi, remnant mide
- ✓ A kan grubu (genetik eğilim)
- ✓ E-cadherin (CDH1) mutasyonu

Sınıflama

- ✓ Mide kanserleri **erken** ve **ileri** olarak değerlendirilir:
 - Erken mide kanseri, lenf nodu tutulumu **olsun veya olmasın mukoza/submukozaya sınırlı** tümörlerdir.

Mucosa } Epithelium
Lamina Propria
Muscularis Mucosa

Submucosa

Muscularis Propria

Serosa

- ✓ Mide kanserleri **Lauren sınıflamasına** göre **intestinal** tip ve **diffüz** tip olarak incelenir:

İntestinal tip	Diffüz tip
Daha sık	Daha nadir
İleri yaş	Genç yaş
E > K	E = K
İyi diferansiye, gland formasyonu var	Kötü diferansiye, taşlı yüzük hücre, gland formasyonu yok
Ülsere kitle	Matara mide
H. pylori ile ilişkili	E-cadherin mutasyonu
İyi prognoz	Kötü prognoz

Klinik

- ✓ **Karın ağrısı** ve **kilo kaybı** sık semptomlardır.
- ✓ Kardiya tümörlerinde **disfaji**, antrum tümörlerinde **kusma** görülebilir.
- ✓ **Akantozis nigricans, seboreik keratoz** (Leser Trelat bulgusu) gibi paraneoplastik sendromlar gelişebilir.
- ✓ Özellikle **müsinöz** adenokanserlerde, **DİK** ve **migratuar tromboflebit** (Trousseau sendromu) görülebilir.

Metastazlar

- ✓ **Hematojen**
 - En sık **karaciğere** metastaz
- ✓ **Lenfatik**
 - Sol supraklaviküler lenf nodu (**Wirchow nodu**)
 - Sol aksiller lenf nodu (**Irish nodu**)
- ✓ **Periton tutulumu / İmplantasyon**
 - Over (**Krukenberg tümörü**)
 - Periumblikal bölge (**Sister Mary Joseph nodu**),
 - Rektum duvarı (**Blummer Shelf**)
 - Peritoneal karsinomatosis ve malign asit

Mide Lenfoması

Genel bilgiler

- ✓ **Ekstranodal** lenfomaların **en sık** köken aldığı yer midedir.
- ✓ Mide lenfomalarının önemli bir kısmını **MALToma** oluşturur.
 - Mide lenfomalarının bir diğer önemli kısmını da **diffüz büyük B hücreli lenfoma** oluşturur.
- ✓ MALToma **düşük dereceli, B hücreli bir non-Hodgkin** bir lenfomadır ve **H. Pylori** ile yakından ilişkilidir.
- ✓ Biyopside **CD20(+)** **lenfoepiteliyal hücre infiltrasyonu** tanısaldır.

Tedavi

- ✓ Erken vakalarda **H. Pylori eradikasyonu** ile tümör gerileyebilir.

Klinik Bilimler 173. soru
Dahiliye Speetüs Notu 1. Fasikül
Sayfa 172

Gastrointestinal Stromal Tümör (GIST)

Genel bilgiler

- ✓ GİS'te **en sık görülen mezenkimal tümördür**.
- ✓ En sık **mideye** yerleşirler.
- ✓ **C- kit gen mutasyonu (CD-117)** ile karakterizedir.
- ✓ Bu tümör **Cajal** hücrelerinden köken alır.
- ✓ Tanıda **EUS** oldukça değerlidir (submukozal lezyon).
- ✓ **Prognostik faktörler**
 - Mitoz sayısı
 - Tümör boyutu
 - Tümörün yerleşimi (midede iyi, İB kötü prognoz)

Tedavi

- ✓ Sınırlı vakalarda tedavi **cerrahidir**, metastatik vakalarda tirozin kinaz inhibitörü **imatinib** (veya sunitinib) kullanılabilir.

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

SpeeTUS Notu

SpeeTUS Notu

İLGİLİ NOTLAR

YUTAK (PHARYNX)

- Kafa tabanı - cart. cricoidea (C₆) alt kenarı arasında
- En dar yeri: **Faringoözofageal birleşme** (sindirim kanalının appendix vermiformis'ten sonra en dar yeri)

NASOPHARYNX

- **Choana** aracılığı ile burun boşluklarına açılır.
- Bulunan yapılar:
 - Ostium pharyngeum tubae auditivae
 - Torus tubarius
 - Tonsilla tubaria (Gerlach)
 - Tonsilla pharyngea (adenoid)
- **Isthmus pharyngeus**, orofarinks ile nazofarinks ayırır.



Recessus pharyngeus (Rosenmüller çukuru): Tonsilla tubaria'nın arkasında, nazofarinks yan duvarındadır. **Nazofarinks** kanserlerinde büyüyen lenf nodunun (Rouvier) buradadır.

FLASH BACK

Passavant kabartısı (crista palatopharyngea), m. palatopharyngeus ile m. constrictor pharyngis superior'un bir parçası oluşturur. Yutma sırasında yumuşak damakla birlikte orofarinks ile nazofarinksin irtibatını keser.

OROPHARYNX

- **Isthmus faucium** aracılığı ile ağız boşluğuna açılır.
- Bulunan yapılar:
 - Arcus palatoglossus (m. palatoglossus)
 - Arcus palatopharyngeus (m. palatopharyngeus)
 - Tonsilla lingualis
 - Tonsilla palatina
 - Vallecula epiglottica

LARYNGOPHARYNX

- **Aditus laryngis** aracılığı ile larinks boşluğuna açılır
- Bulunan yapılar: Recessus piriformis



Recessus piriformis: Mukozası altında n. laryngeus superior'un r. internus'u vardır. Gıdaların kaldığı yerdir. Gıda kalıntısı çıkarıldıktan sonra adı geçen sinirin hasarı nedeniyle bölgede anestezi gelişebilir.

Pharynx Kasları

Konstriktör kaslar; m. constrictor pharyngis superior, medius, inferior

Levator kaslar; m. stylopharyngeus, m. palatopharyngeus, m. salpingopharyngeus.

Pharynx Sinirleri

Motor innervasyon

- **M. stylopharyngeus** < **N. glossopharyngeus**
- Diğer farinks kasları < **N. vagus**

Duyusal innervasyon

- **Nasopharynx**; n. **maxillaris** (hapşırma refleksi)
- **Oropharynx**; n. **glossopharyngeus** (öğürme refleksi)
- **Laryngopharynx**; n. **vagus** (öksürme refleksi)

GASTROİNTESTİNAL KANAL ve PERİTON

Klinik Bilimler 174. soru
Anatomi Speetus Notu 1. Fasikül
Sayfa 067

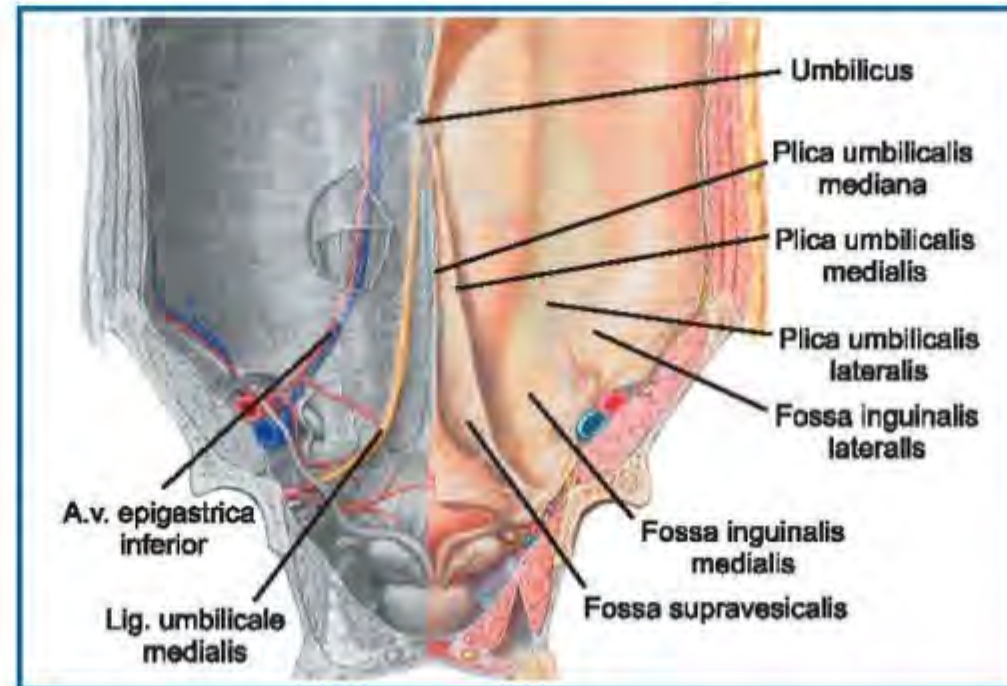
- **Özofagus, üç yerde darlık gösterir.**
 1. Başlangıcında (en dar, kesici dişlerden 15 cm mesafede)
 2. Arcus aortae'yi ve bronchus principalis sinister'i çaprazladığı yerde
 3. Hiatus oesophageus'ta (kesici dişlerden 40 cm mesafede)



- **Oesophagus hemileri...** Hiatus oesophageus'taki zayıflama ya da defekt, paraözofageal (rolling) hiyatal heminin major nedenidir. Bu hemide, mide fundus'unun bir bölümü toraksa geçer. Çok daha sık görülen sliding hiyatal hemide, özofagogastrik birleşme diafragma üzerine çıkar.
- **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).

KARIN ZARI (PERITONEUM)

- Birbiriyle devamlı iki yapraklı, aralarında cavitas peritonealis
- Excavatio **rectovesicalis** (♂)
- Excavatio **rectouterina** (Douglas, ♀); periton boşluğunun kadınlardaki en derin noktasıdır.
- Excavatio **vesicouterina** (♂)
- Mesane üst yüzünden karın ön duvarına atlayan periton burada bazı plikalar oluşturur.
 - **Plica umbilicalis mediana**; altında urachus'un kalıntısı olan lig. umbilicale medianum bulunur.
 - **Plica umbilicalis medialis**; altında, a. umbilicalis'lerin artığı olan lig. umbilicale medialis bulunur.
 - **Plica umbilicalis lateralis**; altında **a.v. epigastrica inferior** vardır.



KAS GRUBU	İNNERVASYON	İSTİSNA	SİNİRİ
Dil kasları	N. hypoglossus (XII)	M. palatoglossus	Plexus pharyngeus (X)
Yumuşak damak kasları	Plexus pharyngeus (X)	M. tensor veli palatini	N. mandibularis (V3)
Pharynx kasları	Plexus pharyngeus (X)	M. stylopharyngeus	N. glossopharyngeus (IX)
Larynx kasları	N. laryngeus recurrens (X)	M. cricothyroideus	N. laryngeus superior (X), r. externus

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

SpeeTUS Notu

SpeeTUS Notu

GİS kanamalarında ameliyat endikasyonları

- ✓ Agresif resüsitasyona rağmen hemodinamik instabilite
- ✓ Endoskopik yöntemlerle kanamanın durmaması
- ✓ Duran kanamanın tekrartaması (en az 2 kez denenen endoskopik tedavinin başarısız olması)
- ✓ Tekrarlayan kanama ile birlikte şok
- ✓ Günde 3 üniteden fazla transfüzyon gerektiren devam eden yavaş kanama

GİZLİ KANAMA

- Gizli kanama; nedenine rutin yollarla ulaşılamayan kanamaları tanımlamaktadır. **Demir eksikliği anemisi veya gaitada gizli kan testi pozitifliği** ile saptanır.
- Yetişkinlerde %75 oranında **ince bağırsak anjiyodisplazisi** saptanır.
- **Çocuklarda Meckel divertikülü** en sık etiyolojik etkindir.
- Tanı için **çift balon enteroskopi, enteroklizis, 99MTc-perteknetat sintigrafisi, anjiyografi** kullanılır.

FLASH BACK

Abdominal anevrizma ameliyatı sonrasında gastrointestinal kanamaya yol açan durum: **Aortoenterik fistül**.

GASTROİNTESTİNAL SİSTEM FİSTÜLLERİ ve CERRAHİSİ

GASTROİNTESTİNAL SİSTEM FİSTÜLLERİ

- İki epitelize yüzey arasındaki anormal ilişkidir.
- İnternal fistül (organa açılanlar, enterokolonik fistüller, kolovezikal fistüller) ya da eksternal fistül (enterokütan fistüller, mukokütan fistüller) şeklinde olabilir.

NEDENLERİ

- Enterokütan fistüller **en sık iyatrojeniktir**, çünkü %75-85'i cerrahi müdahale sırasında meydana gelir (örneğin, anastomoz kaçağı, bağırsak yaralanması).
- Fistül gelişme riski **en yüksek olan ameliyatlarda kolon ameliyatlardır**, sonra safra yolları ameliyatlardır.
- **Crohn hastalığı, radyasyon enteriti, divertikülit** gibi durumlar da fistüllere yol açmaktadır.

FLASH BACK

- ✓ Günde 200 mL'den daha az debiye sahip enterokütan fistüller **düşük debili fistüller** olarak bilinir; 200-500 mL arasındaki fistüller orta debili fistüldür.
- ✓ Günde 500 mL'den daha fazla debiye sahip fistüller **yüksek debili fistüllerdir**.

TANI

- Genellikle, dren ya da kesi yerinden gelen intestinal içeriğin görülmesi ile tanı konur.
- **Fistül tanısı en iyi kontrastlı görüntülemeler ile konur (fistülografi, BT).**
- GİS fistüllerinin en önemli komplikasyonları; sepsis, malnütrisyon ve koroziv intestinal içeriğin yaptığı deri lezyonlarıdır.

TEDAVİ

- **Sıvı elektrolit resüsitasyonu, nütrisyonel destek, uygun antibiyotik ve apse drenajı** ile sepsisin kontrolü, stoma aparatları veya fistül drenleri ile cildin korunması önemlidir.
- Somatostatin analogu olan **oktreotid** yüksek debili proksimal fistüllerde ve pankreas fistüllerinde standart olarak

Klinik Bilimler 175. soru
Genel Cerrahi Speetus Notu 1.
Fasikül Sayfa 072

Enterik fistül kapanmasını olumsuz yönde etkileyen faktörler

Hasta faktörleri	Fistül bölgesi
• Malnütrisyon • Steroid gibi ilaçlar • Transferrin <200 mg	• 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

İLGİLİ NOTLAR

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 176

176.Aşağıdakilerden hangisinin kısa bağırsak sendromunun komplikasyonlarından biri olması en az olasıdır?

- A) Dehidratasyon
- B) Diyare
- C) Nefrolitiazis
- D) Hiperglisemi
- E) Hiperkalsemi

Doğru Cevap:E

SpeeTUS Notu

SpeeTUS Notu

Kalsiyumun düşmesi ile uyarılan PTH'un etkileri:

(Ca ↑, PO₄ ↓)

- ✓ Kemikten Ca ve PO₄ rezorpsiyonu
- ✓ Proksimal tübülde 1 alfa hidroksilaz aktivasyonu (Aktif vit D → GİS'ten Ca ve PO₄ emilimini ↑)
- ✓ Proksimal tübülde PO₄ geri emiliminin azalması
- ✓ Distal tübülde Ca geri emiliminin artması

Hipokalsemi

Etiyoloji

PTH ilişkili nedenler

Klinik Bilimler 176. soru
Dahiliye Speetus Notu 1. Fasikül
Sayfa 122

Vit D ilişkili nedenler

- Vitamin D eksikliği (yetersiz alım, malabsorpsiyon)
- 25-hidroksilasyon boz. (karaciğer hastalıkları)
- 1-alfa hidroksilasyon boz. (böbrek hastalıkları)

Ciddi akut hiperfosfatemi

- Tümör lizis sendromu, rabdomyoliz

Diğer nedenler

- Kemiklerde aşırı kalsiyum tutulması (osteoblastik malignansi/ prostat kanseri metastazı, aç kemik sendromu)
- Kemik rezorpsiyonunda azalma (bifosfonat tedavisi)

Semptom ve bulgular

- ✓ **Nöromusküler sistemde uyarılabilirlik artışı** (tetani, spazm, konvülsiyon, Chvostek ve Trousseau bulguları)
- ✓ EKG'de **QT aralığında uzama**
- ✓ Gözde **katarakt**

Hipoparatiroidide ayırıcı tanı

	Ca	PO ₄	PTH
Primer hipoparatiroidi (PTH eksikliği)	↓	↑	↓
Psödohipoparatiroidi (PTH direnci)	↓	↑	↑

Psödohipoparatiroidide kemik bulguları (Albright'ın herediter osteodistrofisi - AHO)

- Kısa boy
- Yuvarlak yüz
- Metakarp ve metatars kısalığı



Psödo-psödohipoparatiroidi

- ✓ Ca, PO₄, PTH düzeyi normal (Laboratuvar normal)
- ✓ AHO var (Kemikler bozuk)

Hiperkalsemi

Etiyoloji

PTH ilişkili nedenler (en sık)

- Primer hiperparatiroidi
- Lityum kullanımı
- Familyal hipokalsiürik hiperkalsemi

Maligniteiler (2. en sık)

- Osteolitik metastazlar (Meme kanseri vb)
- Paraneoplastik hiperkalsemi
 - ✓ PTHrP üretimi (Akciğer skuamöz kanseri)
 - ✓ Kalsitriol üretimi (Lenfoma)

Vit D ilişkili nedenler

- D vitamini intoksikasyonu
- Granümatöz hastalıklar (Sarkoidoz vb)
 - ✓ Makrofajlar aktif vitamin D üretir

Bazı endokrinolojik nedenler (VAFAT)

- VIPoma
- Akromegali
- Feokromasitoma
- Addison hastalığı
- Tirotoksikoz/Hipertiroidi

Diğer nedenler

- Tiazid kullanımı
- A vitamini intoksikasyonu
- Süt-alkali sendromu
- Tersiyer hiperparatiroidi

FLASH
BACK

Lityumun endokrinolojik yan etkileri

- Nefrojenik DI
- HİPOTiroidi
- HİPERparatiroidi

Semptom ve bulgular

- ✓ **SSS:** Depresyon, uykuya meyil, konfüzyon, letarji, vb
- ✓ **KVS:** EKG'de kısa QT intervali, HT, bradikardi
- ✓ **Renal:** Nefrokalsinozis, nefrolitiazis; poliüri, polidipsi
- ✓ **GİS:** Peptik ülser, pankreatit, konstipasyon
- ✓ **Göz:** Band keratopati

FLASH
BACK

Konstipasyon ile ilişkili endokrin bozukluklar

- Hipotiroidi
- Hiperkalsemi

Tedavi

- ✓ İlk yaklaşım: **SF hidrasyon**
- ✓ İdrarla kalsiyum atılımını arttıran **furosemid** verilir (**Tiazid 0:** hipokalsiüri ve hiperkalsemi yapar)
- ✓ **Osteoklast inhibitörleri** verilebilir (kemikten, kana kalsiyum geçişini azaltırlar)
 - **Bifosfonat** (zoledronat, pamidronat)
 - **Denosumab** (anti RANKL antikor)
 - **Kalsitonin:** Etkisi hızlı başlar, hızlı (1-2 gün) biter. Bifosfonatların etkisi ortaya çıkana kadar köprü tedavisi olarak kullanılır.

İLGİLİ NOTLAR

Kısa bağırsak sendromunun malabsorbsiyon yaptığı bilgisi aşıkır. Dolayısı ile hipokalsemi bekliyoruz.

Referansımız direkt yanlış cevaba götürüyor bizi

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 177

177.Femoral kanaldan herniye olan herni kesesi ve içeriğinin aşağıdaki anatomik yapılardan hangisine direkt teması en az olasıdır?

- A) İnguinal ligament
- B) Lakunar ligament
- C) Femoral ven
- D) Pektineal ligament
- E) İlioinguinal sinir

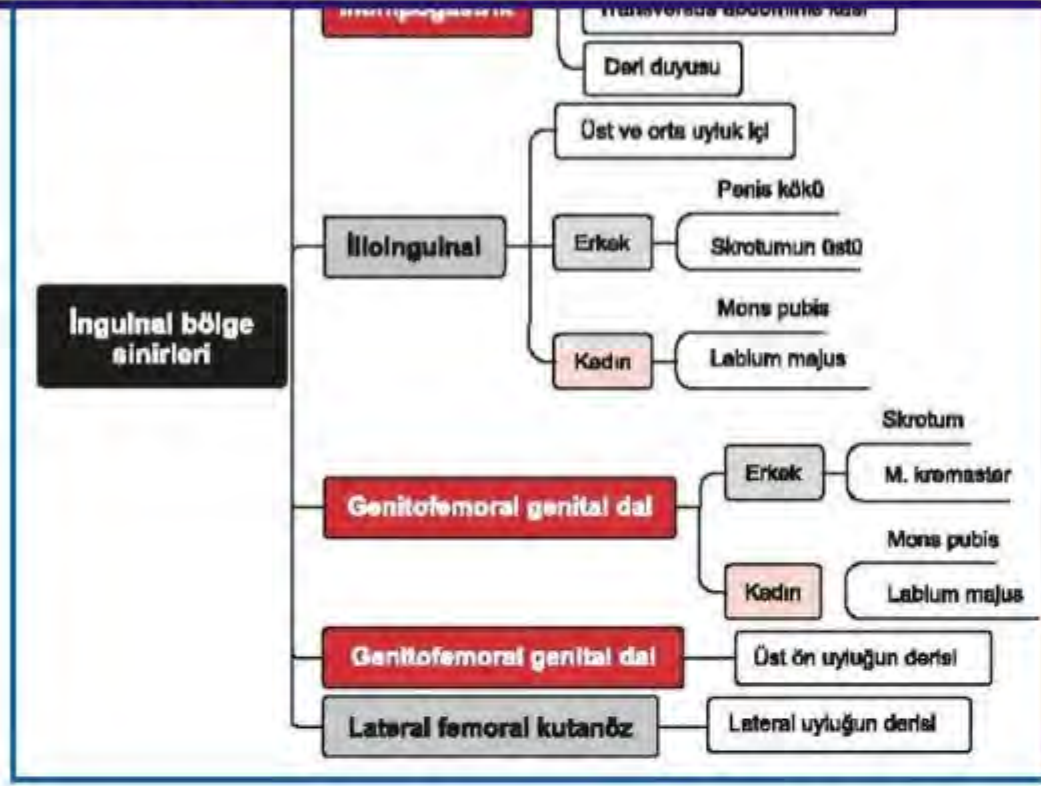
Doğru Cevap:E

SpeeTUS Notu

SpeeTUS Notu

- **Femoral kanal:** Sınırları önde iliopubik trakt, posteriorda Cooper ligamanı (pektineal ligaman), lateralde femoral ven

Klinik Bilimler 177. soru
Genel Cerrahi Speetus Notu 1.
Fasikül Sayfa 096



- İnguinal bölgeyle ilişkili sinirler → İlioinguinal, iliohipogastrik, genitofemoral ve lateral femoral kutanöz sinirlerdir.

FITIKLAR

- Fitik içeriği çevreleyen doku içine geri itilebiliyorsa redükte, itilemiyorsa **irredükte** veya **inkarsere** olarak tanımlanır.
- **Strangülasyon**, fitiklerin en sık ve ciddi komplikasyonu olup, fitik içeriğinin dolaşımının bozulması olarak tanımlanır. Boynu dar fitikler daha fazla strangüle olur.
- İnterpariyetal fitik, fitik kesesinin musküloponevrotik katmanlar arasına girmesiyle oluşur. **Spigel fitiği** interpariyetal fitiktir.
- Fitik kesesi içinde en çok omentum ve ince bağırsaklar bulunur.
- Kasık fitikleri en sık görülen gruptur. Tüm fitiklerin %75'i kasık bölgesinde görülür. Bunların 2/3'ü indirekt, kalanı direkt inguinal fitiktir.

FITİK ETİYOLOJİSİ

- Tüm indirekt inguinal fitikler **konjenitaldir** ve prosesus vajinalisin tam kapanmaması sonucunda gelişir.
- **Kas yetmezliği** (kepenk mekanizmasının bozulması) söz konusudur.
- Direkt inguinal fitiklerin gelişiminde ise **artmış intraabdominal basınç** ve **arka inguinal duvarın** (transvers fasya) zayıflığı rol oynar.

KASIK FITIKLARI

İNDİREKT İNGUİNAL HERNİ

- En sık rastlanan herni tipidir. Fitik kesesi inferior epigastrik damarların lateralindedir. Processus vaginalisin tam kapanmamasına bağlı gelişir.
- İndirekt inguinal herniler %75 sağıdadır. Çocuklarda bilateral olma riski yüksektir.

DİREKT İNGUİNAL HERNİ

- **Transvers fasya zayıflığı** nedeni ile Hesselbach üçgeni içinden çıkar.
- Fitik kesesi inferior epigastrik damarların medialindedir.
- Defekt genelde geniş tabanlıdır ve inkarserasyon ve strangülasyon riski daha azdır.
- Artan yaşla birlikte sıklığı artar, fiziksel aktivite ile de ilişkilidir. Genellikle bilateralidir.

PANTOLON HERNİ

- Aynı tarafta **direkt + indirekt herni** bulunmasıdır. Inferior epigastrik damarların medial ve lateralinden aynı anda herniasyon olur.

Inguinal fitiğin Nyhus sınıflaması

Tip	Tanım
1	• İndirekt inguinal herni • İnternal inguinal halka normal (örneğin, çocuk fitiği)
2	• İndirekt inguinal herni • İnternal inguinal halka dilate ama arka inguinal duvar bozulmamış; inferior derin epigastrik damarlar yerinde
3	A • Direkt inguinal herni B • İndirekt inguinal herni • İnternal inguinal halka dilate, medialde bozulmuş veya • Hesselbach üçgeninin transvers fasyası bozulmuş (örneğin, skrotal, sliding veya pantolon herni) C • Femoral herni
4	A • Direkt rekürren herni B • İndirekt rekürren herni C • Femoral rekürren herni D • Kombine rekürren herni

İLGİLİ NOTLAR

Femoral kanalın sınırları soruluyor.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 177

177.Femoral kanaldan herniye olan herni kesesi ve içeriğinin aşağıdaki anatomik yapılardan hangisine direkt teması en az olasıdır?

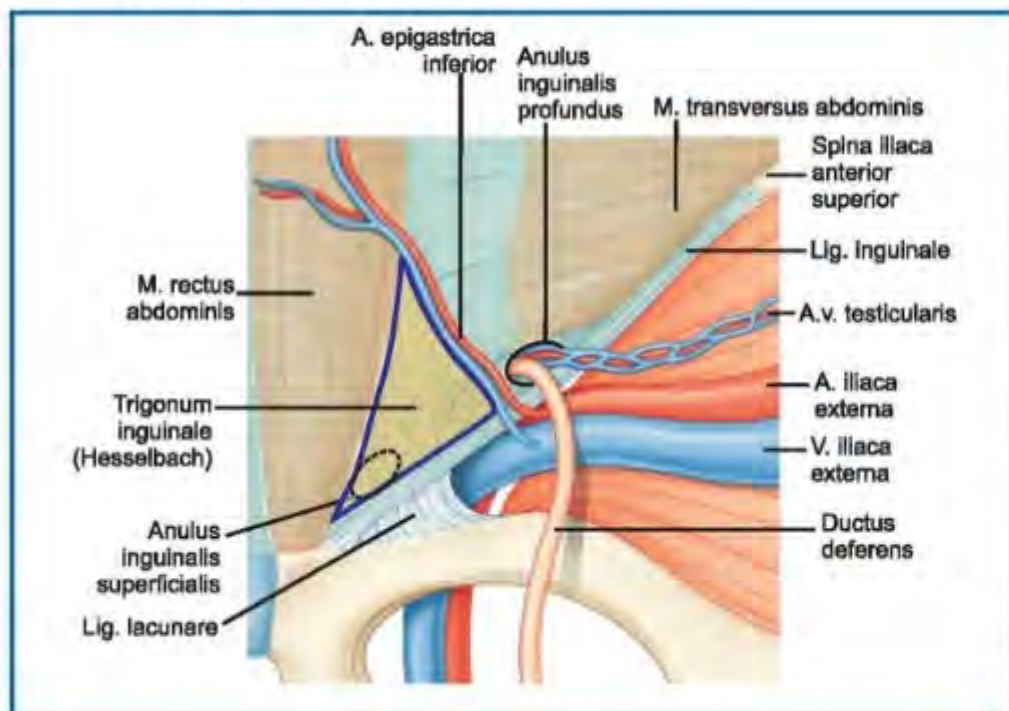
- A) İnguinal ligament
B) Lakunar ligament
C) Femoral ven
D) Pektineal ligament
E) İlioinguinal sinir

Doğru Cevap:E

HESELBACH ÜÇGENİ (TRIGONUM INGUINALE)

Sınırları:

- Aşağıda; lig. **inguinale**
- Lateralde; **a.v. epigastrica inferior**
- Medialde; **Linea semilunaris**



Direkt inguinal herni

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

Indirekt inguinal herni

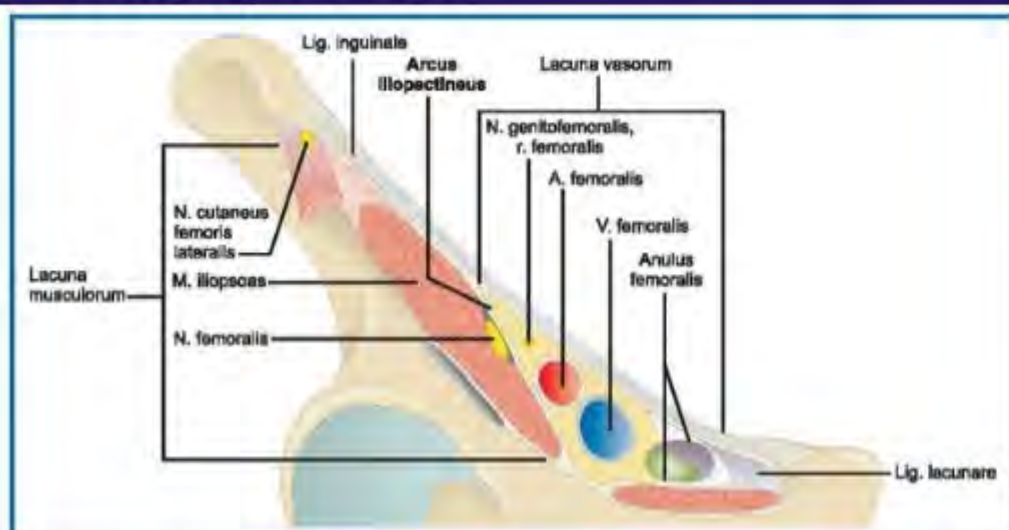
- **Fossa inguinalis lateralis**'ten (anulus inguinalis profundus'dan, a.v. epigastrica inf.'un lateralinden) girer, anulus inguinalis superficialis'den çıkıp, funiculus spermaticus içinde scrotum'a iner.
- **İndirekt inguinal herni**, patent processus vaginalis (PPV) varlığında oluşur. Kadınlarda patent processus vaginalis'e **Nuck kanalı** denir.

CANALIS FEMORALIS

Klinik Bilimler 177. soru
Anatomi Speetus Notu 1. Fasikül
Sayfa 038

Anulus femoralis'in sınırları:

- Önde; lig. **inguinale**
- Medialde; lig. **lacunare**
- Arkada; m. **pectineus** ve fasyası ile lig. **pectineum**
- Lateralde; **v. femoralis**



M. RECTUS ABDOMINIS

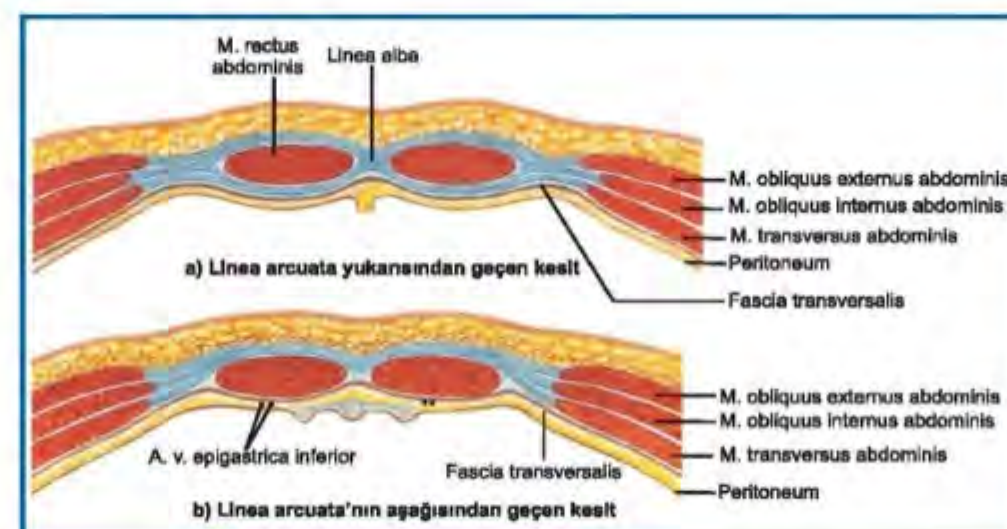
- Linea alba'nın her iki tarafında, rektus kılıfı içinde
- Symphysis pubica ile proc. xiphoideus arasında
- **Intersectio tendinea;** kasın üzerinde yer alan transvers fibröz bantlar
- **Linea semilunaris;** kasın lateral kenarı
- **Linea alba;** proc. xiphoideus ile symphysis pubica arasında uzanan tendinöz yapı.
- **M. pyramidalis;** rektus kılıfı içindedir. Linea alba'yı gerer. **N. subcostalis tarafından innerve edilir.**

Linea arcuata (Douglas'ın semisirküler çizgisi)

- Symphysis pubica ile umbilicus arası yaklaşık orta noktada, **rektus kılıfının arka yaprağını yapan oluşumların (fascia transversalis hariç), rektus kasının ön tarafına geçmesi ile oluşur.**
- **Rektus kılıfının arka yaprağı linea arcuata'nın aşağısında yoktur (burada kasın arka yüzünde sadece fascia transversalis ve peritoneum parietale bulunur).** A.v. epigastrica inferior'lar, linea arcuata'da kılıf içine girerler.

Vagina musculi recti abdominis (rektus kılıfı)

- Üst organizasyonun alt organizasyona dönüştüğü yerde **linea arcuata** denilen arkus oluşur. Kılıf içerisinde;
 - **M. rectus abdominis** ve **m. pyramidalis**
 - **A.v. epigastrica superior** ve **inferior**'lar
 - **T₇-T₁₂** interkostal sinirler, posterior interkostal damarlar ve lenf damarları vardır.



Orijinal Soru: Klinik Bilimler 179

- 179.I. Safra taşlarının tanısında, görüntülemeye 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

SpeeTUS Notu

SpeeTUS Notu

ULTRASONOGRAFI (USG)

- Günümüzde safra yolları hastalıklarında ilk görüntüleme USG'dir.
- Safra taşı (kolelitiazis) tanısında en güvenilir yöntemdir.
- Sarılık varlığında genelde ilk tercih edilen yöntemdir.

TİPİK VAKA

Akut kolesistitin tipik USG bulguları

- ✓ Ödem
- ✓ Safra kesesi boynunda impakte taş
- ✓ Duvar kalınlaşması
- ✓ Perikolesistik sıvı
- ✓ Hidrops
- ✓ Sonografik Murphy

Klinik Bilimler 179. soru
Genel Cerrahi Speetust Notu 1.
Fasikül Sayfa 078

- Akut kolesistit tanısında biliyer sintigrafi (HIDA veya PIPIDA) çok sık uygulanmasa da en güvenilir tanı yöntemidir.

BİLGİSAYARLI TOMOGRAFI (BT)

- Safra taşlarını göstermede USG'den daha az başarılıdır. Sarılıkların ayırıcı tanısında ve kitle lezyonlarında üstündür.

PERKÜTAN TRANSHEPATİK KOLANJİYOGRAFI (PTK)

- Lezyonun yerini tespit etme, lezyondan biyopsi yapma, taşları çıkarma ve internal veya eksternal biliyer drenaj yapma imkanı vardır.
- Biliyer obstrüksiyonlarda intrahepatik kanallar genişlemiş olduğundan, giriş kolay olur.
- Mekanik biliyer kanal obstrüksiyonu ile intrahepatik kolestaz ayrımını sağlar.

MANYETİK REZONANS

KOLANJİYOPANKREATOGRAFI (MRCP)

- Pankreas kanalı ve safra yollarının direkt görüntülenmesinde ve haritalandırmasında kullanılan tek noninvaziv yöntemdir.
- Kompleks biliyer hastalıkların tedavisinin veya pankreatik ve safra neoplazmlarının rezeksiyonunun planlanmasında çok yararlıdır.

ENDOSKOPİK RETROGRAD KOLANJİYOPANKREATOGRAFI (ERCP)

- Hem tanısai, hem tedavi edici amaçla kullanılabilecek, invazif bir işlemdir.
- Sarılığı olan hastalarda koledok patolojilerini göstermek için kullanılır.

- Koledokolitiazis için koledok taşı süpürülmesinde kullanılabilir.
- Safra yolları ve lümene ait patolojiler görüntülenir, stent yerleştirilebilir, sitoloji ve biyopsi alınabilir.
- ERCP'nin en sık komplikasyonu pankreatit olup, %3-5 oranında bildirilir. Kolanjit de gelişebilir. Diğer komplikasyonlar perforasyon ve kanamadır.

OPERATİF KOLANJİYOGRAFI

- Ameliyat sırasında sistik kanala girilerek yapılabileceği gibi, doğrudan koledok ya da kese içine girilerek de yapılabilir.
- Amacı gereksiz koledok eksplorasyonunu önlemektir.

FLASH BACK

Safra taşlarının ancak %10-15 kadarı direkt grafide görüntülenebilir.

Operatif kolanjiyografi endikasyonları

- ✓ Ameliyat gününde ameliyattan önce ağrı olması
- ✓ Anormal KCFT
- ✓ Biliyer anomali veya kanşık safra yolu anatomisi
- ✓ Kolesistektomi sonrası (bazı otörler rutin önerir)
- ✓ Roux-en Y gastrik baypas gibi ERCP yapılması imkansız olan değişmiş anatomiler
- ✓ Dilate biliyer sistem
- ✓ Preoperatif koledokolitiazis şüphesi

SAFRA KESESİ TAŞLARI

Safra taşı gelişmesi risk faktörleri

- ✓ Obezite, hızlı kilo kaybı
- ✓ Kadın cinsiyet, hamilelik
- ✓ Beslenme faktörleri
- ✓ HDL dışı hipertipidemi
- ✓ Crohn hastalığı
- ✓ Terminal ileum rezeksiyonu
- ✓ Mide ameliyatı (BTY)
- ✓ Herediter sferositoz, orak hücreli anemi, talasemi
- ✓ Aile öyküsü (birinci derece akrabalar)
- ✓ Yaş
- ✓ Etnik köken
- ✓ İlaçlar (somatostatin, postmenopozal östrojen)

SAFRA KESESİ TAŞLARINDA KLİNİK

- Hastaların çoğu asemptomatiktir. Hafif bir distansiyon, dispepsi, gaz, sağ üst kadranda huzursuzluk hissi olabilir.
- Ağrı en sık epigastrium ve sağ üst kadrana lokalize olup, sağ skapulaya vurur.
- Bulantı-kusma ve geçirme de görülebilir.
- Taşlar sistik kanalı tıkarsa şiddetli ağrılar görülür.
- Biliyer kolik → Kolelitiazisin en sık görülen semptomudur.

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, görüntüleme 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

Pankreas Kistik Lezyonları

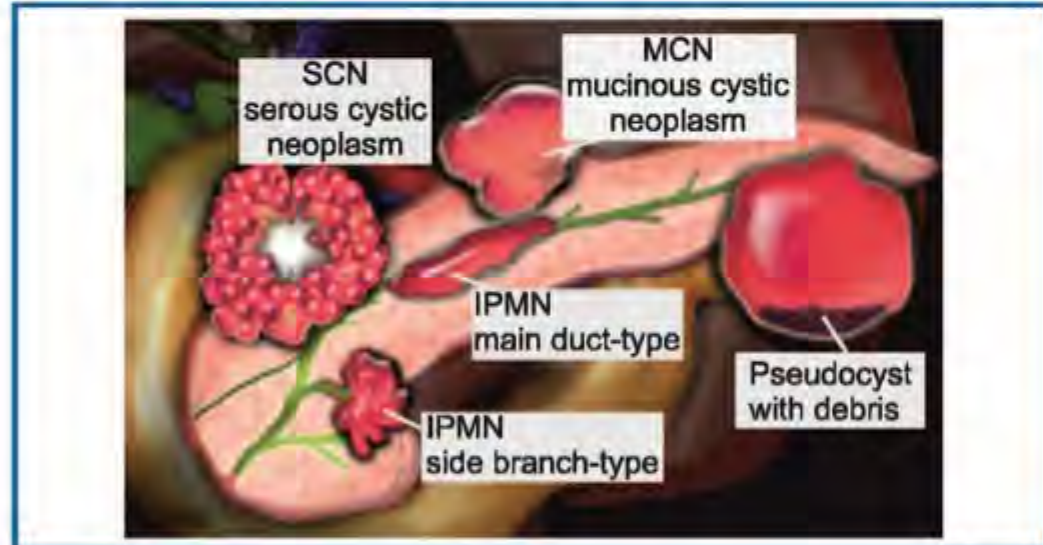
Genel bilgiler

- ✓ En sık (%30-40) neoplastik olmayan **psödokistler** görülür (akut veya kronik pankreatitlerin komplikasyonu).
- ✓ Neoplastik kistler, **seröz** ve **müsinöz** kistlerden oluşur.
- ✓ Pankreas kistlerinin tanısında en değerli yöntem **EUS**'tur. (aspirasyon ile kist sıvısı incelenir)

PANKREAS KİSTLERİ AYRICI ÖZELLİKLER		Amilaz	
Müsin ve CEA	Düşük	Düşük	Yüksek
	Yüksek	Seröz	Psödokist
		Müsinöz	İPMN

İPMN: intraduktal papiller müsinöz neoplazi

Tipleri



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)
Benign	Premalign	Premalign

Pankreas Nöroendokrin Tümörleri

Genel bilgiler

- ✓ En sık pankreatik NET: **Non-fonksiyonel**
- ✓ En sık fonksiyonel pankreatik NET: **İnsülinoma**
- ✓ En sık malign fonksiyonel pankreatik NET: **Gastrinoma**

İnsülinoma

- ✓ Endokrinoloji bölümünde yer almaktadır

Gastrinoma

- ✓ Gastroenteroloji bölümünde yer almaktadır.

Glukagonoma

- ✓ **Nekrotik migratuvar eritem** ve **DM** ile birlikte.

Somatostatinoma

- ✓ **DM, steatore, kolesistiazis** klasik triadı ile seyredir.

ViPoma

- ✓ **Sulu diyare, hipokalemi, aklorhidri** ile karakterizedir.

Pankreas Kanseri

Bazı önemli risk faktörleri

- ✓ İleri yaş, sigara içen, erkek hasta
- ✓ Kronik pankreatit
- ✓ Neoplastik pankreas kistleri (Özellikle müsinöz)
- ✓ Herediter sendromlar
 - Peutz – Jeghers sendromu (STK11/LKB1) (**riski en çok arttıran sendrom**)
 - Herediter pankreatitler (PRSS1)
 - Ailesel meme/over kanseri (BRCA2, PALB2)
 - Familial atipik multiple mol melanom (P16/CDKN2A)
 - Lynch sendromu (MLH1, MSH2)

Klinik ve laboratuvar

- ✓ En sık görülen tipi, **duktal adenokanser**dir.
- ✓ Tümör çoğunlukla **pankreas başına** lokalizedir.
- ✓ **Kilo kaybı ve karın ağrısı** en sık semptomlardır.
- ✓ Pankreas başı tümörlerinde **sarılık** sıktır.
- ✓ **Courvoisier işareti** (derin inspiryumda hidropik safra kesesinin ele gelmesi) bulunabilir.
- ✓ **Yeni başlayan diyabet** veya diyabetli bir hastada (artan) insülin gereksinimi olabilir
- ✓ **DİK, migratuvar tromboflebit (Trousseau sendromu)** görülebilir.
- ✓ Tümör markeri **Ca19.9**'dur

Tedavi / Yönetim

- ✓ Klinik olarak pankreas kanserinden şüphe edilen bir hastada **BT/MR gibi görüntüleme yöntemlerinde kitle cerrahi olarak rezektabl** ise, biyopsi alınmadan hasta **direkt laparotomiye (Whipple operasyonu)** verilir.
 - **Endoskopik USG**, lokal invazyon ve rezektabiliteyi göstermede de en yararlı yöntemdir.
- ✓ **Unrezektabel** vakalarda ise EUS ile biyopsi yapılır. Çünkü palyatif KT ve RT verilmesi için doku tanısı gereklidir.

SAFRA KESESİ VE SAFRA YOLLARI HASTALIKLARI

Kolelitiazis

Genel bilgiler

- ✓ Safra taşlarının % 80-90'ı **kolesterol** taşları, %10-20'si **pigment** taşlarıdır (kalsiyum bilirubinattır).
- ✓ **Kolesterol taşları risk faktörleri**
 - Biliyer kolesterol salgısında artış:
 - Östrojen, obezite, fibrat kullanımı vb
 - Safra tuzu eksikliği:

Klinik Bilimler 179. soru

Dahiliye Speetüs Notu 1. Fasikül
Sayfa 184

- ✓ Pigment taşları **siyah** veya **kahverengi** olabilir.
 - Siyah pigment taşları **indirekt bilirübinin** arttığı durumlarda (hemoliz, vb) görülür.
 - Kahverengi pigment taşları ise **kronik staz ve enfeksiyona** bağlı olarak gelişir.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 179

- 179.I. Safra taşlarının tanısında, görüntüleme 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

Klinik tablo

1)Aseptomatik kolesistiazis

- Hasta asemptomatiktir. Tesadüfen yapılan görüntüleme ile (USG vb) yakalanır.

2)Semptomatik kolesistiazis

- Taş; sistik kanalı **geçici olarak tıkar**, sonra kendiğinden keseye tekrar düşer.
- Biliyer kolik**: Özellikle yemek sonrası **sağ üst kadranda** başlayan; **interskapular alana ve sağ skapulaya** yayılan şiddetli ağrı ile karakterizedir.

3) Akut (taşlı) kolesistit

- Taş; sistik kanalı **kalıcı olarak tıkar** ve bunun üzerine enfeksiyon (en sık **E. Coli**) biner.
- Hastada biliyer kolik ağrısına **ateş ve lökositoz** eşlik eder.
- Murphy bulgusu** (Derin inspiryumda palpasyon ile ağrının artması ve inspiryumun kesilmesi) pozitiftir.
- Tanı için **ilk** yapılacak tetkik **USG**'dir (hidropik kese ve kese duvarında kalınlaşma görülür). **En değerli** tetkik ise **kolesintigrafidir** (HIDA).

4) Mirizzi sendromu



Klinik Bilimler 179. soru
Dahiliye Speetüs Notu 1. Fasikül
Sayfa 185

- Taş, **koledok kanalına** düşerek iki önemli komplikasyona yol açar;
 - Kolanjit**: Sağ üst kadranda ağrısı, sarılık ve ateş ile karakterizedir (Charcot triadı)
 - Biliyer pankreatit**: Hastada beli kuşak tarzında saran ve öne eğilmekle azalan karın ağrısı vardır. Laboratuvarında amilaz ve lipaz yüksektir.
- 6) Kolesistoenterik fistül / Safra taşı ileus**
 - Taş, kolesistoenterik fistül vasıtası ile duodenuma geçer ve ilerleyip ileumu tıkar.
 - Hastada **ileus** tablosu vardır.
 - Direkt grafide **safra kesesi içinde hava** görülür.
- 7) Safra kesesi kanseri**
 - Taş, kronik süreçte **kanser** gelişme riskini artırır.

Özel Kolesistitler

Amfizematöz kolesistit

- TIPIK VAKA**
- Kontrolsüz DM olan hasta
 - Akut kolesistit kliniği
 - Görüntüleme **safra kesesi duvarında hava (+)**
 - Etken: Clostridium welchii (veya perfringens)

FLASH
BACK

Safra kesesi ve Hava

Safra kesesi içinde hava → Kolesistoenterik fistül
Safra kesesi duvarı içinde hava → Amfizematöz kolesistit

Taşsız (akalkülöz) kolesistit

- TIPIK VAKA**
- Yoğun bakımda yatan hasta (şok, travma vb)
 - Akut kolesistit kliniği

Safra Kesesi Kanseri

Genel bilgiler

- Biliyer sistemin **en sık** görülen kanseridir
- İleri yaş** kadınlarda daha sık görülür
- Risk faktörleri
 - Taş** (hastaların çoğunda vardır)
 - Porselen kese**
 - Safra kesesi polip/adenom (özellikle > 10 mm)
- Tümörlerin büyük kısmı **adenokanser**dir

Koledokolitiazis ve Kolanjit

Genel bilgiler

- Safra yollarındaki taşlar, **genellikle** safra kesesinden gelir (**sekonder taşlar**).
- Daha az sıklıkla da bazı safra yolu hastalıklarında **kahverengi pigment** taşları oluşabilir (**primer taşlar**).
- Safra yollarındaki taşlar; kolanjit, akut pankreatit ve uzun dönemde sekonder biliyer siroza yol açabilir.
- Bu nedenle tüm koledok taşları, **asemptomatik bile olsa mutlaka çıkarılmalıdır**.

Kolanjit

- TIPIK VAKA**
- Safra taşı öyküsü (+)
 - Sağ üst kadranda ağrısı + Ateş + Sarılık (Charcot triadı)**
 - Koledokta taşla bağlı staz + E. Coli (en sık)
 - ALP, GGT, ALT, AST belirgin yüksek

Tanı / Tedavi

- İlk yapılacak tetkik **USG**'dir. Dilate safra yolları görülür.
- Klinik şüphenin yüksek olduğu durumlarda bir sonraki aşamada **direkt ERCP** yapılarak ile **sfinkterotomi** yapılarak taş çıkarılır.

Kolanjiyosellüler Kanser (CCC)

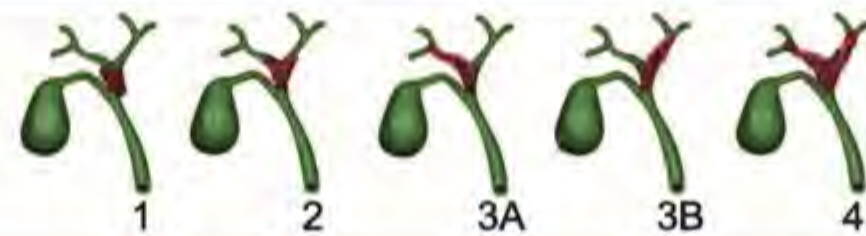
Risk faktörleri

- Primer sklerozan kolanjit
- Koledok kistleri, Caroli hastalığı
- Opisthorchis viverrini, Clonorchis sinensis enfestasyonları
- Hepatolitiazis

Koledok taşlarının CCC gelişiminde etkisi yoktur.

Tutulum yerine göre sınıflama

- Tip 1**: Hiler bölgenin altında koledoka yerleşen tümör.
- Tip 2 (en sık)**: Hiler bölgeye yerleşen tümör (Klatskin tümörü).
- Tip 3**: Hiler bölgenin üzerinde ana safra yollarını tutan tümörler
 - 3A** = SAĞ hepatik kanal
 - 3B** = Sol hepatik kanal
- Tip 4**: Her iki hepatik kanalı birlikte tutan tümör



Orijinal Soru: Klinik Bilimler 179

- 179.I. Safra taşlarının tanısında, görüntüleme 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

FDG-PET endikasyonları

- Tümör görüntüleme (evreleme, tedavi yanıtı)
- Biyopsi yerinin belirlenmesi
- Malign/benign ayırımı
- Miyokard canlılığının değerlendirilmesi
- Nöbet odağını belirleme

"Görüntüleme yöntemlerinin karşılaştırılması" başlıklı tabloya bakınız.

Kemik metastazlarının değerlendirilmesinde kullanılan sintigrafi incelemelerinde aksiyel iskelette osteoblastik metastaz yapan malignitelere bağlı olarak meydana gelen, aksiyel iskelette simetrik ve diffüz tutulum ile birlikte böbreklerin görüntülenememesi bulgusu superscan görünümü olarak tanımlanmaktadır.

Superscan görünümü prostat kanseri, meme kanseri ve renal hücreli kanserde görülebilir. Multipl miyelom litik metastazlara yol açtığından superscan görünümü beklenen bulgular arasında yer almaz.

Ayrıca metabolik kemik hastalıklarında (renal osteodistrofi, osteomalazi) superscan görünümü izlenebilmektedir.

Klinik Bilimler 179. soru

Küçük Stajlar Speetüs Notu 1. Fasikül
Sayfa 059

Ultrasonografi

- ✓ Hepatobiliyer sistem patolojilerinin tanısında ilk tetkik
- ✓ Safra taşları ve kolesistit tanısında, karaciğer ve pankreas lezyonlarının tespitinde yararlı.
- ✓ Sarılığı olan hastalarda ilk yapılacak uygun tanısal görüntüleme yöntemi abdominal ultrasonografidir.
- ✓ Solid-kistik ayırımı yapılamayan lezyonlarda başarılı

Manyetik Rezonans Kolanjiopankreatografi (MRCP)

- ✓ Ultrasonografi ile tanısında güçlük çekilen safra yolları patolojilerinin değerlendirilmesinde kullanılır.
- ✓ Dipnot: Karaciğer hemanjiomları, MR görüntülemesinde dinamik fazlarda periferik kontrastlanma gösteren, geç fazlarda kontrastlanması artan, düzgün sınırlı, T2A sekansta hiperintens görünümündedir.

Bilgisayarlı Tomografi

- ✓ Solid organ yaralanmalarını değerlendirmede en iyi tetkik
- ✓ Travma sonrası değerlendirilmede en duyarlı tetkik
- ✓ Sarılığı olmayan ama pankreas kanseri şüphesi olan hastalarda ultrasonografi uygun olmayıp, ilk tanı yöntemi BT olmalıdır.

GASTROİNTESTİNAL SİSTEM RADYOLOJİSİ

Direkt Batın Grafileri

- ✓ Perforasyon olan hastalarda sağ diyafragma altında hava görülebilir
- ✓ Batında serbest hava tanısında ilk tetkik direkt grafiler
- ✓ Batında serbest hava tanısında en duyarlı direkt grafi türü ayakta akciğer grafisidir. Ayakta akciğer grafisi, ayakta direkt batın grafisine göre daha duyarlı

Bilgisayarlı Tomografi

- ✓ Batında serbest hava ve sıvı için en duyarlı radyolojik görüntüleme yöntemi

Ultrasonografi

- ✓ Yumuşak dokuları görüntülemeye üstünlüğü ve kolaylığı nedeniyle ilk önce yapılacak tetkiktir.
- ✓ Gaz bağırsakların ultrasonografik incelemesinde en önemli engeldir.

Baryumlu İncelemeler

- Sadece baryum verilerek yapılan çalışmalarda daha çok pasaj açıklığı değerlendirilirken, çift kontrast çalışmalarda mukozanın incelenmesi amaçlanır.
- Özofagus, mide, bağırsak ansları baryumlu grafilerle değerlendirilebilir.

FLASH
BACK

- ✓ Ters U ya da kahve çekirdeği görünümü... sigmoid volvulus
- ✓ Ülseratif kolitte baryumlu grafide testere dişi görünümü

GENİTOÜRİNER SİSTEM RADYOLOJİSİ

Bilgisayarlı Tomografi

- ✓ Taş için altın standart görüntüleme kontrastsız BT'dir.

Üreterografi

- ✓ Retrograd üreterografi: Travmada mesane ve üretra yaralanmasında ile enfeksiyona sekonder değişikliklerin değerlendirilmesinde kullanılır.

Görüntüleme yöntemlerinin karşılaştırılması

	Röntgen	BT	MR	US	Sintigrafi
Enerji türü	X-ışını	X-ışını	Radyofrekans	Ses dalgası	Gama-ışını
Enerji etkileşimi	Transmisyon	Transmisyon	Emisyon	Yankı (Eko)	Emisyon
Görüntü türü	Projeksiyon	Kesit	Kesit	Kesit	Projeksiyon SPECT (kesit)
Görüntü teknolojisi	Analog/ dijital	Dijital	Dijital	Analog/ dijital	Analog/ Dijital
Görüntü gösterim biçimi	Sabit/dinamik	Sabit	Sabit	Canlı	Dinamik

İlk öncülün yanlış olduğunu net olarak notumuzda yazdık. O zaman içinde 1 olan şıkları atınca ne kalıyor yalnız II - ya da II ve III 3. öncüle bakalım. Mcburney noktası neredeymiş. Umblicusun altında :) safra kesesi nerede sağ üst kadranda. O zaman size sadece işaretlemek kalıyor

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 179

- 179.I. Safra taşlarının tanısında, görüntülemeye 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

ÜROLOJİ

TAŞ HASTALIĞI

BÖBREK VE ÜRETER TAŞLARI

- E/K: 2-3/1 (enfeksiyon taşları hariç)
- Vücut kitle indeksi ile direkt ilişkili
- Taşlar değişik miktarlarda kristaloid ve organik matriksten oluşan polikristalize topaklar
- Kristal Bileşeni:** Taşın esas bileşenleri
- Matriks Bileşeni:** Radyopak olmayan bileşenler
- İnhibitörler** (idrarda varlığı taşı azaltan maddeler); Nefrokalsin, üropontin, Tamm-Horsfall proteinleri

Kalsiyum İçeren Taşlar

- Kalsiyum oksalat %60
- Hidroksiapatit %20
- Bruşit %2

Kalsiyum İçermeyen Taşlar

- Ürik asit %7
- Strüvit %7
- Sistin %1-3
- Triamteren <%1
- Silika <%1

Taş Çeşitleri ve Özellikleri

Kalsiyum Taş Oluşumu Kolaylaştıran Faktörler

- Hiperkalsiüri
- Hiperoksalüri
- Hiperürikozüri
- Hipositratüri
- Düşük idrar pH
- Renal Tübül Asidoz (tip 1 en sık taş yapan)

Oksalat taşı: En sık emilim tipi oksalüriye bağlıdır. Kronik diyare ile seyreden durumlarda olur. Tedavide ağızdan kalsiyum verilmesi ve oksalatın kısıtlanması vardır.

Kalsiyum dışı taşlar

Strüvit	- Magnezyum, amonyum ve fosfattan ibaret - Geyik boynuzu taşları - Proteus, Pseudomonas, Klebsiella, Mycoplasma benzeri üreyi parçalayan bakterilerle oluşur (üreaz pozitif) - İdrar pH'nı alkali
Ürik asit	- Gut, miyeloproliferatif hastalıklarda yüksek insidans - İdrar pH'sı sürekli 5.5 altında - Saf ürik asit taşı non-opak - Tedavide idrar alkali yapılmalıdır.
Sistin	- Grafiğe saat camı gibi görünüm (Heksagonal) - En sert taşlardır ESWL dirençli
Ksantin	- Doğumsal ksantin oksidaz eksikliğine sekonder Radyo-opak değildir
Medikasyona bağlı taşlar	İndinavir, triamteren, guaifenesin, efedrin - İndinavir taşı: Radyopak değildir (bilgisayarlı tomografide radyosaydam görüntü verebilir).

- VAKA**
- ✓ Renal kolik ağrısı (Yan ağrısı)
 - ✓ Hematüri
 - ✓ Yansıyan ağrı (ilioinguinal sinir trasesi boyunca ve

Klinik Bilimler 179. soru
Küçük Stajlar Speetus Notu 1. Fasikül
Sayfa 082

Dipnot: Mc Burney noktası umblikus ile spina iliaca anterior superioru birleştiren çizginin alt 1/3 üst 2/3 kesişim noktasıdır. İnguinal ligamanın üzerinde kalan karn ön duvar duyusu iliohipogastrik sinir tarafından innerve edilmektedir. Orta üreter kesiminin yansıyan ağrısı iliohipogastrik sinir dermatomuna yayılım göstermektedir. Bu nedenle orta üreter düzeyinde taş bağlı ağrı inguinal ligaman üzerinde Mc Burney noktasında hissedilir.

Tanı:

- ✓ Taşa bağlı olduğu düşünülen üriner sistem tıkanıklığında etkin tanı için istenmesi gereken tetkik **kontrastsız bilgisayarlı tomografidir.**

Ultrasonografi

- ✓ Taşa bağlı hidronefrozun değerlendirilmesinde ilk yapılması gereken görüntüleme yöntemidir.
- ✓ Ürolitiazis ve böbrek tümörü ayırıcı tanısında USG kullanılabilir.

Tedavi:

- ✓ **Medikal**
 - Sıvı tüketimi (en az iki litre)
 - Meyve suları (limon, portakal)
 - Hayvan proteinlerini azaltmak,
 - Tuzu azaltmak

İlk öncülün yanlış olduğunu net olarak notumuzda yazdık. O zaman içinde 1 olan şıkları atınca ne kalıyor yalnız II - ya da II ve III 3. öncüle bakalım. Mcburney noktası neredeymiş. Umblicusun altında :) safra kesesi nerede sağ üst kadranda. O zaman size sadece işaretlemek kalıyor

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 180

180.Aşağıdakilerden hangisinin akut pankreatit etiyolojisinde yer alması en az olasıdır?

- A) Alkol
- B) ERCP (Endoskopik retrograd kolanjiyopankreatografi)
- C) Hipertrigliseridemi
- D) Östrojen replasman tedavisi
- E) Hipokalsemi

Doğru Cevap:E

SpeeTUS Notu

SpeeTUS Notu

İLGİLİ NOTLAR

Hipokalsemi değil, hiperkalsemi akut pankreatit yapar.

Hiperkalsemi nedenleri

Alımın artması

Oral veya intravenöz potasyum alımı
Kan transfüzyonları
Endojen kaynaklı potasyum yükü
• Hücre yıkımı
• Hemoliz
• Rabdomiyoliz
• Gastrointestinal kanama
• Crush sendromu

Artmış salgı

Asidoz (sık)
Hücre dışı ozmolalitede hızlı artış
Hiperglisemi
Mannitol verilmesi
Atımın azalması
• Akut ve kronik böbrek yetmezlikleri (en sık)
• Potasyum tutan diüretikler
• Addison hastalığı

Belirtiler

- Gastrointestinal, nöromusküler ve kardiyovasküler semptomlar görülebilir.
- **GİS** → Bulantı, kusma, kolik, diyare
- **Nöromusküler** → Güçsüzlük, paralizi, solunum arresti

Vaka sorusunda hiperkalsemi düşündürülen EKG bulguları

- ✓ T sivrileşmesi (en erken bulgu)
- ✓ QRS genişlemesi
- ✓ PR uzaması
- ✓ P dalgasının kaybolması
- ✓ Kalp blokları ve diyastolik arrest (şiddetli vakada)

Tedavi

- **EKG'de yaklaşan arrest bulguları** (sıllık P, geniş QRS) varsa kalsiyum klorür/glukonat ya da sodyum bikarbonat IV başlanır.
- **EKG'de hafif bulgular** (sivri T) varsa glukoz ve insülin infüzyonu başlanır.
- **EKG bulgusu yoksa** (sadece biyokimyasal hiperkalsemi) diüretik (furosemid), K bağlayıcı kayekselat başlanır.

KALSİYUM DENGESİ

- 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.
- Alkalozda kalsiyumun albumine affinitesi artar. İyonize kalsiyum düşer. Alkaloz kliniği hipokalsemi bulgularından oluşur. Asidozda tam tersi...
- Toplam kalsiyum düzeyleri ölçülürken **albümin düzeyi de** dikkate alınmalıdır. **Albümindeki her 1 gr/dL düşme kalsiyumun 0.8 mg azalmasına neden olur.**
- Normal serum düzeyi **8.5-10.5 mg/dL** 'dir.

HİPOKALSEMİ

- **En sık** nedeni hipoparatiroididir.

Etiyoloji

Hipokalsemi nedenleri

- ✓ Hipoparatiroidi
- ✓ Akut pankreatit
- ✓ Masif yumuşak doku enfeksiyonları
- ✓ Böbrek yetmezliği
- ✓ Pankreas/bağırsak fistülleri
- ✓ Magnezyum anormallikleri
- ✓ Toksik şok sendromu
- ✓ Tümör lizis sendromu
- ✓ Osteolitik kanserler
- ✓ Hiperfosfatemi
- ✓ Şelasyon (Sitrak, EDTA)
- ✓ Hipoproteinemi (total kalsiyum düşer, iyonize kalsiyum normaldir)

FLASH BACK

- ✓ Hiperkalsemi pankreatite neden olur; pankreatit olduktan sonra hipokalsemi gelişir.
- ✓ Tedaviye dirençli hipokalsemi varlığında akla hipomagnezemi gelmeli

Klinik Bilimler 180. soru
Genel Cerrahi Speetüs Notu 1.
Fasikül Sayfa 005

nöromusküler ve kardiyak semptomlar **görülmez**.

- **Yüz ve ekstremitelerde paresteziler, kas krampları, karpopedal spazm, stridor, tetani, nöbet** beklenir.
- **Chvostek** bulgusu (fasiyal sinir üzerine vurma ile spazm gelişmesi) ve **Trousseau** bulgusu (üst ekstremitede tansiyon aleti ile basınç uygulandığında spazm gelişmesi) görülebilir.

Vaka sorusunda hipokalsemi düşündürülen bulgular

- ✓ Tiroidektomi öyküsü
- ✓ Fizik muayenede Chostek ve Trousseau bulgusu
- ✓ QT uzaması
- ✓ T dalgası inversiyonu
- ✓ Kalp bloğu ve ventriküler fibrilasyon

Tedavi

- Akut/semptomatik ise IV kalsiyum glukonat/kalsiyum klorid...
- Semptomlar hafif ise oral kalsiyum laktat...
- Altta yatan hipomagnezemi (varsa) düzeltilir.

HİPERKALSEMİ

Etiyoloji

Hiperkalsemi nedenleri

- ✓ Hiperparatiroidizm (en sık neden)
- ✓ Malign hastalıklar (hastanede yatan hastalardaki en sık neden en sık osteolitik metastazları ile meme ca)
- ✓ Granülomatöz hastalıklar (tbc, sarkoidoz)
- ✓ İlaçlar (teofilin, lityum, tiazid)
- ✓ Süt alkali sendromu

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 180

180.Aşağıdakilerden hangisinin akut pankreatit etiyolojisinde yer alması en az olasıdır?

- A) Alkol
- B) ERCP (Endoskopik retrograd kolanjiyopankreatografi)
- C) Hipertrigliseridemi
- D) Östrojen replasman tedavisi
- E) Hipokalsemi

Doğru Cevap:E

• Pankreatitte hiperkalsemi sebep, hipokalsemi sonuçtur.

Klinik Bilimler 180. soru
Patoloji Speetüs Notu 1. Fasikül
Sayfa 065

- ✓ **Kronik pankreatit** uzun süreli inflamasyon sonucunda ekzokrin pankreasın **irreversibl** hasarı, **atrofi, fibrozis**, duktus ve lobüllerde mononükleer infiltrasyonu ile karakterizedir.
- ✓ **Kronik pankreatitin en sık sebebi uzun süre alkol** kullanımıdır. Bunun dışında herediter, otoimmün, taş veya tümör nedeniyle de gelişebilir.
- ✓ **Otoimmün pankreatit** kronik pankreatitin bir alt tipidir. **Otoimmün pankreatit tip 1, IgG4 ilişkili bir hastalıktır ve çok yoğun fibrozis** (storiform fibrozis) içerir. **Otoimmün pankreatit tip 2 ise ülseratif kolite** eşlik eder. Kitle görüntüsü oluşturabileceği için **kanser ile karışır**.
- ✓ Otoimmün pankreatit tip 3, **immün kontrol noktası inhibitörü** kullanımına bağlı oluşan, iyi prognozlu bir subtiptir. Tedavi kesilirse gerileyebilir.

Pankreasın Kistleri ve Tümörleri

Kist	Klinik Özelliği
Non-Neoplastik Kistler	
Konjenital kistler	• Sporadik olabilir. • Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığında ve Von-Hippel Lindau sendromunda gelişebilir.
Psödokist	• En sık görülen pankreas kistidir. • Pankreatit atağı sonrasında veya travma sonrası gelişebilir. • Döşeyici epitel içermez.
Neoplastik Kistler	
Seröz kistadenom	• Orta yaş kadında görülür. • Kuyruk yerleşimlidir. • Santral skarı vardır. • Premalign değildir. • VHL ilişkili olabilir.
Müsinöz kistadenom	• Orta yaş kadında görülür. • Kuyruk yerleşimlidir. • Over stromasına benzer stroma içerir. • Östrojen ve progesteron reseptörü (+) • Premaligndır.
İntraduktal papiller müsinöz neoplazi (IPMN)	• Orta yaş erkeklerde görülür. • Pankreasın başına yerleşir. Duktuslar ile ilişkilidir. • GNAS gen mutasyonu görülür. • Kanserleşme riski taşır.
Solid psödopapiller neoplazi	• Çocuk veya genç kadınlarda görülür. • WNT/beta katenin mutasyonu taşır. • Kanserleşme riski yüksektir.

PANKREAS KARSİNOMU

- ✓ En sık **pankreatik intraepitelyal neoplaziden (PanIN)** gelişir.
- ✓ **Adenokarsinom** morfolojisindedir. **En sık duktal alt tipi** görülür. Kanda CEA ve CA19-9 artar.
- ✓ **En sık** yerleşim yeri **pankreas başıdır**. Aynı zamanda sarılığa neden olacağı için en iyi prognozlu yerleşim yeridir.
- ✓ **En sık** mutasyona uğrayan **protoonkogen KRAS**; **en sık** mutasyona uğrayan **tümör supresor gen ise P53 ve CDKN2A**'dır.
- ✓ En sık çevresel risk faktörü **sigara içimidir**.

- ✓ **Pankreas kanseri riskinin en çok arttığı sendrom Peutz-Jeghers sendromudur (130 kat)**. Riskin arttığı diğer genetik durumlar; BRCA-1 ve BRCA-2 mutasyonları, ailevi atipik multipl ben-melanom sendromu (CDKN1A), herediter nonpoliposis kolorektal koli sendromu
- ✓ Gezici tromboflebit (**Trosseau sendromu**) yapar.
- ✓ Pankreas asinik hücreli karsinom, metastatik yağ nekrozuna yol açabilir (tripsin ve lipaz sentezi).

ENDOKRİN PANKREAS HASTALIKLARI

DIYABETES MELLİTUS

Tip 1 DM	Tip 2 DM (En sık)
Çocuklarda ve ergenlerde görülür.	Erişkinlerde görülür.
İnsülin bağımlıdır.	İnsülin bağımlı değildir.
Otoimmün kökenlidir.	İnsülin direnci ile ilişkilidir.
Gelişiminde viral etyoloji rol alabilir (Coxsaki virus, CMV, konjenital rubella)	Metabolik sendroma bağlı gelişebilir.
Histolojide insülitis vardır.	Kronik inflamasyona bağlı amiloid birikimi olabilir.

Glukokinaz enzim inaktivasyonu:

- MODY tip 2 (Maturity Onset Diabetes of Young- OD geçişli)
- Gestasyonel diabetes mellitusa neden olur.

Diyabet ve Geç Komplikasyonlarının Morfolojileri

- ✓ **Vasküler sistem bulguları:** Ateroskleroz, hiyalen arterioskleroz ve mikroanjyopati görülür. Diyabete bağlı ölümlerin en sık nedeni **miyokard infarktüsüdür**.
- ✓ **Nefropati:** Diffüz glomerüloskleroz, nodüler glomerüloskleroz (Kimmelstiel-Wilson) izlenebilir.
- ✓ **Oküler bulgular:** Retinopati ve katarakt gelişebilir.
- ✓ **Nöropati:** Motor ve duyuşal periferik nöropati izlenebilir.
- ✓ **Enfeksiyonlara** yatkınlık artar.
- ✓ **Embriyopati:** Nesidioblastozis ve makrozomi görülebilir.

PANKREASIN ADACIK HÜCRE TÜMÖRLERİ

İnsülinoma (Beta Hücreli)

- **En sık görülen** adacık hücreli tümördür.
- **Hipoglisemiye** neden olur.
- Genellikle **benign**dir (soliter adenom).
- **Amiloid** birikimi olabilir.

Gastrinoma

- **En sık görülen malign** adacık hücreli tümördür.
- **Anti-asit tedaviye yanıtızsız multipl (mide-duodenum-jejunum) peptik ülser** ve diyareye neden olur.
- **Zollinger-Ellison sendromuna** neden olabilir.
- MEN I sendromuna eşlik eder. En sık duodenumda görülür.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 180

180.Aşağıdakilerden hangisinin akut pankreatit etiyolojisinde yer alması en az olasıdır?

- A) Alkol
- B) ERCP (Endoskopik retrograd kolanjiyopankreatografi)
- C) Hipertrigliseridemi
- D) Östrojen replasman tedavisi
- E) Hipokalsemi

Doğru Cevap:E

- ✓ Kolonoskopide lezyon bulunmadı ise push enteroskopi, push enteroskopi lezyon bulunmadı ise kolonoskopi denenir.
- ✓ Yine lezyon bulunamazsa **kapsül endoskopi** yapılır.
- ✓ Tüm araştırmalara rağmen odak tespit edilemeyen ve kanamanın devam ettiği hastalarda **intraoperatif endoskopi** uygulanır.

PANKREAS HASTALIKLARI

Akut Pankreatit

Genel bilgiler

- ✓ Normalde pankreas enzimleri **inaktif salınır**. Duodenuma gelince aktifleşir.
- ✓ Pankreatik enzimler, bir nedenle **pankreas içinde aktifleşirse akut pankreatit** oluşur.
- ✓ Sonuçta pankreasta **otosindirim** başlar ve devamında **inflamatuvar lokal veya sistemik hasarlar (SIRS, ARDS vb)** gelişir.
- ✓ Klinik seyrinde en önemli parametre **organ yetmezliği**dir.

Klinik Bilimler 180. soru
Dahiliye Speetüs Notu 1. Fasikül
Sayfa 182

Etiyoloji

- ✓ **Safra taşı (en sık)**
- ✓ **Alkol (ikinci en sık)**
- ✓ ERCP
- ✓ Hipertrigliseridemi (özellikle > 500 mg/dL)
- ✓ Hiperkalsemi (pankreatik enzimleri aktive eder)
- ✓ Bazı önemli ilaçlar
 - Azatioprin, sülfonamid, anti HIV ilaçlar vb
 - GLP1 analogları, DPP4 inhibitörleri
- ✓ Herediter pankreatit
 - **SPINK1 eksikliği**: Tripsinojen inhibitörü eksiktir
 - **Kasyonik tripsinojen gen (PRSS1) mutasyonu**: Tripsinojen erken aktive olur.

Ciddiyete göre sınıflama

Ciddiyet	Organ yetmezliği	Lokal / Sistemik komplikasyon
Hafif	Yok	Yok
Orta	Geçici (< 48 sa)	±
Şiddetli	> 48 saat	+

Morfolojik sınıflama

Akut pankreatitte morfolojik sınıflama ve özellikleri

Morfoloji/ Özellikler	İnterstisiyel (ödematöz)	Nekrotizan
Klinik	Hafif, hafif-orta	Orta-şiddetli, şiddetli
Komplikasyon	Nadir	Sık
Erken dönem (- 4 hf)	Peripankreatik sıvı	Akut nekrotik koleksiyon
Geç dönem (+ 4 hf)	Psödokist	Duvarlı nekroz
Prognoz	İyi	Kötü

Klinik tablo

- ✓ **Karın ağrısı** en belirgin semptomdur. **Kuşak tarzındadır, öne doğru eğilince azalır.**
- ✓ Pankreatitin şiddetine bağlı olarak fizik muayenede karında yaygın hassasiyet, defans, distansiyon olabilir.
- ✓ SIRS'a bağlı; ateş, taşikardi ve hipotansiyon gelişebilir.
- ✓ 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 ekimozlar görülebilir.

FLASH BACK

Öne eğilmekle azalan iki ağrı

- Pankreatit
- Perikardit

Akut pankreatit seyrinde bazı önemli komplikasyonlar

Lokal	Sistemik
• Psödokist • Nekroz • Obstrüktif sarılık • Fistül • Pankreatik asit • Bağırsaklarda obstrüksiyon	• Pulmoner (ARDS vb) • KVS (Hipotansiyon, vb) • Hematolojik (DİK vb) • GİS (kanama vb) • Renal (oligüri, ATN vb) • Metabolik (glükoz ↑, Ca ↓ vb) • Diğer: Sepsis vb

Laboratuvar

- ✓ Lökositoz
- ✓ 3. boşluklara sıvı kaybına bağlı **hemokonsantrasyon**:
 - Hematokrit artışı
 - BUN yüksekliği
- ✓ Hipokalsemi (yağ nekrozuna bağlı)
- ✓ Hiperglisemi
- ✓ Hipoksi (ARDS)
- ✓ Sedimentasyon, CRP yüksek
- ✓ Kolanjit/Koletaz varsa KCFT yüksekliği
- ✓ Amilaz ve lipaz yüksek (tanıda en değerli)

Amilaz

- İlk birkaç saatte yükselir, bir hafta içinde düşer.
 - Daha uzun süre yüksek kalması, psödokist gelişimini düşündürür
- Böbrek fonksiyonları normal iken serum amilazda > 3 kat artış tanı için önemlidir.
- Şu durumlarda amilaz düzeyi **normal** olabilir:
 - **Hipertrigliseridemi**
 - **Kronik pankreatit** üzerine akut pankreatit atağı
 - Akut pankreatitin **geç döneminde** başvuru

Akut pankreatit dışı serum amilaz artışı yapabilen bazı durumlar

- Tükürük bezi inflamasyonları
- GİS perforasyon, obstrüksiyon; Kolesistit
- Diyabetik ketoasidoz
- Böbrek yetmezliği
- Bazı tümörler

Hipokalsemi değil, hiperkalsemi akut pankreatit yapar.

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 en olası 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

SpeeTUS Notu

SpeeTUS Notu

- ✓ Üç damar (veya proksimal LAD içeren iki damar) hastalığı varlığı + DM olması
- ✓ Damar hastalığının anatomik olarak perkütan koroner anjiyoplastiye (PCI) uygun olmaması

Akut MI'de mortaliteyi azaltan tedaviler

- Aspirin
- P2Y₁₂ inhibitörleri
- ACE inhibitörleri, ARB
- Beta blokörler
- Statin
- Aldosteron antagonistleri
- Trombolitik tedavi
- Perkütan koroner girişim

Sağ MI ve tedavisi

- ✓ Genellikle **inferior MI** ile birlikte görülür.
- ✓ Hipotansiyon, **bradikardi** ve sağ KY bulguları vardır.
- ✓ Akciğer muayenesi **normaldir**.
- ✓ EKG'de **V3R ve V4R'de ST yükselmesi** tanı koydurur.
- ✓ Tedavide, **izotonik sıvı** ile kan basıncı yükseltilir.
- ✓ Nitrat ve morfin **kontrendikedir**.

Komplikasyonlar

Erken komplikasyonlar → Aritmiler

- ✓ En sık görülen: **Ventriküler ekstrasistol**
- ✓ En sık ölüme yol açan: **ventriküler fibrilasyon**
- ✓ Profilaktik antiaritmik ilaçlar **kontrendikedir**.

Geç komplikasyonlar

- ✓ **Mekanik komplikasyonlar**

	Serbest duvar rüptürü	Septum rüptürü	Papiller kas rüptürü
Klinik	Tamponad	VSD	Akut mitral yetmezlik
Bulgu	• Akut sağ kalp yetmezliği • Pulsus paradoksus • Kalp sesleri derinden gelir	• Mezokardiyak odakta pansistolik üfürüm	• Apikal odakta erken sistolik üfürüm • Akciğer ödemi (üst zonlara kadar raller)
*Tümü, sıklıkla 4-10. günde gelişir *Tümünde hastanın kliniği aniden bozulur *Tümünün tanısı EKO ile konulur *Tümünün tedavisinde acil cerrahi yapılır			

- ✓ **Sol ventrikül anevrizması**
 - MI sonrası remodelling nedeni ile gelişir (ACE inh/ARB ile önlebilir)
 - > 2 hafta süren ST yüksekliği varsa şüphelenilir
 - Anevrizmanın komplikasyonları
 - Aritmi
 - Tromboemboli
 - Kalp yetmezliği
 - Rüptür
- ✓ **Dressler sendromu** (Otoimmün perikardit tablosu)
 - Birkaç hafta sonra gelişir
 - Ateş, göğüs ağrısı ve akut faz yanıtı ile karakterizedir
 - FM'de perikardiyal frotman alınabilir
 - Tedavide aspirin kullanılır.
 - İyileşme dokusunu bozabilme ve mekanik komplikasyon riskinden dolayı MI'dan sonra ilk 4 hafta içinde steroidden kaçınılmalıdır.

KAPAK HASTALIKLARI VE ENDOKARDİT

Genel bilgiler

- ✓ Genel olarak en sık nedeni **akut romatizmal ateş** tir
 - **Karsinoid tümörler** genel olarak sağ kapakları etkiler (hem yetmezlik hem de darlık yapabilir)
- ✓ Tanılarında **EKO** kullanılır
- ✓ **Ciddi kapak hastalığı** varlığında, **girişimsel/cerrahi** tedavi şu durumlarda yapılır:
 - Semptomatik hasta
 - Asemptomatik hasta + Kapak hastalığına bağlı gelişen **önemli bir komplikasyon** varsa
 - Düşük EF, pulmoner HT, yeni başlangıçlı AF

MİTRAL DARLIK

Etiyoloji

- ✓ **Akut romatizmal ateş** (gelişmekte olan ülkelerde en sık)
- Çocuklarda MY → **Erişkinlerde MD**
- ✓ Kalsifikasyon, atriyal miksoma vb

Patofizyoloji

- ✓ Mitral kapak alanı < 2 cm² = Mitral darlık (N: 4-6 cm²)
- ✓ Sol atriyal basınç ↑
- ✓ Pulmoner venöz ve pulmoner kapiller basınç ↑
- ✓ Pulmoner arteriyel basınç ↑

Belirtiler

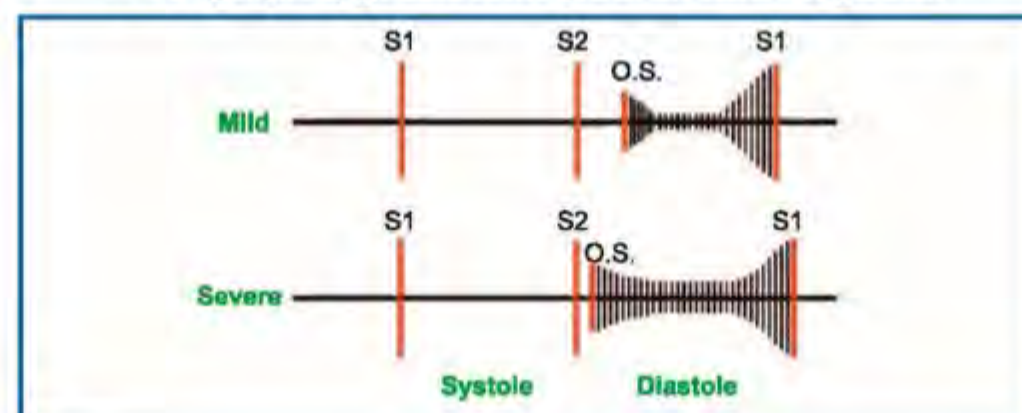
- ✓ **Sol atriyum dilatasyonu**
 - Disfaji (Özofagus bası)
 - Ses kısıklığı (Laringeal sinire bası)
 - Atriyal fibrilasyon
- ✓ **Pulmoner venöz konjesyon** (hidrostatik P > onkotik P)
 - Dispne (alveolde sıvı transüdasyonu)
 - Hemoptizi (endobronşiyal venlerin rüptürü)
- ✓ **Pulmoner arteriyel hipertansiyon**
 - Pulmoner ring genişler (pulmoner kapak yetmezliği)
 - Graham-Steel üfürümü (erken diyastolik üfürüm)
 - Sağ ventrikül hipertrofi → Dilatasyon → Sağ KY

MD, sol ventrikül basıncını **artırmaz**.

Bu nedenle **sol kalp yetmezliği yapmaz**.

Fizik muayene

- ✓ **Durozie's belirtisi**
 - Opening snap (OS) / açılma sesi (kapak zor açılır)
 - **MİD** diyastolik üfürüm (**Mitral Darlık**)
 - Presistolik şiddetlenme (atriyal kasılma)
 - S1 sert (kapak sert)
- ✓ Mitral darlık şiddeti artarsa; **OS, S2'ye yaklaşır**
- ✓ AF gelişirse, **presistolik şiddetlenme kaybolur**



İLGİLİ NOTLAR

Bir MI hastasının genel durumunun bozulması komplikasyon düşündürür. AMI komplikasyonlarını yazdığımız bu tabloda 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 en olası komplikasyon aşağıdakilerden hangisidir?**

- A) Sol ventrikül anevrizması
- B) Ventriküler septal defekt
- C) Triküspit yetmezliği
- D) Ventrikül serbest duvar rüptürü
- E) Pulmoner emboli

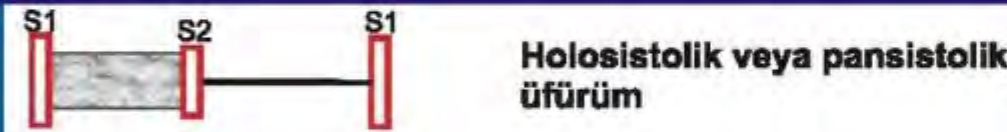
Doğru Cevap: B

- ✓ Pulmoner arterde artmış kan akımına bağlı fonksiyonel darlık
 - ASD
 - TAPVD

Klinik Bilimler 181. soru
Pediatri Speetüs Notu 1. Fasikül
Sayfa 076

Pansistolik üfürüm (Holosistolik)

- Kanın **yüksek basınçlı** kalp odacığından **düşük basınçlı** kalp odacığına geçtiği sırada duyulur. **Atriyumlar arasındaki basınç farkı minimal** olduğu için bir atriyumdan diğerine geçerken duyulmaz.
- ✓ **Mitral yetmezlik (MY)**
- ✓ **Triküspit yetmezliği (TY)**
- ✓ **VSD**



Holosistolik veya pansistolik üfürüm

Geç sistolik üfürüm

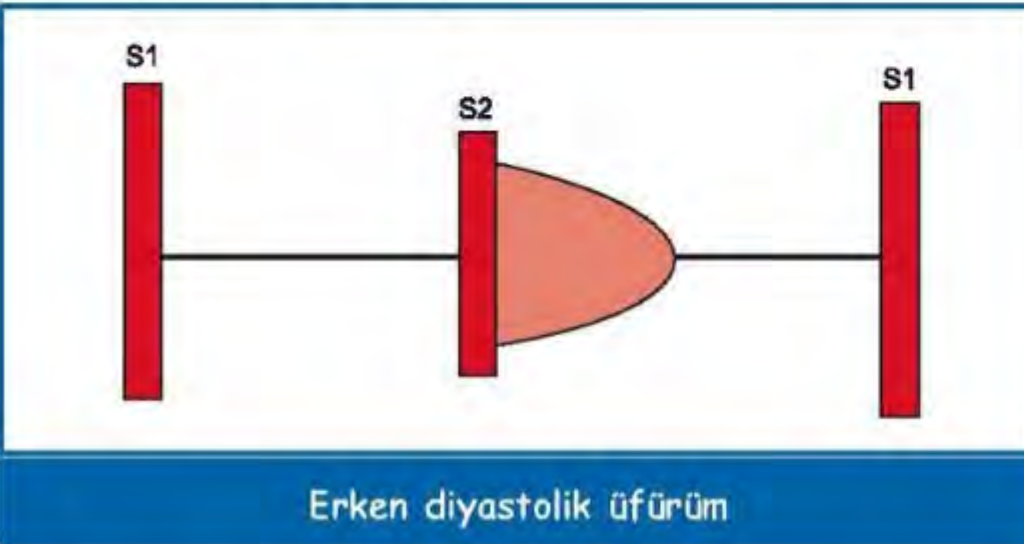
- Midsistolik klik eşlik eder
- ✓ **MVP**



Geç sistolik üfürüm

Erken diyastolik üfürüm

- S2'ye bitişiktir. Dolayısıyla **aort ve pulmoner kapağın kapanamadığı** durumlarda duyulur.
- ✓ **Aort yetmezliği (AY)**
- ✓ **Pulmoner yetmezlik (PY)**
- ✓ **Graham-Steel (GS)** (Pulmoner HT'a bağlı pulmoner yetmezlik üfürümü)



Erken diyastolik üfürüm

Middiyastolik üfürüm

- Diyastolün tam ortasının engellendiği hastalıklarda duyulur. Yani **AV kapaklarda ya anatomik ya da fonksiyonel darlık** vardır.
- **Geniş şantlı kalp hastalıklarında (GŞK)** (ASD, VSD, PDA vb.) AV kapaktan çok fazla miktarda kan geçtiği için fonksiyonel bir darlık olur.

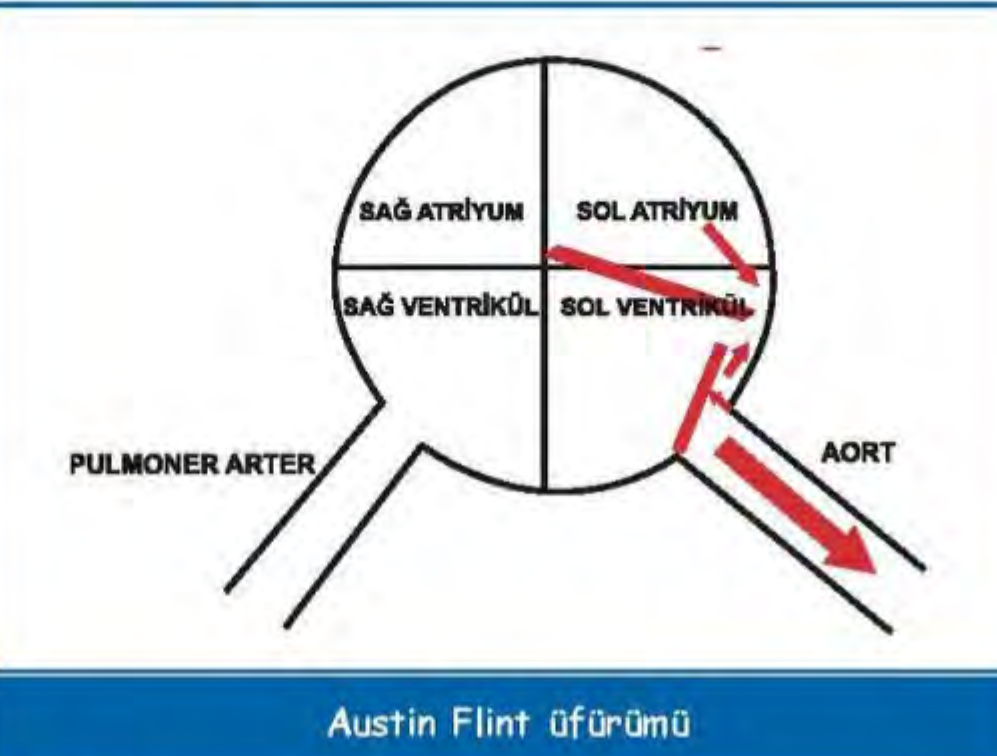


Patent duktus arteriyozusta geniş şanta bağlı mitral odakta duyulan middiyastolik üfürüm



Atriyal septal defekte geniş şanta bağlı triküspit odakta duyulan middiyastolik üfürüm

- **Aort yetmezliğinde** aslında erken diyastolik üfürüm duyulur ancak ağır aort yetmezliğinde geri kaçan aort kapağı mitral kapağın açılmasını mekanik olarak engeller, sonuçta mitral kapakta fonksiyonel bir darlık olmuş olur. Buna **Austin Flint üfürümü** denilir.



Austin Flint üfürümü

- **Akut romatizmal ateşte** aslında en sık mitral yetmezlik olur. Ancak hastalığa bağlı ağır enflamasyon varlığında mitral kapak küspisleri ödemlenir ve kanın sol atriye'den sol ventriküle geçişi zorlaşır. Sonuçta mitral kapakta anatomik bir darlık olmasa da fonksiyonel bir darlık olmuş olur. Buna **Carey Coombs üfürümü** denilir.
- **Middiyastolik üfürüm duyulan KKH'ler**

Burada pansistolik üfürüm yapan 3 sebebi saymışız: Şıklarda bunlardan triküspit yetmezliği ve VSD var

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 en olası 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

Patolojik sesler		
Ejeksiyon kılığı	Erken sistolde duyulur	Büyük arter dilatasyonu - Fallot tetralojisi (dilate aort) - Trunkus arteriyozus - Sistemik Hipertansiyon - Pulmoner Hipertansiyon - Aort koarktasyonu Valvüler darlıklar - Valvüler aort darlığı - Valvüler pulmoner darlık
Non-ejeksiyon kılığı	Sistol ortasında duyulur	Mitral valv prolapsusu (MVP)
Opening snap	Diastol başında duyulur	- Mitral darlık - Triküspit darlığı
Perikardiyal knock	Diastol başlarında duyulur	Konstriktif perikardit
S3	Diastol ortasında duyulur	- Konjestif kalp yetmezliği - Geniş şantlı KKH'ler
S4	Diastol sonunda duyulur	- Ağır aort darlığı - Sistemik HT - KMP'ler

FLASH BACK

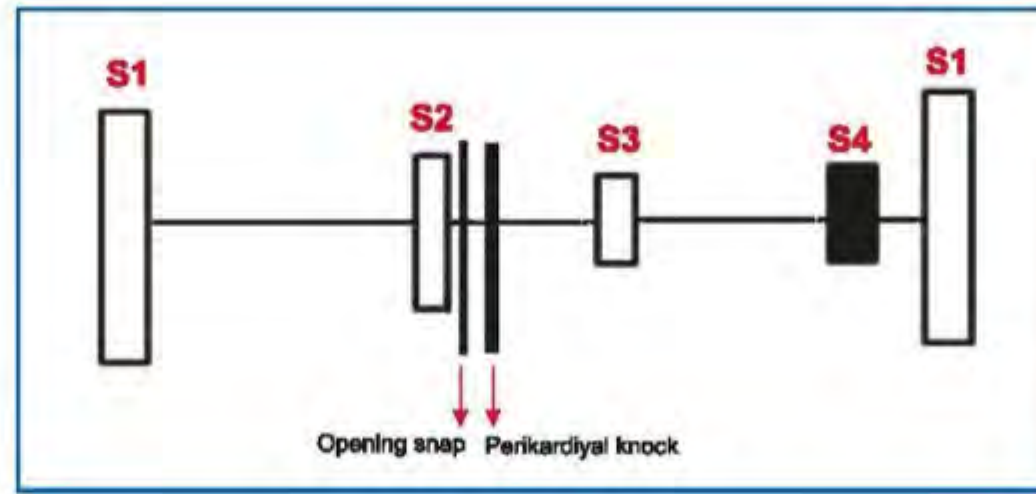
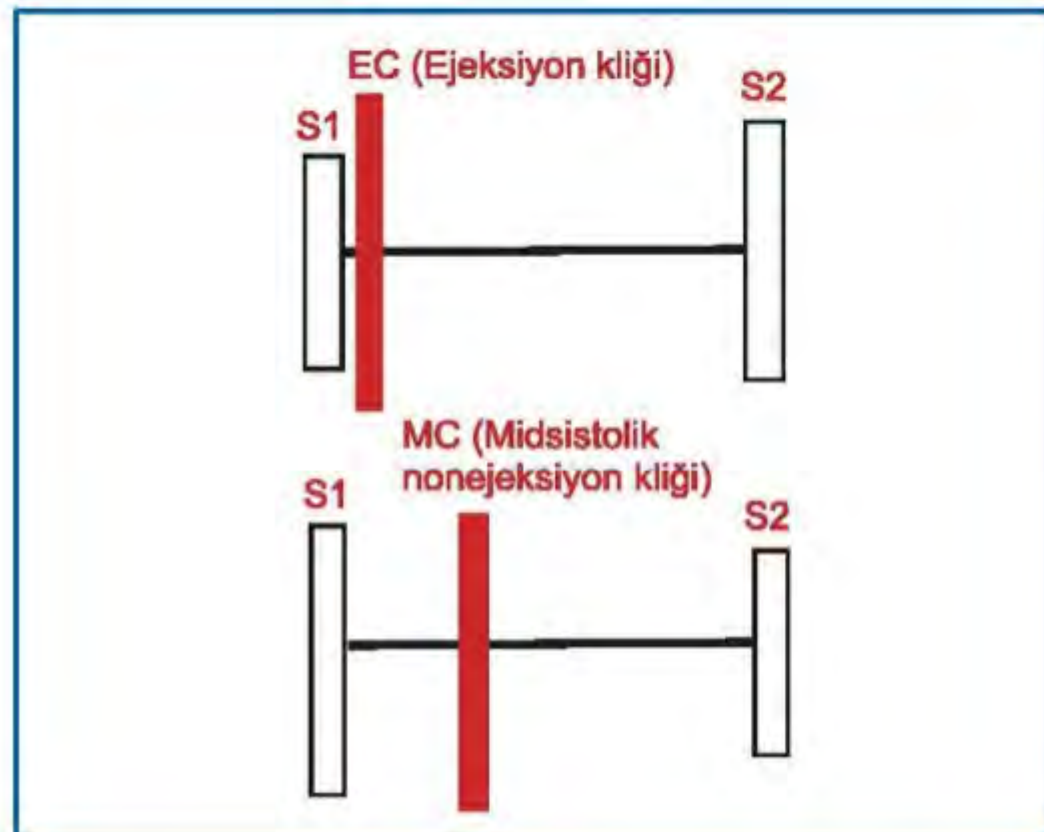
MVP dinleme bulgusu:
Midsistolik klik + Geç sistolik üfürüm

FLASH BACK

S4'ün duyulmadığı durum:

Atrial fibrilasyon

Çünkü S4'ün duyulma nedeni diastol sonunda atriyumun kasılmasıdır. Atrial fibrilasyonda ise atriyum kasılamaz.



ÜFÜRÜMLER

Üfürüm odakları ve duyulduğu KKH'ler

Klinik Bilimler 181. soru
Pediatri Speetüs Notu 1. Fasikül
Sayfa 075

Triküspit odak	Sol 5. İKA-sternal kenar	✓ Triküspit darlık ✓ Geniş şantlı ASD ✓ Geniş şantlı TAPVD
Aort odağı	Sağ 2. İKA-sternal kenar	✓ Aort yetmezlik ✓ Aort darlık
Pulmoner odak	Sol 2. İKA-sternal kenar	✓ Pulmoner yetmezlik ✓ Pulmoner darlık ✓ ASD ✓ TAPVD
Mezokardiyak odak	Sol 3-4. İKA-sternal kenar	✓ VSD
Özel adı yok	Sol infra-klavikuler bölge	✓ PDA

- Duyulan bütün üfürümler patolojik değildir. Bazıları fizyolojik, yani masumdur.

Masum üfürümlerin özellikleri

- ✓ Kısa (Short)
- ✓ Yumuşak (Soft)
- ✓ Sistolik
- ✓ Yayılım göstermez
- ✓ Şiddeti pozisyonla değişir

FLASH BACK

Sistolik olmayan masum üfürüm:

Venöz hum (uğultu):

- ✓ Devamlı üfürümdür.
- ✓ Diastolik komponenti daha şiddetlidir.

Midsistolik üfürüm (Sistolik ejeksiyon üfürümü)

- Sistolün tam ortasının yani ejeksiyonun engellendiği hastalıklarda duyulur. Yani ya büyük damarlarda darlık vardır ya da damarlarda darlık olmasa da çok miktarda kan geçtiği için fonksiyonel bir darlık meydana gelir.

- ✓ **Büyük damar darlıkları**
 - Aort darlığı (AS)
 - Pulmoner darlık (PS)

Burada da triküspit yetmezliğinde sadece sternumun sol alt ucunda üfürüm olduğu ama VSD'de sol kenarda daha yaygın (3-4. aralık) üfürüm duyulduğu net olarak anlaşılıyor dolayısıyla soru kolayca yapılıyor

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

SpeeTUS Notu

SpeeTUS Notu

ANESTEZİYE GİRİŞ HIZINI BELİRLEYEN PARAMETRELER

- **Kandaki çözünürlük (Kan Gaz Partisyon Katsayısı):** Genel anestezi kanda ne kadar az çözünüyorsa anesteziye giriş o kadar hızlı
- **Minimum alveoler konsantrasyon:** MAK değeri ne kadar düşük ise, o ilaç o kadar güçlü
- **Alveoler kan akımı**
- **Solunum hızı:** ne kadar fazla ise anesteziye giriş o kadar hızlı olur.
- **Arteriyel-venöz kan arasındaki parsiyel basınç farkı:** Ne kadar fazla olursa anesteziye giriş o kadar hızlı olur.
- **Anestezik gaz karışımının yoğunluğu:** Düşük dansiteli maddeler ile anestezi daha hızlı gelişir.

Inhalasyon Anesteziklerinin Minimum Alveoler Konsantrasyonu (MAK) Etkileyen Faktörler

MAK'ı arttıranlar:

- Kronik etanol kullanımı
- Hipertermi
- Hipernatremi
- Monoamin oksidaz inhibitörleri
- Akut deksametamin uygulaması
- Kokain
- Efecrin
- Levodopa

MAK'ı azaltanlar:

- Artan yaş
- Barbitüratlar
- Benzodiazepinler, opioidler
- Ketamin/Verapamil/Lityum
- Akut etanol intoksikasyonu
- Klonidin ve deksmedetomidin
- Hipotermi/hiponatremi
- Gebelik

	Kan: Gaz partisyon katsayısı	Yağ: Kan partisyon katsayısı	Beyin: Kan partisyon katsayısı	MAK
Xenon	0.11	-	-	75
Desfluran	0.42	27	1.3	6-7
N ₂ O	0.47	2.3	1.1	105
Sevofluran	0.69	48	1.7	2
İsofluran	1.4	45	2.6	1.4
Enfluran	1.8	36	1.4	1.7
Halotan	2.3	51	2.9	0.75
Metoksifluran	12		2	0.16

FLASH BACK

- ✓ En güçlü genel anestezi madde metoksifluran,
- ✓ En zayıf genel anestezi madde azot protoksit

İNHALASYON ANESTEZİKLERİ

Halotan (Her şeyi Azaltır BOS basıncını artırır)

- Vagomimetik etki ile BRADİKARDİ yapar.
- Kalbin katekolaminlere duyarlılığını artırıp (en fazla) ARİTMİ yapan ilaçtır.
- Kardiyak output'u düşürür ve HİPOTANSİYON yapar.

- Solunumu deprese eder; tidal volüm azalır
- Bronşiyal dilatasyon yaptığından astımlılarda tercih edilir.
- En fazla MALİGN HİPERTERMİ yapabilen genel anestezi
- HİPOTERMİ yapar.
- BOS basıncını artırır.
- Hepatik ve renal kan akımını azaltır.
- Glomerüler filtrasyon hızını azaltır.
- En hepatotoksik ajan
- Uterus kasılmasını santral etkiyle azalttığından postpartum kanamaya yol açar.

EN-fluran (Epileptik Nöbet)

- Konvülsiyon eğilimini artırdığı için epilepsili hastalarda kullanılmamalı

Metoksifluran (Meta'dır en güçlüdür)

- En güçlü genel anestezi (MAK değeri en düşük)

Sevofluran

- Solunum yollarında irritasyon (hoş kokulu) yapmadığı için de özellikle çocuklarda anestezi indüksiyonunda bronkodilatasyon kullanılabilir
- Miyokarda katekolamin duyarlılığını arttırmaz ve taşikardi yapmaz. (K-albi sever)
- Feokromasitomada güvenle kullanılır.

dESluran (En Seri fluran)

Klinik Bilimler 182. soru
Küçük Stajlar Speetus Notu 1. Fasikül
Sayfa 108

Her yeri güldürür kemik iliğini öldürür

- İyi bir analjezik ancak zayıf bir anestezi madde
- İnorganik gaz halindedir (diğerleri halojen)
- Karaciğer ve böbrek üzerine toksik etkisi yoktur.
- Güldürücü etkisi vardır.
- Malign hipertermi oluşturmaz.
- Solunum ve kardiyovasküler sistem üzerinde belirgin depresyon oluşturmaz.
- Kas gevşetici etkisi yoktur, doğumda uterusu relaksasyon yapmayacağı için güvenle kullanılır.
- Antikonvülzan etki gösterir.
- Anestezi sırasında seksüel içerikli rüyalar görülebilir.
- Vitamin B12 bağımlı enzimleri inhibe eder ve kemik iliği depresyonu oluşturabilir.
- Aylama sırasında difüzyon hipoksisi meydana gelebilir.
- Vücutta gaz içeren bölümlerde birikime eğilimlidir, volüm genişlemesi oluşturabilir. Kolaylıkla orta kulak, bağırsak, kraniyal hava sinüsleri, pnömoperitonyum (ör; laparoskopik prosedürler), pnömotoraks ve oküler cerrahi sırasında oluşturulan gaz baloncukları gibi kapalı hava alanlarına difüze olabilir. Bu da alanın hacminde artma (bağırsak distansiyonu) ya da basınçta artma (ör; gözde veya orta kulakta) ile sonuçlanır.
- Volüm genişlemesi (pulmoner hava kistleri, pnömotoraks, akut barsak obstrüksiyonu, hava embolisi... durumlarında kaçınılması gerekir)

İLGİLİ NOTLAR

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

Modafinil: Sinaptik aralıkta noradrenalin, dopamin, serotonin konsantrasyonunu artıran narkolepsi ilacıdır.

Viloksazin: NET inhibitörü, 5-HT2B antagonisti ve 5-HT2C agonistidir. DEHB ve depresyonda kullanılır.

Kokain

- **NA, serotonin ve dopamin geri alımını denebilir.**
- Mental berraklık, öfori ve solunum stimülasyonu yapar. Sempatomimetik etki gösterir.
- Amfetamin ve kokain **psşik bağımlılık** yapar.

GENEL ANESTEZİKLER

Etki mekanizması

- K kanal aktivasyonu

GABA-A'ya uyanlar

- NMDA'ı bloke edenler: Ketamin, N₂O

Genel Anesteziklerin Etkisinin Sonlandırılması

Redistribüsyona uğrarlar ayrıca çoğunluğu karaciğerde metabolize olur ve toksik metabolit oluştururlar.

- **Metoksifluran:** En fazla flor çıkaran
- **Halotan:** Hepatotoksik triflor asetik asid ve brom metaboliti üreten

Metoksifluran ve halotan sırasıyla kanda en fazla çözünen ve bu nedenle en fazla metabolize edilen genel anesteziklerdir.

Minimum Alveolar Konsantrasyon (MAK):

- Hastaların %50'sinde cerrahi uyarıya verilen yanıtı engelleyen minimum alveolar konsantrasyonudur.
- **Potensi gösterir (MAK değeri ile ters ilişkilidir)**
 - **En güçlü (MAK'ı en düşük) genel anestezi madde: Metoksifluran**
 - **En zayıf (MAK'ı en yüksek) genel anestezi madde: N₂O'dur.**

Kan-Gaz Partisyon Kat Sayısı:

- Bir genel anestezi kanda ne kadar az çözünüyorsa **anesteziye giriş ve çıkış hızlı** olur (kan gaz partisyon katsayısı düşük, lipofilik).
 - **N₂O yüksek olan:** metoksifluran ve halotan

Gaz halindekiler	Buharlaştırılabilir sıvı niteliğindeki (volatil, halojenliler)	İntravenöz yolla verilenler
- Nitröz oksit - Siklopropan	- Halotan - İsofluran - Enfluran - Metoksifluran - Sevofluran - Desfluran	- Ketamin - Propofol - Etomidat - Metohexital - Tiopental - Pregnanolon - Alfaksalon

İnhalasyon Genel Anestezikleri

Halotan

- **Hepatotoksiktir** ve fulminan hepatit yapar.
- **Aritmi**, kardiyak depresyon ve bradikardi yapar.

- Hipotansiyon, malign hipertermi, bronkodilatasyon, hipotermi ve KİBAS'a neden olur.
- Hepatik ve renal kan akımını ve GFR'yi azaltır.

Metoksifluran

- **En güçlü genel anestezi** (MAK değeri en düşük).
- **Nefrotoksikite** ve diabetes insipidus (**flor nedenli**) yapar.

İzofluran

- **Vazodilatasyon** ve hipotansiyon yapar.

Sevofluran

- **Az metabolize olan** inhalasyon anesteziğidir.
- Solunum yollarına **irritan değildir** ve en bronkodilatör inhalasyon anesteziğidir.
- Feokromasitomada en iyi tercihtir. Kalp hızını minimal etkiler.
- Nefrotoksiktir.

Desfluran

- **Buhar basıncı çok yüksektir.**
- Bronkospazm ve pulmoner irritasyon oluşturur.

Klinik Bilimler 182. soru
Farmakoloji Speetüs Notu 1. Fasikül
Sayfa 061

Azot protoksid / Nitröz oksid (N₂O)

- **En zayıf anestezi** ve kuvvetli analjeziktir.
- Kan ve dokularda çözünürlüğü çok azdır.
- **Etkisi hızlı başlar ve hızlı biter.**
- Karaciğer ve böbrek üzerinde toksik etkisi yoktur.
- Malign hipertermi **oluşturmaz.**
- Solunum ve KVS'de depresyon **oluşturmaz.**
- Kas gevşetici etkisi yoktur.
- Nöromusküler blokör ilaçların etkinliğini artırmaz.
- Uterusu gevşetmez ve doğumda kullanılabilir.
- B12 vitamin eksikliği, methemoglobinemi yapabilir.
- **Megaloblastik anemi** oluşturur (Metiyonin sentaz aktivitesinin baskılanmasına bağlı).
- Gaz taşıyan vücut bölümlerinde volüm genişlemesi oluşturur. **Pnömotorakslı hastalarda kullanılmamalıdır.**
- Aylırma sırasında **diffüzyon hipoksisi** (oksijen açlığı, fink fenomeni) denilen bir durum oluşabilir. Uyanma sırasında hastaya **%100 oksijen solutulur.**

İntravenöz Genel Anestezikler

- SSS'den **redistribüsyonla** uzaklaştırılır.
- Malign hipertermi **oluşturmaz.**
- **Ketamin dışında;** NMDA reseptörünü bloke etmezler, analjezi yapmazlar ve kafa içi basıncını artırmazlar.

Ketamin

- **NMDA reseptörlerini nonkompetitif bloke eder.**
- **Dissosiyatif anestezi:** Katalipsiye benzeyen bir çevreden kopma durumu oluşturur.
- Katatoni, kuvvetli analjezi ve amnezi oluşturur.
- Psikoz, halüsinasyonlar, korkulu rüyalar, dezoryantasyon ve cinsel içerikli rüyalar ortaya çıkartabilir.
- **Sempatik aktivite** ve kan basıncı, kalp hızında bir artış olur (Kanamalı ve şoklu hastalarda tercih edilir).
- Beyin kan akımı ve **BOS basıncını artıran** tek intravenöz anesteziğidir.

ÖSYM, bu soruyu **bizim notlarımızdan** hazırlamış olabilir mi???

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 en olası tanı aşağıdakilerden hangisidir?

- A) Akut miyokard enfarktüsü
- B) Torasik outlet sendromu
- C) Tromboanjitis obliterans
- D) Raynaud fenomeni
- E) Poland sendromu

Doğru Cevap: B

SpeeTUS Notu

SpeeTUS Notu

Etiyoloji

- **Malign nedenler (en sık)**
 - Akciğer kanseri (en sık) → KHAK ve SCC
 - Lenfoma
 - Germ hücreli tümörler
- **Benign nedenler (tümör, intravasküler cihaz, tromboz vb.)**

Klinik

- En sık semptomlar sırasıyla dispne, boyun ve yüzde şişlik (özellikle göz çevresinde) ve öksürüktür.
- En sık fizik muayene bulguları sırasıyla boyun venlerinde dilatasyon, göğüs duvarında kollaterallerde artış ve yüzde ödem, siyanoz, platoredir.

Klinik Bilimler 183. soru
Küçük Stajlar Speetus Notu 1. Fasikül
Sayfa 126

Torasik Outlet Sendromu (TOS)

- ✓ 25-35 yaş kadınlarda sıktır.
- ✓ Subklaviyen arter, subklaviyen ven, brakial pleksus sıkışır.
- ✓ Bu baskı sonucu nörojenik, venöz, arteriyel obstrüksiyon bulguları ortaya çıkar.

Etiyoloji;

- Skalenus antikus sendromu
- Kostoklavikular sendrom
- Hiperabduksiyon sendromu
- Servikal kot

Klinik

Nörojenik semptomlar:

- **Ağrı;** özellikle kol egzersizlerinde
- Ön kolda ve el parmaklarında **uyuşma**
- Fonksiyonlarda kısıtlılık, özellikle yakalama, sıkma, ince hareketlerde kısıtlılık olur.
- Kol kaslarında atrofi; uzun dönemde ortaya çıkar.
- Uyuşma, karıncalanma gibi duyu belirtileri ortaya çıkar.

Vasküler semptomlar:

- Arteriyel baskıya bağlı o **kolda kolay uşuma, Raynaud fenomeni,** ağrı, emboli olur.
- Venöz baskıya bağlı ödem, **venlerde belirginleşme** meydana gelir.

Tanı

- ✓ **Adson testi yapılır.** Etkilenen kolun nabızı palpe edildikten sonra derin nefes alınıp o kol abduksiyona getirilir.

Göğüs Duvarı Tümörleri

- ✓ 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)

Benign Tümörler

- ✓ Göğüs duvarının en sık görülen benign tümörü **fibröz displazidir** (%40).
- ✓ Göğüs duvarının bir diğer sık görülen benign tümörü kondromdur

Malign Tümörleri

- ✓ En sık görüleni **kondrosarkomdur.**
- ✓ Daha sonra azalan oranlarda; plazmasitom (soliter myelom), Ewing sarkomu, osteosarkom ve lenfomadır.

Dipnot: Vena kava superior sendromunun en sık sebebi malignitelerdir. Malignensiler içinde en sık neden küçük hücreli akciğer kanseridir. En sık görülen küçük hücreli dışı akciğer kanseri adenokarsinomlardır.

"Bronkojenik Karsinomla İlişkili Sık Görülen Paraneoplastik Sendromlar" başlıklı tabloya bakınız.

Bronkojenik karsinomda hemotojen yayılımı en sık tutulan organ... Karaciğer

Bronkojenik Karsinomla İlişkili Sık Görülen Paraneoplastik Sendromlar

Sendrom	Genelde İlgili Hücre Tipi	Mekanizma
Hipertrofik pulmoner osteoartropati	Küçük hücre dışında tüm tipler	Bilinmiyor
Jinekomasti	Büyük hücre	Kronik gonadotropin salgısı
Uyumsuz ADH salgılanması sendromu (S-IADH)	Genellikle küçük hücre (tüm hücre tipleriyle ilgili olabilir)	Uyumsuz ADH salgılanması
Hiperkalsemi	Genellikle skuamöz hücreler	Doğrudan kemik katılımı, prostoglandinler, osteoklast aktivasyon faktörü, PTH-benzer etki
Cushing sendromu	Genellikle küçük hücre	Ektopik ACTH salgısı
Eaton-Lambert miyasteni sendromu	Genellikle küçük hücre	Bilinmiyor
Diğer nöromiyopatik hastalıklar (ilgili bölüme bkz)	Sıklıkla küçük hücreler, ancak diğer tiplerde de bildirilmiştir	Bilinmiyor
Tromboflebit	Tüm tipler	Bilinmiyor

ADH=Antidiüretik hormonu, PTH= Paratiroid hormonu, ACTH=Adrenokortikotropik hormon

İLGİLİ NOTLAR

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 en olası ganglion aşağıdakilerden hangisidir?

- A) Siliyer
- B) Gasser
- C) Dorsal kök
- D) Genikulat
- E) Superior servikal

Doğru Cevap:A

SpeeTUS Notu

SpeeTUS Notu

N. OCULOMOTORIUS (III)

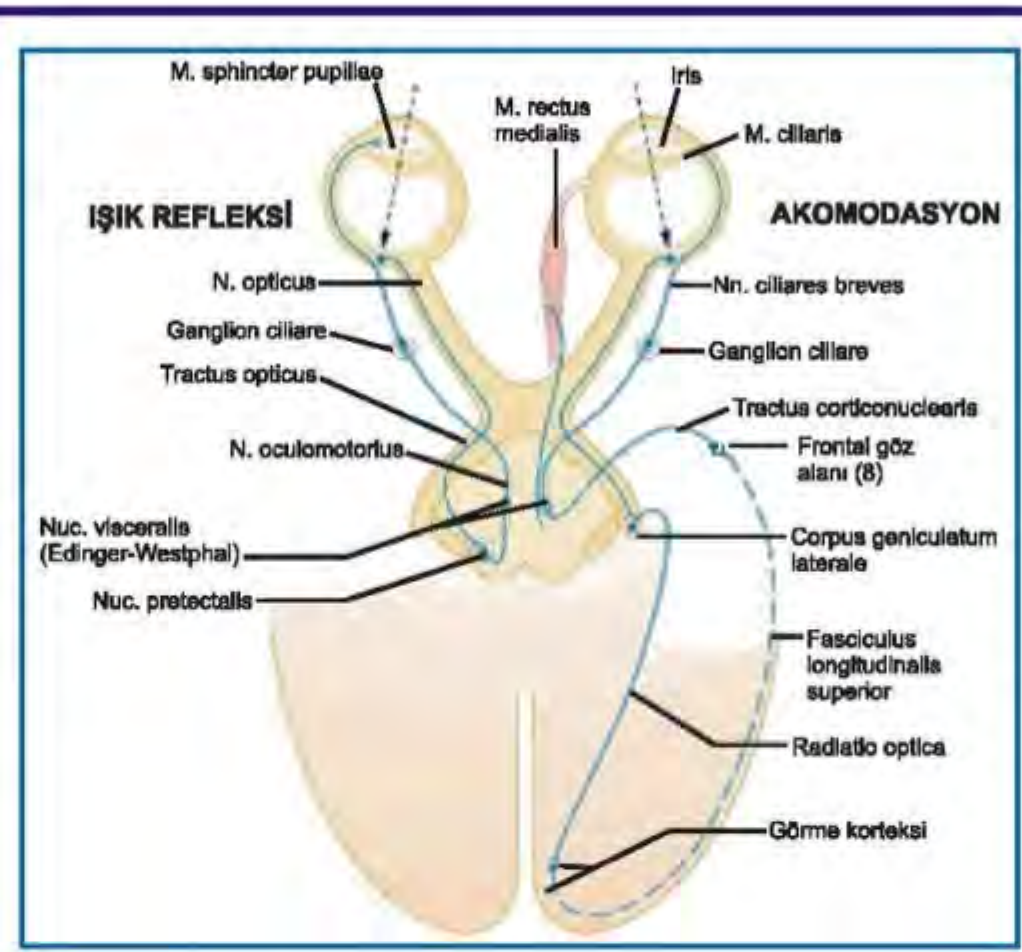
- Fossa interpeduncularis ve sulcus pontocruralis'ten beyin sapını terk eder.
- **A. cerebri post. ile a. sup. cerebelli** arasından geçer.
- **Sinus cavernosus'un dış duvarında.**
- FOS ve Zinn halkası'ndan > orbita.

Nuc. nervi oculomotorii (GSE)

- Colliculus superior seviyesinde.
- M. rectus lateralis ve m. obliquus superior hariç, ekstraoküler göz kaslarını ve m. **levator palpebra superioris'i** uyarır.
- Bu kaslar aracılığıyla **göz; yukarı ve içe bakar.**

Nuc. accessorius nervi oculomotorii (GVE)

- Nuc. visceralis, nuc. autonomicus, **Edinger-Westphal.**
- Colliculus superior seviyesinde.
- > g. ciliare (m. rectus lateralis'in medialinde) > nn. ciliares breves > m. ciliaris (lens'i kalınlaştırarak akomodasyonu sağlar) ve m. sphincter pupillae'ye (miyozis).
- N. oculomotorius;
 - R. **superior**; m. **rectus superior** ve m. **levator palpebrae superioris**
 - R. **inferior**; sinirin **diğer fonksiyonları**



Klinik Bilimler 185. soru
Anatomi Speetus Notu 1. Fasikül
Sayfa 097

Lezyonunda Ipsilateral gözde:

- Gerçek pitoz (en önemli belirtisidir)
- Eksternal strabismus
- Vertikal diplopi
- Midriyazis
- Pupilla ışık refleksi kaybı ile akomodasyon bozukluğu
- III basısının ilk belirtisi: insilateral gözdeki ışık refleksindeki

Klinik Bilimler 185. soru
Anatomi Speetus Notu 1. Fasikül
Sayfa 097

Pupilla Işık Refleksi



- Tractus opticus'tan sonraki görme yollarının ve chiasma opticum lezyonlarında ışık refleksi sağlam kalır.

	Okulomotor Sinir Felci		Optik Sinir Felci	
	HASTA	SAĞLAM	HASTA	SAĞLAM
DİREKT	Ø		Ø	
İNDİREKT	Ø			Ø



FLASH BACK

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

N. TROCHLEARIS (IV) (Saf motor, GSE)

- Gözü **aşağı-dışa** baktıran m. **obliquus sup.**'u uyarır.
- **Beyin sapını arka yüzünden** terkeden tek KS.
- En ince KS
- **Çekirdekten çıkan liflerin çapraz** yaptığı tek KS
- **Çekirdek lezyonu kontralateral** belirtiyne neden olan tek KS (çekirdek sonrası lezyonu ipsilateral).
- **Sinus cavernosus'un dış duvarında.**
- FOS içinden ve **Zinn halkasının dışından** > orbita

Nervus trochlearis lezyonları

- Göz **aşağıya ve dışa** bakamaz
- Hastalar merdiven inerken ve okurken **güçlük** çeker
- **Vertikal diplopi** görülür.
- Bu kas kuvvetli iç rotasyon yaptırdığı için **lezyonunda göz dış rotasyonda** kalır. Hastalar bu durumu düzeltmek için, başlarını lezyonun karşı tarafına eğer. (lezyonları tortikolis ile karıştır).

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 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 en olası ganglion aşağıdakilerden hangisidir?

- A) Siliyer
- B) Gasser
- C) Dorsal kök
- D) Genikulat
- E) Superior servikal

Doğru Cevap:A

SEREBELLAR LEZYONLAR

KRİTİK NOKTA

- Bulgular İPSİLATERAL'dir.
- T-A-H-A-N + Dis...
- Tremor
- Asteni
- Hipotoni
- Ataksi
- Nistagmus

Disdiadokinezi, Dissinerji
Dismetri, Disartri

Anatomik sınıflama

1. **Vermis serebelli:** Flocculonoduler lob (archioserebellum) vestibüler sistemle ilgili
2. **Nuclei serebelli (nükleus fastigii):** Vestibüler sistemle ilgili esas serebellar çekirdektir.

Fonksiyonları bakımından üç bölümde incelenir:

1. **Vestibüloserebellum:** Dengeyi sağlar
2. **Spinocerebellum:** Hareketin yapımını ve kas tonusunu sağlar
3. **Serebrocerebellum:** Ekstremitate hareketlerinin planlanmasını sağlar

FLASH
BACK

Tremora neden olan hastalıklar

- ✓ Serebellar lezyonlarda – Aksiyon tremoru
- ✓ Parkinson hastalığında – İstirahat tremoru

SEREBRAL VEN TROMBOZU

- En sık tutulan sinüs, **süperior saggital sinüs**

TİPİK VAKA

- Pıhtılaşma riskinin arttığı hastalık öyküsü (Behçet, OKS kullanımı, faktör 5 leiden mutasyonu, post partum dönem)
- KİBAS bulguları (Baş ağrısı, bulantı kusma, papil ödem)

Tanı:

- BT acil koşullarda başvuru ilk tanı yöntemi (Delta belirtisi).
- En iyi tanı yöntemi, **manyetik rezonans venografi**

KOMA

Tanımlar

Bilinç	✓ Uyanık, iç ve dış uyaranları algılayıp uygun reaksiyonu gösterme hali
Konfüzyon	✓ Hasta uyanıktır. Bilinç bulanıktır, algılama, reaksiyon, dikkat ve konsantrasyon azalmıştır
Letarji (somnolans)	✓ Hasta uykudadır; ancak hafif (sesli) uyaranlarla kolayca uyandırılabilir
Stupor	✓ Hasta uykudadır ve ancak ağrılı uyaranlarla uyandırılabilir.
Koma	✓ Hasta dış uyaranlarla hiçbir şekilde uyandırılmaz

Pin point pupilla nedenleri

Pi-n P-Oİ-N-T



- Pi-Iokarpin intoksikasyonu
- P-ons kanaması
- O-piadi İ-ntoksikasyonu
- N-örosifiliz
- T-alamus kanaması

Anizokori nedenler

Klinik Bilimler 185. soru
Küçük Stajlar Speetüs Notu 1. Fasikül
Sayfa 007

Pupilla Işık Refleksi

- Göze ışık tutulduğunda her iki gözün pupillasında miyozis oluşmasıdır. Işık tutulan gözde Direkt, karşı gözde İndirekt olarak miyozis oluşur. Bu refleksin afferenti n. opticus, efferenti n. oculomotorius'dur.
- Işık - N. Opticus – Chiasma opticum – Tractus opticus – Corpus Gen Laterale – Nuc. pretectalis olivaris – Edinger-Westphal nükleus – Parasempatik Presinaptik lif (n. oculomotorius içinde) – Ganglion Ciliare - Parasempatik Postsinaptik lif (nn. Ciliare breves olarak) – m. sphincter pupilla ve Miyozis
- N. oculomotorius lezyonunda hasta taraf gözde direkt ve indirekt reflex alınmaz. Sağlam taraf gözde, her iki ışık refleksi de alınır.
- N. opticus lezyonunda hasta taraf gözde sadece indirekt ışık refleksi alınır, sağlam taraf gözde ise sadece direkt ışık refleksi alınır.
- Argyll-Robertson pupilla'sında her iki gözün pupillasında da miyozis vardır. Işık refleksi alınmaz, ancak akomodasyon refleksi sağlamdır. Pretektal çekirdeklerden her iki taraf Ed. Westphal'e giden liflerde problem vardır.

Dipnot: Marcus Gunn pupil ya da afferent pupil defekti, optik sinir hastalığını gösterdiğinden önemlidir.

Marcus Gunn pupili bulmak için "sallanan fener testi" yapılır.

Komalı Hastada Solunum Tipleri

Cheyne-Stokes solunumu	Bilateral hemisfer	Başlangıçta derinliği artan sonra yüzeyleşip apnelerin başlaması
Santral nörojenik hiperventilasyon	Mezensefalon-üst pons	Birbirini izleyen derin inspiyum ve ekspiyumlar
Apnöstik solunum (Alt ponstik)	Orta-alt pons seviyesi	Her inspiyum sonrası apne
Ataksik solunum (Biot solunumu)	Bulbus (kötü prognoz)	Düzensiz solunum

Kusmall solunum: metabolik koma, diyabetik ketoasidoz koması

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 en uygun yaklaşım aşağıdakilerden hangisidir?

- A) Basit yumuşak doku yaralanması nedeni, bu haliyle takip ve 7-10 gün sonra kontrol
- B) Dirsekte zorlanma öyküsü ve ağrı nedeni, 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

SpeeTUS Notu

SpeeTUS Notu

ART. HUMERI (GLENOHUMERALIS)

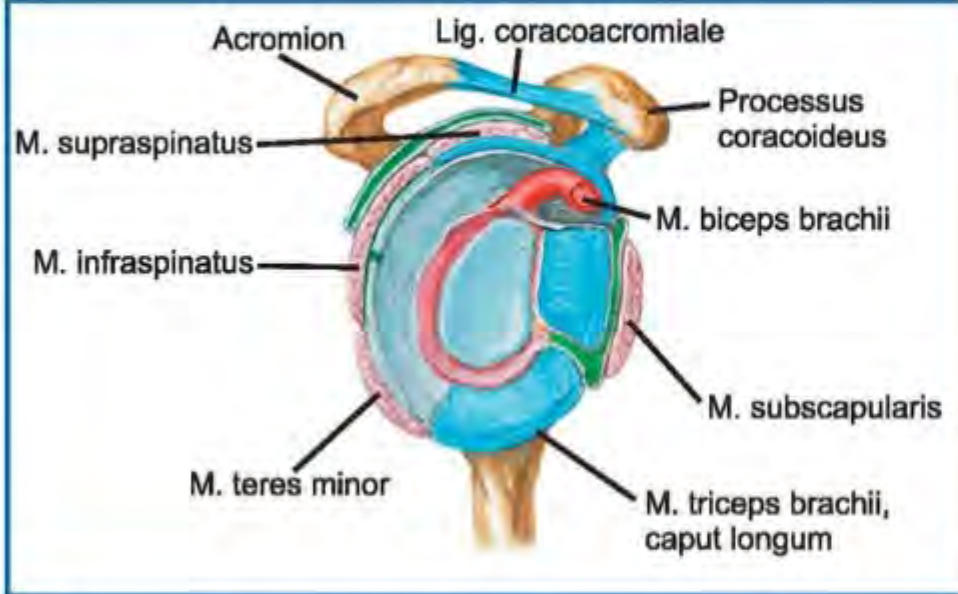
Eklem tipi: **Sferoid**

- **Arcus coracoacromialis** = **lig. coracoacromiale** (çatı ligamenti) + acromion + processus coracoideus; humerus başını üstten destekler, yukarı çıkmasını önler, eklemi yukarıdan gelecek darbelerle karşı korur.
- Bursa subtendinea musculi **subscapularis** ve bazen **infraspinati**; **eklem boşluğu ile bağlantılıdır**.
- **M. biceps brachii'nin uzun başının tendonu, omuz eklemine içinden geçer (intrakapsülerdir)**.

FLASH
BACK

Omuz eklemi kapsülünü destekleyen kaslar (**Rotator kaf** [omuz manşeti] kasları_SITS)

- Önden m. subscapularis,
- Üstten m. supraspinatus,
- Arkadan m. teres minor ve m. infraspinatus.



- **Glenohumeral ligamentler**; eklem kapsül ligamentleridir. Başlıca abduksiyon sırasında eklem sağlamlığında önemlidirler (özellikle **lig. glenohumerales inferior**).
- **Omuz eklemi ile ilişkili diğer bağlar**; lig. transversum humeri, lig. coracohumerales ve eklem yukarıdaki lig. coracoacromiales'dir.



- Art. humeri vücutta **çıkığı en sık** görülen büyük eklemdir (>%50). Çıkıkların büyük kısmı (%95-98) öne (aşağı ve öne) doğrudur.
- **Çıkıklarında risk altındaki sinir > n. axillaris**
- **Bankart lezyonu**; eklem tekrarlayan öne çıkıklarında, humerus başının labrum glenoidale'yi yırtması/cavitas glenoidalis'ten ayırması
- **Hill-sachs lezyonu**; humerus başındaki kortikal depresyon kırığı
- **Impingement sendromu**; rotator kas tendonlarının (özellikle **m. supraspinatus'un**) acromion altında sıkışması ve inflamasyonu sonucu görülen ağrı ve hareket kısıtlaması.

ART. CUBITI

Üç eklemden oluşur (art. composita)

- Art. humeroulnaris; (ginglymus) bu eklemden ön kol fleksiyon/ekstansiyon yapar.
- Art. humeroradialis; (sferoid_hareket oluşturmaz) art. humeroulnaris ile birlikte hareket eder.
- **Art. radioulnaris proximalis**; (trokoid) bu eklemden

Klinik Bilimler 186. soru
Anatomi Speetus Notu 1. Fasikül
Sayfa 014

- **Lig. anulare radii**; Radius başını, ulna'daki incisura radialis'te tutar. Çekmeye bağlı çıkıkları özellikle çocuklarda sık görülür (pulled elbow-nursemaid's elbow).



Vücutta **çıkığı 2. en sık** görülen eklemdir. Çıkıkların büyük kısmı (%80-90) arkaya doğru ve art. humeroulnaris'dedir. Kollateral ligamentlerin gerilmesi sonucu sık olarak epicondylus medialis kırılır ve **n. ulnaris** yaralanır.

ART. RADIOULNARIS DISTALIS

Eklem tipi: **Trokoid**

- **Triangüler fibrokartilaj kompleks art. radioulnaris distalis'e aittir ve discus articularis'i de içerir.**

ART. RADIOCARPALIS

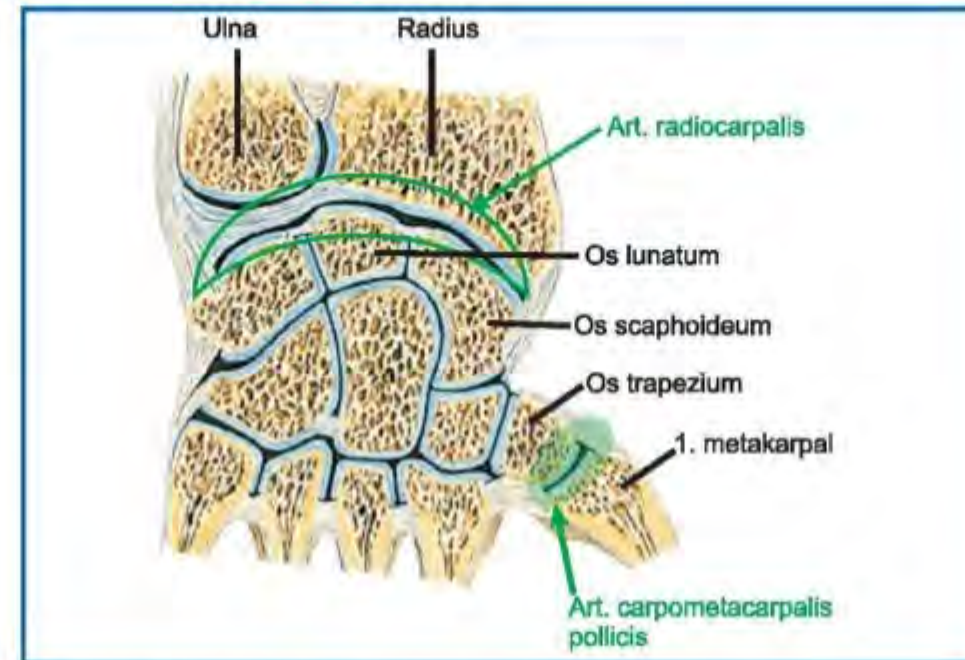
Eklem tipi: **Elipsoid**

- **Radius** (facies articularis carpalis) ile os **scaphoideum**, os **lunatum** ve os **triquetrum** arasında
- **Çıkıklarında, n. medianus** zarar görebilir.

ART. CARPOMETACARPALIS POLLICIS

Eklem tipi: **Sellar**

- **Os metacarpale I - trapezium** arasında
- Başparmak hareketlerinin büyük bölümünü bu eklemden yapar. **Opozisyon ve repozisyon** hareketleri de bu eklemden yapılır.



ART. METACARPOPHALANGEAE

Eklem tipi: **Elipsoid**

ART. INTERPHALANGEAE MANUS

Eklem tipi: **Ginglymus**

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 en olası 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

SpeeTUS Notu

SpeeTUS Notu

Kırık İyileşmesini Etkileyen Faktörler

- Gençlerde daha çabuk
- Kırığı çevreleyen yumuşak dokunun kanlanması
- Enfeksiyon varlığı (kötü)
- İmmobilizasyon
- Kemik cinsi (**spongios** kemik daha kolay iyileşir)
- Avasküler nekroz gelişimi
- Malignensi varlığı
- İnterpozisyon (kemik uçları arasına yumuşak doku)

Kırık Komplikasyonları

Erken Komplikasyonlar

- Yağ embolisi
- Enfeksiyon gelişimi (gazlı gangren, osteomyelit)
- Tetanoz
- Hemorajik şok
- **Kompartman sendromu**
- Damar-sinir yaralanması
- Posttravmatik refleks distrofi

Geç Komplikasyonlar

- Kaynamama-kusurlu kaynama (en sık neden yetersiz redüksiyon)
- Avasküler nekroz
- Osteoartroz
- Miyozitis ossifikans
- Geç sinir paralizileri

Atel ve sirküler alçı tespiti farkları

Atel	Sirküler alçı
Hızlı ve kolay uygulanır.	Uygulaması özelliklidir.
Uygun sarılması durumunda şişmeye izin verir.	Şişmeye fazla izin vermez.
Cilt-ciltaltı durumu günlük açılarak gözlemlenebilir.	Alçı açılarak yumuşak doku ve cilt durumu izlenemez.
Akut durumlarda tercih edilir.	Komplikasyon riski atele göre fazla
Hasta uyumu iyi olmayabilir.	Hasta uyumu daha iyi
Kırığı yeterince tespit etmeyebilir.	Kırık tespiti daha güvenlidir.
Ateli çıkarma problemli değil	Sirküler alçıyı çıkarma problem olabilir.

YAĞ EMBOLİSİ SENDROMU

- Uzun kemik kırıklarından sonra dolaşımda yağ embolilerinin bulunmasına yağ embolisi, bunun klinik belirtiler vermesine de **yağ embolisi sendromu** denir.
- Travmadan **24-72 saat** sonra ortaya çıkar.
- Oluşmasını önlemek için en önemli önlem kırığın en kısa sürede **immobilize edilmesidir**.

Dipnot: Sirküler alçıda erken dönemde dolaşım bozukluğu olup olmadığını anlamak için ilk 24 saatte mutlaka alçı kontrol edilmelidir.

Majör Bulgular

- ✓ Respiratuvar yetmezlik ($PaO_2 < 60$, $PCO_2 > 55$ mmHg)
- ✓ Serebral tutulum
- ✓ Petesiyal kanamalar
- ✓ Retinal bulgular

Minör bulguları

- ✓ Ateş ($39-40^\circ C$)
- ✓ Taşikardi
- ✓ Karaciğer yetmezliği
- ✓ Oligüri, anüri
- ✓ Anemi, trombositopeni, lökositoz
- ✓ EKG bulguları

Tanı

Yağ globülinleri + 1 majör + 4 minör bulgu ile konur.

KOMPARTMAN SENDROMU

- Kompartman içi basınç artışına bağlı **perfüzyon bozukluğu**
- **Erişkinde** en sık kompartman sendromu nedeni: **Tibia kırığı**
- **Çocukta** en sık kompartman sendromu: **Humerus suprakondiler kırığı**

Klinik

- ✓ Kompartman içi basınç 30 mmHg'yi aşınca venöz konjesyon olur.
- ✓ Arteriyoler spazma bağlı **iskemi** gelişir.
- ✓ İlk belirti derin şiddetli **ağrıdır**.
- ✓ Erken dönemde spazm arteriyoler düzeyde olduğu için nabız alınabilir.

Klinik Bilimler 187. soru

Küçük Stajlar Speetus Notu 1. Fasikül
Sayfa 096

VOLKMANN İSKEMİK KONTRAKTÜRÜ

- **Ön kol** volar yüzünün kompartman sendromu sonucu gelişen bir deformite
- Özellikle suprakondiler humerus kırıklarında
- En sık yaralanan damar **A. Brakiyalis**
- **Volkmann'ın iskemik kontraktürünün en önemli bulgusu radial nabız yokluğudur**.
- Metakarpofalangeal (MCP) eklem **ekstansiyonu**, proksimal interfalangeal (PIP) ve distal interfalangeal (DIP) eklem **fleksiyonu** şeklinde kontraktür deformitesi

OSTEOKONDİTİS DISSEKANS (DİZ-SEKANS)

- Eklem kırıkdağının altındaki kemikle beraber normal yerinden ayrılıp eklem içine düşmesi
- Bazen parça elle hissedilebilir (**eklem faresi**).
- Osteokondritis dissekans en sık **dizde** görülür (en sık **femur medial kondil**).

ÜST EKSTREMİTE KIRIK VE ÇIKIKLARI

Monteggia Kırıklı Çıkığı

- **Ulna** kırığı + radius başı çıkığıdır.
- En sık **posterior interosseöz sinir** lezyonu olur.

Galeazzi Kırıklı Çıkığı

- **Radius** alt 1/3 ile orta 1/3 birleşim yerinde transvers kırık ile beraber alt radioulnar çıkık

Colles Kırığı

- Radiusun ekstansör yüz kırığı
- En sık **avuç içine** düşmeler sonucu görülür

Smith Kırığı

- El bileği **palmar fleksiyon**dayken elin sırtına düşme ile oluşur
- Colles kırığının tersi bir kırık

Lunatum Çıkığı

- Sublukasyonu en sık görülen karpal kemik

El Bileği Kemik Kırıkları

- En sık **scaphoid** kemik kırılır
- Enfiye çukurunda ağrı şikâyeti
- Baş parmak proksimal interfalangeal ekleme kadar kısa kol alçıya alınır.

İLGİLİ NOTLAR

Tüm şıklara değinen bir not daha ne olsun

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 en olası 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

Kalsifik Tendinit

- Rotator manşon tendonlarında oluşan multifokal kalsifikasyon. En sık **supraspinatus** kasında görülür. Ağrı ani başlangıçlı, şiddetlidir ve subdeltoid alana yayılır. Radyografik olarak tendona lokalize kalsifik depolanmalar.

Donuk Omuz (Adeziv Kapsülit)

- Genellikle idiopatik. **Diabetes mellitus**, inflamatuvar artrit, travma, uzun süreli immobilizasyon, tiroid hastalığı, serebrovasküler olay, miyokard enfarktüsü veya otoimmün hastalıklarla ilişkili olabilir.
- Kadınlarda erkeklere göre daha yaygındır ve en sık 40 ile 60 yaş arasındaki bireylerde görülür.
- Omuz hareketleriyle **ağrı** ve omuz **eklem hareket açıklığında kısıtlanma** görülür.
- Tedavi; Fiziksel modaliteler, analjezikler, aktivite modifikasyonu, intraartiküler kortikosteroid enjeksiyonları

Bisipital Tendinit

- Bisipital oluk içinde tendon ve kılıfının inflamasyonudur.
- Özellikle **başın üzerinde fırlatma** ve vuruş yapan sporcularda görülür.
- Hastalarda omuzun **ön** tarafında lokalize olan ve biceps boyunca yayılan ağrı yakınması bulunur.

Biceps Tendon Ruptürü

- Tendonun yırtılması en sık olarak uzun başın proksimal kısmını etkiler.
- **Popeye (Temel reis)** belirtisi oluşturur.

Olekranon Bursiti

- Dirsek çevresindeki bursalarda inflamasyon görülebilir. Olekranon bursiti **en sık rastlanan bursittir**.

Dipnot: Omuz çıkıklarında apolet belirtisi

TENOVAJİNİTLER (STENOZAN TENOSİNOVİT)

De Quervain Hastalığı

- **Abdüktör Pollicis Longus ve Ekstansör Pollicis Brevis**
- 1. dorsal kompartmanda bulunan tendonların sinovyal kılıfı, tekrarlayan başparmak abduksiyonu ile ulnar deviasyon hareketi ile kalınlaşır.
- El bileği ve baş parmak hareketleri ile yakınmalar artar. Ağrı sızlayıcı bazen yanıcı Kadınlarda sık , . 35-55 yaş sık

Klinik Bilimler 187. soru
Küçük Stajlar Speetus Notu 1. Fasikül
Sayfa 145

El Tendon Yaralanmaları

Çekiç Parmak (Mallet Finger)

- ✓ **En yaygın**
- ✓ Bu, ekstansiyonda olan distal interfalangeal ekleme (DIP) doğrudan darbe alınmasıyla oluşur.
- ✓ Eklem dorsumunda ağrı, şişlik ve **eklemi ekstansiyon yapamama**
- ✓ DIP ekleminde distal falanksın dorsal kısmında avülsiyon kırığıyla da ilişkili olabilir.

Jersey Parmağı

- ✓ **Flexor digitorum profundus** (FDP) tendonunun avülsiyonu
- ✓ Genellikle yüzük parmağında meydana gelir ve yaralanma mekanizması, FDP'nin maksimum kasılması sırasında parmağın zorlayıcı bir şekilde ekstansiyona uğramasıdır.
- ✓ Sporcu, elin palmar yüzünde şişlik ve ağrı ile birlikte, etkilenen parmağın **DIP eklemi aktif olarak fleksiyon yapamama** şikayetiyle akut olarak başvurur.

Boutonnière (Düğme İliği) Deformitesi

- ✓ Ekstansör tendonun orta falanks tabanına insersiyonu ya da yakınında bulunan **santral slip** bölümünün yaralanması sonucu oluşur.

Klinik Bilimler 187. soru
Küçük Stajlar Speetus Notu 1. Fasikül
Sayfa 145

Trigger Finger (Tetik Parmak)

- Tetik parmak (ya da **fleksör digitorum** tendonunun stenoza tenosinoviti), elde aşırı kullanım sendromu olarak bilinir.
- **Metakarpofalangeal** eklem düzeyinde meydana gelen tekrarlayıcı darbeler, **A1 pulley** kalınlaşmasına neden olabilir; bu da **fleksör tendon** kılıfı üzerine **şişlik** ve baskı oluşturur. Parmak ağırırken takılma.
- Fleksör tendonlardaki nodule Notta nodulu denir.

TENOPERİOSTİT (ENTESOPATİLER)

- Tendonun kemiğe yapıştığı yerde dejeneratif inflamatuvar değişiklik oluşmasıdır.
- **Tedavi:** İstirahat, bandaj ve atelleme, fizik tedavi ajanları, lokal enjeksiyon

Lateral epikondilit (tenisçi dirseği)

- Ortak ekstansör tendonun lateral epikondile yapıştığı yerde veya çevresinde gelişen muskulotendinöz lezyonlar (Özel olarak **ekstansör carpi radialis brevis**)
- Ağrı lateral epikondilde lokalizedir ancak ön kola doğru yayılım gösterebilir.
- El bile **dirençli ekstansiyonda** ağrı. **Cozen's testi** pozitif

Golfçü Dirseği (Medial Epikondilit)

- Primer oluşma bölgeleri, pronator teres, fleksör karpi radialis ve/veya palmaris longus

FASİİTLER

Dupuytren Kontraktürü:

- Parmaklarda fleksiyon kontraktürüne neden olur.
- **Palmar fasiyanın fibrosizisine bağlı gelişir.**
- Distal palmar çizginin her iki yanında, başparmak ve küçük parmak tabanında olabilen **sert nodül**
- Hastaların yaklaşık %5'inde bir veya iki ayağın medial plantar fasyasına benzer lezyonlar (**Ledderhose hastalığı**), %3'ünde ise penis üzerinde fibrotik plaklar (**Peyronie hastalığı**) görülür; ayrıca, "eklem üzeri yastıklar" (**Garrod nodülleri**) proksimal interfalangeal (PIP) eklemlerin dorsalinde
- Risk faktörleri; erkek cinsiyet, **miyokard infarktüsü**, yaş, sigara, elini fazla kullanan kişiler, el yaralanması öyküsü, aile hikayesi, Ledderhose (plantar fibromatozis) hastalığı, **siroz, diabetes mellitus, HIV enfeksiyonu **TUS****
- En çok **beşinci ve dördüncü** parmak

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 en olası 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

Median sinir etkilenmesi durumunda parmaklarda duyu kaybından bahsettik ve hangi parmakta olacağını bile yazdık

Üst Ekstremité Tuzak Nöropatileri

Sinir	Ağrının Yeri	Duyusal Kusur	Kas Güçsüzlüğü	Klinik
Klinik Bilimler 187. soru Küçük Stajlar Speetus Notu 1. Fasikül Sayfa 150				
- Üst ekstremité postürü karpal tünel içindeki basıncı değiştirmektedir ve en düşük olduğu konum nötral veya hafif fleksiyon durumudur. - Median sinir, ilk 3% parmaktan duysal girdiyi ve başparmak abduksiyonu (abductor pollicis brevis), opozisyonu (opponens pollicis) ve fleksiyonu (flexor pollicis brevis) için gerekli kaslara motor çıktıyı iletmek üzere tünelden geçer				
Median (bilekte) ✓ KTS klinikte en sık görülen basıya bağlı gelişen fokal mononöropatidir.	Bilek, 1.2.3. parmaklar	1, 2, 3. parmaklar	Tenar kaslar, I.II. lumbrikaller (üçüncü ve dördüncü lumbrikal kasa ulnar sinir innerver eder)	KTS klinik bir tanıdır. Provokatif testler: Phalen, Tinel, manuel karpal kompresyonu ve el elevasyonu testleri. • Sinir ileti çalışmaları: Karpal tünelde iletim hızında yavaşlama • Elektromiyografi: Median sinirle innerve edilen el kaslarında (örn. abduktor pollicis brevis) denervasyon gözlenebilir
Anterior interosseöz Sendrom (Kiloh-Nevin sendromu) ✓ Sinir sadece motor lif içerir. ✓ Fleksör pollicis longus, pronator quadratus ve fleksör digitorum profundusun 2. Ve 3. Parmağa giden kısmını innerve eder.	Ön kol volar yüz	Yok	Pronator quadratus, FPL, FDP	Parmak uçlarının "pinch" veya sıkıştırma (çümdikleme) hareketlerinde güçlük. Tenar kaslarda tutulum yoktur ve duyu kusuru bulunmaz. Pronator teres kasa veya yüzeysel fleksör digitorum kasının fibröz bantları sinirin tuzaklanmasına neden olabilir. AİS: median sinirin terminal motor dalıdır
Pronator Sendromu ✓ Median sinirin pronator teres kasının iki başı arasından geçerken tuzaklanması	Ön kol volar yüzünde ağrı. Pronasyon hareketi sırasında artar.			Bazen median sinirle innerve olan parmaklara yayılan paresteziler görülebilir ve tenar bölgesi dahil olmak üzere median sinir dağılımında hafif duyu bozuklukları gözlenebilir. KTS'de tenar eminens üzerindeki duyu korunurken, proksimal lezyonlarda bu bölgedeki duysal kayıp da gözlenir. Bunun nedeni, thenar eminensi innerve eden palmar kutanöz dalın median sinirden karpal tünelin proksimalinde ayrılmasıdır
Ulnar Sinir Tuzak Nöropatileri Kübital tünelin tavanını arkuat ligaman oluşturur. Bu ligaman 90 derece dirsek fleksiyonu yapıldığında gergin, ekstansiyonda ise gevşektir. Tam ekstansiyon siniri dış basıncıdan koruyabilir. Tam fleksiyon ise sinire baskı yapar. Ulnar sinir el bileğinde psiform kemik (bir sesamoid kemiktir) ile hamatum kemiğinin çengeli arasından geçer. Bu bölüm Guyon kanalı olarak adlandırılır. Palmar ve dorsal kutanöz dallar (duysal dallar) Guyon kanalından geçmezler.				
Kübital Tünel Sendromu	Dirsek, ön kol (ulnar), el	Ulnar el, 4. 5. parmaklar	Fleksör karpi ulnaris ve intrinsik kaslar	Dirsekte tinel belirtisi aranır. Froment işareti: Başparmağı 2. metakarpal kemiğine doğru sıkıca yaklaştırırken (örneğin, bir kağıt parçasını başparmakla sıkıştırarak tutarken), interfalangeal eklemlerde başparmağın fleksiyonu ortaya çıkar Wartenberg işareti: Küçük parmağın sürekli kaçırılması Jeanne işareti
Ulnar (Guyon kanalında tuzaklanma)	Elin ulnar yanı ve parmaklar	4, 5. parmaklar	Adductor pollicis, interosseöz, hipotenar kaslar	
Radial Sinir Tuzak Nöropatileri • Radial sinirin aksillada basıya uğraması radial sinirin innerve ettiği tüm kaslarda kuvvetsizliğe neden olur. Ek olarak duyu kusuru bulunur. • Humerusun spiral oluğu içindeki sıkışması, triseps kasının kuvvetinin korunmasını sağlar. El bileğinin ve el parmaklarının ekstansiyonunda kuvvetsizlik bulunur. Posterior interosseöz sinirin tuzaklanması ise "düşük parmak" ile sonuçlanırken duyu kusuru bulunmaz. PİN, supinator kasa "Frohse arkadı" içinden geçer. • Yüzeysel kutanöz radial sinirin sıkışması elin sırtında uyuşma ve paresteziye neden olabilir				
Posterior interosseöz (PİN) ✓ Radial sinirin motor dalıdır.	Ön kol proksimali (radial)	Yok	Klinik tablo lateral epikondilite benzer. Lateral epikondil üzerinde duyarlılık, bilek ve parmakların dirençli ekstansiyonunda veya ekstansör kasların pasif gerilmesi sırasında ağrı saptanır. Dirençli supinasyon bilek ekstansiyonuna göre daha ağırlıdır olabilir. Düşük el yerine "düşük parmak" bulgusu daha ön plandadır.	
Süperfisyal Radyal Sinir (Wartenberg sendromu) (Cheralgia Parestetika)	Duyusal nöropatidir. Ön kol pronasyonu ile kombine el bileği fleksiyonu sırasında brakioradial ve ekstansör karpi radialis longus tendonlarını birleştiren fasya tarafından yüzeysel kutanöz radial sinir sıkıştırılabilir.			
Cumartesi Gecesi Sendromu ✓ Radial nöropati spiral olukta meydana gelir.	Bu durum karakteristik olarak, bir kişinin derin uykuda, alkol ya da madde etkisi altındayken kolunu bir sandalyeye veya sıraya sarkıtarak bırakması durumunda ortaya çıkar ve bu tabloya "Cumartesi gecesi felci" adı verilir. • Uzun süreli hareketsizlik sonucunda sinirde bası ve demiyelinizasyon gelişir. Düşük el ve düşük parmak vardır.			

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

SpeeTUS Notu

SpeeTUS Notu

İLGİLİ NOTLAR

ÜROLOJİ

TAŞ HASTALIĞI

BÖBREK VE ÜRETER TAŞLARI

- **E/K: 2-3/1** (enfeksiyon taşları hariç)
- Vücut kitle indeksi ile direkt ilişkili
- Taşlar değişik miktarlarda kristaloid ve organik matriksten oluşan polikristalize topaklar
- **Kristal Bileşeni:** Taşın esas bileşenleri
- **Matriks Bileşeni:** **Radyopak olmayan** bileşenler
- **İnhibitörler** (idrarda varlığı taşı azaltan maddeler); Nefrokalsin, üropontin, Tamm-Horsfall proteinleri

Kalsiyum İçeren Taşlar

- Kalsiyum oksalat %60
- Hidroksiapatit %20
- Bruşit %2

Kalsiyum İçermeyen Taşlar

- Ürik asit %7
- Strüvit %7
- Sistin %1-3
- Triamteren <%1
- Silika <%1

Taş Çeşitleri ve Özellikleri

Kalsiyum Taş Oluşumu Kolaylaştıran Faktörler

- Hiperkalsüri
- Hiperoksalüri
- Hiperürikozüri
- Hipositratri
- Düşük idrar pH
- Renal Tübüler Asidoz (tip 1 en sık taş yapan)

Okzalat taşı: En sık emilim tipi oksalüriye bağlıdır. Kronik diyare ile seyreden durumlarda olur. Tedavide ağızdan kalsiyum verilmesi ve oksalatın kısıtlanması vardır.

Kalsiyum dışı taşlar

- **Magnezyum, amonyum ve fosfattan** ibaret

Klinik Bilimler 188. soru
Küçük Stajlar Speetus Notu 1. Fasikül
Sayfa 082

Ürik asit	• Gut, miyeloproliferatif hastalıklarda yüksek insidans • İdrar pH'ı sürekli 5.5 altında • Saf ürik asit taşı non-opak • Tedavide idrar alkali yapılmalıdır.
Sistin	• Grafide saat camı gibi görünüm (Heksagonal) • En sert taşlardır • ESWL dirençli
Ksantin	• Doğumsal ksantin oksidaz eksikliğine sekonder • Radyo-opak değildir
Medikasyona bağlı taşlar	• İndinavir, triamteren, guaifenesin, efedrin • İndinavir taşı: Radyopak değildir (bilgisayarlı tomografide radyosaydam görüntü verebilir).

TİPİK VAKA

- ✓ Renal kolik ağrısı (Yan ağrısı)
- ✓ Hematüri
- ✓ Yansıyan ağrı (ilioinguinal sinir trasesi boyunca ve Mc Burney noktasında, genitofemoral sinir trasesi boyunca uyluk proksimal iç kesimi ve skrotum, vulva düzeyinde)

Dipnot: Mc Burney noktası umblikus ile spina iliaca anterior superioru birleştiren çizginin alt 1/3 üst 2/3 kesişim noktasıdır. İnguinal ligamanın üzerinde kalan karn ön duvar duyusu iliohipogastrik sinir tarafından innerve edilmektedir. Orta üreter kesiminin yansıyan ağrısı iliohipogastrik sinir dermatomuna yayılım göstermektedir. Bu nedenle orta üreter düzeyinde taş bağlı ağrı inguinal ligaman üzerinde Mc Burney noktasında hissedilir.

Tanı:

- ✓ Taşa bağlı olduğu düşünülen üriner sistem tıkanıklığında etkin tanı için istenmesi gereken tetkik **kontrastsız bilgisayarlı tomografidir.**

Ultrasonografi

- ✓ Taşa bağlı hidronefrozun değerlendirilmesinde ilk yapılması gereken görüntüleme yöntemidir.
- ✓ Ürolitiazis ve böbrek tümörü ayırıcı tanısında USG kullanılabilir.

Tedavi:

- ✓ **Medikal**
 - Sıvı tüketimi (en az iki litre)
 - Meyve suları (limon, portakal)
 - Hayvan proteinlerini azaltmak,
 - Tuzu azaltmak

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

SpeeTUS Notu

SpeeTUS Notu

- Presbiakuzi: ileri yaşda, kulağın fizyolojik yaşlanmasına bağlı, sinirsel tip işitme kaybı yapar.

FLASH
BACK

İşitme Kayıpları

- Konjenital sağırliğin en sık sebebi... Genetik (Connexin-26)
- Konjenital VİRAL sağırliğin en sık sebebi... CMV
- Edinsel tek taraflı sağırliğin en sık sebebi... Kabakulak
- Konjenital sağırliğa en sık neden olan sendrom... Pendred sendromu

KOKLEAR İMPLANT

İşitmenin ve konuşmanın sağlanabilmesi için işitme cihazlarının yeterli olmadığı durumlarda yapılır.

Endikasyonları:

- ✓ Konuşmayı öğrenme yaşını (4-5 yaş) gegmemiş olan çocuklar
- ✓ %100'e yakın bilateral işitme kaybı olan erişkinler

Kontrendikasyonları:

- ✓ Dar meatus akustikus internus (8. CN olmaması)
- ✓ Michel aplazisi (kokleanın olmaması)
- ✓ Koklear ossifikasyon (geç menenjit sekeli)

RİNOLOJİ

RİNİTLER

- ✓ Burun içinde kaşıntı, konjesyon, rinore, hapşıрма ve tıkanıklığa yol açan semptomlar (öksürük beklenen bir bulgu değildir)

Rinitler	
Alerjik Rinit	Non-alerjik Rinit
✓ En sık görülen rinit tipidir ✓ Ig E ile ilişkili ✓ Sıklıkla polen ve ev tozu akartlarına karşı ✓ Antihistaminik ve topikal steroidlerden en çok fayda gören tipi	1. İdiyopatik (vazomotor) rinit: Nazal otonomik disfonksiyon 2. Non-alerjik rinit eozinofil (NARES): Deri testleri negatif, Kanda spesifik IgE negatif, nazal smear da % 10'dan fazla eozinofil 3. Hormonal rinit: En sık formu gebelik rinit 4. İlaç ilişkili rinit: En önemli ilaç ilişkili rinit rinitis medikamentosa. Uzun süreli vazokonstriktif (oksimetozolin, ksilometozolin --iliadin, otrivin) ajan kullanımı ile olur.

Klinik:

- Burun: Burun tıkanıklığı ve akıntısı, kaşıntı
- Göz: Sulanma, eritem, bulber konjunktivada ödem, kaşıntı
- Orofarenks: Duvarda kılınım taşı görünümü, postnazal akıntı
- Fizik muayenede alerjene nazal kavitede ilk maruz kalan alt konkaların soluk ve ödemli görüntüsü tipik

Tanı:

- Deri prick testi (en sık test)
- İntradermal test

Sampter triadı: (3A)

- ✓ Aspirin hipersensitivitesi
- ✓ Astım,
- ✓ Alerjik rinit

Kronik Atrofik Rinit (Ozaenae)

- ✓ Klebsiella ozaenae etken
- ✓ Mukoza ve konka kemiklerinde atrofi, kurutlanma, kötü koku ile karakterize bir kronik rinit

SİNÜZİT

Doğumda var olan sinüsler etmoid ve maksiller sinüsler

Etiyoloji:

- Viral (en sık): Rinovirus, koronavirus, adenovirus
- S. pneumoniae (en sık) H. influenzae, M. Catarrhalis ve S. aureus, akut sinüzitlerin çoğundan sorumlu organizmalardır. Tedavide amoksisilin/klavulanik asit
- Özellikle immünsupresif hastalarda aspergillus, mucormycosis, coccidiomycosis gibi mantar enfeksiyonları da sinüzite yol açabilirler. En sık Aspergillus fumigatus görülür.
- **Semptomlar:** Burun tıkanıklığı, pürülan akıntı, postnazal akıntı, ateş, ağız kokusu, baş ağrısı bulunabilir.
- **Tanı:** Water's grafisi ve gerekirse BT ile tanısı konur. Sinüsleri en iyi gösteren tetkik bilgisayarlı tomografidir

Tedavi

- Viral → Genelde kendiliğinden geçer.
- Bakteriyel → Amoksisilin ± Klavunat

Sinüzit Orbital Komplikasyonlar

- ✓ En sık neden etmoid sinüzit

Klinik Bilimler 189. soru

Küçük Stajlar Speetus Notu 1. Fasikül
Sayfa 068

Orbital Selülit

- Proptozis, kemozis, azalmış göz hareketleri, ağrılı göz hareketleri ve diplopi ile karakterize

Orbital Abse

- Orbital selülitin ilerlemesi ile olur. Ciddi egzoftalmi, kemozis, tam yerleşmiş oftalmopleji ile karakterize

Kavernöz Sinüs Trombüsü

- Kemozis, orbital ağrı, proptozis ve oftalmopleji (3-4-6 sinir hasarı) ile karakterize
- En dikkat çekici özelliği karşı gözü etkileyebilmesi

Intrakraniyal Komplikasyonlar

- **Frontal** sinüzit beyin komplikasyonlarına daha sık yol açar.
- Komplikasyona bağlı menenjitin en sık etkeni Streptococcus pneumoniae'dir.
- **Menenjit:** En sık intrakraniyal komplikasyon
- **Subdural abse:** Frontal sinüzitin komplikasyonu. Yüksek mortalite ve morbidite oranı vardır.

Kemik Komplikasyonları

- **Frontal** sinüzite bağlı osteomyelit gelişebilir.
- Periostun altına biriken pürülasyona bağlı şişliğe **Pott's puffy** tümörü denilir.

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 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

AKUT OTİTİS MEDIA

Otitis media etyolojisi

Akut otitis media	Kronik süpüratif otitis media
1. S.pneumoniae (en sık) 2. H.influenzae 3. M.catarrhalis	1. P.aureginosa 2. S.aureus

- Otitis media, çocuklarda edinsel işitme kaybının en sık nedenidir.
- Konjunktivit-otit sendromuna yol açan etken ise H. influenzae'dir.
- Erkeklerde, 6 ay-2 yaş arasında, mama ile beslenenlerde aşılanmayanlarda, üst solunum yollarında anatomik anomali olanlarda daha sık görülür.
- Ateş, kulak ağrısı, timpanik membranın kırmızı bombeleşmesi, otoskopik muayenede orta miktarda kulak efüzyonu görülür.

KRONİK SÜPÜRATİF OTİTİS MEDIA

- Kulak zarının perforasyonu sonucu oluşan ve en az 6 hafta süren orta kulak veya mastoid inflamasyonudur.
- P.aeruginosa ve S. aureus en sık etkenlerdir.

Tedavi

- Akut otitis media tedavi süresi 7-10 gündür.

İlk Tedavi		İlk Tedaviye Yanıtsızlık (72 saat sonra)	
İlk Basamak Tedavi	Alternatif Tedavi (penisilin alerjisi veya beta-laktamaz üreten organizmalar şüphesi durumunda)	Önerilen Tedavi	Alternatif Tedavi
Amoksisilin (yüksek doz) veya Amoksisilin-klavulanat Seftriakson	Sefdinir veya Sefpoksım Seftriakson Klindamisin + Üçüncü nesil sefalosporin Levofloksasin (penisiline tip I rxn)	Amoksisilin-klavulanat veya Seftriakson	Seftriakson veya Timpanosentez

- Efüzyonlu otitis mediada, antibiyotik kullanımı, kortikosteroidler, antihistamin-dekonjestan kombinasyonları, antihistaminler, dekonjestanlar ve mukolitik ajanlar önerilmez.
- 3-6 aydan uzun sürerse, timpanostomi tüpü ile cerrahi müdahale düşünülmelidir.

Komplikasyonları

- Parameningial menenjit (Akut otitis media'nın en sık nörolojik komplikasyonu)
- Gradenigo sendromu (Temporal kemik osteomyeliti)
- İletim tipi işitme kaybı
- Perforasyon
- Kolesteatom
- Fasiyel paralizi
- Labirentit
- Mastoidit
- Periostit
- Bezold apsesi

- Epidural apse
- Beyin apsesi
- Lateral sinüs trombozu
- Sinüs petrosus trombozu
- Hidrosefali

OTİTİS EKSTERNA

Klinik Bilimler 189. soru
Pediatri Speetüs Notu 1. Fasikül
Sayfa 106

SİNÜZİT

- Çocuklarda en sık ethmoid sinüzit görülür.
- Viral üst solunum yolu enfeksiyonunu takiben nazal semptom ve bulguların 10-14 günden uzun sürmesi sinüzit düşündürür.
- Bakteriyal sinüzitte en sık etkenler sırasıyla ~~Tiplendirilemeyen~~ Haemophilus influenza, Streptococcus pneumoniae, Moraxella catarrhalis
- 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
- Nazotrakeal entübasyon
- Kokain kullanımı

Klinik Bilimler 189. soru
Pediatri Speetüs Notu 1. Fasikül
Sayfa 106

Sinüzit tanı kriterleri

Majör kriterler	Minör kriterler
✓ Nazal dekonjesyon veya obstrüksiyon ✓ Fasiyal konjesyon veya dolgunluk ✓ Fasiyal ağrı veya basınç ✓ Hiposmi veya anosmi ✓ Pürülan veya renksiz posteriyör nazal akıntı ✓ Pürülan anterior nazal akıntı ✓ Ateş (sadece akut sinüzit için)	✓ Baş ağrısı ✓ Kulakta ağrı, baskı ya da doluluk hissi ✓ Diş ağrısı ✓ Halitozis ✓ Öksürük ✓ Yorgunluk ✓ Ateş (subakut ve kronik sinüzit için)

Buradaki bilgilerle soruda verilen olguya çok net bir şekilde rinosinüzit tanısı konulabiliyor
Sonraki sayfada ise en sık komplikasyonunun doğru seçenek olan orbital selülit olduğunu yazmışsınız

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 speetus referansında bahsettiğim komplikasyonla ilgili kısım işte tam olarak burası

Komplikasyonlar

- Periorbital ve orbital sellülit (**En sık komplikasyon**)
(**En sık etmoid sinüzit** sonrası görülür)

Klinik Bilimler 189. soru
Pediatri Speetus Notu 1. Fasikül
Sayfa 107

- Osteomiyelit (frontal sinüzit)
- Frontal osteit (Pott'un kabarık (puffy) tümörü)
(Aşağıdaki resim)



Tedavi

- Tedavi süresi net değildir ve en az 10 gün veya semptomların düzelmesinin ardından 7 gün boyunca önerilir.
- Frontal sinüzit hızla ciddi intrakraniyal komplikasyonlara ilerleyebilir ve belirgin klinik iyileşme sağlanana kadar parenteral ampicilin-sulbaktam, seftriakson veya levofloksasin başlanmasını gerektirebilir. Tedavi daha sonra oral antibiyotik tedavisi ile tamamlanır.

Endikasyon	Tedavi
Hafif ila orta hastalık için başlangıç ampirik tedavi	Amoksisilin-klavulanat (45 mg/kg/gün, PO) (Alternatif: Amoksisilin 90 mg/kg, PO)
Belirtilerin akut kötüleşmesi ("çift hasta olma") veya şiddetli hastalık için başlangıç tedavisi	Amoksisilin-klavulanat (90 mg amoksisilin/kg/gün PO)
B-Laktam alerjisi	Levofloksasin (10-20 mg/kg/gün PO)
• Tip I aşırı duyarlılık	
• Non-Tip I aşırı duyarlılık	Sefpoksime (10 mg/kg/gün PO) Sefdinir (14 mg/kg/g, PO)
• Hastaneye yatış gerektiren ciddi enfeksiyon	Ampisilin/sulbaktam (200-400 mg ampicilin/kg/gün IV) Seftriakson (50 mg/kg/gün IV) Levofloksasin (10-20 mg/kg/gün IV)

KRUP SENDROMLARI

Viral krup

- En sık 3 ay-5 yaş arasında görülür.
- En sık etken parainfluenza tip 1'dir.
- ÜSSE prodromal dönemi ile başlar, havlama şeklinde öksürük ve stridor ile kendini belli eder.
- Ateş olabilir genelde subfebrildir, TOKSİK GÖRÜNÜM YOKTUR!!!
- Anteroposterior boyun grafisinde Çan kulesi (steeples) bulgusu veya kalem ucu görünümü vardır.
- Tedavi
 - ✓ Deksametazon (İlk ilaç)
 - ✓ Rasemik epinefrin (Direnci veya ağır olgularda)
 - ✓ Oksijen
 - ✓ Parenteral steroid
 - ✓ Soğuk buhar
 - ✓ Heliox

Epiglottit (bakteriyel krup)

- En sık 2-6 yaş arasında görülür.
- En sık etkeni H. influenzae tip B'dir.
- PRODROMAL DÖNEM YOKTUR!!!
- Hasta toksik görünür.
- Ani ateş yükselmesi, disfaji, boğaz ağrısı, inspiratuvar retraksiyonlar, siyanoz, stridor görülür.
- Ağzıda bol salivasyon vardır.
- Boyunda hiperekstansiyonlu oturma postürü (Tripod pozisyonu / Koklama pozisyonu) karakteristiktir.
- Yan boyun grafisinde "başparmak izi" bulgusu vardır.
- Tanı direkt muayene ve laringoskopi ile şiş ve ödemli epiglotun görülmesi ile konur.
- Tedavi
 - ✓ Nazotrakeal entübasyon (İlk basamak, tüm hastalar entübe edilerek oksijen verilmelidir)
 - ✓ IV seftriakson, seftotaksim, vankomisin veya meropenem
- Epiglottit için indeks vaka dışında evde aşağıdaki bireylerden herhangi birinin varlığında tüm ev halkına rifampisin ile profilaksi verilmelidir;
 - ✓ 4 yaş altı, aşıları eksik çocuk
 - ✓ 1 yaş altı bebek

Spazmodik krup

- En sık 3 ay-3 yaş arasında görülür.
- Geceleri aniden olur.
- ATEŞ YOKTUR!!!
- Dispne, öksürük ve inspiratuvar stridor görülür.
- Alerji, psikolojik faktörler, viral enfeksiyonlar ve gastroözefageal reflü etiyolojide rol alabilir.
- Tedavi viral krup gibidir.

Bakteriyel trakeit

- Kızamık, influenza veya diğer viral üst solunum yolu enfeksiyonu sonrasında, trakeanın bakteriyel süperenfeksiyonu sonunda gelişir.
- En sık etken S. aureus'tur.
- Yüksek ateş, stridor, metalik öksürük görülür.
- Hasta toksik görünümde ve dispneiktir
- Tedavi
 - ✓ Antibiyotik (Vankomisin, klindamisin, seftriakson, seftotaksim)
 - ✓ Destek tedavisi

ALT SOLUNUM YOLU ENFEKSİYONLARI

AKUT BRONŞİYOLİT

- En sık 6 ay-2 yaş arasında görülür.
- En sık etkeni RSV tip B'dir. Diğer solunum yolu virüsleri de sıktır.
- Alt solunum yolu obstrüksiyonuna bağlı wheezing ve solunum sıkıntısı görülür.
- Etken hemen hemen her zaman virüsler olduğu için prodromal ÜSSE bulguları sıktır.

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

SpeeTUS Notu

SpeeTUS Notu

İLGİLİ NOTLAR

Stafilokokların Sınıflandırılması ve Önemli Özellikleri

ÖZELLİK	Koagülaz pozitif (lam ve tüp)	Koagülaz negatif	
	S.aureus	S. epidermidis	S. saprophyticus
DNaz	+	-	-
Mannitol	+	-	-
Hemoliz	beta	-	-
Protein A	+	-	-
Novobiyoşin duyarlılığı	duyarlı	duyarlı	DİRENÇLİ
Yaptığı hastalık	Süperatif, toksijenik	Yabancı cisim enfeksiyonları	Üriner enfeksiyon

Stafilokoklarda yapısal elemanlar

Glikokaliks (Biyofilm)

- S. epidermidis'te bulunur.
- 'Slime faktör' olarak da bilinir.
- Yabancı cisimlere tutunmayı sağlar.
- Antibiyotik etkisinden bakteriyi korur.

Protein A

- IgG'yi Fc kısmından yakalar.
- Bakteriyi fagositozdan ve kompleman etkisinden korur.
- Koagülünasyon yöntemi IgG'nin Fc parçasının protein A ile bağlanması esasına dayanır.

Teikoik asit

- Fibronektine tutunma ve fajlar için reseptör görevi görür.
- Makrofajlardan sitokin salınmasına neden olarak sepsise yol açabilir.

Peptidoglikan

- Endotoksin benzeri etki ile sepsise neden olur.

STAPHYLOCOCCUS AUREUS

- Lam ve tüp koagülaz pozitif tek insan stafilokokudur.
- Mannitolü fermente ettiğinden Chapman besiyerini sarartır.
- Kronik granümatöz hastalık, diyabet ve iv ilaç bağımlılığı risk faktörüdür.
- En önemli bulaş yolu: El teması

Toksinleri

Sitolitik toksinler (alfa, beta, delta ve gamma)

- Alfa toksin sitotoksik özellikte olup birçok hücre membranında por oluşturur.

Lökositidin (Panton Valentine toksini)

- Nötrofil ve makrofaji eritir, hızlı yayılan nekrotizan lezyonların gelişmesine neden olur.
- Por oluşturur.
- Toplum kaynaklı MRSA'larda bulunur.

Enterotoksin A-E

- Enterotoksin A (ısıya dirençli) MSS tutulumu nedeniyle ön planda kusmanın olduğu, en kısa inkübasyon süresi besin zehirlenmesine yol açar. Süperantijendir.
- Enterotoksin B 2 yaş altı çocuklarda antibiyotik ishalinin ve psödomembranöz enterokolitin en sık nedenidir.

Eksfoliatif toksin (Epidermolitik toksin)

- Haşlanmış deri sendromu ve büllöz impetigo ya sebep olur.
- Desmozomlardaki desmogleini parçalar.
- Stratum granulosum üzerine etkilidir.

Toksik şok sendromu toksini-1 (TSST-1, Enterotoksin-F)

- Süperantijenidir.
- Vajinal veya nazal hiperabsorban tampon kullanan kişilerde ortamdaki Mg miktarının düşmesi sonucu üretilir.
- S.aureus'un mukozalardan emilerek sistemik dolaşıma katılan enterotoksindir.

Enzimleri

Koagülaz

	Serbest koagülaz	Bağlı Koagülaz (clumping faktör)
Hangi stafilokokta?	S.aureus	S. aureus S. schleiferi S. lugdunensis
Fonksiyonu?	Bakterinin etrafında fibrin duvar oluşturmak, savunma elemanlarından korumak.	Bakterilerin kümeler halinde, bir arada bulunmasını sağlar.
Nasıl saptanır?	Tüp koagülaz testi ile.	Lam koagülaz testi ile.

Hyaluronidaz

- Bağ dokusundaki hyaluronik asidi hidrolize eder, yayılma faktörüdür.

Stafilokinaz (fibrinolizin)

- Plazminojen aktivatörü olup yayılma faktörüdür.

Penisilinaz

Katalaz ve superoksit dismutaz

Lipaz

S.aureus'a bağlı klinik tablolar

Lokal deri ve mukoza lezyonları	Apse, follikülit, fronkül, blefarit, arpacık, bakteriyel konjunktivit, sycosis barbae, dolama ve hidradenitis süpürativa'nın en sık etkindir.
Sistemik deri ve mukoza lezyonları	Karbonkül, piyomiyozit
Haşlanmış deri sendromu	Büllöz impetigo ile aynı hastalık olup farklı olarak büller pürülan sıvı ile dolu olmayıp, Nikolsky bulgusu pozitifdir.
Toksik şok sendromu	Multiorgan tutulumu, deskuamasyonla soyulan döküntü ve hipotansiyon görülür. Kan kültüründe S.aureus üremesi beklenmez.

Klinik Bilimler 191. soru
Mikrobiyoloji Speetus Notu 1. Fasikül
Sayfa 013

Pnömoni	Grip sonrası pnömoni (viral hemagglütinini parçalayan proteaz üretimine sekonder) olguları gelişebilir. S.aureus pnömonisi küçük apseterte (pnömatosel) karakterizedir. İv ilaç bağımlılarında ve hemodiyaliz hastalarında pnömoninin en sık etkindir.
Cerrahi alan enfeksiyonu	En sık etkindir.
Menenjit	Penetran yaralanma sonrası gelişen menenjit ve meningomyelosele olgularında en sık etkindir.
Besin zehirlenmesi	Mayonez, krema gibi besinlerle bulaşır.
Psödomembranöz enterokolit	
Kawasaki hastalığı	

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

HERPES SIMPLEX VİRÜS (HSV TİP 1 VE 2)

- Her ikisi de **veziküler** lezyonlar oluştururlar.
- HSV-1** esas olarak **tükürükle**,
- HSV-2** ise hem **cinsel temasla** hem de **doğum sırasında anneden bebeğe** bulaşır.
- Genelde **HSV1**'in lezyonları **belden yukarıdadır**.
- HSV-2** lezyonları **belden aşağıdadır**.

HSV-1, akut gingivostomatit, rekürren herpes labialis, keratokonjunktivit ve ölümcül ensefalit yapar.

HSV-2 genital herpes, neonatal herpes ve selim seyirli aseptik menenjit yapar.

İlk enfeksiyon sonrası duyuşal nöral ganglionlarda latent olarak kalırlar (**HSV-1 trigeminal**, **HSV-2 lumbal** ve **sakral** ganglionlarda).

Klinik tablolar

Oral herpes:

Primer enfeksiyon çocukta gingivostomatit, erişkinde faringotonsillit şeklinde belirlenir.

Yaptığı **en sık sekonder enfeksiyon** herpes labialis'tir.

Keratokonjunktivit: Dendritik ülserasyonlar ile belirir, körlüğe yol açabilir.

Ensefalit:

Sporadik ensefalitlerin en sık etkenidir. Çoğunlukla **HSV-1** sorumludur.

Temporal lop tutulumu

BOS hemorajiktir

Fatalitesi yüksektir (% 50-70).

Kesin tanı beyin biyopsisi ile ya da **en hızlı** ve **duyarlı** olarak **BOS'ta PCR** ile konulur.

Tedavide **asiklovir** kullanılır.

Menenjit:

Etken **HSV-2**'dir. **Selim** seyirlidir. Genellikle kendiliğinden iyileşir.

Herpetik dolama: Genellikle **HSV-1** etkenidir.

Herpes gladyatorum: **Güreşçilerde** görülen **HSV-1** lezyonlarıdır.

Egzema herpetikum: **Atopik ekzema** çocuklarda görülür.

Yanık yarısı: Etken **HSV-1**'dir

Özofajit ve pnömoni: **Hücrel immün sistemin baskılandığı** kişilerde görülür.

Genital herpes: **HSV-2 (%90)** ve **HSV-1 (% 10)** ile oluşur, genital bölgede **ağrılı veziküllerle** karakterizedir.

Herpes neonatarum: Etken **HSV-2**'dir. Mortalite ve morbiditesi yüksektir.

Konjenital anomali yapmaz.

Tanı

Mikroskopi	- Vezikül tabanından Giemsa boyanmasıyla (Tzanck) multinükleer dev hücreler - İntranükleer inklüzyonlar (Cowdry A) görülebilir.
Moleküler (PCR)	- En hızlı ve en duyarlı yöntem - HSV-1, HSV-2 ayrımı yapılabilir.
Seroloji	Sadece primer hastalık tanısı

Tedavi

Sistemik	Asiklovir, valasiklovir, famsiklovir
Topikal	- Herpetik keratit: Asiklovir, idoksüridin, triflüridin - Oral herpes: Asiklovir, pensiklovir, doksanol

Tedavi **latent** hale geçmeyi **önlemez**, **latent enfeksiyonu** tedavi **etmez**.

Veziküler döküntü yapan virüsler

HSV 1 ve 2	Oral veya genital herpes
VZV, poksvirüs	Su çiçeği, maymun çiçeği
Coxsackie A virüs	El-ayak-ağız hastalığı /herpangina

VARICELLA ZOSTER VİRÜS (VZV)

Sadece insanda hastalık yapar.

VZV enfeksiyonları

Bulaş	- Solunum yolu (damlacık çekirdekleri) - Lezyonla direkt temas
Klinik Bilimler 191. soru Mikrobiyoloji Speetüs Notu 1. Fasikül Sayfa 069	
	- Pnömoni (en ölümcül) ve enseratit, serebellit (SSS tutulumu 2.en sık)
Komplikasyon	- Reye sendromu (aspirin kullanımında) - Bakteriyel süperenfeksiyon (en sık) (S. aureus , S. pyogenes) - Pankreatit, hepatit

Suçiçeği:

Gövdede belirgin olmak üzere **makül**, **papül**, **vezikül**, **püstül** oluşur.



Tüm evrede lezyonlar aynı anda görülür (**makül**, **papül**, **vezikül**, **püstül**)
Çiçekten farkı budur.

Konjenital Varicella Sendromu

İlk trimesterde ise bebekte;

- Kortikal atrofi
- Koriyoretinit
- Ekstremitte hipoplazisi
- Deri skarları
- Mikrosefali görülebilir.



Neonatal Varicella

Anne doğumdan **5 gün öncesinde** ya da **48 saat sonrasında** su çiçeği geçirirse görülebilir.

VZV hiperimmünglobülin kullanımı önerilir.

Zona

- Latent VZV enfeksiyonunun stres veya hücrel immünsüpresyon durumunda **reaktivasyonu**
- **Dermatomla sınırlı** bölgede **ağrılı veziküller**
- Lezyonlar iyileştikten sonra **ağrı** aylarca sürebilir (**postherpetik nevralji**).

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

KIZAMIK VİRÜSÜ (RUBEOLA)

Bulaş: Damlacık çekirdeği yoluyla

Çok çekirdekli dev hücre (Wartin-Finkeldey hücresi) oluşumuna neden olur.

Prodrom dönemi:

- İnkübasyon periyodu 10-12 gün, prodrom dönemi 3-4 gündür.
- Öksürük, burun akıntısı (coryza), konjunktivit, fotofobi
- Mukozalarda ortası beyaz, çevresi eritemli döküntüler tuz tanesi görünümlü **Koplik lekeleri (patognomonik)** oluşur

Döküntü sitotoksik **T lenfosit yanıtı** ile ilişkilidir. Kulak arkasından boğaz, vücutta ve yüzde yayılır. Döküntü en son

Klinik Bilimler 191. soru

Mikrobiyoloji Speetus Notu 1. Fasikül

Sayfa 074

En sık komplikasyon **otitis media**, ölümün **en sık** nedeni **pnömonidir**. Mastoidit, servikal lenfadenit, trakeit ve miyokardit görülebilir, orşit ve nefrit görülmesi beklenmez.

Ölü aşı ile aşılanmışlarda ağır seyirli, **atipik kızamık** oluşur.

SSPE (Subakut Sklerozan Panensefalit):

M-proteini defektli virüsle enfeksiyon olduğunda **virüs salınmaz**.

Virüs santral sinir sisteminde birikir ve uzun yıllar sonra bulgular ortaya çıkar. Önce okul başarısında azalma, daha sonra motor fonksiyon bozuklukları (ataksi, tremor gibi) ortaya çıkar. Tedavide izoprinozin verilebilir.

SSPE'yi önlemede **en etkin** yöntem **aşıdır**.

Tanı	
Seroloji	- ELISA ile IgM pozitifliği - Ig G'de iki hafta arayla dört kat artış
Mikroskopi	- Multinükleer dev hücreler (Füzyon proteini ile) - Hem sitoplazmada hem nükleusta eozinofilik inklüzyon cisimleri

Tedavide **A vitamini** kullanılmaktadır.

Korunma:

- ✓ Kızamık geçirende **ömür boyu bağışıklık**
- ✓ **Canlı atenua aşı** 12. ayda ve 4-6 yaşta iki doz olarak yapılır.
- ✓ **Temas sonrası profilaksi** için **3 gün içinde aşı** ya da **6 gün içinde standart immünglobülin** verilir.

KABAKULAK VİRÜSÜ (MUMPS, EPİDEMİK PAROTİTİS)

Damlacık ve direkt temasla bulaşır.

En sık bulgu parotittir. Stenon kanalının ağza açıldığı bölgede kızarıklık olur. Pankreası etkileyerek juvenil DM veya pankreatit'e neden olabilir.

Döküntü görülmez!

En sık komplikasyon:

- Puberte öncesinde **aseptik menenjit**
- Puberte sonrasında ise **orşittir**.

Gebelikte geçirilirse, bebeklerde **endokardial fibroelastoz** görülebilir.

Tanı: **En çok seroloji** kullanılır.

Tedavi: Orşit olgularında **steroid** kullanılır.

Korunma: **Canlı aşı** mevcuttur. Pasif bağışıklığın yeri yoktur.

PARAİNFLUENZA VİRÜS

Tanı	
Bulaş	Damlacık yoluyla
Klinik	- Krupun (laringotrakeobronşit) en sık etkenidir.
Komplikasyon	Otitis media (en sık)

Parainfluenza tip 1 ve 2 krup, tip 3 pnömoni ve Tıp 4 soğuk algınlığından sorumludur.

Krup: **Subglottik daralma** (ön-arka boyun filminde kalem ucu/çan kulesi bulgusu), **havlama tarzında öksürük**, takipne, taşikardi ile karakterize.

İyileşmede **salgısal IgA'nın** önemi vardır. Viremi yapmaz.

Antiviral tedavisi ve aşısı **yoktur**.

RESPIRATUVAR SİNSİTYAL VİRÜS

Bebeklerde **bronşiyolit** ve **pnömoninin en sık** etkenidir.

Çocuk servislerinde **hastane salgınları** yapar.

Tanı: **Nazal/nazofaringeal** örnekten DFA, **ELISA** ile viral antijenler gösterilebilir.

Tedavi: Destek tedavisi uygulanır. Ribavirin verilebilir.

Profilaksi: Risk grubundaki çocuklara iki yaşına kadar füzyon proteinine karşı geliştirilmiş monoklonal antikor (**palivizumab**) uygulanır.

ORTOMİKSOVİRÜSLER

İNFLUENZA VİRÜS (GRİP)

Genomları 8 parçalıdır (influenza C 7 parçalı).

En sık A serotipi, bazen B hastalık oluştururken C hastalık oluşturmaz.

Hemaglütinin (H) ve **nöraminidaz (N)** bulundururken, **füzyon proteini (F proteini) bulundurmaz**.

Hemaglütinin ile **siyalik asit reseptörlerine** tutunur.

Nöraminidaz ile **hücreden salınır**.

Replikasyon çoğu RNA virüsünün aksine **nükleusta** gerçekleşir. Latent enfeksiyona neden olmaz.

Çekirdekte replike olan RNA virüsleri
✓ Retroviridae ✓ Ortomiksovirus ✓ Hepatit delta virüs ✓ Bornavirüs

Virüs **antijenik shift** ve **antijenik drift** adı verilen iki mekanizma ile **değişime** uğrar.

Antijenik Shift (genetik reassortment, RNA rekombinasyonu): Büyük değişiklikler olur (SAFT ı kayar) Sadece A serotipinde görülür. pAndemilerden sorumludur. Örnek: H5N1 kuş gribi ve H1N1 domuz gribi
--

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 en uygun yaklaşım aşağıdakilerden hangisidir?

- A) Maternal kanda hücre dışı DNA analizi
- B) Kordosentez
- C) Koryonik villus örnekleme
- D) Dörtlü test
- E) Amniyosentez

Doğru Cevap:E

SpeeTUS Notu

SpeeTUS Notu

PRENATAL DEĞERLENDİRME

Prenatal Takip

Prenatal bakım sayesinde, maternal mortalite ve preterm doğum, ölü doğum ve neonatal mortalite riski azalır.

Gebelik süresince önerilen takip algoritması

Takip sıklığı	- İlk 28 hafta ayda bir 28-36. haftalar arasında 2 haftada bir 36. haftadan sonra haftada bir
Her takipte uygulanacaklar	- Kan basıncı ölçümü - Kilo ölçümü - Fundus yüksekliği ölçümü; 20-34 hf arasında cm olarak ölçüm değeri gebelik haftasını verir. - Fetal kalp atımı, pozisyon, gelişim, aktivite ve amniyotik sıvı volümünün tespiti
İlk vizitte uygulanacaklar (0-14. haftalar)	- Genetik, medikal, obstetrik ve psikososyal faktörler için risk analizi - Tahmini doğum tarihinin hesaplanması (Naeglele formülü: ay-3, gün+7) - Genel fizik ve obstetrik muayene - Hematokrit veya hemoglobin - Kan grubu ve Rh - İndirekt Coombs ile antikor taraması (gerekenlerde) - Pap smear - İdrarda protein ve idrar kültürü - Klamidya kültürü - Rubella, sifiliz, hepatit B, HIV taraması - Fetal anöploidi taraması (11-14.haftalar arası) hastaya önerilmelidir. - Kistik fibrozis taraması hastaya önerilmelidir. - Spinal muskuler atrofi taraması hastaya önerilmelidir. - Gonokok taraması (yüksek riskli hastalarda uygulanmalıdır)
İkinci vizitte uygulanacaklar (15-28.haftalar)	- Hematokrit veya hemoglobin - Glukoz tarama testi (gereğinde glukoz tolerans testi) (24- 28 hafta arasında) - İndirekt Coombs ile antikor taraması (gerekenlerde 28.haftada) - Fetal anöploidi taraması (15-21.haftalar arası) hastaya önerilmelidir. - NTD taraması (MS-AFP) (15-21.haftalar arası) hastaya önerilmelidir. - Kistik fibrozis taraması ilk vizitte yapılmadıysa hastaya önerilmelidir. - Spinal muskuler atrofi taraması ilk vizitte yapılmadıysa hastaya önerilmelidir.
Üçüncü vizitte uygulanacaklar (29-41.haftalar)	- Grup B streptokok kültürü (rektovajinal) (35-37.haftalar arasında) - Gonokok taraması (yüksek riskli hastalarda) - Klamidya kültürü ve sifiliz taraması (yüksek riskli hastalarda) - Hepatit B taraması (yüksek riskli gebelerde özellikle doğum için hastaneye yatış verildiğinde tekrar bakılmalı) - HIV taraması (yüksek riskli gebelerde tekrar bakılmalı)

Eğer endikasyonu varsa herhangi bir gebelik haftasında tüberkülin deri testi veya tüberküloz kan testi ile tüberküloz taraması yapılabilir.

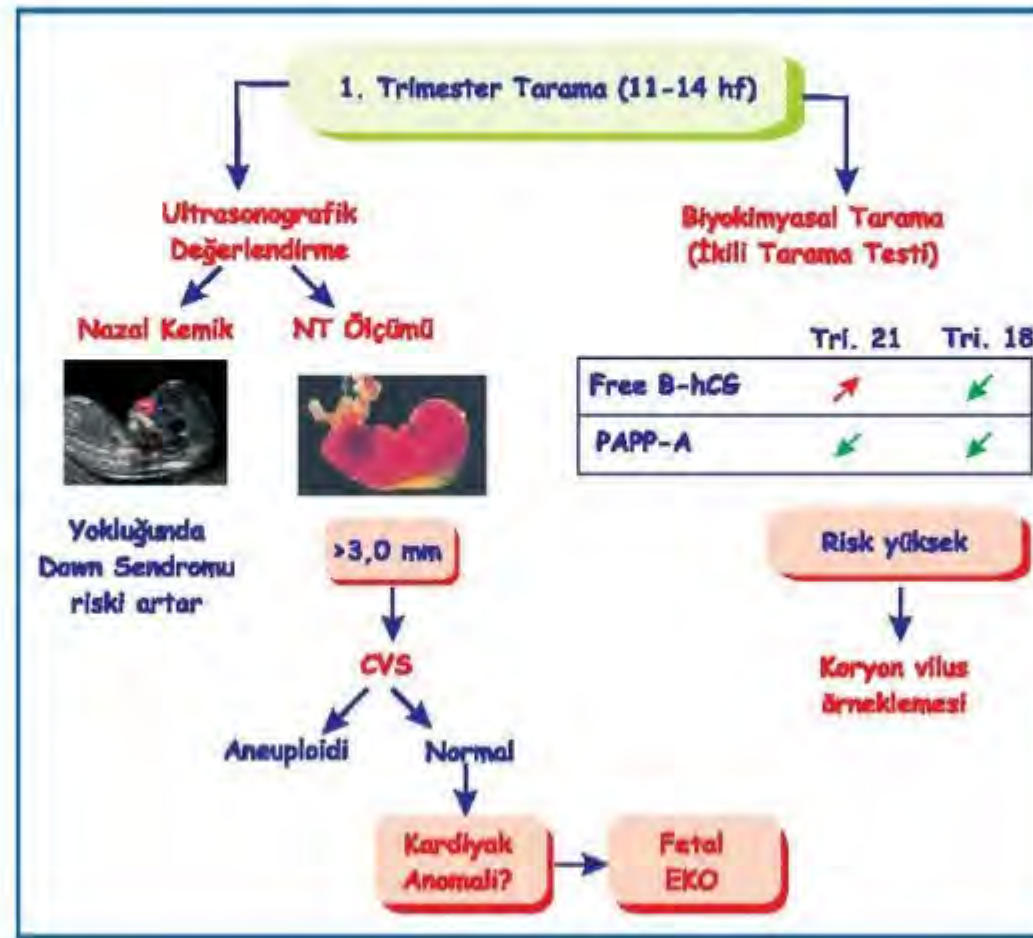
Tarama Testleri

Diabetik kadınlarda birinci trimesterde PAPP-A ve hCG düzeyleri diabetik olmayanlara göre daha düşüktür.

Birinci trimester tarama testinde, **anöploidi riski yüksek çıkan hastalarda kesin tanı test olarak koryon villüs örnekleme** ile yapılmalıdır.

Birinci trimester trizomi tarama testi (11-14. gebelik haftası)

Testler	Trizomi 21	Trizomi 13, 18
hCG veya serbest B-hCG	Artar (≥ 2.0 MoM)	Azalır
PAPP-A	Azalır (≤ 0.5 MoM)	Azalır
NT	Artar (≥ 3 mm)	
Nazal kemik	Hipoplazik / Aplazik	



İkinci trimester trizomi tarama testi (15-21. gebelik haftası)

Testler	Trizomi 21	Trizomi 18
MS-AFP	Azalır (≤ 0.7 MoM)	Azalır (≤ 0.6 MoM)
Unkonjuge östriol (uE3)	Azalır (≤ 0.8 MoM)	Azalır (≤ 0.5 MoM)
hCG veya serbest	Artar (≥ 2.0 MoM)	Azalır (≤ 0.55 MoM)

Klinik Bilimler 193. soru
Kadın Doğum Speetus Notu 1.
Fasikül Sayfa 070

Bu belirteçlerle elde edilen risk skoru **1/270** ve üzerinde ise hastaya **tanı testi olarak amniyosentez** ile karyotip analizi uygulanmalıdır.

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 analogudur.

Gebelik yaşı doğrulandıktan sonra 15-20. gebelik haftaları arasında **maternal serumda AFP (MS- AFP)** düzeylerine bakılır, değer **2.5 MoM ve üzerindeki saptanırsa tanı için seviye II ultrasonografi** uygulanır. Ultrasonografi ile nöral tüp defekti dışlanamaz ise **amniyon sıvısında AFP ve asetilkolinesteraz ölçümü** için amniyosentez düşünülebilir.

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) Midüretal sling uygulamaları
- B) Antikolinerjikler
- C) Sakral nöromodülasyon
- D) Onabotulinumtoksin A enjeksiyonu
- E) Beta-3 reseptör agonistleri

Doğru Cevap:A

SpeeTUS Notu

SpeeTUS Notu

Proksimal üretranın normal anatomik pozisyonunun değişmesine (üretra hiper mobilitesi) veya intrensek sfinkter yetmezliğine bağlı olarak ortaya çıkar.

G-SÜİ kadınlarda en sık karşılaşılan idrar inkontinans tipidir ve sıklıkla genç kadınlarda görülür.

Tedavi:

Konservatif yaklaşım; ilk seçenek **Kegel egzersizleridir.**

Medikal (α agonistler); imipramin, efedrin, psödoefedrin, fenilpropanolamin ve norepinefrindir.

Duloksetin; serotonin ve norepinefrin geri alım inhibitörüdür. Rahatsız edici stres inkontinansı olan ve depresyon tedavisi gören kadınlarda tedavide düşünülmesi.

Vajinal ve üretral araçlar; Vajinal koniler, pesseler

Cerrahi:

Amaç uretrovezikal bileşkenin elevasyonu

Kolposüspansiyon (Retropubik üretropeksi):

Marshall-Marchetti-Krantz operasyonunda; periüretal fascia simfiz pubisin arka yüzüne tutturulur.

Burch kolposüspansiyonunda; mesane boynu periüretal fascia Cooper ligamentine asılır.

Midüretal askı işlemleri: Cerrahide altın standarttır.

✓ Trans-obturator tape (TOT)

✓ Tension-free vaginal tape (TVT)

Pubovajinal sling (üretropeksi)

Periüretal ve transüretal enjeksiyonlar

Yapay sfinkterler

Vajinal koniler, pesseler

Kelly plikasyonu; stress inkontinans tedavisinde kullanılmaz.

Urge Üriner İnkontinans

Kuvvetli idrar hissinin ardından gelen idrar kaçıma

İstemsiz detrusor kontraksiyonuna (detrüsör instabilitesi = aşırı aktif mesane) bağlı olarak gelişir

Klinik Bilimler 194. soru
Kadın Doğum Speetus Notu 1.
Fasikül Sayfa 037

Tedavi:

İlk aşamada **Kegel egzersizleri** ve **davranış tedavileri**
Tedavide antikolinerjikler kullanılır.

Bu amaçla kullanılan ilaçlar; **oksibutinin, hyosiyamin, disiklomin, probantelin, tolterodin, imipramin, fesoterodin, trospiumklorid, solifenasin süksinat ve darifenacin'dir.**

Antikolinerjiklerin yan etkileri; ağızda kuruluk (en sık), kalp atımının artması, hipertermi, üriner retansiyon, konstipasyon ve görme bulanıklığı başta gelir.

Detrüör düz kasını gevşeterek mesane kapasitesini arttıran ve aşırı aktif mesane tedavisinde kullanılan **beta3 adrenerjik reseptör agonisti Mirabegron'dur.**

Alternatif tedaviler; **Sakral nöromodülasyon** ve **intradetrüsör onabotulinum toksin A enjeksiyonu.**

Gerçek stres inkontinansın primer tedavisi cerrahidir.
Urge inkontinansın primer tedavisi medikaldir.

PELVİK RELAKSASYON VE PELVİK ORGAN PROLAPSUSU

Etiyoloji

- ✓ Gebelik (parite)
- ✓ Vajinal doğum (en sık ilişkili risk faktörüdür)
- ✓ Yaş
- ✓ Menopoz; yaşlanma ve hipoöstrojenizme bağlı
- ✓ Kronik karın içi basınç artışı; KOAH, konstipasyon, obezite, irritable barsak sendromu, kronik öksürük
- ✓ Pelvik taban travması; önceden geçirilmiş onarımlar, epizyotomi ve histerektomi
- ✓ Genetik; ırk (beyaz) ve bağ dokusu hastalıkları (Ehlers-Danlos Sendromu)
- ✓ Spina bifida
- ✓ Düşük eğitim düzeyi

PELVİK RELAKSASYON TİPLERİ

Sistosel

Doğum travmasına bağlı olarak puboservikal fasyadaki defektlere sekonder olarak ortaya çıkar.

Cerrahi tedavisi; Anterior kolporafi

Rektosel

Sistosel gibi çoğunlukla **doğum travmalarına** sekonder gelişir. **Vajinal basınç hissi ve rektal doluluk hissi** en sık rastlanan semptomlardır.

Cerrahi tedavisi; Posterior kolporafi

Enterosel

Periton ve ince bağırsağın herniasyonudur.

En sık nedeni; geçirilmiş histerektomidir.

Pelvik relaksasyon tipleri içerisinde tek gerçek herni olan enteroseldir.

Cerrahi tedavisi; Abdominal yoldan moschowitz operasyonu ya da **vajinal yoldan mc call kuldoplasti**

Uterin prolapsus

Kardinal ve uterosakral ligamentlerin apikal desteklerinin zayıflaması sonucunda serviks ve uterusun aşağı introitusa doğru sarkmasıdır. Prosidensia ise uterus ve vajenin komple introitusdan dışarıya çıkmasıdır.

Pelvik organ prolapsusu sınıflama sistemi (POP-Q)

Evre 0	Prolapsus yok
Evre 1	Prolapsusun en alt noktası ile himen arası mesafe > 1 cm (himenin yukarısında)
Evre 2	Prolapsusun en alt noktası ile himen arası mesafe ≤ 1 cm (himenin aşağısı veya yukarısında)
Evre 3	Prolapsusun en alt noktası ile himen arası mesafe > 1 cm (himenin aşağısında)
Evre 4	Vajenin tam veya tama yakın eversiyonu. Prolapsusun en alt noktası total vajinal uzunluğun 2 cm azından daha fazla dışarıda.

İLGİLİ NOTLAR

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 194

194.Detrusor kasının aşırı aktivitesine bağlı gelişen urge inkontinans tedavisinde aşağıdakilerden hangisinin yeri yoktur?

- A) Midüretal sling uygulamaları
- B) Antikolinerjikler
- C) Sakral nöromodülasyon
- D) Onabotulinumtoksin A enjeksiyonu
- E) Beta-3 reseptör agonistleri

Doğru Cevap:A

Üriner İnkontinans

İşeme Fizyolojisi

- ✓ İdrarın depolanması için sempatik uyarı ile detrüsr gevşetilir (Beta 3 reseptörü), internal sfinkter ise kasılır (alfa 1 reseptörü).
- ✓ İşeme için parasempatik uyarı ile detrüsr kasılır (Muskarinik reseptör), pudendal sinir ile eksternal sfinkter istemli olarak gevşetilir.

Yaşlanma ile birlikte üriner inkontinans gelişme riskini arttıran bazı faktörler

- ✓ Mesane kapasitesinde azalma
- ✓ Renal konsantrasyon yeteneğinde azalma
- ✓ Miksiyonu engelleyebilme kapasitesinde azalma
- ✓ Menapoz, multiparite sonucunda (kadın): Pelvik kaslarda gevşeme, Üretral basıncı azalma
- ✓ Benign prostat hiperplazisi sonucunda (erkek): Rezidüel volümde artma, Mesanede istemsiz kasılma

Geçici-Düzeltililebilir Üriner İnkontinans Nedenleri

D	Delirium - Deliryum
I	Infection - Enfeksiyon (üriner)
A	Atrophic - Atrofik vajinit/üretit
P	Pharmacological - İlaçlar
P	Psychological - Psikolojik (özellikle depresyon)
E	Excess urine output - Aşırı idrar çıkışı
R	Restricted mobility - Mobilitenin kısıtlanması
S	Stool impaction - Fekal tıkaç

İnkontinans tipleri

- ✓ **Urge (sıkışma – yetişememe) inkontinans**
 - Yaşlılarda üriner inkontinansın en sık görülen tipidir.
 - Detrüsr hiperaktivitesi/aşırı aktif mesane nedeni ile oluşmaktadır. (Detrüsr istemsiz olarak kasılır)
 - Hastalarda sık idrara çıkma, ani sıkışma hissi (urgency), genellikle yüksek volümlü idrar kaçırma ve gece uykudan uyandırabilen noktüri görülür.
- ✓ **Stres inkontinans**
 - Östrojen eksikliği, multiparite, travmatik doğumlar veya geçirilmiş ürolojik operasyon nedeni ile pelvik taban kasları, mesane tabanı veya sfinkter tonusunda azalma sonucu gelişir.
 - Karın içi basıncını arttıran nedenlerle (gülme, öksürme, hapsirme vs.) idrar kaçırma tetiklenir.

✓ Taşma (overflow) inkontinans

- Ürolojik nedenlere bağlı çıkış yolu obstrüksiyonu (BPH vb) ya da nörolojik nedenlere bağlı detrüsr kasılmasında yetersizlik (diyabetik nöropati vb) sonucunda mesane yeteri kadar boşalamaz.
- İşemeyi başlatmada gecikme, idrar yaptıktan sonra damlama, kesik kesik idrar yapma, işeme gücünde azalma şikayetleri ön plandadır.
- Diğer inkontinans nedenlerinden farklı olarak işeme sonrası rezidüel volüm artmıştır.

✓ Fonksiyonel inkontinans

- Alt üriner sistem fonksiyonel ve yapısal olarak normaldir.
- Ancak hastanın tualete erişmesini engelleyen; fiziksel ve çevresel faktörler, ortopedik sorunlar, kognitif fonksiyon değişikliği (demans, deliryum vs.) vb durumlarda görülmektedir.

3 IQ (3 Incontinence Questions) - Üç soru testi

- Son 3 ayda az miktarda bile olsa hiç idrar kaçırdınız mı?
- Öksürme, hapsirme, ağırlık kaldırma veya eğilip kalkma ile ilişkisi var mı?
- Sıkışma hissi ile birlikte tualete yetişebiliyor musunuz?

Üi Değerlendirilmesinde Öncelikle Yapılması Gerekenler

- ✓ Öykü ve fizik muayene
- ✓ Metabolik durumun tespiti (glukoz, kalsiyum vb.)
- ✓ İdrar tetkiki ve idrar kültürü
- ✓ İşeme günlüğü oluşturulması
- ✓ Post-voidal rezidü idrar tayini
- ✓ Prostat incelemesi
- ✓ Eşlik eden hastalıkların sorgulanması
- ✓ Kullandığı ilaçların sorgulanması

Ürodinamik Çalışma

Alt üriner sistem fonksiyonu ile ilgili objektif ve dinamik bilgiler verir. Üriner inkontinans tanısında altın standarttır.

Tedavi

✓ Nonfarmakolojik tedavi

- **Mesane eğitimi:** Özellikle urge inkontinans (aşırı aktif

Klinik Bilimler 194. soru
Dahiliye Speetüs Notu 1. Fasikül
Sayfa 060

✓ Farmakolojik tedavi

- **Urge inkontinans tedavisi:** Detrüsrün kasılması inhibe eden **antikolinerjik (antimuskarinik)** ilaçlar ilk tercihtir. Oksibutinin, darifenasin, solifenasin vb
 - Yan etkileri nedeni ile antikolinerjik ilaçları tolere edemeyen hastalara **mirabegron** (beta 3 reseptör agonisti) verilebilir. En önemli yan etkisi **HT**'dur.
- **Stres inkontinans tedavisi:** Sfinkter tonusunun artırılması için alfa1 agonistler (imipramin, efedrin vb) kullanılabilir. Aynı amaçla duloksetin de kullanılabilir.
- **Taşma (overflow) inkontinans tedavisi:** Üretral obstrüksiyonda, α-adrenerjik antagonist (tamsulosin vb.) ve 5-α redüktaz inhibitörü (finasterid vb) kullanılabilir. Atonik mesanede, kolinerjik agonist (betanekol vb) kullanılabilir.

Ne güzel de yazmışız
"urge inkontinans
tedavisinde cerrahinin
yeri kısıtlıdır, cerrahi esas
olarak stress
inkontinansa yapılır" diye
Dahası medikal tedaviyi
de güzelce özetliyoruz

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 194

194.Detrusor kasının aşırı aktivitesine bağlı gelişen urge inkontinans tedavisinde aşağıdakilerden hangisinin yeri yoktur?

- A) Midüretal sling uygulamaları
- B) Antikolinerjikler
- C) Sakral nöromodülasyon
- D) Onabotulinumtoksin A enjeksiyonu
- E) Beta-3 reseptör agonistleri

Doğru Cevap:A

✓ Cerrahi tedavi

- Urge inkontinans tedavisinde cerrahinin yeri kısıtlıdır.
- Stres inkontinansın esas tedavisi ise cerrahidir. Amaç üretrovezikal bileşkenin elevasyonu ile mesane boynunun desteklenmesidir.

Klinik Bilimler 194. soru
Dahiliye Speetüs Notu 1. Fasikül
Sayfa 061

Düşme

- ✓ Düşme yaşlı bireylerde yaralanmaya bağlı hastaneye yatışların başlıca nedenidir.
- ✓ Düşme riskini arttıran bazı faktörler
 - İleri yaş
 - Medikal faktörler (inme, depresyon, kognitif bozukluklar, parkinson, üriner inkontinans vb)
 - Vitamin D yetersizliği
 - İlaçlar (Polifarmasi, hipnosedatif, antihipertansif vb)
 - Sensorimotor sistemdeki bozulmalar
 - Kardiyovasküler hastalıklar (aritmî, kapak hastalıkları vb)
 - Ortostatik hipotansiyon, Senkop
 - Görme ve/veya vestibüler bozukluklar
 - Uygun olmayan ayakkabı ve yaşam alanları
- ✓ Düşmeden korunma için; altta yatan neden düzeltilmeli, egzersiz önerilmeli ve vitamin D resplamanı yapılmalıdır.

Ortostatik Hipotansiyon

- ✓ Hasta sırtüstü yatar pozisyondan oturur pozisyona geçtikten veya ayağa kalktıktan sonra sistolik kan basıncında en az 20 mmHg veya diyastolik kan basıncında en az 10 mmHg lık bir düşüş olarak tanımlanır.
- ✓ En önemli risk faktörleri
 - İleri yaş
 - Hipertansiyon (baroreseptör duyarlılığında azalma)
 - İlaçlar (diüretikler, vazodilatörler, antihipertansifler, antiaritmikler, psikiyatrik ilaçlar vb)
 - Otonomik yetmezlik sendromları
- ✓ Ortostatik hipotansiyonu provoke eden faktörler
 - Ayakta uzun süre hareketsiz durmak
 - Uzun süre uzanmak
 - Aşırı yemek
 - Sıcak hava, sıcak duş
 - Dışkılama veya kusma sırasında ıkmak
 - İzometrik egzersiz
 - Hiperventilasyon
 - Dehidratasyon
- ✓ Ortostatik hipotansiyon tedavisinde kullanılan ilaçlar; Kafein, Fludrokortizon, Midodrin

Kırılganlık

Kırılganlığın Karakteristik Özellikleri

- Azalmış fizyolojik rezerv
- Stres etkenlerine azalan direnç
- Internal homeostaz sağlamada güçlük • Kötü psikolojik durum
- Günlük aktivitelerde bağımlılık
- İstenmeyen kilo kaybı
- Sarkopeni
- Halsizlik/Güçsüzlük
- Tükenmişlik
- Yavaş yürüme

- ✓ İstemsiz kilo kaybı, kas güçsüzlüğü, tükenmişlik hissi, yürüme hızında yavaşlama ve fiziksel aktivitede azalma özelliklerinden **en az üçüne** sahip olma = Kırılganlık
- ✓ Kırılgan yaşlıların, hastalıklara ve strese karşı dayanıklılıkları gençlere ve kırılgan olmayan yaşlılara göre daha azdır.
- ✓ Bu nedenle bu hastalar birçok hastalıktan ve bu hastalıkların tedavilerinden ciddi anlamda etkilenebilir.

Kırılgan hastaya yaklaşım

- ✓ Altta yatan düzeltilebilir nedenler araştırılmalı ve tedavi edilmelidir.
- ✓ Düzenli egzersiz ve yeterli beslenme desteği önerilir.
- ✓ Kalsiyum ve D vitamini desteğiyle birlikte yüksek proteinli diyet verilmesinin kemik ve kas sağlığını iyileştirdiği ve düşme ile kırık riskini azalttığı gösterilmiştir.
- ✓ Farmakolojik tedavi (anti-inflamatuvar ajanlar, anabolik steroidler, statinler vb) için yeterli kanıt yoktur.

İNSOMNİA

- ✓ DSM-V kriterlerine göre **uykuya başlamada zorluk, uyandıktan sonra uykuya devam etmekte zorluk, sabahları erken uyanma ve tekrar uyuyamama olarak tanımlanmıştır.** İnsomnia yaşam kalitesini kötüleştirmekte, mental fiziksel, emosyonel durumunu bozmaktadır.
- ✓ İnsomniyası olan bireyler arasında **depresyon** belirtilerinin arttığı, **intihar düşüncelerinin** ve **metabolik sendromun** daha fazla olduğu, ayrıca insomniyanın **kognitif fonksiyonlarda kötüleşme** ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.
- ✓ Bu hastalarda eşlik eden **ekstremitelerde hareketlilik ve anormal rüyaların olması** halinde **REM uykusu davranış bozukluğu** da ayırıcı tanıda düşünülmelidir.
- ✓ İnsomnia tedavisinde öncelikle **nonfarmakolojik** tedavi yöntemleri denenmelidir. Hastalarda **uyku hijyenini arttırmaya** yönelik olarak kendi yatağı dışında **başka yerde uyumamak, kafeinli gıda, sigara ve alkol tüketiminden mümkün olduğunca uzaklaşmak, geceleri sıvı tüketimini azaltmak** önerilir.
- ✓ Nonfarmakolojik tedavilerin yetersiz kaldığı durumlarda farmakolojik tedaviler kullanılabilir. Bu tedaviler arasında **benzodiazepinler, antidepresanlardan trazodon, mirtazapin** yer alır. **Melatonin** kullanımının da yaşlı popülasyonda uykuya geçişi kısalttığı gösterilmiştir. Bir oreksin antagonisti olan **suvoreksant** da bu amaçla kullanılabilir.

Ne güzel de yazmışız "urge inkontinans tedavisinde cerrahinin yeri kısıtlıdır, cerrahi esas olarak stress inkontinansa yapılır" diye Dahası medikal tedaviyi de güzelce özetliyoruz

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 194

194. Detrusor kasının aşırı aktivitesine bağlı gelişen urge inkontinans tedavisinde aşağıdakilerden hangisinin yeri yoktur?

- A) Midüretal sling uygulamaları
- B) Antikolinerjikler
- C) Sakral nöromodülasyon
- D) Onabotulinumtoksin A enjeksiyonu
- E) Beta-3 reseptör agonistleri

Doğru Cevap: A

Primer cerrahi tedavilerin stres inkontinansında yapıldığını yazıp bir de yapılan operasyonların detayına indik

Üriner İnkontinans (Gerçek Stres ve Urge)

	Gerçek Stres Üriner İnkontinans	Urge İnkontinans
Patofizyoloji	• Üretral hipermobilité: - Pelvik destek ↓ (postmenopozal östrojen kaybı) - Bağ doku hastalıkları • İntrinsik sfinkter defekti: - Yaşlanma, obezite, pelvik travma - Prostat cerrahisi (erkeklerde) • İntraabdominal basınç artışı: (gölme, öksürme, egzersiz gibi) 1. Mesane içi basıncı ↑ 2. Mesane içi basıncı üretral sfinkter rezistansından büyük olur. 3. İnkontinans Not: Detrusor kontraksiyonu olmaz (Urge'den farkı)	1. İnflamatuvar durumlar (İYE gibi) veya nörojenik hastalıklar 2. Sfinkter disfonksiyonu, detrusor kasının aşırı aktivitesi veya aşırı aktif mesane 3. Detrusor kasının otonom olarak aşırı fazla kasılması 4. Mikturişyon refleksinin erken başlaması
Klinik	• Sıkışma hissi (Urgency): Yok • Karın içi basınç artışına bağlı idrar kaçırma: Var • İnkontinanslarda kaçırılan idrar miktarı: Az • İşeme isteği geldiğinde tuvalete yetişme: Evet • Gece uykudan uyanma: Yok	• Sıkışma hissi (Urgency): Var • Karın içi basınç artışına bağlı idrar kaçırma: Yok • İnkontinanslarda kaçırılan idrar miktarı: Fazla • İşeme isteği geldiğinde tuvalete yetişme: Hayır • Gece uykudan uyanma: Var
Tanı	• Üriner stres test: Öksürme sonrası idrar kaçarsa → G-SÜİ • Miksiyon sonu residüel volüm: >200 mL → Patolojik • Q-tip testi: Öksürme sonrası mesane boyun açısı >30 → Patolojik • Ürodinami: Altın standarttır. • MRG: Üretral divertikülde tercih edilir	
Tedavi	• Konservatif Tedavi Klinik Bilimler 194. soru Küçük Stajlar Speetus Notu 1. Fasikül Sayfa 091 • Cerrahi tedavi (Primer tedavi) - Kolposüspansiyon (Retropubiküretropeksi): ✓ Marshall-Marchetti-Krantz (MMK) ✓ BURCH (Kolposüspansiyon) - Subüretral askı işlemleri: (üretral sfinkter defektinde ilk tercih) ✓ Trans obturator tape (TOT) ✓ Tension-free vaginal tape (TVT) • Pubovajinal Sling (üretropeksi) • Periüretral ve transüretral enjeksiyonlar • Yapay sfinkter	• Konservatif Tedavi - Kilonun azaltılması, sigaranın bırakılması - Diyet: Alkol, kafein ve sıvı alımının kısıtlanması - İlk seçenek: Kegel egzersizleri • Medikal Tedavi (Primer tedavi) - Muskarinik antagonistler ve semptomimetikler kullanılır.

EK ÜROLOJİ KONULARI

Mikst inkontinans	Gerçek stres ve Urge inkontinansların karışımıdır.
Total inkontinans	Sfinkter fonksiyonunun tam kaybına bağlı meydana gelir. Nedenleri: • Cerrahi, sinir hasarı, metastaz • Anormal anatomî (fistül gibi)
Overflow (taşma) inkontinans	Detrusor kasının kasılma gücünde azalma: • MS'te nörojenik mesane • DM'deki nöropati ve poliüri • Spinal kord hasarı • İlaç yan etkileri • Mesane çıkış obstrüksiyonu (BPH gibi) Mekanizmaları: 1. 2 mekanizmada da mesane tam olarak boşalamaz. 2. Mesane fazla dolar. 3. Kronik olarak mesane genişler ve basıncı ↑ 4. İntravezikal basınç çıkış basıncını geçince kaçak olur.

İlaç Grubu	Örnek	Etki Mekanizması	Endikasyon
Muskarinik Antagonistler	Oksibutinin	M3 reseptörünü bloke eder. Detrusor kası gevşer.	Urge inkontinans
Muskarinik Agonistler	Betakenol	M3 reseptörünü stimüle eder. Detrusor kası kasılır.	Üriner retansiyon
Sempatomimetikler	Mirabegron	α3 reseptörünü stimüle eder. Detrusor kası gevşer.	Urge inkontinans
Alfa-1 antagonistleri	Tamsulosin	α1 reseptörünü bloke eder. Mesane ve prostat düz kasları gevşer. Üriner akım obstrüksiyonu ↓	Benign prostatik hiperplazi

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 batin rahat olup, defans veya rebound 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 en uygundur?

- 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

SpeeTUS Notu

SpeeTUS Notu

İLGİLİ NOTLAR

Miyom ve Gebelik

Miyomların çoğunun çapı gebelik sırasında artmaz. %30'u büyüyebilir ancak doğumdan sonra eski haline döner.

Büyük boyutta olduklarında ilişkili olduğu komplikasyonlar:

- ✓ Abortus
- ✓ Erken gebelik kanamaları
- ✓ İntrauterin gelişme geriliği
- ✓ Preterm eylem, Erken membran rüptürü
- ✓ Plasental yerleşim anomalileri
- ✓ Malprezantasyon
- ✓ Plazenta dekolmanı
- ✓ Postpartum atoni kanamaları
- ✓ Nadiren miyomun mekanik basısına bağlı fetal hasar

Gebelikte miyom dejenerasyonuna yaklaşım: İstirahat ve nonnarkotik analjezik

Gebelik esnasında miyomektomi hem kan kaybının fazla olacağı hem de fetal kayba neden olacağı için **önerilmez**; ancak yine de son çare olarak denenebilir. Sezaryen esnasında gebe uterusunda miyomektomi yapılmaması uygundur ancak seçilmiş hastalarda yapılabilir.

BENİGN ADNEKSİYAL KİTLELER

Adneksiyal kitlelerin %60'ı nonneoplastiktir. (fonksiyonel kist)

Ayrıntı tanıda **olgu yaşı** çok önemlidir.

Premenarşal ve postmenapozal kadınlarda adneksiyal kitle mutlaka şüphayle karşılanmalı ve derhal tanıya yönelik araştırmalara başlanılmalıdır.

20 yaşından önce görülen ovaryan neoplazilerin 2/3'ü germ hücreli tümörlerdir. **Çocuklarda ve adolesanlarda en sık rastlanan neoplastik tümör de matür kistik teratomdur.**

Postmenapozal dönemdeki her türlü ovaryan büyüme aksi ispat edilene kadar malign olarak kabul edilmelidir.

Overe ait kitlelerin benign-malign ayırımı patolojik değerlendirme sonucunda olur. Gerçek fonksiyonel kistler 4-6 haftalık takiple spontan regrese olurlar.

Yaş gruplarına göre en sık görülen adneksiyal kitleler

Yenidoğan	Fonksiyonel over kisti
Prepubertal	Fonksiyonel over kisti
Adölesan	Fonksiyonel over kisti
Reproduktif	Fonksiyonel over kisti
Perimenopozal	Fibroid
Postmenopozal	Ovaryan tümörler (Benign+Malign)

Klinik Bilimler 195. soru
Kadın Doğum SpeetUS Notu 1.
Fasikül Sayfa 032

Folikül Kisti

- ✓ **En sık görülen fonksiyonel over kistidir.**
- ✓ Ovulasyonun olmadığı durumlarda görülür.
- ✓ 8 cm çapa ulaşabilirler ve sıklıkla spontan olarak 4-8 hafta arasında kaybolurlar.

Korpus Luteum Kisti

- ✓ Unilateraldirler ve 3-11 cm boyutundadırlar.
- ✓ **Sıklıkla siklusun 20-26. günleri arasında rüptüre olabirler ve intraabdominal kanamaya yol açarlar.**
- ✓ Antikoagülan kullanan kadınlarda, sağ tarafta ve koitusu takiben daha fazla rüptür görülür.
- ✓ **Rüptüre ektopik gebelikte klinik olarak karşabilir.**
- ✓ **En sık rüptüre olan ve hemoperitoneuma neden olan kisttir.**
- ✓ **Fonksiyonel over kistleri neoplastik over tümörlerine oranla daha sık rüptüre olma eğilimindedir.**

Teka Lutein Kisti (Hiperreaktio Luteinalis)

- ✓ **Fonksiyonel kistlerin en nadir görülenleridir.**
- ✓ **Genellikle bilateral olurlar ve çoğunlukla gebelikte ortaya çıkarlar (özellikle molar gebelik ve çoğul gebelik).**
- ✓ Bu kistler genellikle büyük boyutta olurlar (30 cm) ve multikistiktiler.
- ✓ Yüksek hCG bir risk faktörü olduğundan **molar gebelik, çoğul gebelikler, diyabet, plasentomegali, Rh izoimmunizasyonu, klomifen sitrat, hMG veya FSH ile ovulasyon indüksiyonu ve GnRH analoglarının kullanımı ile birlitlik gösterir.**
- ✓ Spontan regrese olabirler.

Tanı

Tam bir **pelvik muayene** (rektovajinal muayene dahil) yapılmalıdır. Tanıda **USG** oldukça değerlidir.

Sensitivite ve spesifitesi düşük olduğundan özellikle premenarşal ve üreme çağındaki kadınlarda adneksiyal kitle varlığında **Ca-125** bir tanı belirteci olarak kullanılmaz. Premenapozal kadınlarda malignite riskinin belirlenmesinde ultrasonografik özellik Ca-125 ten daha yardımcıdır. (Solid komponent, mural nodül, papiller uzantı ve asit maligniteyi düşündürür) **Postmenapozal dönemde ise sensitivite ve spesifitesi arttığından Ca-125 kullanılabilir.**

Adneksiyal kitlelerin ultrasonografi kriterleri

Benign	Malign
Çap < 8 cm	Çap > 8-10 cm
Unilokuler kist	Multilokuler - solid kitle
Düzdün 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
Internal ekojenite ve kalın septasyon yok	Internal ekojenite ve kalın septasyon var

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 batin rahat olup, defans veya rebound 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 en uygundur?

- 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

Solid ovaryan kitleler

- ✓ Fibroma ve fibrotekoma (en sık)
- ✓ Seks-kord stromal tümörler
- ✓ Krukenberg tümörü
- ✓ Ovaryan leiomyoma ve leiomyosarkom
- ✓ Karsinoid tümör
- ✓ Primer lenfoma
- ✓ Transisyonel hücreli tümör (Brenner)
- ✓ Ovaryan remnant sendromu

Yönetim

Premenarşal ve Adölesan Dönemde Yönetim

- ✓ Premenarşal (prepubertal) kız çocuklarında uniloküler kistlerin büyük çoğunluğu iyi huyludur ve **uniloküler kistler 3-6 ay içinde genellikle gerilerler.**
- ✓ **Kist aspirasyonu sonrası kistin tekrarlama olasılığı yüksektir.**
- ✓ **Prepubertal multiloküler kistlerde ise mutlak karyotip bakılmalıdır.**
- ✓ Buna karşılık solid, 8 cm'den büyük kistik ve büyüyen kitleler, cerrahi eksplorasyon gerektirir.

Reproduktif ve Postmenopozal Dönemde Yönetim

- ✓ Premenopozal hastalarda klinik olarak şüpheli lezyonlarda (büyük, solid alan ağırlıklı, fiks 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**

Klinik Bilimler 195. soru
Kadın Doğum Speetüs Notu 1.
Fasikül Sayfa 033

- ✓ **Fonksiyonel over kistinde; KOK vermek ile gözlem arasında kistin kaybolması veya küçülmesi açısından fark yoktur.**
- ✓ Torsiyon veya malignite şüphesi olan olgularda mutlaka cerrahi eksplorasyon gerekir.
- ✓ Doppler ultrasonografide ovaryan kan akımının izlenmesi torsiyonu kesin olarak ekarte ettirmez.

Ovaryan torsiyonda nekrotik bile görüntüsü olsa öncelikli yaklaşım: Detorsiyon

Gebelerde elektif cerrahiler için tercih edilmesi gereken gebelik haftası: 16-20. hafta

PELVİK ENFEKSİYONLAR ve CİNSEL YOLLA BULAŞICI HASTALIKLAR (CYBH)

VULVANIN İNFLAMATUVAR HASTALIKLARI

Vestibülit

- Vulvodini olarak bilinmekte
- Disparoni en önemli semptomu
- Himenal halkanın dışında saat 4-7 hizalarında eritem
- Tedavide **ilk seçenek; trisiklik antidepresanlar** olup antikonvülzanlar da etkilidir. Alternatif lokal kortizonlu pomad ve ciddi durumlarda skinning vulvektomi de gerekebilir.

Bartolinit

Mikst bir enfeksiyon (**En sık E. Coli**)
Abse formasyonu olursa **marsupiyalizasyon** gerekli
Vulvar adenokarsinomların çoğunun Bartholin bezinden geliştiği unutulmamalı

Hidratenitis Suppurativa

Vulvada apse, fistül formasyonu ve skar oluşmasına neden olabilecek tekrarlayan papüler lezyonlarla karakterize apokrin ter bezlerinin refrakter enfeksiyonu

FOX-Fordyce Hastalığı

Alt abdomen, mons pubis, labium majus ve bacak aralarında lokalize, apokrin bezlerde keratin plaklarıyla karakterize kronik kaşıntılı, döküntülü, papül ve kistler

Adölesan dönemde en sık görülen vulvar lezyon:

Vulvar kondilom

Vulvar lezyona neden olabilen sistemik hastalıklar:

Diyabet, obezite, PKOS gibi insülin direnci durumu (Akantozis Nigrikans), Crohn hastalığı ve Behçet hastalığı

VAJENİN İNFLAMATUVAR HASTALIKLARI (VAJİNİTLER)

Bakteriyel Vajinozis (BV) / Gardnerella Vajiniti

Üreme çağındaki vajinal akıntının en yaygın nedenidir.
Vajinal sekresyon artışına rağmen objektif incelemede polimorfonükleer lökosit (PMNL) azlığı mevcuttur.
Laktobasillerin yerini fakültatif mikroorganizmalar ve genellikle anaeroplara, Bacteriodes türleri, peptostreptokoklar, Mobiluncus türleri, Mycoplasma hominis ve **Gardnerella vaginalis** alır.

Risk faktörleri: Oral seks – Rahim içi araç – Vajinal duş – Erken yaşta koitus – Siyah ırk – Yeni veya multipl cinsel partner – Sigara – Menstrüasyon sırasında koitus

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 196

196.Yirmi yaşında evli ve çocuksuz olan kadın hasta her iki alt kadranda daha yoğun olmak üzere karın ağrısı, halsizlik, 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 + Doksisisiklin PO
- B) Klindamisin IV + Gentamisin IV
- C) Gentamisin IV + Metronidazol PO
- D) Ampisilin/sulbaktam IV + Doksisisiklin PO
- E) Sefoksitin IV + Doksisisiklin PO

Doğru Cevap:C

SpeeTUS Notu

SpeeTUS Notu

İLGİLİ NOTLAR

FLASH
BACK

PİH için hospitalizasyon endikasyonları

- ✓ Gebelik
- ✓ Yüksek ateş
- ✓ Abse şüphesi
- ✓ Kesin olmayan tanı
- ✓ Generalize peritonit
- ✓ Başarısız ayaktan tedavi
- ✓ Lökosit > 15.000 /mm
- ✓ Oral alımı engelleyen bulantı-kusma

Ayaktan tedavi:

[Seftriakson (İM) + Doksisisiklin (oral)] ± Metranidazol

Klinik Bilimler 196. soru
Kadın Doğum Speetus Notu 1.
Fasikül Sayfa 035

Yatarak Tedavi:

Rejim A: [Sefoksitin (İV) veya Sefotetan (İV)] + Doksisisiklin (İV veya oral)
Rejim B: Klindamisin (İV) + Gentamisin (İM/İV)
Alternatif; Ampisilin/sulbaktam (IV) + Doksisisiklin (İV veya oral)

Tuba-Ovaryan Abse (TOA)

TOA, akut PİH atağını takiben ortaya çıkar.

TOA tanısı için tercih edilmesi gereken görüntüleme yöntemi USG'dir ve adneksial kitle görülmesi TOA'yı düşündürür. Kontrastlı veya kontrastsız CT'de tanı da kullanılabilir.

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.

Genital Tüberküloz

- Pulmoner tüberküloza sekonder olarak gelişir.
- En sık tubal tutulum ikinci sıklıkta endometriyal tutulum
- Fertilite prognozunun en kötü olduğu hastalık

Toksik Şok Sendromu (TSS)

- **Etken; Staphylococcus aureus**
- En sık 10-30 yaşlarındaki adolesan ve gençlerde görülür.
- Mens gören kadınlarda %99 **vajinal tampon** sorumludur.
- **RİA kullanımında risk artışı bulunmaz.**

GENİTAL ÜLSERLER

Genital Herpes (HSV)

Bir DNA virusu

Beyaz ırkta en sık HSV-Tip 1 / Siyah ırkta en sık HSV-Tip 2

En sık görülen genital ülserdir

Klinik: Primer enfeksiyon, ateş, halsizlik ve ağrılı inguinal LAP ile başlar. Öncelikle eritemli zeminde **birden çok sayıda küçük veziküller** gelişir. Daha sonra veziküllerin açılması ile yüzeysel, girintili çıkıntılı çok ağrılı ülserler meydana gelir. Primer enfeksiyonu takiben sakral ganglion ve dermiste latent halde lokalize kalır.

Tanı: Nükleik asit amplifikasyon testi (NAAT) kültürden daha hassastır ve veziküler lezyonlar olmaksızın epitelden dökülen HSV DNA'yı tespit edebilir.

Lezyondan alınan sürüntünün sitolojik incelemesinde **intranükleer eozinofilik inklüzyon cisimciklerinin** olduğu multinükleuslu dev hücrelerin (kum saati hücreleri) görülmesi tanıya yardımcıdır.

Tedavi: Asiklovir, famsiklovir veya valasiklovir

Sifiliz

Etken: Bir spiroket olan **Treponema pallidum**

Klinik:

Erken Sifiliz: Enfeksiyöz evredir ve 2 döneme ayrılır.

Primer sifiliz: İlk temastan sonra ağrısız, endüre ve sert ülser (**şankr**) oluşur. **Şankr bulaşıcıdır** ve birkaç hafta içinde kendiliğinden iyileşir. Şankrin görülmesinden **1-2 hafta sonra ağrısız LAP gelişir. Serolojik sifiliz testleri bu dönemde negatiftir.**

Sekonder sifiliz: Primer lezyondan 2-10 hafta sonra başlar. Bu dönemde generalize LAP, ülserleşebilen papiller lezyon (**condyloma lata**) gelişimi tipiktir ve çok enfektiftir. **Serolojik testler bu dönemde pozitifdir.**

Latent Sifiliz: Bir-iki yıl sürebilen bu evrede tanı sadece serolojik testlerle konabilir. **Nontreponemal testler negatifleşirken treponemal serolojik testler reaktif olarak kalır.**

Geç (Tersiyer) Sifiliz: Bu dönemde gom adı verilen granülatöz lezyonlar yaygın olarak organ tutulumlarına yol açarlar. **Gomlarda basil bulunmaz ve bulaş olmaz.**

Tedavi: Penisilin

Şankroid (Yumuşak Şankr, Ulcus Molle)

Etken: **Haemophilus ducreyi**, Gram negatif, kokobasil görünümüne sahip bir bakteri

Klinik: Başlangıçta eritematöz, papüler lezyonlar izlenir. Daha sonra veziküler, fragil, kolayca kanayan ve **çok ağrılı 1-3 adet ülser ile hassas inguinal LAP** gelişir. Ülserlerde endurasyon bulunmaz. Lenfadenopatili olguların %50'si süpüre olur, bu nedenle **LAP fluktuasyon veriyorsa akla şankroid gelmelidir.**

Tedavi: Azitromisin, seftriakson, siprofloksasin, eritromisin

Lenfogranüloza Venereum

Etken: **Chlamydia trachomatis**'in L1,2,3 serotipleri

Klinik: Cinsel temas yolu ile alındıktan **1-3 hafta sonra 3 farklı evrede ortaya çıkar.**

- ✓ Vulvar vezikül veya papül dönemi
- ✓ Lenfatik dönem (bubonlarla karakterize)
- ✓ Anorektal evre (rektal striktür ve fistül formasyonu)

Subklinik primer enfeksiyon sık olup **spontan olarak iyileşen ağrısız vulvar ülser** şeklinde görülür. Bu hastalığın başlangıç dönemidir. Bir veya birkaç ülser bir araya gelerek **inguinal bubo** oluştururlar. Ağrılı inguinal lenfadenopati gözlenir.

Büyüyen lenf nodlarının arasındaki cilt çökük görüldüğünden buna oluk bulgusu Lenf ödem mevcuttur.

Tedavi: Doksisisiklin önerilir. Alternatif eritromisindir.

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 **en uygun** yaklaşımdır?

- A) Letrozol ile ovulasyon indüksiyonu
- B) Oral dopamin agonisti tedavisi
- C) Oral kontraseptif ajanlar
- D) Mikroadenom cerrahisi
- E) Tedavisiz takip

Doğru Cevap:B

SpeeTUS Notu

SpeeTUS Notu

İLGİLİ NOTLAR

Mc Cune Albright Sendromu

TIPIK VAKA

- Cafe au lait lekeleri
- Kemiklerde polioistotik fibröz displazi
- Otonom endokrin hiperfonksiyon (Gs proteininde aktive edici mutasyon - GNAS → cAMP ↑)
 - ✓ Puberte prekoks
 - ✓ Gigantizm/akromegali
 - ✓ Cushing sendromu
 - ✓ Hipertiroidizm
 - ✓ Hiperparatiroidizm

Prolaktinoma

Genel bilgiler

Prolaktin fazlalığına bağlı gelişen bulgular

- ✓ GnRH ↓ (hipogonadizm, infertilite, osteoporoz vb)
- ✓ Galaktore

Prolaktinomada tümör boyutu ve cinsiyet ilişkisi

- ✓ Mikroadenom: K > E
- ✓ Makroadenom: K = E

Erkeklerde hipogonadizm bulguları **daha siliktir**, bu nedenle tümör boyutu erkeklerde **daha büyüktür**.

Hiperprolaktineminin, prolaktinoma dışı bazı nedenleri

- ✓ Gebelik
- ✓ Dopamin antagonistleri (Tipik antipsikotikler, metoklopramid, antidepresanlar vb)
- ✓ Hipotiroidi (TRH, prolaktini uyarır)
- ✓ Böbrek/KC yetmezliği (Prolaktin yıkımı azalır)

Prolaktin yüksekliğinde önce bu durumlar **ekarte edilir**, daha sonra adenom açısından **hipofiz MR** çekilir.

Hook fenomeni (Kanca etkisi)

TIPIK VAKA

- Hipofizde büyük bir prolaktinoma var
- Aslında prolaktin salgısı aşırı yüksek
- Ama prolaktin düzeyi yalancı düşük (LAB hatası)

Hook fenomeni (Kanca etkisi) tanısı:

- ✓ Serum örneği **dilüe edilir**.

Makroprolaktinemi

TIPIK VAKA

- Asemptomatik hasta
- Sadece prolaktin yüksek
- Diğer testler normal (prolaktini arttıran neden yok)
- Hipofizde adenom yok

Makroprolaktinemi tanısı:

- ✓ PEG (polietilen glikol) ile **çöktürme işlemi** yapılır

Prolaktinoma tedavisi

- ✓ Hem **mikroadenom** hem de **makroadenomda** ilk tercih **medikal** (Dopamin agonistleri → İlk tercih Kabergolin)
- ✓ Şu durumlarda **cerrahi**:
 - Medikal tedaviye direnç, intölerans varsa
 - Makroadenomun bası bulguları gerilemiyorsa

Klinik Bilimler 197. soru

Dahiliye Speetus Notu 1. Fasikül
Sayfa 115

- ✓ GHRH salgılayan tümörler (nöroendokrin tümörler)
 - Bronşiyal veya abdominal karsinoid
 - Küçük hücreli akciğer karsinomu
 - Medüller tiroid karsinomu
 - Pankreas adacık hücreli tümörleri

BH fazlalığı:

- ✓ Erişkinlerde **akromegali**
- ✓ Çocuklarda **gigantizm**

Çünkü epifiz plağı;

- ✓ Erişkinlerde **kapalı**
- ✓ Çocuklarda **açık**



Klinik bulgular

- ✓ Akral büyüme (El, ayak, alın, burun, çene vb)
- ✓ Maloklüzyon (Diş aralığında genişleme)
- ✓ Artrit/Artralji
- ✓ Karpal tünel sendromu
- ✓ Aşırı ve yağlı terleme
- ✓ Visseromegali (dil, kalp vb)
- ✓ Uyku apne sendromu
- ✓ Hipertansiyon
- ✓ Diabetes mellitus
- ✓ Kalp hastalığı (KAH, HOKMP vb)
- ✓ Kolonda polip/Kolon kanseri

Tanı

- ✓ **BH düzeyi:** Pulsatil salgılanır, güvenilir değildir.
- ✓ **IGF1 düzeyi:** İlk istenecek tetkiktir, yüksekliği anlamlıdır (Kesin tanı koyduramaz).
- ✓ **OGTT:** En güvenilir tanı testidir
 - Normalde glukoz ile BH baskılanır
 - Akromegalide bu baskılanma **olmaz**
- ✓ **Tümör lokalizasyonu:** İlk olarak **kraniyal MR** istenir. Eğer hipofizer adenom yoksa, ektopik tümör olasılığı açısından **GHRH düzeyi** ve **toraks/abdomen BT** istenir.

Tedavi

1. **İlk tercih:** Transsfenoidal cerrahi
2. Transsfenoidal cerrahi başarısızlığında medikal tedavide ilk tercih: **Somatostatin analogları** (Oktreotid, Lanreotid)

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 öncelikli değildir?

- A) Prolaktin
- B) TSH
- C) Östradiol
- D) FSH
- E) Karyotip analizi

Doğru Cevap:E

SpeeTUS Notu

SpeeTUS Notu

İLGİLİ NOTLAR

Disfonksiyonel Uterin Kanamalar (DUK)

Östrojen çekilme kanaması

- ✓ Ekzojen östrojen tedavisinin aniden kesilmesi
- ✓ Bilateral ooforektomi
- ✓ Radyoterapi sonrası
- ✓ Menstruasyon ortasında görülen ovulasyon kanaması (intermenstrüel kanama)
- ✓ Yenidoğanda görülen kanama (maternal östrojenin çekilmesi)

Östrojen kırılma kanaması (En sık görülen grup)

- ✓ PKOS gibi tüm anovulatuvar kanamalar

Progesteron çekilme kanaması

- ✓ Progesteron çekilme testi
- ✓ Korpus luteum yetmezliği
- ✓ Ekzojen progesteron tedavisinin aniden kesilmesi

Progesteron kırılma kanaması

- ✓ Persiste korpus luteum (Halban Sendromu)
- ✓ KOK kullanırken ortaya çıkan kanamalar

Klinik Bilimler 198. soru
Kadın Doğum Speetus Notu 1.
Fasikül Sayfa 017

Yapısal nedenler (PALM);

- P** = Polip
- A** = Adenomyozis
- L** = Leiomyom
- M** = Malignansi ve hiperplazi

Yapısal olmayan nedenler (COEIN);

- C** = Koagülopati
- O** = Ovulatuvar disfonksiyon
- E** = Endometrial nedenler
- I** = İyatrojenik
- N** = Henüz sınıflandırılmamış nedenler

FLASH
BACK

PALM COEIN sınıflamasında Endometrial hiperplazi referans kitapların birinde AUK-E sınıfında yer alırken, diğer bir kitapta AUK-M sınıfında yer almaktadır.

Anormal Uterin Kanamalarda Tanı

Önce gebeliği ekarte et!!!

Tam kan, koagülasyon testleri, endokrin testler

Anormal uterin kanaması olan 45 yaş ve üzerindeki kadınlar, kronik anovulasyonu olanlar, obez kadınlar, tamoksifen kullananlar veya endometriyum kanseri için diğer risk faktörü olan kadınlarda ilk yapılması gereken;

Endometrial örnekleme

Anormal Uterin Kanamalarda Tedavi

Medikal tedavi

- ✓ Progesteron
- ✓ Östrojen
- ✓ KOK
- ✓ LNG- RIA
- ✓ GnRH Analogları; Akut kanamalarda etkilidir.
- ✓ Danazol
- ✓ Desmopressin
- ✓ Antifibrinolitik tedavi (traneksamik asit)

İdiopatik menorajide ilk tercih: Prostoglandin sentez inhibitörü

Antikoagülan kullanan ve AUK olan kadınlarda ilk tercih edilen: LNG- RIA

Cerrahi tedavi

- ✓ Dilatasyon ve Küretaj
- ✓ Endometriyal ablasyon

Endometriyal Ablasyonun Kesin Kontrendikasyonları: Endometriyal hiperplazi, Endometriyum kanseri, Fertilite beklentisi olanlar, Postmenopozal kadınlar, Endometrim kanseri açısından yüksek riskli olan kadınlar, Klasik insizyonla sezaryen öyküsü, Transmural miyomektomi öyküsü, Rahim içi araç varlığı, Akut pelvik enfeksiyon

- ✓ Son çare histerektomi

KRONİK ANOVULASYON ve HİPERANDROJENİZM

HİRSUTİZM ve HİPERANDROJENİZM

Hirsutizm: Androjenlere bağımlı terminal kıllarda artma

Hipertrikozis: Androjene bağımlı olmayan kıllarda artma

Virilizasyon:

Hirsutizme ek olarak kas kitle artışı, ses kalınlaşması, klitoromegali, defeminizasyon bulguları (meme atrofi, kadınsı obezitenin kaybı)

Virilizasyonun en olası nedenleri;

- ✓ Over tümörleri (Üreme çağında en sık görülen virilizan tümör; **Sertoli – Leydig** hücreli tümör)
- ✓ Adrenal tümörler
- ✓ Cushing sendromu

Hiperandrojenizm: Vücuttaki androjenik aktivitenin artması

TİPİK VAKA

Hirsutizm şikayeti
Artmış 5-alfa-redüktaz enzim aktivitesi
Serum testosteron ve DHEA-S düzeyi normal
Serumda 3-alfa androstenediol glukuronid artmış
Menstrüel sikluslar düzenli
En Olası Tanı;
İdiopatik hirsutizm

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 199

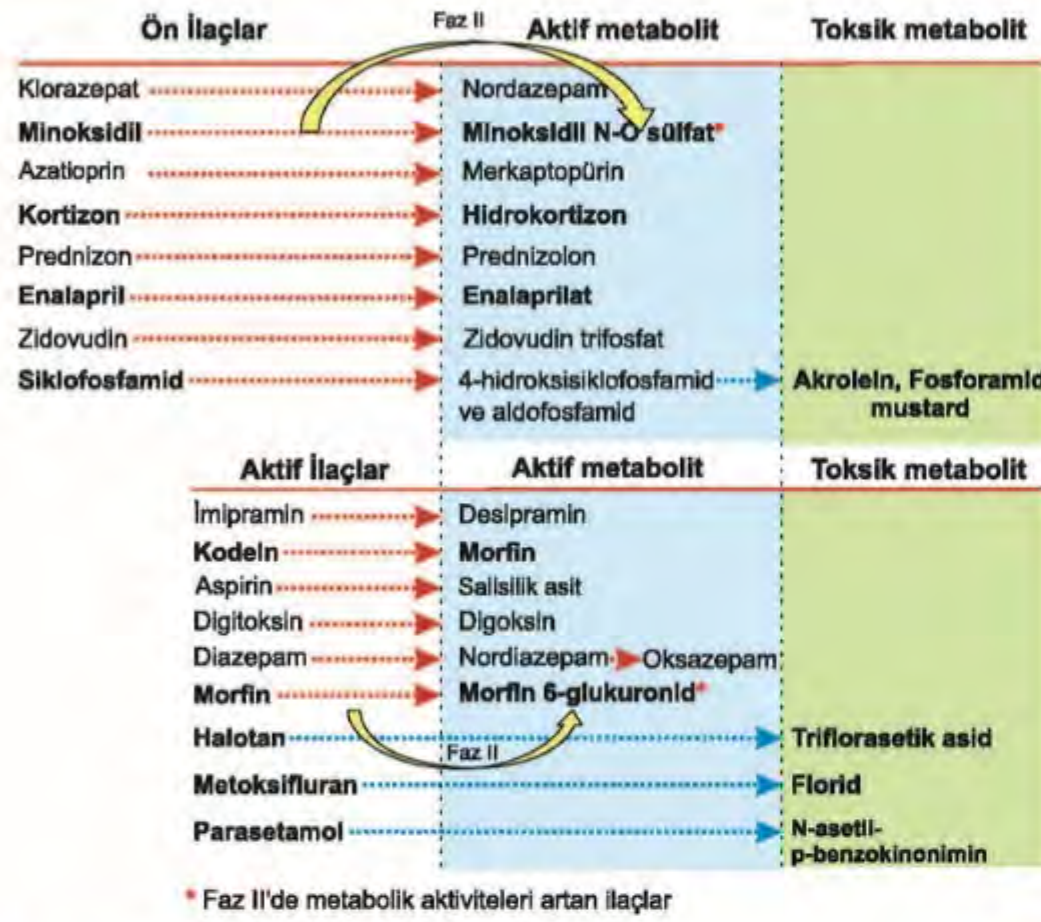
199. Aşağıdaki ajanlardan hangisinin, kombine oral kontraseptiflerle birlikte kullanıldığında kontraseptif etkiyi azaltması en az olasıdır?

- A) Varfarin
- B) Griseofulvin
- C) Karbamazepin
- D) Rifampin
- E) Fenitoin

Doğru Cevap: A

SpeeTUS Notu

SpeeTUS Notu



Lipofilik	Hidrofilik
Non-iyonize	İyonize
Santrale iyi geçer.	Santrale geçmez.
Plazmada çözünmez.	Plazmada iyi çözünür.
Albumine fazla bağlanır.	Albumine az bağlanır.
Karaciğerde metabolize	Böbrekten atılır.
Oral emilimi yüksek	Oral emilimi düşük

Faz I Reaksiyon

Oksidasyon

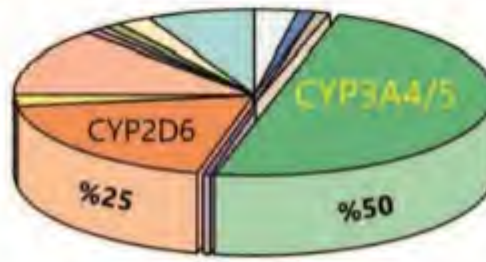
Mikrozomal enzimler

- ✓ Hepatosit DER'de yerleşen **monooksijenaz**lardır.
- ✓ En yaygını **sitokrom P450 (CYP)** sistemidir.
- ✓ **FMO (Ziegler enzimi)** **indüksiyon-inhibisyona uğramaz** ve her zaman benign metabolitler oluştururlar.



FMO-3 eksikliğinde terde trimetilamin N-oksit birikimine bağlı **balık kokusu** oluşur.

- ✓ Enzimlerin **aktif noktasında** bir **demir** iyonu bulunur.
- ✓ Enzimler, indüksiyona ya da inhibisyona uğrayabilir.
- ✓ **CYP P450** enzimleri **NADPH** ve **O₂** gerektirir.
- ✓ İlaç yıkımından **en fazla** sorumlu olan; **CYP3A4**'tür.
- ✓ En fazla genetik polimorfizm CYP2D6'dır.



Enzim	İlaç	Hız	Sonuç
CYP1A2	Kafein	Hızlı	Azalmış stimülasyon
CYP2A6	Nikotin		Toksiste
CYP2C9	Varfarin	Yavaş	Kanama riski
	Tolbutamid		Kardiyotoksiste
CYP2C19	Tamoksifen	Hızlı	Aktive
	Klopidogrel		Aktive (ön ilaç)
CYP2D6	Kodein		Morfine az dönüşüm
	Tamoksifen		Azalmış aktivite
	Metoprolol		Artmış bradikardi
ALDH	Etanol		Artmış yan etki
BCHE	Süksinilkolin	Yavaş	Uzamış apne
	Mivaküryum		Uzamış paralizisi
NAT-2	Hidralazin		SLE benzeri
	İzoniazid		Periferik nöropati
TPMT	6-tiopurin		Miyelotoksiste
	İrinotekan		Azalmış Klirens
UGT1A1	Atazanavir		Sarılık riski

HLA varyantı	İlaç
HLA-A*31:01	Karbamazepin
HLA-B*57:01	Abakavir (Deri Toksisitesi)
	Flukloksasilin (hepatotoksiste)

Gen	İlaç
SLCO1B1	OATP1B1 Simvastatin (miyopati)
G6PDX	Rasburikaz (hemolitik anemi)
RYR-1	Süksinilkolin (malign hipertermi)
KCNIP4	ACEi (öksürük)
UGT1A1	Atazanavir (hiperbilirubinemi)
İnterferon lambda-3 (IL-28B)	İnterferon alfa, ribavirin (etkinlik değişimi)

Klinik Bilimler 199. soru
Farmakoloji Speetus Notu 1. Fasikül
Sayfa 005

CYP inhibisyon	CYP indüksiyon
Makrolid & Kinolon	Barbitürat (Sekobarbital hariç)
Valproik asit	Fenitoin & Karbamazepin
Antifungal	Rifampisin & Griseofulvin
SSRI & antipsikotik	Polisiklik aromatik hidrokarbon
Ca kanal blokör	Kronik alkolizm
	Sarı kantaron (St. John's wort)



Enzim **indüksiyon** ve **inhibisyonu** yapan;
Alkol, Ritonavir, INH, Fenilbutazon, Omeprazol

İLGİLİ NOTLAR

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) Hiperemesis gravidarum
- E) Teka lutein kistleri

Doğru Cevap:C

SpeeTUS Notu

SpeeTUS Notu

İLGİLİ NOTLAR

MOL HİDATİFORM

En sık görülen gestasyonel trofoblastik hastalık

Risk faktörleri

- ✓ Anne yaşının ileri olması; komplet mol riski artar.
- ✓ Anne yaşının çok genç olması
- ✓ İleri paternal yaş
- ✓ Daha önce molar gebelik geçirme hikayesi
- ✓ Diyetle düşük karoten alımı (A vitamin prekürsörü) ve hayvansal yağdan fakir diyet komplet mol riskini artırır.
- ✓ Uzun süreli oral kontraseptif kullanımı ve irregüler menstruasyon hikayesi parsiyel mol ile ilişkilidir.
- ✓ Daha önce başarısız gebelik öyküsü; Tekrarlayan gebelik kaybı öyküsü olan hastalarda komplet mol olasılığı artar. Spontan abortus öyküsü olanlarda risk 2 kat artar.
- ✓ Sigara; Parsiyel mol hidatiform riskini artırır.
- ✓ Yüksek eğitim düzeyi; Parsiyel mol riskini artırır.

Maternal yaş ve besinsel faktörlerin parsiyel mol ile ilişkisi yoktur.

Komplet Mol Hidatiform

Genetik yapı **sadece paternal** ve **diploid** (En sık 46 XX)

- Tek spermden gelen paternal orijinli haploid genom 23X'tir ve bunun **duplikasyonu** sonucunda 46,XX yapı meydana gelmektedir.
- Boş ovum iki ayrı sperm tarafından fertilize olmakta (**dispermi**) ve 46,XX veya 46,XY karyotipi oluşturmaktadır.
- Olguların % 90'ında karyotip **46,XX** daha nadiren de (%10) dispermiye bağlı olarak 46,XY'dir.

Klinik

Anormal vajinal kanama en sık semptom (%84)
Uterusun gestasyonel yaşa göre daha büyük olması (%28)
Preeklampsi (20. gebelik haftasından önce) (% 27)
Hiperemesis gravidarum (%8)
Hipertiroidi (%7)
Teka lutein kistleri olguların %50'sinde belirgin olarak büyümüş (> 6 cm) şekilde bulunur. Genellikle bilateraldir.
Trofoblastik emboli (%2)

Tanı

Gebelik haftasına göre β-hCG düzeyinde belirgin yükseklik izlenir. Makroskobik olarak **üzüm salkımı** şeklinde görünüm izlenmektedir.

Ultrason: Komplet molde **veziküler sonografik görüntü** (kar yağdı manzarası) tipiktir.

Kesin tanı küretaj materyalinin **histopatolojik incelemesi**

Tedavi

Uterus **vakum küretaj** ile boşaltılır.

Histerektomi: Başka bir gebelik düşünülmüyorsa, malign gelişim riski olan yaşlı hastalarda veya kanamanın durdurulamadığı olgularda uygulanabilir.

Teka lutein kistlerine genellikle müdahale edilmez.

Trofoblastik hücreler RhD salgıladıklarından anne Rh (-) ise anti- D Rh immünglobülin uygulanmalıdır.

Takip

Molar gebelik tedavisinden sonra hCG takibi süresinde mutlak kontrasepsiyon sağlanmalıdır. (**Perforasyon riskinden dolayı RİA kullanılmamalı**)

β-hCG arda arda **3 kez negatif olana dek haftada bir**, sonra **6 ay boyunca ayda bir** izlenir. **Pelvik muayene** ve **akciğer grafisi** ile takip yapılmalıdır.

Komplet mol evakuasyonu sonrası lokal uterin invazyon gelişme riski %15 iken metastaz riski %4'tür.

Takip döneminde aşağıdaki durumların varlığında KT başlanmalıdır:

- Art arda 2 ölçümde β-hCG yükseliyor veya 3 ölçümde plato çiziyorsa
- Uterusun boşaltılmasından 15. hafta sonra β-hCG yüksekse
- β-hCG normal düzeylere indikten sonra tekrar yükselirse
- Uterus boyutu normale indikten sonra tekrar büyürse
- Uterus boşaltılmasını takiben kanama ortaya çıkarsa

Parsiyel Mol Hidatiform

Genetik yapı **maternal + paternal** (En sık 69 XXY)

Ebeveynlerden birinden diploid sayıda kromozom gelirken diğer ebeveyninden haploid kromozom gelmektedir: 69,XXY (% 58), 69,XXX (% 40), 69,XXY (% 2).

Klinik

Olguların çoğu inkomplet abortus veya missed abortus'a benzer klinikle başvururlar. Bu olgularda da ilk bulgu vajinal kanamadır (%73). Beklenenden büyük uterus (%4) ve preeklampsi (%3) nadir görülen bulgulardır. Teka lutein kisti, hiperemesis ve hipertiroidi izlenmez ya da nadir izlenir.

Fetus vardır ve genellikle ilk trimesterde kaybedilir.

Tanı

β-hCG düzeyleri tipik olarak **komplet mole oranla daha düşük** olup genellikle 100.000 mIU/ml düzeyini geçmemektedir.

Ultrason: Parsiyel molde plasenta içinde **fokal kistik alanlar** ve **gebelik kesesinin transvers çapında artış** önemlidir.

Kesin tanı küretaj materyalinin **histopatolojik incelemesi**

Tedavi - Takip

Komplet mol ile aynıdır. Metastatik olmayan persistan tümör gelişimi % 2-4 civarındadır.

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 Speetus Notu 1.
Fasikül Sayfa 053

Medikal komplikasyonlar

- Preeklampsi	% 27	% 3
- Hipertiroidi	% 7	Yok, nadir
- Teka lutein kisti	% 50	Yok, nadir
- Hiperemesis	% 8	Yok, nadir
- Trofoblastik emboli	% 2	Yok
- Postmolar trofoblastik neoplazi	% 15	% 4,6