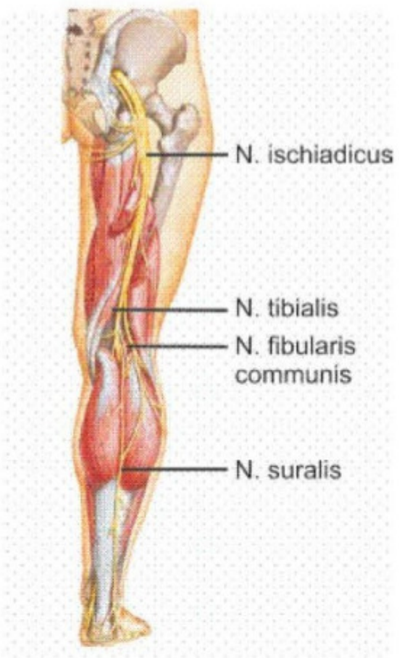
Orijinal Soru: Temel Bilimler 2

2. Aşağıdaki sinirlerden hangisinin bacak arka derin kompartıman sendromunda sıkışması en olasıdır?

A) Nervus tibialis
B) Nervus fibularis profundus
C) Nervus fibularis superficialis
D) Nervus suralis
E) Nervus saphenus

Doğru Cevap:A

KAMP NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR



- **N. ischiadicus;** (L_{4-5} S_{1-2-3})
  - Vücudun en uzun ve en kalın siniridir.
  - For. infrapiriforme'den çıkıp gluteal bölgeye gelir.
  - Uç dalları **n. tibialis** ve **n. fibularis (peroneus) communis**'dir.

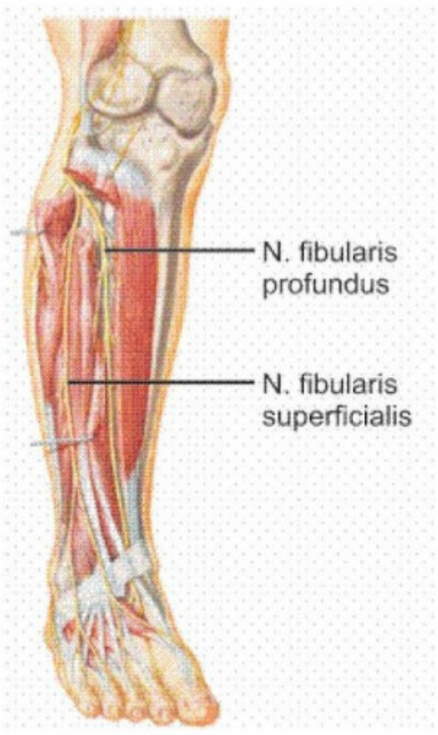
N. ischiadicus felci; gluteal bölgeye yapılan hatalı intramusküler injeksiyonlar sonucu yaralanabilir. **Bacak fleksiyonu zayıflar** (m. sartorius ve m. gracilis ile de bacak fleksiyonu yapıldığından tamamen ortadan kalkmaz). Ancak diz ekleminin altında kalan tüm kaslarda paralizi vardır ve bu nedenle yer çekiminin

Temel Bilimler 2. soru
Anatomi Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 104

N. tibialis; (L_{4-5} S_{1-2-3})
- **Uyluk arkası** ve **bacak arkası** kasların siniridir.
- Bacağın arkasında **a. tibialis posterior** ile birlikte seyreder.
- Malleolus medialis'in arkasından arter ile birlikte geçer.
- Fleksör retinakulumun altında, **n. plantaris medialis** ve **lateralis**'e ayrılır.

N. tibialis felci: Fossa poplitea'da yaralanması halinde **bacak arkası kaslarda (ayak fleksörleri) paralizi** olur. Ayak **ekstansiyonda** (dorsifleksiyonda) ve eversiyonda kalır, ayak plantar fleksiyon yapamaz. Kişi parmak uçlarında ayakta duramaz. Kişi ayak bileği ekstansiyon pozisyonunda **(topuk yürüyüşü)** yürür. Ek olarak ayak tabanında duyu kaybı olur.

Tarsal tünel sendromu: Fleksör retinakulum altında tibial sinirin sıkışması sonucu olan bir tuzak nöropatidir. Ayak tabanında ağrı ve parestezi ile karekterizedir.



N. fibularis (peroneus) communis; (L_{4-5} S_{1-2})

Alt ekstremitenin **en sık** yaralanan siniridir. En sık, fibula boynu ya da başının kırıklarında yaralanır. Bacağın ön ve lateral kompartman kaslarının paralizisi sonucu, fleksör kaslar hakimiyet kazanır ve ayak ekstansiyon yapamaz ve **fleksiyonda (düşük ayak)** ve inversiyon yapmış pozisyonda kalır. Bacağın ön ve lateral bölgeleri ile ayağın ve parmakların dorsal yüzlerinde duyu kaybı olur.

N. fibularis (peroneus) profundus;
- A. tibialis anterior'la birlikte seyreder.
- Bacağın ön kısmındaki **ekstansör kasları** innerve eder.
- 1. metatarsal aralık derisinden duyu alır.

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

N. fibularis (peroneus) superficialis;
- Ayağın **evertör kasları**nın (m. fibularis longus ve brevis) siniridir.
- Bacağın ön-dış yüzü ve ayak sırtından duyu alır.

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

- **N. suralis:** N. tibialis ve n. fibularis communis'ten gelen birer dalın birleşmesi ile oluşur. Bacağın arka yüzünde **v. saphena parva ile birlikte seyreder.** Malleolus lateralis'in arkasından geçip ayağın dış kenarında küçük parmağa kadar seyreder. Bacağın 1/3 distalinin dış ve arka bölgesi ile ayağın lateral kenarının küçük parmağa kadar **deri duyusunu taşır.**

İLGİLİ NOTLAR

Şekilden de anlaşılacağı üzere, N. tibialis bacak arka kompartmanda yer alıyor. Burada meydana gelecek patolojilerde risk altında kalacağı rahatlıkla yorumlanabilir.

Plexus lumbalis'ten innerve olan kaslar

Plexus lumbalis

- M. psoas major
- M. quadratus lumborum

N. iliohypogastricus

- M. transversus abdominis
- M. obliquus internus abdominis

N. genitofemoralis, r. genitalis

- M. cremaster
- M. dartos

N. ilioinguinalis

- M. transversus abdominis
- M. obliquus internus abdominis

N. femoralis

- M. iliacus
- M. sartorius
- M. pectineus
- M. quadriceps femoris
  - M. rectus femoris
  - M. vastus medialis
  - M. vastus lateralis
  - M. vastus intermedius

N. obturatorius

- M. gracilis
- M. adductor magnus (ön parça)
- M. adductor longus
- M. adductor brevis
- M. obturatorius externus

Plexus sacralis'ten innerve olan kaslar

Plexus sacralis

- M. piriformis
- M. gemellus superior
- M. obturatorius internus
- M. gemellus inferior
- M. quadratus femoris

N. gluteus superior

- M. gluteus medius
- M. gluteus minimus
- M. tensor fasciae latae

N. pudendus

- M. levator ani
- M. transversus perinei superficialis
- M. bulbospongiosus
- M. ischiocavernosus

Temel Bilimler 2. soru
Anatomi Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 106

N. ischiadicus

- N. tibialis
  - M. adductor magnus (hamstring parça)
  - M. biceps femoris, caput longum
  - M. semitendinosus
  - M. semimembranosus
  - M. gastrocnemius
  - M. soleus
  - M. plantaris
  - M. popliteus
  - M. tibialis posterior
  - M. flexor hallucis longus
  - M. flexor digitorum longus
- N. fibularis communis
  - M. biceps femoris, caput breve
    - N. fibularis superficialis
      - ✓ M. fibularis longus
      - ✓ M. fibularis brevis
    - N. fibularis profundus
      - ✓ M. tibialis anterior
      - ✓ M. extensor digitorum longus
      - ✓ M. extensor hallucis longus
      - ✓ M. extensor digitorum brvis
      - ✓ M. extensor hallucis brevis

- N. plantaris medialis
  - M. abductor hallucis
  - M. flexor digitorum brevis
  - M. flexor hallucis brevis
  - M. lumbricalis I
- N. plantaris lateralis
  - M. abductor digiti minimi
  - M. quadratus plantae (m. flexor accessorius)
  - M. lumbricalis II-III-IV
  - M. flexor digiti minimi
  - M. adductor hallucis
  - Musculi interossei dorsales
  - Musculi interossei palmares

İstisna kaslar alt ekstremite

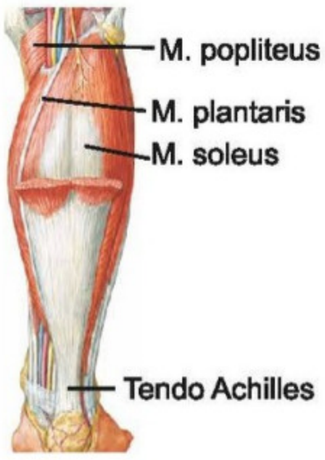
KAS GRUBU	İNNERVASYON	İSTİSNA	SİNİRİ
Uyluk ön-yan bölgesi	N. femoralis	M. tensor fasciae latae	N. gluteus superior
Uyluk medial bölgesi	N. obturatorius	M. pectineus	N. femoralis
Uyluk dış rotator kasları	Plexus sacralis	M. obturatorius externus	N. obturatorius
Uyluk arka bölgesi	N. tibialis	M. biceps femoris, caput breve	N. fibularis communis

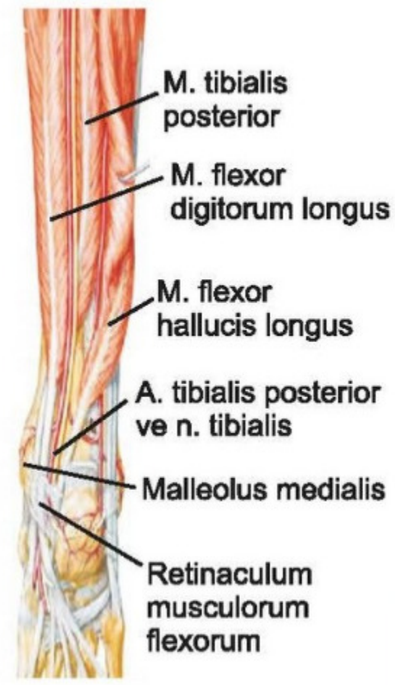
Temel Bilimler 2. soru
Anatomi Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 071

BACAĞIN ARKA BÖLGESİNİN KASLARI

- Ayağa **plantar fleksiyon (fleksiyon)** yaptıran esas kaslardır.
- **N. tibialis** tarafından uyarılırlar.
- **M. gastrocnemius** ve **m. soleus**'a birlikte **"m. triceps surae"** denir. Bacak arkasındaki baldır denilen kabartıyı yapar. Sonuç tendonu, **tendo calcaneus (Achilles tendonu)**'dur.







YÜZEYEL GRUP KASLAR

M. GASTROCNEMIUS

- Femur'un kondillerinden başlar, diz ve ayak bilek eklemini arka taraftan kat eder.
- Bu nedenle **ayağa fleksiyona** ek olarak **bacağa da fleksiyon** yaptırır.
- Koşma ve atlama gibi hızlı hareketlerde fonksiyon yapar.

M. SOLEUS

- Tibia'dan başlar. Bacağa hareket **yaptırmaz**. Sadece **ayağa fleksiyon** yaptırır.

M. PLANTARIS

- Calcaneus'a tutunan çok uzun bir tendonu vardır. Bazen Achilles tendonuna katılır.

DERİN GRUP KASLAR

M. POPLITEUS

- Tendonu, diz ekleminin kapsülünü deler ve eklemin içinden geçer **(intrakapsüler).**
- Bacağa fleksiyon ve iç rotasyon yaptırır. Diz eklemindeki **kilitlenmeyi çözer.**

M. FLEXOR HALLUCIS LONGUS

- Ayağa ve başparmağa fleksiyon yaptırır.

M. FLEXOR DIGITORUM LONGUS

- Ana tendonu **m. quadratus plantae**'ye insersiyo, **mm. lumbricales**'lere origo oluşturur.
- Ayağa ve 2-5. parmaklara fleksiyon yaptırır.

M. TIBIALIS POSTERIOR

- Bacak arkasındaki kasların **en derinde** olanıdır.
- **Malleolus medialis'in arkasından** geçerek başlıca **os naviculare**'ye, calcaneus'a os cuboideum'a, kuneiform kemiklere ve 2. - 4. metatarsal kemiklere tutunur.
- Malleolus medialis'in arkasından geçen yapıların **en önde** olanı bu kasın tendonudur.
- Ayağa inversiyon ve fleksiyon (plantar fleksiyon) yaptırır.

N. tibialis felci: Fossa poplitea'da yaralanması halinde **bacak arkası kaslarda (ayak fleksörleri) paralizi** olur. Ayak dorsifleksiyonda ve eversiyonda kalır, ayak **plantar fleksiyon yapamaz.** Kişi parmak uçlarında ayakta duramaz. Kişi ayak bileği ekstansiyon pozisyonunda **(topuk yürüyüşü)** yürür. Ek olarak ayak tabanında duyu kaybı olur.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 3

3. Kola adduksiyon ve iç rotasyon yaptırarak sarılma hareketine katılması <u>en olası</u> kas aşağıdakilerden hangisidir?

A) Musculus serratus anterior
B) Musculus lattisimus dorsi
C) Musculus pectoralis major
D) Musculus pectoralis minor
E) Musculus trapezius

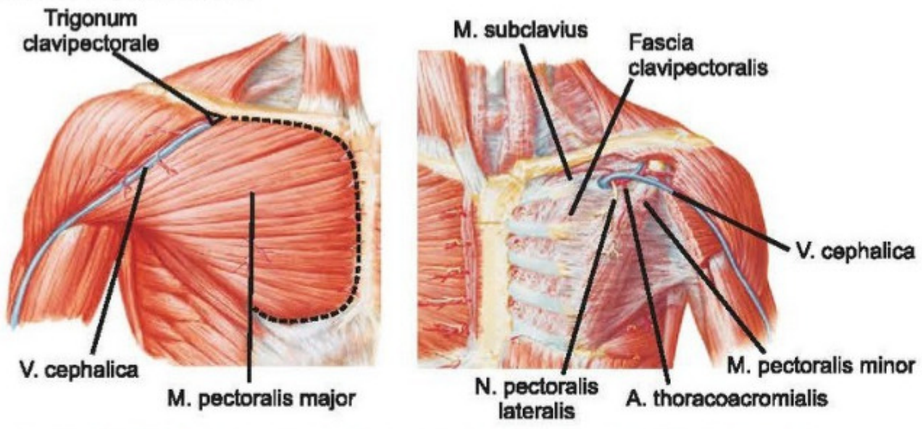
Doğru Cevap:C

KAMP NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

Temel Bilimler 3. soru
Anatomi Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 050

M. PECTORALIS MAJOR

- **Crista tuberculi majoris**'te (humerus) sonlanır.
- **Kolun fleksör kasıdır.**
- Kola **adduksiyon** ve **iç rotasyon** da yaptırır.
- **N. pectoralis lateralis** ve **medialis** tarafından uyarılır.
- Plica axillaris anterior'u yapan kastır.



TRIGONUM CLAVIPECTORALE (TRIGONUM DELTOPECTORALE)

Sınırları

- Yukarıda; clavicula'nın 1/3 dış parçası
- İçte; m. pectoralis major
- Dışta; m. deltoideus

Üçgeni örten deri alanı **fossa infraclavicularis (Mohrenheim çukuru)** adı ile bilinir. Buradan **v. cephalica** geçer.

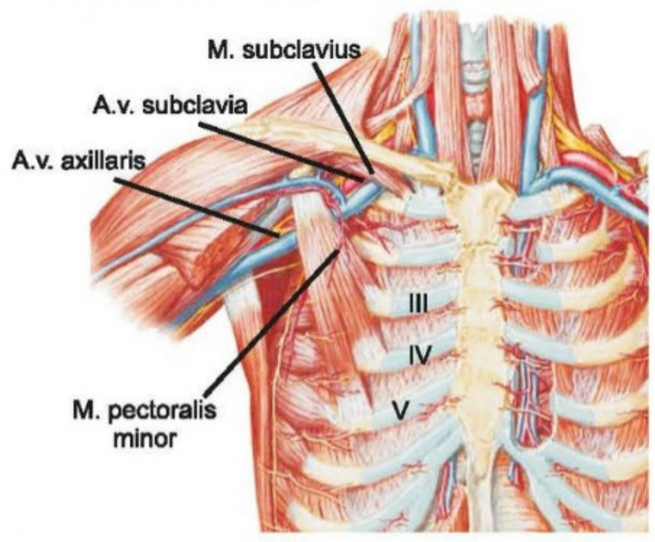
FASCIA CLAVIPECTORALIS

- Clavicula ile m. pectoralis minor arasındaki boşluğu doldurur. M. pectoralis minor ile m. subclavius'u sarar.

Fascia clavipectoralis'i delen anatomik yapılar

- **Vena cephalica**
- Nervus pectoralis lateralis
- Arteria ve vena thoracoacromialis
- Nodi infraclaviculares'in (nodi deltopectorales) apikal lenf düğümlerine giden efferent damarları.

M. PECTORALIS MINOR



- **Proc. coracoideus'ta sonlanan tek kastır.**
- Humerus'a tutunmadığı ve omuz ekleminde etkili olmadığı için kola hareket **yaptırmaz**.
- Skapula'yı stabilize eder. Scapula'yı öne **(protraksiyon)** ve aşağıya **(depresyon)** çeker. Cavitas glenoidalis'i aşağıya baktırır.
- Öndeki bir cisme erişmek için ekstremite öne uzatıldığında kullanılan kastır.
- **Derin inspiryumda aktiftir**.
- Aksilla'daki oluşumlar (a. axillaris ve plexus brachialis'in fasikülüsleri) için önemli bir anatomik işarettir. Bu yapılar, m. pectoralis minor'un arkasından geçer.
- **N. pectoralis medialis** tarafından uyarılır.

M. SUBCLAVIUS

- Clavicula'nın altındadır.
- **Üst ekstremitenin hareketleri sırasında clavicula'yı tespit eder**.
- M. subclavius, clavicula kırıklarında altından geçen **plexus brachialis**'e ve **a.v. subclavia**'ya yastıklık yapar.

İLGİLİ NOTLAR

Şimdi kucaklama yaptığımızı hayal edelim, humerusa hangi hareketleri yaptıyoruz? İşte cevabı referasımızda...

Temel Bilimler 3. soru
Anatomi Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 059

Kola hareket yaptıran kaslar

Ekstansiyon	Abduksiyon	Dış rotasyon
• M. latissimus dorsi • M. teres major • M. deltoideus • M. triceps brachii caput longum	• M. supraspinatus • M. trapezius • M. serratus anterior • M. deltoideus	• M. infraspinatus • M. teres minor • M. deltoideus
Fleksiyon	**Adduksiyon**	**İç rotasyon**
• M. pectoralis major (klaviküler parça) • M. coracobrachialis • M. biceps brachii • M. deltoideus	• M. pectoralis major • M. latissimus dorsi • M. teres major • M. coracobrachialis • M. subscapularis	• M. subscapularis • M. teres major • M. latissimus dorsi • M. pectoralis major • M. deltoideus

Kolun hareketleri ile ilgili olup kola rotasyon yaptırmayan kaslar:
M. coracobrachialis, m. serratus anterior, m. supraspinatus, m. deltoideus'un pars acromialis'i.

Ön kola hareket yaptıran kaslar

Ekstansiyon	Pronasyon (iç rotasyon)
• M. triceps brachii (ön kolun esas ekstansörü)	• M. pronator quadratus (esas pronator kas) • M. pronator teres (hız ve güç katan kas)
Fleksiyon	**Supinasyon (dış rotasyon)**
• M. brachialis (esas fleksör kas) • M. biceps brachii • M. brachioradialis (hız ve güç katan kas) • M. pronator teres	• M. supinator (esas supinator kas) • M. biceps brachii (hız ve güç katan kas) (bazı kaynaklarda en güçlü supinator kas)

Ele hareket yaptıran kaslar

Ekstansiyon ("ekstansör" sözcüğü içeren kaslar):	Fleksiyon ("fleksör" sözcüğü içeren kaslar):
• M. extensor carpi ulnaris • M. extensor carpi radialis longus • M. extensor carpi radialis brevis • M. extensor digitorum ve parmakların diğer ekstansör kasları	• M. palmaris longus • M. flexor carpi ulnaris • M. flexor carpi radialis • M. flexor digitorum superficialis ve profundus ile parmakların diğer fleksör kasları

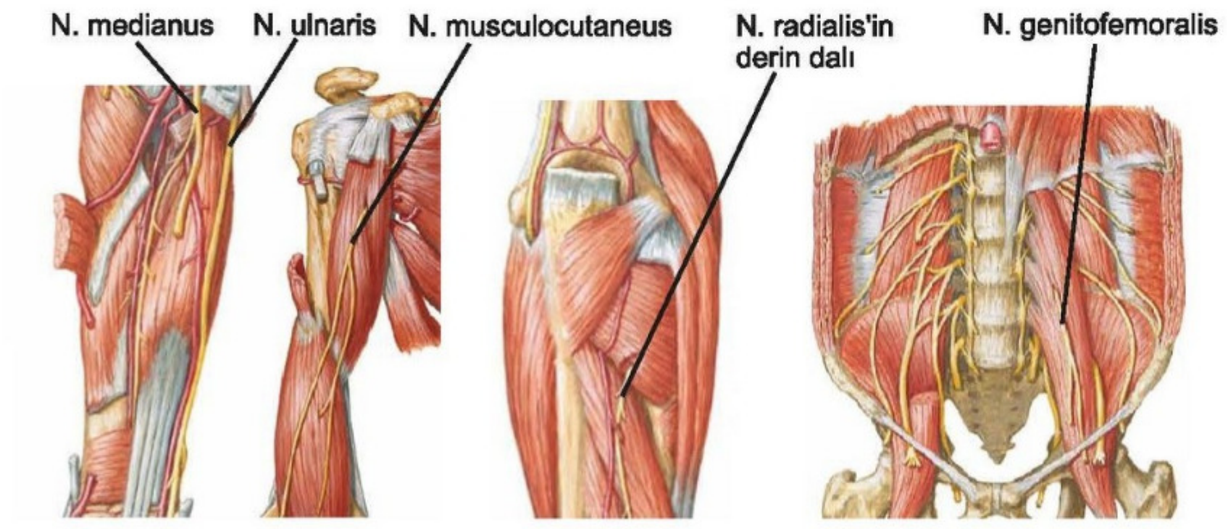
- "Radialis" sözcüğü içeren kaslar abduksiyon (radial deviasyon, ulnar abduksiyon),
- "Ulnaris" sözcüğü içeren kaslar adduksiyon (ulnar deviasyon, radial abduksiyon) yaptırır.

Kasları delen sinirler

1. **N. medianus:** M. pronator teres
2. **N. ulnaris:** M. flexor carpi ulnaris
3. **N. musculocutaneus:** M. coracobrachialis
4. **N. radialis'in derin dalı:** M. supinator
5. **N. genitofemoralis:** M. psoas major
6. **N. fibularis (peroneus) communis:** M. fibularis (peroneus) longus
7. **N. thoracicus longus'un kökleri ve n. dorsalis scapulae:** M. scalenus medius

Diğer kas sinir ilişkileri

1. **N. accessorius:** M. levator scapulae üstünde
2. **N. phrenicus:** M. scalenus anterior üstünde



Orijinal Soru: Temel Bilimler 4

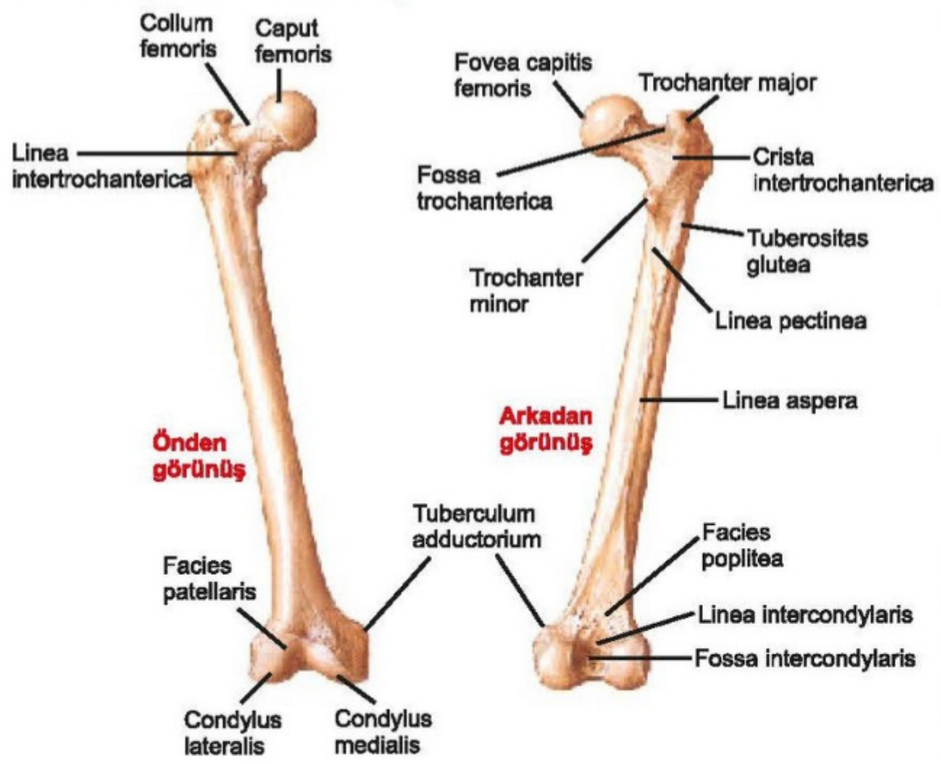
4. Aşağıdaki kaslardan hangisinin sonlanma noktasını aşırı güçlü çekmesiyle gerçekleşen bir avülsiyon hasarının düşük ayak oluşmasına neden olması <u>en olasıdır</u>?

A) Musculus biceps femoris
B) Musculus semitendinosus
C) Musculus fibularis brevis
D) Musculus fibularis longus
E) Musculus gastrocnemius, caput laterale

Doğru Cevap:A

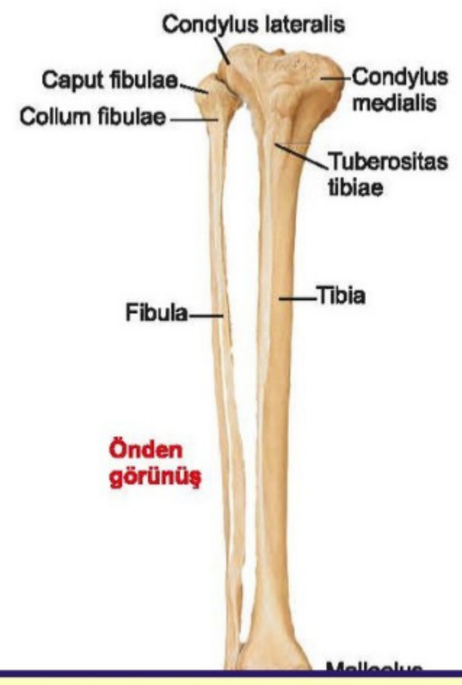
KAMP NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

FEMUR (OS FEMORIS)



- **Trochanter major;** M. gluteus medius ve minimus ile uyluğun dış rotatorları tutunur. İç yüzündeki fossa trochanterica'ya, m. obturatorius externus yapışır.
- **Trochanter minor;** M. iliopsoas sonlanır.
- **Linea aspera;** M. adductor magnus sonlanır. M. vastus lateralis ve medialis başlar.
- **Tuberculum adductorium;** M. adductor magnus'un arka kısmı (hamstring başı) sonlanır.
- **Fossa intercondylaris**
- **Linea intercondylaris**
- **Tuberositas glutea**
- **Linea pectinea**
- **Facies patellaris**
- **Facies poplitea**
- **Fovea capitis femoris**

Nelaton (Roser-Nelaton) çizgisi: SIAS ile tuber ischiadicum arasında uzanan ve trochanter major'un üzerinden geçen hayali çizgidir. Kalça çıkığı veya femur boynu kırığında trochanter major bu çizginin yukarısında palpe edilir.



PATELLA

- İskeletteki **en büyük susamsı (sesamoid)** kemiktir.
- **M. quadriceps femoris**'in tendonunun (lig. patellae) içindedir.

TIBIA

- **Tuberositas tibiae;** lig. patellae (m. quadriceps femoris'in tendonu ile devamlı) tutunur.
- **Malleolus medialis arkasından;** m. tibialis posterior'un tendonu (en önde), m. flexor digitorum longus, m. flexor hallucis longus, **n. tibialis**, a. ve v. tibialis posterior geçer.

A. tibialis posterior'un pulsasyonu malleolus medialis'in arkasında alınır.

Tibia'daki önemli yüzey işaretleri:

- Area intercondylaris anterior
- Area intercondylaris posterior
- Eminentia intercondylaris
- Tuberculum intercondylare mediale ve laterale

Temel Bilimler 4. soru
Anatomi Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 012

FIBULA

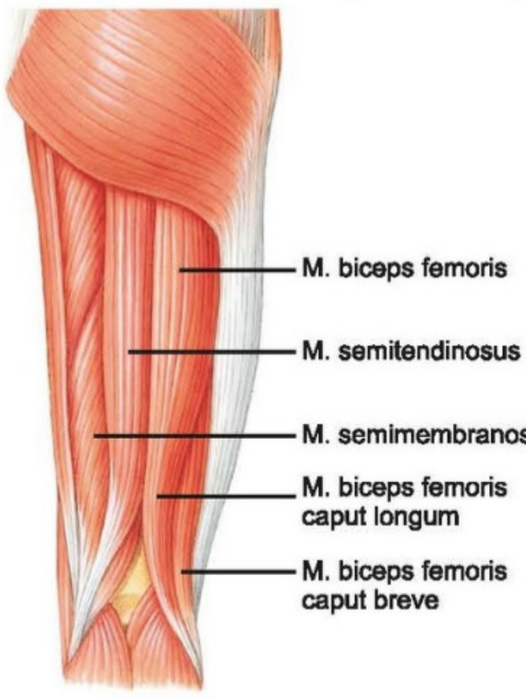
- Femur'la eklem yapmaz. Diz eklemine katılmaz. Vücut ağırlığını taşımaz.
- **Caput fibulae;** m. biceps femoris sonlanır.
- **Collum fibulae;** n. fibularis (peroneus) communis ile komşudur.
- **Malleolus lateralis arkasındaki derin oluktan;** m. fibularis longus ve brevis geçer.
- **Malleolus lateralis arkasından ve yüzeyelinden;** n. suralis ve v. saphena parva geçer.

İLGİLİ NOTLAR

Sorudaki iki ana unsur yazılmış, düşük ayak bilgisiyle birleşince cevap ortaya çıkıyor

UYLUĞUN ARKA BÖLGESİNİN KASLARI

- **Hamstring kaslar** ya da **iskiyokrural kaslar** olarak bilinirler.
- Tuber ischiadicum'dan başlayıp, tibia'ya veya fib
- Hem kalça eklemini hem de diz eklemini çapraz
- M. biceps femoris; fleksiyondaki bacağa **dış rot**



Temel Bilimler 4. soru
Anatomi Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 069

M. BICEPS FEMORIS

- Sonuç tendonu **caput fibulae**'ye tutunur.
- Caput longum'u **n. tibialis,**
- Caput breve'si **n. fibularis (peroneus) communis**
- Bu sinirler n. ischiadicus'un uç dalları olduğundan m. biceps femoris, **n. ischiadicus tarafından uyarılan tek kastır.**

M. SEMITENDINOSUS

- Sonuç tendonu **pes anserinus**'a katılır.
- Siniri **n. tibialis.**

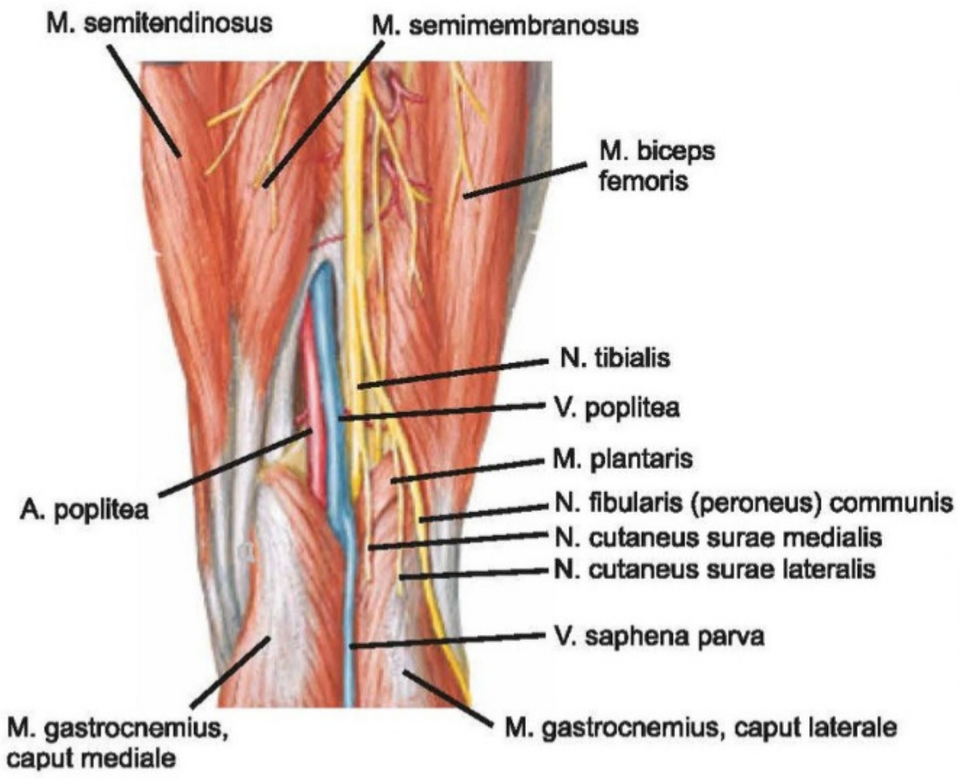
M. SEMIMEMBRANOSUS

- Sonuç tendonu **lig. popliteum obliquum**'u oluşturur.
- Siniri **n. tibialis.**

FOSSA POPLITEA

Sınırları

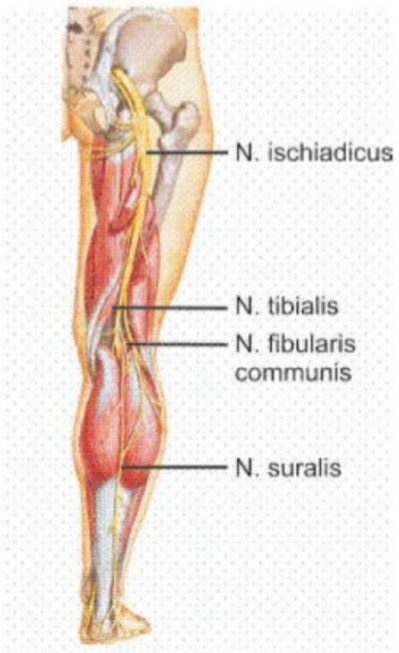
- **Yukarıda: İçte;** m. semimembranosus ve m. semitendinosus, **dışta;** m. biceps femoris
- **Aşağıda: İçte;** m. gastrocnemius'un caput mediale'si, **dışta;** m. gastrocnemius'un caput laterale'si ve m. plantaris



Fossa poplitea içindeki yapılar

- **A.v. poplitea ve dalları**
- **N. fibularis communis**
- **N. tibialis**
- N. suralis'i oluşturan dallar
- **V. saphena parva**'nın terminali
- N. obturatorius'tan gelen bir dal
- Popliteal lenf düğümleri
- N. cutaneus femoris posterior (çatıda)

Fossa poplitea içindeki yapıların dizilimi (önden-arkaya):
A. poplitea-V. poplitea-N. tibialis.



- **N. ischiadicus;** (L_{4-5} S_{1-2-3})
  - Vücudun en uzun ve en kalın siniridir.
  - For. infrapiriforme'den çıkıp gluteal bölgeye gelir.
  - Uç dalları **n. tibialis** ve **n. fibularis (peroneus) communis**'dir.

N. ischiadicus felci; gluteal bölgeye yapılan hatalı intramusküler injeksiyonlar sonucu yaralanabilir. **Bacak fleksiyonu zayıflar** (m. sartorius ve m. gracilis ile de bacak fleksiyonu yapıldığından tamamen ortadan kalkmaz). Ancak diz ekleminin altında kalan tüm kaslarda paralizi vardır ve bu nedenle yer çekiminin etkisine bağlı **düşük ayak (footdrop)** olur. Ayrıca n. saphenus ile duyusu taşınan bölgeler hariç, bacak ve ayakta duyu kaybı olur.

N. tibialis; (L_{4-5} S_{1-2-3})
- **Uyluk arkası** ve **bacak arkası** kasların siniridir.
- Bacağın arkasında **a. tibialis posterior** ile birlikte seyreder.
- Malleolus medialis'in arkasından arter ile birlikte geçer.
- Fleksör retinakulumun altında, **n. plantaris medialis** ve **lateralis**'e ayrılır.

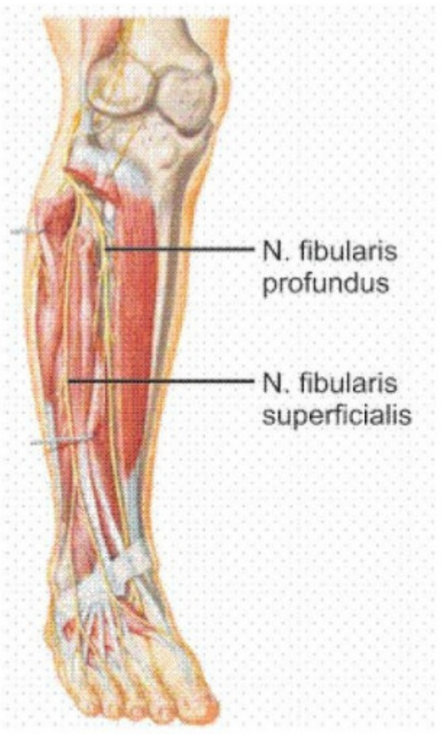
N. tibialis felci: Fossa poplitea'da yaralanması halinde **bacak arkası kaslarda (ayak fleksörleri) paralizi** olur. Ayak **ekstansiyonda** (dorsifleksiyonda) ve eversiyonda kalır, ayak plantar fleksiyon yapamaz. Kişi parmak uçlarında ayakta duramaz. Kişi ayak bileği ekstansiyon pozisyonunda **(topuk yürüyüşü)** yürür. Ek olarak ayak tabanında duyu kaybı olur.

Tarsal tünel sendromu: Fleksör re… tabanında ağrı ve parestezi ile karakte…

Temel Bilimler 4. soru
Anatomi Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 104

N. fibularis (peroneus) communis; (L_{4-5} S_{1-2})

Alt ekstremitenin **en sık** yaralanan siniridir. En sık, fibula boynu ya da başının kırıklarında yaralanır. Bacağın ön ve lateral kompartman kaslarının paralizisi sonucu, fleksör kaslar hakimiyet kazanır ve ayak ekstansiyon yapamaz ve **fleksiyonda (düşük ayak)** ve inversiyon yapmış pozisyonda kalır. Bacağın ön ve lateral bölgeleri ile ayağın ve parmakların dorsal yüzlerinde duyu kaybı olur.



N. fibularis (peroneus) profundus;
- A. tibialis anterior'la birlikte seyreder.
- Bacağın ön kısmındaki **ekstansör kasları** innerve eder.
- 1. metatarsal aralık derisinden duyu alır.

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

N. fibularis (peroneus) superficialis;
- Ayağın **evertör kasları**nın (m. fibularis longus ve brevis) siniridir.
- Bacağın ön-dış yüzü ve ayak sırtından duyu alır.

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

- **N. suralis:** N. tibialis ve n. fibularis communis'ten gelen birer dalın birleşmesi ile oluşur. Bacağın arka yüzünde **v. saphena parva ile birlikte seyreder.** Malleolus lateralis'in arkasından geçip ayağın dış kenarında küçük parmağa kadar seyreder. Bacağın 1/3 distalinin dış ve arka bölgesi ile ayağın lateral kenarının küçük parmağa kadar **deri duyusunu taşır.**

Orijinal Soru: Temel Bilimler 5

5. Aşağıdakilerden hangisi corpus striatum ve capsula interna'yı besleyen ana damarlardandır?

A) Arteriae centrales posterolaterales
B) Arteria striata lateralis
C) Arteria communicans posterior
D) Arteria cAllosomarginalis
E) Arteriae insulares

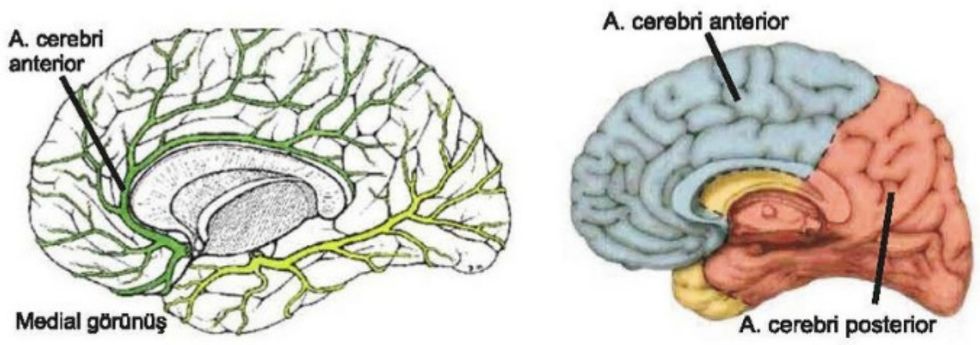
Doğru Cevap:B

KAMP NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

İLGİLİ NOTLAR

A. cerebri anterior

- A. carotis interna'nın uç dallarından daha küçük olanıdır. Hemisferin iç yüzünde arkaya doğru seyreder.
- Sulcus parietooccipitalis'e kadar (yani oksipital lob hariç) **hemisferin iç yüzünü;** bacak ve ayağın motor ve duyu alanları, miksiyonun istemli kontrol merkezini (lobulus paracentralis) ve frontal lobun alt yüzünü besler.
  - **A. communicans anterior:** Her iki tarafın a. cerebri anterior'larını birleştirir. Sinir sisteminde **anevrizmanın en sık görüldüğü arterdir.** Anevrizmaları **chiasma opticum**'a bası yapabilir.
  - **A. striata medialis (Heubner'in rekürren arteri);** capsula interna ve nuc. caudatus'un ön bölümünü besler.
  - **A. pericallosa;** sulcus corporis callosi'de arkaya gider.
  - **A. callosamarginalis;** a. cerebri anterior'un major dalıdır.



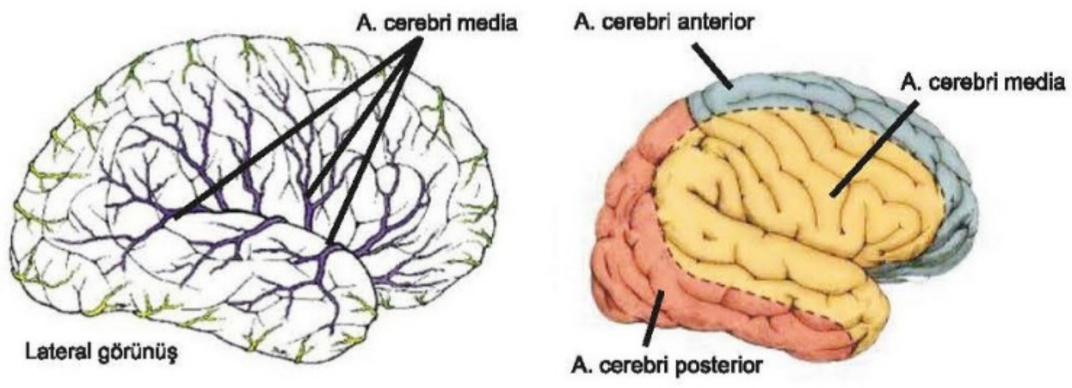
Oklüzyonunda veya kanamasında; karşı taraf alt ekstremitelerde duyusal ve motor defisitler, kontralateral frontal lob belirtileri (gait apraxia), bilateral tıkanıklıklarında ise üriner inkontinans ortaya çıkabilir. Tıkanıklıkları genellikle kollateral dolaşımdan dolayı iyi tolere edilir.

A. cerebri media

- A. carotis interna'nın daha büyük olan uç dalıdır. Sulcus lateralis cerebri'den geçerek hemisferlerin dış yüzeyine ulaşır.
- Sulcus parietooccipitalis'e kadar **hemisferlerin dış yüzünü;** bacak ve ayak hariç, geriye kalan vücut bölümünün

Temel Bilimler 5. soru
Anatomi Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 131

  - **Aa. centrales anterolaterales (aa. striatae laterales, lentikulostriat arteriler);** substantia perforata anterior'dan beyin dokusuna girerler. **Capsula interna**'nın büyük bölümü ve **bazal çekirdekleri** beslerler.



Okluzyonunda veya kanamalarında karşı taraf gövde, üst ekstremite ve yüzde duyu kaybı ve motor defisitler, bazal çekirdekler; capsula interna iskemisine bağlı bozukluklar ortaya çıkabilir. Hasar dominant (genellikle sol) hemisferde ise Broca ve Wernicke tipi afaziler, non-dominant hemisferde (sağ) ise kontralateral ihmal (neglect) sendromu ve anozognozi görülebilir. Geniş ACM tıkanıklıklarında pupillerde konjuge deviasyon (lezyon tarafına bakma) ve kontralateral homonim hemianopsi (radiatio optica hasarı) görülebilir.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 6

6. Fossa rhomboidea'da bulunan colliculus facialis, aşağıdaki kafa çifti çekirdeklerinden hangisini içerir?

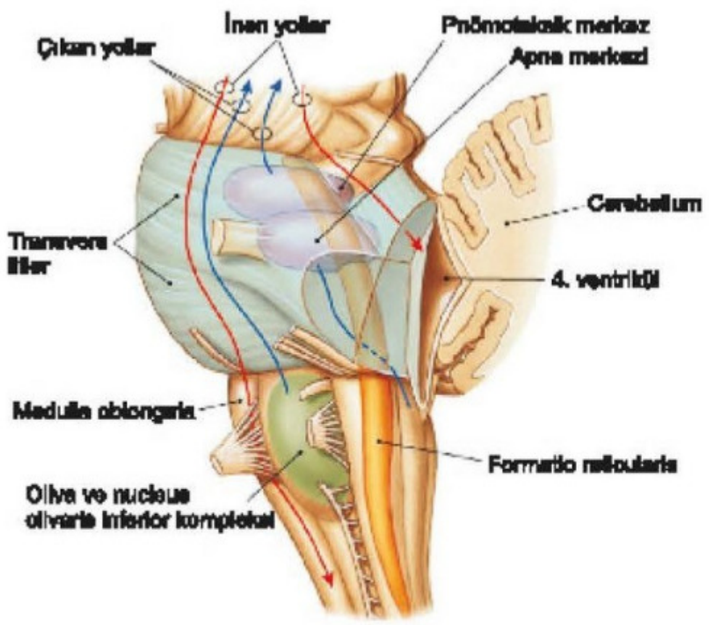
A) Nucleus nervi facialis
B) Nucleus motorius nervi trigemini
C) Nucleus nervi trochlearis
D) Nucleus principalis nervi trigemini
E) Nucleus nervi abducentis

Doğru Cevap: E

KAMP NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

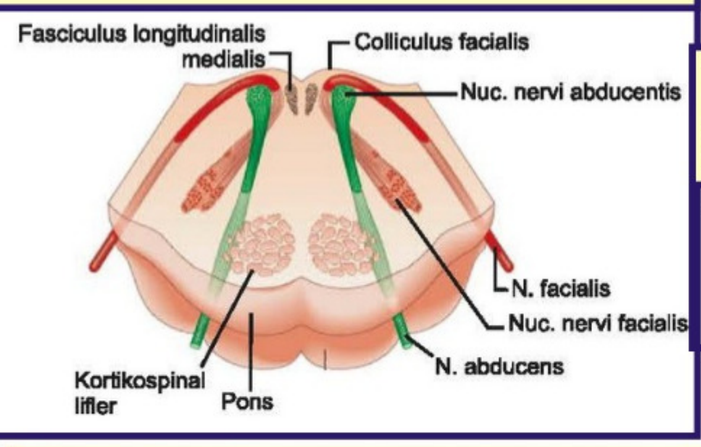
PONS

- **Sulcus pontocruralis:** Pons'u, crus cerebri'lerden (veya pedunculus cerebri'lerden) ayıran oluktur.
- **Sulcus bulbopontinus:** Pons ile bulbus arasındaki olukta içten dışa; n. abducens (VI), n. facialis (VII), n. intermedius ve n. vestibulocochlearis (VIII) çıkar. Pontoserebellar köşe tümörleri (schwannoma), önce VIII. kafa çiftine bası yaparlar.
- **Sulcus basilaris:** Ponsun ön yüzünde bulunan bu oluk üzerinde a. basilaris oturur.



- **Pars basilaris pontis;** pars anterior
- **Nuclei pontis**
- **Tegmentum pontis;** pars posterior
- **Nucleus principalis nervi trigemini;** baş ve yüzün temas-basınç duyularının ikinci nöronlarının bulunduğu çekirdektir. Kornea refleksi ile ilgilidir.
- **Nucleus salivatorius superior;** n. facialis'in parasimpatik çekirdeğidir (üst bölümüne **nuc. lacrimalis** denir).
- **Nucleus cochlearis anterior ve posterior**
- **Corpus trapezoideum;** işitme yollarının çaprazıdır.
- **Nuc. olivaris superior;** sesin geliş yönünü belirler.
- **Locus caeruleus** (mavi nokta); uyku, uyanıklık, dikkat ile ilgilidir. Stres ve paniğe karşı tepkilerimizi ayarlar. Noradrenalin sentezinin yapıldığı yerdir.
- **Formatio reticularis ve FLM**

Temel Bilimler 6. soru
Anatomi Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 208



ırlarken diğer vestibüler çekirdekler bulbopontin birleşmededir.
ularis adı verilir.

Temel Bilimler 6. soru
Anatomi Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 208

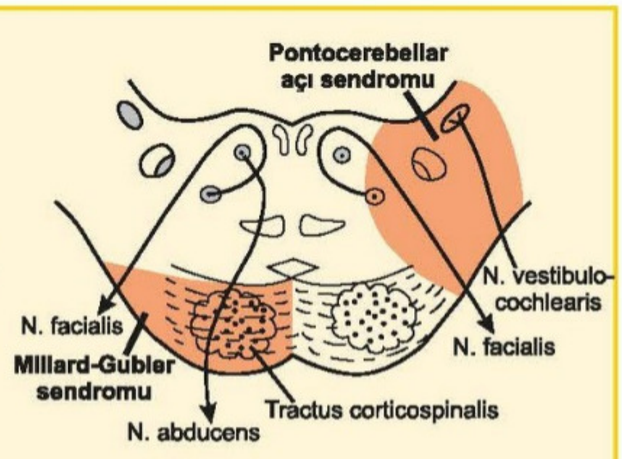
- **Colliculus facialis**; pons'un orta bölümünde (dördüncü ventrikül'ün tabanında ya da fossa rhomboidea'da) lokalizedir. Nucleus nervi abducentis ve onu kuşatan fasiyal sinirin motor lifleri ile oluşturulur.
- **Pontin paramedian retiküler formasyon (PPRF);** horizontal (lateral) bakışın merkezidir.

VENTRAL PONTİN SENDROM (MILLARD-GUBLER)

A. basilaris'in pontin dallarının tıkanması
- **Kontralateral hemipleji** (Tractus corticospinalis tutulumu)
- İpsilateral **VI.** ve **VII.** kranyal sinirlerin periferik tip felci.

PONTOSEREBELLAR KÖŞE (AÇI) SENDROMU
- N. vestibulocochlearis'in miyelin kılıfını oluşturan Schwann hücrelerinden gelişen akustik nörinomların bu bölgeye yaptığı bası sonucu görülür.
- Tinnitus, progresif sağırlık, vertigo, ataksi ve **VII** felci olabilir.

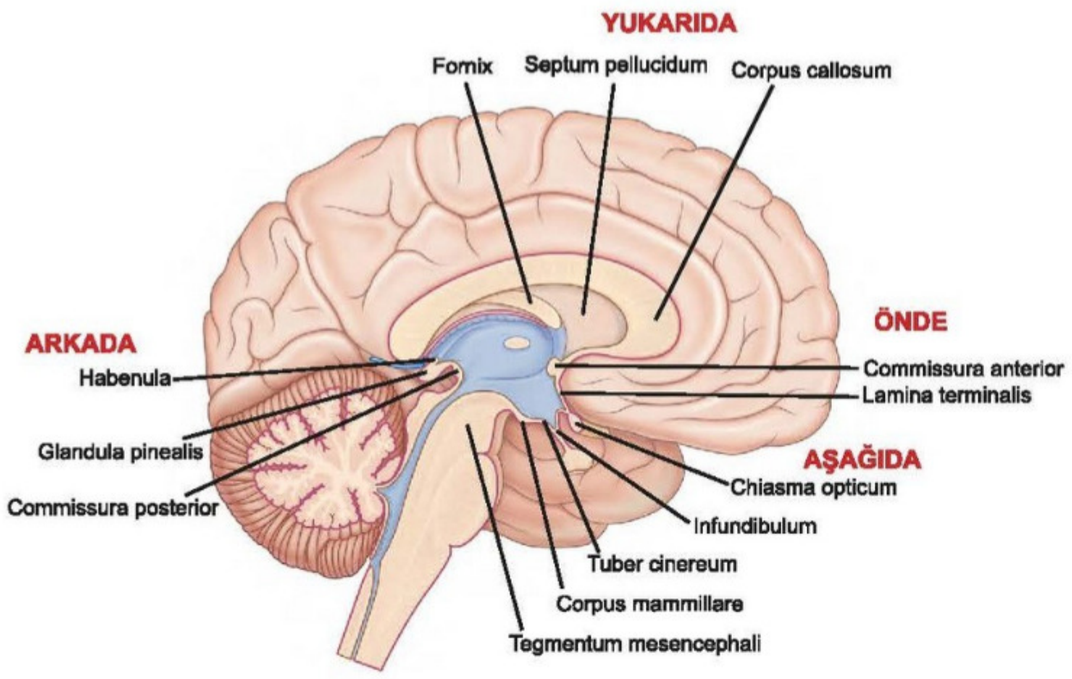
PONTİN KANAMA
- Pupilla'da miyozis sonucu **pinpoint pupilla** görülür.
- Pons lezyonlarında inen simpatik liflerin tutulumu ile olur.



İLGİLİ NOTLAR

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

VENTRICULUS TERTIUS



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

- **Önde;** lamina terminalis ve commissura anterior
- **Arkada;** epifiz bezi, habenula ve commissura posterior
- **Yukarıda;** fornix ve corpus callosum
- **Aşağıda;** chiasma opticum, infundibulum, tuber cinereum, corpus mammillare ve tegmentum mesencephali.

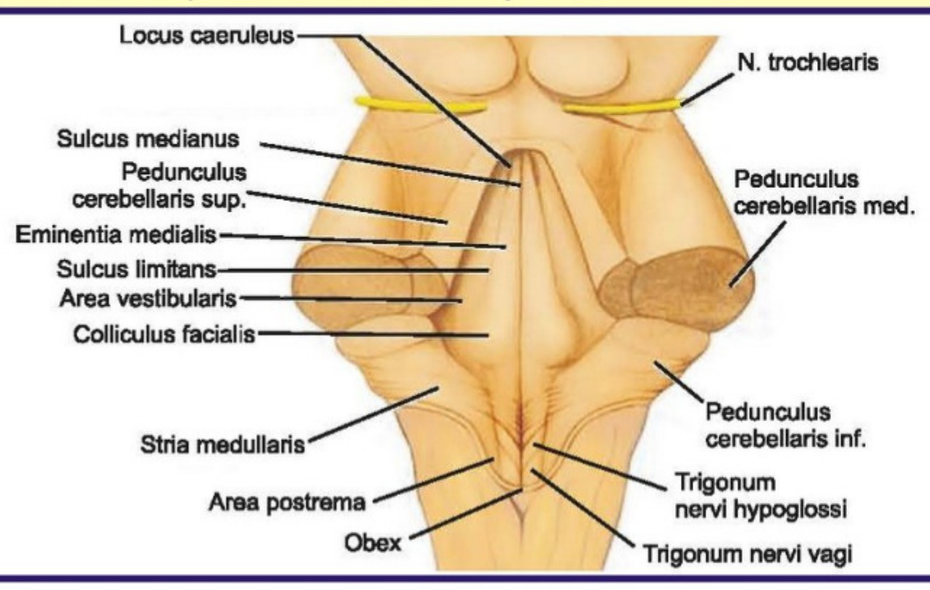
VENTRICULUS QUARTUS

Cerebellum ile pons ve bulbus arasındadır.

Ventriculus quartus'un sınırları:

- **Çatısını;** yukarıda velum medullare superius, ortada cerebellum, aşağıda velum medullare inferius yapar.

Temel Bilimler 6. soru
Anatomi Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 220

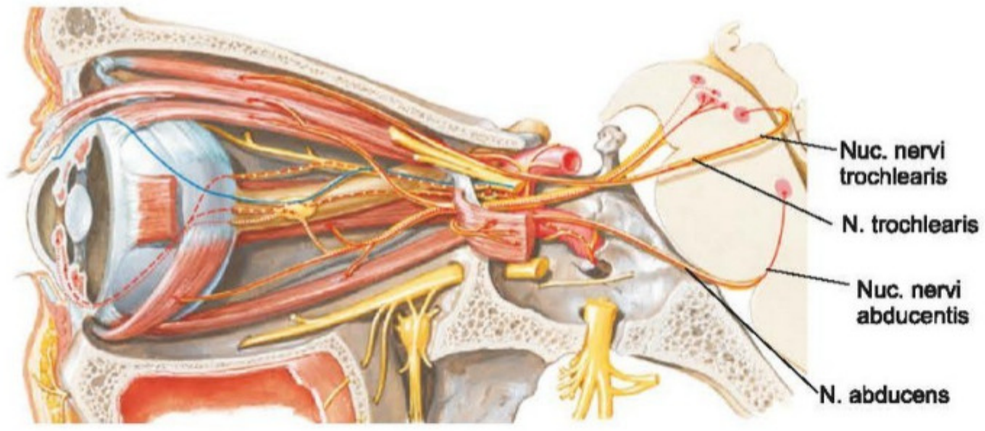


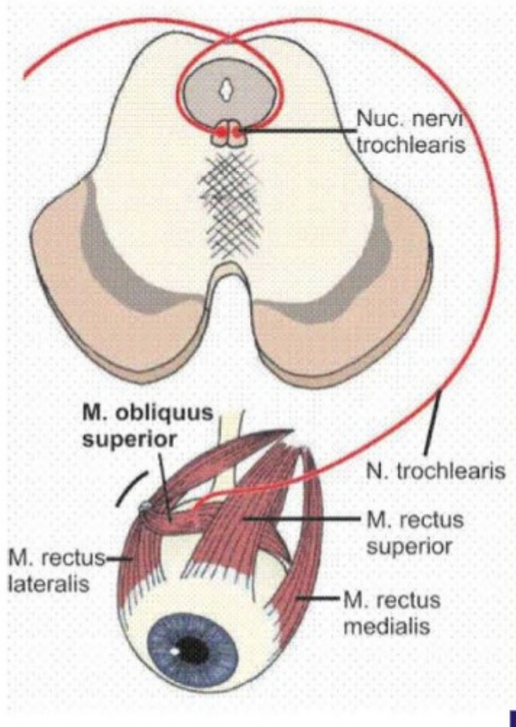
Fossa rhomboidea'da bulunan yapılar:

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

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

N. TROCHLEARIS (IV)



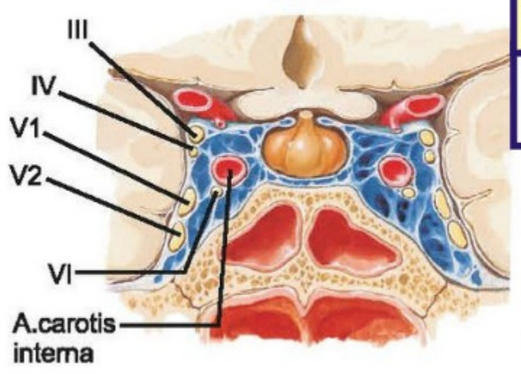


- Saf motordur. Gözü aşağı - dışa baktıran m. obliquus superior'u uyarır.
- Beyin sapını **arka yüzünden** terkeden tek kranyal sinirdir.
- **En ince** ve **kafa içi (intrakranyal) seyri en uzun** kafa çiftidir.
- Çekirdekten çıkan liflerin çapraz yaptığı tek kranyal sinirdir. Bu yüzden çekirdek lezyonu kontralateral belirtiye neden olan **tek** sinirdir.
- Sinus cavernosus'un dış duvarından, anulus tendineus communis'in **dışından** ve fissura orbitalis superior'dan geçip, orbita'ya girer.

Nervus trochlearis lezyonları:

- Göz aşağıya ve dışa bakamaz. Bu hastalar özellikle **merdiven inerken** ve **okurken** güçlük çekerler. **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. Bu nedenle lezyonları tortikolis ile karışır.
- N. trochlearis'in **çekirdeğini tutan lezyonlar** karşı taraf m. obliquus superior'da, **n. trochlearis'i tutan lezyonlar** (beyin sapından ayrıldıktan sonraki bölümündeki) ise aynı taraf m. obliquus superior'da fonksiyon kaybına neden olur.

N. ABDUCENS (VI)



Temel Bilimler 6. soru
Anatomi Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 235

- N. facialis'in çekirdeği kuşatan motor lifleri, fossa rhomboidea (dördüncü ventrikül'ün tabanı)'da görülen **colliculus facialis**'i oluşturur.
- Sulcus bulbopontinus'tan beyin sapını terk eder.
- **Subaraknoid boşlukta en uzun** intrakranyal seyri olan kranyal sinirdir.
- **Dorello kanalı**'ndan geçerek sinus cavernosus'un içine girer.
- **Sinus içerisinde** a. carotis interna'nın lateralinde seyreder.
- Fissura orbitalis superior ve **Zinn halkası**'ndan geçerek orbita'ya girer.
- **M. rectus lateralis**'i innerve eder.

Nervus abducens lezyonları:

- Tümör, anevrizma, KİBAS ve kafa travmasından **en çok** etkilenen kranyal sinirdir.
- M. rectus medialis'in etkisiyle gözde içe şaşılık **(internal strabismus)** ve **horizontal diplopi** olur.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 7

7. Travma sonrası stres bozukluğu hastalarında yapılan fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (fMRI) çalışmalarında aktivite artışı saptanan, beynin korku ile ilişkili asıl bölgesi aşağıdakilerden hangisidir?

A) Insula
B) Corpus amygdaloideum
C) Hippocampus
D) Gyrus cinguli
E) Hypothalamus

Doğru Cevap:B

KAMP NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

Temel Bilimler 7. soru
Fizyoloji, Histoloji, Emriyoloji Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 137

AMİGDALA

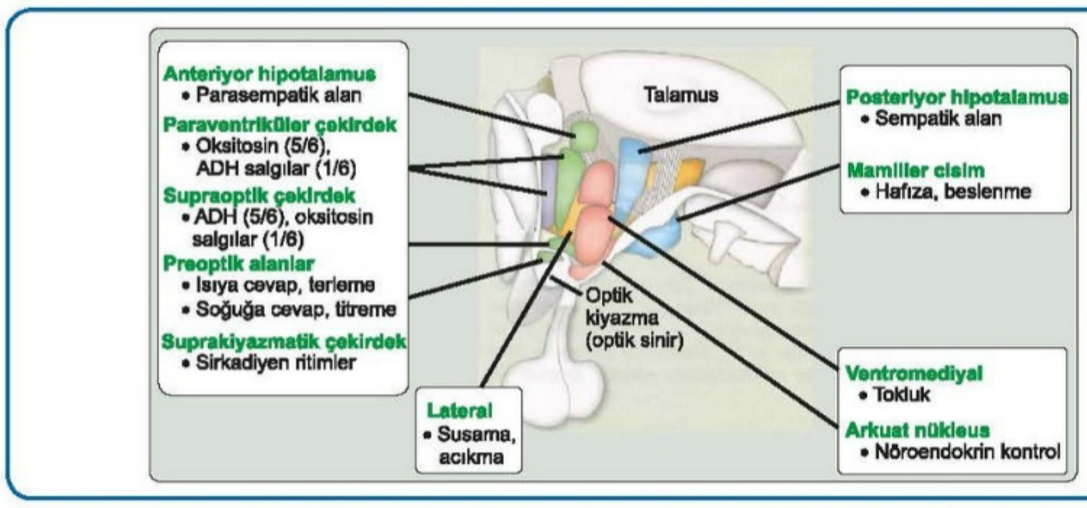
- Yarı bilinçli bir düzeyde çalışan davranışsal bilinç alanıdır.
- Amigdala **olfaktor korteksin** bölgelerindendir
- **Koku bilgisini** beyne taşıyan **mitral** ve **tiftik** hücreleri amigdalayı uyarırlar.
- Amigdala, **kişinin çevresi ve o anlık düşüncelerini** de limbik sisteme yansıtır.
- Buna göre **hareketin uygun olup olmadığına** karar verilir.

Kluver-Bucy Sendromu

- Bilateral amigdala lezyonunda **Kluver-Bucy Sendromu** oluşur.
- **Hastalar korkusuz, aşırı meraklı, unutkan** olurlar.
- **Her şeyi yemeye çalışır (hiperfaji) ve hiperseksüel** özellik gösterirler.

HİPOTALAMUS

- Limbik sistemin çok önemli parçasıdır.
- Davranışın kontrolündeki rollerine ek olarak,
  - ✓ **Vücut ısısı, vücut sıvılarının ozmolaritesi, yeme-içme** dürtüleri,
  - ✓ **Vücut ağırlığının kontrolü** gibi vücudun pek çok iç ortam koşulunu kontrol eder.
  - ✓ Bu işlevlere beynin **vejetatif işlevleri** denir ve kontrolleri **davranışla** yakından **ilişkilidir**.



Hipotalamusun kontrol merkezleri

Hipotalamusta bulunan çekirdekler ve fonksiyonları

- **Posterior hipotalamus (Sempatik alan):** Kan basıncı artışı, midriyazis, titreme, vücut ısı artışı
- **Anterior hipotalamus (Parasempatik alan):** Miyozis, vücut sıcaklığında azalma
- **Dorsomedial çekirdek:** Gastrointestinal uyarma
- **Perifornikal çekirdek:** Acıkma, kan basıncının artması, hiddet
- **Ventromedial çekirdek:** Doyma, nöroendokrin kontrol
- **Mamiller cisim:** Beslenme refleksleri (tiamin eksikliğinde dejenerasyona uğrar)
- **Lateral hipotalamik alan:** Susama ve acıkma
- **Paraventriküler alan:** Oksitosin salgılanması, su tutulması
- **Medial preoptik alan:** İdrar kesesinin kasılması, kalp hızının azalması, kan basıncının düşmesi
- **Posterior preoptik alan:** Vücut sıcaklığının düzenlenmesi
- **Supraoptik çekirdek:** Vazopressin salgılanması
- **Suprakiazmatik çekirdek:** Diürnal ritim (uyku, sabah kortizon yükselmesi, tansiyon, vücut ısısı ritmi)

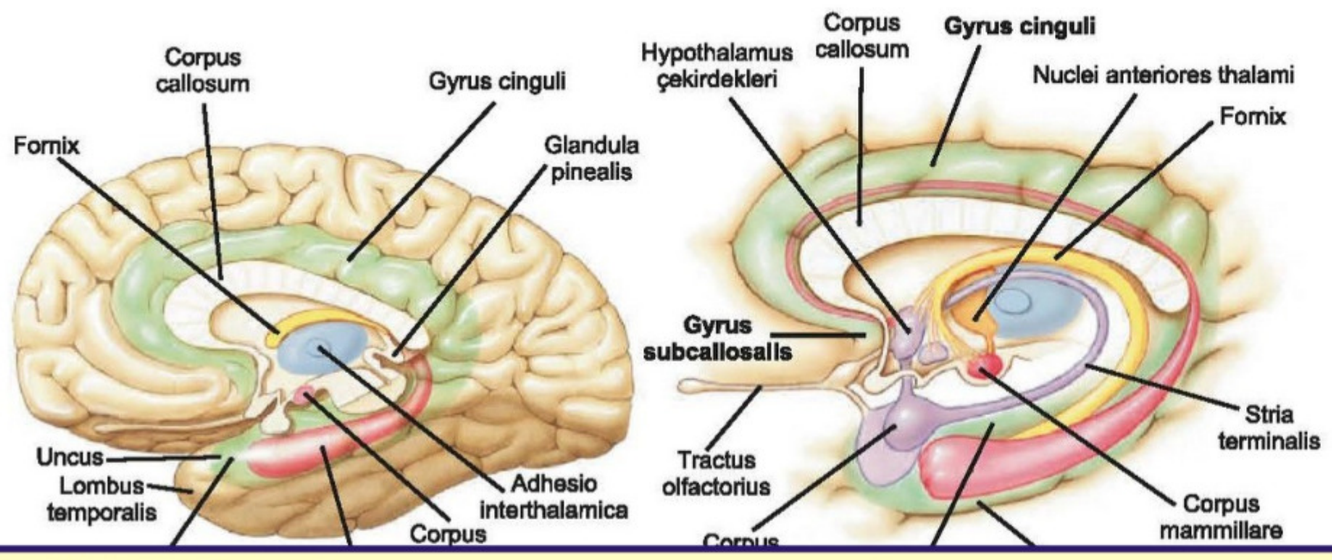
İLGİLİ NOTLAR

LİMBİK SİSTEM

Emosyonel beyin olarak da bilinir. Ruhsal durum, içgüdü, seksüel davranışlar, koku, öğrenme ve hafıza ile ilgilidir.

Limbik lob: Diensefalonu halka şeklinde çevreler. Limbik loba dahil önemli gyrus'lar:

- Gyrus parahippocampalis
- Gyrus dentatus (formatio hippocampi'dedir)
- Gyrus cinguli
- Gyrus (area) subcallosalis



Temel Bilimler 7. soru
Anatomi Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 214

- **Corpus amygdaloideum (amygdala);** limbik sistemin major unsurudur. Temporal lobun **uncus** bölümünde yerleşir. Bellek ve öğrenme ile ilgilidir. Koku duyusu buraya gelir. **Beynin penceresi** olarak da bilinir. Emosyonların dışa yansıması ile ilgilidir. **Stria terminalis** aracılığı ile area septalis ve hypothalamus'a bağlanır.

Kluver-Bucy sendromu; vizüel agnozi, hiperseksüalite, emosyonel davranış değişiklikleri, hiperoralite ve bellek bozuklukları ile karakterizedir. Sendrom amygdala'yı da içine alan çift taraflı temporal lob lezyonlarında (ensefalit gibi) görülebilir.

- **Formatio hippocampi (hippocampus, gyrus dentatus, subiculum); hafıza, dikkat** ve **öğrenme.**

- **Fornix,** thalamus'un üst yüzü üzerinde seyreder.
- **Tractus hippocampomamillaris** olarak da bilinen **fornix** hippocampus ile corpus mammillare'yi bağlar.

- **Papez halkası;** hafıza ile ilgilidir. Hippokampus'tan başlayan bu devre tekrar hippokampus'a ulaşarak sonlanır.

Hippocampus → subiculum → fornix → corpus mammillare → tractus mammillothalamicus → nuclei anteriores thalami → cingulum → entorinal korteks → **Hippocampus**

Spesifik olarak korku kelimesi kullanılmasa da emosyonlarımızın dışa yansıması ile ilgili olması sebebi ile çözülebilecek bir sorudur.
Lezyonu ile ilişkili klinik tablo da ayrıca paylaşılmıştır.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 8

8. Ensede ağrı şikâyetiyle başvuran bir hastanın radyolojik görüntülemesinde tentorium cerebelli'nin orta hattında venöz tomboza bağlı bir tıkanıklık olduğu tespit ediliyor.
Bu hastadaki tıkanıklığın aşağıdaki dural venöz sinuslerden hangisinde olması <u>en olasıdır</u>?

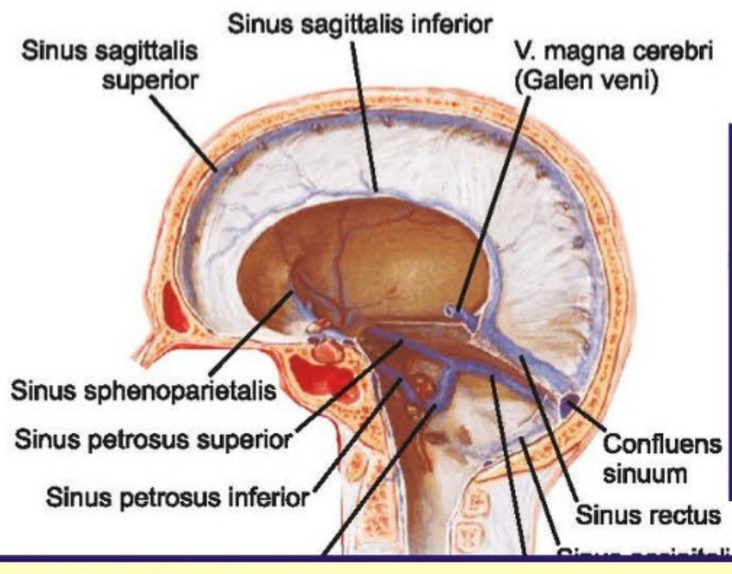
A) Sinus rectus
B) Sinus sagittalis inferior
C) Sinus sagittalis superior
D) Sinus transversus
E) Plexus basilaris

Doğru Cevap:A

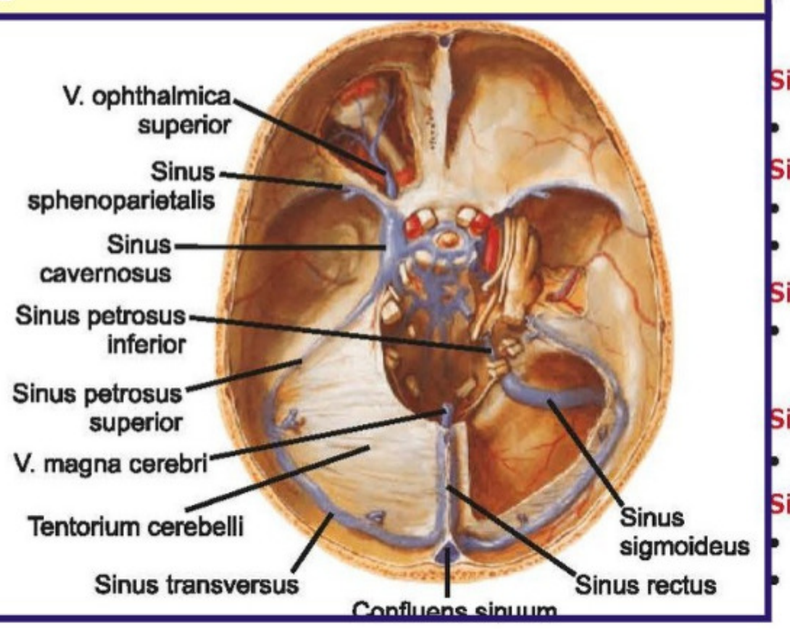
KAMP NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

DURAL SİNÜSLER

Endosteal ve meningeal tabakalar arasında bulunurlar. Duvarlarında kas bulunmaz, kapak içermezler.



Temel Bilimler 8. soru
Anatomi Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 222



Sinus sagittalis superior
- En büyük dural sinüstür.
- BOS, subaraknoid boşluktan bu sinüse drene olur.
- Falx cerebri'nin üst kenarında seyreder.
- Arka ucunun genişlemesine **confluens sinuum** denir.

Temel Bilimler 8. soru
Anatomi Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 222

Sinus rectus
- Falx cerebri ve tentorium cerebelli'nin birleşme yerindedir.
- Beynin en büyük veni olan v. magna cerebri (Galen veni) ve sinus sagittalis inferior bu sinüse açılır.
- Bazı kaynaklarda; "sinus rectus'u, sinus sagittalis inferior + v. magna cerebri oluşturur" demektedir.

Sinus occipitalis
- Confluens sinuum'a açılan **tek** dural sinüstür.

Sinus marginalis
- For. magnum'u çevreler.
- Pleksus venosus vertebralis internus ile bağlantılıdır.

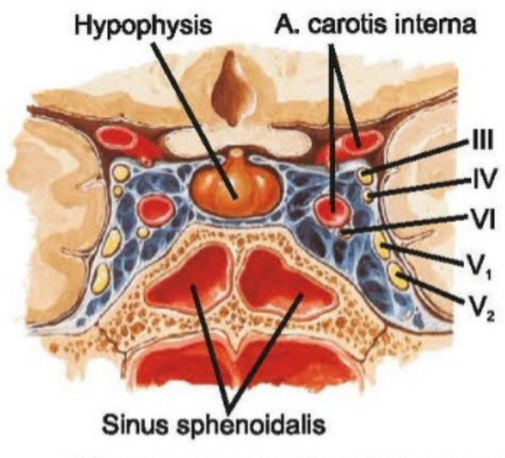
Sinus sphenoparietalis
- Sinus cavernosus'a açılan **tek** dural sinüstür.

Sinus transversus
- Sol sinus transversus, sinus rectus'un devamıdır.
- Sağ sinus transversus, confluens sinuum'dan başlar.

Sinus sigmoideus
- Sinus transversus'ların devamıdır ve foramen jugulare'den itibaren v. jugularis interna adını alır.

Sinus petrosus superior
- Sinus cavernosus'u sinus transversus'a birleştirir.

Sinus petrosus inferior
- Sinus cavernosus'u v. jugularis interna'ya birleştirir.
- For. jugulare'den geçip, v. jugularis interna'ya açılır.



- **Sinus cavernosus içinden;**
  - A. carotis interna
  - N. abducens (VI)
- **Dış duvarından;**
  - N. oculomotorius (III)
  - N. trochlearis (IV)
  - N. ophthalmicus (V_1)
  - N. maxillaris (V_2) geçer

O T O M A + İK
III IV V_1 V_2 VI İnternal karotid

Tek olan dural sinüs'ler
Sinus sagittalis superior
Sinus sagittalis inferior
Sinus occipitalis
Sinus rectus

- **Sinus cavernosus'a açılan oluşumlar;**
  V. ophthalmica sup. ve inf., v. centralis retinae (bazen), beynin bazı yüzeyel venleri ve **sinus sphenoparietalis**.

İLGİLİ NOTLAR

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

Orijinal Soru: Temel Bilimler 9

9. Sol torakolumbar bölgede kesici alet yaralanması sonrası değerlendirilen 31 yaşındaki kadın hastada, torakal 6. omurilik segmentinde yarım kesi tespit ediliyor.

I. Sol alt ekstremitede motor fonksiyon kaybı
II. Sol alt ekstremitede basınç-temas duyusu kaybı
III. Sağ üst ekstremitede derin duyu kaybı
IV. Sağ alt ekstremitede ağrı-ısı duyusu kaybı

Bu hastada yukarıdaki bulgulardan hangilerinin görülmesi beklenir?

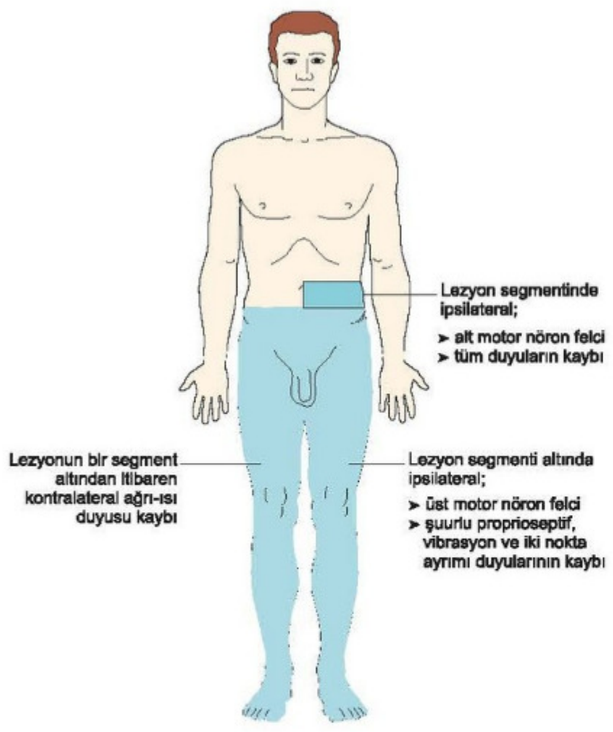
A) I, II ve III
B) I, III ve IV
C) I ve IV
D) III ve IV
E) II ve III

Doğru Cevap: C

KAMP NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

Temel Bilimler 9. soru
Anatomi Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 203

BROWN-SÉQUARD SENDROMU



Lezyon seviyesinin altında kalan tüm segmentlerde;

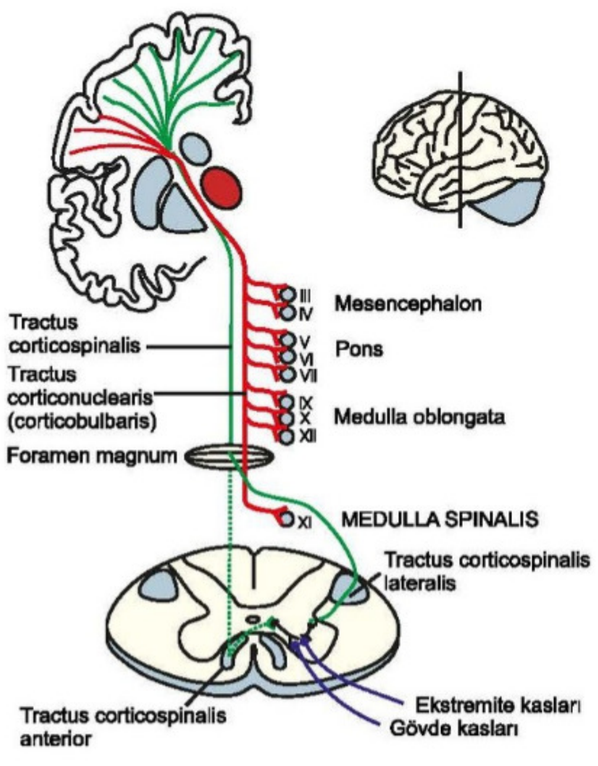
- **İpsilateral üst motor nöron felci belirtileri**
  - Tr. corticospinalis lateralis'in kesisi
- **Kontralateral ağrı ve ısı duyusunun kaybı**
  - Tractus spinothalamicus lateralis'in kesisi
- **İpsilateral; proprioseptif, vibrasyon ve iki nokta ayrımı duyularının kaybı**
  - Fasciculus gracilis ve cuneatus'un harabiyeti

Lezyon segmentinde;

- **İpsilateral alt motor nöron paralizisi**
  - Kesi segmentinde, cornu anterius'taki alt motor nöronların hasara uğraması nedeniyle olur.
- **İpsilateral bant şeklinde tüm duyuların kaybı**
  - Medulla spinalis'e giren afferent liflerin (radix posterior) kesisi nedeniyledir.

- Eğer kesi üst torakal segmentlerden olursa, tüm bunlara Horner sendromu da eşlik edebilir. Bunun sebebi bu seviyelerden çıkan preganglionik (presinaptik) simpatik nöronların harabiyetidir.
- Lezyon seviyesinin altındaki tüm segmentlerle ilgili ipsilateral; ağrı-ısı, kaba temas ve basınç duyuları sağlamdır.
- Tractus spinothalamicus anterior kesilmiş olsa da kaba temas duyusu kaybolmaz. Çünkü bu duyu, iki nokta ayrımı duyusunu taşıyan sağlam taraftaki fasciculus gracilis ya da cuneatus ile kompanse edilir.

FIBRAE CORTICONUCLEARES (TRACTUS CORTICOBULBARIS)



- Tractus corticospinalis içinde seyreder.
- Gyrus precentralis'te yüz ile ilgili bölümden başlar (motor homunkulus'un alt-dışı).
- Motor lifler içeren kranyal sinirlerin, üst motor nöronudur.
- Kranyal sinir motor çekirdeği ve uzantısı alt motor nörondur.
- **Genu capsula interna**'dan geçer.
- **VII** ve **XII**'nin motor çekirdeği **hariç**, diğer kranyal sinirlerin motor çekirdeklerindeki tüm nöronlar, her iki hemisferden **(bilateral)** kortikonükleer uyarı alır.

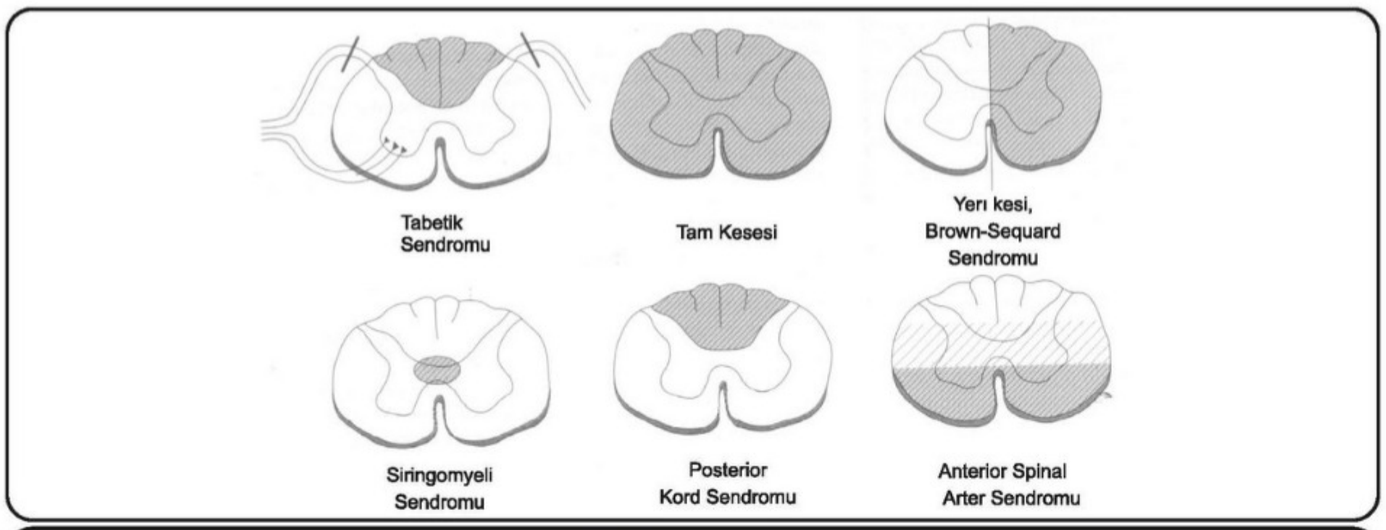
- **Supranükleer** lezyonlarda (**VII** ve **XII**) belirtiler **kontralateral**dir.
- **İntra-infranükleer** lezyonlarda belirtiler **ipsilateral**dir.
- Sadece n. trochlearis'in çekirdek lezyonları kontralateral belirti oluşturur çünkü lifleri çekirdekten sonra çaprazlaşır.

- **Psödobulbar paralizi,** tractus corticobulbaris bilateral harabiyeti sonucu yüz hareketlerini kontrol edememe, çiğneme ve yutma güçlüğü ile karakterize durumdur.
- **Psödobulbar affekt,** nörolojik bir bozukluk sonucu ortaya çıkabilen uygunsuz ağlama ve gülme nöbetleri ile karakterize emosyonel kontrolün kaybıdır.

İLGİLİ NOTLAR

Sorulma ihtimali olan her noktayı belirttiğimiz yerlerden biri

VERTEBRA HASTALIKLARI VE SPİNAL KORD YARALANMALARI



Spinal kord yaralanmaları

SPİNAL ŞOK DÖNEMİ

- ☑ Motor, duyusal ve sempatik otonom fonksiyon kaybı
- ☑ Yaralanma ne kadar üst seviyede ise spinal şok süresi o kadar uzundur.
- ☑ **Motor komponenti**: Paralizi, flaksite, arefleksi
- ☑ **Duyusal kayıp**: Anestezi
- ☑ **Otonom kayıp:** Hipotansiyon, bradikardi, cilt hiperemisi, sıcaklık

Spinal şok sonlanırken:

- **1. motor** nöron bulguları ortaya çıkar.
- Otonom fonksiyonlar düzelir.
- Ereksiyon, ejakülasyon düzelir.

** **İlk düzelen refleks → bulbokavernöz (klitokavernöz) reflekstir.**

SANTRAL KORD SENDROMU

- ☑ Servikal travmalar, **hiperekstansiyon yaralanması**
- ☑ Travmatik olmayan olgularda spondilozis ile iliskilidir.

**

ur.

Temel Bilimler 9. soru
Küçük Stajlar Kamp Notu 1. Fasikül
Sayfa 185

BROWN-SEQUARD SENDROMU

- ☑ Servikal hiperekstansiyon yaralanması
- ☑ İpsilateral distalde motor ve derin duyu kaybı vardır.
- ☑ **Karşı tarafta distalde ağrı ve ısı duyusu** kaybolmuştur.

ANTERİOR KORD SENDROMU

- ☑ Arka kolonlar korunmuştur.
- ☑ Derin duyu etkilenmez.
- ☑ Değişen derecelerde motor ve duyu kaybı vardır.

POSTERİOR KORD SENDROMU

- ☑ Derin duyu kaybı olur.
- ☑ Ağrı, ısı, motor kayıp değişen derecelerde olabilir.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 10

10. I. Pars costalis
II. Pars mediastinalis
III. Pars diaphragmatica'nın merkezi bölümü
IV. Pars diaphragmatica'nın periferik bölümü
C3 ve C4 dermatom alanını tarifleyen omuz bölgesinde ağrı şikâyeti olan bir hastada yukarıdaki pleura bölgelerinden hangilerinde patoloji olduğu düşünülebilir?

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

Doğru Cevap:D

KAMP NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

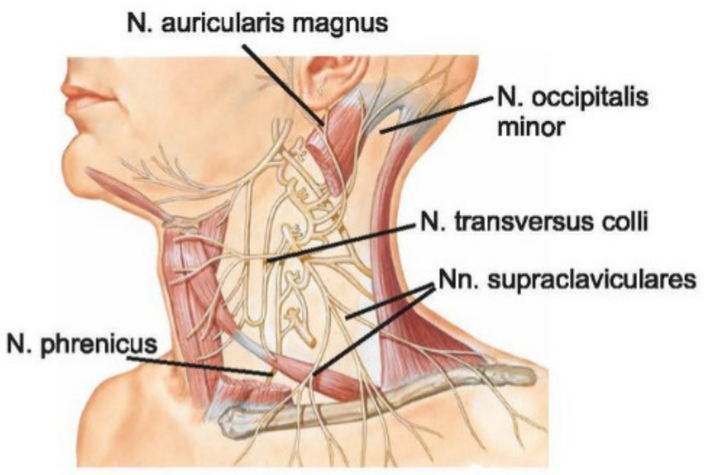
İLGİLİ NOTLAR

PLEKSUSLAR

Pleksus'lar, spinal sinirlerin ön dallarının birleşmesi ile oluşur.

- **Plexus cervicalis;** M. sternocleidomastoideus'un arkasında (veya altında).
- **Plexus brachialis;**
  - **Kökler;** m. scalenus anterior'un arkasında.
  - **Trunkuslar;** boyun arka üçgeninde.
  - **Fasikülüsler;** m. pectoralis minor'un arkasında olarak axilla'dadır.
- **Plexus lumbalis;** m. psoas major'un arka parçasında gömülü.
- **Plexus sacralis;** m. piriformis'in üzerinde (önünde).

PLEXUS CERVICALIS (C_1-C_4)



- C_1-C_4 ön dallarından meydana gelir.
- M. sternocleidomastoideus'un altındadır (arkasında).

Duyu dalları; (punctum nervosum'dan çıkar)
- N. occipitalis minor (C_{2-3})
- N. auricularis magnus (C_{2-3})
- N. transversus colli (C_{2-3})
- Nn. supraclaviculares (C_{3-4})

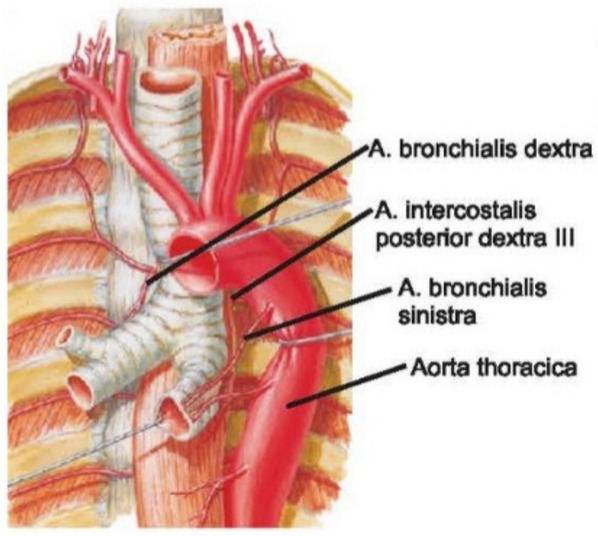
Punctum nervosum (Erb'in sinir noktası); m. sternocleidomastoideus'un arka kenarının orta noktasıdır. Plexus cervicalis'in deri dallarının tümü bu noktadan çıkış yapar.

Motor dalları (ansa cervicalis)
- **Radix superior**
- **Radix inferior**

Temel Bilimler 10. soru
Anatomi Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 093

- **N. phrenicus ($C_{3,4,5}$); diaphragma'nın motor siniri**dir. Plexus cervicalis'in **en uzun** siniridir.
  - **M. scalenus anterior** ve a. subclavia'nın önünden geçip, apertura thoracis superior'dan mediastinum superius'a girer.
  - **A.v. pericardiacophrenica'larla beraber** pericardium'un yüzeyelinde seyreder.
  - **Radix pulmonis'lerin önünden** geçer (radix pulmonis'lerin arkasından n. vagus).
  - Önce **üst** sonra **alt** mediastenin orta bölümünde perikard ve plevra arasından geçerek diaphragma'ya kadar gelir.
  - Sağda **for. venae cavae**'den, solda **centrum tendineum**'dan geçer.
  - Geçtiği tüm bölgelerden duyu alır **(pleura, perikard, periton)**.
  - Karaciğer, safra ve dalak patolojilerinde omuzlara **vuran ağrı**nın sebebidir.

AKCİĞERLERİN DAMARLARI VE SİNİRLERİ



Fonksiyonel damarları (a. pulmonalis ve **vv. pulmonales)**

- Bir akciğerde; **1** adet a. pulmonalis, **2** adet v. pulmonalis vardır.

Besleyici damarları (aa. ve **vv. bronchiales)**

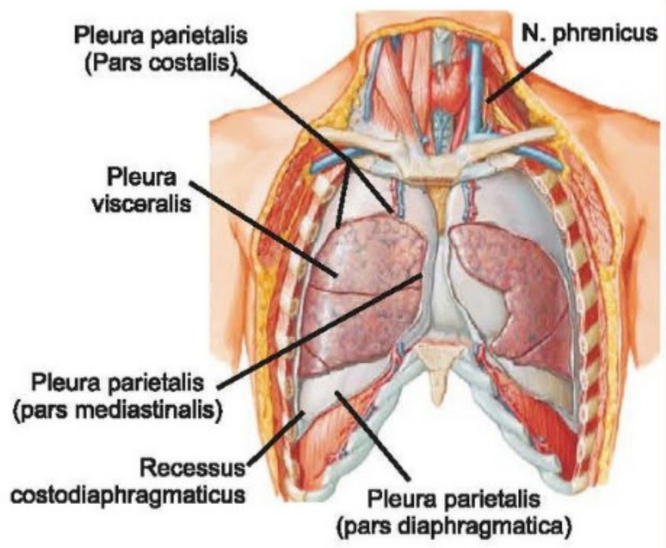
- Sağ akciğer'i besleyen **1** tane a. bronchialis,
- Sol akciğer'i besleyen ise **2** tane a. bronchialis vardır.
- Sağ akciğeri besleyen bronşiyal arter, aorta thoracica'nın dalı olan **a. intercostalis posterior III**'ten gelir.
- Sol akciğerin bronşiyal arterleri **aorta thoracica**'dan direkt gelir.
- Her akciğere ait genellikle **2** tane v. bronchialis vardır.
- Sağ akciğer'in bronşiyal venleri **v. azygos**'a,
- Sol akciğer'in venleri **v. hemiazygos accessoria**'ya veya **v. intercostalis superior sinistra**'ya açılır.

Sol akciğer alt lobunun lenfinin büyük bölümü ductus lymphaticus dexter'e dökülür (ductus thoracicus ile **taşınmaz**).

Akciğerin lenf akım sırası: Nodi pulmonales (intrapulmonales) → Nodi bronchopulmonales (hilares) → Nodi tracheobronchiales → Truncus bronchomediastinalis

PLEURA

- **Pleura parietalis;** toraks duvarının iç yüzünü ve diafragma'nın üst yüzünü örten dış yapraktır.
- **Pleura visceralis (pleura pulmonalis);** akciğerleri tamamen saran iç yapraktır.
- **Cavitas pleuralis;** paryetal ve visseral yaprakların arasında bulunan potansiyel boşluğa denir.
- **Ligamentum pulmonale;** radix pulmonis'teki yapıları saran mediastinal plevra, hilum pulmonis'in altında, iki yaprak halinde mediastinal yüz üzerinde aşağıya doğru lig
- **Recessus costomediastinalis ant. ve post.;** pl
- **Recessus costodiaphragmaticus;** pleura costa



Temel Bilimler 10. soru
Anatomi Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 117

Plevra'nın damarları ve sinirleri

- **Pleura parietalis;** Aa. intercostales anteriores ve posteriores, a. thoracica interna ve a. musculophrenica tarafından beslenir.
  - Pleura costalis, pleura cervicalis ve pleura diaphragmatica'nın periferik bölümünün duyusunu **interkostal sinirler** taşır.
  - Pleura mediastinalis ile pleura diaphragmatica'nın santral bölümünün duyusunu **n. phrenicus** taşır.
- **Pleura visceralis;**
  - Bronşiyal arterler besler.
  - Duyusunu akciğerlerin otonom sinirleri taşır.

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. Cupula pleura, birinci kaburganın yaklaşık 2,5-5 cm yukarısına kadar çıkar. Burası yukarıdan **Sibson fasyası** (membrana suprapleuralis) ile takviye edilmiştir.

Daha ne denilebilir ki? Öncüllerin tümünü de **tam isabet** vurmuşuz.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 11

11. Kırk yaşındaki erkek hastanın musculus sphincter urethrae externus ve musculus bulbospongiosus felci sonucu mesanesini tam olarak boşaltamadığı tespit ediliyor.
Bu hastada aşağıdaki anatomik yapılardan hangisinin etkilenmesi <u>en olasıdır</u>?

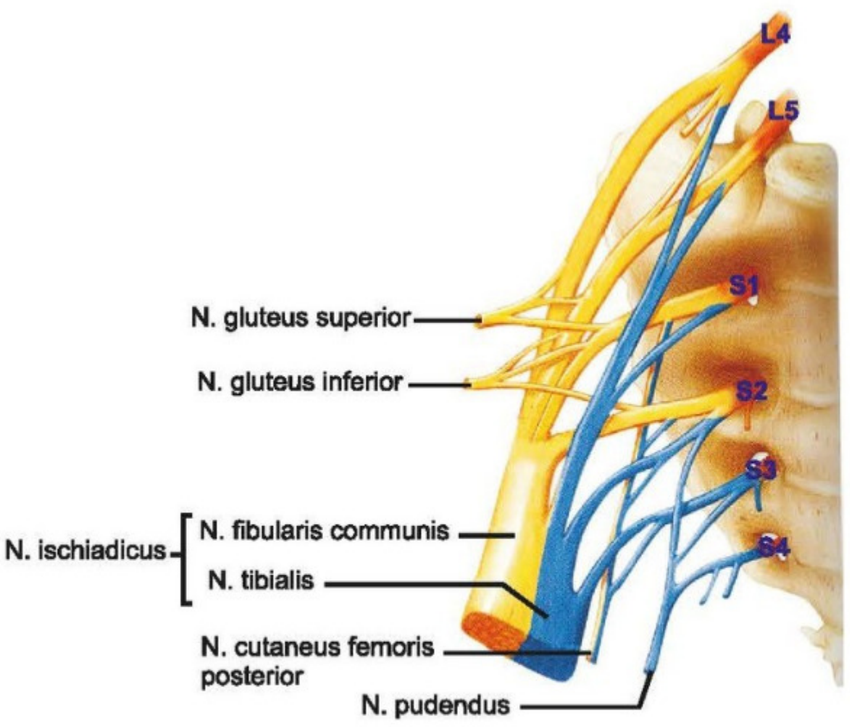
A) Plexus pelvicus
B) Plexus pudendus
C) Plexus prostaticus
D) Nervus splanchnici lumbales
E) Nervus splanchnici sacrales

Doğru Cevap:B

KAMP NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

PLEXUS SACRALIS (L_4-S_4)

- İlk dört sakral spinal sinirin ön dallarının birleşmesi ve birinci sakral spinal sinirin ön dalına **truncus lumbosacralis**'in katılımı ile meydana gelir. **M. piriformis**'in üzerinde oturur.

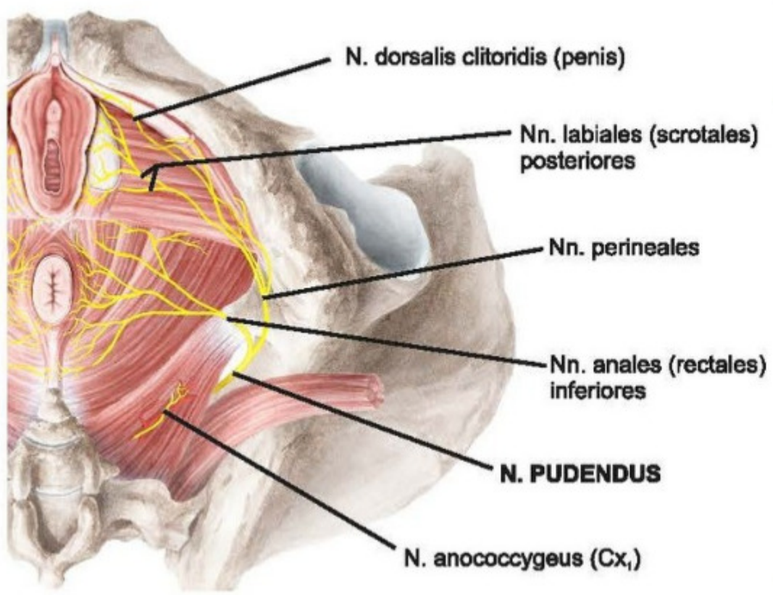


- **Truncus lumbosacralis;** L_5 spinal sinirin ön dalı ile L_4 spinal sinirin ön dalından gelen bir dalın birleşmesi ile oluşur.
- **N. furcalis** (çatallı); L_4, hem lumbal hem de sakral pleksus'un oluşumuna katılan sinirdir.

Dalları

- **N. gluteus superior** ($L_{4\text{-}5}S_1$)
  - Foramen suprapiriforme'den geçer.
  - M. gluteus medius ve minimus ile m. tensor fasciae latae'yi innerve eder.
- **N. gluteus inferior** ($L_5S_{1\text{-}2}$)
  - Foramen infrapiriforme'den geçer.
  - M. gluteus maximus'u uyarır.
- **N. cutaneus femoris posterior** ($S_{1\text{-}3}$)
  - Uyluğun arka yüzünde fossa poplitea'nın alt sınırına kadar olan bölgenin deri duyusunu taşır.

Plexus lumbalis ve plexus sacralis'e ait sinirlerden (toplam 11 sinir) **sadece gluteal sinirler saf motor** (yani sensitif lif içermeyen) sinirlerdir.



Temel Bilimler 11. soru
Anatomi Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 103

- **N. pudendus** ($S_{2\text{-}4}$)
  - Perineum'un esas siniridir (duyu+motor).
  - Hem **foramen ischiadicum majus**'tan, hem de **foramen ischiadicum minus**'tan geçer.
  - Fossa ischioanalis'in lateral duvarında, canalis pudendalis'te **(Alcock kanalı)** seyreder.

Dalları

- Nn. perineales
- Nn. anales (rectales) inferiores
- Nn. scrotales (labiales) posteriores
- N. dorsalis penis (clitoridis)

Felcinde üriner ve fekal inkontinanslar olur.

Onuf çekirdeği: Medulla spinalis'in sakral 2., 3. ve 4. segmentlerinin ön boynuzunda yer alan nöron grubudur. N. pudendus'un çekirdeğidir. **Miksiyon** ve **defekasyon kontinensi** ile ilgilidir.

İLGİLİ NOTLAR

Soru özensiz hazırlanmış ama bölgedeki tüm kasların sinirinin nervus pudendus olduğu bilinmesi yeterli

Yine bir tablo, yine bir **nokta atış** …

Plexus lumbalis'ten innerve olan kaslar

Plexus lumbalis

- M. psoas major
- M. quadratus lumborum

N. iliohypogastricus

- M. transversus abdominis
- M. obliquus internus abdominis

N. ilioinguinalis

- M. transversus abdominis
- M. obliquus internus abdominis

N. genitofemoralis, r. genitalis

- M. cremaster
- M. dartos

N. femoralis

- M. iliacus
- M. sartorius
- M. pectineus
- M. quadriceps femoris
  - M. rectus femoris
  - M. vastus medialis
  - M. vastus lateralis
  - M. vastus intermedius

N. obturatorius

- M. gracilis
- M. adductor magnus (ön parça)
- M. adductor longus
- M. adductor brevis
- M. obturatorius externus

Plexus sacralis'ten innerve olan kaslar

Plexus sacralis

- M. piriformis
- M. gemellus superior
- M. obturatorius internus
- M. gemellus inferior
- M. quadratus femoris

Temel Bilimler 11. soru
Anatomi Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 106

N. gluteus superior

- M. gluteus medius
- M. gluteus minimus
- M. tensor fasciae latae

N. pudendus

- M. levator ani
- M. transversus perinei superficialis
- M. bulbospongiosus
- M. ischiocavernosus
- M. sphincter urethrae externus
- M. sphincter ani externus

N. gluteus inferior

- M. gluteus maximus

N. ischiadicus

- N. tibialis
  - M. adductor magnus (hamstring parça)
  - M. biceps femoris, caput longum
  - M. semitendinosus
  - M. semimembranosus
  - M. gastrocnemius
  - M. soleus
  - M. plantaris
  - M. popliteus
  - M. tibialis posterior
  - M. flexor hallucis longus
  - M. flexor digitorum longus
- N. fibularis communis
  - M. biceps femoris, caput breve
    - N. fibularis superficialis
      - ✓ M. fibularis longus
      - ✓ M. fibularis brevis
    - N. fibularis profundus
      - ✓ M. tibialis anterior
      - ✓ M. extensor digitorum longus
      - ✓ M. extensor hallucis longus
      - ✓ M. extensor digitorum brvis
      - ✓ M. extensor hallucis brevis

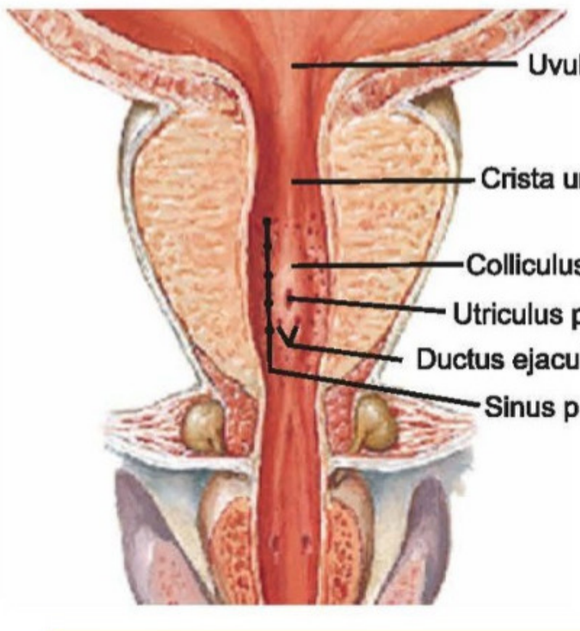
- N. plantaris medialis
  - M. abductor hallucis
  - M. flexor digitorum brevis
  - M. flexor hallucis brevis
  - M. lumbricalis I

- N. plantaris lateralis
  - M. abductor digiti minimi
  - M. quadratus plantae (m. flexor accessorius)
  - M. lumbricalis II-III-IV
  - M. flexor digiti minimi
  - M. adductor hallucis
  - Musculi interossei dorsales
  - Musculi interossei palmares

İstisna kaslar alt ekstremite

KAS GRUBU	İNNERVASYON	İSTİSNA	SİNİRİ
Uyluk ön-yan bölgesi	N. femoralis	M. tensor fasciae latae	N. gluteus superior
Uyluk medial bölgesi	N. obturatorius	M. pectineus	N. femoralis
Uyluk dış rotator kasları	Plexus sacralis	M. obturatorius externus	N. obturatorius
Uyluk arka bölgesi	N. tibialis	M. biceps femoris, caput breve	N. fibularis communis

ERKEK URETRA'SI



1. **Pars intramuralis;**

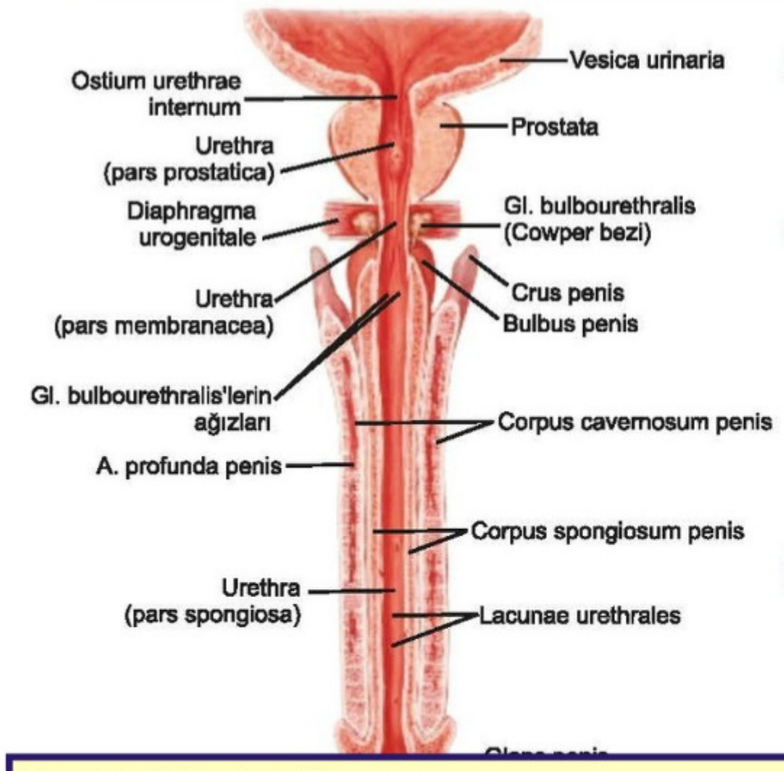
M. sphincter urethrae internus denilen düz kas kuşatır.

2. **Pars prostatica;**

En geniş ve **en fazla dilate** olabilen bölümdür.

- **Crista urethralis;** arka duvardaki kabartıdır.
- **Colliculus seminalis (verumontanum);** Crista urethralis'in ortasındaki kabartıdır.
- **Utriculus prostaticus (vagina masculina);** Colliculus seminalis'in tam ortasında bulunur. Her iki yan tarafına ductus ejaculatorius'lar açılır.
- **Ductus ejaculatorius;** ductus deferens + ductus excretorius (vesicula seminalis)
- **Sinus prostaticus;** prostat bezinin kanalları açılır.

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



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

Üretra, dört yerde darlık gösterir.

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

Temel Bilimler 11. soru
Anatomi Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 180

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

Orijinal Soru: Temel Bilimler 12

12. Karın ağrısı şikâyetiyle başvuran bir hastada mide arka duvarı perforasyonu saptanıyor.

Bu hastada mide içeriğinin <u>ilk</u> olarak karın boşluğunun hangi kısmına yayılması <u>en olasıdır</u>?

A) Spatium retroperitoneale
B) Spatium retropubicum
C) Recessus paraduodenalis
D) Bursa omentalis
E) Recessus retrocaecalis

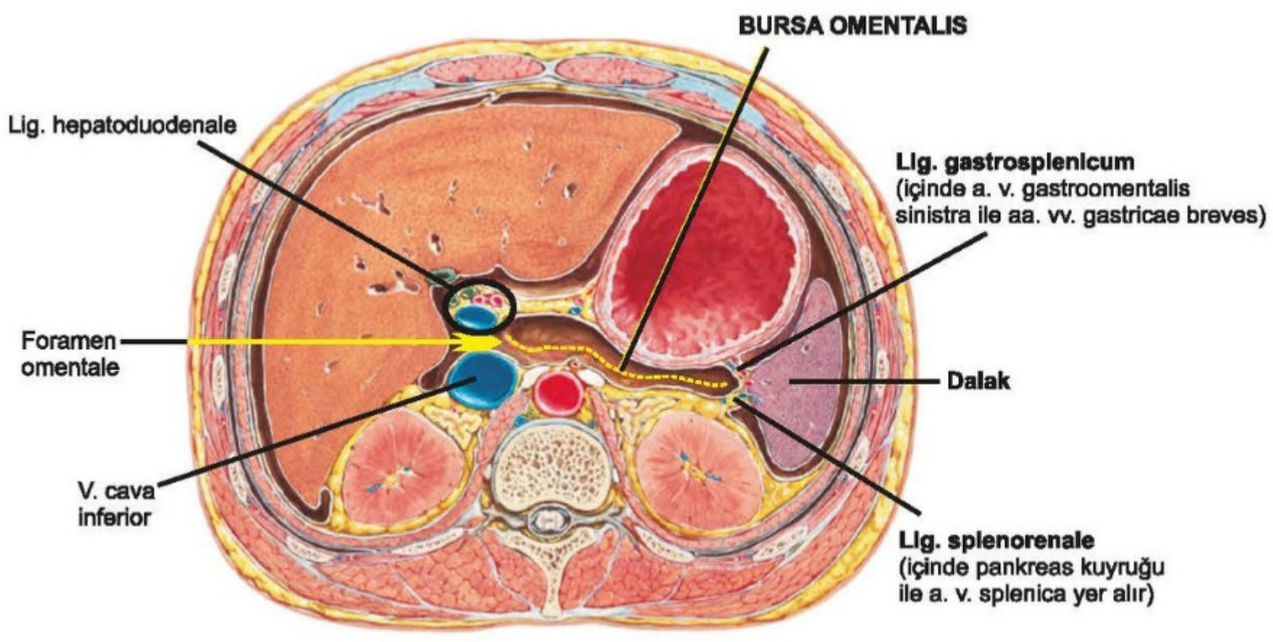
Doğru Cevap:D

KAMP NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

Temel Bilimler 12. soru
Anatomi Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 163

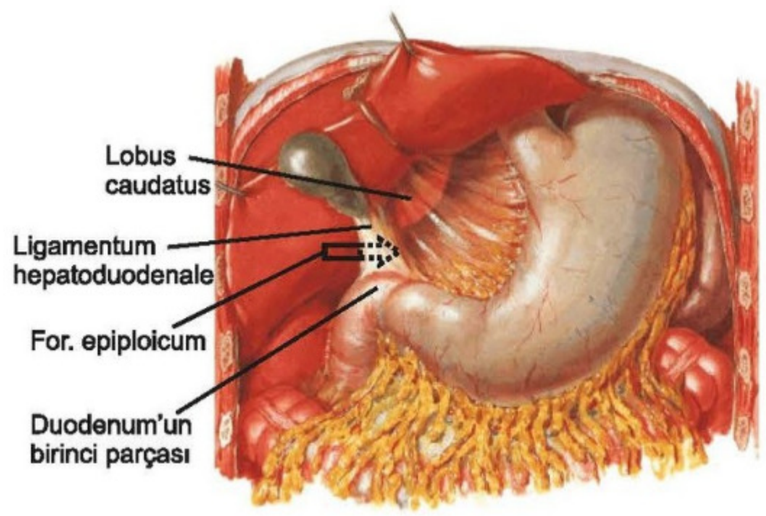
BURSA OMENTALIS (KÜÇÜK PERİTON BOŞLUĞU)

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



FORAMEN OMENTALE (FORAMEN EPIPLOICUM, WINSLOW DELİĞİ)

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



Sınırları

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

Lig. hepatoduodenale içindeki yapıların yerleşimleri;

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

İLGİLİ NOTLAR

Soru kökünün aynısını, notumuzda yazmışız

Orijinal Soru: Temel Bilimler 13

13. Foramen bursa omentalis seviyesinden geçen bir transvers kesitte aşağıdaki yapılardan hangisi yer almaz?

A) Ligamentum gastrolienale
B) Vena portae hepatis
C) Vena cava inferior
D) Vena mesenterica superior
E) Ligamentum hepatogastricum

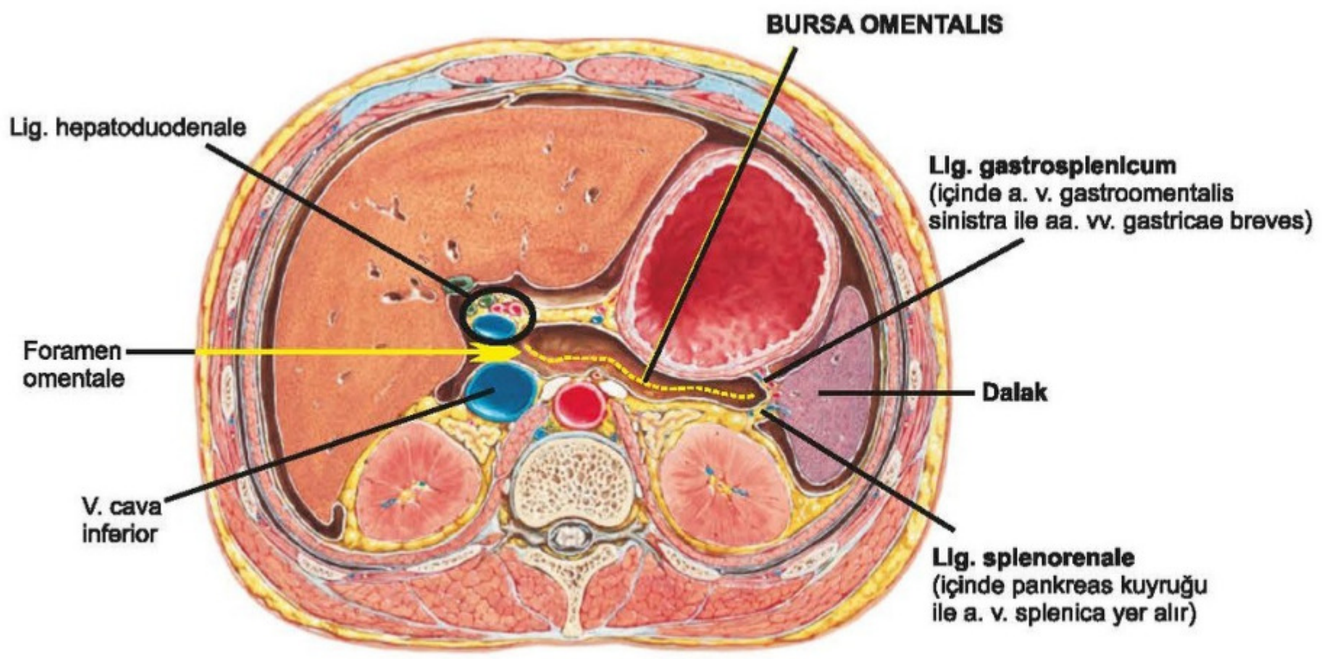
Doğru Cevap:D

KAMP NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

Temel Bilimler 13. soru
Anatomi Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 163

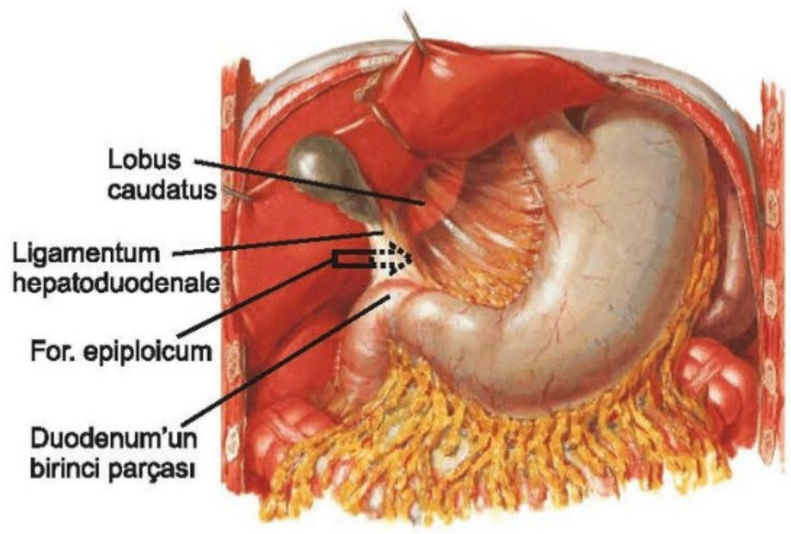
BURSA OMENTALIS (KÜÇÜK PERİTON BOŞLUĞU)

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



FORAMEN OMENTALE (FORAMEN EPIPLOICUM, WINSLOW DELİĞİ)

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



Sınırları

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

Lig. hepatoduodenale içindeki yapıların yerleşimleri;

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

İLGİLİ NOTLAR

Referanstaki görsel, soruda tarif edilen bölgeyi öyle güzel ifade ediyor ki size sadece yorumlamak kalıyor.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 14

14. Aşağıdaki organel çiftlerinden hangileri lizozomu oluşturur?

A) Düz endoplazmik retikulum – Golgi kompleksi
B) Düz endoplazmik retikulum – Granüllü endoplazmik retikulum
C) Düz endoplazmik retikulum – Mitokondri
D) Granüllü endoplazmik retikulum – Mitokondri
E) Granüllü endoplazmik retikulum – Golgi kompleksi

Doğru Cevap:E

KAMP NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

İLGİLİ NOTLAR

- TCA siklusu enzimlerinden sadece **süksinat dehidrogenaz iç zarda** yerleşmiştir.
- **Dış zarda monoamin oksidaz (MAO)** enzimi vardır.
- Matrikste ise, **kalsiyum içeren** yoğun matriks granülleri izlenir.
- Matrikste ayrıca, **trikarboksilik asit** (TCA) siklusu, **beta oksidasyon**, **porfirin** ve **üre metabolizmasına** ait enzimler yer alır.
- Mitokondri iç zarı seçici geçirgendir. **Yağ asitleri iç zardan karnitin** ile geçer.
- Yoğun mitokondri içeren hücreler, hematoksilen-eozin ile güçlü **asidofil boyanırlar.**
- Mitokondrinin biyokimyasal markeri **glutamat dehidrojenazdır.**

Ribozomlar

- **Protein sentezinden sorumlu** olan, zarsız organeldir. ribozomal RNA ve proteinlerden oluşur.
- Sitoplazmada ribozomların bol bulunduğu bölgeler, **metilen mavisi, toluidin mavisi ve hematoksilen** gibi bazik boyalarla koyu renk boyanır **(bazofili).**
- Sitoplazma içinde tek tek ya da gruplar halinde (poliribozom, **polizom**) serbest olarak bulunabildikleri gibi, endoplazmik retikulumun zarlarına bağlı olarak da izlenebilirler.

Temel Bilimler 14. soru
Fizyoloji, Histoloji, Emriyoloji Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 007

Granüllü Endoplazmik Retikulum (GER)

- Çekirdek zarının **dış yaprağı GER ile devamlılık gösterir.**
- Dış yüzüne ribozomların bağlandığı, ünit zarlarla çevrili, tübül ve sisternalardan oluşan organeldir.
- **Hücre dışına salgı** olarak verilecek **proteinlerin** ve **lizozomal enzimlerin sentezinden** sorumludur (**Kollajen, pıhtılaşma proteinleri, serum albümini ve immünglobülin vb.).**
- **Pankreas asinus hücreleri**, **fibroblastlar** ve **plazma hücreleri** gibi protein salgılamak için özelleşmiş hücrelerde fazla miktarda GER bulunur.
- **GER üzerinde SRP** ve **ribozom** için **reseptörler** bulunur.
  - ✓ **SRP (STP-sinyal tanıma partikülü) translasyonu** durdurabilen sitoplazmik bir proteindir.

Düz Endoplazmik Retikulum (DER)

- Dış yüzlerinde **ribozom yoktur**.
- DER'in **ana görevi** hücre membranı yapısını oluşturan çeşitli **fosfolipitlerin sentezidir.**
- Başlıca; **steroid sentezi, ilaç detoksifikasyonu, glikojen ve lipit metabolizmasında rol alır.**
- **Adrenal korteks hücreleri, kas, karaciğer ve gonad hücrelerinde iyi gelişmiş** düz endoplazmik retikulum vardır.
- Yaşlanmayla birlikte adrenal korteksten salınan aldosteron ve Dihidroepiandrosteron sülfat düzeyi azalır.

Golgi Cismi

- Endoplazmik retikulum gibi zarla çevrili, **tübül ve keseciklerden oluşmuş** bir organeldir. **Posttranslasyonel modifikasyonda rol alır.**
- GER'de sentezlenen **proteinler, transfer vezikülleri COP-2 (Coatomer-2)** ile
- **Golgi kompleksine** aktarılır. Golgi kompleksinden proteinlerin GER'e aktarılması ise **COP-1 (Coatomer-1)** ile olur. Burada **karbonhidrat (glukozilasyon), sülfat, fosfat** gibi gruplar eklenir.
- Mukus salgılayan **Goblet hücreleri** gibi hücrelerde Golgi kompleksi bol bulunur.
- **Gümüşleme (Argirofilik)** gibi özel yöntemlerle boyanır.

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

Lizozom

- **Golgi** cisimciğinden **boğumlanarak** oluşurlar.
- Hidrolitik enzimler içerir. **(başlıca asit hidrolazlar)**
- Asit hidrolazlar, asit pH'da çalışan sindirici enzimlerdir ve lizozom membranında **H- ATPaz** pompası bulunur.
- Bu nedenle **makrofajlarda (fagositoz yapan hücrelerde) bol lizozom** bulunur.
- Granüllü endoplazmik retikulumda yapılan lizozomal enzimler, önce **Golgi'de mannoz-6- fosfatla (M6P)** işaretlenir. İşaretlenmiş enzimler klatrin kaplı veziküldeki M6P reseptörüne bağlanıp lizozomlara transfer edilir.
- Lizozomlarda bakteri hücre zarını eriten **lizozim**, bakterilerin üremesi için gerekli olan demir ve diğer iyonları bağlayan **lizoferrin** ve hidrolazları aktifleyen pH'sı 5 civarında bir **asit** bulunur.
- Hücrelerin fagosite ettiği maddeleri sindiren bakterisid enzimler içerirler:
  - ✓ **Esteraz, Asit fosfataz, Sülfataz,**
  - ✓ **Katepsin, Beta glukronidaz**
- Hücrenin kendi kendisini sindirmesine **otoliz** denir. Bazı kaynaklarda lizozomal enzimlerin hücreyi sindirmesine **otofaji** denir.

Proteozom

- **ATPaz** içeren ve **ubikuitin** moleküllerinin tutunduğu proteinleri tanıyan düzenleyici bölgesi bulunur.
- **Ubikuitin** molekülü, **hatalı kıvrılmış, virüs tarafından kodlanmış ya da ihtiyaç duyulmayan proteinlerin,** yıkım için **proteozomlara aktarılmasını** sağlar.
  - ✓ **Kas atrofisinde** atrofik miyofibrilleri ortadan kaldıran organel proteozomdur.

Peroksizom (Mikro Cisim)

- **Böbrek** ve **karaciğer** hücrelerinde bol bulunurlar.
- Peroksizomun esas görevi, **spesifik organik substratları okside etmektir.**
- **Mitokondri gibi oksijen kullanırlar**, ancak ATP sentezi yapmazlar.
- **İlaçların ve toksik maddelerin, karaciğer ve böbrekte yıkımında** iş görür.
- **Çok uzun zincirli yağ asitlerini okside edip** daha küçük parçalara ayırır.
- **Safra asitlerinin safra tuzlarına** (glisin ve taurin ile konjugasyon) dönüştüğü yerdir.
- Etil alkol kullanan kişilerde **alkolün yarısı asetaldehite** peroksizomlarda çevrilir.
- Biyokimyasal markeri **katalazdır.**
- Peroksizomlarda katalazdan başka, **ürat oksidaz, D ve L amino asit oksidaz, hidroksiasit oksidaz** gibi enzimler de bulunur.
- Peroksizomlar da lizozomlar gibi membranlarında **H-ATPaz** pompası bulundururlar.

PPAR reseptörü & İlişkili oldukları

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

HÜCRE APİKALYÜZEY ÖZELLEŞMELERİ

- **Mikrovillus** (hareketsiz)
- **Stereosilyum (Stereovillus)** (hareketsiz)
- **Kinosilyum (Titrek tüy - silya)** (hareketli)
- **Flagellum (kamçı)** (hareketli)



Haraketli	Haraketsiz
Silya (Kinosilya) Flagellum	Mikrovillus Sterosilyum

Orijinal Soru: Temel Bilimler 15

15. Her üç germ yaprağından da köken alabilen doku tipi aşağıdakilerden hangisidir?

A) Epitel dokusu
B) Bağ dokusu
C) Kas dokusu
D) Kemik dokusu
E) Kan dokusu

Doğru Cevap:A

KAMP NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

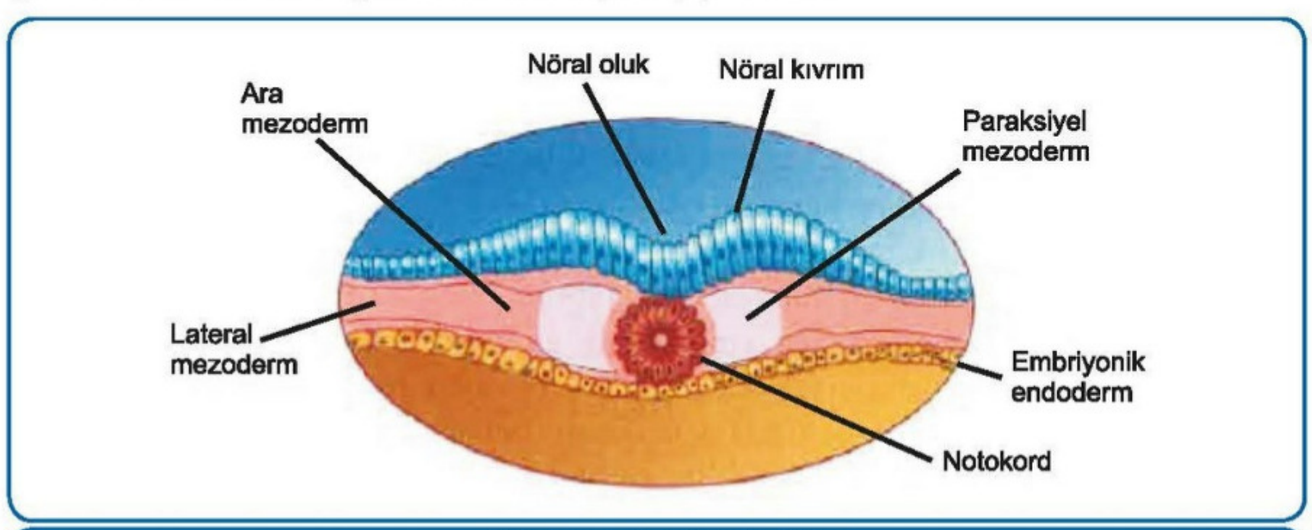
Temel Bilimler 15. soru
Fizyoloji, Histoloji, Emriyoloji Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 052

Nöroektodermden gelişen yapılar

- Beyin ve spinal kord dâhil tüm nöronlar (MSS)
- Retina, iris epiteli, silyer cisim epiteli,
- N. opticus, kiazma optikum, traktus optikus, dilatör ve sfinkter pupilla kasları
- Astrositler, oligodendrositler, ependim ve koroid pleksus hücreleri
- Nörohipofiz
- Pineal bez

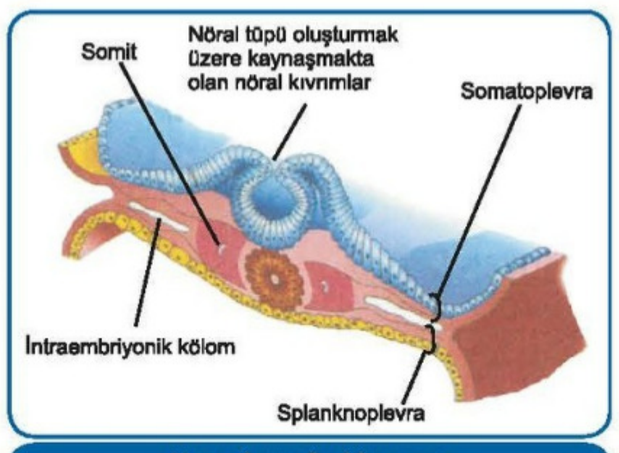
MEZODERMDEN GELİŞİM

- Notokord ve nöral tüp oluştuktan sonra, bunların her iki yanındaki **intraembriyonik mezoderm** 17. günde prolifere olarak orta hattın sağında ve solunda 3 ayrı bölgeye farklanır:



Trilaminar embriyonik disk

- ✓ **Paraksiyel mezoderm**
  - **Somitleri oluşturur.**
- ✓ **İntermediyer mezoderm (Ara mezoderm)**
  - **Ürogenital sistemi oluşturur.**
- ✓ **Lateral mezoderm (lateral plak)**
  - Lateral mezoderm, vitellüs kesesi ve amnion kesesini saran ekstraembriyonik mezoderm ile devamlıdır.
  - Lateral plak hücreler arasında boşlukların belirmesiyle iki tabakaya bölünür.
    - o **Somatik (paryetal) mezoderm tabakası**
    - o **Splanknik (visseral) mezoderm tabakası**



Mezoderm farklanması

Paraksiyal Mezoderm

- 3. haftanın başında paraksiyel mezoderm, **somitomer** adı verilen segmentlere bölünmeye başlar.
- Somitlerin embriyonik gelişimi **ilk somit çiftinin 20. günde servikal bölgede belirlemesiyle başlar. Gelişim sefalokaudal yönde ilerler.**
- Her gün kaudal yönde **3 çift** somit belirir.
- 5. haftanın sonunda toplam **42-44 çift** somit oluşmuş durumdadır.
- Somitler 4. ve 5. haftalarda çok belirgin oldukları için **embriyonun yaşının belirlenmesinde** kullanılabilir.
- 4. haftanın başında somitlerin ortalarında **miyosel** adı verilen bir boşluk oluşur. Miyoselin oluşması ile somit duvarları, ventral, medial ve dorsal duvarlardan oluşan üçgenimsi bir görünüm kazanır.

İLGİLİ NOTLAR

Epitelin, her üç germ yaprağından köken alabileceğini ayrı ayrı gösteriyoruz her 3 referasımızda da...

- Her somitin **ventral ve medial duvarını oluşturan hücreler** hızlı bir mitoza girerler ve gevşek yapıda mezenkim oluşturarak notokordun çevresine göç ederler. Oluşan bu yeni hücre grubuna **Skleretom** adı verilir.
  - ✓ **Sklerotom** notokordu çevreleyerek kondroitin sülfat ve kıkırdak matriksi için gerekli diğer molekülleri sentezler ve **kolumna vertebralisi** oluştururlar.
- **Dorsal** somit duvarı ise **Dermatom** ve **Miyotom** adı verilen iki ayrı hücre grubuna dönüşür.
  - ✓ **Dermatom** hücreleri ise yüzey ektodermi altına yayılarak **dermis ve deri altı bağ dokusunu** meydana getirir.
  - ✓ **Miyotom** hücreleri o segmente ait **vücut kaslarını** oluşturur.

İntermediyer Mezoderm

- İntermediyer mezodermden **ürogenital sistem** oluşur.
  - ✓ **Servikal ve üst torasik** bölgelerde **nefrotom** adı verilen segmantal dizilimli hücre kümeleri oluşurken, daha kaudalde **nefrojenik kordon** olarak bilinen segmentsiz bir doku gelişir.
  - ✓ Buradan ürogenital sistemi oluşturacak; **Pronefroz, mezonefroz ve metanefroz** oluşacaktır.

Lateral Plak ezodermi

- Lateral mezoderm, hücreler arasında boşlukların belirmesiyle **iki tabakaya** ayrılır.
- Lateral mezodermin yaptığı iki tabaka;
  - ✓ **Somatik (pariyetal) tabaka,** ektodermal epitelin altında yerleşiktir ve amniyonu saran ekstraembriyonik mezoderm ile devam eder. Vücut duvarının yapısına katılır. Şu yapıları oluşturur;
    - Vücut duvarı ve ekstremite derisinin dermisi
    - Ekstremitelerdeki kas ve bağ dokusu
    - Sternum
    - Mezotelyal seröz zarlar (**Pariyetal pleura, perikard, periton**)
    - Kıkırdak kaburgalar, ekstremite kasları ve vücut duvar kasları (Sklerotom ile birlikte)
  - ✓ **Splanknik (visseral) tabaka,** endoderme bitişiktir ve yolk kesesini saran ekstraembriyonik mezoderm ile devam eder. Bağırsak duvarının yapısına katılır. Şu yapıları oluşturur;
    - İç organları saran ince zarları (**visseral pleura, perikard, periton**)

Mezoderm germ tabakasından oluşan yapılar

- Kardiyovasküler sistem
- Kan ve lenf damarları
- Dalak
- Adrenal korteks
- Çizgili, düz ve kalp kası
- Koroid, korneanın substansiya propriyası, kornea endoteli
- Ekstraoküler göz kasları, siliyer kas, siliyer cisim stroması, sklera, koroid, santral arter ve retina veni
- Dermis
- Bağ dokusu, kıkırdak ve kemik dokusu
- Duramater
- Vücut boşluklarını döşeyen seröz zarlar (perikard, pleura ve periton)
- Eritrosit, Lenfosit, Mikroglia ve Kupffer hücreleri
- Ürogenital sistem (Böbrek, Over, Testis eklenti bezleri ve kanallar)

Temel Bilimler 15. soru
Fizyoloji, Histoloji, Emriyoloji Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 053

ENDODERMDEN GELİŞİM

- Endodermal germ yaprağından gelişen en önemli yapı **gastrointestinal kanaldır**.
- Endoderm başlangıçta ilkel bağırsak kanalının, vitellin kanalın ve allantoisin intraembriyonik epitelini oluşturur.
- Başlangıçta düz bir tabaka halindeki endoderm, embriyonun sefalokaudal ve lateral yönde katlanmasıyla vitellus kesesiyle **omfalomezenterik (vitellin) kanal aracılığıyla** bağlı bir boru biçiminde embriyo bedenine katılır.
  - ✓ Bu boru **ilkel bağırsak taslağını** oluşturur.

Epitelin, her üç germ yaprağından köken alabileceğini ayrı ayrı gösteriyoruz her 3 referasımızda da…

- İlkel bağırsak, **baş, orta ve son bağırsak** olmak üzere üç bölümde incelenir.
  - ✓ **Baş bağırsak** prekordal plak bölgesinde, bu dönemde **bukofaringeal zar (orofaringeal membran)** olarak adlandırılan ektoderm ve endodermden oluşmuş bir membran ile başlar.
    - Bu membran ektodermal **stomadeumdan** oluşan ilkel ağız ile baş bağırsağın başlangıcı olan farinksi birbirinden ayırır.
    - Bukofaringeal zarın yırtılmasıyla **(4. haftada)** amniyon boşluğu ve ilkel bağırsak bağlanmış olur.
  - ✓ **Orta bağırsak omfalomezenterik (vitellin) kanal** aracılığıyla vitellus kesesi ile bağlantıdadır.
    - Göbek bağı içine doğru uzanan bu yapı normalde gelişmenin ileri döneminde körelir.
    - Erişkinde fibrotik bir bağ dokusuna dönüşecek olan bu yapının kalıntıları **Meckel divertikülü** (Meckel kisti, fistülü) olarak bilinir.
  - ✓ **Son bağırsak, kloakal zar** ile ektodermal kökenli **proktedeumdan** oluşan anal kanalın dış kısmı ile bağlantıdadır.
    - Kloakal membranın **8. haftada** yırtılması ile anüs ortaya çıkar.

Endoderm germ tabakasından oluşan yapılar

- Majör, minör tükrük bezleri
- Solunum sistemi epiteli
- **Şu yapıların epitelleri:**
  Gastrointestinal kanal, trakea, bronş, akciğerler Safra yolları ve safra kesesi, mesane, kadın üretrası, erkek uretrasının büyük bir kısmı, Vajinanın üst kısmı, orta kulak boşluğu, Palatin tonsil epiteli

Temel Bilimler 15. soru
Fizyoloji, Histoloji, Emriyoloji Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 054

4-8. HAFTA İÇERİSİNDEKİ EMBRİYONİK GELİŞİM

- Embriyonik gelişim (**Organogenez**) 23. evrede (**56.gün = 8.haftanın sonu**) tamamlanır.
- Bu dönemde **kardiyovasküler sistem** çalışır durumdadır. Anjiyogenez **3. haftanın başında** başlar, kalp **22-23. günde atmaya** başlar.
  - ✓ Kan hücreleri ve damarlar **hemanjiyoblast** olarak adlandırılan mezodermal hücrelerden köken alır.
  - ✓ **Hemanjiyoblastlar** kan adacıklarından oluşur.
  - ✓ Kan adacıkları 3.haftada yolk kesesi duvarındaki mezodermden ve lateral plak mezoderminden köken alır.
    - Kan adacıklarından damar oluşumuna **vaskülogenez** adı verilir
    - Daha önce oluşmuş damarlardan filizlenme ile oluşuma ise **anjiyogenez** denir.
- Bu dönemde üç germ yaprağı da ileri farklanmalarını gerçekleştirir, çoğu organ ve sistem bu dönemde gelişir (organogenez dönemi).
- **Bu nedenle embriyo iç ve dış zararlı etkilere (teratojenlere) en duyarlı konumdadır.**

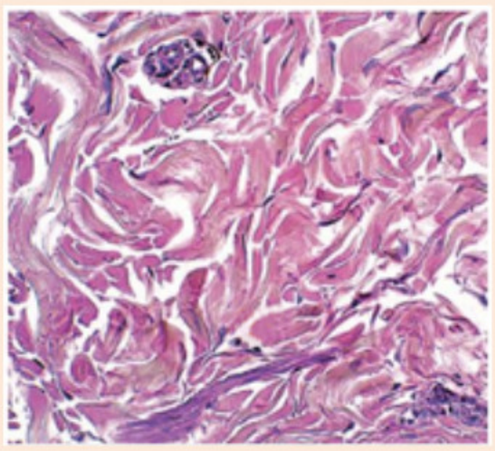
FETAL DÖNEM (9. HAFTA-DOĞUM)

- İntrauterin 9.haftanın başıyla (2. aydan) doğuma kadar olan dönemde konseptusa **fetus denir.** Organ ve sistemlerin ileri gelişmesi doğuma kadar bu dönemde gerçekleşir.
  - ✓ Gebelik süresi; son adet tarihinden itibaren **280 gün ya da 40 haftadır**. Fertilizasyondan sonra ise **266 gün ya da 38 haftadır**.
- **Fetal evre ise 57. günde başlar ve fetus anneyi terk edince sonlanır.**
- Bu dönem organ sistemleri, dokuların ileri farklanması ve vücudun hızlı büyümesiyle karakterizedir.

Epitelin, her üç germ yaprağından köken alabileceğini ayrı ayrı gösteriyoruz her 3 referasımızda da…

Orijinal Soru: Temel Bilimler 16

16.



Şekilde görülen bağ dokusuna ait kesitte kalın kaba düzenlenmiş, ondülan seyir gösteren kollajen lif demetleri izlenmektedir.

Bu kesitin aşağıdaki dokulardan hangisine ait olması <u>en olasıdır</u>?

A) Tendon
B) Göbek kordonu
C) Retiküler dermis
D) Duodenum mukozası
E) Aort duvarı

Doğru Cevap:C

KAMP NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

Temel Bilimler 16. soru
Fizyoloji, Histoloji, Emriyoloji Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 029

Deri iki tabakadan oluşur:

1. **Epidermis: Keratinize çok katlı yassı** epitelle kaplıdır.
2. **Dermis: Düzensiz sıkı bağ** dokusudur.

EPİDERMİS

- Keratinize çok katlı yassı epitel katıdır, beş tabakadır.
- Epidermal hücreler **keratinositlerdir.**
- Ayrıca üç adet hücre tipi içerir:
  - **Melanositler, Langerhans hücreleri** ve **Merkel hücreleri**

Stratum bazale

- Bazal tabaka **hemidesmozomlarla** altındaki bazal laminaya tutunmuştur. **Mitozun en çok** olduğu tabakadır (**stratum germinativum).**

Melanositler

- ✓ **Krista nöralis'ten** farklılaşır.
- ✓ Melanin pigmentini sentezleyip **uzantıları aracılığıyla bazal ve spinozum tabakalarındaki keratinositlere** aktarırlar.
- ✓ Melanositlerin melanin sentezlemesinde kalıtsal yetersizlik durumunda **albinizm** oluşur.

Merkel Hücreleri

- ✓ **El ayası ve ayak tabanındaki kalın deride** bulunur.
- ✓ **Duysal mekanoreseptör** gibi çalışmalarının yanında **nöroendokrin görevleri de vardır.**

Stratum spinosum

- **Sitoplazma uzantıları keratin filaman demetleri ile dolu kübik ya da hafif yassılaşmış hücrelerden oluşur.**
- **Desmozomların yoğun** olduğu tabakadır. Yoğun desmozom içeriği sebebiyle spinöz (dikensi) uzantılar görülür. Işık **mikroskobunda hücreler arası köprüler** stratum spinosum için tipiktir.
- Işık mikroskubunda st. Spinosumdaki desmozomal (makula adherens) bağlantıların (interspinöz segment) bulunduğu alana **Bizzozero** nodülleri ismi verilmektedir.
- **Epidermise sağlamlık** kazandıran tabakadır.
  - ✓ Stratum spinosumun üst kısmında bulunan keratinositlerdeki serbest ribozomlar **keratohiyalin granülleri sentezlemeye başlar.**
  - ✓ Daha sonra **keratohiyalin granüller granülozum tabakasında yoğunlaşarak** stratum granülozumda bulunan hücrelerin ayırd edici özelliğini oluştururlar.
- **Stratum bazale** ve **Stratum spinozum'a** beraberce **Malphigi tabakası** denir.
- D vitamini sentezi de malpighi tabakasında (stratum bazale+st. spinozum) başlar.

Langerhans Hücreleri

- ✓ Yıldız şeklinde olup epidermisin **stratum spinosum** tabakasında bulunurlar.
- ✓ Derinin immünolojik reaksiyonlarında önemli role sahiptirler, antijen sunucu hücredir.
- ✓ İçlerinde **Birbeck granülleri** denilen raket biçiminde inklüzyon cisimleri bulunur.

İLGİLİ NOTLAR

Stratum granülosum

- Sitoplazmalarında bol miktarda **keratohyalin ve lipid içerikli lamellar granüller** denilen yoğun bazofilik granüller bulunur.
- **Lipit içerikli lameller granüller hücre membranı ile kaynaşarak** içeriklerini stratum granülosumun hücreler arası boşluğuna boşaltıp**,** burada lipit içeren tabakalar halinde depolarlar. Bu lipit şeritler**, yabancı maddelerin penetrasyonu için engel oluşturur.**

Stratum lucidum

- **Eleidin** maddesinden zengin olması nedeniyle **şeffaf** bir tabakadır.
- Kalın deride daha belirgin olan yassılaşmış eozinofilik hücrelerden oluşur.
- **El içi, ayak tabanı** ve **dudakta** yoğun olarak bulunur.

Stratum korneum

- Çekirdeksiz ve yassı **keratinize hücrelerin** oluşturduğu 15-20 tabakadan meydana gelmiştir.
- Keratinizasyondan sonra, hücreler yalnızca fibriler ve amorf proteinler ve kalınlaşmış plazma membranlarından oluşurlar; bunlara **boynuzsu hücreler** denir.

DERMİS

Dermiste birbirinden ayırt edilemeyen iki tabaka bulunur:

1. **Dış papiller tabaka**
   - Fibroblast içeren gevşek bağ dokusu, **tip III kollejen** lifler, ince elastik lifler ve kılcal kan damarlarından oluşur.

Temel Bilimler 16. soru
Fizyoloji, Histoloji, Emriyoloji Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 030

2. **Derin retiküler tabaka**
   - Düzensiz yoğun bağ dokusundan (**başlıca tip I kollajen**) oluşur. Papiller tabakaya göre daha çok lif ve daha az hücreye sahiptir. Basınç ve çekme gibi mekanik etkilere **en dayanıklı tabakadır.**
   - Derideki glukozaminoglikan esas olarak **dermatan sülfattır**

DERİ DUYU ORGANLARI

Üç farklı tip yüzeyel duyu mevcuttur:

- Dokunma-bası (mekanoreseptörler), soğuk-sıcak (termoreseptör) ve ağrı (nosiseptör)

Deride değişik tip duysal sinir uçları bulunur.

- Çıplak sinir uçları
- Geniş sinir uçları: Merkel diskleri
- Kapsüllü sinir uçları: Paccini cisimciği, Meissner cisimciği ve Ruffini

Serbest sinir uçları

- Derinin her tarafında ve diğer birçok dokuda bulunur.
- **Dokunma ve basınca duyarlıdır**
- **Ağrı reseptörleri (nosiseptör),** serbest sinir uçlarıdır.
- **Gözün korneası** serbest sinir uçlarından başka hiçbir sinir sonlanması içermez.

Meissner korpüskülü

- Derinin **papiller dermisinde** yoğun olarak bulunur.
- Reseptörler derinin kılsız kısımlarında, **parmak uçlarında, dudaklarda** bulunur.
- Çok hafif cisimlerin deri üstündeki hareketine,
- **Düşük frekanslı vibrasyona** ve **iki-nokta ayırımına** duyarlıdırlar.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 19

19. Aşağıdakilerden hangisi Lieberkühn bezleri yapısında yer alan, veziküllerinde lizozim ve alfa-defensin içeren hücredir?

A) Esas hücre
B) Oksintik hücre
C) Enteroendokrin hücre
D) Paneth hücresi
E) M (mikro katlantı) hücresi

Doğru Cevap:D

KAMP NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

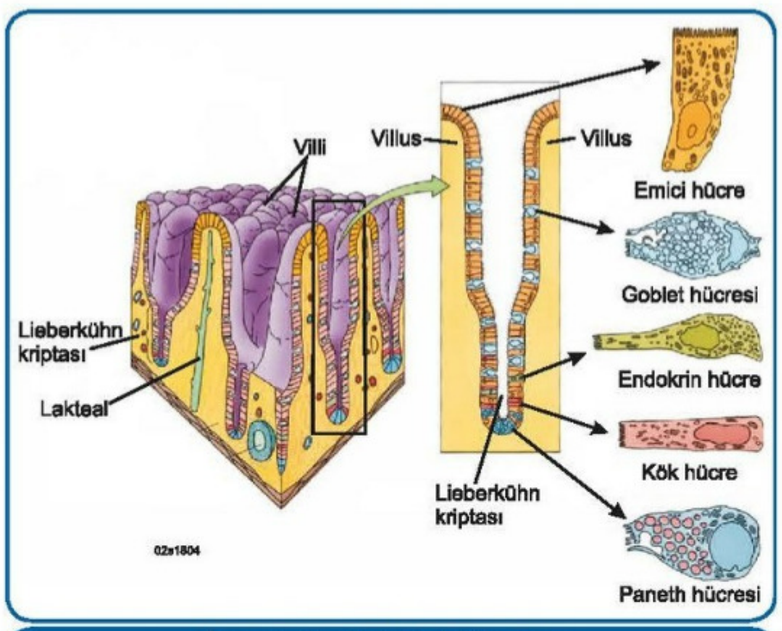
İLGİLİ NOTLAR

İNCE BAĞIRSAK

İnce Bağırsak Duvar Histolojisi

Mukoza (Müköz Membran)

- Tek katlı prizmatik epitelden oluşan örtü epitelinin apikal yüzünde düzenli, uzun **mikrovilluslar** izlenir (**fırçamsı kenar**).
  - ✓ Bu epitelde **oligosakkaridazlar** bulunur (İzomaltaz maltaz,sükraz ve laktaz).
- İnce bağırsağın lamina propria ve submukozası, **Peyer plakları** denilen ve sindirim sistemi ile ilişkili lenfatik dokunun önemli bir parçasını oluşturan lenf nodülü toplulukları içerir.
  - ✓ GALT'da lamina propriyada yaygın olarak bulunur.
- Viluslar arasındaki basit tübüler bezlere **bağırsak bezleri** (**Lieberkühn kiriptaları**) denir.



İnce Bağırsak histolojik yapısı

Submukoza

- Duodenumun ilk bölümlerinde, submukozada müköz bez grupları vardır.
- Bunlara duodenal bezler (**Brunner bezleri**) denir.
  - ✓ **İnce bağırsakta başka hiç bir segmentte submukozada bez yoktur.**
- **Brunner bezleri,** mukozanın **temasla** uyarılması**, vagal uyarı** ve **sekretinin** etkisiyle alkalen mukus salgılarlar.

Muskularis eksterna

- **İki kat** düz kas tabakasıdır.
- Segmentasyon ve peristaltik hareket gözlenir.
  - ✓ **Gastrin, CCK, insülin** ve **serotonin** de intestinal motiliteyi artırırlar.

Seroza

- Arka duvara tutunmanın gerçekleştiği, duodenumun ilk kısımları, kolonun inen ile çıkan kısımlarının tutunma bölgeleri ve rektum ile anal kanal bölgeleri hariç hemen her yerde vardır.

Bağırsak Mukoza Epitelinde Bulunan Hücreler

- **Lieberkühn kriptaları, Enterositleri, Goblet hücreleri, Paneth hücreleri, enteroendokrin (Argentafin) hücreleri ve M (mikrokatlantı) hücrelerini içerir.**

Enterositler (Emici hücreler)

- Uzun prizmatik hücrelerdir, mikrovilluslardan oluşan **fırçamsı kenar** içerir.
- Temel görevleri **absorbsiyondur.**

Goblet (Kadeh, Kalisiform) hücreleri

Temel Bilimler 19. soru
Fizyoloji, Histoloji, Emriyoloji Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 070

Paneth hücreleri

- İnce bağırsak Lieberkühn kriptalarının bazal bölümlerinde yerleşmiş ve salgıladığı ürünlerle lüminal yüzeyi patojen mikroorganizmalardan koruyan **(doğal bağışıklık)** hücrelerdir.
  - ✓ **TNF-α, lizozim, defensin** (kriptidin) gibi antimikrobiyal ajanları sentezlerler.

M (Mikro katlantı, Membranöz epitelyal) hücreleri

- **Lamina propriyadaki genişlemiş lenf foliküllerini ve Peyer plaklarını kaplayan modifiye enterositlerdir.**
- M hücreleri endositozla **antijenleri alıp, alttaki lenfoid hücrelere taşırlar.**
- **Bazal membran M hücrelerinin altında devamlılığını kaybeder.**

Orijinal Soru: Temel Bilimler 20

20. Yetişkin bir kadının ovaryumunda aşağıdaki yapılardan hangisi <u>bulunmaz</u>?

A) Oogonyum
B) Primordiyal folikül
C) Primer folikül
D) Primer oosit
E) Graff folikülü

Doğru Cevap:A

KAMP NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

İLGİLİ NOTLAR

GENEL EMBRİYOLOJİ

GAMETOGENEZ

- Gametler, **2. hafta** boyunca **epiblastın** içinde oluşan ve daha sonra da **(3. hafta) yolk kesesine** göç eden primordial germ hücrelerinden köken alırlar.
- Primordial germ hücreleri daha sonra **4. haftada yolk kesesi duvarından gonadlara göç ederek** farklılaşırlar. **Gonadlara ulaşma**

FLASH BACK

Testis Farklanması
SRY geni → SOX 9 ve SF-1 aktive

Temel Bilimler 20. soru
Fizyoloji, Histoloji, Emriyoloji Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 040

- Oogoniumların **olgun** oositlere dönüşmesidir.
- Oosit olgunlaşması **intrauterin dönemde başlar**. **Doğumdan sonra durur ve puberteden sonra devam eder**.
- 5. haftada gonadlara ulaşan primordiyal germ hücreleri **oogoniumlara** farklanır.
  - ✓ Oogoniumlar ardışık mitozlar geçirir ve **5. ayda sayıları maksimuma** çıkar (7 milyon).
- 7. ayda korteksin altındakiler hariç çoğu oogonium dejenere olur. Hayatta kalanların tümü **1. mayoza girer ve primer oosit haline gelir ancak tamamı 1. mayozun profazının diploten evresinde durur.**
- Pubertede siklusların başlamasıyla her ay 15-20 sayıda primordiyal folikül olgunlaşır.
- Ovaryum korteksinde gelişim aşamalarına göre 3 tip ovaryum folikülü tanımlanabilir.
  - ✓ **Primordiyal foliküller**
  - ✓ Büyümekte olan foliküller; **Primer** ve **sekonder** folikül olarak ayrılır.
  - ✓ Olgun folikül; **Graaf** folikülü olarak bilinir.

Primordiyal Folikül

- ✓ İlk olarak fetal gelişimin **3. ayında** görülür.
- ✓ Gelişim gonadotropinlerden bağımsızdır.
- ✓ **1. mayozun profazında** durmuş olan oositi **tek katlı yassı epitel** hücreleri çevreler.
- ✓ Primer oositi çevreleyen foliküler hücreler **oosit matürasyon inhibitörü (OMI)** salgılayarak oositin mayoz bölünmesini durdurur.

Primer folikül

- ✓ Oositi çevreleyen yassı hücreler **kübik bir hale gelince** bu ismi alır.
- ✓ Oosit büyür ve **Zona pellusida'yı** oluşturur.
- ✓ Zona pellusida **ZP-1, ZP-2, ZP-3** ve **ZP4** olmak üzere zona pellusida glikoproteinleri içerir.
- ✓ **ZP-3 en önemlisidir**. **Sperm bağlanma reseptörü** ve **akrozom reaksiyonu** tetikleyicisidir.
- ✓ **ZP-2** ise sekonder sperm bağlanma proteini olduğu düşünülmektedir. Bu sayede spermin zona pellusida içerisinde ilerlediği varsayılmaktadır.
- ✓ Folikül hücreleri **prizmatik** hale gelip çoğalınca artık **Granüloza hücreleri** olarak adlandırılır.
- ✓ Folikül dışında kalan **stromal** hücreler **teka folikülünü** oluşturur.
- ✓ Teka folikülü iki tabakaya ayrılır;
  - **Teka interna**; Kübik karakterde salgı yapan hücrelerdir.
  - **Teka eksterna**; bağ dokusudur. Düz kas hücreleri ve kollajen demetleri içerir.

Temel Bilimler 20. soru
Kadın Doğum Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 035

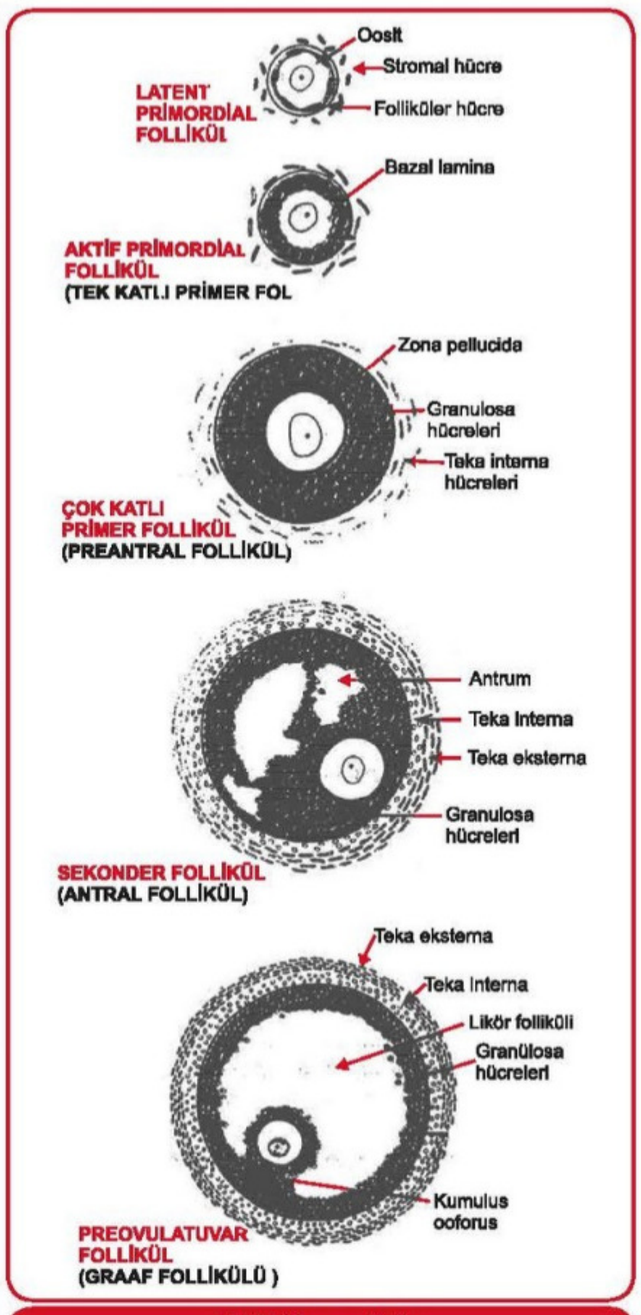
Ovaryan siklus

Folliküler Faz

✓ Folliküler faz dominant follikülün ovule olacak preovulatuvar folliküle kadar gelişiminin olduğu dönemi ifade eder.

Folliküler 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)



Folliküler gelişim

Primordial Follikül

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

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

➢ Aktifleşen primordial folliküller **tek katlı primer follikül** halini alırlar.

Preantral Follikül (Çok Katlı Primer Follikül)

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

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

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

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

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

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

Orijinal Soru: Temel Bilimler 23

23. Aşağıdakilerden hangisinin artışı insanda tokluk hissi oluşturur?

A) Ghrelin
B) Nöropeptit Y
C) Oreksin A
D) Kortizol
E) Kolesistokinin

Doğru Cevap:E

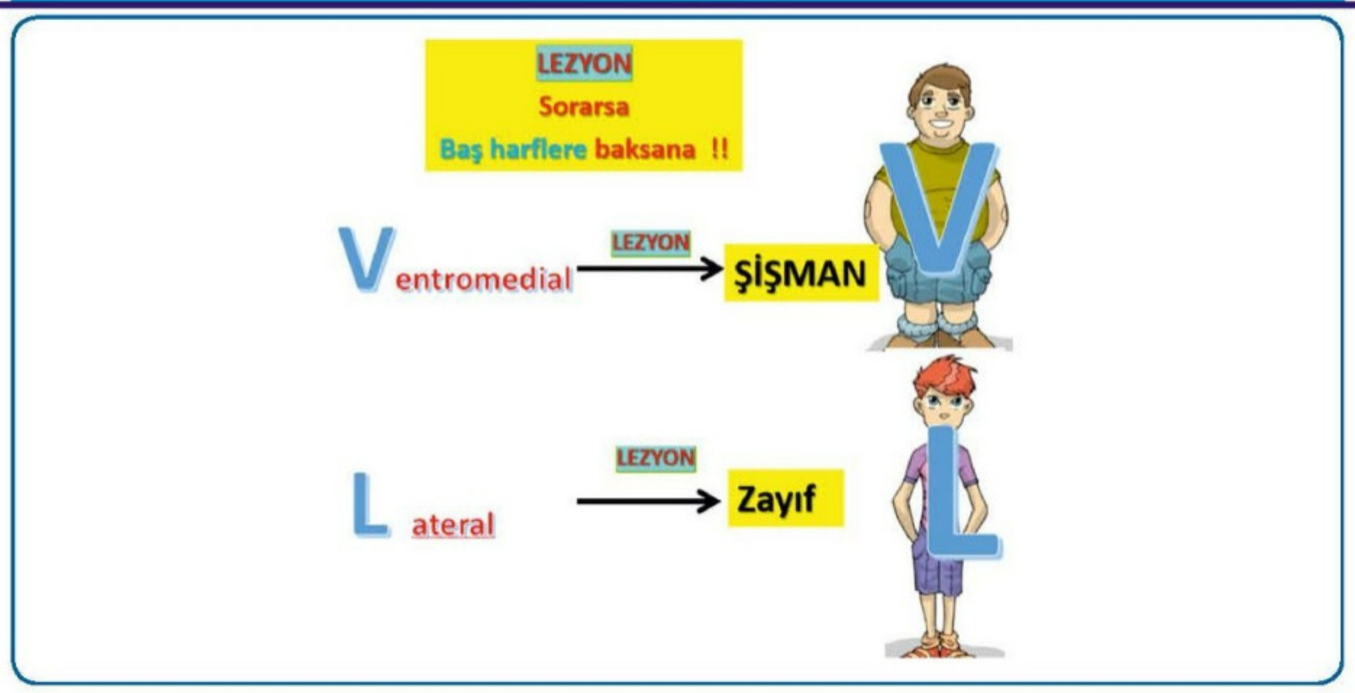
KAMP NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

Temel Bilimler 23. soru
Fizyoloji, Histoloji, Emriyoloji Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 139

İştahla ilgili hücreler

Hipotalamusta beslenme ve tokluk merkezlerini etkileyen nörotranmitter ve hormonlar

İştahı Azaltanlar (Anoreksijenik)	İştahı Arttıranlar (Oreksijenik)
Leptin	**Nöropeptit Y (NPY)**
Serotonin	**Ghrelin**
Somatostatin	**Oreksin A ve B**
İnsülin	Kortizol
Kolesistokinin	Endorfinler
Oksitosin, Norepinefrin, Histamin	Galanin
Kortikotropin salıverici hormon	Aminoasitler (Glutamat ve GABA)
Glukagon-benzeri peptit (GLP)	Melanin-yoğunlaştıncı hormon (MCH)
Kokain ve amfetamin ilişkili transkript (CART)	Endocannabinoid
Peptit YY (PYY)	**Aguti-ilişkili protein (AGRP)**
α- Melanosit Uyarıcı Hormon (α- MSH)	



Beslenmeyi Etkileyen Gastrointestinal Hormonlar

Ghrelin

- **Ghrelin boş mideden salınır ve iştahı artırır.**
- Ghrelin **midenin paryetal hücrelerinden** ve biraz da ince bağırsaktan salgılanır.
- Ghrelin **mide boşalınca salınır ve iştahı artırır.**
- Kan ghrelin düzeyleri açlık sırasında yükselir.
- Yemekten hemen önce doruğa çıkar ve yemekten sonra hızla düşer.

İLGİLİ NOTLAR

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.

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

Temel Bilimler 23. soru
Biyokimya Kamp Notu 1. Fasikül
Sayfa 263

Yemenin Kısa Süreli Olarak Hormonlarla kontrol edilmesi

- ➢ **Kolesistokinin→ doygunluk 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.**

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 releated transkript (CART)	-
Serotonin	-
Kolesistokinin	-

ASLA HELAL ETMİYORUZ

Bu eserin tüm hakları TUS-DATA A.Ş.'ye aittir. Yıllar boyunca verilen nice emek, zahmet, güncelleme telif ve yayın harcamaları ile bugünkü haline gelmiştir.

Bu eserin yasal olmayan yollarla (fotokopi, PDF vb.) edinilmesi iki açıdan daha yasak ve ahlak dışıdır.

1. Telif hukuku ve kanunlar açısından yasak ve cezaya tabidir.
2. Bütün inançlar açısından "yasak" ve "haram" dır. Kul hakkıdır ve TUSDATA ya da emeği geçen herhangi bir yazarımız, kul haklarını hiçbir şekilde helal etmeyeceğini ve bir çeşit "hırsızlık" yoluyla elde edilen yayınımızın fayda etmemesini gönülden dilediklerini açıkça deklare etmektedir.

Bu esere gerçekten ihtiyacı olan öğrenci arkadaşlarımızın; şubelerimize yazılı başvurması ve incelememiz durumunda, iyi niyetle ve cömertçe hediye etmeye hazır olduğumuzu da deklare ediyoruz.

Mülkiyet haklarına tecavüz ne kadar çirkinse; mülkiyet haklarına saygı da o kadar asil bir duruştur.

TUSDATA

Orijinal Soru: Temel Bilimler 24

24. Pankreas beta hücrelerinde insülin salgılanmasını indüklemek üzere hücre içine glukoz girişi temel olarak aşağıdaki glukoz taşıyıcı moleküllerden hangisi aracılığıyla gerçekleşir?

A) GLUT 1
B) GLUT 2
C) GLUT 3
D) GLUT 4
E) GLUT 6

Doğru Cevap:B

KAMP NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

İLGİLİ NOTLAR

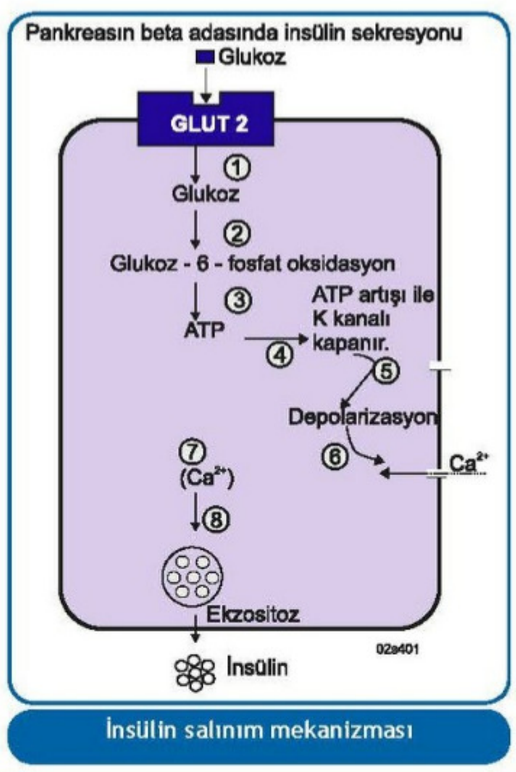
Temel Bilimler 24. soru
Fizyoloji, Histoloji, Emriyoloji Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 198

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

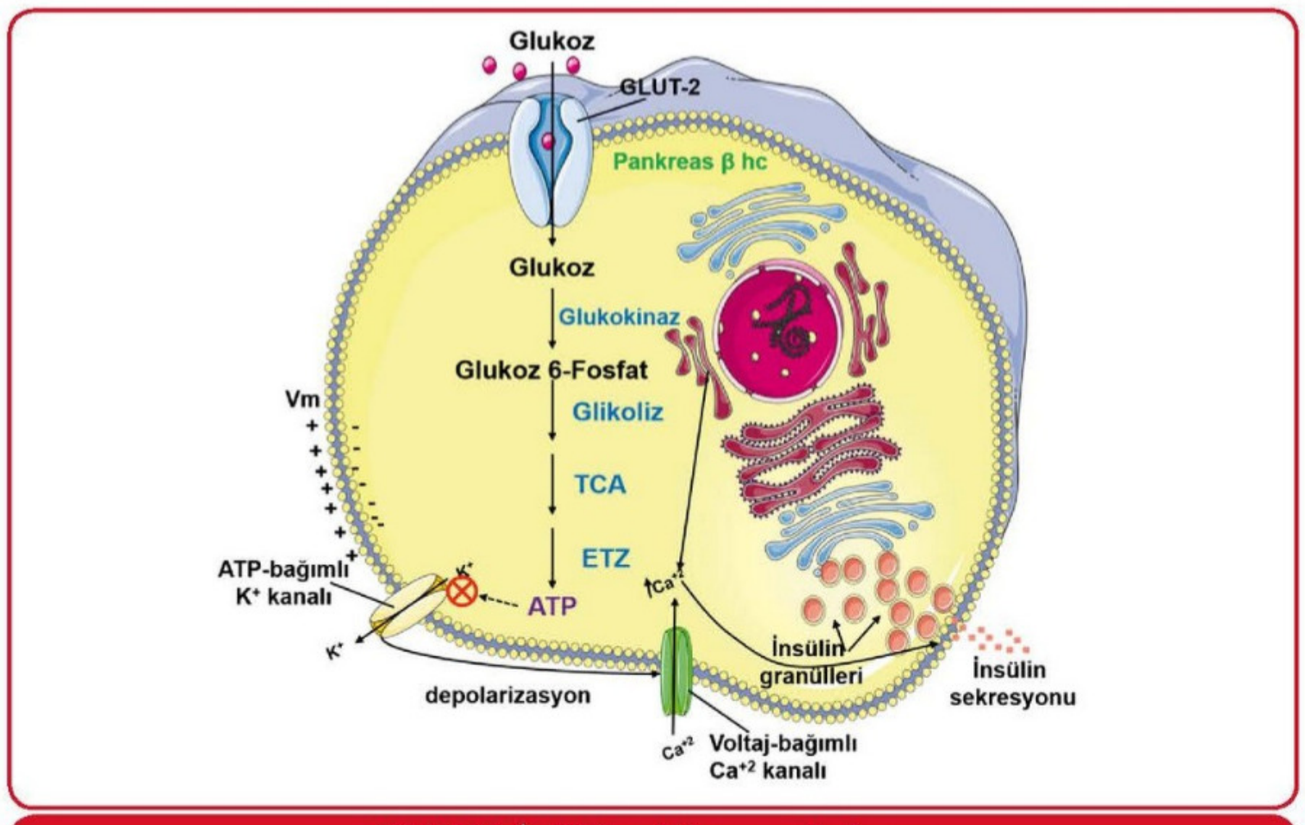
	İşlevi	Önemli ekspresyon bölgeleri
İkincil aktif taşınma (Na^+-Glukoz birlikte taşınma)		
SGLT 1	Glukozun emilimi (lümenden)	**İnce bağırsak**, böbrek tübülleri
SGLT 2	Glukozun emilimi (lümenden)	Böbrek tübülleri
Kolaylaştırılmış difüzyon		
GLUT 2	B hücre glukoz taşıyıcısı; bağırsak ve böbrek epitel hücrelerinden çıkış	**Adacık B hücreleri**, karaciğer, ince bağırsak epiteli 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
GLUT 5	Fruktoz taşınımı	Jejenum, sperm
GLUT 6	-	Beyin, dalak, lökosit
GLUT 7	**Endoplazmik retikulumda** glukoz 6-fosfat taşıyıcısı	Karaciğer, diğer dokular

Temel Bilimler 24. soru
Fizyoloji, Histoloji, Emriyoloji Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 198

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 bileşikleri (gliburid, tolbutamid)	• Somatostatin • 2-Deoksiglukoz • Mannoheptüloz • α-Adrenerjik uyarı (norepinefrin, epinefrin) • Galanin Diazoksid • Tiazid diüretikler • K+ kaybı • Fenitoin • Alloksan • Mikrotübül inhibitörleri • İnsülin • Leptin

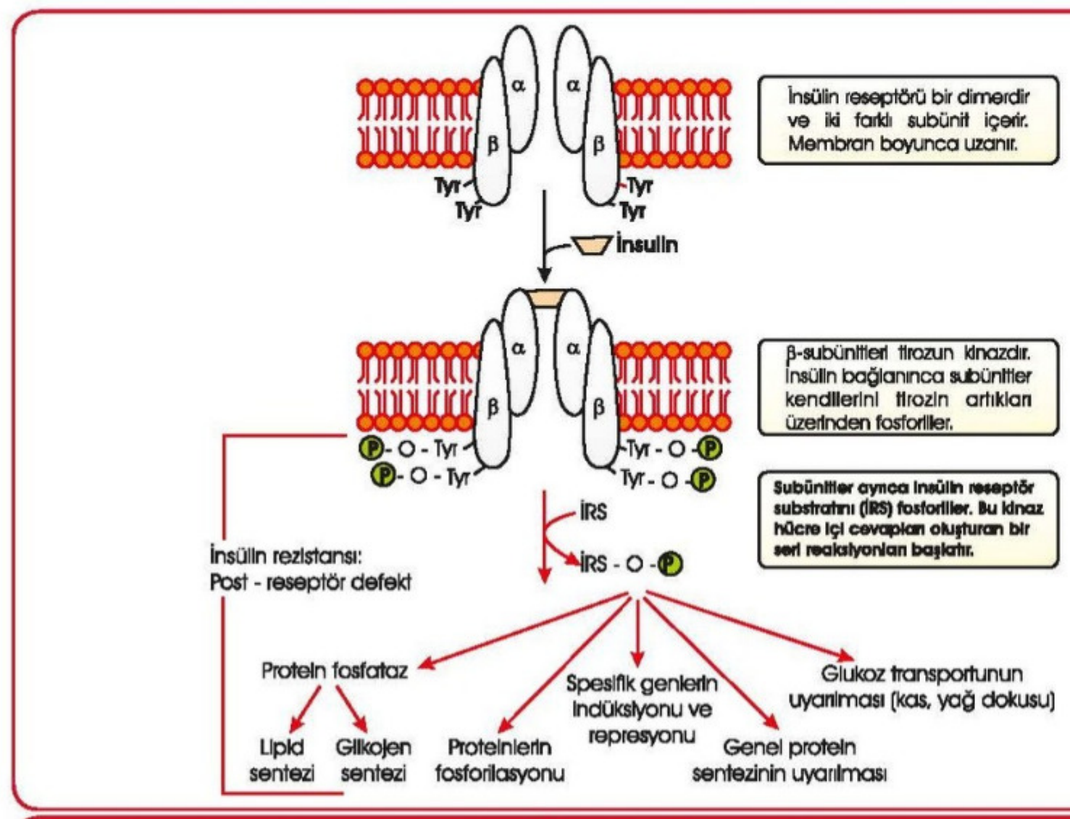
Temel Bilimler 24. soru
Biyokimya Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 260



Şekil 8-16. İnsülinin salgılanma mekanizması

İnsülinin salgılanma mekanizması

- GLUT 2 aracılı glukoz alımı gerçekleşir.
- ATP/ADP oranının artar.
- ATP-bağımlı K^+ kanalı kapanır.
- Depolarisayon olur.
- Voltaj bağımlı kalsiyum kanalı açılır.
- Hücre içi kalsiyum artışı olur.
- İnsülin salınır.



Şekil 8-17. İnsülinin etki mekanizması

Referanstaki görsel, soruda tarif edilen GLUT-2'yi öyle güzel ifade ediyor ki size sadece doğru yanıtı işaretlemek kalıyor.

Gruplar	İnsülin preperatları	Etkinin Başlaması (saat)	Etki Süresi (saat)
İnhale insülin	 Afrezza	< 0.25	2-3
Kısa ve çok hızlı etkili	İnsülin lispro	< 0.25	3-4
	İnsülin aspart	< 0.25	3-4
	İnülin glulisin	< 0.25	3-4
Kısa etkili	Regüler (kristalize) insülin	1-4	10-16
		1-4	10-16
Orta etkili	NPH humulin	1-4	10-16
	NPH novolin	1-4	10-16
Uzun etkili	İnsülin detemir	1-4	12-20
	İnsülin glarjin	1-4	12-24
	İnsülin deglutek	0.5-1.5	24-42
	insülin icodec		

İNSÜLİN DIŞI ANTİDİYABETİK İLAÇLAR

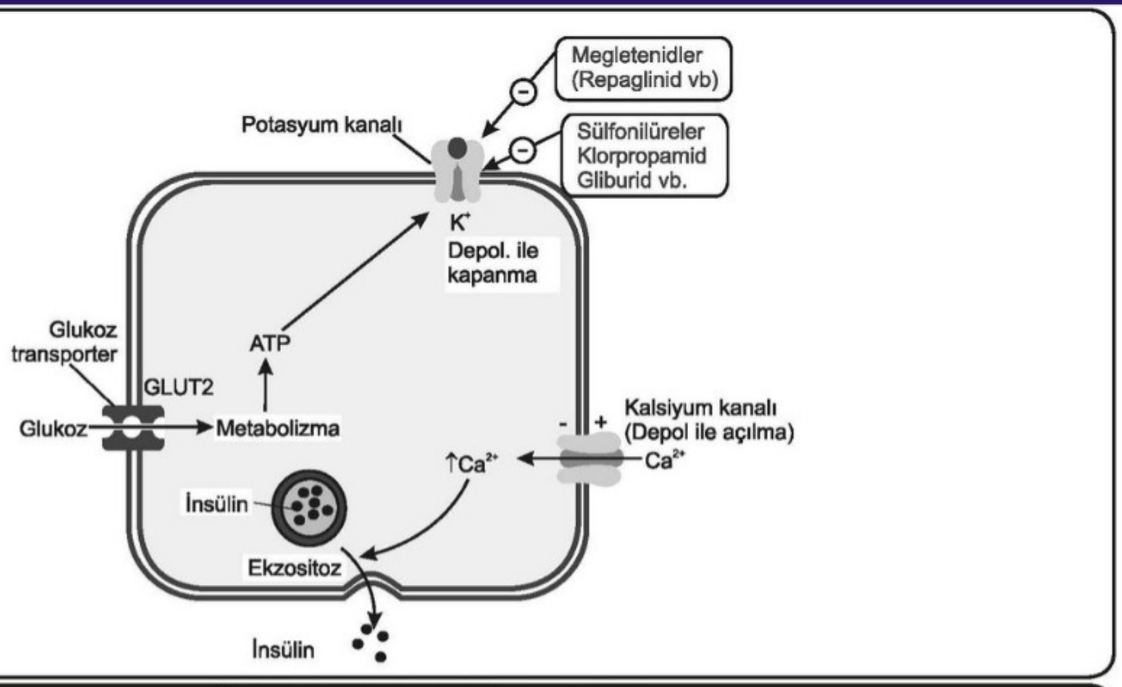
- **Hem Tip1 hem de Tip2 DM'da subkutan** kullanılanlar: **İnsülin ve Pramlintid**
- Diğer DM ilaçları sadece **Tip2DM'da oral** yolla kullanılır. **(GLP-1 analogları oral değil subkutan** kullanılır)
- **İnsülin salgılatıcılar:** Sülfonilüre, Meglitinid, GLP-1 analogları (Glukoz bağımlı insülin sekresyonunu artırır) , DPP-4 inhibitörleri
- **İnsülin direncini azaltan, duyarlılığını artıran:** Biguanid, Glitazon

SÜLFONİLÜRE GRUBU İLAÇLAR

I. Jenerasyon sülfonilüre türevleri	II. Jenerasyon sülfonilüre türevleri (daha güçlüdürler)
• Tolbutamid (en kısa etkili) • Klorpropamid	• Gliburid (Glibenklamid) • Gliklazid • Glipizid • Glimepirid

- **Pankreas beta hücrelerinde ATP bağımlı K+ kanallarını bloke ederler**, membran depolarizasyonu ve

Temel Bilimler 24. soru
Farmakoloji Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 088



İnsülin salıverilmesinin aşamaları

TUS neye önem verip soruyorsa, gördüğünüz gibi **biz bir adım öndeyiz**. Sizi işte **tam da böyle hazırlıyoruz.**

Orijinal Soru: Temel Bilimler 25

25. Aşağıdaki nörotransmitter reseptörlerinden hangisi metabotropik reseptör grubunda yer alır?

A) Sinir-kas kavşağı kolinerjik reseptör
B) Glisin reseptörü
C) Glutamat AMPA reseptörü
D) Glutamat kainik asit reseptörü
E) GABAB reseptörü

Doğru Cevap: E

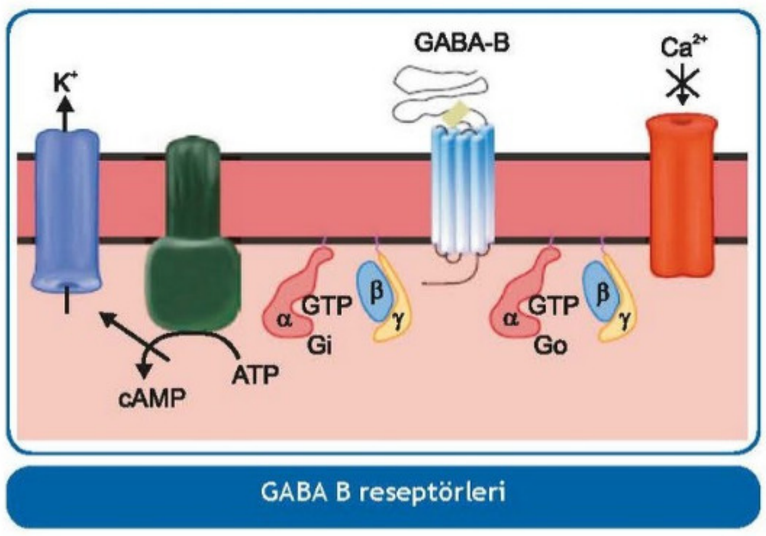
KAMP NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

İLGİLİ NOTLAR

Temel Bilimler 25. soru
Fizyoloji, Histoloji, Emriyoloji Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 126

GABA (GAMA AMİNO BÜTİRİK ASİD)

- **Beyinde temel inhibitor transmitterdir. Daima inhibisyona neden olur.**
  - ✓ Presinaptik ve postsinaptik inhibisyon oluşturur.
- Glutamik asit dekarboksilaz (GAD) ile **glutamattan sentezlenir**.
- **GABA-A, GABA-B ve GABA-C** üç reseptörü vardır.
  - ✓ GABA-A ve GABA-C iyon kanalıdır (Cl^-) (iyonotropik reseptör).
  - ✓ GABA-B G proteiniyle ilişkili reseptördür (metabotropik reseptör).
    - G_i adenilat siklaz inhibisyonu yoluyla K^+ kanalını açar ve **G**0 aracılığı Ca^{+2} girişini önler.
  - ✓ **GABA-A ve GABA-C,** Cl^- un içeri girişi ile,
  - ✓ **GABA-B** ise K^+ dışarı çıkışı ile birlikte Ca^{+2} girişinin azalması nöronları hyperpolarize eder.
  - ✓ Hızlı bir inhibitör postsinaptik potansiyel (**IPSP**) oluşur
  - ✓ **GABA-A ve GABA-B** SSS'de yaygın bulunur,
  - ✓ **GABA-C** retinada bulunur.



GABA B reseptörleri

GLUTAMAT

- **Daima eksitasyona neden olur.**
- Glutamat, nöron ve gliaları aşırı uyararak öldürebilen (**nekroz**) bir **eksitotoksin**dir.
- **İskemi**, anoksi, hipoglisemi durumlarında glutamat düzeyleri aşırı artar.
- **Glutamat reseptörleri iki tiptir:**

Metabotropik reseptörler: (mGluR)

- Hücre içi IP3 ve DAG düzeylerini yükselten veya hücre içi cAMP'yi düşüren, G- proteinine kenetli reseptörlerdir.

İyonotropik reseptörler:

- ✓ **İyon kanalı olan reseptörlerdir.**
- ✓ **Kainat** (GluR1,2,3,4deniz yosunundan yalıtılmış bir asittir)
- ✓ **AMPA** (GluR5,6,7 KA1,2Aminohidroksi-metilizoksazol-proprionik asit, **Quisqualat**)
- ✓ **NMDA** (NR1,2A,2B,2C,2DN-metil-D-aspartat).

AMPA ve Kainat reseptörleri

- ✓ Na^+ ve K^+ için iyon kanalıdırlar.
  - İyon kanallarının açılması ile Na^+ içeri, K^+ dışarı çıkar. Net etki depolarizasyon yönüne olur ve eksitatör post sinaptik potansiyel **(EPSP)** oluşturur.
- ✓ **Nöronlar ve glial hücrelerde bulunur.**

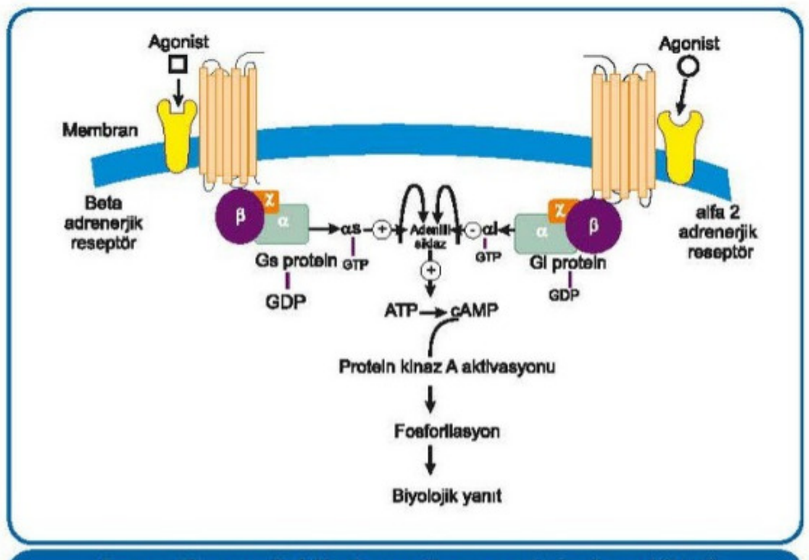
- **Atılım yolları**
  - İlaçlar genelde eliminasyon organlarından hidrofilik halde çıkar, **istisna olarak lipofilik halde çıkışın olduğu eliminasyon organı; Akciğer'dir**. Akciğerden atılan maddeler; **ufak ve lipofilik** yapıda olmalıdır.
  - Süt plazmaya göre asidiktir ve **bazik ilaçlar** iyon tuzağı ile **sütte birikir**
  - Özellikle penisilin olmak üzere **asit yapılı ilaçlar** ile (sefalosporin, sülfonamid, metotreksat, salisilat...) aynı taşıyıcıya bağlanıp onların **tübüler sekresyonunu engelleyen** dolayısıyla düzeyini artıran; **Probenesid**'dir.
- **İlaç uygulama yolları**
  - **Sublingual** uygulamada çabuk emilim ve **hızlı etki** vardır.
  - Rektal ve intranazal uygulamada primer amaç lokal veya sistemik etki elde etmek olabilir.
  - **İntravenöz** uygulama, **etkisi en hızlı** başlayan yoldur
  - **En hızlı absorbsiyon**un gerçekleştiği yol **inhaler**'dir.
  - Yüksek molekül ağırlığına sahip, peptid ve hidrofilik ilaçlar İV yolla kullanılabilir.
  - Lipofilik ilaçlar İV yolla kullanmak uygun değildir.
  - **Transdermal** uygulamada **yavaş absorbsiyon** ve **uzamış etki** vardır.

FARMAKODİNAMİK FAZ

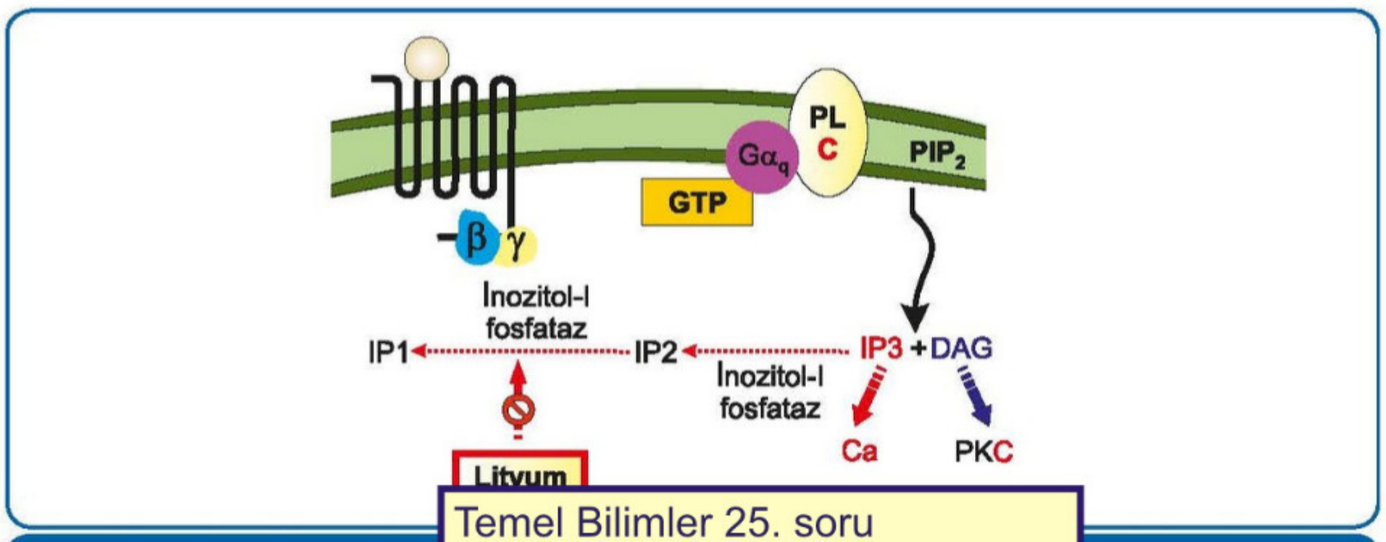
Temel Bilimler 25. soru
Farmakoloji Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 016

RESEPTÖR ÇEŞİTLERİ

- **G protein kenetli reseptörler (metabotrop, serpentin reseptörleri) çalışma mekanizması: -**Normalde ligand yokken G proteinin alfa subunitine GDP bağlıdır, ligand gelip bağlanınca GDP, GTP'ye dönüşür ve alfa'yı diğer parçalardan ayırır. Alfa-GTP kompleksi membrandaki bir enzimi uyarır. Membrandaki enzim ikinci haberci oluşturur, ikinci haberci protein kinazı etkiler ve yanıt oluşur. (geride kalan beta-gama komplekside etki gösterebilir)
  - **Gs** proteini ile kenetli reseptörler; membrandaki **adenilil siklazı** uyarır.
  - Adenilil siklaz enzimi; ATP'den **cAMP**'yi oluşturur.
  - cAMP, **protein kinaz A** enzimini aktive eder
  - Protein kinaz A uyarılınca fosforilasyon ile etki ortaya çıkar
  - **Gi** proteini ile kenetli reseptörler; membrandaki adenilil siklazı inhibe eder.(Tüm reaksiyonlar Gs ile aynı, Gs de uyarılma Gi de **inhibisyon** olur).
  - **Gq** proteini ile kenetli reseptörler; membrandaki **fosfolipaz C** enzimini aktive eder.
  - Fosfolipaz C enzimi PIP2 (fosfatidilinozitol bifosfat)'den iki tane 2.haberci oluşturur. **IP3** (İnozitol trifosfat) ve **DAG** (Diaçilgliserol)'u oluşturur.
  - DAG; **protein kinaz C** enzimini aktive eder.
  - IP3; **sarkoplazmik retikulumdan kalsiyum salınımını** artırır.
  - **Lityum**, IP3'ün membrana inozitol şeklinde dönmesini sağlayan enzim olan **inozitol monofosfataz** enzimini **inhibe** eder.
  - G protein kenetli reseptör aktivasyonu; alfa-GTP kompleksinin hidrolizi ve **beta arrestin** ile inhibe edilir.



Gs ve Gi proteini ile kenetli reseptörlerin etkileri

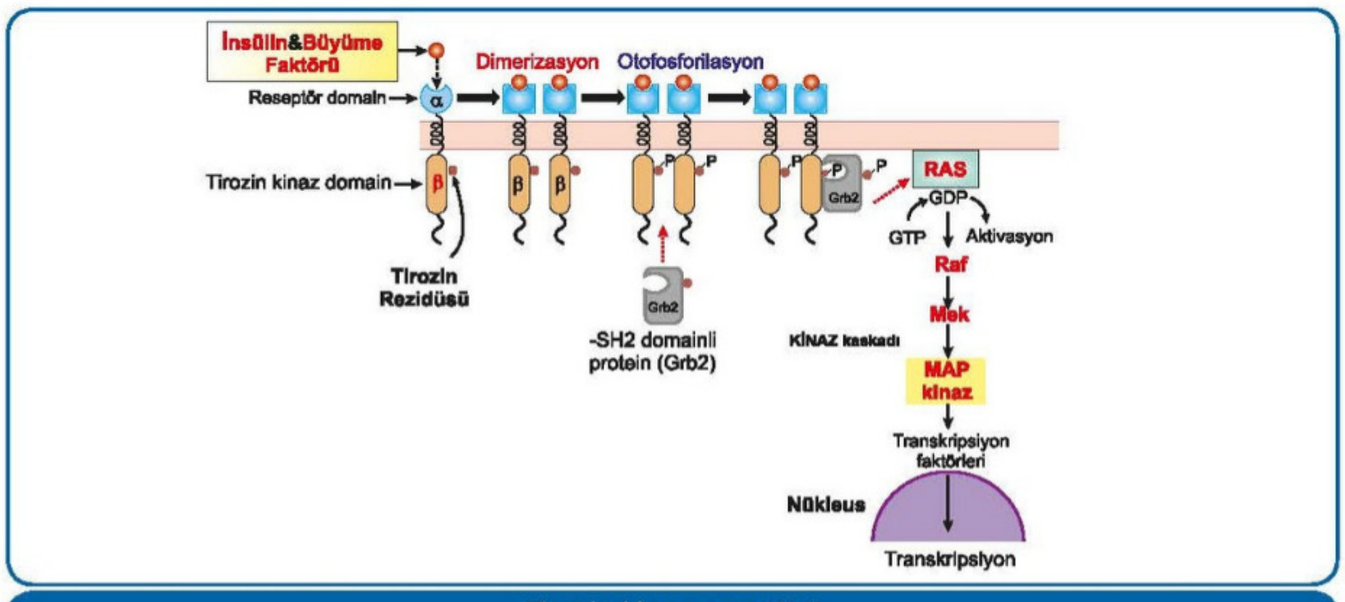


Temel Bilimler 25. soru
Farmakoloji Kamp Notu 1. Fasikül
Sayfa 017

G protein kenetli reseptörler

Gs kenetli reseptörler	Gi kenetli reseptörler	Gq kenetli reseptörler
Beta 1-2-3	Alfa 2	Alfa-1 adrenerjik
Dopamin 1-5	Dopamin 2-3-4	Anjiyotensin-AT1
Glukagon	Muskarinik 2-4	Muskarinik 1-3-5
5-HT 4-6-7	5-HT 1	Histamin -1
H_2 (Histamin)	GABA B	5-HT_2
	Somatostatin 1-5	P2Y 1,2,4,6,11
	Opioid reseptörleri (mü, delta, kappa)	Kolesisitokinin 1-2
	Adenozin P1 $A_{1,3}$ P2$Y_{12,13,14}$	
	Kanabinoid CB1-2	

- **İyon kanalı niteliğinde olan reseptör** örneği (en hızlı sinyal iletisi); Asetilkolinin **nikotinik** reseptörü (Na) **,GABA**-A C (Cl), **Glisin** reseptörü (Cl), **Glutamat** (NMDA, AMPA, KAİNAT) (Ca), **Aspartat** (Ca), 5-HT3, Adenozin **P2X**
- **Tirozin kinaz reseptörlerinin;** intrensek enzimatik aktivitesi vardır. Ligandları; **insülin ve büyüme faktörleri**



Tirozin kinaz reseptörü

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

Orijinal Soru: Temel Bilimler 27

27. I. Santral kemosensitif alan ponsta lokalizedir.
II. Santral kemosensitif alanın stimülasyonunda kanda O_2 azalması etkilidir.
III. Santral kemosensitif alanın stimülasyonunda kanda CO_2 artışı etkilidir.

Solunumun kontrolünde rol oynayan santral kemosensitif alan ile ilgili yukarıdaki ifadelerden hangileri doğrudur?

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

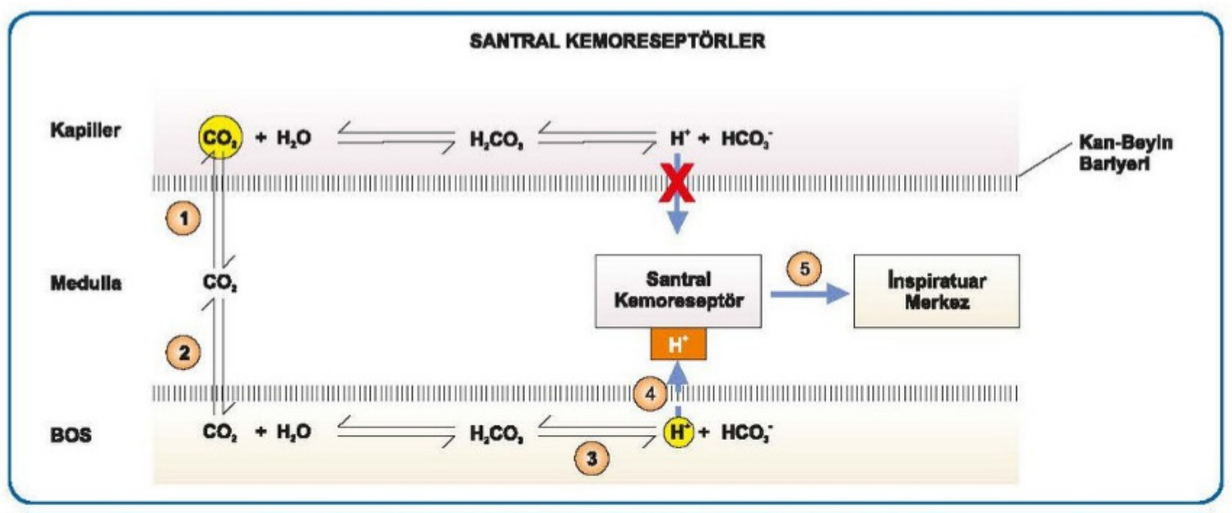
Doğru Cevap:D

KAMP NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

Temel Bilimler 27. soru
Fizyoloji, Histoloji, Emriyoloji Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 105

Solunumun santral kimyasal kontrolü

- Solunumun amacı; **dokulardaki O_2, CO_2 ve H^+** iyon konsantrasyonlarını uygun sınırlarda devam ettirmektir.



Santral kemoreseptörlerin hidrojene duyarlılığı

Santral kemoreseptör alanı medulla oblongatanın ventralinde bulunur.

- Santral kemoreseptörler için **direkt uyaran H^+ iyonlarıdır.**
- Fakat kanda H^+ iyonu arttığında BOS'taki H^+ iyon derişimine etki etmez. Çünkü **hidrojen iyonu kan-beyin bariyerini çok az geçebilir**.
- Buna karşılık **kanda CO_2** konsantrasyonu artınca (hiperkarbi), **CO_2 kan-beyin bariyerini kolaylıkla geçerek**
  BOS'ta karbonik anhidraz enziminin katalizlediği reaksiyonla
  ($CO_2 + H_2O \rightarrow H_2CO_3 \rightarrow H^+ + HCO^-_3$) hidrojen iyonu oluşturur.
- Bu şekilde **kanda CO_2 artışı, dolaylı olarak santral kemoreseptörleri uyarır**.
- **Yani medulladaki solunum merkezini uyaran; arteryel kandaki CO_2 artışı, BOS'taki H^+ iyonu artışıdır.**
- **O_2 miktarının azlığı,** solunum merkezinde direkt etkiye sahip değildir, **aort ve karotisteki periferal kemoreseptörler aracılığıyla etkilidir.**

VENTİLASYON

- Akciğerlerin havalanmasıdır.
- **Dakika Solunum Hacmi (İstirahatte) = Tidal Volüm x Soluk Sayısı = 500 X 12 = 6000 mL/dk**

Alveoler Ventilasyon

- Bir dakikada alveollere ulaşan yeni hava miktarına **alveoler ventilasyon** denir.
- Alınan 500 ml havanın tamamı alveole ulaşmaz.
- Bir kısmı **ölü boşluk** denen iletici hava yollarında kalır.
- Bu nedenle alveoler ventilasyon hesaplanırken
  (Tidal Volüm – Anatomik Ölü Boşluk Hacmi) x Soluk Sayısı kullanılır. (500-150) X 12 = 4200 mL/dk
- **Anatomik ölü boşluk hacminin artması durumunda, alveollere giden taze hava miktarı azalır ve hipoksi gelişir.**
  Ventilasyonu gösteren kan gazı parametresi arteryel kan PCO_2 düzeyidir.
- Ventilasyon arttığında kanda CO_2 miktarı hızla azalır.

İLGİLİ NOTLAR

Orijinal Soru: Temel Bilimler 29

29. I. Enolaz
II. Aldolaz
III. Hekzokinaz
IV. Fosfogliserat mutaz

Yukarıdaki glikolitik enzimlerden hangilerinin katalizlediği tepkimelerde ATP substrat ya da ürün olarak <u>yer almaz</u>?

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

Doğru Cevap:C

KAMP NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

2. Reaksiyon:

- Bir **aldoz şeker** olan **glukoz-6-P**'ın **fosfoglukoizomeraz** enziminin düzenlediği bir reaksiyon ile bir **ketoz** olan **fruktoz- 6-P'a** dönüşümü sağlanır.

3. Reaksiyon:

- **Fruktoz-6-P**'ın **fosfofruktokinaz-1** (PFK-1) enzimi ile **irreversibl** bir şekilde **fruktoz-1,6-bifosfata** dönüşmesini içerir.

Fruktoz 2,6-Bifosfat, ADP, AMP → PFK-1 ← ATP, Sitrat Asidoz

- Bu basamak glikolizin **en önemli düzenleyici** basamağıdır;

- ATP ve **sitrat** bu basamağı **inhibe** ederken, ADP, AMP ve **fruktoz-2,6-bifosfat stimüle** eder.

✓ **Fruktoz-2, 6-bifosfat** PFK-1'in en önemli ve **allosterik aktivatör**üdür. Bu bileşik ayrıca **glukoneogenezin** düzenlenmesinde rol oynayan **fruktoz-1,6-bifosfataz**ın **inhibitörü** olarak hareket eder.

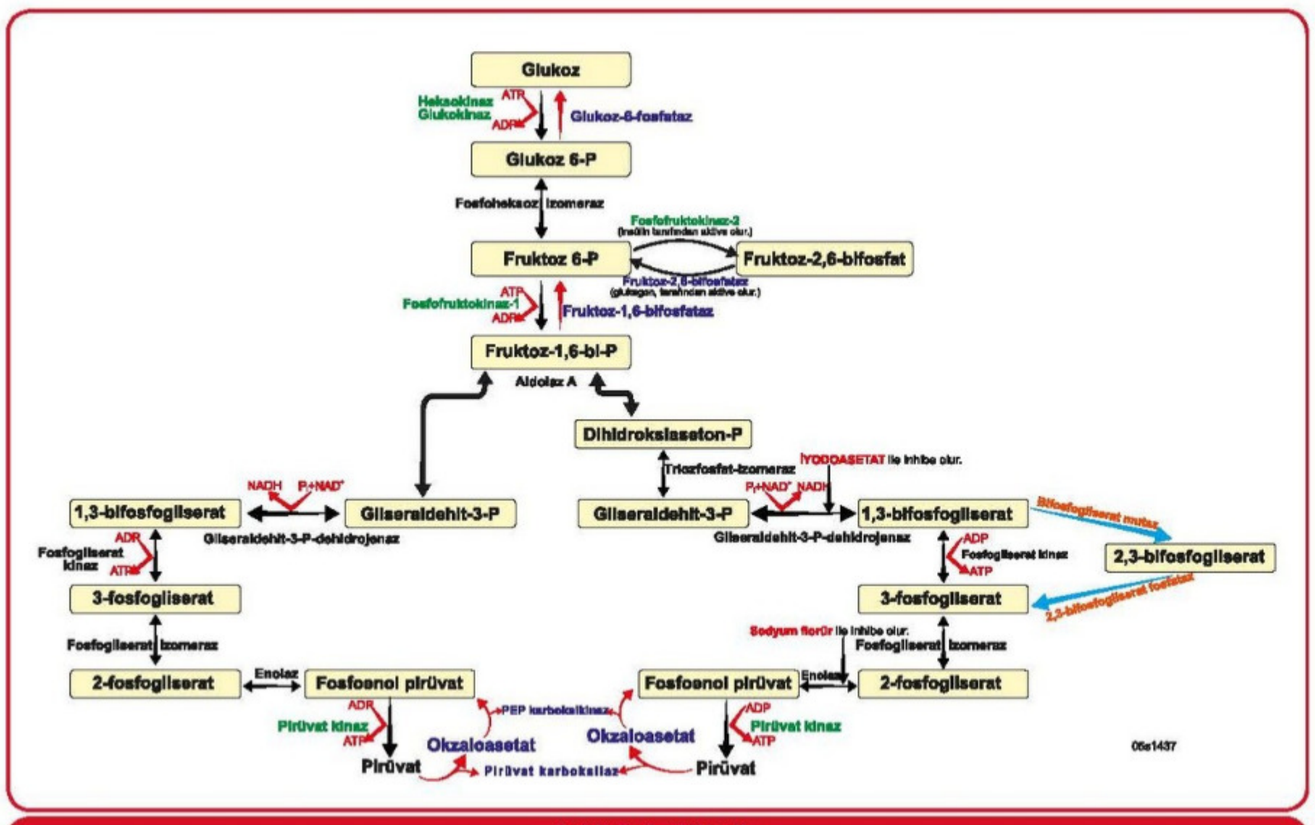
✓ **Fruktoz-2,6-bifosfat** PFK-1'den farklı olarak **PFK-2** tarafından oluşturulur ve bu bileşik **fruktoz-2,6-bifosfataz** ile tekrar fruktoz-6-fosfata dönüştürülür.

✓ **İyi beslenme** durumunda; karbonhidrattan zengin bir yemeği takiben düşük glukagon, yüksek insülin düzeyleri fruktoz- 2, 6-bifosfatta ve **glikoliz** hızında **artmaya** neden olur.

✓ Fruktoz-2, 6-bifosfat intrasellüler bir sinyal olarak hareket ederek glukozun fazlalığını gösterir.

Temel Bilimler 29. soru
Biyokimya Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 025

aktive eder.



Şekil 2-9. Glikoliz

İLGİLİ NOTLAR

''Glikoliz''
konusunun tüm
yazdık…
düşünsü
ulu çınar
'ya
yaslanmaya devam
edin…

Orijinal Soru: Temel Bilimler 30

30. Üç yaşındaki kız çocuğu meyve suyu tüketimi sonrası meydana gelen baş dönmesi ve kusma şikâyetleriyle letarjik pediatri kliniğine getiriliyor.

Bu hasta ile ilgili aşağıdaki ifadelerden hangisi doğrudur?

A) Hepatositlerde artmış früktoz-1-fosfat düzeyi
B) Hepatositlerde artmış gliseraldehit düzeyi
C) Kanda artmış glukoz düzeyi
D) Hepatositlerde artmış ATP sentezi
E) Karaciğerde glikojen fosforilazın aktivasyonu

Doğru Cevap:A

KAMP NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

KLİNİK KORELASYON !!!

FRUKTOZ METABOLİZMASI BOZUKLUKLARI

Fazla fruktozlu diyet:

- Artmış fruktoz tüketimi karaciğer metabolizmasını etkiler.
- Fruktozun fruktoz -1-fosfata **fosforilasyonu hızlı iken, aldolaz B** reaksiyonu göreceli olarak **daha yavaştır**.
- Sonuçta fruktoz -1-fosfat birikirken, buna hücre içi inorganik fosfat azalması eşlik eder.
- Bu durumda fruktoza kovalan olarak bağlanan fosfat ayrılamadığı için diğer metabolik yollara giremez bu olaya **"fosfat sekestrasyonu"** denir.
- Fosfattaki azalma özellikle besinsel fruktozun çoğunu metabolize eden karaciğerde ADP + Pi'den ATP oluşumunu sınırlar.
- Sonuçta bir pürin nükleotidi olan ADP katabolize olarak **hiperürisemi ve klinik olarak gut hastalığına** neden olabilir.
- Ayrıca fazla fruktozlu diyet hiperlipidemiye de yol açabilir.

Genetik hastalıklar:

Temel Bilimler 30. soru
Biyokimya Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 062

bir hastalık olan **esansiyel früktozüri** görülür.

Fruktoz -1-P aldolaz (aldolaz-B) eksikliği;

- **Herediter fruktoz intoleransı** olarak bilinir.
- Otozomal resesif olarak geçer.
- **Fruktoz-1-P birikir. Karaciğer** ve **böbrek tübülü hücrelerinde toksik etki gösterir.**
- Ayrıca **glikojen fosforilaz enziminin kompetetif inhibitörüdür**. Glikojen glukoza dönüşemez, **hipoglisemi** gelişir.
- Bu ağır hastalık, fruktoz içeren yiyeceklerin alınmasıyla ortaya çıkar.
- **Fruktoz** veya **çay şekeri,** bebeğin diyetine konulur konulmaz **semptomlar ortaya çıkar**.
- Erken dönem klinik belirtiler galaktozemiye benzer.
- **Fruktoz alındıktan 20 dakika sonra hipoglisemi** gelişir.
- **Oral fruktoz tolerans testi yapılmamalı**dır. Şok ve ölümle sonuçlanabilir.
- **Klinik belirtiler,** galaktozemiye benzer.
- Hastalarda **kilo alamama, kusma, letarji, irritabilite, konvülsiyonlar, büyüme geriliği, sarılık, hepatomegali, ödem** ve **asit şeklindedir.**
- Böbrek tübüllerinin tutulmasına bağlı olarak **Fanconi sendromu** oluşur.
- **Hipofosfatemik raşitizm** gelişir.
- Çocukların memeden kesilmesi sırasında diyete sukrozun yavaş yavaş eklenmesiyle sendromun kronik tablosu oluşur.
- **Şekerli yiyeceklerden tiksinme** görülür.
- Hastalar tedavi edilmezse **karaciğer sirozu** veya fibrozu oluşur.
- Laboratuvar açısından; fruktozemi, fruktozüri, albüminüri, amino asidüri, hiperfosfatüri, hipofosfatemi, hepatik enzim ve bilirubin yüksekliği vb. görülür.

Tanı: İdrardaki şekerin **kromatografi ile fruktoz** olduğunun gösterilmesi ile konulur.
Tedavi: Fruktoz diyetten çıkarılır. Meyve, sebze ve çay şekeri verilmez.

İLGİLİ NOTLAR

Tip V (McArdle) ve Tip-VII (Tarui)

Her 2 hastalık da iskelet kasını ilgilendirir ve **Tip-V'de Kas fosforilazı, Tip- VII'de kas fosfofruktokinazı eksikliği vardır.**

- İlk belirti çabuk yorulma şikayetidir. Daha sonra hastalığın tipik belirtileri olan egzersiz sırasında ortaya çıkan kas krampları görülür. **Hastalarda myoglobinüri vardır.**
- Egzersizden sonra serum transaminaz, aldolaz ve CPK düzeyleri artmıştır.
- **Tip-VII'de eritrosit fosfofruktokinazı da azaldığından hemolitik anemi sık görülür.** Ayrıca glukoz infüzyonu ile şikayetler gerilemez.

GALAKTOZ METABOLİZMASI BOZUKLUKLARI

Galaktokinaz Eksikliği

Bu enzim eksikliğinde tek bulgu katarakttır.

Klasik Galaktozemi

Galaktoz-1-fosfat üridil transferaz enziminin eksikliği, galaktoz metabolizmasının en sık hastalığıdır.

- Bebek normal doğar, sütle beslenmeye başladıktan 3-4 gün sonra belirtiler ortaya çıkar. **Kusma, ishal, sarılık, beslenme güçlüğü, tartı alamama, hepatomegali, assit, katarakt, irritabilite, hipoglisemik konvülsiyonlar, zeka geriliği başlıca bulgulardır.** Karaciğer fonksiyon testleri bozulmuştur. Hipoglisemi görülür, pıhtılaşma faktörleri azalmıştır.

Katarakt
+
Uzamış sarılık
+
Hipoglisemi

- **E.coli sepsisi ve fulminan gidiş sıktır.**
- Böbrek tübülüs hücrelerinde birikim nedeniyle **Fankoni sendromuna** neden olur.
- Diyete rağmen kızlarda **infertilite** gelişebilir.
- İdrarda **redüktan madde pozitifdir.**
- Enzim eksikliği eitrositlerde gösterilebilir **(Beutler testi)**

Tedavi

Temel Bilimler 30. soru
Pediatri Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 230

FRUKTOZ METABOLİZMASI BOZUKLUKLARI

Esansiyel (Benign) Fruktozüri

Otomozal resesif geçişli, **fruktokinaz eksikliği** ile ortaya çıkan nadir bir hastalıktır. Klinik bulguya neden olmaz.

Herediter Fruktoz İntoleransı

Fruktoz 1-6 bifosfat aldolaz (Fruktaldolaz=Aldolaz B) eksikliğine bağlı otozomal resesif geçişli bir hastalıktır.

Klinik

Klinik semptomlar özellikle **ek gıdaların** başlandığı 4-5. aydan itibaren ortaya çıkar. Akut fruktoz alımı hipoglisemiye neden olurken, kronik alım sonrası karaciğer hastalığı ve büyüme geriliği görülür.

Ek gıda (meyve suyu/meyve) ile beslenme sonrası semptomlar
+
Kusma, kilo alamama, sarılık
+
Hipoglisemi, fosfatüri, aminoasidüri

Orijinal Soru: Temel Bilimler 32

32. Doğum sonrası 72 saat içerisinde letarji, hipotermi ve apne gelişen bebekte kanda amonyak ve sitrülin düzeylerinde artma, üre seviyelerinde azalma görülüyor.
Aşağıdakilerden hangisi bu hastada bulunan <u>en olası</u> enzim eksikliğidir?

A) Karbamoil fosfat sentetaz I
B) Arginaz
C) Ornitin transkarbamoilaz
D) Argininosüksinat sentetaz
E) N-asetilglutamat sentaz

Doğru Cevap:D

KAMP NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

Temel Bilimler 32. soru
Biyokimya Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 145

Hiperamonyemi:

- **Amonyağın kandaki konsantrasyonunun** artması amonyak **intoksikasyonu belirtilerine** yol açar. Bu belirtiler **tremor, konuşmanın peltekleşmesi ve bulanık görmedir.**
- Amonyak yüksek konsantrasyonlarda koma ve ölüme neden olabilir. Hiperamonyeminin iki şekli vardır:

1. Kazanılmış hiperamonyemi:

- Alkolizm, hepatit veya biliyer tıkanma sonucu olan **karaciğer sirozu** karaciğer çevresinde kollateral dolaşıma neden olur.
- Sonuçta **portal kan direkt olarak sistemik dolaşıma şantlar yoluyla karışır** ve karaciğer uğramaz. Böylece **amonyak detoksifiye edilemez ve dolaşımdaki miktarı artar.**
- **Yine böbrek yetmezliğinde** kan yolu ile bağırsaklara gelen üre miktarı artar ve burada **üreaz salgılayan bakteriler tarafından parçalanırsa hiperamonyemi gelişebilir.**

2. Herediter hiperamonyemi:

- **Üre döngüsü enzimlerinden beşi ile ilgili genetik eksiklik tanımlanmıştır. Bu eksiklikler 30.000 canlı doğumda bir görülür.** Her vakada yaşamın ilk haftasında üre sentezindeki bozukluğa bağlı olarak hiperamonyemi görülür.
- **Normal doğan ancak ilk birkaç günde kötüleşen ve kan BUN seviyesi düşük, amonyak düzeyi yüksek** olan çocuklarda mutlaka **üre** döngüsü **defekti düşünülmeli**dir.
- Özellikle **Hiperamonyemi Tip-1** ve **Tip-2 de çok ciddi** boyutlardadır.
- Üre döngüsü enzimlerindeki kalıtsal eksikliklerin hepsi mental geriliğe neden olur;
  a. Tip-1 hiperamonyemide **karbamoil fosfat sentetaz** eksik
  b. Tip-2 hiperamonyemide **ornitin transkarbamoilaz** eksik
  c. Sitrüllinüride **arjininosüksinat sentetaz**
  d. Arjininosüksinik asidemide arjininosüksinat liyaz
  e. Hiperajininemide **arjinaz** enzimi eksikliği vardır.

Not:

- Hiperamonyemide hastaya **sodyum benzoat ve sodyum fenil asetat verilerek amonyak seviyeleri düşürülebilir.**
- Bu bileşikler glutamat ve glisinle birleşerek suda çözünür hale gelir ve idrarla atılır.
- Bu maddeler **hiperglisinemi tedavisinde de verilir.**
- Hiperamonyemide aynı zamanda **diyet ile alınan protein miktarının kısıtlanması** gerekir.
- Bir de **arjininosüksinat liyaz eksikliğinde arjinin verilmesi amonyağı düşürebilir.**

Amonyak toksisitesinin mekanizması (Şekil 4-20)

- Yüksek amonyak düzeylerinin neden olduğu toksisite kısmen, glutamat dehidrojenaz reaksiyonundaki dengenin glutamat oluşumu yönünde bozulmasına bağlıdır.
- **α-Ketoglutarat + NADPH + H^+ + NH_3 < -------- > Glutamat + $NADP^+$**
  - ✓ Bu durum sitrik asit döngüsünün önemli bir elemanı olan **alfa-ketoglutaratın** kaybına yol açar.
  - ✓ Sonuç olarak **hücresel oksidasyon** ve ATP üretimi **azalır.** Bu durumdan özellikle beyin zarar görür çünkü yüksek enerji ihtiyacı sitrik asit döngüsü ile karşılanır. Böylece ATP'siz kalan **beyin ilk etkilenen** dokudur.
- Diğer bir görüşe göre biriken **amonyak glutamatla birleşir** ve glutamin sentaz enzimi ile **glutamin** ortaya çıkar.
  - ✓ Bu reaksiyonda **glutamatın tüketilmesine** yol açar.
  - ✓ Glutamat beyinde inhibitör etkili nörotransmitter olan GABA'nın öncülüdür. Glutamatın azalması ile **GABA** oluşumu **azalır** ve **eksitasyon** ortaya çıkar.

İLGİLİ NOTLAR

Yine klinik oryante bir biyokimya sorusu; buradaki soru kökünde geçen anahtar kelimeler **sitrülin düzeylerinde** olarak ifade edilir. Evet anlatmaya gerek yok notlarda görüyorsunuz. Böyle bir üre siklus defektinde eksik olan enzimi işaretlemek de size kalıyor.

ÜRE SİKLUS DEFEKTLERİ VE HİPERAMONYEMİ

Bu siklusdaki enzim eksiklikleri;

1. **Karbamoil fosfat sentetaz (CPS):** Otozomal resesif geçişlidir.
2. **Ornitin transkarbamilaz (OTC):** X'e bağlı geçişlidir (en sık görülen üre siklus defektidir).
3. **Arjininosüksinat sentetaz (AS):** Eksikliğinde sitrüllinemi oluşur. Otozomal resesif geçişlidir.
4. **Arjininosüksinat liyaz (AL):** Eksikliğinde arjininosüksinik asidemi oluşur. Otozomal resesif geçişlidir. Cilt (döküntü) ve saç bulgusu (trikorteksis nodosa) belirgindir.
5. **Arjinaz:** Eksikliğinde arjininemi oluşur. Otozomal resesif geçişlidir. Spastik dipleji ile geç bulgu verir. Hiperamonemi

Temel Bilimler 32. soru
Pediatri Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 224



Klinik

- Akut neonatal şekli, normal bir yenidoğanın proteinle beslenmesini takiben birkaç saat veya gün içinde ortaya çıkar.
- Emmeme, kusma, letarji, hipotermi, takipne, apne ile başlar. Karaciğer fonksiyonlarında da bozukluk gelişir.

Tanı

- Plazmada amonyak düzeyi yüksektir. **Kan üre nitrojeni düşüktür.**
- **OTC yetersizliği,** CFS yetersizliğinden, idrarda orotik asidin belirgin artışı ile ayırdedilir, sadece erkeklerde olur.
- Bütün defektlerde **alanin** ve **glutamin** artmıştır. Mitokondriyal defektlerde sitrullin düşüktür.
- **Kan pH'sı yüksek olabilir.** Organik asidemilerden en önemli farkı metabolik asidoz ve ketonürinin olmamasıdır.
- **Arjinaz eksikliği dışında hepsinde arjinin düşüktür.**

Tedavi

Akut hiperamonyemi tedavisi

1. Katabolizmanın azaltılması için **IV %10 glukoz**, NaCl, lipid infüzyonu ve özellikle ilk 24 saatte esansiyel aminoasitleri içeren az miktarda (0.25 gr/ kg /24 saat) protein verilir. Oral beslenmeye geçince yine **protein kısıtlı** olarak 0.5-1.0 gr/kg/gün dozunda verilir.
2. Amonyağı düşürmek için intravenöz olarak **sodyum benzoat, sodyum fenilasetat** ve **arjinin** hidroklorür başlanır. OTC eksikliği olan hastalarda tedaviye sitrullin eklenir.

   Arjinin ve sitrullin arjinaz eksikliğinde kontrendikedir.
3. Bu tedavilere rağmen amonyak düşürülemezse **diyaliz** yapılmalıdır

Orijinal Soru: Temel Bilimler 33

33. On sekiz yaşındaki erkek hasta ağır egzersiz sonrası karın ağrısı ağırlıklı olmak üzere tüm vücutta yaygın ağrı şikâyetiyle başvuruyor. Tam kan analizinde hastanın anemisi olduğu, ileri analizinde ise hemoglobinin beta zincirinde mutasyon varken alfa zincirinin normal olduğu tespit ediliyor.

Bu hastanın şikâyetlerine neden olan en olası klinik patoloji ile ilgili olarak aşağıdaki ifadelerden hangisi doğrudur?

A) Deoksijenize durumda hemoglobin molekülleri arasındaki hidrofobik interaksiyonlar artar.
B) Deoksijenize durumda hemoglobin molekülleri arasında fosforilasyon artar.
C) Oksijenize durumda hemoglobin molekülleri arasındaki iyonik interaksiyonlar artar.
D) Oksijenize durumda hemoglobin molekülleri arasındaki hidrofobik interaksiyonlar artar.
E) Deoksijenize durumda hemoglobin molekülleri arasındaki iyonik interaksiyonlar artar.

Doğru Cevap:A

KAMP NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

Hemoglobin F (HbF)

- ✓ **İki alfa** ve **iki gama** globin zincirinden oluşan Hb F intrauterin dönemin başlıca Hb formudur.
- ✓ **2,3-BPG,** HbF'e **bağlanamaz,** çünkü HbF'de normalde HbA'da bulunan ve 2,3- BPG bağlayan **histidin** yerine **serin** bulunur.
- ✓ HbF'in oksijene ilgisi HbA'ya kıyasla daha yüksektir.
- ✓ Sonuç olarak HbF sayesinde intrauterin dönemde çocuktan anneye doğru oksijen geçişi engellenir. Miyoglobin, HbA ve HbF arasında **oksijene afiniteleri** açısından bir **sıralama** yapılacak olsa, bu sıra şöyledir;

- **Miyoglobin > Hb F > Hb A**

Hemoglobin A_{1c}

- ✓ Eritrositlere giren kan glukozu, **glikasyon** olarak adlandırılan bir işlem ile **lizin artıklarının ε-amino grupları** ve **hemoglobinin β zincirlerinin N-terminal valinleri** ile kovalent bir bağ oluşturabilir.
- ✓ Diyabetik hastalarda **6-8 haftalık** geçmiş **ortalama kan glukoz** değerini ölçmek amacıyla bakılır.

Sülfhemoglobin

- ✓ Sülfhemoglobin genellikle **kükürt içeren ilaç**lar örneğin; sülfonamit, sülfosalazin vb. etkisiyle oluşabilen **hemoglobin** formudur.
- ✓ Sülfür molekülünün hem demirine **irrevesibl** bağlanması durumunda **oksijen** hemoglobine **bağlanamaz**.

Tablo 4-4. Hb çeşitleri

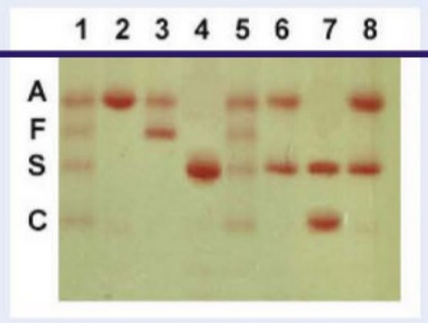
Form	Peptit bileşimi	Total Hb yüzdesi
HbA	α2β2	%90
HbF	α2γ2	< %2
HbA2	α2δ2	%2-5

Temel Bilimler 33. soru
Biyokimya Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 135

KLİNİK KORELASYON !!!

ORAK HÜCRELİ ANEMİ

- Hemoglobinopatiler, ya zincirlerdeki **amino asit dizisinde değişiklik** nedeni ile veya yapısındaki zincirlerin **yetersiz sentezlenmeleri** nedeni ile meydana gelen hastalıklardır.
- Orak hücre anemisinde Hb'nin **beta zincirinde** 6. amino asit olan **glutamat** yerine **valin** geçer. Bu Hb'e **HbS** denilir.
- HbS elektroforezde HbA'ya göre daha yavaş hareket eder (Şekil 4-12). Bunun sebebi (-) yüklü glutamat kalıntılarının olmaması neticesinde HbS'in HbA'ya göre daha az negatif yüklü olması ve anoda (+ kutup) doğru daha yavaş göç etmesidir.
- Yine non-polar valinin (-) yüklü glutamat yerine geçmesi, HbS'in **deoksijene formunun çözünürlüğünde** bariz bir **azalma** meydana getirir.
- Bu moleküller bir araya gelip **lifler oluşturararak** eritrositin şeklinin bozulmasına ve hilal-orak şeklini almasına sebep olur. Şekli bozulan eritrositler kapillerlerden geçemeyip onları tıkayarak **lokalize infarktlara** neden olur.
- HbS sudaki çözünürlüğü en az olan hemoglobin çeşitlerinden biridir.



Şekil 5-12. Hemoglobin Elektroforezi

İLGİLİ NOTLAR

Temel Bilimler 33. soru
Pediatri Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 244

ORAK HÜCRELİ (SİCKLE CELL) ANEMİ

- Anormal hemoglobinler arasında **en sık**
- Otozomal ko-dominant geçiş gösterir.
- Beta polipeptid zincirinde 6. kodonundaki glutamik asitin yerini valin almıştır ve **HbS** oluşur.
- HbS deoksijene koşullarda yarı kolloid hale geçer, flamentler oluşturur. **Kapiller obstrüksiyona** neden olur.

Oraklaşma üzerine etkili olan faktörler:

Arttıranlar	Azaltanlar
• İnfeksiyon • Dehidratasyon • Hipoksi-Asidoz • Isı değişikliği • Yüksek irtifa	• HbF artışı

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 infeksiyonu (**Parvovirüs B19**) takiben oluşur. **Retikülositopeni** vardır.

Vazo-okluzif 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.

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 osteomiyeliti** (en sık osteomiyelit nedeni yine stafilokoklar)
- Bacak ülserleri
- Femur başı aseptik nekrozu
- Safra taşı
- Böbrek fonksiyon bozukluğu

Glukoz 6-Fosfat Dehidrogenaz (G6PD) Eksikliği

- **X'e** bağlı **resesif** geçer. Sıklıkla erkeklerde hastalığa neden olur.
- G6PD eksikliğinde **NADPH azalır** ve **eritrositler** oksidatif streslere duyarlı hale gelir.
- Üç önemli oksidatif stres, eritrositlerin hemolizini tetikler:
  - ✓ Enfeksiyonlar **(en sık neden)**
  - ✓ Fava, soya fasulyesi, bakla
  - ✓ İlaçlar
    - ➢ **Antimalaryal ilaçlar**; Primakin, klorokin vb.
    - ➢ **Sulfonamidler**; Kotrimoksazol, sülfadimidin, sülfalazin
    - ➢ **Diğer**; K vitamini, metilen mavisi, rasbürikaz vb
- Oksitlenen hemoglobin denatüre olur ve **Heinz body'ler** oluşur. Bunların makrofajlarca ısırılması ile **bite cell (ısırık görüntüsü, güve yeniği)** ortaya çıkar.

Heinz body ile ilişkili hastalıklar (H + enzim)

- Hb **H** hastalığı
- G6PD **enzim** eksikliği

☑ Klinik ve Laboratuar

- Çoğunlukla **asemptomatik**tir, oksidatif stres ile **akut hemolitik atak** gelişir.
- İntravasküler hemoliz ve bulguları görülür.

☑ Tanı

- **G6PD enzim aktivitesinin ölçümü** yapılır.

☑ Tedavi

- Hemoliz yapan ilaçlardan ve yiyeceklerde (fava, soya vb) kaçınmak ve enfeksiyonların zamanında tedavisi önemlidir.
- Splenektominin tedavide yeri **yoktur**.

Diğer Enzim Eksiklikleri

- **Piruvat Kinaz Eksikliği**
  - ✓ Piruvat kinaz, glikolitik yolun son basamağındaki enzimdir. Bu enzim eksikliği sonucunda **2-3 DPG üretimi** artar. Bu nedenle anemi çok iyi kompanse edilir.
  - ✓ ATP üretiminde azalmaya bağlı eritrosit fonksiyonları bozulur ve **burr cell (ekinosit)** oluşur, bunların yıkımı sonucu hemoliz gelişir.
- **Pirimidin 5' Nükleotidaz Eksikliği**

Temel Bilimler 33. soru
Dahiliye Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 014

ORAK HÜCRELİ ANEMİ (HBS)

- Dünyada **en sık** rastlanan **anormal hemoglobinopati tipi anemidir,** OR geçer.
- Hemoglobin A yapısındaki beta zincirinde **6. sırada glutamik asit yerine valin** gelmesi durumunda **Hemoglobin S** oluşur.
- HbS; **deoksijenize durumda çözünürlüğü düşük** olduğundan **polimerize** olur, eritrosit membranında değişiklikler gelişir ve **eritrosit oraklaşır**.
- Hipoksi dışında oraklaşmayı tetikleyen faktörler: **Asidoz, dehidratasyon, soğuk, enfeksiyon vb**

Orijinal Soru: Temel Bilimler 34

34. Son üç aydır göğüs ağrısı şikâyeti olan 45 yaşındaki erkek hastanın nabzı 65/dakika, kan basıncı 130/70 mmHg olarak ölçülüyor. Öyküsünden babasının 55 yaşında akut miyokard infarktüsü ile kaybettiği öğrenilen hastanın fizik muayenesinde tendon ksantomaları gözleniyor. Laboratuvar incelemesinde total kolesterol 380 mg/dL, LDL kolesterol 305 mg/dL, trigliserid 120 mg/dL olarak tespit ediliyor.
Bu hasta için <u>en olası</u> tanı aşağıdakilerden hangisidir?

A) Tip I Hiperlipoproteinemi
B) Tip IIa Hiperlipoproteinemi
C) Tip III Hiperlipoproteinemi
D) Tip IV Hiperlipoproteinemi
E) Tip V Hiperlipoproteinemi

Doğru Cevap: B

KAMP NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

Temel Bilimler 34. soru
Biyokimya Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 105

KLİNİK KORELASYON !!!

Tip-2 Hiperlipoproteinemi (Familyal Hiperkolesterolemi):

- Sık görülen bu tip **en tehlikeli** türdür.
- **Tip-2a'da LDL,**
- **Tip-2b'de** ise LDL ve **VLDL artmıştır.**

Tip-2a;

- **Hiper β-lipoproteinemi** de denir.
- **LDL reseptör defektine** bağlı olarak kandan LDL, dolayısıyla kolesterol esterleri temizlenemez.
- **Koroner kalp hastalığı** riski artmıştır.
- **Total** ve **LDL kolesterol** düzeyleri artmış, trigliserit normal, HDL ise normal veya hafif azalmıştır.
- Serumu berrak olan hastaların elektroforezde **β bandı** normalden daha **geniştir.**
- **Ateroskleroz** gelişimi erken yaşlarda görülür.
- **Tanı, multipl tendon ksantomları, göz çevresinde ksantelazmaların** görülmesi, **serum kolesterolünün yüksek, trigliserit düzeyinin normal** olması ile konur.

Tip-2b;

- **Familyal hiper β ve pre-β lipoproteinemi** olarak da isimlendirilir.
- **LDL** ve **VLDL** düzeyleri artmıştır.
- Bu hastalarda **reseptörler olmadığı için** LDL yüksektir.
- LDL arttıkça öncüsü olan VLDL'de yıkılamadığı için yükselir.
- Kliniğine bakıldığında **ksantelazma, tendon üzerinde tüberoz ksantomlar, ateroskleroz** ve **erken yaşlarda Mİ** nedeni ile ölüm görülür.
- Serum **trigliserit ve kolesterolü yüksektir,** bu nedenle **serumda difüz bulanıklık** vardır.
- Trombositlerde TxA2 arttığı için **agregasyona eğilim** artar.

Tip-3 Hiperlipoproteinemi (Dis β-Lipoproteinemi = Broad β bant hastalığı):

- Kanda **şilomikron kalıntıları** ve **IDL** artmışır.
- Protein elektroforezinde VLDL ile LDL arasındaki alan tamamen dolduğu için prebeta ve beta bantları birbirine geçmiştir. Böylece **tek ve geniş beta- bant** görülür.
- Total kolesterol, trigliserit ve VLDL artmışken HDL normal veya azalmıştır.
- **Apo E'de bozukluk** vardır.
- Erken yaşlarda **ateroskleroz** gelişebilir.
- Ailesel hiperkolesterolemiden farklı olarak koroner arterler yerine daha çok **abdominal** ve **femoral** arterler gibi damarlar tutulmuştur.
- **Palmar ksantom** ve **diz, dirsek ve kalçayı tutan tuboeruptif pulmoner ksantomlar** mevcuttur.
- Periferik damar hastalığı vardır.

Tip-4 Hiperlipoproteinemi (Endojen hipertrigliseridemi):

- Otozomal dominant geçişlidir.
- **Trigliserit** ve **VLDL** artmış, LDL normal, HDL normal veya azalmıştır.
- Protein elektroforezinde **geniş** bir **pre-beta bant** mevcuttur.
- **Hiperürisemi, glukoza tahammülsüzlük** vardır.

Tip-5 Hiperlipoproteinemi (Mikst hipertrigliseridemi):

- Lipoprotein lipaz aktivitesi düşük, **şilomikron** ve **VLDL** sentezi artmıştır.
- **En nadir** görülen tiptir.
- Hayati tehlike gösteren pankreatit riski vardır.
- Serumda krema gibi tabaka, altta difüz bulanıklık ve opaklık görülür.

İLGİLİ NOTLAR

Orijinal Soru: Temel Bilimler 35

35. Yedi yaşındaki erkek çocuk, egzersizle tetiklenen şiddetli ekstremite ağrısı, baş dönmesi ve hemiparezi nedeniyle kliniğe getiriliyor. Fizik muayenesinde uyluk ve göbek bölgesinde yaygın anjiyokeratom, ekokardiyografisinde sol ventriküler hipertrofi ve serum kreatinin düzeyi 1,8 mg/dL olarak tespit ediliyor. Vasküler endotelde seramid triheksozid (globotriaaosilseramid, GB3) birikimi ile karakterize bir lipid depo hastalığı tanısı aldığı öğreniliyor.

Bu hastanın lökositlerinde aşağıdaki enzimlerden hangisinin düzeyinde azalma gözlenmesi <u>en olasıdır</u>?

A) β-hekzosaminidaz A
B) Arilsülfataz A
C) Seramidaz
D) β-glukozidaz
E) □-galaktozidaz

Doğru Cevap:E

KAMP NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

Tablo 3-6. Sfingolipidozlar ve önemli bazı bulgular

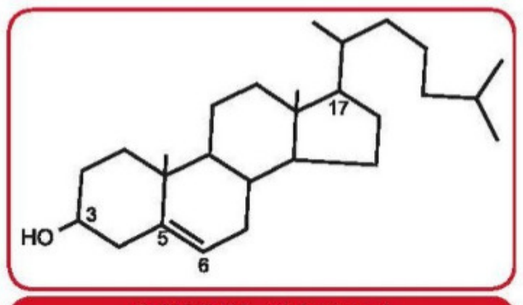
Hastalık	Eksik enzim	Önemli klinik bulgular
Tay Sachs	Heksozaminidaz A	Mental gerilik, Körlük, Kas güçsüzlüğü GM-2 gangliozit birikir.
Sandhoff	Hegsoaminidaz A ve B	Tay-Sachs'a benzer nörolojik semptomlar GM-2 gangliozit ve globozit birikir.
GM-1 gangliozidoz	B-galaktozidaz	Nörolojik bozukluk, Hepatosplenomegali, İskelet deformiteleri GM1 gangliozit ve keratan sülfat birikir.
Niemann Pick	Sfingomiyelinaz	Hepatosplenomegali, Mental gerilik, Erken yaşta ölüm Sfingomiyelin birikir.
Gaucher	B-glukozidaz	Hepatosplenomegali, Uzun kemiklerde erozyon, İnfantlarda mental gerilik Glukozilseramit birikir.
lökodistrofi	Arilsülfataz A	3-Sülfogalaktozilseramit birikir.
Fabry	α-Galaktozidaz	Cilt lezyonları, Böbrek yetmezliği Globotriaosilseramit birikir.
Farber	Seramidaz	Ses kısıklığı, Dermatit, İskelet deformitesi, Mental gerilik, Erken yaşta ölüm Seramit birikir.

Temel Bilimler 35. soru
Biyokimya Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 090

KOLESTEROL VE STEROİT METABOLİZMASI

GENEL BİLGİLER

- Kolesterol yüksüz, **amfipatik** bir moleküldür (Şekil 3-23).
- 3. pozisyonundaki hidroksil grubuna uzun zincirli bir yağ asidiyle esterleşmesiyle **kolesterol esteri** haline gelir.
- Kolesterolün değişik görevleri mevcuttur:
  - ✓ **Hücre zarlarının bileşenidir.**
  - ✓ **Safra tuzları, steroit hormonları ve D vitamininin öncülüdür.**



Şekil 3-23. Kolesterol

KOLESTEROL SENTEZİ

- Kolesteroldeki tüm karbonlar **asetil-KoA'dan** sağlanırken **NADPH** indirgeyici ekivalanları sağlar.
  - ✓ Sentez, **sitozol** ve **endoplazmik retikulum**da bulunan enzimlerin katılımı ile meydana gelir.
- Kolesterol sentezinde ilk iki reaksiyon keton cisimlerinin sentezi ile benzerdir.
  - ✓ Bu reaksiyonlar **3-hidroksi-3-metilglutaril-KoA (HMG-KoA)** üretimine neden olur.
  - ✓ Önce iki tane asetil-KoA molekülü **asetoasetil-KoA** oluşturmak üzere birleşir.
  - ✓ Buna HMG-KoA sentazın düzenlediği bir reaksiyon ile üçüncü bir asetil-KoA'dan parça eklenir ve **HMG-KoA** meydana gelir.
- Karaciğer parankim hücreleri **HMG-KoA sentaz** enziminin **iki** tane **izoenzimini** içerirler.
  - ✓ **Sitozolik** enzim **kolesterol** sentezinde, **mitokondriyal** formu **keton** cismi sentezinde rol alır.
- Bir sonraki basamak **endoplazmik retikulumda** gerçekleşir. **HMG-KoA redüktaz** tarafından katalize edilir. Bu enzim kolesterol sentezinde **düzenleyici basamağı** oluşturur.
  1. Bu basamakta 2 molekül **NADPH** kullanılırken HMG-KoA'nın KoA kısmı ayrılır. Bu reaksiyonu geri dönüşümsüz yaparken sonuçta bir molekül **mevalonik asit** sentezlenir (Şekil 3-24).

İLGİLİ NOTLAR

Glikosfingolipidozlar

Gaucher Hastalığı

- En sık görülen lipidoz. OR. **ß-Glukosidaz** eksik
- Tip I: Retiküloendotelyal sistemde glukozil seramid birikir. Hepatosplenomegali, pansitopeni, femur başı aseptik

Temel Bilimler 35. soru
Pediatri Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 227

Fabry

- XR, **α-Galaktosidaz** eksik
- **Ekstremitelerde ağrılı krizler**, hipohidrozis, korneal opasite, **anjiyokeratomlar**
- İlerleyen yaşlarda kalp, böbrek ve beyinde iskemik bulgular (ventriküler hipertrofi, miyokardiyal infarkt, **proteinüri** ve böbrek yetmezliği)
- Ölüm böbrek yetmezliğinden ya da beyin/kalp tutulumu nedeni ile olur.
- **Enzimoterapi komplikasyonları önler**, ömrü uzatır.

Tay-Sachs (GM-2 Gangliosidoz)

- OR, heksozaminidaz A eksik
- GM-2 Gangliosid birikir
- Ciddi mental retardasyon (gri cevher)
- Makulada kiraz lekesi
- **Hepatosplenomegali yok**

İlk bulgu; hipotoni ve sese aşırı reaksiyon (hiperakuzi); 2 yaşında konvülziyonlar; 4-5 yaş ölüm

Krabbe (Goloboid Hücre Lökodistrofisi)

- **ß-Galaktosidaz** eksik.
- Santral sinir sisteminde beyaz cevher tutulur. Mental retardasyon, optik atrofi ve körlük, spastisite, periferik nöropati atakları
- İnfantil formunda 3 yaşında ölüm

Hepatosplenomegali yok

Metakromatik Lökodistrofi (MLD)

- OR; Eksik enzim: **Aril sülfataz A**
- 1-2 yaşından sonra yürümede güçlük, dizin hiperekstansiyonu ile başlar (geç infantil form)
- MR görüntülemede beyaz madde dejenerasyonu
- Motor fonksiyonların kaybı, mental retardasyon, ataksi, konuşma kaybı

Progresif spastik kuadriparezi, optik atrofi ve ilk 10 yaş içinde ölüm

GM-1 Gangliosidozis

- OR, **ß-Galaktosidaz** eksik
- Ayrıca karaciğerde keratan sülfat birikir
- Mental retardasyon, hepatosplenomegali, anjiyokeratom
- Mukopolisakkaridozlardakine benzer dizostozis multipleks, kaba yüz, büyük dil, kardiyomegali

Niemann-Pick

- OR, **Sfingomiyelinaz** eksik
- Tip A: Mental retardasyon (gri cevher), hepatosplenomegali, makülada kiraz lekesi
- Tip B: Hepatosplenomegali, hipersplenizm, pulmoner retikülonoduler infiltrasyon, mental normal
- Tip C: Kolesterol ve sfindomiyelin transportu bozuk, enzim düzeyi normal/hafif eksik; uzamış yeniadoğan sarılık öyküsü, **oftalmopleji** ve 1-2 yaşından sonra yavaş ilerleyen nörodejeneratif hastalık

Wolman Hastalığı

- Enzimi **asit kolesteril hidrolaz (asit lipaz); kolesterol ester ve trigliserit birikimi**
- Kronik ishal, progresif hepatosplenomegali, hiperlipidemi
- **Sürrenal bezde kalsifikasyon**, 6 ay civarı ölüm

Farber

- Eksik enzim; OR, **seramidaz eksik**
- Lipogranülomatozis, seramid birikir
- 3-4 aylıktan itibaren ses kısıklığı, derialtı nodüller ve artropati (klasik triad)
- Romatoid artrite benzer eklem deformiteleri, hepatosplenomegali
- Nörodejenerasyon, büyüme geriliği
- Akciğer birikimi ve solunum yetersizliği

Orijinal Soru: Temel Bilimler 36

36. Hipoglisin A (2-metilensiklopropilalanin) zehirlenmesine bağlı gelişebilecek durumlar ile ilgili aşağıdaki ifadelerden hangisi <u>yanlıştır</u>?

A) Hipoglisin A, orta ve kısa zincirli açil Ko-A dehidrogenazı inhibe eder.
B) Hipoglisin A, Ko-A ve karnitin ile metobolize edilmeyen esterler oluşturarak Ko-A ve karnitin havuzlarını tüketir.
C) Beta oksidasyonun azalmasına bağlı yağ asidi düzeyleri artar.
D) Keton cismi sentezi artar.
E) Omega oksidasyondaki artışa bağlı olarak idrara dikarboksilik asit çıkışı artar.

Doğru Cevap:D

KAMP NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

Temel Bilimler 36. soru
Biyokimya Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 080

KLİNİK KORELASYON !!!

Orta Zincirli Yağ Açil-KoA Dehidrojenaz Eksikliği

- **En sık** görülen **yağ asit oksidasyon bozukluğu** olup 1/12000 oranında görülür.
- Özellikle **süt çocukları** etkilenir. Çünkü süt orta zincirli yağ asitlerinden zengindir.
- Sütün yapısında bulunan yağ asitlerini yakamadıkları için **tek enerji kaynakları glukozdur**.
- Kolayca **hipoglisemiye** girebilirler.
- **Ani çocuk ölümü sendromunun** önemli nedenlerinden biri olarak orta zincirli yağ açil-KoA dehidrojenaz eksikliği sorumlu tutulmaktadır.

Jamaika Kusma Hastalığı

- **Hipoglisin,** Akee ağacının ham meyvesinde bulunan bir toksindir.
- Bu meyvenin olgunlaşmadan yenilmesi ile vücuda alınan hipoglisin **karaciğerde metabolize olamaz** ve KoA-SH ve karnitinle birleşir.
- **Karnitin** ve **KoA tükenir.**
- Ayrıca **β-oksidasyonun** ilk enzimi olan **açil-KoA dehidrojenazı inhibe** ederek β- oksidasyonu bozar.
- **Jamaika kusma hastalığı** da denilen bu hastalıkta;
  - ✓ Aşırı **kusma**
  - ✓ **SSS depresyonu**
  - ✓ **Glukoneogenez inhibisyonu**
  - ✓ **Hipoglisemi** oluşur.

Tablo 3-2. Bir molekül palmitoil-KoA'dan sağlanan enerjinin bilançosu

Palmitoil-KoA'dan 8 asetil-KoA'ya:	ATP sayısı
7 NADH, ETZ girdiğinde her birinden 2,5 ATP sağlar	17,5
7 $FADH_2$, ETZ girdiğinde her birinden 1,5 ATP sağlar	10,5
8 asetil-KoA'dan	
Her bir asetil-KoA, TCA döngüsü tarafından CO_2 ve H_2O'ya dönüştüğünde 10 ATP sağlar	80
Bir molekül Palmitoil-KoA'dan sağlanan toplam enerji	**108**

Not: Palmitoil-KoA, β-oksidasyona uğrarsa toplam **108 ATP kazanç** söz konusudur (Tablo 3-2). Eğer **palmitik asit** yıkıldığında kaç ATP kazanç olur diye sorulursa; palmitoil- KoA oluşumu için **tiyokinaz** basamağında kullanılan **2 ATP** düşülür. Dolayısıyla palmitik asidin yıkımında **net** kazanç **106 ATP'dir.**

Tek sayılı karbonlu yağ asitlerinin oksidasyonu:

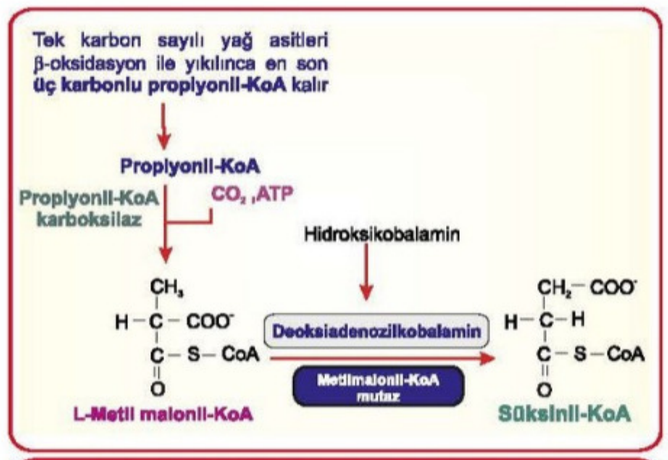
- Tek karbon sayılı doymuş bir yağ asidinin oksidasyonu son üç karbona ulaşıncaya kadar **çift karbon** sayılı yağ asitlerinin oksidasyonunda olduğu **gibi** aynı basamakları izler.
- Geriye kalan **son üç karbonlu** bileşik **propiyonil-KoA** olup, iki basamaklı bir yol ile metabolize edilir.

Metil malonil-KoA sentezi:

- ✓ Propiyonil-KoA (3 C'lu) önce karboksile olur ve **metil malonil-KoA** oluşur (Şekil 3-16).
- ✓ **Propiyonil-KoA karboksilaz**ın prostetik grubu **biyotin**dir.

Süksinil-KoA sentezi:

- Metil malonil-KoA'nın karbonlarının yeniden düzenlenmesi sonucunda **süksinil-KoA** oluşur.
- Enzim **metil malonil-KoA mutaz** olup koenzimi **deoksiadenozil kobalamin** formunda vitamin B12'dir.
- B_{12} vitamini eksikliği olan hastalarda hem **propiyonat** hem de **metil malonatın idrarla** atılımı artmıştır.
- **Metil malonik asidürinin** kalıtımla geçen **iki formu** vardır:
  - ✓ **Metil malonil-KoA mutaz** enzimi **eksik**tir.
  - ✓ **B12** vitamini koenzim formu olan **deoksiadenozilkobalamine**dönüştürülemez. Her iki defektte de **metabolik asidoz** ve **gelişme geriliği** görülür.



Şekil 3-16. Tek karbon sayılı yağ asitlerinin yıkımı

İLGİLİ NOTLAR

Gerek hipoglisin toksinine maruz kalmanın sonucunda açil-KoA dehidrojenazın inhibisyonunda gerekse orta zincirli açil KoA dehidrojenaz **keton cisimlerinin olmadığı** kaçınılmazdır.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 37

37. İki yaşındaki çocuk mental retardasyon, spastisite, tekrarlayan böbrek taşı öyküsü ve kronik böbrek hasarı ile hastaneye getiriliyor. Yapılan ilk değerlendirmede serum ürik asit düzeylerinde artış tespit ediliyor.

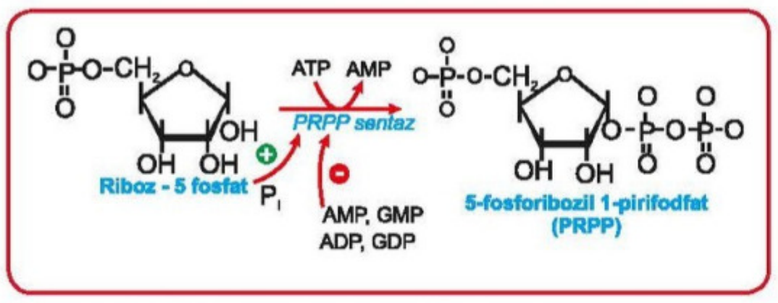
Bu hastada aşağıdaki reaksiyonlardan hangisini katalizleyen enzimde defekt olması <u>en olasıdır</u>?

A) Guanin + 5 fosforibozil-1-pirofosfat → GMP + Pirofosfat
B) Adenin + 5 fosforibozil-1-pirofosfat → AMP + Pirofosfat
C) Timin + Deoksiriboz-1-fosfat → Deoksitimidin + İnorganik fosfat
D) Urasil + Riboz-1-fosfat → Üridin + Fosfat
E) IMP + NAD+ → XMP + NADH

Doğru Cevap:A

KAMP NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

5'-Fosforibozil 1-Pirofosfat (PRPP) Sentezi



- Riboz-5-fosfat ve ATP'den **PRPP sentezinde, PRPP sentetaz** (Riboz fosfat pirofosfokinaz) enzimi yer alır.
  - ✓ Bu enzimin **aktivasyonu pürin sentezinin hızlanmasına,** dolayısıyla **ürik asit** oluşumunu artmasına neden olur.
  - ✓ Bu enzimi **inorganik fosfat (P_i) ve riboz 5-fosfat aktive ederken,** pürin **nükleozit di** ve **trifosfatları inhibe** ederler.
- PRPP'ta bulunan şeker birimi ribozdur.
- Nükleotitlerin sentezinde, önce **ribonükleotitler** oluşur, sonra gerekiyorsa indirgenme ile **deoksiribonükleotitler** meydana gelir.
- **PRPP enzim** aktivitesinde artış **"Gut hastalığına"** neden olur.
- **5'-Fosforibozilamin sentezi,** pürin nükleotitlerin biyosentezinde **düzenleyici** basamaktır.
- Daha sonra bir dizi reaksiyonla **inozin** monofosfata **(İMP)** oluşur (Şekil 5-4).

İnozin Monofosfat Sentezi

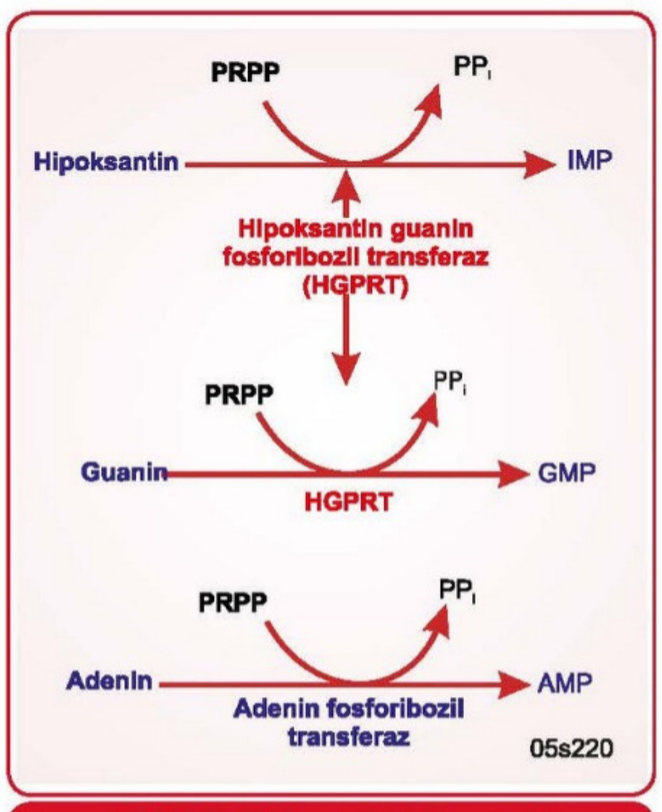
- **İMP,** de-novo pürin sentezinde **ilk oluşan nükleotit** olup, bütün pürin nükleotitlerin "kaynağı" olarak kabul edilir.
- Pürin nükleotitlerin biyosentezinde 5-fosforibozilaminden sonra gelen dokuz reaksiyon sonucunda İMP sentezlenir.
- Bu yolda enerji, dört tane ATP molekülünden sağlanır.
- **İMP** pürin sentezinde aynı zamanda **son ortak nükleotit**tir. İMP, daha sonra AMP veya GMP'ye dönüşür.

Pürin Sentez İnhibitörleri

- Bazı pürin sentez inhibitörleri hızla bölünen mikroorganizmaların çoğalmalarını inhibe eder.
  - ✓ Örneğin; PABA analoğu olan **sülfonamitler, dihidropteroat sentetazı** inhibe ederek **PABA**'dan **folik asit oluşumu**nu dolayısıyla **pürin sentezini inhibe eder.**
  - ✓ Folik asit analoğu olan **metotreksat** ise **dihidrofolat redüktazı inhibe** eder. Metotreksat pürin nükleotit
  - ✓ **Azaserin** (glutamin analoğu)
  - ✓ **Merkaptopürin** (hipoksantin analoğu)
  - ✓ **Diazanorleusin**
  - ✓ **İMP dehidrojenaz inhibitörü** olan **mikofenolik asit.**

Pürin Sentezi İçin Yan Yollar

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



Şekil 5-6. Pürin sentezinde yan yol

Lesch-Nyhan Sendromu

- **HGPRT eksiktir.**
- Bu hastalarda;
  - ✓ **Hiperürisemi**
  - ✓ **Zeka geriliği**
  - ✓ **Nörolojik belirtiler**
  - ✓ **Kendi kendine zarar verme** (self mutilasyon) potansiyeli vardır.

Temel Bilimler 37. soru
Biyokimya Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 189

İLGİLİ NOTLAR

Soru iki kapılıdır. Önce **en olası** düşünülmelidir. Sonrasında bu duruma **enzimin hangi reaksiyonu** hatırlanmalıdır. Gerçekten klinik ile biyokimyasal bir tepkimenin çok güzel şekilde kurgulanıp sorgulandığı bir sorudur. **mental retardasyon, hiperürise Lesch-Nyhan** düşündürmelidir. Bu durumda eksik olan **hipoksantin guanin fosforibozil** olduğu hatırlanmalıdır. Ardında bu enzimin katalizlediği tepkime seçeneklerden bulunmalıdır. Bütün ihtiyaç duyduğunuz bu bilgilerin de notumuzda olduğu görülecektir.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 39

39. Prenatal ultrasonografi incelemesinde kol ve bacaklarında kırık saptanan ve 35. haftasında doğan bebekte yapılan ileri tetkikler sonucunda tip I kollajen üretiminin yetersizliğine neden olan COL1A1 mutasyonu tespit ediliyor.
Bu hastada aşağıdaki belirteçlerden hangisinin kan düzeyinin azalması <u>en olasıdır</u>?

A) Prokollajen 1 karboksiterminal ekstansiyon peptid (P1CP)
B) Alkalen fosfataz (ALP)
C) Kalsiyum
D) Piridinolin
E) C-telopeptid (CTX)

Doğru Cevap:A

KAMP NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

Osteolitik göstergeler:

- ✓ Asit fosfataz
- ✓ Telopeptidaz
- ✓ İdrar kalsiyumu
- ✓ İdrar hidroksiprolini
- ✓ İdrar hidroksilizini
- ✓ Glikozit-hidroksilizin
- ✓ C-terminal telopeptit (idrar-serum)
- ✓ Piridinyum çapraz bağları (deoksipiridonilin)
- ✓ N-terminal telopeptit (Ntx) (idrar)

Osteoblastik göstergeler:

- ✓ Kemikte **kollajen dışı protein** olarak en fazla bulunan protein **osteokalsin**
- ✓ Total **alkalen fosfataz** ve bunun **kemik izoenzimi**
- ✓ **C-terminal** ve **N-terminal prokollajen I**'dir.

- Son üç bileşik hidroksiprolin düzeylerine göre daha değerli birer göstergedir.
  - ✓ **Kollajen molekülündeki alfa-helikslerin yapısına göre başlıca kollajenler:**
    Tip I: Deri, kemik, tendon, aort gibi büyük damarlar ve kornea
    Tip II: Kıkırdak, intervertebral disk ve vitröz cisim
    Tip III: Fetal cilt, kan damarları
    Tip IV: Bazal membran
  - ✓ Kollajen sınıflaması bu kadar basit olmayıp, **Harper'a** göre **tip XIX**'a kadar sınıflanır. Ayrıca kollajenleri fibril yapıda ve ağ yapıda olmak üzere de sınıflamak mümkündür. Buna göre;
  - ✓ **Fibril yapı**da olan kollajenler; **Tip I, II, III, V ve XI**
  - ✓ **Ağ şeklinde** yapılanmış kollajenler; **Tip IV, VIII ve X**

Not: Fizyoloji textbooklarında sadece Tip IV kollajenin ağ yapısında olduğu belirtilmektedir.

- ✓ **Kollajen** molekülü **sentezlenirken** prolin ve lizin kalıntılarının **hidroksillenmesi** gerekir. Bu tepkimeyi **prolil hidroksilaz** ve **lizil hidroksilaz** enzimleri yürütür.
- ✓ Normalde prolil hidroksilaz enziminin çalışması için, yapısındaki **demir** molekülünün indirgenmiş durumda **(ferro) olması** gerekir, bunu sağlayan ise **askorbik asit**tir.

KLİNİK KORELASYON !!!

KOLLAJEN İLE İLGİLİ HASTALIKLAR

Skorbüt:

- **Vitamin C eksikliği** nedeniyle prolil hidroksilaz enziminin demiri ferri formundadır.
- **Hidroksilasyon** işlemi **bozulur** ve **prokollajen sentezi** azalır.
- Sonuçta hidroksiprolinden fakir yetersiz bir kollajen sentezlenir.
- C vitamininin eksikliğinde, **çocuklarda anormal kemik gelişimi, kostakondral eklemlerde şişlik, yara iyileşmesinde gecikme** ve **deri kapillerindeki frajiliteye** bağlı olarak **kanamalar** görülür.

Ehlers-Danlos:

- **Kollajende kalıtsal bozukluk** sonucu ortaya çıkan heterojen jeneralize bir bağ dokusu hastalığıdır.
- **[illegible] ve yara iyileşmesinde gecikme** bulunmaktadır.
- Bu hastalarda göz rüptürü ve kifoskolyoz olabilir.

Osteogenezis imperfekta:

- **Kemik kitlesinde jeneralize azalma** (osteopeni) ile karakterize bir hastalıktır.
- Çoğu hastada **tip I prokollajeni** kodlayan 2 genden birinde hata vardır.
- Tek bir glisinin mutasyon ile sisteine dönüşmesiyle oluşur.
- En sık görülen mutasyonlar, glisinin (Glisin – X – Y) hacimli yan zincirlere sahip amino asitlerle değiştirilmesine neden olur. Ortaya çıkan yapısal olarak anormal alfa zincirleri gerekli üçlü sarmal konformasyonun oluşumunu engeller.
- Hastalarda, **aşırı kırılgan kemikler,** diş anormallikleri, **yara iyileşmesinde gecikme,** sırtta kamburlaşma, **mavi sklera** ve **işitme kaybı** izlenir.

Temel Bilimler 39. soru
Biyokimya Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 129

İLGİLİ NOTLAR

Bu hastada prokollajen tip 1'i kodlayan gen bozuk olduğu için, Prokollajen 1 karboksiterminal ekstansiyon peptid (P1CP) düzeyinin düşük olması gerekir. Bu çıkarım referansımız ile kolaylıkla yapılabilir.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 40

40. Beyin omurilik sıvısı (BOS) analizi ile ilgili aşağıdaki ifadelerden hangisi yanlıştır?

A) Normal BOS, renksiz ve şeffaf olup bunun dışındaki tüm görünümler anormal kabul edilmelidir.
B) Ksantokromik BOS, eritrosit lizisi ve hemoglobin yıkımına bağlı olabilir.
C) BOS protein düzeyi bakteriyel menenjitlerde artabilir.
D) BOS'ta adenozin deaminaz (ADA) aktivitesinde azalma tüberküloz menenjit lehinedir.
E) BOS glukoz düzeyi mutlaka serum glukoz düzeyi ile eş zamanlı ölçülmelidir.

Doğru Cevap: D

KAMP NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

Temel Bilimler 40. soru
Dahiliye Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 263

☑ **Ayırıcı tanıda yardımcı diğer asit bulguları:**

- **Nötrofil hakimiyeti:** Bakteriyel enfeksiyonu gösterir.
- **Lenfosit hakimiyeti:** Tüberküloz lehinedir.
- **Adenozin deaminaz artışı:** Tüberküloz ve maligniteleri düşündürür.
- **Eritrosit hakimiyeti:** Hepatoma (HCC), tüberküloz lehinedir. Travmatik parasentezde de görülebilir.
- **Amilaz artışı:** Pankreatik asit lehinedir.
- **Trigliserid artışı:** Şilöz asiti gösterir.

☑ **Tedavi:** Aşağıda belirtilen tedaviler **sırayla** uygulanır:

- **Genel önlemler:** İlk basamak **tuz kısıtlamasıdır** (< 2 g/gün), **su kısıtlaması** ise serum sodyum **130 mEq/L altında** ise yapılır.
- **Spironolakton:** Diüretik tedavide **ilk** olarak spironolakton tercih edilir. Sekonder hiperaldosteronizmi engellemek için verilir. 100-200 mg/gün ile başlanır.
- **Furosemid:** Özellikle periferik ödem varlığında spironolakton ile kombine verilir. 40-80 mg/gün ile başlanır.
- **Terapötik parasentez:**
  - ✓ **Refrakter asit** (Tuz kısıtlaması + 160 mg furosemid + 400 mg spironolakton kullanımına rağmen devam eden asit) varlığında yapılır. Genellikle albümin gibi bir volüm genişletici ile birlikte yapılır.
- **İnvazif tedavi:** Peritonovenöz şant ve TIPS dirençli vakalarda diğer alternatiflerdir. Sirozlu hastalar nakil için değerlendirilmelidir.
- **Asitli hastalarda diüretikler şu durumlarda kontrendikedir:**
  - ✓ Hepatik ensefalopati
  - ✓ Derin hiponatremi
  - ✓ Böbrek fonksiyon bozukluğu

Spontan Bakteriyel Peritonit (SBP)

☑ **Tanım ve Patogenez:** Enfeksiyona yol açacak herhangi bir girişim veya intraabdominal bir kaynak olmaksızın asit sıvısında gelişen enfeksiyon **primer peritonit** veya **spontan bakteriyel peritonit (SBP)** olarak tanımlanır.

- Bağırsak bakterileri ödemli bağırsak duvarından translokasyon ile peritona geçerler.
- Asit sıvısının protein içeriğinin düşük olması SBP riskini belirgin artırır. Bu nedenle SBP, **siroza bağlı asitte** daha sık görülür.
- İleri KC yetmezliği ve varis kanaması, SBP riskini artıran en önemli durumlardır.

☑ **Etiyoloji:** **Erişkinlerde en sık** etken **E. coli**'dir.

☑ **Klinik:** **Asitli** bir hastada **ateş, karın ağrısı ve/veya genel durum bozukluğu** olursa ilk akla gelen **spontan bakteriyel peritonit** olmalıdır.

☑ **Tanı:**

- Tanıda asit sıvısında **en az 250/mm^3 nötrofil (PMNL)** olması gereklidir.
- Asit sıvısında etken izolasyonu amacıyla **kültür** istenmelidir.

☑ **Tedavi:**

- SBP düşünülen hastalarda **derhal** (kültür sonucu beklenmeden) ampirik antibiyotik tedavisi başlanmalıdır.
- Genellikle 3. kuşak sefalosporinler (özellikle **sefotaksim**) öncelikli tercihtir, kinolonlar ve diğer geniş spektrumlu antibiyotikler alternatiftir.
- Tedavi süresi 7-10 gündür. İyileşen vakalarda %70 bir yıl içinde tekrar bir SBP atağı görülebilir.

☑ **Profilaksi:**

- SBP geçirenlerde yeni peritonit atağını önlemek için **ömür boyu veya transplantasyon yapılıncaya** kadar uzun süreli antibiyotik profilaksisi yapılır.
- Profilakside **norfloksasin** tercih edilir. Trimethoprim-sulfometoksazol alternatifdir.

Hepatorenal Sendrom (HRS)

☑ **Tanım ve Patogenez:** İleri evre karaciğer yetmezliğine bağlı gelişen **fonksiyonel renal yetmezliktir.**

- Böbrekler anatomik ve **histopatolojik olarak normaldir.**
- Sıklıkla **dilüsyonel hiponatremi** ve **refrakter asit** ile birliktedir.

İLGİLİ NOTLAR

İster BOS, ister plevra, ister peritoneal sıvı olsun; tüberkülozda ADA düzeyi artar.

LUMBAL PONKSİYON (LP)

İki amaçla yapılır:

1. Analiz için BOS örneği alınması
2. BOS drenaj ve basınç azaltılması

☑ Erişkinlerde en sık **L3-L4** aralığından alınır. Bu seviye **iliak çıkıntı** hizasındadır.

☑ İkinci en sık L4-L5 aralığından yapılır.

☑ Medulla spinalis L1'de bittiği için L2/L3'ten L5/S1'e kadar tüm aralıklar daha güvenlidir.

☑ Deri - yağ dokusu -supraspinöz ligament - interspinöz ligament - epidural boşluk -dura mater - araknoid meter - subaraknoid boşluğa ulaşılır.

Endikasyonları

✓ BOS basıncı ölçülmesi

✓ Hücre, kimyasal ve bakteriyolojik incelemeler (subaraknoid kanamalar, menenjit, ensefalit)

✓ Miyelografi, sisternografi için radyoopak madde verilmesi

✓ **Tedavi amacıyla:** Kemoterapi (örneğin; sitozin arabinozid enjeksiyonu)

Kontrendikasyonları

✓ İntrakraniyal kitle şüphesi ****TUS****

✓ LP yerinde lokal enfeksiyon (işlem mutlaka steril yapılmalıdır)

✓ Trombositopeni ve PT-PTT uzaması

✓ Kafa içi basınç artışı şüphesi

İntrakraniyal hipertansiyon olup LP'nin kontrendike olmadığı hastalıklar:

➢ **Menenjit**

➢ **Subaraknoid kanama**

➢ **Benign intrakraniyal hipertansiyon**

Birçok durumda BT ile yer kaplayan lezyon ekarte edildikten sonra LP yapılmalıdır.

Komplikasyonları

✓ **En sık** komplikasyonu baş ağrısı **(%~33)**

Temel Bilimler 40. soru
Küçük Stajlar Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 037

LP Sonuçları: Basınç: 180 - 200 mm H O (Subaraknoid aralıkta), görünüm: berrak, hücre: Yok (5 mononükleer lenfosit/mL, 0 eritrosit/mL), protein: 15 - 40 mg/dl, glukoz: Değerlendirirken eş zamanlı olarak kan şekeri alınmalıdır. Kan değerinin 2/3'ünden daha azsa patolojiktir.

MSS İnfeksiyonlarında görülen klinik tablolar

1- **Menenjit:** Menenkslerin iltihabıdır. Ense sertliği, ateş görülür. **Kontrastlı BT'de meningeal kalınlaşma ve kontrastlanma olur**.

2- **Ensefalit:** Beyin parenkiminin iltihabıdır. Nöbet, bilinç değişiklikleri, ateş görülür. **BT erken dönemde normaldir. **TUS****

3- **Apse:** Beyin parenkiminin çevresi sınırlandırılmış iltihabıdır.

Temel Bilimler 40. soru
Küçük Stajlar Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 037

4- **Vaskülit:** Vasküler yapıların iltihabıdır.

	Artan Hücre	Protein	Glukoz
Bakteriyel	Nötrofil	Artar	Azalır
TBC	Lenfosit	Artar	Azalır
Viral	Lenfosit	Çok Hafif Artar veya Normal Menenjit BOS bulguları	Normal

referansımız yanlış seçenekleri ekarte ettiriyor.
size doğru yanıtı işaretlemek kalıyor

referansımız yanlış seçenekleri ekarte ettiriyor.
size doğru yanıtı işaretlemek kalıyor

Temel Bilimler 40. soru
Küçük Stajlar Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 038

Ksantokromik BOS

BOS'un sarı renkli olmasıdır.

1. **Subaraknoid kanama:** 4-5 saat önce geçirilmiş subaraknoid kanama
2. **Medulla spinalis basısı:** BOS proteinini çok yükseltir
3. **Tüberküloz menenjit**

KAFA İÇİ BASINÇ DEĞİŞİKLİKLERİ

BOS+BEYİN+KAN=SABİT

KİBAS (Kafa içi basınç artışı sendromu)

- **Baş ağrısı** KİBAS'ta en sık görülen belirtidir. KİBAS'a bağlı baş ağrısı sabah kalktığında olan yatmakla artan ağrıdır.
- Kusma, papilödem, bilinç bozukluğu görülür.
- KİBAS düşünülen bir hastada öncelikli olarak kraniyal MRG yapılmalı, kitle veya menengeal tutulum ayırt edilmelidir.
- KİBAS'ta tedavi semptomatolojiye yönelik, etiyolojiye yönelik ve destek tedavisi şeklindedir.

İntrakraniyal hipotansiyon

- En sık nedeni lomber ponksiyon uygulamasıdır.
- En yaygın bulgu ayaktayken ortaya çıkan yatınca geçen baş ağrısıdır.
- MR'da dural kontrast tutulumu ve ventriküllerin küçük olması ile tanı koyulur.

HORNER SENDROMU

- ☑ Sempatik liflerin kesiye uğraması sonucu oluşur.
- ☑ Horner sendromu
  - **Santral → hipotalamus-C8- T2 arası**
  - **Periferik sempatik sinir sistemi (servikal sempatik zincir, sup. servikal gangliyon, karotid arter boyunca)**. **TUS**
- ☑ **Miyozis, pitozis, anhidrozis, enoftalmi** ile karakterizedir.
- ☑ Horner sendromu hastaların % 63'ünde **santral** (birinci nöron) **kaynaklı lezyona** bağlı görülür.
- ☑ **En sık santral patoloji, beyin sapı enfarktı gelişmesidir**.
- ☑ İkinci sırada serebral hemoraji ve enfarkt gelişmesi yer alır.
- ☑ Superior servikal gangliyon hasarında (pankoast tümörü, travma, boyun diseksiyonu vb.) yüze giden sempatik lifler etkileneceğinden Horner sendromu görülebilir.
- ☑ Akciğer **pankoast tümörü** düşünüldüğünde ilk istenmesi gereken **PA akciğer** grafidir. **TUS**
- ☑ Terleme kaybı **(anhidrozis)** olur.
  - Santralse tüm vücut yarımında,
  - Medulla spinalisle superior servikal gangliyon arasındaysa o tarafta yüz ve boyunda,
  - Superior servikal gangliyonu üstündeyse sadece alında
- ☑ Horner sendromu eğer cluster (küme) baş ağrılarıyla beraber görülüyorsa bu duruma **paratrigeminal sendrom** denir.

PERİNAUD SENDROMU

- ☑ Yukarı bakış paralizisi, göz kapağında retraksiyon, anizokori, yukarı bakışta nistagmus vardır.
- ☑ **Pineal bez tümörlerinde** görülür

FOSTER-KENNEDY SENDROMU **TUS**

- ☑ Olfaktor oluk menengiomları **olfaktor bulbus** ve **trakta** etki edebilir ve posteriora doğru gidip optik siniri içine alıp optik **atrofiye** yol açabilir.
- ☑ Bu duruma eğer **karşı gözde papil** ödem eşlik ederse Foster-Kennedy sendromu denir.
- ☑ **Optik atrofi + karşı taraf papil ödemi** **TUS**

- ☑ **Yalancı PPD pozitifliği:** Tekrarlayan PPD'lerden sonra, BCG aşılanmasından sonra, non-tüberküloz mikobakteriyel enfeksiyonlar, PPD'ye veya koruyucu maddeye (Tween 80) karşı gelişen sensitivite

➢ **İnterferon-gamma ölçümü (interferon-gamma release assay, IGRA):**

- ☑ PPD ile yapılagelen tüberkülin cilt testine bir alternatif olarak kullanıma sokulmuştur. **Latent tbc enfeksiyonunun tanısında** çok değerlidir.
- ☑ *Mycobacterium tuberculosis* antijenleri ile uyarılan **duyarlı T lenfositlerinin** IFN-γ sentezleme yetenekleri ölçülür. Bireyin kanındaki lenfositler önceleri PPD ile uyarılırken, son zamanlarda bu amaçla bakteriye ait çok daha spesifik antijenler, örneğin **erken salınan antijenik hedef-6 (ESAT-6), kültür filtrat protein-10 (CFP-10)** veya **TB7.7** antijenleri kullanılmaya başlanmıştır.
- ☑ Bu uyarımlardan sonra bireyin lenfositleri daha önce bu bakteri ile karşılaşmış, uyarılmış ve bu bakteri ile halen uğrasıyorsa (LTF ise), lenfositlerde IFN-γ üretimi gerçekleştiği görülür.

Temel Bilimler 40. soru
Mikrobiyoloji Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 248

➢ **Adenozin deaminaz (ADA) testi:** Tüberküloz olgularına spesifik olmamakla birlikte tanıda, mononükleer lökosit uyarımını gösteren; adenozini inozine çeviren ADA enzimi de kullanılabilir.

Nükleik Asit Bazlı Testler:

➢ Nükleik asit hibridizasyon probları ve line probe ölçümü gibi nükleik asit testleri kullanılarak **kültürde üremiş olan** mikobakterilerin tür düzeyinde tanısı koyulabilmektedir. **Hasta örneklerinde** de gerçek zamanlı (real-time) PCR gibi nükleik asit amplifikasyon testleri ile iki saat gibi çok kısa bir süre içerisinde tbc tanısı koyulabilmektedir.

p-Nitrobenzoik Asit (PNB) ve p-Nitro-alfa-asetilamino-beta-hidroksipropiyofenon (NAP) Duyarlılığı:

➢ *Mycobacterium tuberculosis* kompleksi içerisinde yer alan bakterilerin, üremelerini selektif olarak inhibe eden PNB ve kloramfenikol sentezindeki bir ara madde olan NAP, besiyerlerine eklenerek kısa sürede diğer mikobakteri türlerinden ayırt edilmeleri sağlanabilmiştir.

Antijen Arama:

➢ İdrarda **lipoarabinomannan** antijen aranması, özellikle tüberküloz yönünden araştırılan AIDS olgularında hızlı tarama testi olarak kullanılmaktadır.

➢ Kültürde üremiş olan mikobakterilerin Mycobacterium tuberculosis kompleksi bakteriler olup olmadığını belirlemek, tedavinin planlanması açısından hayati öneme sahiptir. Bu amaçla, immünokromatografik yöntemle kültür materyalinde *Mycobacterium tuberculosis* kompleksi bakterilere özgü protein fraksiyonu testi **(MPT-64)** yapılabilmektedir. Pozitif sonuç, 10 dakika gibi kısa bir sürede **tüberküloz dışı mikobakterilerin ekarte edilmesini** sağlar.

TÜBERKÜLOZ TEDAVİSİ:

Tedaviye dörtlü kombinasyon ile başlanır, ikili kombinasyon ile sürdürülür. Anti-tüberküloz tedavi sadece metabolik olarak **aktif basiller üzerine etkili olduğundan, küratif bir tedaviden söz edilemez**.

Birinci adım anti-tüberküloz ilaçlar ve yan etkileri

Anti-tbc	Etki mekanizması	Yan etkileri
INH	Mikolik asit ve nükleik asit sentez inhibisyonu yapar.	Döküntü, hepatotoksisite, periferal nöropati, psikoz, epilepsi (nöropati ve MSS patolojileri piridoksinle önlenir)
Rifampin	Kazeuma en etkilidir. DNAbRNAp inhibisyonu	Sekresyonlarında portakal rengi, gastrointestinal rahatsızlık, hepatotoksisite, kolestaz, enzim indüksiyonu
Pirazinamid	Makrofaj içine en etkilidir. Yağ asit sentaz I enzimi inhibisyonu, membran transportunun bozulması	Hepatotoksisite, hiperürisemi
Etambutol	Arabinozil transferaz III inhibisyonu, mikolik asit ile arabinogalaktan birleşmesinin önlenmesi	Optik nörit, diskromatopsi, hiperürisemi

Orijinal Soru: Temel Bilimler 41

41. Altmış beş yaşındaki obez erkek hasta karın ağrısı ve yemekten 3 saat sonra başlayan kusma şikâyetleriyle acil servise başvuruyor. Hastanın rutin testlerinde, ALT, AST, ALP değerleri normal ve trigliserid 626 mg/dL saptanıyor.
Bu hastanın <u>kesin</u> tanısı için bir sonraki aşamada aşağıdakilerden hangisinin ölçülmesi <u>en uygundur</u>?

A) Laktat dehidrogenaz
B) Lipaz
C) 5'-nükleotidaz
D) Gama-glutamil transferaz
E) Kimotripsin

Doğru Cevap:B

KAMP NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

Tablo 3-8. Lipaz enzimleri ve özellikleri

Enzim	Kaynak	Etki bölgesi	İşlev	Özgün özellikleri
Lingual lipaz	Dilin arka kısmı	Mide	Kısa zincirli yağ asitlerini içeren besinsel trigliserit yıkımı	Aside dayanıklı
Gastrik lipaz	Mide	Mide	Kısa-orta zincirli yağ asitlerini içeren diyetsel trigliserit yıkımı	pH 4-6'da etkili
Pankreatik lipaz	Pankreas	İnce bağırsak lümeni	Diyetsel trigliserit yıkımı	Dayanıklılığı için pankreatik kolipaza ihtiyaç duyar
Lipoprotein lipaz	Ekstrahepatik dokular	Kapiller endotel hücre yüzeyi	Dolaşımdaki şilomikron ve VLDL'nin yapısındaki triaçilgliserolleri yıkar. VLDL'yi IDL'ye çevirir.	**Heparin** etkisi ile plazmaya salınır ve **Apo C-2** tarafından aktifleştirilir.
Hormona duyarlı lipaz	Yağ hücreleri	Yağ hücresi sitozol	Depolanmış trigliseritlerin yıkımı	cAMP bağımlı protein kinaz tarafından aktifleştirilir.
Asit lipaz	Çoğu dokular	Lizozomlar	Fagositoz ile alınan lipitlerin yağ asitlerini ayırır.	Asit pH'da optimum etki
Hepatik lipaz	Karaciğer	Karaciğer	HDL bünyesinde karaciğere gelen trigliseritleri ve kolesterol esterlerini ayıklar. **HDL-2yi HDL-3e çevirir. IDL'yi LDL'ye çevirir.**	Heparinle salınımı artar.

KLİNİK KORELASYON !!!

HİPERLİPİDEMİLER

- Lipit metabolizmasında direkt bir sorun nedeni ile hiperlipidemi gelişebilir. Bu durum **primer hiperlipidemi** olarak adlandırılır.
- Bazen de altta yatan başka bir hastalık veya ilaç kullanımı lipit profilini bozabilir. Bu duruma **sekonder**

Temel Bilimler 41. soru
Biyokimya Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 104

PRİMER HİPERLİPİDEMİLER

Tip-1 Hiperlipoproteinemi (Ekzojen Hipertrigliseridemi):

- **Lipoprotein lipaz** veya onu aktive eden **apo C-2'nin eksikliğinde** görülür.
- **Trigliseritler** belirgin **artmış**, total kolesterol normal veya orta derecede artmış, LDL normal, HDL normal veya hafif azalmıştır.
- Plazmanın **üst** kısımda **krema** tabakası şeklinde, **altta** ise **berrak** bir görünüm mevcuttur.
- Elektroforezde **yoğun** bir **şilomikron bantı** görünür.
- Çocuk ve erişkinde **rekürren karın ağrısı, ciltte ksantomlar, lipemia retinalis** görülebilir.
- Ateroskleroz riskini arttırmıyorken, **pankreatit** riski mevcuttur.
- En önemli ölüm nedeni **akut pankreatittir.**

İLGİLİ NOTLAR

Hipertrigliseridemi, akut pankreatit riskini arttırıyor. Buradan bu bilgiyi alıp, bir sonraki referansımız ile birleştirelim

KLİNİK ENZİMOLOJİ

İzoenzim

- ✓ **Aynı reaksiyonu** katalizleyen fakat amino asit dizelerindeki genetik farklılık nedeni ile **fiziksel özellikleri ayrı** olan enzimlere izoenzim denir.
- ✓ İzoenzimlerin en önemli örneklerinden bir tanesi LDH ailesidir (Tablo 4-8).

Tablo 4-8. 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	±	++++	+	++++	±	++	±

Tablo 4-9. Enzimlerin kaynaklandığı dokular ve başlıca klinik uygulamaları

Enzim	Kandaki Enzimlerin Başlıca Kaynakları	Başlıca Klinik Uygulamalar
Alkalen fosfataz	plasenta, böbrek	
Amilaz	Tükrük bezleri, pankreas	Pankreatik hastalıklar
Aspartat aminotransferaz	Kalp, karaciğer, iskelet kası, eritrosit	Hepatik parankimal hastalıklar
Kreatin kinaz	İskelet kası, kalp	Kas hastalıkları, myokard infaktüsü
γ-Glutamiltransferaz	Karaciğer, pankreas, böbrek	Hepatobilier hastalıklar
Lakat dehidrojenaz	Kalp, eritrosit, iskelet kası, lenf nodları, karaciğer	Hemolitik ve megaloblastik anemiler, lösemi ve lenfomalar, çeşitli kanserler
Lipaz	Pankreas	Pankreatik hastalıklar
5'-Nükleotidaz	Karaciğer	Hepatobilier hastalıklar

Not: Beyinde LDH izoenzimlerinin tamamı bulunmasına rağmen, **beyin hastalıklarında kanda LDH değişmez** (Tablo 4-10)**. Megaloblastik anemi total LDH'ın en çok arttığı** durumdur (Tablo 4-10).

Temel Bilimler 41. soru
Biyokimya Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 180

Hipertrigliseridemi öyküsü ve tipik klinik tablo dolayısı ile hastada akut pankreatit düşünmeliyiz
Gerisi kolay, ne isteriz?

PANKREASIN KONJENİTAL ANOMALİLERİ

PANKREAS DİVİSUM

- Normal popülasyonun yaklaşık %10'unda rastlanır. En sık görülen konjenital pankreas malformasyonudur. Embriyolojik dorsal ve ventral pankreas kanallarının birleşememesi ile meydana gelir.

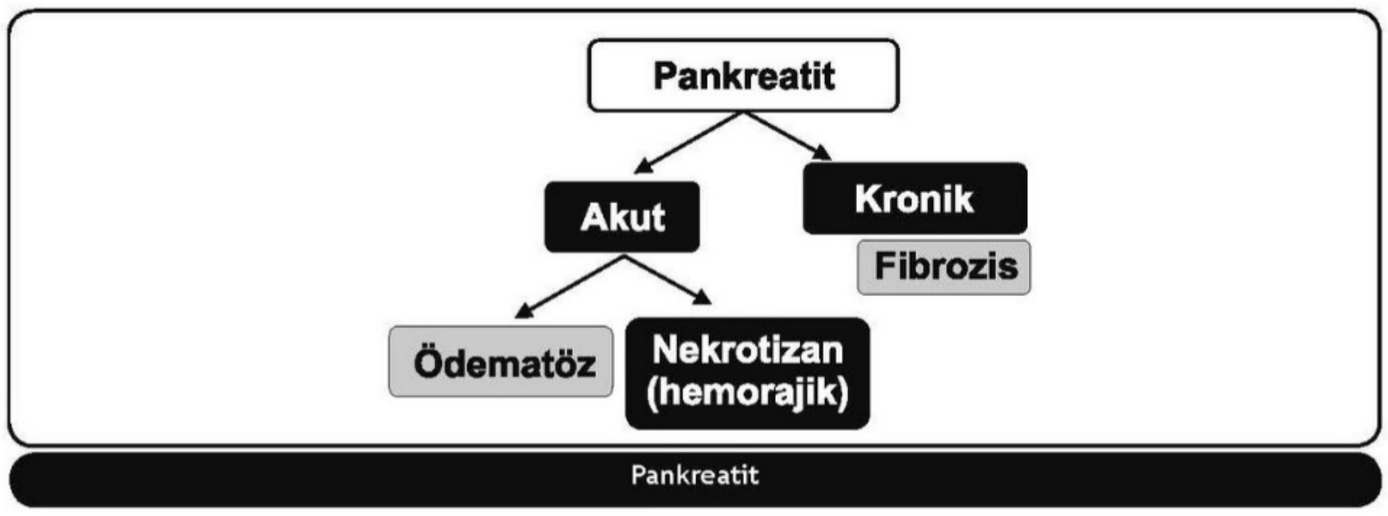
ANNÜLER PANKREAS

- Fetal gelişim sırasında pankreasın rotasyon ve füzyon bozukluğuna bağlı olarak ventral pankreas tomurcuğunun anormal göçünden kaynaklanan duodenumun 2. kısmının çepeçevre pankreas dokusu ile çevrili olmasıdır.

PANKREAS KİSTLERİ

- **En sık görülen kist psödokistlerdir.**

AKUT PANKREATİT



ETİYOLOJİ

Temel Bilimler 41. soru
Genel Cerrahi Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 190

TANI

- Akut pankreatit ile uyumlu karın ağrısı (ani başlayan, sırta vuran, şiddetli epigastrik ağrı) + amilaz/lipaz 3 kat yüksekliği (>300) ➔ **Akut pankreatit**
- Akut pankreatit tanısı için BT şart değildir. Yukardaki tanı kriterleri karşılanmıyorsa BT yapılır.
- **Ağrı ➔ En sık rastlanan bulgu epigastrik ağrıdır**. Ağrı şiddetli ve süreklidir, sıklıkla sırta vurur ve kuşak şeklinde olabilir.
- **Bilgisayarlı tomografi ➔** Akut pankreatit tanısını koyabilmek için en güvenilir ve öncelikli görüntüleme yöntemidir. BT'de pankreas normal, ödemli olabilir, flegmon, peripankreatik sıvı kolleksiyonu, nekroz, apse ve inflamasyonun yayılımı görüntülenebilir. **Nekroz varlığı şiddetli pankreatiti** gösterir. **Hava kabarcığı** görülmesi enfeksiyon varlığını destekler.
- **Ultrasonografi ➔ Biliyer pankreatit tanısı koymada yardımcıdır**. Safra taşlarını ve safra yollarında dilatasyonu gösterir.

Hipertrigliseridemi öyküsü ve tipik klinik tablo dolayısı ile hastada akut pankreatit düşünmeliyiz
Gerisi kolay, ne isteriz?

ODAK BELİRSİZ KANAMA

Genel bilgiler

- ✓ Endoskopi ve kolonoskopiye rağmen **kanama odağı bulunamayan** GİS kanamalarıdır.
- ✓ En sık nedeni **ince bağırsak kanamasıdır**. Bunun da en sık nedeni **anjiyodisplazidir**.

Tedavi / Yönetim

- ✓ Hastada hematokezya varsa **kolonoskopi**, melena varsa **push enteroskopi** (endoskopiden farklı olarak proksimal jejunuma kadar ilerler) yapılır
  - ➢ Çünkü bu hastalarda lezyon **ilk bakıda atlanmış** olabilir.
- ✓ Kolonoskopide lezyon bulunmadı ise push enteroskopi, push enteroskopide lezyon bulunmadı ise kolonoskopi denenir.
- ✓ Yine lezyon bulunamazsa **kapsül endoskopi** yapılır.
- ✓ Tüm araştırmalara rağmen odak tespit edilemeyen ve kanamanın devam ettiği hastalarda **intraoperatif endoskopi** uygulanır.

PANKREAS HASTALIKLARI

AKUT PANKREATİT

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 seyirde en önemli parametre **organ yetmezliği**dir. Organ yetmezliğinin sık nedenleri:

Temel Bilimler 41. soru
Dahiliye Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 300

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
  - ➢ **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	+

3 Temel Bilimler 41. soru
Dahiliye Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 302

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

- Tükrük bezi inflamasyonları
- GİS perforasyon, obstrüksiyon; Kolesistit
- Diyabetik ketoasidoz

Temel Bilimler 41. soru
Dahiliye Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 302

Lipaz

- Amilaza göre;
  - Özgüllüğü **daha yüksek**
  - Serumda **daha uzun süre yüksek** kalır (bu nedenle geç başvuruda daha yardımcıdır)
- Akut pankreatitin tanısında **amilaz ve lipaz kombine** edilir.

Serum amilaz ve lipaz yüksekliğinin, prognostik önemi yoktur.

Tanı

- ✓ Aşağıdakilerden **en az iki**si varsa tanı konulur
  - Tipik karın ağrısı
  - Amilaz / Lipazda > 3 kat artış
  - Görüntüleme bulguları (özellikle BT)
- ✓ Akut pankreatit tanısı için BT **şart değildir** (Diğer kriterlerin karşılanmadığı, şüpheli vakalarda istenir)
  - BT aynı zamanda **nekrozu** göstermek için kullanılır. (2-3 günde kliniği düzelmeyen hastalara → BT)
- ✓ **Safra taşı kökenli** pankreatit açısından **USG** yapılır.

Prognozun belirlenmesi

Ranson kriterleri

Başvuru sırasında (LEGAL)	48. saatte
• Lökositoz • Elderly (İleri yaş) • Glukoz artışı • AST artışı • LDH artışı	• Hematokritte azalma • Kalsiyumda azalma • pO_2'de azalma • BUN düzeyinin artması • Sıvı açığının fazla olması • Baz açığının fazla olması

BİSAP skoru

* (B) BUN artışı
* (I) Bozulmuş mental durum
* (S) SIRS bulguları
* (A) Yaş (ileri yaş)
* (P) Plevral efüzyon

Orijinal Soru: Temel Bilimler 43

43. I. Albümine bağlanarak taşınma
II. Glutatyon-S transferaz (ligandin) ile bağlanma
III. Biliverdin redüktaz ile indirgenme
IV. Hepatositlere alınma
V. UDP-glukuronil transferaz kataliziyle konjügasyon

Aşağıdakilerin hangisinde bilirübin sentez ve metabolizması ile ilgili verilen ifadeler doğru olarak sıralanmıştır?

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

Doğru Cevap:D

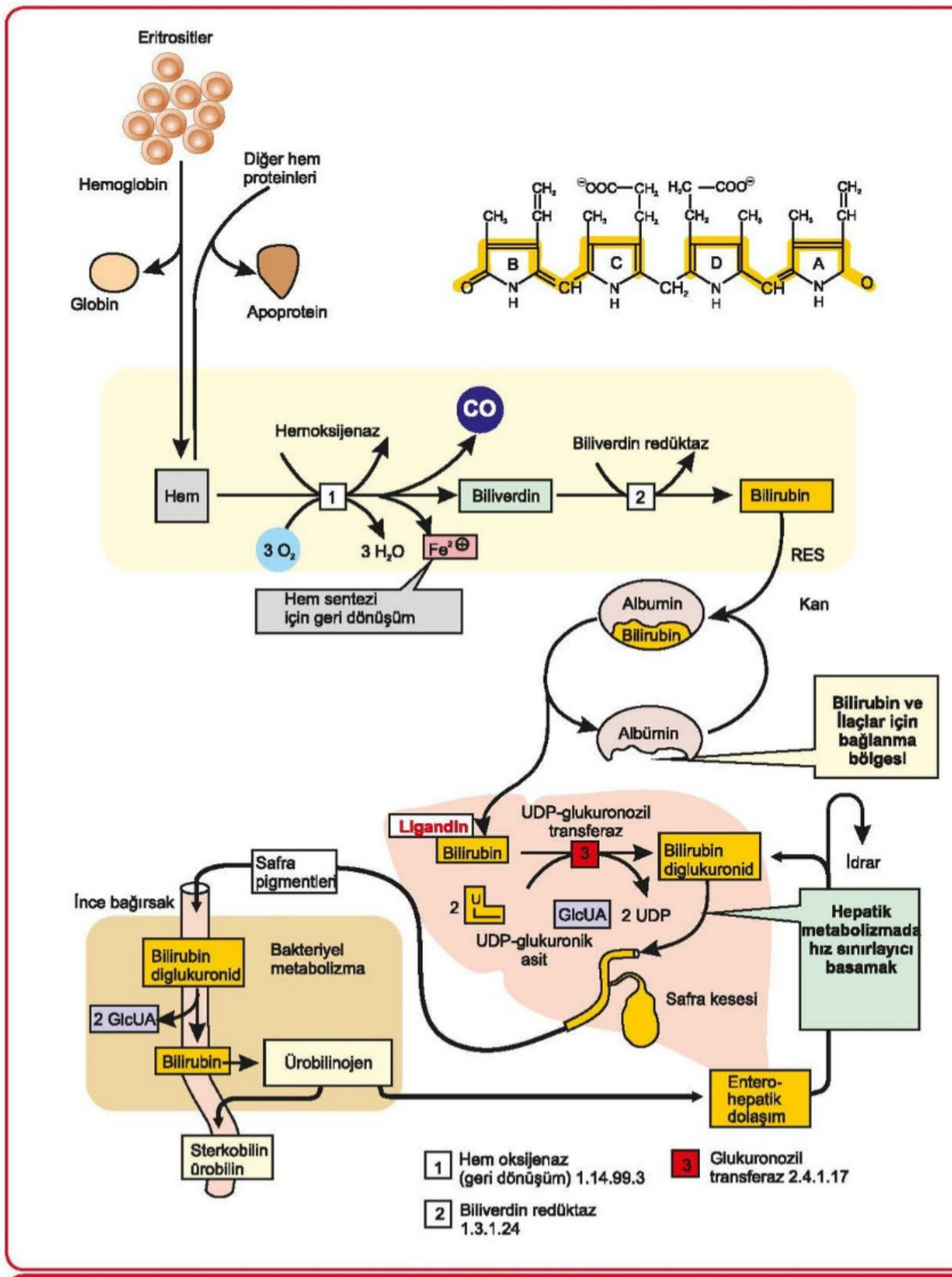
KAMP NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

5. Bağırsakta ürobilinlerin oluşumu:

- Bilirubin diglukuronit hidroliz olup **terminal ileum** ve **kalın bağırsakta** bakteriler tarafından indirgenerek **ürobilinojen** denilen renksiz bir bileşiğe döner (Şekil 4- 37).

Temel Bilimler 43. soru
Biyokimya Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 163

- Dışkıdaki ürobilinojenin çoğu bağırsak bakterileri tarafından okside olarak **sterkobiline** döner ve **dışkının** tipik **kahverengini** verir.



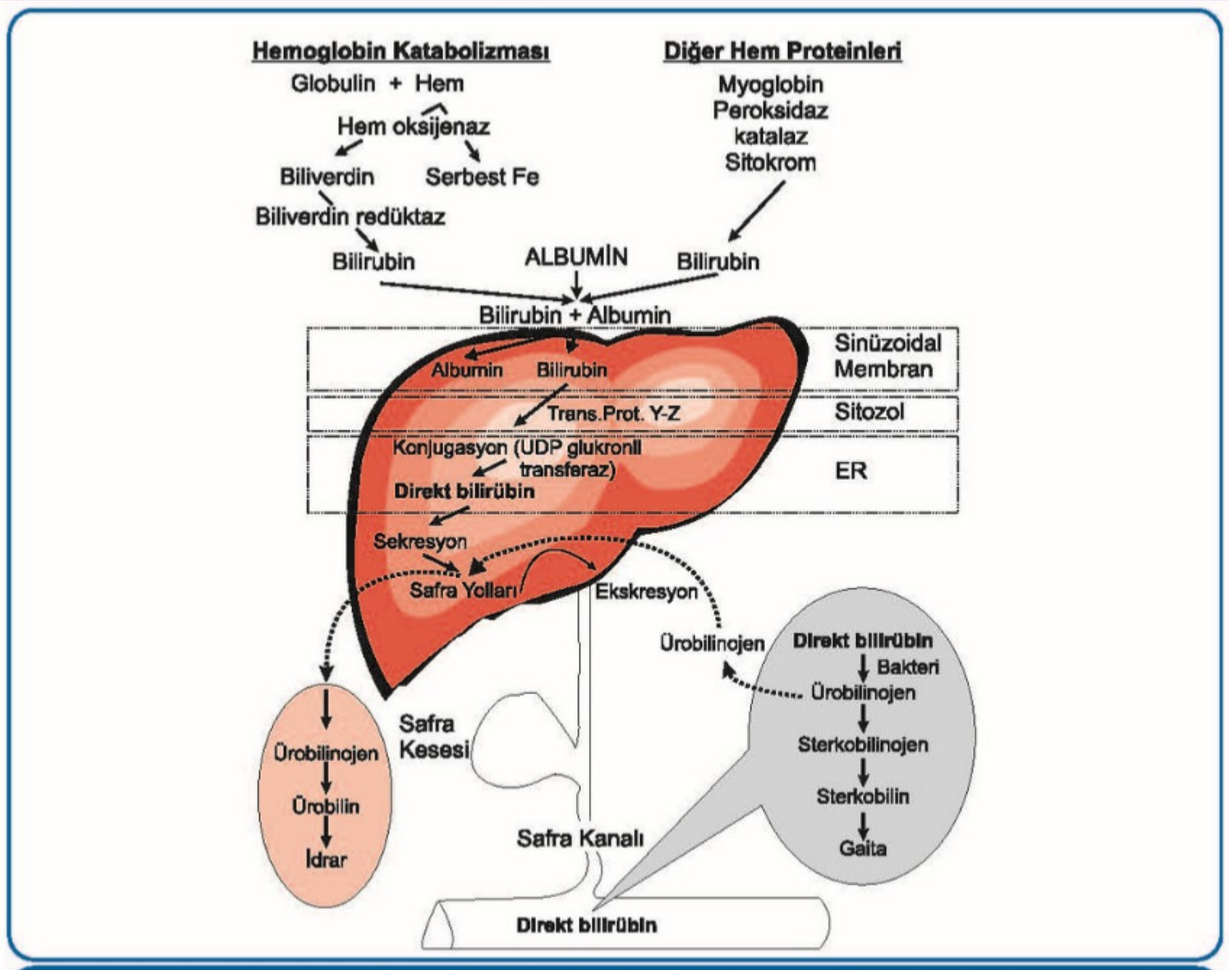
Şekil 4-36. Hem yıkımı-1

İLGİLİ NOTLAR

HİPERB

Biliru

Temel Bilimler 43. soru
Dahiliye Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 243



Bilirubin Metabolizması ve Ekskresyonu

☑ **İndirekt (unkonjuge) bilirubin:** Suda erimez ve idrarla atılamaz. Albümine bağlanarak karaciğere taşınır. Serum normal düzeyi **0.3-0.7 mg/dl** arasındadır.

- Albümin ile karaciğere gelen indirekt bilirubin karaciğerde direkt bilirubine dönüştürülür.
- Bu konjugasyonu **UDP-glukronil transferaz** enzimi yapar.

☑ **Direkt (konjuge) bilirubin:** Suda erir. Serum düzeyi **0.1-0.3 mg/dl'dir**.

- Karaciğerde oluşan konjuge bilirubin safra yollarına atılır ve bağırsaklara gelir.
- Direkt bilirubin bağırsaklarda önce **ürobilinojen** daha sonra **sterkobilinojene** dönüştürülür. Sterkobilinojen gaita ile atılır ve gaitaya rengini verir.
- Ürobilinojenin bir kısmı **enterohepatik sirkülasyon**la karaciğere gelir ve sistemik dolaşıma katılarak idrarla atılır. Az miktar direkt bilirübin de tekrar karaciğere dönerek seruma geçer.

☑ **Hiperbilirubinemi ayırıcı tanısı:**

1. **İndirekt/unkonjuge bilirübin hakimiyeti (İDB > DB)**
   - ✓ Aşırı bilirubin oluşması: **Hemolitik anemiler**
   - ✓ Karaciğerde bilirübin uptake / konjugasyonun bozulması: **Gilbert ve Crigler-Najjar sendromları**

   İndirekt bilirubin hakimiyetinde öncelikle **tam kan sayımı** ve **retikülosit düzeyi** bakılmalıdır.

2. **DiRekt/konjuge bilirübin hakimiyeti (DB > İDB)**
   - ✓ **Kolestaz** (taş, tümör, bası vb.)
   - ✓ Karaciğerde bilirubin sekresyonunun bozulması: **Dubin-Johnson ve Rotor sendromları**

   Direkt bilirubin hakimiyetinde öncelikle **kolestaz** enzimleri bakılmalıdır.

Pavilizumab (anti-RSV) endikasyonları;

1. <29 hafta veya <1000 gr doğan bebekler ilk 1 yıl
2. 29-32 hafta doğan bebekler RSV sezonunda <3 ay ise (TND önerisidir Nelson'da yok)
3. 29-32 hafta doğan ve BPD'si olan bebekler ilk 1 yıl, eğer halen solunum desteği ihtiyaçları devam ediyorsa ilk 2 yıl
4. Hemodinamik anlamlı kalp hastalığı olan bebeklerde ilk 1 yıl (AAP), ilk 2 yıl (TND)
   - Siyanotik kalp hastalıkları
   - Asiyanotik ve kalp yetmezliği tedavisi alanlar
   - Pulmoner HT, Kardiyomiyopati, Kalp nakli bekleyenler
   - Operasyona rağmen rezidüel hastalığı kalanlar

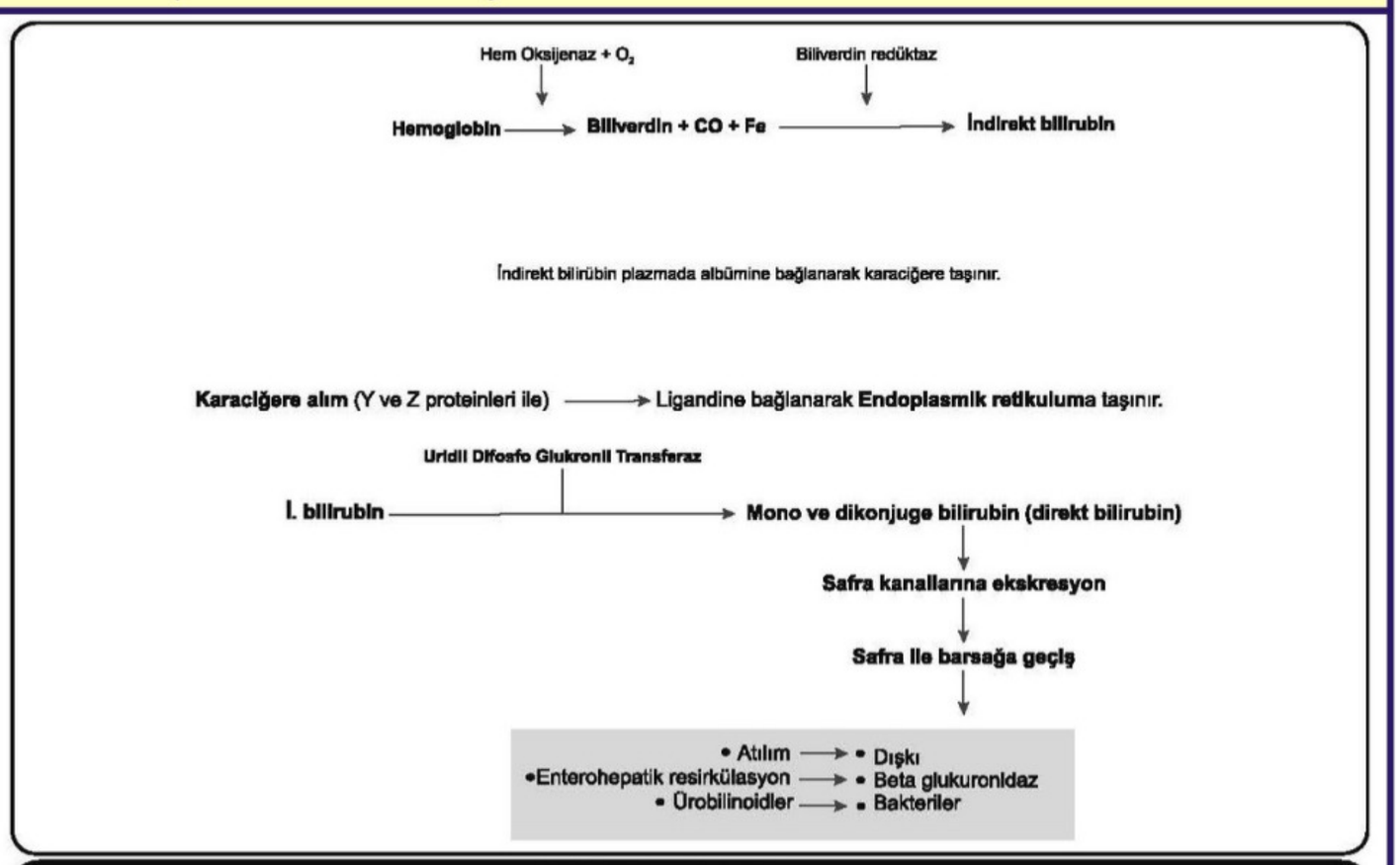
Palivizumab endikasyonları (Ülkemizde)

	RSV sezonundaki takvim yaşı		
Durum	≤3 ay	<12 ay	12-24 ay
<29 hafta		Aşı yap	Hayır
<1000 gr		Aşı yap	Hayır
<32 hafta+BPD		Aşı yap	Hayır
Son 6 ayda tedavi almış BPD		Aşı yap	Aşı yap
29-32 hafta BPD'siz	Aşı yap	Hayır	Hayır
Hemodinamik anlamlı konjenital kalp		Aşı yap	Aşı yap

5. İmmün yetmezliği olan bebeklerde ilk 2 yıl
6. Solunum yolunda sekresyona neden olan solunum yolunun konjenital anomalisi veya nöromuskuler hastalığı olan bebeklerde ilk 1 yıl
   - **Uzun süreli oksijen tedavisi gerekebilir.**
   - Antenatal steroid tedavisi ve postnatal sürfaktan tedavisi BPD (Bronkopulmoner displazi) gelişim riskini azaltmaz.

YENİDOĞANDA BİLİRUBİN METABOLİZMASI VE

Temel Bilimler 43. soru
Pediatri Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 025



Bilirubin metabolizması

TUS neye önem verip soruyorsa, gördüğünüz gibi **biz bir adım öndeyiz**. Sizi işte **tam da böyle hazırlıyoruz.**

Orijinal Soru: Temel Bilimler 44

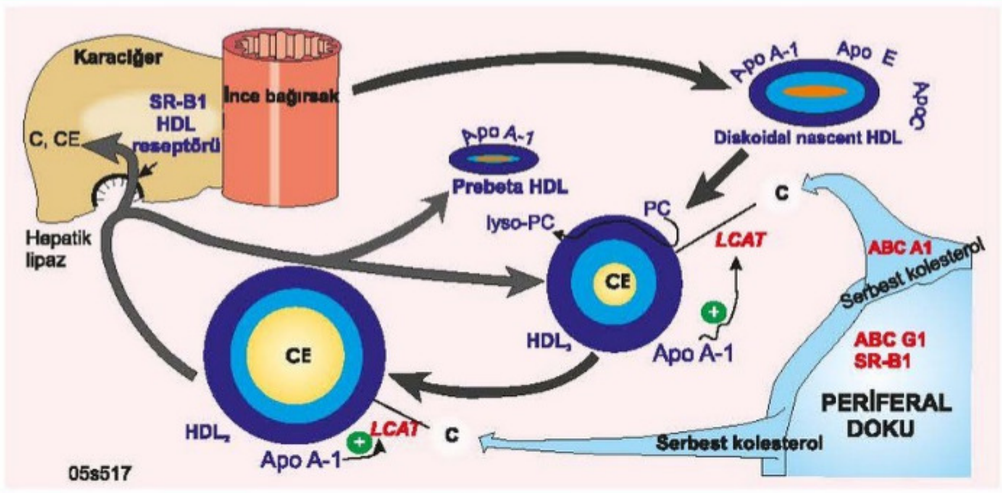
44. Ters kolesterol taşınım süreci ile ilgili aşağıdaki ifadelerden hangisi doğrudur?

A) Periferik dokulardan preβ-HDL'ye kolesterol alımına SR-B1 ve ABCG1 aracılık eder.
B) Lesitin kolesterol açil transferaz (LCAT) aktivitesi Apo A-II ile ilişkilidir.
C) Kolesterolün karaciğere iletimi triaçilgliserolden zengin HDL3 ile olur.
D) HDL3'e kolesterol alımına ABCA1 aracılık eder.
E)
Kolesterol ester transfer proteini (CETP) eksikliğinde kolesterol esterleri karaciğere SR-B1 aracılığıyla direkt transfer edilebilir.

Doğru Cevap:E

KAMP NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

- Disk şeklinde olan HDL'ler periferik dokularda plazma membranında bulunan serbest kolesterolü toplayarak hızla küre şekline dönerler.



Şekil 3-34. HDL metabolizması

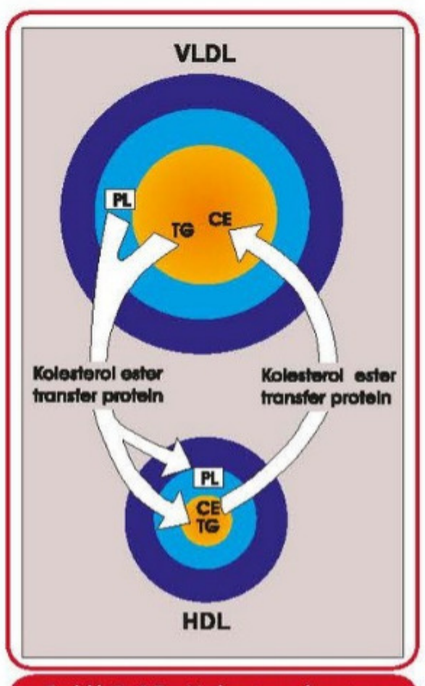
- Ekstrahepatik dokuların membranında bulunan serbest kolesterol, **ABC A1** (ATP-binding casette transporter A1) **ATP-bağlayıcı kaset taşıyıcı A1** adı verilen ve ATP varlığında çalışan bir taşıyıcı protein aracılığı HDL içerisine alınır.
  - ✓ **ABC A1** proteininde **mutasyo**n olursa **Tangier hastalığı** görülür.

- **ABC A1; Diskoidal HDL ve pre-beta HDL'nin dokulardan kolesterol toplamasına,**
- **ABC G1; HDL-3'ün dokulardan kolesterol toplamasına,**
- **SR-B1; HDL-3'ün dokulardan kolesterol toplamasına ve HDL-2'nin karaciğere kolesterol aktarmasına aracılık eder.**

- HDL içerisine alınan serbest kolesterol hemen **lesitin kolesterol açil transferaz (LCAT,** diğer adı ile fosfatidilkolin: kolesterol açil transferaz = PCAT) tarafından esterleştirilir.
- LCAT **karaciğerde** sentezlenen bir **plazma** enzimidir.
- LCAT HDL yapısında yer alan **Apo A-1** tarafından aktifleştirilir.
- Oluşan kolesterol esteri öyle hidrofobiktir ki, HDL içinde etkili bir şekilde tutulur ve artık membrana transfer edilemez. Bu oluşan HDL'ye **HDL-2** denir.
- **HDL-2, karaciğer** tarafından Apo A-1'i tanıyan **scavenger reseptör B-1 (SR-B1)** adı verilen bir reseptör sayesinde **endositoz yolu** ile alınır.
- Karaciğerde bulunan **hepatik lipaz:**
  - ✓ **HDL-2** yapısında yer alan **triaçilgliserol, fosfolipitleri** ayıklar.
  - ✓ Kolesterol esterleri de karaciğere bırakılır.
  - ✓ **Hepatik lipaz** etkisi ile **HDL-2, HDL-3**'e çevrilmiş olur.
- Bu dönüşüm sırasında açığa çıkan **Apo A- 1'**e, az miktarda fosfolipit ve kolesterol eklenmesiyle oluşan HDL'ye ise **pre-beta HDL** denir.
  - ✓ Prebeta HDL, periferik dokulardan serbest kolesterolü toplamada **en potent** moleküldür.
- **Hepatik lipaz eksikliğ**inde, serumda **triaçilgliserolden zengin HDL** ve **VLDL kalıntıları** birikir.

Kolesterol ester transfer protein

- Ester kolesterolün HDL'den uzaklaştıran diğer bir mekanizma ise onun **kolesterol ester transfer protein (CETP)** aracılığı ile VLDL'ye transfer edilmesidir (Şekil 3-35).
- CETP, **Apo C- 1** ile inhibe olur.
- Lipoprotein etabolizmasında çeşitli dokularda görev alan lipaz enzimleri ve önemli bazı özellikleri aşağıda görülmektedir (Tablo 3-8).



Şekil 3-35. Kolesterol ester transfer protein

Temel Bilimler 44. soru
Biyokimya Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 103

İLGİLİ NOTLAR

Yanlış olan her bir seçeneğe ait cümleleri karşılayan ifadelerin notta doğru olan hallerinin olduğu görülecektir. Sonuçta yanlış olan dört seçenek elenerek sorunun doğru cevabına ulaşılacaktır.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 45

45. Aşağıdaki plevral sıvı analizinde tespit edilen laboratuvar bulgusu – etiyoloji eşleştirmelerinden hangisi yanlıştır?

A) Amilaz artışı – Malignite
B) Trigliserid artışı – Şilöz effüzyon
C) Glukoz artışı – Romatoid inflamasyon
D) pH düşüklüğü – Antibiyotiğe yanıt vermeyen pnömoni
E) Laktat artışı – Bakteriyel enfeksiyon

Doğru Cevap:C

KAMP NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

Eklem dışı bulgular

Romatoid nodüller

- RA'nın **en sık** eklem dışı bulgusudur.
- Sıklıkla **subkutan** yerleşir (en sık dirsek), ancak birçok organ veya dokuda da (akciğer, kalp vb) bulunabilir.
- Bazen **metotreksat** tedavisine bağlı olarak da gelişebilirler.

Kardiyak tutulum

- En sık **perikard** tutulur (perikardit, perikardiyal efüzyon).
- En sık kapak hastalığı, **mitral yetmezliktir.**
- Koroner arter hastalığı riski artmıştır. RA'da en sık ölüm nedeni **kardiyovasküler hastalıklardır**.

En sık kalp kapak hastalıkları

✓ **Romatoid artrit** → Mitral yetmezlik
✓ **Ankilozan spondilit** → Aort yetmezliği

RA gibi kronik inflamatuar hastalıklarda sonu "OZ" biten komplikasyonlar

- amiloid**OZ**

Temel Bilimler 45. soru
Dahiliye Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 220

Pulmoner tutulum

- En sık **plevra** tutulur (plevrit, plevral efüzyon).
- Plevral sıvı eksuda vasfındadır; **glukoz çok düşüktür** (< 60 mg/dL)
- Akciğerlerde **romatoid nodül** görülebilir.
  - RA, pulmoner nodüller ve pnömokonyoz (silika, kömür işçisi) birlikteliği, **Caplan sendromu** olarak adlandırılır.

Glikoz düzeyi < 60 mg/dL olan plevral efüzyon nedenleri

- Romatoid artrit
- Ampiyem
- Malignite

- Akciğerlerde **fibrozis** görülebilir.
  - **Metotreksat** kullanımı da akciğerde fibrozise yol açabilir.

Hematolojik tutulum

- En sık bulgu normokrom normositer anemidir (**Kronik hastalık anemisi**).
- **Felty sendromu**; RA + splenomegali + nötropeni birlikteliğidir.
- Non-Hodgkin lenfoma (**en sık Diffüz büyük B hücreli lenfoma**) riski artmıştır.

Romatoloji ve Lenfoma

- Romatoid artrit → **DBBHL**
- Sjögren sendromu → **Glandüler MALToma**

Göz tutulumu

- En sık göz bulgusu **keratokonjunktivitis sikka**dır (sekonder Sjögren sendromunun en sık nedeni romatoid artrittir).
- Diğer göz bulguları arasında episklerit, sklerit, skleral nodüller sayılabilir. (koryoretinit beklenmez)

SLE ve romatoid artritte ilaca bağlı göz tutulumları

- Steroid → **Posterior subkapsüler katarakt**
- Hidroksiklorokin → **Retinal toksisite**

İLGİLİ NOTLAR

Romatoid artritte, plevral sıvı glikozu artmaz; tam aksine azalır.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 46

46. I. Yolk kesesi tümöründe AFP düzeyleri artar.
II. Koryokarsinomada hCG düzeyleri artar.
III. Teratoma, AFP ve hCG üretmez.

Nonseminomatöz germ hücreli tümörlerin sınıflandırılmasında kullanılan AFP ve hCG hormonlarının değişimi ile ilgili yukarıdaki ifadelerden hangileri doğrudur?

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

Doğru Cevap:E

KAMP NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

Disgerminom

- ✓ **En sık görülen malign germ hücreli over tümörüdür** *(E-95, E-97)*.
- ✓ **Gebelikte en sık karşılaşılan malign over tümörüdür** (% 20-30) *(N-02)*.
- ✓ **En sık bilateralite gösteren malign germ hücreli over tümörüdür** (% 10-15) *(N-04, N-07, N-10)*.
- ✓ Benign olan **gonadoblastomdan gelişir. Erkeklerdeki seminoma ile homologdur.**
- ✓ Olguların **%95'inde LDH ve plasental alkalen fosfataz (PLAP) seviyeleri artar.** Disgerminomlarda **AFP asla yükselmez. hCG genellikle negatiftir** ancak olguların yaklaşık %5'de sinsityotrofoblastlardan dolayı hCG düzeyleri tipik olarak <100 İU olacak şekilde yükselmiş olabilir.
- ✓ **En sık yayılım şekli lenfatik yayılım olup en sık lenfatik yolla yayılım gösteren over tümörüdür.**
- ✓ Tedavi konservatif cerrahi olup disgerminom için yapılacak minimum cerrahi unilateral salpingoooferektomidir. Metastatik hastalıkta ise adjuvan KT uygulanır. **En sık kullanılan kemoterapotik rejim BEP (bleomisin, etoposid, sisplatin) protokolüdür.**
- ✓ **Radyoterapiye duyarlı tek over tümörüdür.**
- ✓ Tüm malign germ hücreli over tümörleri içerisinde **en iyi prognozu olan tümör disgerminomdur.**

Temel Bilimler 46. soru
Kadın Doğum Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 129

Teratomlar

İmmatür Teratom

- ➢ Embriyonik hücrelerden köken almakta olup **immatür embriyonel yapılar** içeren tümörlerdir.
- ➢ **Tümör belirteçleri sıklıkla negatiftir.** Saf teratomların bazılarında AFP yükselebilir ancak hCG yükselmez. Bazı vakalarda CA125, CA19-9 ve CEA yüksekliği de olabilir. En sık yayılım bölgesi **peritoneal yayılımdır.**
- ➢ **En önemli prognostik faktör tümörün grade'dir.** Grade'i belirlemek için **immatür noroepitelyal doku miktarı** kullanılır ve sağ kalım süresi ile ilişkilidir.
- ➢ Tedavi **premenopozal** hastalarda tek overe sınırlı tümörlerde **unilateral ooferektomi ve sınırlı cerrahi evrelemedir.** Çok nadiren bilateral olduklarından **rutin karşı overden wedge rezeksiyon gerekli değildir. Postmenopozal** hastalarda **total abdominal histerektomi+bilateral salpingoooferektomi ve cerrahi evreleme** uygulanmalıdır.

Matür Kistik Teratom (Dermoid kist)

- ➢ **En sık** görülen teratomdur (% 95) Ayrıca tüm over neoplazmlarının %10-25'i, ve **tüm benign over neoplazmlarının ise %60'ıdır.**
- ➢ **%10 bilateralite** gösterir.
- ➢ Endo, ekto ve mezodermal komponentler içerirler. **En sık rastlanılan ektodermal orijinli komponentlerdir (saç follikülü, yağ ve ter bezleri)** *(E-21)*. Tüm matür kistik teratomlarda **karyotip 46 XX** olarak izlenmektedir. 40 yaş üzerinde malignleşme riski vardır ancak insidansı düşüktür (%1)
- ➢ Başlangıçta tamamen benign olan teratomun **en sık gelişen kanseri skuamöz hücreli kanserdir.**
- ➢ **En sık görülen komplikasyonu torsiyon olup en sık torsiyone (%15) olan over tümörüdür** *(E-89, A-10)*.
- ➢ **Matür kistik teratomlar gebelikte en sık görülen benign over tümörleridir** *(E-93)*.
- ➢ Tedavide kistektomi yeterlidir, nadiren ooforektomi yeterlidir.

Monodermal Teratom

- ➢ **Struma ovarii,** benign bir teratomdur. Ana komponenti **tiroidin parankimal dokusudur** ve klinik olarak **hipertiroidi** bulguları verir *(N-90)*. Tedavisi basit cerrahi eksizyondur *(E-01)*.
- ➢ **Karsinoid tümör,** teratom içinde yer alan **gastrointestinal** ve **respiratuvar epitelden** kaynaklanırlar. Olguların çoğu postmenapozaldir. **İdrarda 5-HİAA atılımı** vardır. Tedavisi cerrahi eksizyondur.

İLGİLİ NOTLAR

Temel Bilimler 46. soru
Kadın Doğum Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 130

Endodermal Sinus Tümörü (EST) (Yolk Sac Tümörü) (% 10)

- ✓ Primitif **vitellin kesesinden** gelişmekte olup ekstraembriyonik dokulardan köken almaktadır *(N-96).*
- ✓ **Çok hızlı büyümesi** karakteristik bulgusudur.
- ✓ Tümörlerin çoğu **AFP salgılar** (E-91, E-02, E-04, E-13,N-15). **Hastalığın yaygınlığı AFP düzeyi ile de koreledir.** hCG düzeyi ise normaldir. Az bir kısmında ise tespit edilebilir seviyede **alfa 1 antitripsin** salgılanmaktadır.
- ✓ Mikroskopik olarak karakteristik yapı **Schiller-Duval cisimcikleridir** *(E-98).*
- ✓ Tedavi, **unilateral salpingoooferektomidir**. Her hastaya **mutlak kemoterapi (BEP)** uygulaması gerektiğinden cerrahi evreleme her hasta için gerekli değildir. Bil**ateralite yoktur ve her zaman unilateral** oldukları için diğer overden biyopsi alınması kesin kontrendikedir.
- ✓ **En ölümcül malign germ hücreli tümör endodermal sinüs tümörüdür.**

Embriyonel Karsinom

- ✓ Birçok germ hücreli tümörün öncüsü olan ve embriyonik disk yapısındaki hücrelere benzeyen undiferansiye epitel hücrelerinden oluşan primitif tümörlerdir.
- ✓ **Östrojen** sektere edebilirler ve buna bağlı olarak **pseudopuberte prekoks ve irregüler kanamalar** izlenebilir.
- ✓ **AFP ve hCG** sekrete ederler *(N-12).*
- ✓ Tedavisi **unilateral salpingoooferektomi ve takiben kombine kemoterapidir (BEP).**

Polyembriyoma

- ✓ Embriyoid cisimciklerin izlendiği ve erken embryonik diferansiyasyonu taklit eden (endoderm, mezoderm, ektoderm) bir tümördür.

Temel Bilimler 46. soru
Kadın Doğum Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 130

- ✓ Ekstraembriyonik dokulardan köken almaktadır.
- ✓ **Yüksek hCG düzeyleri** vardır. Yüksek hCG düzeyi olan premenarşal hastaların **%50'de izoseksüel puberte prekoks** izlenir.
- ✓ **Prognozu çok kötüdür.**

Mikst Germ Hücreli Tümörler

- ✓ **En sık bir arada bulunan yapılar, disgerminom (%80) ve endodermal sinüs tümörüdür (%70).**

> Evre IA disgerminom ve Evre IA, grade I immatür teratomlarda adjuvan kemoterapi endikasyonu yoktur. Bunların dışındaki ve daha ileri evre tüm germ hücreli over tümörlerinde adjuvan kemoterapi (BEP) verilmelidir.

Seks Kord-stromal Tümörler

- Bu grup tümörler gonadın seks kordlarından ve ovaryan stroma (veya mezenkimden) köken alırlar. Tanı anında genellikle tek overde sınırlı **ve çoğu düşük malign potansiyele sahip tümörler** olup primer tedavi şekli cerrahi rezeksiyondur.

> Ovaryan seks kord stromal tümörlerin, epitelyal, germ hücreli ve diğer spindle hücreli neoplazilerden ayrımında **inhibin ile immunohistokimyasal boyama** kullanılmaktadır.

Seks Kord Stromal Over Tümörlerinin Modifiye WHO Sınıflaması

A) Saf Stromal Tümörler
- Fibrom/fibrosarkom
- Tekoma
- Sklerozan stromal tümör
- Leydig hücreli tümör
- Steroid hücreli tümör

B) Saf Seks Kord Tümörler
- Granüloza hücreli tümör; Erişkin ve juvenil tip
- Sertoli hücreli tümör
- Anuler tubuller içeren seks kord stromal tümör

C) Mikst Seks kord-stromal tümörler
- Sertoli-Leydig hücreli tümör
- Seks kord stromal tümörler, NOS; Başka şekilde adlandırılmamış tümörler

Tümör markırları (belirleyicileri)	
Markır	**Eşlik ettiği kanser**
Hormonlar	
Human koryonik gonadotropin (HCG)	Trofoblastik tümörler (koryokarsinom, mol hidatiform) Testis ve over teratokarsinomları ve embriyonel kanser
Alfa Feto Protein (AFP)	Hepatosellüler karsinom Yolk - sak tümörü Embriyonel kanser
Müsin ve diğer glikoproteinler	
CA 125	Over kanseri
CA 19-9	Pankreas ve kolon kanseri
CA 15-3	Meme kanseri
Spesifik proteinler	
İmmünogloblinler	Multiple miyelom ve gamapatiler
PSA ve prostat spesifik membran antijen	Prostat kanseri
İzoenzimler	
Prostatik asit fosfataz	Prostat kanseri
Nöron spesifik enolaz	Küçük hücreli akciğer kanseri, nöroblastom
Yeni moleküler markırlar:	
Gayta ve serumda P53,APC,RAS mutasyonları:	Kolon kanseri
Gayta ve serumda p53 ve RAS mutasyonu:	Pankreas kanseri
Balgam ve serumda p53 ve RAS mutasyonu:	Akciğer kanseri
İdrarda p53 mutasyonu:	Mesane kanseri

Temel Bilimler 46. soru
Patoloji Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 035

Temel Bilimler 46. soru
Patoloji Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 035

İMMÜNHİSTOKİMYASAL TETKİKLER

İntermediate flament	Bulunduğu tümör
• Sitokeratin • Vimentin • Desmin • Kromogranin • Sinaptofizin, NSE • CD 31, CD 34, vWF • HMB45, S-100, Mel A • Calretinin	• Epitelyal tümörler • Mezankimal tümörler • Kas tümörleri • Endokrin tümörler • Nöronal tümörler • Vasküler tümörler • Malign melanom • Mezotelyoma
*Tümörün köken aldığı dokuyu tesbit ederler	

BİYOPSİ

- Rutinde fiksasyon içi **%10'luk formalin** kullanılır.
- Frozen yapılacaksa hiçbirşeye **konulmaz.**
- Elektron mikroskop ile incelenecekse **%1'lik gluteraldehite** konulur.

Teratomda artan bişey yok, olsa merak etmeyin o da notumuzda yazıyor olurdu:)

Orijinal Soru: Temel Bilimler 47

47. Pamuklu eküvyon ile alınmış nazofarengeal sürüntü örneği aşağıdaki bakterilerden hangisinin tespiti için uygun <u>değildir</u>?

A) Streptococcus pyogenes
B) Bordetella pertussis
C) Staphylococcus aureus
D) Haemophilus influenzae
E) Moraxella catarrhalis

Doğru Cevap:B

KAMP NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

PORPHYROMONAS GINGIVALIS:

- Safralı ortamda üreyememesi ve siyah pigmentli koloniler yapması nedeniyle Bacteroides türleri içerisinden çıkarılan, **asakkarolitik** diğer bir ağız içi anaerobudur.

FUSOBACTERIUM

- **Ağız** florasında bulunan sivri uçlu, ince **fuziform** basillerdir. **Dental** enfeksiyonların başta gelen etkenlerindendir. Bu bölgedeki enfeksiyonlar, anatomik uygunluk nedeniyle dokular arasından hızla yayılır ve ciddi, bazen yaşamı tehdit edebilen tablolara ilerleyebilir.

Fusobacterium nucleatum

- Vincent anjini (Akut Nekrotizan Ulseratif Gingivitis, ANUG)
- Ludwig anjini (sublingual-submandibuler sellülit)

Fusobacterium necrophorum

- Lemierre sendromu
- Noma (cancrum oris, gangrenöz stomatit)

Anaeroplarda Tedavi

- 4. Kuşak kinolonların (**moksifloksasin**) sınırlı etkisi varken, **aminoglikozidler ve aztreonam etkili değildir.**
- Gazlı gangren ve Aktinomikoz enfeksiyonlarının tedavisinde **Penisilin G** seçkin tedavidir.
- Actynomyces ve P.acnes 5-nitroimidazol türevlerine **(metronidazol)** çoğunlukla dirençlidir.
- Sefamisinler (**sefoksitin, sefotetan, sefmetazol**) en çok tercih edilen sefalosporin grubu ilaçlardır.
- Anaerobik enfeksiyonlarda en sık kullanılan ilaç **metronidazol**dür.
- **Bacteroides fragilis** tedavisinde bakterinin sıklıkla penisilinaz ürettiği ve son yıllarda artan **klindamisin** direnci göz önünde bulundurulmalıdır.
- Empirik tedavide **Metronidazol** seçkin tedavidir. Ayrıca **karbapenemler** ve **betalaktamaz inhibitörlü betalaktam** kombinasyonları da oldukça etkilidir. İstisna olarak **avibaktam + seftazidim anaeroplara etkili değildir**.

MİKROBİYOLOJİK ÖRNEK ALMA YÖNTEMLERİ

Mikrobiyolojik örnekler
· Klinik örnekler enjektör içinde gönderilmemelidir.
· Klinik örnekler antibiyotik kullanımından önce alınmalıdır. İnceleme örneği hastalığın erken dönemlerinde alınmalı
· Klinik örnekler olabildiğince çabuk laboratuvara ulaştırılmalıdır.
· Örneklerin en az 2 saat içinde laboratuvara ulaştırılması gereklidir.
Temel Bilimler 47. soru Mikrobiyoloji Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 092
· Anaerobik kültür için nazofarinks sürüntüsü, boğaz sürüntüsü, balgam, bronkoskopi ile alınan materyal, Bronko alveoler lavaj sıvısı, endotrakeal aspirat gibi solunum yolu örnekleri uygun değildir.
· Balgam kültürleri gram boyama ile birlikte değerlendirilmelidir. 10'lukbüyütmede her alanda epitel sayısı 10'dan çok, lökosit sayısı 25'ten az ise balgam reddedilmelidir.
· Tbc kültürü sabah balgamından ve sabah idrarından yapılmalıdır.
· **Epiglotitte** nazofarinks kültürü kontrendikedir. Kan kültürü uygundur.
· **Boğmacada** öksürtme plağı uygulanmaz, nazofarinks aspirasyon materyali alınmalıdır. Boğaz sürüntüsü kullanılmaz (Bordetella silyalı epitelde olur)
· **İdrar** kültüründe kantitasyon önemli, 4 derecede **(buzdolabı)** saklanmalı
· Klinik örnekler genel olarak buzdolabında saklanmalıdır ancak BOS bakteri kültürü için için oda ısısında virüs için buzdolabında saklanabilir.
· **Otit, sinüzit** tanısında eküvyon ve nazofaringeal yıkama ile kültür alınmaz.
· Otitis media, sinuzit gibi enfeksiyonların tanısında rutin kültürün tanısal değeri azdır.
· **Göz** enfeksiyonlarında korneal kazıntı alınmalıdır.
· Boğaz kültürü için alınan örnekler kuru eküvyonlu taşıma besiyeri ile alınmalıdır.

İLGİLİ NOTLAR

- SPA ile alınmış örnekler dışındaki anaerobik kültür istemleri reddedilir.
- Anaerobik infeksiyon düşünülen durumlarda suprapubik aspirasyon ile örnek alınmalıdır.

Solunum Sistemi Örnekleri Ret Kriterleri:

- Sinüzit tanısı için, nazal yıkama ve/veya nazal aspirasyon sıvıları, nazal akıntı örnekleri, burun sürüntüsü örnekleri,

Temel Bilimler 47. soru
Mikrobiyoloji Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 094

- **Balgam örneklerinde**;
  - 24 saat toplanmış örnekler
  - Uzun süre oda ısısında bekletilmiş balgam örnekleri
  - Gram boyama değerlendirme kriterlerine göre kontamine olarak değerlendirilen örnekler
  - Makroskobik olarak tükürük görünümündeki örnekler
- Boğmaca araştırmasında burun ve boğaz sürüntü örneklerinin ve öksürtme plaklarının yeri yoktur.

Risk gruplarına karşılık biyogüvenlik seviyeleri

Risk grubu	Biyogüvenlik seviyesi	Laboratuvar tipi	Laboratuvar uygulamaları	Güvenlik ekipmanları
1	**Temel** Biyogüvenlik seviye 1 (BSL-1)	• Temel öğretim laboratuvarı • Araştırma laboratuvar	• İyi laboratuvar uygulamaları (İLU)	Gerekmez (açık banko çalışması yeterlidir)
2	**Temel** Biyogüvenlik seviyesi 2 (BSL-2)	• **Halk sağlığı laboratuvarı** • **Klinik mikrobiyoloji laboratuvarı** • **Araştırma laboratuvarı**	**İLU ile birlikte** • **Biyolojik tehlike işareti** • **Koruyucu giysi giyilmesi**	**Açık banko yanında potansiyel aerosol için biyogüvenlik kabinleri (BGK)**
3	**Tecrit** Biyogüvenlik seviyesi 3 (BSL-3)	• Özel tanı laboratuvarı • Araştırma laboratuvarı	BSL-2'ye ilave olarak • Özel koruyucu giysi • Kontrollü giriş-çıkış • Tek yönlü hava akımı/ negatif basınç	BGK ve/veya tüm aktiviteler için diğer birincil korunma ekipmanları
4	**Maksimum tecrit** Biyogüvenlik seviye 4 (BSL-4)	• Çok tehlikeli patojen çalışma laboratuvar	BSL-3'e ilave olarak • Hava kilitli giriş • Duşlu çıkış • Özel atık sistemi • Müstakil binada olmalı, hastanelerde izin verilmez	Sınıf III/BGK veya Sınıf II/BGK ile birlikte pozitif basınçlı özel giysi

Mikroorganizma ve çalışılması gereken laboratuvar düzeyi

Biyogüvenlik düzeyi 2	Biyogüvenlik düzeyi 3	Biyogüvenlik düzeyi 4
- Escherichia coli - Staphylococcus aureus - Streptococcus pneumoniae - Candida albicans - Toxoplasma gondii - HBV, HCV, HIV serolojik çalışmalar	- Brucella - Francisella - Mycobacterium - Yersinia pestis	- Variola (çiçek) virüsü - Filovirüsler (Ebola ve Marburg virüsü) - Kırım Kongo kanamalı ateşi virüsü

Orijinal Soru: Temel Bilimler 48

48. Trafik kazası nedeniyle iki haftadır yoğun bakımda yatmakta olan 57 yaşındaki hastadan primer bakteriyemi/fungemi şüphesi ile ateşinin olduğu saatlerde kan kültürü alınması isteniyor.
Bu hastadan kan kültürü alımı uygulaması ile ilgili <u>en uygun</u> yaklaşım aşağıdakilerden hangisidir?

A) İki ayrı venden yarım saat ara ile birer set kan kültürü alınmalıdır.
B) Bir venden iki set kan kültürü alınmalıdır.
C) İki ayrı venden peşpeşe birer set kan kültürü alınmalıdır.
D) Bir venden bir set kan kültürü alınmalıdır.
E) İki ayrı venden peşpeşe ikişer set kan kültürü alınmalıdır.

Doğru Cevap:C

KAMP NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

Temel Bilimler 48. soru
Mikrobiyoloji Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 093

Kan kültürü alırken dikkat edilecek kurallar

- Bir set kan kültürü için 20 cc kan (çocuklarda 5-10 cc) alınır; 10 cc aerop, 10 cc anaerop besiyerine ekilir. Bebeklerde alınacak kan bebeğin kilosona göre hesaplanmalıdır
- Antikoagülan olarak sodyum polianetol sülfonat (SPS) kullanılır.
- SPS, Neisseria, Streptobacillus moniliformis, Gardnerella vaginalis, Peptostreptococcus anaerobius gibi birçok bakterinin üremesi engeller, bunu önlemek için %1 jelatin kullanılır.
- Kültür, ateş yükselirken (titreme döneminde) alınmalıdır.
- En az iki kan kültürü alınmalıdır.
- Alınan kan kültürü 2 saat içerisinde oda ısısında laboratuvara ulaştırılmalıdır.
- Ateşin antipiretiklerle düşürülmüş olması, kan kültürü alınmasını engellemez.
- Antibiyotik verilmeden önce alınmalıdır.
- Katater varsa bir örnek damardan, bir örnek kataterden alınmalıdır.
- Üç lümenli katater kullanılıyorsa, her üçünden de kültür alınmalıdır.

İdrar kültürü alma

- İdrar kültürü orta akım idrardan alınır. (Gonokok için ilk idrar).
- İdrar ve tüm örnekler 2 saat içinde ekilmeyecekse buzdolabında saklanır (BOS 37 ^{0}C'lik etüvde saklanır).
- Foley ve diğer idrar kataterleri klemplenir.
- Klempin yukarısındaki katater bölümünde biriken idrardan kültür alınır.
- İdrar kataterinden kültür alınmaz.Torbada biriken idrardan kültür alınmaz.
- Anaerop idrar kültürü sadece suprapubik aspirasyonla alınan idrardan çalışılır.
- Asemptomatik bakteriüri (kadınlarda 2 kez, erkeklerde 1 kez) idrarda 100.000 koloni/mL üremesi ve semptom olmaması.
- Gebelerde, üriner girişimde ve VUR olan çocuklarda tedavi et.
- Diyabet ve piyüri ile beraber olsa bile bunun dışında tedavi etme.

KLİNİK ÖRNEKLER İÇİN LABORATUVAR RET KRİTERLERİ

Dışkı örnekleri ret kriterleri:

- Hastane yatışının üzerinden 3 günden fazla zaman geçmiş hastalardan rutin dışkı kültürü istenmesi (3 gün kuralı). 3 gün kuralı C. difficile için geçerli değildir.
- Taşıma besiyerinde +4 °C'de 3 günden uzun ya da 25 °C'de 24 saatten uzun süre beklemiş örnekler
- Parazit incelemesi ve toksik megakolon ön tanısı olan olgular hariç olmak üzere katı şekilli dışkı örnekleri

Kültürde kantitasyon yapılan bazı örnekler

- İdrar
- Bronkoalveolar lavaj (BAL)
- Santral venöz katater
- Direkt trakeal aspirat

Üriner Sistem Örnekleri Red Kriterleri:

- Alınan klinik örnek buzdolabı şartları sağlanmadan veya borik asit gibi bir koruyucu kullanılmamışken >1 saat bekletilmiş ise işleme alınmaz; örnek tekrar istenir.
- Foley kateter uçları kültür için kabul edilemez; ÜSE tanısı için uygun değillerdir.
- Kalıcı kateterli hastanın idrar toplama torbasından alınan klinik örnek reddedilir.
- Özel olarak belirtilmedikçe günlük (24 saat) biriktirilmiş klinik örnekler reddedilir.

İLGİLİ NOTLAR

Orijinal Soru: Temel Bilimler 49

49. *Shigella dysenteriae* tarafından salınan Shiga toksinin kodlandığı gen lokasyonu ve biyolojik etkisi aşağıdakilerden hangisinde birlikte verilmiştir?

A) Faj- Adenilat siklaz aktivasyonu
B) Plazmid – Protein sentez inhibisyonu
C) Kromozom – Adenilat siklaz aktivasyonu
D) Plazmid – Adenilat siklaz aktivasyonu
E) Kromozom – Protein sentez inhibisyonu

Doğru Cevap:E

KAMP NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

- ☑ Bu yapı bakteri ölümünden sonra ya da bakteri ürerken ortaya çıkar, hatta bazı antibiyotikler endotoksinin büyük miktarlarda dolaşıma geçmesine neden olabilirler (**Herxheimer reaksiyonu**).
- ☑ Vücut sıvılarında ve intravenöz sıvılarda endotoksin varlığı **Lymulus lisat testi** ile anlaşılır.
- ☑ Bacteroides fragilis, Helicobacter pylori'**nin** lipopolisakkaritleri **endotoksin** etkisi **göstermediği** için **ülserde ateş olmaz.**

Ekzotoksinler

- ☑ Üreyen bakterilerden dış ortama salınan, **protein** yapısında maddelerdir.
- ☑ Çok **güçlü** bir **toksik** etkiye sahiptirler.
- ☑ Genellikle **A ve B adı verilen iki alt üniteden** oluşurlar. B parçası bağlanan, A parçası aktiviteden sorumlu kısımdır.
- ☑ **Antijenik**, özgül yanıt oluşturan ve oluşan antikorlar ile korunulabilen yapılardır.
- ☑ **Isıyla** ya da formol ile **inaktive** edilerek etkileri ortadan kaldırılabilir ve antijenik özellikleri sürdürülebilir.
- ☑ **Aşı** olarak kullanılabilirler (anatoksin: toksoid).

Ekzotoksinlerin etki mekanizmaları

Membran destrüksiyonu yapanlar	Clostridium perfringens	Alfa-toksin (lesitinaz)	Lesitinaz aktivitesi ile ökaryotik fosfolipitlerin hidrolizi	Doku destrüksiyonu
	S. aureus	Alfa toksin	Por oluşturan sitolizin	Doku hasarı-hemoliz
	S. pyogenes	Streptolizin-0	Por oluşturan sitolizin	Doku hasarı-hemoliz
	Listeria monocytogenes	Listerolizin-0	Por oluşturan sitolizin	Fagositlere etki
Süperantijenler (A-B toksin modeline uymaz)	S. aureus	Toksik şok sendromu toksin1 **(TSST-1)**	T hücre reseptörleri ve majör histokompatibilite kompleksi (MHC) ile bağlanır. Bu bağlanma **çok sayıda T hücresini stimüle** ederek sitokin salımına sebep olur.	**Raşlar,** palmar-plantar **deskuamasyon, hipotansiyon,** kapiller yırtılma, multiorgan yetmezliği
		Ekzotoksin-A **(Eritrogenik**	TSST-1'e benzer	Stafilokoksik toksik şok ile aynı

Temel Bilimler 49. soru
Mikrobiyoloji Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 019

Protein sentezi inhibisyonu yapanlar (A-B toksinleri)	Corynebacterium diphtheriae	Difteri toksini (A/B)	Difteri toksini reseptörleri kalp ve sinirlerde yaygın olarak bulunur. Toksinin A parçası ökaryotik hücrelerde ADP ribozilasyonuyla **EF-2 inhibe** ederek protein sentezini inhibe eder.	Boğaz ağrısı, hafif ateş, boğazda **psödomembran**, nörolojik ve kardiyak semptomlar, laringeal spazma bağlı asfiksi veya kalp yetmezliğine bağlı ölüm olabilir.
	Pseudomonas aeruginosa	Ekzotoksin A (A/B)	**EF-2'nin** ADP ribolizasyonu sonucu özellikle karaciğer hücrelerinde olmak üzere protein sentez **inhibisyonu** yapar.	Sarılık ve ekzotoksin A septisemisine bağlı ölüm riski yüksektir.
	Shigella dysenteriae tip-1	Shiga toksin (ST) (A + 5B)	"A" komponenti ve 60 S ribozomları ayırarak protein sentez inhibisyonu yapar.	Shigella'ların çoğunluğu shiga toksin üretmeksizin dizanteriye sebep olurlar. Shiga toksin salgılayanlar kolon mukozasında daha fazla hasara ve daha sık HÜS'e sebep olurlar.
	Enterohemorajik E.coli (EHEC)	Verotoksin (Shiga like toksin) (A + 5B)	"A" komponeti ve 60 S ribozomları ayırarak protein sentez inhibisyonu yapar.	**Hemorajik kolit** ve **HÜS**
	Helicobacter pylori	Sitotoksin	Virülansın "cag A" ve "Vac A" geni ile kodlandığı düşünülmektedir.	Mide mukozasında sitotoksisite ve vakulolizasyona neden olur.
	C.difficile	**Sitotoksin**	Toksin A ve B ile hastalık ortaya çıkar.	Bu toksinler sitotoksik etki ederler ve böylece sıvı alımı kontrolü bozulur.

devamı →

İLGİLİ NOTLAR

Tanı

- ☑ **Karında hassasiyet** ve **3 gündür düşmeyen devamlı ateş** vakalarında **lökopeni** varlığı tifoyu düşündürmelidir. 1. haftada **kemik iliği** ve **hemokültür**, 1. haftadan sonra **dışkı kültürü,** 3. haftadan sonra **idrar kültürü** pozitifleşir.
- ☑ Serolojik tanıda **Gruber Widal** deneyi kullanılır. **Akut** enfeksiyonda hem **O antijenine** karşı **Ig M** sınıfı antikorlar, hem de **H antijenine** karşı **Ig G** sınıfı antikorlar belirlenir. **Sadece O** antijenine karşı antikorlar hastalığın **başlangıcını**, **sadece H antijenine** karşı antikorlar ise **eski enfeksiyon** ya da **aşı** bağışıklığını gösterir.

Taşıyıcılık

- ☑ Dışkıda **1 yıldan uzun süre bakteri** bulunması **kronik taşıyıcılık** adını alır. Genelde odak **safra kesesidir.** Safra taşlarının daha sık görülmesi nedeniyle taşıyıcılık **kadınlarda** daha çok görülür. Üriner sistem patolojisi (taş, **şistosoma enfeksiyonu**) olanlarda **idrar** taşıyıcılığı da olasıdır.

Tedavi

- ☑ Tifo tedavisinde ilk seçenek olarak **seftriakson, sefotaksim** veya **siprofloksasin** verilir. Pakistan ve Irak'ta **kinolon dirençli** kökenler ortaya çıkmıştır. Bunlarda **azitromisin** kullanılır. **Kloramfenikol** ucuz ve etkili bir ilaçtır. Fakir ülkelerde yaygın olarak kullanılmaktadır. İrreversible aplastik anemi riski nedeniyle, batı ülkelerinde kullanımı kısıtlanmıştır. Ampisilin, kotrimoksazol etkinliği olan diğer ilaçlardır.

(2)Enterokolit

- ☑ En sık etkenler S. Enteritidis, S.Typhimurium'dur. S. Typhimurium sıçanların etkenidir, insanlarda kolit yapar. Antimikrobiyal direnci fazladır. S.enteritidis ise tavuk yumurtasının kabuğundan ya da trans-ovaryen geçişle yumurtaya ulaşır. Mayonez gibi çiğ yumurtadan hazırlanan besinler yenince de insana bulaşır.

SHIGELLA

- Salmonella gibi **laktoz negatif**tir. Glikozdan **gaz yapmaması**, **H_2S negatif** ve **hareketsiz** olmasıyla **salmonelladan ayrılır**.
- Şigellalar O antijenine göre **A** serogrubu (S. dysenteriae), **B** serogrubu (S. flexneri), **C** serogrubu (S. boydii) ve **D** serogrubu (S. sonnei) grubu olmak üzere dört serogruba ayrılırlar. A, B, C serogrupları birbirinden biyokimyasal olarak ayrılamaz. C serogrubu (S. sonnei) ise **ornitin dekarboksilaz** üretmesi**, Laktozu geç de olsa fermentleyebilmesi,** indol pozitif olması ile ayırılırlar.
- En **ağır** klinik tabloyu **Shiga toksin** ürettiği için S. dysenteriae, en **hafif** tabloyu ise S. sonnei oluşturur.
- Tek **doğal konağı insan**dır. **İnsandan insana fekooral** yolla bulaşır. **Parmaklar (en sık** bulaşma yolu direk temas**), sinekler, besin ve dışkı** dört bulaşma faktörüdür **(4 F: fingers, flies, food, feces).**
- *Vibrio* ve *Salmonella* cinsinden farklı olarak; **Shigella mide asidine dayanıklı** olduğu için, sadece **100 hatta 10** bakteri bulaşıcıdır. Bağırsak bakterileri arasında **virülansı en yüksek** olanıdır.
- **Bağırsak hücresi içerisinde yaşayabilme** yeteneğine sahiptir.

Temel Bilimler 49. soru
Mikrobiyoloji Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 061

- **Basilli dizanteri** etkenidir. 2-4 günlük kuluçka döneminden sonra, **kalın bağırsak** tipi **invazif** ishal yapar. **Ateş, konvülziyon, karın ağrısı, tenezim, lökositoz, CRP** artışı**,** dışkıda bol **lökosit** ve **eritrosit** görülür. EIEC gibi **Sereny testi pozitiftir.**
- **Shiga toksin** enterotoksin ve **nörotoksindir.** Bu yüzden şigellozda **nörolojik bulgular (konvülziyon**, **konfüzyon, ense sertliği,menenjizm**, nadiren **Ekiri sendromu)** sık görülür**. Kanlı ishali** olan, özellikle çocuk ve genç erişkinlerde, nörolojik bulgular varlığında şigelloz düşünülmelidir.
- **Shiga toksin** aynı zamanda bağırsak ve böbrek hücrelerinin globotriasilseramid (**Gb3**) reseptörlerine bağlanarak, 60S ribozomdaki 28S rRNA'yı irreversibl inaktive eder. Hücre protein sentezi yapamaz, ölür. **EHEC** gibi **hemolitik üremik sendroma** yol açabilir
- Tedavide **kinolonlar** (siprofloksasin, levofloksasin), **seftriakson** veya Asya kökenli vakalarda **azitromisin** kullanılır. Çocuklarda kinolon kullanılmaz.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 50

50. I. Eozin-metilen mavisi agar (EMB)
II. Lowenstein-Jensen besiyeri (LJ)
III. Mueller Hinton agar (MHA)
IV. Sabouraud dekstroz agar (SDA)
Yukarıdaki besiyerlerinden hangileri seçici ve ayırt edicidir?

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

Doğru Cevap:A

KAMP NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

Temel Bilimler 50. soru
Mikrobiyoloji Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 013

Bakteriyel hastalıkların tanısında sık kullanılan besiyerleri	
Besiyeri	**Özellik**
Kanlı agar	Genel kullanım besiyeridir. Gram pozitif, Gram negatif bakteriler ve maya mantarlar ürer. Daha çok **hemolitik streptokokların** ayırt edilmesinde kullanılır.
Çikolatamsı agar	Kanlı agar'ın ısıtılmış hali gibi düşünülebilir. Eritrositlerin hemoliz olmasıyla besiyeri kahverengiye döner. Eritrositlerin içindeki X ve V faktörleri açığa çıktığı için kanlı agarda üreyenlere ek olarak Hemophilus'lar da ürer. Kanlı agardaki N.gonorrhoeae'nin üremesini baskılayan maddeler ısıya maruz kalınca inaktive olur. Dolayısıyla gonokok da üreyebilir.
Mueller Hinton agar	**Antibiyogramlar** için kullanılan standart besiyeridir.
Bordet-Gengau besiyeri	**Bordetella pertussis**, B.parapertussis izolasyonu için kullanılır **(nazofarinks aspiratı). Boğmaca tanısında daha güncel olarak Regan-Lowe charcoal besiyeri kullanılır.**
Tiyoglikolatlı buyyon	**Anaerop bakteri üretmek için zenginleştirilmiş besiyeridir.**
Kanamisin Vankomisin Laked Blood agar	Anaerop gram negatif basilleri üretmek için kullanılır.
Chapman besiyeri	Tuzlu - mannitollu agar. Yüksek tuz yoğunluğu ve mannitolu kullanabilme özelliği ile **S. aureus** için seçici besiyeridir.
MacConkey agar / EMB besiyeri	**Gram negatif bakteriler için seçici, laktozu fermente eden türler için ayırt ettirici özelliktedir. E. coli EMB'de yeşil metalik parlaklıkta koloniler yapar.**
Sorbitollü MacConkey	**EHEC** için seçici ve ayırt edici besiyeridir.
Lowenstein-Jensen besiyeri	**Mikobakteriler** için uygun yumurta bazlı besiyeridir.
Middlebrook	**Mikobakteriler** için uygun agar bazlı besiyerleridir.
PPLO besiyeri	**Mycoplasma** cinsi için uygun besiyeridir. Mycoplasmalar agarlı besiyerinde **"sahanda yumurta"** şeklinde koloniler oluşturur. **Kolesterol** katılır. Chanock besiyeri ve Eaton agar da Mycoplasma için kullanılır.
Thayer Martin besiyeri	**Gonokok** ve **meningokokların** selektif üretilmesinde kullanılır New York City besiyeri de aynı amaçla kullanılabilir.
Löffler besiyeri	**Difteri** basili için serumlu besiyeridir. **Tellürit** içeren besiyerlerinde (Tinsdale) ya da PAİ besiyerinde de üretilebilir. **Toksin yapımı Elek** yöntemi ile besiyerinde araştırılabilir.
BCYE agar	**Legionella, Nocardia** ve **Francisella** cinsi bakterileri üretir. **Sistein** ve **aktif kömür** kullanılır.
TCBS besiyeri (Tiosülfat Citrat Bile Sucrose)	Patojen **vibriolar** için uygun besiyeridir. V. cholerae tipik sarı koloniler oluşturur.
SS agar	**Salmonella** ve **Shigella** cinsi bakterileri dışkıdan ayırmada kullanılır.
Selenit agar	**Salmonella** cinsi bakterilerin dışkıdan ayrılmasında kullanılır.
TSİ (Tri sugar Iron agar)	Gram negatif çomakların ayrımında kullanılır.
CIN agar (Cefsulodin Irgasan Novobiosin agar)	**Yersinia enterocolitica** ve Aeromonas cinsi bakterilerin üretilmesinde kullanılır. Yersinia cinsi bakteriler **"öküz gözü"** görünümünde koloniler oluşturur.
CCFA agar (Cycloserin Cefoksitin Fruktoz agar)	Clostridium difficile sarı koloniler oluşturur.
Amies, Stuart, Cary-Blair (dışkı örneği) besiyerleri	Klinik örneklerin toplanması, taşınması ve korunması amacı ile kullanılır.

İLGİLİ NOTLAR

Orijinal Soru: Temel Bilimler 53

53. Ani gelişen baş ağrısı, ateş ve kusma yakınmalarıyla acil servise başvuran 19 yaşındaki hastadan alınan beyin omurilik sıvısı örneğinin gram boyalı preparatında bol polimorf nüveli lökosit, hücre içi ve dışı yerleşimli Gram pozitif, kapsüllü diplokoklar görülüyor.
Bu klinik tabloya yol açması <u>en olası</u> etken ile ilgili aşağıdaki ifadelerden hangisi doğrudur?

A) Katalaz pozitiftir.
B) PYR pozitiftir.
C) Optokine duyarlıdır.
D) Basitrasine duyarlıdır.
E) Koagülaz pozitiftir.

Doğru Cevap:C

KAMP NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

- **Poststreptokoksik akut glomerülonefrit (AGN):** Hem boğaz hem de cilt enfeksiyonları sonrasında görülebilir. Bazı **M tipleri (M12 ve M49)** nefritojenik olarak belirlenmiştir. **Tip 3 (immün kompleks tipi) aşırı duyarlılık** reaksiyonudur. Cilt enfeksiyonundan sonra **antibiyotik** verilmesi **AGN gelişmesini önlemez**.

Tedavi

- **A grubu beta hemolitik** streptokoklarda **penisilin direnci yoktur.**
- Boğaz kültüründe sadece ürediği raporlanır; **antibiyotik duyarlılık testi yapmaya gerek yok**tur.
- **Benzatin penisilin G tek doz (ilk seçenek), 10 gün oral penisilin,** alerji varsa 10 gün **klaritromisin** veya 5 gün **azitromisin** verilir.

B- GRUBU BETA HEMOLİTİK STREPTOKOK (S.agalactiae)

- **Basitrasin** ve **ko-trimoksazole dirençlidir**.
- **CAMP** ve **hippurat testleri** pozitiftir. Kapsülleri **siyalik asit** yapısındadır (Escherichia coli K1 kökeni ve Neisseria meningitidis B serogrubu gibi).
- **CAMP testi** pozitif bakteriler; **B grubu streptokok** ve **Listeria**'dır.
- **Vajina normal florasında** bulunabilmektedir..

Klinik tablolar

Yenidoğan enfeksiyonları:

En sık yenidoğan menenjiti etkenidir.

- ☑ **Erken başlangıçlı enfeksiyon (İlk 12 saati- İlk altı gün):** Ana neden; annedeki koriyoamniyonit, uzamış membran rüptürü ve prematüre doğum gibi bir obstetrik komplikasyondur. Sepsis (en sık), pnömoni ve menenjit görülür.
- ☑ **Geç başlangıçlı enfeksiyon (1. hafta - 3. ay):** Enfeksiyon kaynağı; vajinal doğumda anne vajinal florası, el yıkama prosedürlerine uymayan **sağlık personeli**, diğer **yenidoğanlar** ya da **kardeşlerdir**. Bakteriyemi (%45-60) ile seyreden menenjit (%25-35), osteomiyelit ve artrit bu döneme ait enfeksiyon tablolarıdır.

Tedavi

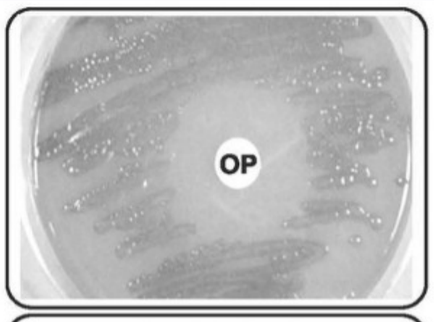
- Penisilin/**ampisilin** kullanılır, ağır tablolarda aminoglikozid kombinasyonu önerilir.

DİĞER BETA HEMOLİTİK STREPTOKOKLAR (C,G; F GRUBU)

Temel Bilimler 53. soru
Mikrobiyoloji Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 041

PNÖMOKOK (S.PNEUMONIAE)

- **Doğal konağı insandır**, hayvan konağı yoktur.
- Alfa hemolitik, **kapsüllü,** örneklerde tipik **mum alevi** şeklindeki **diplokoklardır.** İnülini hidrolize ederler.
- **Optokine duyarlıdırlar.**
- **Safra tuzlarında** ve %2'lik sodyum deoksikolatta **erirler.**
- Kapsül şişme reaksiyonu **(quellung)** ile serotipleri belirlenebilir. **En spesifik tanıları** bu yöntemle konur.
- Üremek için **%5-10 CO_2**'li ortamı sever.



Optokin testi

- **Kapsül en belirgin virülans** faktörüdür.
- **Salgısal IgA1 proteaz** önemli bir virülans faktörüdür.
- **Pnömolizin** kemotaksisi önleyerek, **siliyer aktiviteyi bozarak** etkili olan hemolizinidir.
- **Otolizinler** (amidaz) kendi kendini eritmek yanında virülansla da ilişkili bulunmuştur.
- Ayrıca nöraminidaz, hyalüronidaz gibi çeşitli proteazlar da üretir.

İLGİLİ NOTLAR

Orijinal Soru: Temel Bilimler 54

54. Tetanoz toksinleri ile ilgili aşağıdaki ifadelerden hangisi doğrudur?

A) İnhibitör nörotransmitterlerin presinaptik membrandan salınımını engeller.
B) Spinal kordda gama-aminobütirik asit salınımını indükler.
C) Nöromusküler kavşakta asetilkolin salınımını engeller.
D) Tetanolizin patogenezde majör role sahiptir.
E) Tetanospazmin hemolize neden olur.

Doğru Cevap:A

KAMP NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

CLOSTRIDIUM TETANI

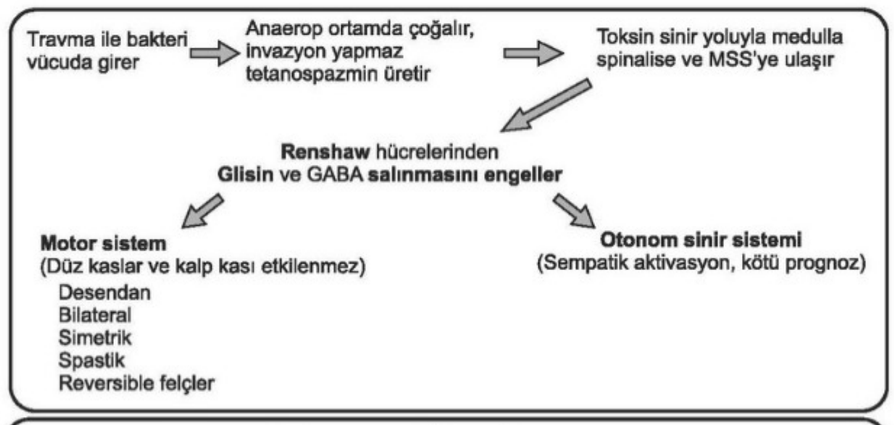
- **Tetanoz** etkenidir. Gram pozitif **sporlu anaerop** basildir. İnsan ve hayvanların kalın bağırsaklarında kolonize olur.

Temel Bilimler 54. soru
Mikrobiyoloji Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 046

- **İnvazyon yapmaz, toksini** ile hastalık oluşturur.
- Toksini **plazmitle** kodlanır. **Tetanolizin** ve **tetanospazmin** (**metaloproteaz, nörotoksin**) isimli iki toksini vardır. **Tetanolizin,** hemolize ve yara bölgesinde hücre parçalanmasına yol açar. Hastalıktan **tetanospazmin** sorumludur.
- **Tetanospazmin** retrograd olarak aksonlar yoluyla MSS'ye ulaşarak özellikle medulla spinalis **ön boynuz afferent motor nöronları** etkiler. **B parçası** ile **inhibitör nöronlara (Renshaw hücrelerine)** bağlanır**; A parçası** ile **inhibitör nörotransmitter**ler olan **Glisin** ve **GABA** (gama-amino bütirik asit) salınımını **inhibe** ederek **spastik felçlere** neden olur. Toksinin bağlanması geriye **dönüşümsüzdür**. Bu nedenle etkisi **aksonal uçlar yenileninceye** kadar devam eder.
- Tetanozda **sadece çizgili kaslar** tutulur, **düz kaslar** ve **kalp kası tutulmaz**. Ön boynuz hücreleri (motor nöronlar) ve kafa çiftleri tutulur. **Felçler desendan, bilateral, simetrik, spastik ve reversible**'dir**. Otonom sinir sistemi** tutulursa **sempatik aktivasyon görülür.** Burada dikkat edilmesi gereken **toksinin sinirlere bağlanmasının geriye dönüşümsüz,** ancak akson uçlarının yenilenmesi ile **felçlerin reversible** olmasıdır.

Klinik tablolar

- **Generalize tetanoz: En sık** görülen tetanoz tablosudur. Kuluçka dönemi 3-21 gün, ortalama 1 haftadır. Yara yeri MSS'ye ne kadar yakınsa kuluçka dönemi o kadar kısadır. Yara yerinde ağrı, rahatsızlık hissi gibi prodromal belirtiler olabilir.



Tetanozun etki mekanizması

- **Işık, ses** gibi uyaranlar **kasılmaları** tetikler. **Trismus (masseter** tutulumu**), risus sardonicus** (alaycı gülüş, yüz kaslarının tutulumu) ve **opistotonus** (sırt kaslarının tutulumu) görülür. İlk, en sık ve en uzun süre tutulan kaslar **masseterler**dir. Trismus çene kaslarında kasılma sonucu **ağzı 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 **ateş görülmez**.
- Üç önemli komplikasyon vardır: **(1) solunum yetmezliği, (2) otonom disfonksiyonlar (3) hastane enfeksiyonları.**
- En sık **ölüm** nedeni **asfiksi** ve **pnömonidir.**
- **Yenidoğan tetanozu:** Umbilikusun kesilmesi sırasında asepsi kurallarına uyulmaması nedeniyle gelişir. Hayatın ilk 2 günü emme ve ağlaması normal olan bebekte **3-28. günler**de gelişen emme problemi, katılık, kasılma veya konvülziyon görülmesi ile tanı konur. İlk bulgu **emme güçlüğü**dür. En **mortal** tetanoz formudur.

Tanı

- **Anamnez** ve **klinik bulgularla** tanı konur. Hastanın diline abeslangla bastırıldığında normalde öğürme refleksi görülürken tetanozda çene kilitlenmesi olur (**Spatula testi**).
- **Laboratuvar tanısı yoktur.**

Tedavi

- Hava yolu açık tutulur.
- Benzodiazepinlerle toksinin spazm yapıcı etkileri antagonize edilir. Gerekirse hasta uyutulur ve entübe edilir. İhtiyaç durumuna göre ventilatöre bağlanır.

İLGİLİ NOTLAR

GLİSİN

- Omurilik ve beyin sapının en önemli **inhibitör** nöromediyatörüdür.

Temel Bilimler 54. soru
Farmakoloji Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 094

- **Tetanoz toksini;** inhibitör nöronlardan presinaptik olarak **glisin salınımını inhibe eder.**
- **Taurin** ve **β-alanin** glisin reseptör agonistleridir. **İnhibisyon** oluştururlar.

GLUTAMAT

- **Santral sinir sisteminin** ana ve **en yaygın bulunan eksitatörüdür.**
- **SSS'de öğrenme ve bellekte (LTP, long term potansiyalizasyon)** primer rolü olduğu düşünülmektedir.
- **İyonotropik (NMDA/AMPA/KAINAT) ve metabotropik (mGluR) reseptörleri vardır.**
- **NMDA (N-metil-D-aspartat) Reseptörü: Hipoksi, hipoglisemi ve yüksek NO seviyeleri** glutamat miktarında artışa ve/veya **NMDA reseptör uyarısı sonucunda; hücre içine fazlaca kalsiyum girmesine** ve dolayısıyla **nöronal hasara** neden olurlar.
- Bu varsayımdan hareketle **NMDA antagonisti olan dizosilpin iskemik beyin zedelenmesini önlemek için denenmektedir.**

NMDA reseptör antagonistleri

- Magnezyum: Preeklempsi
- Fensiklidin: Halüsinasyon psikoz
- Dizosilpin
- **Ketamin:** Genel anestezik
- Biperiden: EPYE tedavisi
- **Riluzol:** ALS tedavisi
- **Memantin:** Alzheimer tedavisi
- Felbamat: Antiepileptik
- Valproik asid: Antiepileptik
- Metadon: Opioid
- Dekstrometorfan: Opioid
- **Akamprosat**: Alkol bağımlılık tedavisi

OREKSİNLER (HİPOKRETİNLER)

- **OX1 ve OX2** adlı G protein kenetli reseptörleri mevcuttur.
- Oreksinler glutamat salınımından sorumludurlar ve **eksitasyon ve uyanıklık** durumuna neden olurlar.
- **Almoreksant ve suvoreksant** oreksin reseptör antagonisti insomnia ilaçlarıdır.
- **Oreksin antagonistlerinin;** antikonvülzan, anestezik ve kas gevşetici etkileri yoktur.

ADENOZİN

- ATP'nin hidrolizi sonucu oluşur. **Adenozin** önemli bir **inhibitör** nöromediyatördür. **ATP ise eksitatör** nörotransmitterdir.
- Adenozin inhibisyonu psikostimülan etki oluşturur (örnek: Metilliksantinler)
- Adenozin'in uyku ile ilişkili reseptörü esas reseptörü A_{2A}'dır. Non-selektif bir adenozin reseptör antagonisti olan kafein, bu reseptörü antagonize ederek uyanıklık sağlar.

NİTRİK OKSİT (NO)

- **Bellek ve öğrenme performansını artırır.**
- NMDA bağımlı **nörotoksisite** oluşturabilir.
- **Gaz** yapısındadır.

KARBON MONOKSİD (CO)

- CO, hücre içi haberci rolü vardır, gaz yapısındadır, **solubl guanilat (guanilil) siklaz** enzimini stimüle eder.

KANNABİNOİDLER

1. **Endokannabinoidler: Anandamid** (N-arakidonildonolietanolamin) **/ 2-araşidonilgliserol, lipid yapıda** nörotransmitterlerdir.
2. **Fitokannabinoid:** Hint keneviri / Marihuana / THC (Δ^9 tetrahidrokanabinol)

Bir referans işte **tam da böyle kapı gibi** dimdik durmalıdır…Herşeyi **açıkça göstermeli ve içinize huzur** vermelidir…

Orijinal Soru: Temel Bilimler 55

55. Aşağıdakilerden hangisi HIV enfeksiyonu tedavisinde kullanılan viral revers transkriptaz enzim inhibitörüdür?

A) Raltegravir
B) Enfuvirtid
C) Stavudin
D) Maravirok
E) Lopinavir

Doğru Cevap:C

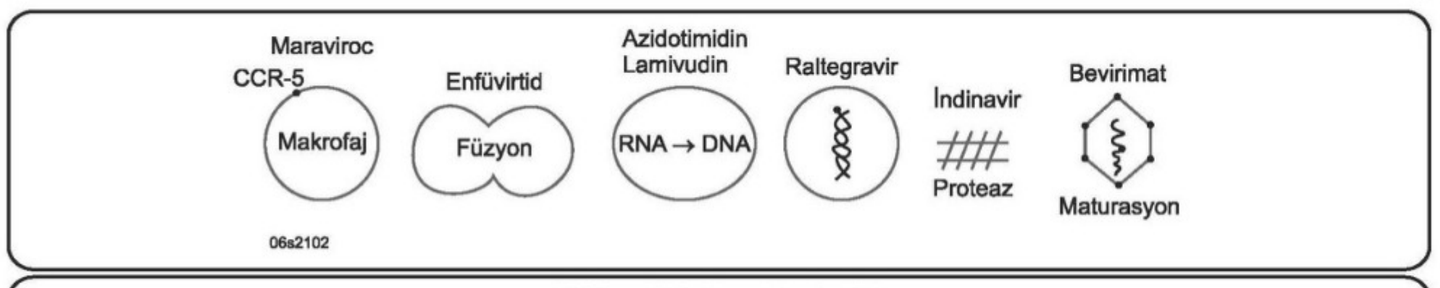
KAMP NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

Temel Bilimler 55. soru
Mikrobiyoloji Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 194

HIV/AIDS tedavisinde kullanılan ilaçlar
FARMAKOLOJİ KORELASYONU

Giriş inhibitörleri	Ters transkriptaz inhibitörleri		İntegraz inhibitörleri	Proteaz inhibitörleri
	NRTI	NNRTI		
• Tutunma inhibitörü - Fostemsavir • CCR**5** antagonisti - Mara**V**irok - Vikrivirok • **FU**zyon inhibitörü - En**FU**virtid • Monoklonal antikor - **İb**alizumab • **Mat**urasyon inhibitörü - Bevi**rimat**	Zidovudin Abakavir Emtrisitabin Stavudin Didanozin Lamivudin Tenofovir	Efavirenz Nevirapin Delavirdin Rilpivirin Etravirin Doravirin	……**tegra**vir Kabotegravir Dolutegravir Elvitegravir Raltegravir	……**navir** Ataza**navir** Daru**navir** Fosampre**navir** İndi**navir** Lopi**navir**/ritonavir Nefi**navir** Saku**navir** Tipra**navir**

NRTI: Nükleozid ters transkriptaz inhibitörü, bu grutan seçilen **ikili** ilaç **tedavinin bel kemiği** kabul edilir.
NNRTI: Non nükleozid ters transkriptaz inhibitörlerine hızlı direnç gelişir, HIV-2'ye etkileri yoktur.
Lamivudin ve **tenofovir** aynı zamanda **HBV**'ye etkilidir.
Abakavir: HLA-B*5701 pozitif olanlarda anafilaksi riski nedeniyle kontrendikedir.
Kobisistat sitokrom p450 enzimini inhibe eder. **Elvitegravirin** yarılanma ömrünü uzatmak için kullanılır.
Düşük doz **ritonavir**, sitokrom p450 enzimini inhibe eder. **Lopinavirin** yarılanma ömrünü uzatmak için kullanılır.
Kabotegravir aylık enjeksiyonlar halinde uygulanır



HIV enfeksiyonu tedavisi

PRİMER HEPATOTROP VİRÜSLER

HEPATİT A VİRÜSÜ (HAV)

- **Pikornavirüsler** arasında yer alır **(enterovirüs 72,** Hepatovirüs, Heparnavirüs) diye isimlendirilir. Tek serotipi vardır. Antijenik değişim görülmez.
- **Zarfsızdır. Dış koşullara**, dezenfektanlara nisbeten **dirençlidir.** Enterovirüsler gibi aside dayanıklıdır.
- Virüs **fekal-oral** yol ile bulaşır, **nadiren kanla** bulaşabilir. Klinik bulgular başlamadan **iki hafta önce** dışkıyla atılmaya başladığı için **karantina** hastalığın **yayılmasını önlemez.**
- **Su kaynaklı, çiğ midye, istiridye** yenilmesiyle **salgınlar** bildirilmiştir.
- **Sarılık** bulguları başlamadan **iki hafta önce** virüs **dışkıda** bulunmaya başlar ve sarılık ortaya çıktıktan **iki hafta sonraya** kadar yayılım devam eder. **Ani başlangıçlı hepatit** olgularında akla gelmelidir. **En kısa inkübasyon süreli** hepatit virüsüdür.
- Virüs alındıktan sonra yaklaşık **2-6 haftalık inkübasyon** sonrası klinik bulgular belirir. En sık **çocuklarda** görülür fakat genellikle **asemptomatik** geçirilir. Yaş ilerledikçe özellikle **erişkinlerde** daha ağır bir klinikle **ikterik** seyreder.
- **Kolestaza** ve **relapsa** en sık neden olan hepatit virüsüdür.
- **Kronikleşme** ve **taşıyıcılık görülmez.** Kanser riskini artırmaz.
- Akut HAV enfeksiyonu **anti-HAV IgM** varlığı ile belirlenir. IgM 4 – 6 haftada kaybolur.

İLGİLİ NOTLAR

- ☑ **CCR5 kemokin reseptör antagonisti: Maravirok** ve **vikrivirok**, virüsün gp120'sinin, CCR5 kemokin reseptörüne bağlanmasından sorumlu parçası olan V3 lupuna bağlanır. Bunun sonucunda da virüs CCR5'e tutunamaz. Maravirok sadece kanında CCR5 ko-reseptörünü kullanan virüslerin varlığında kullanılır. Kanında, V3 lupu mutasyona uğramış olan ve CXCR4 ko-reseptörlerini kullanmaya başlayan **T-tropik virüslerin saptanması halinde bu ilaçlar kullanılmamalıdır**.
- ☑ **Anti-CD4 monoklonal antikoru: Ibalizumab**, maravirok-vikrivirok grubuna benzer etkiyle virüsün kemokin reseptörlerine bağlanmasını ve böylece hücre içine girişini engelleyen monoklonal antikordur. Çoklu ilaca dirençli HIV enfeksiyonlu erişkinlerde diğer antiretrovirallerle kombine edilerek kullanılır. Çocuklar ve adölesanlarda kullanımı henüz onaylanmamıştır.

Temel Bilimler 55. soru
Mikrobiyoloji Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 269

- ☑ **Nükleozid ve nükleotid RT inhibitörleri (NRTI):** Viral RT enzimi etkinliğini inhibe ederler. Bu amaçla sıklıkla kullanılan ilaçlar; tenofovir, zidovudin (AZT), lamivudin (3TC), emtrisitabin (FTC), stavudin (d4T), abakavir (ABC), didanozin (ddI) ve zalsitabin (ddC)'dir. Bir timidin analoğu olan AZT aktif ve bölünen hücrelere, non-timidin analogları (ör. lamivudin, ddI ve ddC) ise istirahat halindeki hücreler üzerine etkilidir.
- ☑ **Non-nükleozid RT inhibitörleri (NNRTI):** HIV-1 RT enzimine direkt olarak bağlanırlar ve enzimin üç boyutlu yapısını, dolayısıyla da fonksiyonunu bozarlar. Bu gruptaki başlıca ilaçlar; **nevirapin**, **efavirenz, etravirin** ve **rilpivirindir**.
- ☑ **İntegraz inhibitörleri: Raltegravir, elvitegravir** ve **dolutegravir** bu aşamaya etkili antiretrovirallerdir.
- ☑ **HIV proteaz inhibitörleri (PI):** Proteaz inhibitörleri, RT inhibisyonundan farklı bir aşamada antiviral etki gösterdikleri için tedavide RT inhibitörleri ile kombine edilerek kullanılır. **Indinavir**, **sakinavir**, **ritonavir**, **atazanavir**, **lopinavir**, **dorunavir**, nelfinavir ve amprenavir en çok kullanılanlarıdır. Son zamanlarda, diğerinin yarı ömrünü korumak için bütün proteaz inhibitörlerine ritonavir eklenmektedir. **Dolayısıyla ritonavir ile desteklenmiş atazanavir (ATV/r), dorunavir (DRV/r)** veya **lopinavir (LPV/r)** kullanılması önerilmektedir. Uzun süreli kullanımları sonucunda insülin sentezinde azalma, insülin direnci, **lipit metabolizması bozukluklarına** ve **lipodistrofilere** yol açabilmektedirler.
- ☑ **Matürasyon inhibitörü: Bevirimat**, gag proteinine bağlanır ve HIV proteaz tarafından viral kapsid antijenlerine kırpılmasını önler. İlaç ile ilgili araştırmalar sürdürülmektedir.

NAİF HIV ENFEKSİYONLULARDA BAŞLANGIÇ KOMBİNE ART SEÇENEKLERİ

İKİLİ KOMBİNASYON HALİNDE:

Nükleotid ve/veya nükleozid revers transkriptaz inhibitörü

(AZT veya Tenofovir veya Abakavir + Lamivudin veya Emtrisitabin)

+

BİR ADET:

Güçlendirilmiş proteaz inhibitörü

(Lopinavir + Ritonavir veya Atazanavir + Ritonavir veya Dorunavir + Ritonavir)

veya

Non-nükleozid revers transkriptaz inhibitörü

(Nevirapin veya Efavirenz veya Rilpivirin)

veya

İntegraz inhibitörü

(Raltegravir veya Elvitegravir veya Dolutegravir)

Fırsatçı Enfeksiyonların Tedavisi:

HIV enfeksiyonu/AIDS'te en sık fırsatçı enfeksiyonların tedavisi

Fırsatçı enfeksiyon	Tedavi
PJP	Ko-trimoksazol veya pentamidin
Toksoplazmoz	Primetamin + sülfadiazin+folinik asit
Kriptokokkoz	Amfoterisin-B + 5-flusitozin
Kandidiyazis	Flukonazol, amfoterisin-B, kaspofungin
HSV enfeksiyonları ve zona	Asiklovir
CMV enfeksiyonları	Gansiklovir, sidofovir, foskarnet
Kriptosporidiyoz	Paromomisin
Mikobakteriyoz	Rifabutin
Tüberküloz	Klasik tedavi (*)

(*) Proteaz inhibitörü ve NNRTI kullanılan tbc olgularında ilaç metabolizmasını hızlandırdığı için **rifampisin** kullanılmaz, **rifabutin** verilir. Rifabutin ve sakinavir birlikte kullanılmaz. Tbc hastalarına NNRTI olarak nevirapin yerine **efavirenz** başlanır.

Temel Bilimler 55. soru
Farmakoloji Kamp Notu 1. Fasikül
Sayfa 173

NRTI*	NNRTI**	Proteaz inhibitörleri	Giriş inhibitörleri	İntegraz inhibitörleri
Zidovudin	**Nevirapin**	Sakinavir	**Maravirok**	Raltegravir
Stavudin	**Efavirenz**	İndinavir	**Enfuvirtid**	Elvitegravir
Lamivudin	**Delavirdin**	Ritonavir	Vicrivirok	
Didanozin	Etravirin	Nelfinavir	İbalizumab	
Emtrisitabin		Amprenavir		
Abacavir		Lopinavir		
Tenofovir		Atazanavir		

* Nükleozid yapıda reverse trankriptaz inhibitörleri
**Nonnükleozid reverse trankriptaz inhibitörleri

REVERS TRANSKRİPTAZ İNHİBİTÖRLERİ

- Viral reverse trankriptaz (RNA bağımlı DNA polimeraz) enzimini bloke ederek **viral RNA'dan insan hücresindeki DNA'ya eklenecek çift iplikli DNA kopyası oluşmasını engellerler.** Nükleozid analoğu olanlar hücrede **fosforilasyona uğrayarak aktifleşirler** ve viral genomu inhibe ederler.
- Mitokondrial **DNA polimeraz-**γ inhibisyonu ile toksisiteleri (periferik nöropati...) arasında **doğru orantı** vardır. **Emtrisitabin, lamivudine... DNA polimeraz-γ'yı çok az inhibe ederler, toksisiteleri düşüktür.**
- İki ana gruba ayrılırlar;
  - **Nükleozid yapıda** reverse trankriptaz inhibitörleri
  - **Nonnükleozid reverse** trankriptaz inhibitörleridir.

Nükleozid Yapıda Revers Transkriptaz İnhibitörleri

- **Zidovudin (AZT): Gebelikte anneden çocuğa HIV geçişini azaltır.**
- **Didanozin**: En ciddi yan etkisi **pankreatit'dir.**
- **Lamivudin (oral) / Tenofovir (oral) / Emtrisitabin: HIV1-2 ve Hepatit B** tedavisinde kullanılırlar ve yan etkileri azdır.
- **Abakavir: Ölümcül olabilen hipersensitivite** reaksiyonu oluşturur.

Non-Nükleozid Revers Transkriptaz İnhibitörleri

- Bu grubun en önemli yan etkisi; **deri döküntüleri ve steven johnson sendromudur.**
- **Nevirapin: Gebelikte, anneden bebeğe HIV geçişini engellemek için kullanılır.**
- **Delavirdin / Efavirenz / Etravirin**

PROTEAZ İNHİBİTÖRLERİ (İNDİNAVİR, ATAZANAVİR, SAKİNAVİR...)

- **HIV'in gelişimini tamamlaması için,** olgun **virüs çekirdeğindeki** protein zincirinde **bulunan** prekürsör **proteinlerlerin (Gag-Pol) proteaz enzimi tarafından kesilmesi gereklidir.**
- Proteaz inhibitörleri, **viral aspartil proteaz enzimini inhibe ederek, immatür** ve **enfektif kabiliyeti olmayan** viral partiküllerin oluşmasını sağlarlar. RTI'ların aksine hücre içinde **aktifleşmelerine gerek yoktur.**

Yan Etkileri

- **Lipodistrofi:** Periferik ve fasyal dokularda incelme, santral yağ toplanması, dorsoservikal yağlanma, buffalo hörgücü görünümü
- **Cushingoid** görünüm, memelerde büyüme
- **Diyabet,** glukoz intoleransı, **LDL, trigliserid artışı**
- **Genellikle mikrozomal enzim inhibisyonu yaparlar.**

Referansımız **yanlış şıkları eletmekle** kalmıyor, doğru şeçeneği de **nokta atış** gösteriyor.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 56

56. Başka bir sağlık sorunu olmayan altı yaşındaki çocuğun muayenesinde, el ve ayaklarında veziküler döküntüler ve ağzında ülserler izleniyor.
Aşağıdaki viral etkenlerden hangisinin bu tabloya yol açması <u>en olasıdır</u>?

A) Poliovirus
B) Echovirus
C) Sitomegalovirus
D) Parechovirus
E) Coxsackievirus

Doğru Cevap:E

KAMP NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

Temel Bilimler 56. soru
Mikrobiyoloji Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 185

TUS HAZIRLIK MERKEZLERİ

- **Herpangina:** Ani başlayan **ateş, baş ağrısı,** karın ağrısı, kusma olur. **Yumuşak damakta,** tonsillerde **veziküler** lezyonlar görülebilir. **Kokzaki A** virüslerle olur.
- **El-Ayak-Ağız hastalığı:** Ateş ve el, ayak, ağızda veziküler ağırlıklı döküntülerle karakterizedir. En çok **Kokzaki A16** ile olur. Özellikle enterovirüs 71 ile oluşan formun MSS tutulumu ile ölümlere yol açabileceği bildirilmektedir.
- **Akut hemorajik konjunktivit:** Hızla (24 saat inkübasyon) gelişen subkonjunktival kanama ve konjunktivit hali izlenir. En sık etkeni **enterovirüs tip 70**'tir. **Kokzaki A24** ile de oluşabilir.
- **Plörodini (Bornholm hastalığı):** Ateş ve tek taraflı plevral yan ağrısı bulunur. AC normal görünümdedir. Kaslarda hassasiyet ve nüks sıklıkla rastlanan bulgulardır. **Kokzaki B** etkendir.
- **Miyokardit, perikardit: Kokzaki B oluşturur.**
- **Epidemik miyalji:** Karın ve göğüs kaslarında ağrı ile karakterizedir. **Kokzaki B** etkendir.
- **Yenidoğanda multisistemik tutulum:** Yenidoğan ünitesinde salgınlar oluşturabilir. Annede hastalık varlığı, yaz-sonbahar dönemi riskleri oluşturur. Yenidoğanda özellikle miyokard tutulumu uyarıcıdır.
- **İnsülin bağımlı diabetes mellitus (Tip 1 DM):** Kokzaki virüs B

Nörotrop virüsler

- Kızamık virüsü (SSPE)
- Rubella virüs
- Kabakulak virüsü
- Enterovirüsler
  - Polyovirüs
  - Koksaki A virüs
  - Ekovirüs
- Herpesvirüsler
- Kuduz virüsü
- JC virüs
- Arbovirüsler

EKOVİRÜS

- İsmi **E**nteric, **C**ytopathic, **H**uman, **O**rphan kelimelerinin ilk harfinden (Echo-) türetilmiştir.
- Hafif ateş ve raş ile seyreden soğuk algınlığı, üst solunum yolu enfeksiyonları, konjunktivit ve çocuk ishalleri gibi hastalıklara neden olabilir. Enterovirüsler içinde yer alan virüslerden ishal gibi **enterik enfeksiyonlara yol açan** tek virüstür.
- **Aseptik menenjitlerin** başta gelen etkenlerindendir. **Yaz aylarında görülen menenjit salgınlarında ilk akla gelmesi gereken etkendir.**

Tanı

- **Hücre kültürü en önemli** metoddur.
- **PCR** ile BOS, boğaz, dışkı örneklerinde genetik dizi aranması tanıda faydalı olabilmektedir.

ENTEROVİRÜS TİP 70

- En sık yaptığı hastalık **akut hemorajik konjoktivit**tir. Akut hemorajik konjoktivitin **en sık** etkenidir. Damlacıklarla ve direk temasla bulaşır.

KORONAVİRÜSLER

- Koronavirüsler 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**.
- Zoonotik virüslerdir. Evcil ve yabani hayvanlardan bulaşabilir.

Koronavirüsler

Alfa koronavirüsler	Beta koronavirüsler
• 229E • NL63	• SARS-Cov • MERS-Cov • SARS-Cov2 (Covid 19) • OC43 • HKU1

- SARS-CoV ve MERS-CoV 37°C'de ürer. Akciğerde hücre ölümü ve inflamatuvar yanıtın başlamasına neden olur.
- Virüs esas olarak **damlacık yoluyla** bulaşır. Eller vasıtasıyla ağız, burun veya göz mukozasından da bulaşabilir.
- Elektron mikroskopta **zarfları taç** (hale) şeklinde göründüklerinden koronavirüs ismini almışlardır. Bu virüsler içinde bulunan CoV-SARS isimli korona virüs **SARS** (Severe Acut Respiratory Syndrome) etkenidir. SARS en az **38°C ateş, balgamsız öksürük, nefes darlığı** ve **hipoksi** ile karakterize **şiddetli atipik pnömoni**dir. Kuluçka dönemi ortalama beş gündür (2-10 gün). Titreme, fenalık hissi ve başağrısı sıktır. Akciğer grafisinde **interstisyel buzlu cam manzarası** görülür. ELISA ile antikorlar ve PCR ile viral RNA gösterilerek kesin tanı konur. Tedavi ve aşısı yoktur.
- 2014 Yılında Ortadoğu ülkelerinde **Corona MERS** (Middle East Respiratory Syndrome) **böbrek yetmezliği de** yapabilen mortalite oranı yüksek pnömoni etkeni olarak bildirilmiştir.
- 2019 yılında Çin'de ortaya çıkan SARS-COV-2, Covid-19'a neden olarak mortalite oranı yüksek pnömoni vakalarına neden olmuştur.

İLGİLİ NOTLAR

Orijinal Soru: Temel Bilimler 57

57. Aşağıdakilerden hangisinde SARS-CoV-2'nin özellikleri birlikte verilmiştir?

A) Tek sarmallı, pozitif polariteli, zarflı RNA virusudur.
B) Çift sarmallı, pozitif polariteli, zarfsız RNA virusudur.
C) Tek sarmallı, negatif polariteli, zarflı RNA virusudur.
D) Çift sarmallı, pozitif polariteli, zarflı RNA virusudur.
E) Tek sarmallı, pozitif polariteli, zarfsız RNA virusudur.

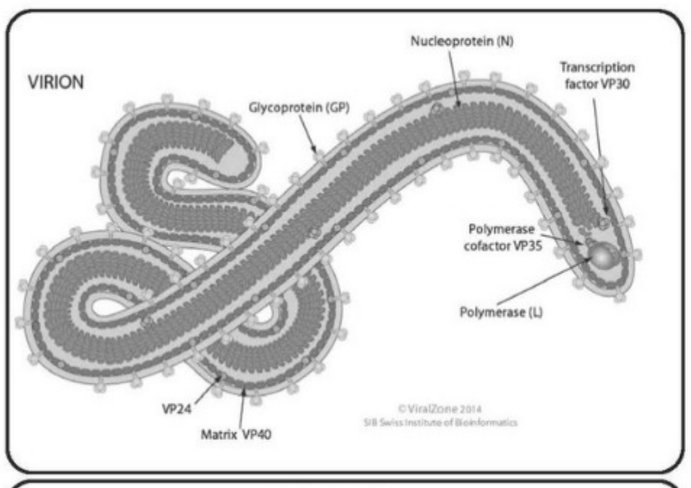
Doğru Cevap:A

KAMP NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

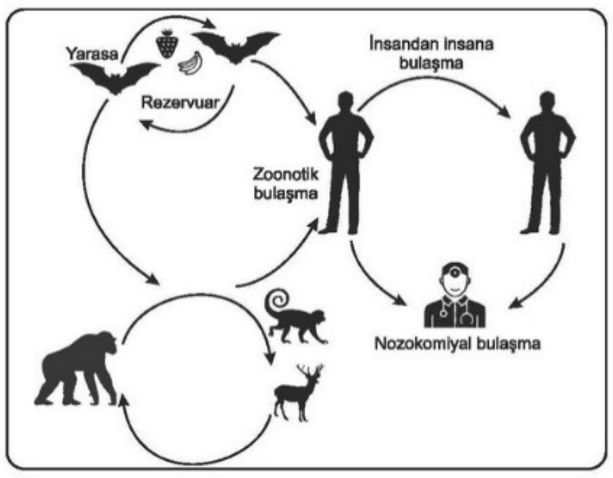
İLGİLİ NOTLAR

FİLOVİRÜSLER (MARBURG VE EBOLA VİRÜSLER)

- Filovirüsler uzun filamentöz (filo=iplik) yapılı en uzun virüslerdir.
- Zarflı, RNA virüsleridir. Elektron mikroskobunda uzun, ucu kıvrık **baston** şeklinde görülür.
- **Meyve yarasalarından**, **maymunlardan** ve **geyiklerden** bulaşır.
- İnsandan insana **kan** ve **sekresyonlarla (cinsel sekresyonlar dahil)** bulaşır. Sağlık çalışanları risk altındadır.
- **Monosit**, **makrofaj** ve **dendritik** hücreleri enfekte eder. **Yoğun sitokin** salınması **endotel hasarına** bu da **DIC** ve şiddetli **kanamalarla** ölüme neden olur.
- Tanı için yapılacak çalışmalara **Biyogüvenlik seviyesi - 4** laboratuvarlarda izin verilmelidir.
- Tedavide **monoklonal antikorlar** kullanılır. Aşısı yoktur.



Filovirüsler



Ebola virüs döngüsü

Temel Bilimler 57. soru
Mikrobiyoloji Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 178

Virüs ailesi	RNA yapısı	Virüs bağımlı polimeraz	Zarf	Şekil	Çoğalma yeri	Virüs
Picornavirüs	ss (+) RNA lineer, nonsegmente	Yok	**Çıplak**	İkosahedral	Sitoplazma	Polio, Echo, Entero, Rhino, Coxackie, HAV
Calicivirüs	ss (+) RNA lineer, nonsegmente	Yok	**Çıplak**	İkosahedral	Sitoplazma	Norwalk HEV
Flavivirüs	ss (+) RNA lineer, nonsegmente	Yok	Zarflı	İkosahedral	Sitoplazma	Sarı humma HCV Dengue
Togavirüs	ss (+) RNA lineer, nonsegmente	Yok	Zarflı	İkosahedral	Sitoplazma	Rubella Venezuella ensefalit
Coronavirüs	ss (+) RNA lineer, nonsegmente	Yok	Zarflı	**Helikal**	Sitoplazma	Coronavirüs
Retrovirüs	ss (+) RNA lineer, nonsegmente	**RNA bağımlı polimeraz**	Zarflı	İkosahedral veya konik şeklinde	**Nukleus**	HIV HTLV

ID:06s226

Pozitif kutuplu RNA virüsleri

Orijinal Soru: Temel Bilimler 58

58. Aşağıdaki mantar türlerinin hangisinde fenol oksidaz enzimi eşleştirildiği maddenin sentezinde görev alır?

A) Cryptococcus neoformans - Melanin
B) Candida albicans - Biyofilm
C) Aspergillus fumigatus - Toksin
D) Cryptococcus gattii - Mukopolisakkarit
E) Candida glabrata - Mannan

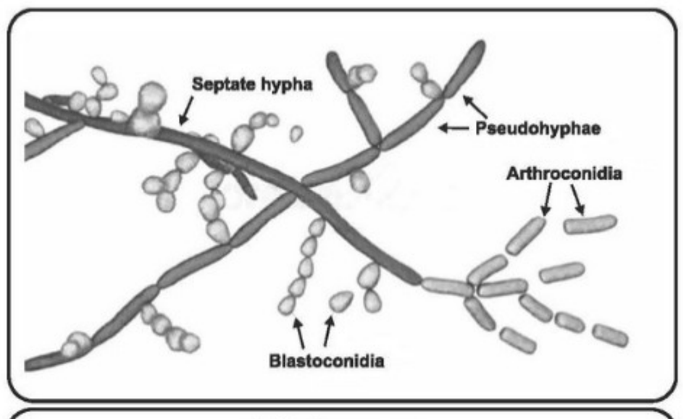
Doğru Cevap:A

KAMP NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

İLGİLİ NOTLAR

TRICHOSPORON

- **Trichosporon** türleri, nötropenik hastalarda kateter enfeksiyonlarına da neden olabilir. Hematolojik malignitesi olanlarda gelişen **non-Candida maya enfeksiyonlarının en sık etkenidir**. Candida'ya çok benzer özellikler gösterir (psödohif, gerçek hif). **Artrokonidi oluşturması** ile Candida'dan ayrılır. Tanıda **üreaz pozitifliği** önemlidir. Amfoterisin-B bu mayalara etkili olsa da bunlar için fungusidal değildir. Tedavide vorikonazol ümit vericidir. Hücre duvarı antijeni **Cryptococcus neoformans kapsülü ile çapraz reaksiyon** verdiği için tanısal karışıklıklara neden olabilir. Kültürde üretilerek tanı konulur.



Trichosporon

CRYPTOCOCCUS NEOFORMANS

- Geniş bir **polisakkarid kapsül** ile sarılı bir mayadır. Kapsülünde bulunan **glukuronoksilomannan** (GXM) immün sistemi baskılar. Aşırı miktarda ürettiği için kanda saptanabilir.

Temel Bilimler 58. soru
Mikrobiyoloji Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 109

ismini buradan alır. M. tuberculosis ve Histoplasma capsulatum gibi **lenf nodlarında latent yaşamaya uyum** sağlamıştır. Her üç patojenin de **ilk yerleştiği** doku **akciğerdir**.

- **Dar tabanlı tomurcuk** oluşturur**. Psödohif oluşturmaz.** Kapsüler antijenite farklılıklarına göre A, B, C, D ve AD serotipleri vardır:
  - **A, D ve AD serotipleri:** Topluca Cryptococcus neoformans olarak isimlendirilirler. Başta güvercinler olmak üzere kanatlıların gastrointestinal sisteminde yaşarlar ve bunların dışkıları ile çevreyi kontamine ederler. Ülkemizde bu serotipler bulunur. Cryptococcus neoformans'ın iki varyetesi vardır:
    - ☑ A serotipi (varyetesi): Cryptococcus neoformans var. grubii
    - ☑ D serotipi (varyetesi): Cryptococcus neoformans var. neoformans
  - **B ve C serotipleri: Cryptococcus gattii** olarak isimlendirilir. Afrika vb. tropikal bölgelerde, **okaliptus** ağaçlarında yaşarlar. Daha çok **immün sistemi normal** olan kişilerde **pnömoni** ile seyreder.

Fungal zoonozlar

- Microsporum canis
- Trichophyton verrucosum

Cryptococcus neoformans virülans faktörleri

- Kapsül
- Melanin üretimi
- Üreaz
- Fenol oksidaz
- Mannitol sekresyonu
- Süperoksit dismutaz
- Proteaz
- Fosfolipaz
- Fenotipik sıçrama

- **A serotipi AIDS'li hastalar için en sık saptanan fırsatçı patojendir.**
- **Kuş gübresinin solunması** ile bulaşır. **İnsandan insana bulaş yoktur**.
- **Primer enfeksiyonu akciğerlerde** yapar. Akciğer enfeksiyonu genellikle **asemptomaktiktir** veya **pnömoni** yapabilir. Özellikle AIDS ve diğer immünsüpresif hastalarda **menenjit**, **deri tutulumu**, kolit, prostatit oluşturabilir. **AIDS** olgularında en önemli **menenjit** etkenidir. Bununla birlikte menenjitli **hastaların yarısının immün sistemi normal**dir.

Tanı

- **Kültür:** BOS'tan ya da kandan etkenin üretilmesi mümkündür. **Bird seed** (niger seed, Staib agar) agarda **melanin** üretiminden dolayı **kahverengi koloniler** görülür. **Kapsüllü** olduğu için koloniler **mukoid** görünür.
- **Negatif boyama:** BOS Çini Mürekkebi ile negatif boyanınca kapsül ve içindeki blastosporlar görülür.
- **Kapsülün boyanması:** Mayer **Musikarmin** Boyası
- **Doku örneklerinin boyanması:** Doku örnekleri **Gomori Metenamin Gümüşleme** (GMS) ve **Periyodik Asit Schiff** (PAS) boyaları ile iyi boyanır.
- **Klinik materyalde antijen** (gluroksilomannan) **aranması:** BOS ve serum gibi klinik örneklerde EIA veya lateks aglütinasyonu ile mantara ait **kapsüler antijen** araştırılır. BOS'ta **en duyarlı ve en özgül** yöntemdir.

Temel Bilimler 58. soru
Mikrobiyoloji Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 110

- **Fenol oksidaz ve üreaz testi pozitiftir.**
- **Melanin pigmenti:** Fontana-Masson Boyası
- **PCR**
- **Beta 1,3D glukan testi negatif** olması ayırıcı tanıda önemlidir.

Tedavi

- Menenjitte **indüksiyon** tedavisi iki hafta süreyle **amfoterisin-B + 5-flusitozin** ile yapılır. Daha sonra 8 hafta yüksek doz oral veya intravenöz flukonazol ile **konsolidasyon tedavisi** verilir. Sonra en az bir yıl oral **flukonazol** ile **tamamlayıcı** (**idame**) **tedavi** uygulanır.
- Sekonder profilakside flukonazol kullanılır. Profilaksiye viral yük <50 kopya/mL ve CD4+ Th sayısı 3 aydır >100 oluncaya kadar devam edilir.
- Hücre duvarında (1-3)-ß-D-glukan miktarı çok az olduğu için, bunun sentezi üzerinden etkili olan **kaspofungine dirençlidir**.

RHODOTORULA TÜRLERİ

- Karakteristik olarak **karotenoid pigmentler** (pembeden kırmızıya değişen renkte koloniler oluştururlar) üreten **kapsüllü maya** *Rhodotorula* türleri *R. glutinis*, *R. mucilaginosa* (sinonimi *R. rubra*) ve *R. minuta*'dır.
- Bağışıklığı bozulmuş hastalar ve **santral venöz kateter bulunduran hastalarda** önemli enfeksiyon (menenjit, endokardit) etkenidir.
- **Biyofilm** üretebilir. **Non-fermentatif, üreaz pozitiftir.**
- Tedavide **amfoterisin-B** ve **flusitozin** kullanılır.
- Flukonazol ve ekinokandinler etkisizdir.

ÜREAZ pozitif mantarlar

- Cryptococcus
- Rhodotorula
- Trichosporon
- Coccidioides
- T.mentagrophytes
- T.mentagrophytes

ASPERGILLUS

- Aspergillus cinsi mantarlar doğada yaygın olarak bulunurlar. **İnhalasyon** yoluyla ya da travma ile ciltten bulaşırlar. En sık **fungal akciğer enfeksiyonu ve allerjik reaksiyon** da bu mantar tarafından gerçekleştirilir.
- Klinik izolatlarda belirlenen en sık türler (sıklık sırasıyla):
  - Aspergillus fumigatus **(insan enfeksiyonlarında en sık (%90) tür)**
  - Aspergillus flavus **(aflatoksin ile karaciğer kanseri)**
  - Aspergillus niger **(otomikozun en sık etkeni)**
  - Aspergillus terreus **(amfoterisin-B'ye dirençli)**
  - Aspergillus nidulans **(insan enfeksiyonlarında en nadir tür)**
- Havadaki **konidyalar** aracılığıyla bulaşır.

Klinik tablolar

- **Allerjik fungal sinüzit: Aspergillus en sık sinüzit** yapan mantardır. En sık etken **A.fumigatus**'tur.
- **Otomikoz:** Dış kulağın mantar enfeksiyonudur. En sık etken **A. niger**'dir.
- **Allerjik bronkopulmoner aspergilloz.** Havadaki **konidyaların solunması** ile bulaşır. **Hif içeren** kahverengimsi **bronş tıkaçları** balgamla atılır. Doku invazyonu yoktur. Aspergillus antijenleri özgül yüksek **Ig E** düzeyleri görülür.
- **Fungus topu (Aspergilloma):** Özellikle tüberküloz, tümör sonucu oluşmuş **kavitelerde gelişen mantar** kitleleridir. **Hemoptizi** ve **ciddi kanama** oluşabilir.
- **Akciğer tutulumu:**
- **Aspergillus fumigatus** konidyumları insan fibrinojeninin yanı sıra alveol bazal membranındaki laminine bağlanırlar.
- **İnvazif asperjilloz; nötropeni** ve nötrofil fonksiyon bozukluğu ile oldukça ilişkilidir. Aspergillus konidyumları nötrofiller tarafından öldürülmeye dirençlidir; ancak germinasyon gösteren hif ve konidyumlar kolayca öldürülebilir.
- Kronik gidişli bir pnömoni yanında özellikle **nötropenik**, hematolojik maligniteli hastalarda, **intravenöz katater enfeksiyon**u yapabilir, **hızlı ilerleyici, hızla damar duvarı** invazyonu ile karakterize ve mortalitesi yüksek (> % 50) bir klinik tablo da oluşturabilir **(invazif aspergilloz).** Bilgisayarlı tomografide akciğerde **"halo bulgusu"** gözlenir. Bu hastalarda **en sık etken A. fumigatus**'tur.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 59

59. İlk kez Japonya'da dış kulak yolundan izole edilmiş olan ve birçok antifungale karşı dirençli olmasından dolayı hastanelerde salgınlara yol açabilen ayrıca geniş alanlara yayılım göstererek tüm dünyayı tehdit etmeye başlayan mikolojik etken aşağıdakilerden hangisidir?

A) Candida albicans
B) Aspergillus fumigatus
C) Candida auris
D) Cryptococcus neoformans
E) Malassezia furfur

Doğru Cevap:C

KAMP NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

- Virülansında hidrolitik enzimler ve biyofilm formasyonu önemli rol oynamaktadır. Mikroskopide **dev hücreli maya** görüntüsü ile diğer Candida türlerinden ayırt edilebilir.

Candida krusei

- C. albicans'a göre virülansı daha düşük olan, immün yetmezlikli hastalarda sistemik enfeksiyonlara neden olabilen Candida türüdür.
- **Flukonozale doğal dirençlidir**. Amfoterisin B'ye karşı olan direnç gelişimi önemlidir.

Candida dubliniensis

Temel Bilimler 59. soru
Mikrobiyoloji Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 108

özelliği ile ayrılır.

Candida auris

- **Yoğun bakım enfeksiyonlarına** yol açan çoklu dirence sahip bir türdür. Son zamanlarda sağlık bakım ünitlerinde ve hastanelerde **sağlık personelinden kaynaklanan** çok sayıda salgın bildirilmiştir (Candida albicans genelde hastanın **kendi florasından** kaynaklanır). Giderek yaygınlaşmaktadır. Diğer mantarlarla tanıda karışıklık sık yaşanmaktadır. MALDI-TOF ile ayrımı yapılabilir. **Ekinokandinlerle** tedavi edilir.

MUKOKUTANOZ CANDIDA ENFEKSIYONLARI

- **Oral kandidiyaz (pamukçuk)** en sık rastlanan klinik tablodur. Dil ve ağız boşluğunda beyaz plaklarla karakterizedir. Topikal ilaçlar (nistatin veya klotrimazol) ile tedavi edilir.
- **Vulvovajinal enfeksiyonlar** özellikle gebelerde, diyabetiklerde ve antibiyotik kullananlarda görülür. Vajende kaşıntı, **süt kesiği (peynirimsi)** vajinal akıntı ve disparoni görülür. Vajinal **pH normal aralıkta (4,5-5)** kalma eğilimindedir.
- Deride follikülit, balanit, intertrigo, özellikle el tırnaklarında onikomikoz, paronişi, tinea barbae nedeni olabilir. Dudak kenarları enfeksiyonu (perleş) da yapabilir. **Saçı tutmaz.**

KRONİK MUKOKUTANÖZ KANDİDİYAZ

- C. albicans'a karşı **T-lenfosit** yanıtında belirgin bir **bozukluk** söz konusudur.
- **IL-17 eksikliği olanlarda yatkınlık artar.**
- El- ayak tırnakları, mukozalarda **kronik, uzun süreli tedavilerle bile düzelmeyen** enfeksiyonlar görülür. Tabloya **endokrinopati** eşlik eder. **Tedavisi en zor** mantar enfeksiyonlarından birisidir.

SİSTEMİK ENFEKSİYONLAR

- Kronik granülomatöz hastalık gibi **fagosit fonksiyon bozuklukları**, immün sistemi baskılayıcı tedavi uygulanması gibi **nötropeni** ile sonuçlanabilen durumlar, **yoğun bakımda** uzun süre yatma ve uzun süreli **antibiyotik** veya **kortikosteroid** kullanımı, diyabet, küçük ya da ileri **yaş** ve **hematolojik malignite** gibi risk faktörleri, **kandidemi** ve bunun sonucunda da yüksek mortaliteli **sistemik-invazif kandidiyazis** gelişimini kolaylaştırır. Bu olgularda **multifokal nodüler** veya **apse formunda** cilt ve iç organ tutulumları görülür.

Tanı

- Örneklerde mantarın görülmesi ve kültürde üretilmesiyle konur. **C.glabrata hariç** bütün candida türleri psödohif yaparlar. Ancak sadece **C. albicans** ve **C. dubliniensis gerçek hif** oluşturur. Bunun yanında **C. albicans** ve **C. dubliniensis** mısır unlu jelozda **klamidospor oluşturmaları** ile de diğerlerinden ayrılabilir.
- **Germ tüpü deneyi** için mantar, 2 saat **insan serumunda** 37 °C'de inkübe edildiğinde paralel kenarlı uzun tüplerin oluştuğu görülür.
- İnvazif candida enfeksiyonlarında **mannan**, enolaz ve d-arabinitol tanı amaçlı kullanılır.
- Maya mantarlarının tür düzeyinde ayırt edilmesinde **şeker fermentasyon testleri** de sıklıkla kullanılmaktadır.
- **MALDI-TOF** ile Candida cinsi mantarların tür ayrımı yapılabilir.

Tedavi

- Candida enfeksiyonlarında yeni bir sorun antifungal direncindeki artıştır. **C. krusei flukonazole, C. tropicalis ketokonazole, C. lusitaniae ise** doğal olarak **amfoterisin-B'ye dirençlidir.** Son yıllarda C. glabrata kökenlerinde de flukonazol direnci saptanmaktadır. Tedavide **lokal** mukoza tutulumunda **nistatin** veya **klotrimazol**, **sistemik**/ yaygın tutulumda **flukonazol, vorikonazol ve itrakonazol gibi** azol türevleri **amfoterisin-B** ya da **kaspofungin** kullanılabilir. C. auris çoklu dirence sahiptir, bunun tedavisinde **ekinokandinler** tercih edilmelidir.

İLGİLİ NOTLAR

Orijinal Soru: Temel Bilimler 60

60. Aşağıdaki paraziter etkenlerden hangisinde insan ara konaktır?

A) Toxoplasma gondii
B) Taenia saginata
C) Giardia lamblia
D) Fasciola hepatica
E) Dracunculus medinensis

Doğru Cevap:A

KAMP NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

İLGİLİ NOTLAR

KAN VE DOKU PROTOZOONLARI

TOXOPLASMA GONDII

Hücre içi parazitler	
• Toxoplasma	• Cryptosporidium
• Plasmodium	• Cyclospora
• Babesia	• Cystoisospora

➢ Dünyada en yaygın zoonotik hastalık etkenidir. Nüfusun % 30'u enfektedir.

➢ **Tüm omurgalıları** ve **eritrosit hariç** tüm

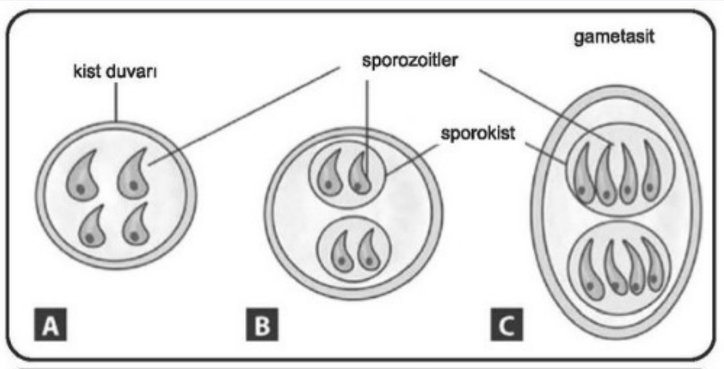
Temel Bilimler 60. soru
Mikrobiyoloji Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 118

➢ **Kedilerde** hem **eşeyli (son konak)** hem eşeysiz (ara konak)**; insan,** diğer memeliler ve kuşlarda **eşeysiz (ara konak)** çoğalır.

➢ Toksoplazmanın üç şekli vardır:

(1) Ookist (sporozoit, sporokist) sadece **kesin konak olan kedide** oluşur. Ara konaklara (**insana**) bulaşır.

(2) Taşizoit (trofozoit), hilal veya muz şeklindedir. Hızlı çoğaldığı için bu ismi almıştır. **Makrofajların** içinde **truva atı** gibi immün sistemden kaçar, kan ve lenf yoluyla tüm vücuda yayılır.



Toksoplasma gondii ookist

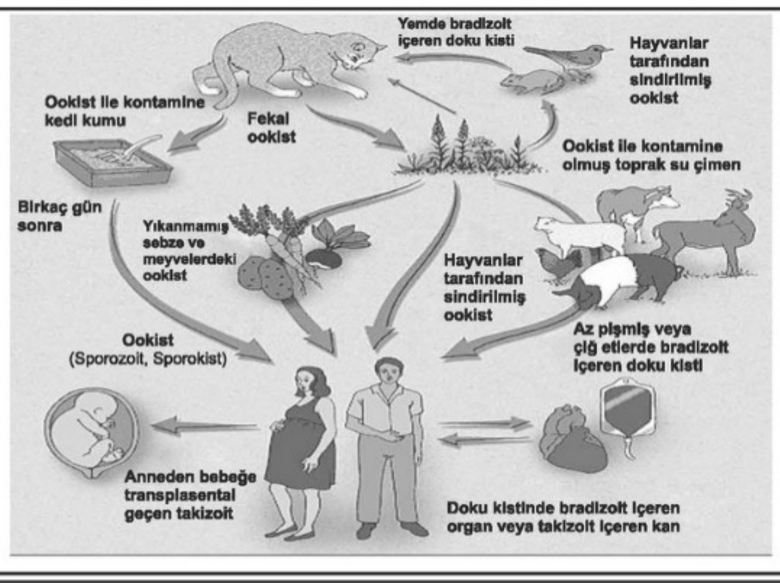
(3) Bradizoit: Trofozoidlerin hücre içinde çoğalması ile **doku kistleri** oluşur. Trofozoidler doku kistlerinin içinde yavaş çoğalırlar. Bu nedenle **bradizoit** ismini alırlar. Doku kistleri günün birinde rüptüre olursa **relaps** gelişir. İmmün sistemi baskılanmış konaktır.

☑ **Trofozoitler immün sistemin normal** olduğu konakta, dokularda **bradizoit** formuna dönüşür.

☑ **İmmün sistemi baskılanmış** kişilerde **kan beyin bariyerini** geçerek **beyin apsesi** ve **ensefalit** yapar.

☑ **Gebelerde plasentayı** geçerek **fetusa** bulaşır.

➢ **İnsana** en sık **kedi** dışkısıyla atılan **ookistlerle** ya da **çiğ etlerdeki doku kistlerinin** içinde bulunan **bradizoitle** bulaşır.



T. gondii'nin yaşam döngüsü

Toksoplazmanın bulaşma yolları	
Trofozoit (tiaşizoit)	**Doku kisti (bradizoit)**
• **Transplasental** • **Kan transfüzyonu** • Pastörize edilmemiş süt • Bukkal mukoza • Cinsel yol • Laboratuvar	• Enfekte çiğ/az pişmiş etler • Organ nakli
	Ookist • Kontamine gıda ve sular

Orijinal Soru: Temel Bilimler 61

61. *Schistosoma* türlerinin insanlara bulaş formu ve yolu aşağıdakilerden hangisinde birlikte verilmiştir?

A) Serkarya içeren suyu içerek oral yol ile
B) Serkarya içeren su ile temas ederek deri yolu ile
C) Mirasidiyum içeren su ile temas ederek deri yolu ile
D) Mirasidiyum içeren su ile kontamine sebze-meyve yiyerek oral yol ile
E) Yumurta içeren su ile kontamine sebze-meyve yiyerek oral yol ile

Doğru Cevap:B

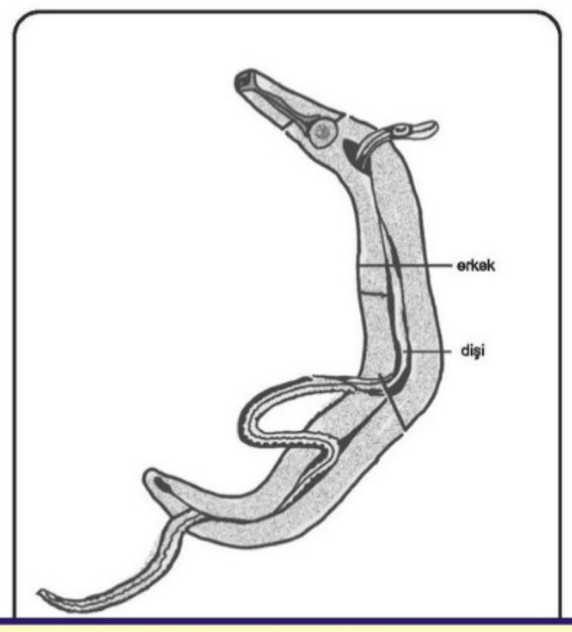
KAMP NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

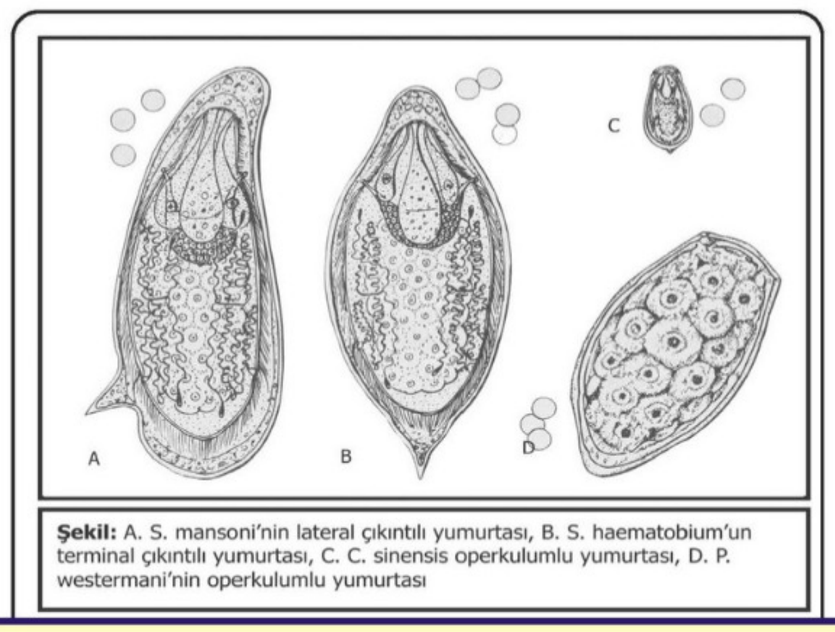
İLGİLİ NOTLAR

VENALAR İÇİNDE YAŞAYAN TREMATODLAR

SCHISTOSOMA TÜRLERİ

- **Erkek ve dişisi olan** tek trematod olmakla birlikte dişiler ve erkekler birbirlerine bağlı vaziyette (dişiler erkeklerin alt kısmındaki yarıklara yerleşmiş olarak) yaşarlar. Yaptıkları hastalıklara şistozomiyozis veya **bilharziyozis** denir.
- **Yumurtaları kapaklı değildir** ve **dikensi çıkıntıları** ile tanınıp ayrılabilirler.





Şekil: A. S. mansoni'nin lateral çıkıntılı yumurtası, B. S. haematobium'un terminal çıkıntılı yumurtası, C. C. sinensis operkulumlu yumurtası, D. P. westermani'nin operkulumlu yumurtası

Temel Bilimler 61. soru
Mikrobiyoloji Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 139

- **İdrar** ya da **dışkıyla** tatlı **suya atılan yumurtalardan** çıkan **miracidiumlar** yüzerek **ara konak** olan **salyangoza** girer. Burada oluşan çatal kuyruklu **serkaryalar** son konak olan insana **cildi delerek bulaşınca** kuyruklarını kaybederek **şistozomül** adını alır. Tatlı sularda yüzenlerde kaşıntılı bir deri döküntüsü (dermatit, **yüzücü kaşıntısı**, da insan dışı şistozomlara bağlı ve Ig E aracılı olarak dakikalar içinde) görülür. Ciltten giren serkaryalar kan dolaşımı ile **akciğer, sol kalbe** ve **karaciğere** göç eder. **Karaciğerde** erişkin şekle **olgunlaşırlar**. Daha sonra **Schistosoma haematobium** mesane venlerine, **Schistosoma japonicum** ve **Schistosoma mansoni** ise mezenterik venlerine göç ederek çiftleşirler. Buradaki yumurtaların atılmasıyla döngü tamamlanır.
- Enfeksiyonun ilk 1-2. ayında, serum hastalığı benzeri allerjik cilt reaksiyonları (ürtiker), artralji, ateş, öksürük, LAP, splenomegali ve karın ağrısı ile özel **Katayama** ateşi görülebilir.
- **Schistosoma haematobium:** Ara konak Bulinus cinsi salyangozlardır. Ülkemizde de Bulinus truncatus görülür ve S. haematobium enfeksiyonlarına rastlanılır. **Mesane venlerine yerleşir.** Terminal dikenli yumurtası nedeniyle mesane lezyonları, **obstrüktif üropati** ve en önemli belirti olan **hematüri** görülür. **Mesane kanseri** gelişimiyle ilişkili olduğu saptanmıştır. **İdrarla atılan yumurtaların** görülmesi, doku biyopsileri ve serolojik yöntemler ile tanı konur.
- **Schistosoma mansoni: Inferior mezenterik** venlere oturur. **Kolonu** etkiler. Diğerlerinin aksine **tüm doku** ve **organlarda** enfeksiyonlara yol açabilir. Yumurtalarının yayılımı ile yumurta lezyonlarına (**organ granülomlarına**) neden olabilir. Karaciğerdeki granülomlar ve fibrozis portal hipertansiyon, splenomegali, özofagus varis kanamalarına neden olur. En **sık ölüm sebebi** özofagus varis kanamalarıdır. Dışkıda büyük lateral **dikenli yumurta** saptanır.
- **Schistosoma japonicum: Superior mezenterik venlere**, bazen de inferior mezenterik venlere oturur. Genellikle **ince bağırsakları**, bazen de kolonu etkiler. Yumurtası diğer iki türe kıyasla **daha küçüktür** (Japonlar gibi) ve dikeni de daha az belirgindir. Bu nedenle, dolaşım yoluyla **beyne migrasyon** sonucu, **felç, epilepsi, görme bozukluklarına** neden olabilir. **Dışkıda** küçük lateral **dikenli yumurta** görülebilir.
- Tedavide **pirazikuantel** (tek doz) her üç türe de etkilidir.

Schistosoma

- Erkek dişi ayrımı var
- Tek ara konaklı (salyangoz)
- Serkaryanın cildi delmesiyle bulaşma
- Akciğer, kalpten geçip karaciğer venlerinde olgunlaşma
- Mesane veya mezenter venlerinde çiftleşip yumurtlama
- Katayama ateşi
- Mesane kanseri (S. haematobium)
- Hematüri, obstrüktif üropati (S. haematobium)
- Siroz, portal hipertansiyon, (S. mansoni)
- Kor pulmonale, felç, epilepsi (S. mansoni)
- Kapaksız, dikenli yumurta
- Prazikuantel ile tedavi

Orijinal Soru: Temel Bilimler 62

62. T hücrelerini baskılayarak otoimmün yanıtların gelişmesini engelleyen yardımcı T lenfosit alt grubu aşağıdakilerden hangisidir?

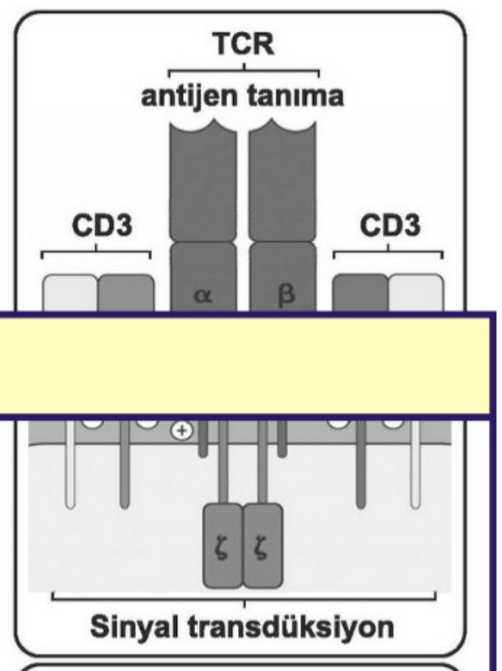
A) TH1
B) TH2
C) TH17
D) TFH
E) Treg

Doğru Cevap: E

KAMP NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

CD4+ T lenfositler (yardımcı T hücreleri, Th):

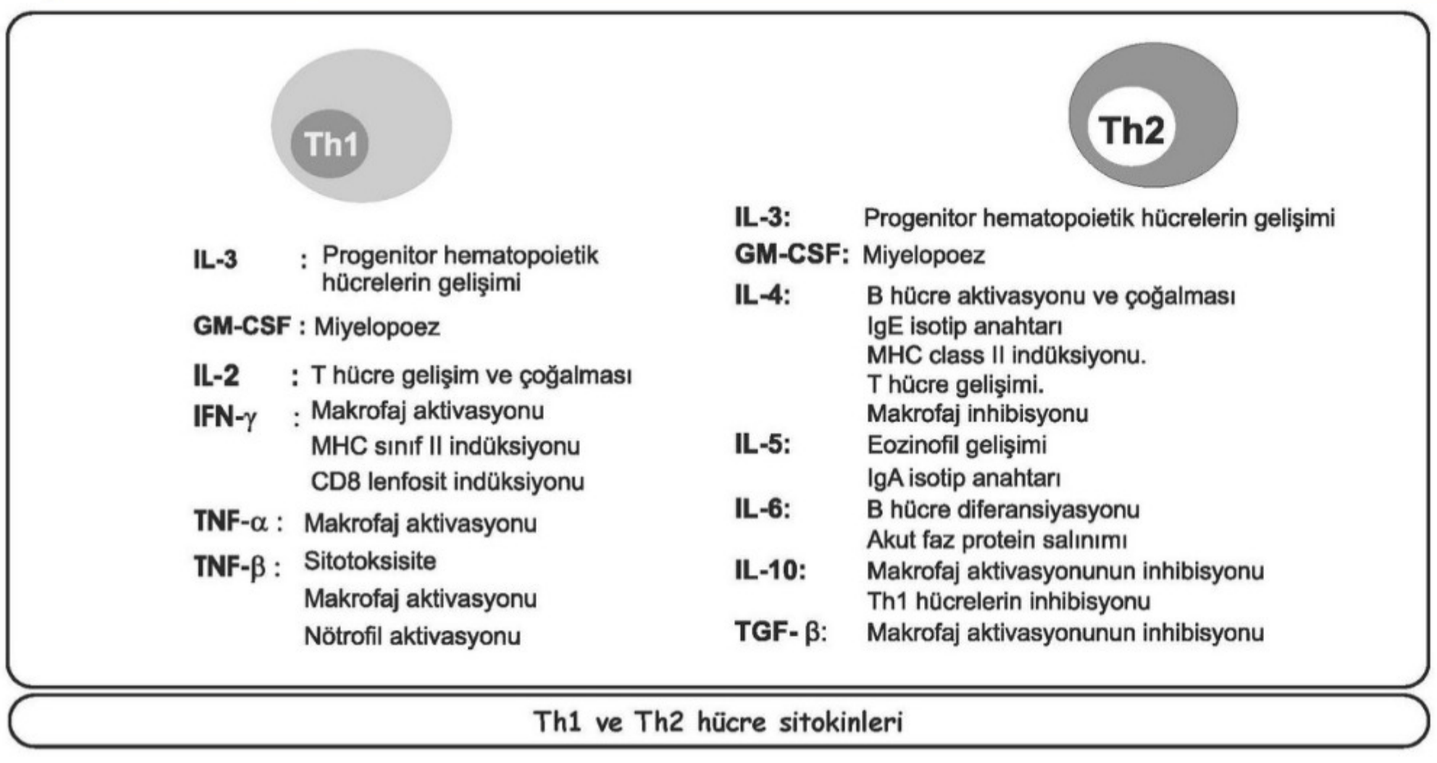
- Antjijen sunan hücrenin MHC II molekülü ile Th lenfositin CD4 molekülü birleşir.
- MHC II'deki antijen THR tarafından tanınır.
- **CD4 molekülü** aynı zamanda **HIV'in gp120** yapısının bağlandığı reseptördür.



T hücre reseptörü

Temel Bilimler 62. soru
Mikrobiyoloji Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 218

- **T helper-1 (Th1):**
  - ☑ **IL-2** salarak, **CD8+** T lenfositleri, etkin **sitotoksik-T lenfositlerine** dönüştürür.
  - ☑ **Gamma interferon** salarak **makrofajları aktive** eder; gecikmiş tip hücresel (tip 4) aşırı duyarlılığa neden olur.
  - ☑ **Gecikmiş tip aşırı duyarlılık reaksiyonları** özellikle **hücre içi mikroorganizmalara** (Mycobacterium tuberculosis, Histoplasma capsulatum, Brucella spp, Francisella tularencis vs) karşı geliştirilir.
  - ☑ Bu reaksiyon özellikle makrofajların eylemiyle sonuçlansa da asıl **CD4 (Th1) lenfositlerin makrofajlarla birlikte gerçekleştirdikleri bir immün yanıttır.**
  - ☑ **IL-2** ve **gama interferon** aynı zamanda **NK** hücreleri de **aktive** eder.
  - ☑ **CD4+ T lenfositler** normalde sitotoksik etki göstermezken otoimmün hastalıklar gibi özel durumlarda sitotoksik etki gösterebilecekleri bildirilmiştir.
- **T helper-2 (Th2):**
  - ☑ **IL-4** ve **IL-5** salarak B lenfositlerini, antikor üreten **plazma hücrelerine** dönüştürür; **antikor sentezinde** görev alır.
  - ☑ **IL-4, IL-10, IL-13, TGF-beta** salarak Th1 yanıtını ve IFN-gamma'yı **baskılar.**
  - ☑ **Atopik kişilerde Th2 baskındır**.



Th1 ve Th2 hücre sitokinleri

Diğer CD4+ T lenfosit alt grupları:

- **Th9:** IL-9 sentezlerler. **Mast hücrelerinin gelişimine** katkıda bulunurlar. **Allerji gelişimini** kolaylaştırırlar. **Helmint enfeksiyonlarına** karşı bağışık yanıt gelişimiyle ilişkileri vardır.

İLGİLİ NOTLAR

Referanslarımız yanlış olan tüm seçenekleri **tek tek eletiyor!!!**

Referanslarımız yanlış olan tüm seçenekleri **tek tek eletiyor!!!**

Temel Bilimler 62. soru
Mikrobiyoloji Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 219

TUS HAZIRLIK MERKEZLERİ

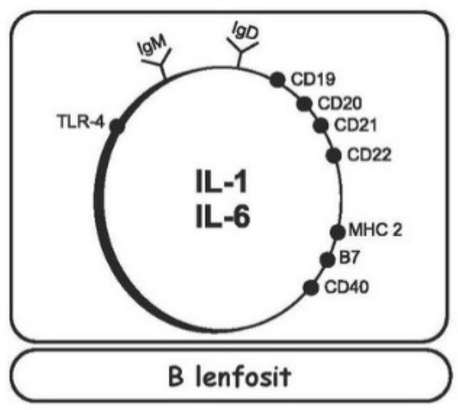
- **Th17: IL-1, IL-6, IL-23 TNF alfa,TGF-beta,** uyarımı sonucunda **IL-17** ve **IL-22** sentezlerler. **Dektin** ile aktive olan **dentritik** hücreler T**h17** lenfositlerinin aktive olmasını sağlar. **Dektin-1** Candida albicans'ın **maya** formundaki 1-3 beta glukanı; **Dektin-2** ise Candida albicans'ın **hif** formundaki oligosakkaritleri tanıyan **lektin** ailesinden bir reseptördür. **IL-17**'nin etkisiyle **nötrofil** ve **makrofajlar aktive olur.**

CD8+ T Lenfositler:

- **Sitotoksik CD8+ T lenfositler,** önce **IL-2** ve **IFN-γ** ile **efektör sitotoksik (CTL)** hale getirilirler.
- Enfekte hücre kendisini enfekte eden patojenin antijenini **MHC-I** molekülleri aracılığıyla sitotoksik T lenfositin reseptörüne (T Hücre Reseptörü, THR) sunar. Bu arada **MHC-I** ile **CD8** birleşir ve hedef hücre öldürülür.
- Bu öldürücülük, NK hücrelerdeki gibi üçlü bir mekanizmayla gerçekleştirilir:
  - ☑ **Perforinler:** Hedef hücre sitoplazmik membranında delikler açarak bütünlüğünü bozarlar.
  - ☑ **CTL yüzeyindeki Fas ligandları (FasL, CD95L):** Yüzeylerine, ölmeleri gerektiğinde bu mesajın hücre içine bildirilmesini sağlayan **ölüm reseptörleri (Fas, CD95)** konmuştur.
  - ☑ **Granzim enzimleri:** Perforinlerin açtığı kanallardan hedef hücre içerisine püskürtülen granzim enzimleri **kaspazları** aktive eder ve böylece **ekstrensek apopitoz** ile hücrenin öldürülmesi sağlanmış olur.

B Lenfositler:

- Ergin haldeyken yüzeylerinde monomerik **mIgM** ve **mIgD** reseptörleri (BHR) bulunan hücrelerdir. **BHR** ile yabancı antijenleri yakalarlar.
- B lenfositlerin iki görevi vardır:
- Plazmositlere farklılaşarak **antikor sentezlemek**
- MHC II molekülleri sayesinde **Th** lenfositlere **antijen sunmak**



B lenfosit

Doğal Katil (Doğal Öldürücü, NK) Hücreler:

- Geniş sitoplazmalı, granüllü lenfositlerdir (LGL). Periferik kandaki lenfositlerin %10'unu oluştururlar.
- **Timusta olgunlaşma süreci geçirmeyen**, kemik iliği kökenli lenfositlerdir.
- NK hücrelerin **proliferasyonunu IL-2** ve **IL-15** sağlar.
- **CD16** (IgG Fc reseptörü), **CD56** molekülü ve T lenfositler gibi **CD2** bulundururlar.
- Yüzeylerinde antijen tanıyıcı reseptörler (yüzeyel immünglobülin, THR-CD3 molekülü) bulunmaz.

NK hücrelerin doğal immünitedeki görevleri:

- NK hücrelerin iki önemli görevi vardır; **(1)** Sitokin salgılayarak makrofaj ve dendritik hücreleri aktive etmek, **(2)** Hedef hücreleri (virüsle enfekte hücreleri ve tümör hücrelerini) öldürmek.

  (1) Sitokin salgılayarak makrofaj ve dendritik hücrelerin aktive edilmesi: Enfeksiyonların hiperakut evresinde makrofajların IL-12 ile yaptıkları uyarı sonucunda **IFN-gama salgılamaya başlarlar**. Böylece **inaktif monosit, makrofaj** ve **dendritik hücreleri** aktive etmiş olurlar. **Aktive** olan **makrofajlar** yuttukları **bakterileri öldürürler**. Adaptif immünitede gama interferon salgılama görevini **Th1 lenfositler** üstlenir.

  (2) Hedef hücreleri öldürmek: NK hücreler **virüsle enfekte** hücreleri ve **kanser** hücrelerini öldürürler. Bu görevi **adaptif** (kazanılmış) immünitede **sitotoksik T lenfositler** (**Tc**) üstlenir.

  a. **Hedef hücreyi tanıma:** Normalde çekirdekli insan hücreleri, MHC-I molekülleri ile yüzeylerine **kendi antijenlerini** sunarak **"sağlıklı olduklarını"** bildirirler. Virüsle enfekte ve kanser hücreleri yaşadıkları stres nedeniyle yeterli MHC-I üretemezler. NK hücreler **yeterli sayıda MHC-I molekülü üretemeyen hücreleri** öldürürler. Bunun dışında, yüzeylerinde **MICA** proteinleri olan hücreleri de öldürürler. MICA proteinleri normal hücrelerde bulunmaz, birçok kanser hücresinde ve virüsle enfekte hücrelerin yüzeyinde bulunur.

  b. **Hedef hücreyi öldürme**: Hem NK hücreleri hem de Tc lenfositler hedef hücreleri aynı mekanizma ile öldürürler. Her ikisi de **perforin** ile hücre zarında delik açarlar, **granzim** ve **Fas-FasL (CD95-CD95L)** eşleşmesiyle **CASPASE** enzimlerini aktive ederek **apoptozu** tetiklerler.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 63

63. Aşağıdaki bakterilerden hangisinin ürettiği toksinin süperantijen niteliğinde olması <u>en olasıdır</u>?

A) Staphylococcus aureus
B) Clostridium tetani
C) Corynebacterium diphteriae
D) Bordetella pertussis
E) Bacillus anthracis

Doğru Cevap:A

KAMP NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

İLGİLİ NOTLAR

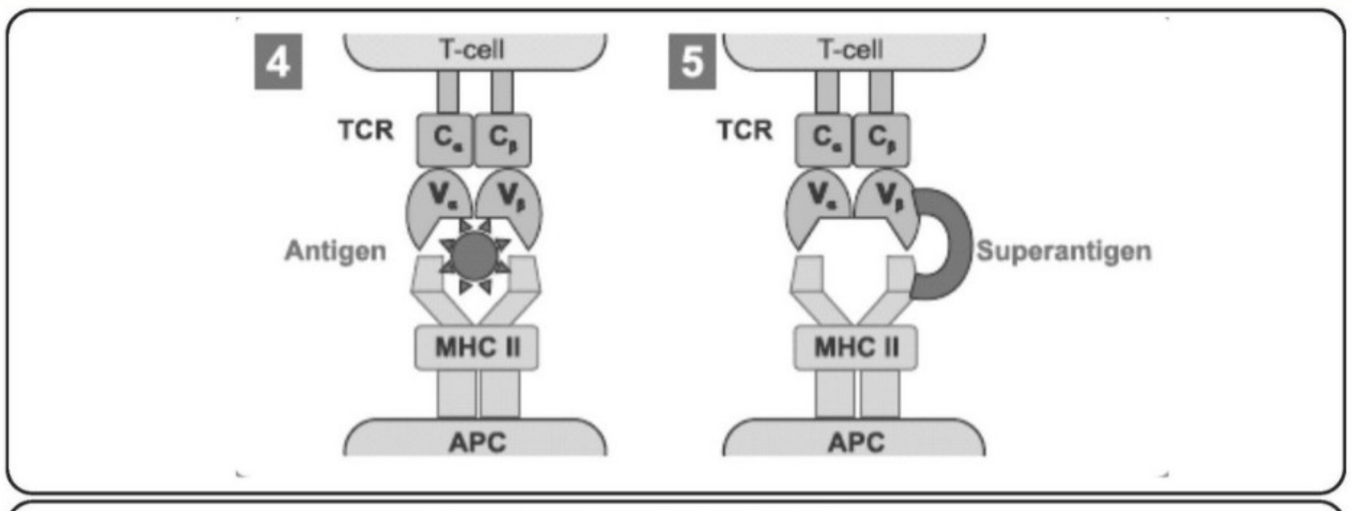
ADJUVAN

- Kendisi antijenik olmadığı halde birlikte bulunduğu antijenin gücünü artıran yapılardır.
- **İnaktive aşılar** genellikle bir adjuvanla birlikte uygulanır. Çoğu aşı, antijenin yavaş salınması, antijen sunucu hücreler tarafından yavaş alınması için **alüminyum** ile presipite edilmiştir.
- Çoğu adjuvanlar **T lenfosit** cevabını uyarırlar.

Temel Bilimler 63. soru
Mikrobiyoloji Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 224

SÜPERANTİJENLER

- Çok sayıda T-lenfositinde aktivasyon yapabilen en güçlü immünomodülatör yapılardır.
- **Hücre içi işlemden geçmeksizin,** doğrudan **MHC–II moleküllerinin beta1 zincirlerine** ve CD4 T lenfositlerin THR'lerinin **beta zinciri değişken bölgesine (V?)** bağlanarak bu hücreleri uyarabilme yeteneğindeki antijenik yapılardır.
- Endojen süperantijenler retrovirüslere ait yapılardır.
- Ekzojen süperantijenlerin hemen tümü bakteriyel ekzotoksinlerdir:
  - Staphylococcus aureus TSST-1
  - Streptococcus pyogenes pirojenik ekzotoksinleri (Pirojenik ekzotoksin A ve C)
  - Staphylococcus aureus enterotoksinleri
  - Bacillus cereus ısıya dirençli **enterotoksini**
  - Clostridium perfringens **enterotoksini**
  - Yersinia enterocolitica **enterotoksini** bilinen süperantijenlerdir.
  - Bunlardan sadece ilk ikisi sistemik etki oluşturarak toksik şok sendromuna yol açar, diğerlerinin etkileri lokaldir.



Normal ve Süper Antijenin Bağlanması

ANTİKOR

GENEL ÖZELLİKLER

- Antikorlar kanda gamma-globülin fraksiyonunda yer alırlar. Kendilerini uyaran antijenlere karşı özgül tepkime veren **glikoprotein yapısında** maddelerdir. **Y harfi** şeklinde birbirinin aynı **iki hafif (L)** ve **iki ağır (H)** zincirden oluşan bir yapıdır. Hafif zincirler ya **kappa** ya da **lambda** yapısındadır. **Ağır zincirler** ise alfa, gamma, mü, epsilon ve delta zincirlerinden oluşabilir. Bu yapılarda **değişken** ve **sabit** bölgeler ayrılabilir. Antikorlar **ağır zincirlerinin yapısına** göre sınıflandırılırlar **(izotip).**
- **Değişken** bölgeler antijenin bağlandığı **özgül bölgeleri** oluştururken **sabit bölgeler kompleman** etkinleşmesinde ve **hücre yüzey** reseptörlerine **bağlanmada görev alır.**
- Antikorların **özgüllüğü** bu değişken bölgeler üzerindeki **çok değişken (hipervariabl) bölgelerce sağlanır.**

Orijinal Soru: Temel Bilimler 64

64. Aşağıdaki bakterilerden hangisi ile oluşan enfeksiyonların tedavisinde fekal mikrobiyota transplantasyonunun yeri vardır?

A) Shigella dysenteriae
B) Vibrio cholerae
C) Escherichia coli
D) Yersinia enterocolitica
E) Clostridioides difficile

Doğru Cevap:E

KAMP NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

İLGİLİ NOTLAR

- Antibiyotik tedavisi bağırsaktaki anaerop florayı ortadan kaldırınca, *C. difficile* aşırı çoğalarak antibiyotik ishali yapabilir. Her antibiyotik kullanımı sonrasında ishal gelişebilme riski varken bu risk; **klindamisin**, geniş spektrumlu penisilinler, (**amoksisilin**, **ampisilin**) ve 2, 3, 4. ve 5. kuşak sefalosporinler, karbapenemler ve florokinolonlarda daha yüksektir. Aminoglikozidler, metronidazol ve vankomisin antibiyotik ishali ile nadiren ilişkili olabilirler.
- **Toksin A** ve **B** ile hastalık ortaya çıkar.
- Tablo basit bir ishalden ölümcül **psödomembranöz enterokolite** kadar uzanabilir. Dışkıda genellikle kan yoktur, vakaların yarısında **dışkıda lökosit** bulunur.
- **Yenidoğanlarda** yüksek oranlarda (% 70) bağırsaklarda bulunurken erişkinde bu oran düşüktür. **Bebekler** ve küçük çocuklarda toksinler için bağlayıcı **reseptör yoktur.** Bu yaş grubunda PME gelişiminde **S.aureus enterotoksin-B** düşünülmelidir.

Tanı

- Günde 3 veya daha fazla sulu dışkılaması olan ve yakın zamanda antibiyotik kullanma öyküsü olan hastada gutamat 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 tanı konur. Hücre kültürlerinde sitotoksite deneyleri özellikle **(Toksin-B)** altın standarttır. **PCR** ile de **toksin geni** saptanabilir.
- **Sigmoidoskopide** bağırsak mukozasında **ülser olmadan pseudomembranlar** görülmesi tiptiktir.

Temel Bilimler 64. soru
Mikrobiyoloji Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 049

Tedavi ve Korunma

- Hastalığa neden olan **antibiyotik kesilir.**
- **Vankomisin**, **metronidazol** ve bir makrolid olan **fidaksomisin** verilebilir. **Kolestiramin** ve **probiyotikler** (Lactobacillus, Bifidobacterium, Saccaromyces) toksini bağlayarak etkili olur Monoklonal antikor olan **bezlotoksumab** nüksleri önlemede kullanılır. **Fekal transplantasyon** etkili bulunmuş fakat uygulama nahoş olduğu gerekçesiyle çok fazla kabul görmemiştir.
- Hastanelerde salgın varlığında çevre 1/10 **çamaşır suyu** ile silinmelidir. **El antiseptikleri sporlara etkili değildir.** Bu nedenle *C. difficile* salgın yaptığında el antiseptikleri yerine su ve medikal sabun kullanılmalıdır.

SPORSUZ GRAM POZİTİF AEROP BASİLLER

CORYNEBACTERIUM DIPHTHERIAE

- Kapsülsüz, hareketsiz, **aerop** gram pozitif basildir.
- Tek rezervuarı insandır. Sadece **insanda** hastalık yapar.
- Bakteri **invazyon yapmaz**, **apse yapmaz**, **ekzotoksini** ile hastalık oluşturur.
- **Toksinin özellikleri**:
  - **A-B tipi** ekzotoksindir. Toksini kodlayan **tox geni,** kromozoma entegre olmuş, **beta faj** isimli **bakteriyofaj** tarafından kodlanır.
  - Optimum miktarda **demir** varlığına ihtiyaç duyar. Demir miktarı arttıkça toksin üretimi durur.
  - **Kalp hücresi** ve **nöronların** yüzeyinde bulunan **heparin bağlayan epidermal büyüme faktörüne (CD9)** tutunur.
  - Elongasyon faktör–2 **(EF-2)** (tRNA translokaz) **inhibe ederek** protein sentezini önler. Bu etki **P. aeruginosa ekzotoksin A** etkisiyle aynıdır

Klinik tablolar

- **Boğaz difterisi:** En sık görülen şeklidir. Özellikle **2-8 yaş arası çocuklarda görülen, ekzotoksinle** oluşan ve **kısa inkübasyon** süresine sahip (2-4 gün) hastalıktır. Boğazda kaldırılmaya çalışılınca **kanayan, kalın, gri-beyaz, yapışkan, tonsil sınırlarını aşan yalancı membranlar** (pseudomembran) izlenir. Servikal **lenf bezlerindeki büyüme** sonrası **boğa boynu** görüntüsü ortaya çıkar. Hafif bir ateş izlenir ya da **ateş görülmez.** Yumuşak damak felcine bağlı olarak hım hım konuşma, besinlerin ve suyun burundan gelmesi söz konusudur.

Klinik ve Tanı

- ✓ Akut diyareli bir hastada besin intoksikasyonu ve ilaç ekarte edilmiş, enfeksiyöz bir diyare düşünülüyorsa ilk olarak **gaita mikroskopisi** yapılmalıdır.
- ✓ 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, **Entemoeba 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 ilk tercih ilaç **metronidazol**dür. (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 sefalosporinler**dir.

Klinik tablo

- ✓ Genellikle **sulu ishal, kramp tarzında karın ağrısı**, **ateş** ve lökositoz görülebilir.
- ✓ Kolonoskopide **kolit ve psödomembranlar** görülür.

Tanı

- ✓ Glutamat dehidrogenaz testi
- ✓ Toksijenik C difficile suşunu tespit eden kültür

Temel Bilimler 64. soru
Dahiliye Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 284

Tedavi

- ✓ Tüm vakalarda (hafif-orta-ağır) tedavide öncelikli tercih **oral vankomisin** veya **fidaksomisin**dir.
  - ➢ Bunların verilemediği **hafif-orta vakalarda** alternatif olarak **metronidazol** kullanılabilir
  - ➢ **Ağır vakalarda** bunlara **ek olarak metronidazol** de kullanılır.
- ✓ Multiple nüks eden vakalarda **fekal transplantasyon** veya **bezlotoksumab** uygulanabilir.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 65

65. Genellikle çocuk ve gençlerde görülen tip 2 otoimmün hepatitte, kanda hangi antikorun tespit edilme olasılığı <u>en fazladır</u>?

A) Anti-nükleer antikor (AN
B) Anti-düz kas aktin antikoru (SMA)
C) Anti-çözünür karaciğer antijeni/karaciğer pankreas antijeni (SLA/LP)
D) Anti-mitokondriyal antikor (AMA)
E) Anti-karaciğer böbrek mikrozomal 1 antikoru (LKM-1)

Doğru Cevap:E

KAMP NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

Temel Bilimler 65. soru
Patoloji Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 079

OTOİMMÜN HEPATİTLER

- **DRB1 alleli** olanlarda daha sık görülür. Viral enfeksiyonlar ve ilaçlar ile tetiklenebilir.
- **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.
- Tipik biyopsi bulguları; interface hepatit, portal bölgede lobüle ilerleyen lenfositik/lenfoplazmositik infiltrasyon, **emperiopolezis** (hepatosit sitoplazmasında lenfosit ve plazma hücresi bulunması), hepatositlerde psödorozet.
- **Tanısı 4 kriterin kombinasyonu ile konulur; otoantikorlar, artmış serum Ig G,** diğer **etyolojilerin** dışlanması **(viral hepatit, ilaçlar) ve tipik biyopsi bulguları**
- Siroz viral hepatite göre erken dönemde gelişir.

ALKOLİK KARACİĞER HASTALIĞI

Hepatik Steatoz

- Alkolik karaciğer hastalığı önce ve en şiddetli **perisantral** alanı tutar.
- Asetaldehit ve serbest radikaller en çok bu bölgede üretilir.
- Yağlanma, NAD azalması, lipoprotein sentez azalması ve periferal yağ katabolizmasında artışa bağlıdır.

Alkolik Hepatit

- Hepatositlerde **yağlanma,** santral zonda hepatosit **nekrozu**
- **Mallory denk cisimcikleri** (Dejenere hepatositlerin sitoplazmasında biriken dejenere **sitokeratin 8,**18 ve **ubiquitin** içeren intermedier filamanlardır)
- **Nötrofilik reaksiyon**
- **Fibrozis** (Sinüzoidal ve perivenüler fibrozis olarak başlar).

Mallory-Denk Cisimlerinin Görüldüğü Durumlar	
• Alkolik karaciğer hastalığı • Primer biliyer siroz • Kronik kolestatik sendromlar	• Wilson hastalığı • Hepatosellüler karsinom • Alkol dışı karaciğer yağlanması • Amiodaron kullanımı

Alkolik Siroz

- Önce mikro nodüler siroz şeklindedir.
- Fibröz septalar nodülleri yarar ve çevreler, karaciğer küçülür (**tavuk kümes teli** görünümü)
- Zamanla mikro-makro nodüler siroza dönüşür. Karaciğer içi skar dokusu çok büyük olur **(Laennec sirozu).**

NON-ALKOLİK YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞI

- **Alkol almayan** veya **çok az alan** kişilerde görülen, **karaciğer yağlanmasına neden olan hastalığı olmayan** (HCV, Wilson, ilaç kullanımı) kişilerde ortaya çıkan klinik durumdur.
- **Steatoz** ya da **non-alkolik steatohepatit** şeklinde olabilir.
- Amerika'da kronik karaciğer hastalığının **en sık** nedenidir.
- Metabolik sendromla **(insülin direnci, tip 2 diyabet, obezite, dislipidemi ve hipertansiyon)** ile birliktedir.
- **Kriptojenik sirozların** çoğundan sorumludur.
- Biyopside alkolik karaciğer ile ayrılması zordur. **Yağlanma** (% ≥5 hepatosit), **lobüler inflamasyon, balonsu hepatositler** tanı için gereklidir.
- Alkolik hepatit, daha az yağlanma, daha çok balonsu hepatosit, lobüler inflamasyon, **mallory cismi,** nötrofil infiltrasyonu kolestaz ve tıkanmış santral vene sahiptir.

İLGİLİ NOTLAR

İMMÜNOLOJİK KARACİĞER HASTALIKLARI

Otoimmün Hepatit

☑ **Klinik**

- **Genç kadınlarda** sık görülür.

Temel Bilimler 65. soru
Dahiliye Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 257

☑ **Laboratuvar ve Tanı**

- Sıklıkla hafif-orta ALT ve AST yüksekliği ve poliklonal hipergamaglobulinemi **(IgG yüksekliği)** görülür.
- **Tip 1 ve Tip 2** olmak üzere iki ana gruba ayrılır:
  - ✓ **En sık** tip 1 otoimmün hepatit görülür.
  - ✓ **Antinükleer antikor (ANA)** ve **anti-düz kas antikoru** (**ASMA**) pozitifliği tip 1 otoimmün hepatit ile ilişkildir
  - ✓ **Anti-LKM1 (liver kidney mikrozomal antikor)** ve **Anti-LC1 (liver cytosol)** ise tip 2'de görülür. (LKM-2 ilaç ilişkili, LKM-3 HDV ilişkilidir).
  - ✓ Anti-LKM1 bazen **HCV** seyrinde de görülebilir.
- Biyopside **lenfosit ve plazma hücre artışı** ile giden interface hepatit vardır.
- Viral hepatit ve diğer nedenlerin ekarte edildiği vakalarda **klinik bulgular, otoantikor pozitifliği, IgG yüksekliği ve biyopsi bulguları** birleştirilerek tanı konulur.

☑ **Tedavi**

- Birinci tercih **kortikosteroid** tedavisidir.
- Dirençli ve nüks eden vakaların tedavisinde **azatioprin** eklenir.

Primer Biliyer Kolanjitis (Siroz)

☑ **Tanım ve genel özellikleri:**

- Orta ve küçük boy **intrahepatik** safra kanallarının progresif hasarı ile karakterize otoimmün bir hastalıktır.
- Primer biliyer siroz/kolanjitis (PBK) asıl olarak **kadınları** (% 90) etkiler ve genellikle **orta yaş**ta klinik bulgu verir.

☑ **Klinik:**

- Erken dönemde **yorgunluk en sık** semptomdur.
- **Kaşıntı** hepatobiliyer hastalığı düşündüren **en önemli** semptomdur.
- **Yağ malabsorbsiyonu** ve **kilo kaybı** meydana gelebilir.
- Hastaların bir kısmında **ksantom** ve **ksantelazma** bulunur.
- En sık **Sjögren sendromu** (keratokonjuktivitis sikka) eşlik eder. Diğer birçok otoimmün hastalık (hashimato tiroiditi, skleroderma vb) birlikte görülebilir.

☑ **Tanı:**

- Kolestaz enzimleri ve direkt bilirubin **artmıştır.**
- **Bilirubin düzeyi** prognoz tayininde en önemli belirleyicidir.
- **Serum Ig M düzeyleri** artmıştır.
- **Antimitokondriyal antikorlar (AMA)** hastaların büyük çoğunluğunda pozitiftir.
- Kolesterol düzeyleri artmıştır.
- USG'de safra yolları **normal** beklenir. **Ekstrahepatik kolestaz yapan patolojilerden ayırımda önemlidir.**
- Ekstrahepatik kolestatik hastalıklardan ayırımda MRCP ve ERCP yararlı olabilir. PBK'de MRCP ve ERCP'de de safra yollarında **patoloji beklenmez**.
- **Kesin tanı,** KC biyopsisinde **orta ve küçük boy intrahepatik** safra kanallarında **lenfositik infiltrasyon** ve **granülomatöz hasarın** (florid duct lesions) gösterilmesiyle konur.

☑ **Tedavi:**

- **Ursodeoksikolik asit,** tedavide **ilk tercih**tir. Hastalığın gidişini yavaşlatır, semptomları azaltabilir. Ursodeoksikolik asit tedavisine cevap vermeyen hastalarda **obetikolik asit** önerilmektedir.
- **Kaşıntı için;** kolestiramin, rifampin, naltrekson, antihistaminikler kullanılabilir. Dirençli vakalarda karaciğer nakli yapılabilir.
- Osteopeni/osteoporoz riski nedeniyle oral kalsiyum ve vit-D replasmanı önerilir.
- Steroidin ve diğer immünsüpresif ilaçların tedavide **yeri yoktur**.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 66

66. Glikojen depo hastalıkları ile ilgili aşağıdaki ifadelerden hangisi yanlıştır?

A) Glukoz-6-fosfataz eksikliğinin neden olduğu formda hepatomegali yanı sıra renal tübüller etkilenir.
B) Miyopatik tipte glikolizde rol oynayan enzimlerde defekt nedeniyle glikojen birikimi ortaya çıkar.
C) Hepatik tipte glikojenin karaciğerde ve sonrasında kanda birikmesi nedeniyle hiperglisemi görülür.
D) Asit-alfa glukozidaz eksikliği ile giden formunda glikojenin lizozomal birikimi nedeniyle birçok organ etkilenir.
E) Pompe hastalığında miyokardial fibrillerde glikojen birikimi nedeniyle masif kardiyomegali olur.

Doğru Cevap: C

KAMP NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

İLGİLİ NOTLAR

Temel Bilimler 66. soru
Pediatri Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 229

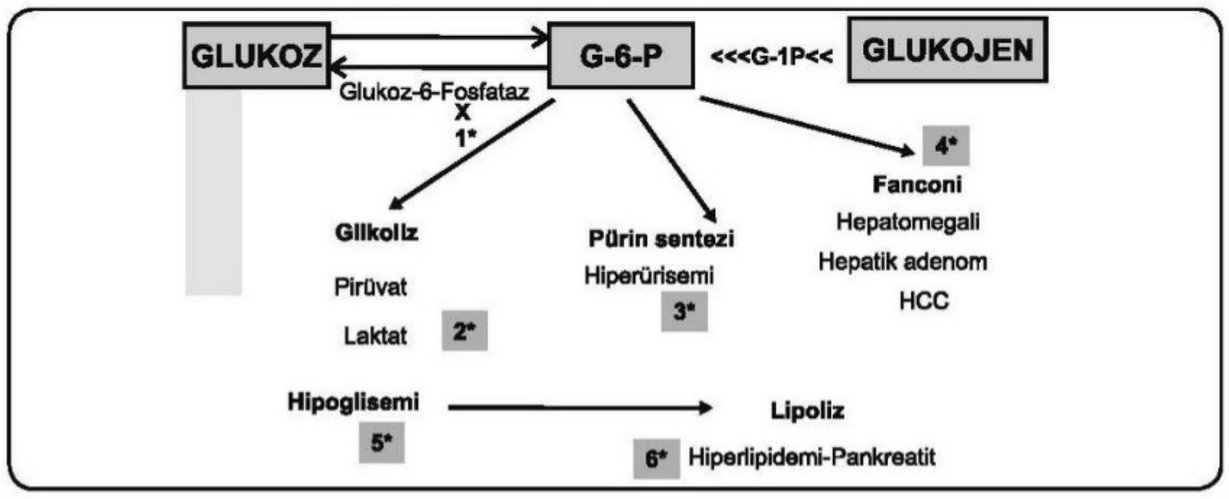
GLİKOJEN METABOLİZMASI BOZUKLUKLARI

- ✓ **Karaciğeri tutanlar;** Tip 0, I, III (Cori), IV (Andersen), VI (Hers), IX (Fosforilaz kinaz eksikliği), XI (Fankoni-Bickel sendromu)
- ✓ **Kası tutanlar;** Tip II, V, VII

Tip Ia ; Von Gierke Hastalığı

Klinik tablo yenidoğan döneminde hepatomegali, laktik asidoz, hipoglisemik konvülsiyonlar ve solunum güçlüğü ile ortaya çıkar. Belirtiler birinci yaşın sonuna doğru belirginleşir.

- **Taş bebek yüzü** (yağlı yanaklar, ince ekstremite, karın şişliği)



Tip Ib

Bu tipte ek olarak **nötropeniye** eğilim olduğu için enfeksiyonlar sık görülür.

Tip II ; Pompe Hastalığı

- **Lizozomal enzim eksikliğine bağlı tek glikojen depo hastalığıdır.**
- **Alfa 1,4 glukosidaz eksiktir.**
- Hipoglisemi oluşmaz, karbonhidrat ve lipit metabolizması ile diğer anomaliler görülmez. Mental retardasyon yoktur.
- İnfantil formunda makroglossi, hepatomegali ve hipotoni ile **hipertrofik kardiyomiyopati** gelişir. EKG'de dev **QRS dalgası ve P-R kısalması** önemlidir.
- **Enzimoterapi yapılabilir.**

Tip III (Cori Hastalığı)

Bu tipte **(amilo 1,6-glukozidaz; Dal kırıcı enzim)** eksiktir.

Başlangıç bulguları tip Ia'ya benzer; hepatomegali, hipoglisemi, büyüme geriliği ve hiperlipidemi ile başvururlar.

Tip Ia'dan (Von Gierke) farkları:

- Splenomegali görülürken, renomegali görülmez.
- Karaciğer bulguları **yaşla geriler**.
- **Miyopati** veya kardiyomiyopati (ventriküler hipertrofi, aritmiler) olabilir.

Tip IV (Dallandıran Enzim Eksikliği) (Andersen Hastalığı)

- **Amilo 1,4-1,6 transglikozidaz enzimi eksiktir. Amilopektinozis** olarak da bilinir.
- **Siroz gelişiminin en önemli olduğu glikojen depo hastalığıdır (18 aya kadar).**

Temel Bilimler 66. soru
Biyokimya Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 048

Tablo 2-13. Glikojen depo hastalıkları

Tip 0 - Aglikojenez	• **Eksik enzim: Glikojen sentaz** • **Etkilenen doku: Karaciğer** • **Temel bulgular:** ✓ **Yemek sonrası** veya glukoz verilmesini takiben uzun süre **hiperglisemi** dönemleri izlenir. ✓ **Açlık hipoglisemisi**
Tip 1 - von Gierke	• **Eksik enzim: Glukoz-6-fosfataz** • **Etkilenen doku: Karaciğer, böbrek, bağırsaklar** • **Temel bulgular:** ✓ Glikojenoliz ile karaciğerden yeterince glukoz sağlanamadığı için ciddi şekilde **açlık hipoglisemisi** görülür. ✓ Metabolik yakıt olarak yağların mobilize olması ile **hiperlipidemi** görülür. Plazmada artan lipitler çoğunlukla serbest yağ asitleridir. ✓ Karaciğerde yağlanma ve **hepatomegali** ✓ **Splenomegali olmaz.** ✓ Karaciğer laktik asitten glukoz yapamadığı için **hiperlaktik asidemi** görülür. ✓ Heksoz monofosfat yolunun hiperaktivitesi ile birlikte pentoz fosfatların artışı sonucu gut artriti ile birlikte **hiperürisemi** eşlik eder. ✓ Yağların aşırı mobilizasyonu keton cisimlerinin yapımını arttırır. ✓ Ayrıca laktik asit artışına bağlı olarak **metabolik asidoz** meydana gelebilir.
Tip 2 - Pompe	• **Eksik enzim: Lizozomal** bir enzim olan α-1,4- glukozidaz **(asit maltaz)** • **Etkilenen doku: Kalp, karaciğer, kaslar** • **Temel bulgular:** ✓ **Kan glukoz** düzeyi **normaldir.** ✓ Ciddi şekilde **kardiyomegalisi** olan hastalar erken çocukluk döneminde kaybedilirler.
Tip 3 - Forbes (Cori)	• **Eksik enzim:** Dal yıkıcı enzim **(amilo-1,6-glukozidaz)** • **Etkilenen doku: Karaciğer, kas, kalp** ve **lökositler** • **Temel bulgular:** ✓ Biriken glikojen **anormal** yapıdadır. ✓ Hepatomegali, değişik kas tutulmaları ve **açlık hipoglisemisi** ile karakterizedir.
Tip 4 - Anderson	• **Eksik enzim:** Dal yapıcı enzim olan **alfa 1,4- 1,6 transglikozilaz (glikozil α-4:6 transferaz)** (Glikojen sentezi ile ilgili bir enzim eksikliğinden kaynaklanır). • **Temel bulgular:** ✓ Biriken **glikojen anormal** yapıdadır. ✓ **Jüvenil** tipinde ilerleyen **siroz ve miyopati**; **geç** başlayan tipinde ise **kalp yetmezliği** görülür. ✓ Biriken **glikojen anormal** yapıdadır. Bu hastalık glikojen sentezi ile ilgili bir enzim eksikliğinden kaynaklanan tek hastalıktır
Tip 5 - Mc Ardle	• **Eksik enzim: Kas fosforilazı** • **Temel bulgular:** ✓ **İskelet kaslarında** aşırı derecede glikojen depolanması ve **egzersize karşı intolerans** ✓ Egzersiz yapan kişilerde **kan laktat düzeyinde artma olmadan kramplar** görülür. ✓ Yaşamın **ileri dönemlerinde miyoglobinüri** gözlenir.
Tip 6 - Hers	• **Eksik enzim: Karaciğer fosforilazı** • **Temel bulgular:** ✓ **Asemptomatik hipoglisemi** ve hepatomegali
Tip 7 - Tarui	• **Eksik enzim: Fosfofruktokinaz** • **Etkilenen doku: İskelet kasları, eritrosit** • **Temel bulgular:** ✓ **Hemoliz** ve egzersize karşı tolerans azalması
Tip 11 - Fanconi-Bickel Sendromu	• **GLUT-2 defekti sonucu ortaya çıkar** • **Karaciğer ve böbrekte glikojen birikir** • **Glukozüri, rickets ve büyüme-gelişme geriliği görülür.**

Glikojen depo hastalıklarında karaciğer tutulumu olduğunda hiperglisemiden ziyade hipoglisermi olduğu tabloda görülecektir.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 67

67. ATP7B mutasyonu bulunan 18 yaşındaki erkek hastanın sirotik karaciğerinden alınan iğne biyopsisinde, aşağıdakilerden hangisinin birikiminin mikroskobik olarak saptanması <u>en olasıdır</u>?

A) İmmünoglobulin
B) Bakır
C) Bazal membran materyali
D) Alfa 1-antitripsin
E) Lipofuskin

Doğru Cevap:B

KAMP NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

İLGİLİ NOTLAR

Hemopeksin:

- ✓ Plazmada bulunan **serbest hem** ve **methem** molekülleri, hemopeksin tarafından bağlanabilir.
- ✓ Zayıf bir akut faz reaktanı olduğundan (bazı kaynaklara göre akut faz reaktanı değildir) inflamatuar hastalıklarda görülen **hemolizi** izlemede önemlidir.
- ✓ Ayrıca **hemolizde** arka arkaya yapılan seri **hemopeksin** ölçümleri haptoglobine göre **daha değerli** bir göstergedir.

Fibrinojen:

- ✓ Suda çözünen bir **plazma glikoproteini** olup kanda dolaşan ve aynı zamanda trombositlerde de bulunan bir proteindir.
- ✓ **Trombositlerin kümelenmesi** için fibrinojenin aktive olmuş **trombositlere bağlanması** gerekir.
- ✓ Fibrinojenin trombin tarafından parçalanması fibrin monomerlerini oluşturur, bunlar polimerize olarak trombositlerle birlikte 'yumuşak pıhtı' oluşturur.
- ✓ Fibrinojen kovalan olarak **disülfit köprüleri**yle birbirine bağlanmış **üç çift polipeptid zincirinden** oluşur.
- ✓ Zincirlerin amino uç sonlanmalarında yer alan **aspartat** ve **glutamat** kalıntılarının varlığı ve **tirozin sülfat**ın bulunmasından dolayı fazlaca **negatif yük** taşır.
- ✓ Bu negatif yükler, fibrinojenin plazmada **çözünürlüğüne** katkıda bulunarak fibrinojen molekülleri arasında elektrostatik itme oluşturur. Böylece fibrinojenin **kümelenmesi önlenir**.

Serüloplazmin:

- ✓ Tek bir polipeptit zincirinden meydana gelen serüloplazmin yapısında 6-8 Cu^{+2} atomu bulunur.
- ✓ Bir glikoprotein olan molekülün yapısında %10 kadar bulunan karbonhidratların başlıcaları siyalik asit, galaktoz ve mannozdur.
- ✓ **En geç tepkime veren akut faz reaktanı** olan serüloplazmin, karaciğerde sentezlenir ve yine yapısındaki siyalik asidin uzaklaştırılması ile karaciğerde yıkılır.
- ✓ **Ferro demiri** (Fe^{+2}), **ferri** (Fe^{+3}) formuna okside ettiği için **ferro-oksidaz** olarak da bilinir.

Temel Bilimler 67. soru
Biyokimya Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 173

KLİNİK KORELASYON !!!

Wilson Hastalığı (hepatolentiküler dejenerasyon):

- Otozomal resesif kalıtılır.
- **ATP 7B** geninde bozukluk vardır.
- Bu gen, bakırın **safra yollarına atılmasını** ve **serüloplazmin yapısına** girmesini sağlayan, **bakır taşıyıcı P tipi ATPaz** adı verilen bir enzimi kodlar.
- Sonuçta **safra** ile **atılamayan** ve **serüloplazmin** yapısına **katılamayan bakır,** başta **karaciğer** olmak üzere birçok dokuda **birikir.**
- Wilson hastalığında;
  - ✓ Serum **serüloplazmin** düzeyi **düşük,**
  - ✓ **Dokularda biriken** ve **idrarla atılan bakır** düzeyi ise **yüksek** bulunur.
- Yüksek miktarda bulunan **bakır; karaciğer, böbrek, beyin ve gözde (Kayser-Fleischer halkası) birikerek toksik** olur, fonksiyon bozukluğu görülür.
- Artan bakırın vücut dışına atılabilmesi için **D-penisilamin** gibi **şelatlayıcı** ajanlar ve çinko kullanılır.

Menkes Sendromu:

- Bakır metabolizma hastalığıdır. **X'e bağlı r esesif** kalıtılır.
- Erkek bebeklerde ölümle sonuçlanır.
- **ATP 7A genindeki bir bozukluk vardır.**
- Bu gen, **P-tipi bakır taşıyıcı ATPaz** adı verilen, bağırsaklardan **bakır emiliminde** ve **hücre içine bakır taşınmasında** görev alan bir enzimi kodlar.
- Sonuç olarak bakır emilimi ve dağılımı yetersiz olduğu için **plazma ve karaciğer** bakır düzeyleri **azalmıştır.**
- Bakırlı enzimler olan **tirozinaz, lizil oksidaz ve dopamin β-hidroksilaz** enzimlerinin fonksiyonlarının bozulması neticesinde **saç yapısında değişiklikler (kinky hair), depigmantasyon, kollajen ve elastin yapısında bozukluklar** görülebilir.

☑ **Laboratuvar ve tanı:**

- Makrositoz sıktır, anemi ile birlikte olabilir veya anemisiz görülebilir.
- Şiddetli alkolik hepatitte **hemolitik anemi** görülebilir (Zieve sendromu)
- Aminotransferazlar 2-7 kat arasında artabilir (**genellikle < 300-400 IU**) ve tipik olarak AST, ALT'den daha yüksektir **(AST/ALT > 2)**.
- AST/ALT oranın 3'ün üzerine çıkması ise alkolik hepatit için oldukça spesifiktir.
- Plazma **GGT** düzeyi genellikle **yüksektir**. ALP normal olabilir.
- **İmmünglobulin A** artışı tipiktir.

☑ **Prognoz:**

- Akut alkolik hepatitte prognoz tayininde **Maddrey skoru (diskriminant faktör)** kullanılır.
- Maddrey skoru ile **PTZ** ve **bilirubin** artışı değerlendirilir: (4.6x [hasta PTZ-normal PTZ]+bilirubin)

☑ **Tedavi:**

- Alkol **alımının sonlandırılması** en önemli tedavi basamağıdır. Enteral dengeli nütrisyon, folik asit, çinko ve vitamin B1 replasmanı önerilir.
- Şiddetli alkolik hepatitli hastalarda kısa dönem mortaliteyi azaltmak için **kortikosteroid** verilir. **N-asetilsistein**, steroide eklenebilir.

İLAÇLARA BAĞLI KARACİĞER ZEDELENMELERİ

☑ **Etiyoloji:**

- Birçok ilaç, bitkisel ilaç ve endüstriyel madde karaciğerde farklı klinik ve histolojik bulgularla seyreden karaciğer zedelenmesine yol açabilirler.
- **Antibiyotikler** toplumda ilaç ilişkili karaciğer zedelenmesinin en sık nedenidir. **Amoksisilin-klavulanat (en sık)** ve **trimetoprim-sulfometaksazol** antibiyotikler içerisinde ön plandadır.

İlaçlara bağlı gelişen karaciğer hasarı

Karaciğer hasarı	Neden olan bazı ilaçlar
Kolestaz	Oral kontraseptifler, antibiyotikler vb
Kronik hepatit	Metil dopa, izoniazid vb
Fibrozis	Metotreksat
Granülom	Allopürinol
Hepatik ven trombozu	Oral kontraseptifler
Venooklüzif hastalık	Ağır kemoterapi (KİT rejimleri)
Peliozis hepatis	Anabolik steroidler
Hepatik adenom	Oral kontraseptifler
HCC	Östrojen, androjen
Anjiyosarkom	Vinil klorid

Temel Bilimler 67. soru
Dahiliye Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 254

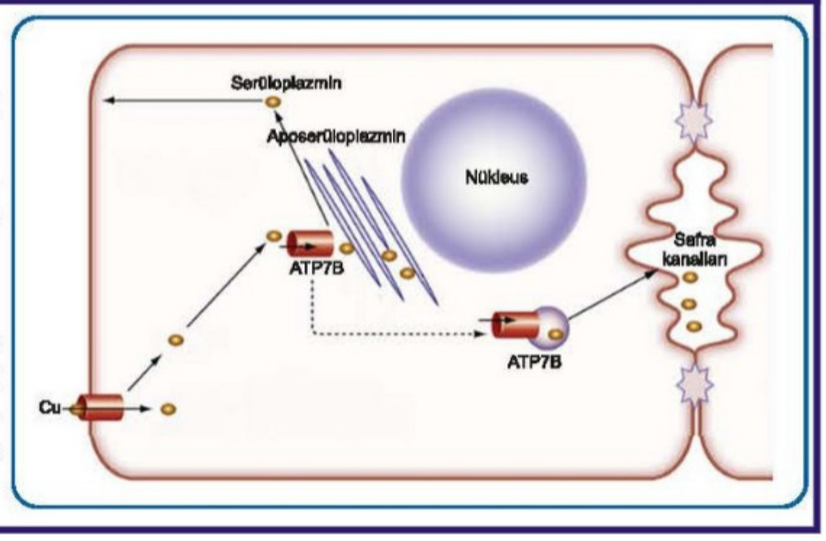
Wilson Hastalığı

☑ **Patofizyoloji**

- ✓ Diyetteki bakır GİS'ten emilir, karaciğere gelir ve depolanır. Lüzum halinde **serüloplazmine** bağlanarak kana verilir. (Serüloplazma, serumdaki bakır düzeyinin **esas belirleyicisidir**)
- ✓ Fazla bakır ise **safraya sekrete** edilerek uzaklaştırılır.
- ✓ Bu regülasyondan **ATP7B proteini** sorumludur.
- ✓ Wilson hastalığında **ATP7B gen mutasyonu** vardır. Buna bağlı olarak:

Temel Bilimler 67. soru
Dahiliye Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 255

- Bakırın **safra yollarına atılımı** ve **serüloplazmine bağlanarak kana verilmesi** bozulur.
- Bunun sonucunda bakır karaciğerde birikir ve **karaciğer hasarına** yol açar.
- Daha sonra karaciğerden kana bakır salınır ve kanda serbest gezen bakır; **bazal gangliyonlar, gözler, böbreklerde** vb birikerek hasara neden olur.



☑ **Klinik:**

- Hastalığın bulguları **hepatik** ve **ekstrahepatik** olarak iki grupta incelenebilir.
  - ✓ **Hepatik bulgular:**
    - Rekürren akut hepatit atakları, karaciğer yağlanması, akut hepatik yetmezlik, kronik hepatit, siroz ve hepatoselüler kansere (HCC riski rüşük) neden olabilir.
  - ✓ **Ekstrahepatik bulgular:**
    - **Nörolojik hastalık:** Klinik tabloya ekstrapiramidal tutuluma ait bulgular olan tremor, koordinasyon bozukluğu, koreatetoz, distoni, parkinsonizm, demans, disartri ve disfaji hakimdir.
    - **Psikolojik bozukluklar:** Davranış bozuklukları, depresyon, hiperaktivite ve emosyonel labilite olabilir.
    - **Kayser-Fleischer halkası:** Kornea periferinde **yeşil-kahverengi** renk değişikliğidir. Bir diğer önemli göz bulgusu ise **ayçiçeği katarakt**tır.
    - **Hemolitik anemi:** Bakırın zaman zaman kana salınmasına bağlı **coombs testi negatif** hemolitik anemi olabilir.
    - **Fankoni sendromu:** İdrarla atılan bakır böbrek tübüllerinde birikip özellikle proksimal renal tübüler hasara yol açabilir.

☑ **Laboratuvar:**

- Bu hastalarda tipik olarak **AST**, ALT ye göre daha fazla yükselir.
- Bakır parametreleri:
  - ✓ Seruloplazmin **düşük** (tarama testi)
  - ✓ Serum total bakır **düşük** (çünkü serüloplazmin düşük)
  - ✓ Serum serbest bakırı **yüksek**
  - ✓ 24 saatlik idrar bakın **yüksek**

☑ **Tanı:**

- **Karaciğer biyopsisinde** kuru ağırlık başına düşen bakır miktarının artması veya genetik analiz (**ATP7B mutasyon) kesin tanı** yöntemidir.

☑ **Tedavi:**

- Tedavide bakır emilimini azaltan (çinko) ve/veya atılımını artıran (trientin, D- penisilamin) ilaçlar kullanılır.
- Wilson hastalarında öncelikle **çinko veya trientin** verilir. İdame tedavide ve asemptomatik vakalar için profilaktik tedavide de **çinko** tercih edilir.
- Bakır bağlayıcı bir ajan olan **penisilamin yan etkileri nedeniyle** tercih edilmemektedir.
- Nörolojik belirtisi başlayanlarda trientin ve penisilamin verilmez **(nörolojik semptomlar artabilir),** çinko verilir. Nörolojik fonksiyonların korunması için **tetrathiomolybdate** kullanılabilir.
- Akut karaciğer yetmezliği veya siroza bağlı kronik karaciğer yetmezliği gelişirse karaciğer transplantasyonu gerekebilir. **Transplantasyon küratiftir.**

METABOLİK KARACİĞER HASTALIKLARI

Genetik Hemokromatozis

- **OR** geçişli, **HFE geninde** mutasyon ile karakterize, **yetişkin dönemde** ortaya çıkan bir hastalıktır.
- **6. kromozomun** kısa kolunda **HFE genindeki** mutasyon **hepcidin proteininin** azalmasına neden olur. Hepcidin demir emilimini engelleyen bir proteindir.
- Demir erken yaşlardan itibaren birikse de semptomların ortaya çıkış dönemi **6-7. dekaddır.**
- Demirin toksik etkisi; serbest oksijen radikallerinin ortaya çıkması ve **hücre membranına hasar vermesi,** demirin direkt **kollajen sentezini** uyarması ve demirin **DNA ile etkileşebilmesine** bağlıdır.
- En sık tutulan organ **karaciğerdir**. Hemosiderin Kuppfer hücreleri, safra epiteli ve periportal hepatositlerde birikir.
- Hemokromatozisin klasik klinik tablosu:
  - **Mikronodüler siroz (%100)**
  - **Pankreatik fibrozis nedeniyle diyabet (%75-80)**
  - **Deri pigmentasyonu (bronz diyabet) (%75-80)**
  - Artrit (Akut sinovit)
  - Dilate ve restriktif kardiyomiyopati
  - Testiküler atrofi
- Siroz olmasına rağmen klasik bulgusu **hepatomegalidir**.
- Demir **Prusya** mavisi ile boyanır.

Temel Bilimler 67. soru
Patoloji Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 080

Wilson Hastalığı

- **Bakırın karaciğer, beyin ve göz** başta olmak üzere bir çok organda birikmesi ile karakterizedir.
- **OR** geçişlidir. **13.kromozomda bulunan ATP7B geninde mutasyon** görülür. **Serüloplazmin seviyeleri düşer** ve bakır organlarda birikir.
- **ATP7A** mutasyonu Menkes hastalığında görülür.
- Tanıda **Rodanin** bakırı, **orsein** bakır ile ilişkili proteini boyar.
- Yağlı değişiklik, fokal nekroz, akut ve kronik hepatit, Mallory denk cisimleri, masif nekroz ve siroz gibi non-spesifik bulgular görülür.
- 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.

Alfa-1 Antitripsin (AAT) Eksikliği

- **OR** geçişli, 14. kromozomda bulunan **AAT geninde mutasyon** ile karakterizedir.
- **PiZZ** fenotipli hastalarda mutant, sentezi tamamlanamamış α1-AT **hepatositlerin endoplazmik retikulumunda** birikir **(Normali PİMM)**.
- Hepatositlerde α1-AT'den oluşan **PAS (+) yuvarlak kırmızı inklüzyonlar** izlenir.
- α1 antitripsin, nötrofil elastazını inhibe eder. Eksikliğinde nötrofil elastazın engellenememesine bağlı olarak doku yıkımları görülür.

Tanı ve Prognoz

- **Karaciğer biyopsisi ile konur. Biyopside inflamasyon ve nekroz olmadan mikroveziküler yağlanma görülür.**
- **En sık ölüm nedeni, intrakraniyal basınç artışı ve herniasyondur.**

Reye benzeri tablo yapan durumlar:

1. **Metabolik hastalıklar**
   - **Yağ asidi oksidasyon defektleri (En sık)**
   - Organik asidüri
   - Oksidatif fosforilasyon hastalıkları
   - Üre siklus defektleri
   - Sistemik karnitin eksikliği
   - Açil-koenzim A dehidrogenaz eksiklikleri
   - Hepatik karnitin palmitoil transferaz eksikliği
   - 3-OH, 3-metilglutaril CoA liyaz eksikliği
   - Fruktozemi
   - Glutarik asidemi tip 1-2
2. SSS enfeksiyonları (menenjit) veya intoksikasyonları, ensefalit, toksik ensefalopati
3. Ensefalopati ile birlikte hemorajik şok
4. İlaç veya toksin alımı (salisilat, valproat, kurşun)
5. Hipoglisin A toksikasyonu

WILSON HASTALIĞI (HEPATOLENTİKÜLER DEJENERASYON)

Temel Bilimler 67. soru
Pediatri Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 105

- **Hastalığa neden olan gen, 13 nolu kromozomun uzun kolunda yerleşmiştir.** Bu gen, safraya bakır atılımı ve bakırın seruloplazmine bağlanmasından sorumlu bir **bakır taşıyıcı ATPaz**'ın (ATP7B) kodlanmasından sorumludur.

Klinik bulgular

- **Wilsona bağlı hepatik hastalık:** Asemptomatik hepatomegali, (splenomegali olabilir veya olmayabilir) subakut veya kronik hepatit veya akut hepatik yetmezlik (hemolitik amei ile birlikte veya hemolitik anemi olmaksızın) şeklinde olabilir.
- **Hepatik hastalığa bağlı:** Siroz, portal hipertansiyon, asit, ödem, varis kanamaları veya hepatik yetmezliğin diğer bulguları (pubertede gecikme, amenore, koagülasyon bozuklukları) görülebilir.
- **Nörolojik bulgular:** En sık görülenler, intansiyonel tremor, dizartri, rijid distoni, parkinsonizm, koreiform hareketler, motor koordinasyonun olmaması, okul performansında azalma veya davranış değişiklikleridir.
- Genç yaştaki hastalarda başlangıç bulgusu daha çok KC tutulumu şeklindedir ve KC bulgularından yaklaşık 10 yıl kadar sonra nörolojik bulgular ortaya çıkar.
- **Kayser-Fleischer halkası:**
- **Psikiyatrik bozukluklar:**
- **Coombs negatif hemolitik anemi:**
- **Renal Fankoni sendromu:**
- **Diğer bulgular:** Artrit, pankreatit, nefrolitiyazis, infertilite veya tekrarlayan düşükler, kardiyomiyopati ve endokrinopatiler (hipoparatiroidizm).

Bizim notlarımızın **tek bir amacı** var... Konuların **püf noktalarını** size sunmak ve size **maksimum soruyu** yaptırmak...**Buyrun bir örnek daha...**

Tanı

- **Vakaların büyük kısmında serum seruloplazmin düzeyleri düşüktür.**
- **Serum serbest bakır düzeyi yüksek, normal, hatta düşük olabilir.**
- **İdrar bakır atılımı artmıştır.**
- **KC biyopsisi** hastalığın tutulumu, şiddeti ve bakır içeriğinin ölçümü için gereklidir ve tanıda en değerli

Temel Bilimler 67. soru
Pediatri Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 106

- Ailede kesinleşmiş Wilson tanısı alan vaka olması durumunda diğer aile bireyleri **presemptomatik Wilson hastalığı** açısından taranmalıdır. Serum serüloplazmin ve idrarda bakır atılımı bakılır, sonuçlar pozitif çıkarsa KC biyopsisi yapılır. Aile öyküsü varsa genetik tarama da yapılabilir.

Tedavi

- Amaç dokulardaki Cu düzeyini azaltmaktır. Tedavi ömür boyu devam etmelidir.
- En önemli nokta, **diyetle bakır alımının günlük 1 mg'ın altına indirilmesi**dir.
- Semptomatik hastalarda başlangıç tedavisi, bakır şelasyonu yapan ajanların kullanılmasıdır. Bu amaçla yemeklerden önce **oral D-penisilamin** verilir.
- **P**enisilamini tolere edemeyen vakalara veya seçilmiş bazı vakalarda ilk tercih olarak **trientin** verilebilir. Trientinin bilinen yan etkileri çok azdır.
- **Amonyum tetratiomolibdat**, nörolojik hastalığı olan hastalarda araştırma aşamasında olan alternatif bir şelasyon yapıcı ajandır.
- **Çinko asetat,**
- **Ek olarak antioksidanlar (E vitamini ve curcumin-zerdeçal ekstresi) ve farmakolojik kombinasyonlar (4-fenilbutirat ve curcumin) de kullanılabilir.**
- Fulminan KChastalığı, dekompansesirozolanvakalarda **karaciğertransplantasyonu endikasyonu vardır.**

ALFA-1 ANTİTRİPSİN EKSİKLİĞİ

- **Alfa-1 antitripsin,** majör serum proteaz inhibitörü olup, neonatal kolestazın en sık herediter geçişli nedenini oluşturur.
- **En fazla görülen allel, proteaz inhibitör (Pi) sistem M tipi olup, normal fenotip PİMM'dir.** Klinik olarak hastalığın ortaya çıkabilmesi için iki patolojik allelin olması gerekir. **PİZZ allel yapısında ise ve serum alfa-1 antitripsin düzeyi 2 mg/dl'den küçük ise karaciğer hastalığı ortaya çıkar. Bu hastalarda kolestaz görülür.**
- **Küratif tedavi karaciğer transplantasyonudur.**

Orijinal Soru: Temel Bilimler 68

68. Kas ağrısı ve ateş şikâyetleriyle hastaneye başvuran 50 yaşındaki erkek hastanın alt ekstremitesinde purpurik lezyonlar izleniyor. Kan tetkikinde MPO-ANCA düzeylerinde artış ve idrarda hematüri saptanıyor. Deri biyopsisinin mikroskobik incelemesinde küçük damar duvarlarında segmental fibrinoid nekroz ile karakterli vaskülit bulguları görülüyor.
Bu hasta için <u>en olası</u> tanı aşağıdakilerden hangisidir?

A) Takayasu vasküliti
B) Poliarteritis nodoza
C) Behçet hastalığı
D) Mikroskopik polianjit
E) Polianjitli granülomatozis

Doğru Cevap:D

KAMP NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

VASKÜLİTLER

- Damar iltihaplarıdır. Damarda tıkanmaya veya kanamaya neden olurlar.

Non-enfeksiyöz Vaskülitlerin Mekanizmaları

- **İmmünkompleks ile giden vaskülitler (Tip 3 hipersensitivite)**
  - Hepatit B'ye sekonder gelişen PAN
- **ANCA (+) vaskülitler (Tip 2 hipersensitivite)**
  - P-ANCA (miyeloperoksidaza karşı gelişmiştir): Mikroskobik PAN ve Churgh Straus sendromu
  - C-ANCA (Proteinaz -3'e karşı gelişmiştir): Granülomatöz polianjitis
- **Anti-endotelyal antikorların olduğu vaskülitler**
  - Kawasaki sendromu
  - SLE

Poliarteritis Nodoza (PAN)

- **Orta** yaşlılarda, **orta** boy ve küçük arterleri, transmural tutan **akut nekrotizan vaskülit** tablosudur.
- **En sık böbreği tutar** ve böbrek tutulumu **en sık ölüm** nedenidir.
- Klasik PAN **akciğerleri tutmaz**.
- **Lezyonlar atlamalıdır (aradaki alanlar sağlam),** aynı ya da farklı damarlar üzerinde **lezyonların her dönemi** bir arada bulunur.
- **Hbs Ag (+)** hastalarda sıklığı artar.

Granülomatozis Polianjit (Wegener granülomatozisi)

- **Klasik kliniği;**
  - **Üst solunum yolu** ve **alt solunum yolu**nda nekrotizan granülomlar (pnömoni, sinüzit).
  - Sıklıkla akciğer ve üst solunum yollarını tutan **küçük-orta boy damar** vasküliti (hemoptizi).

Temel Bilimler 68. soru
Patoloji Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 050

Mikroskobik polianjiitis (Lökositoklastik Vaskülit)

- **Arteriol, kapil** ve **venül**leri tutar.
- Deri, akciğer, böbrek, gastointestinal sistem sık etkilenir.
- **Lezyonların hepsi aynı evrede**dir.
- Lezyonlarda fibrinoid nekroz, parçalanmış nötrofiller (lökositoklazi) görülür.
- Sıklıkla **MPO-ANCA (+)**'tir.
- **Henoch Schönlein purpurası** bu hastalığa neden olabilir.

Allerjik Granülomatozis ve Anjiitis (Churgh-Strauss sendromu)

- Astım, allerjik rinit, akciğer infiltrasyonu, nekrotizan granülomlar ve periferik **eozinofili** ile karakterize olan **küçük damar vaskülitidir**.
- Palpabl purpura, gastrointestinal kanama, renal tutulum (özellikle FSGS) ve kardiyomiyopati kliniğidir. **Kardiyak tutulum en sık ölüm nedeni**dir.
- **MPO-ANCA (+)**'tir.

Temporal (Dev Hücreli) Arterit

- İleri yaşın **en sık** görülen vaskülitidir.
- **Özellikle baş bölgesindeki küçük-büyük arterleri atlamalı** olarak tutar.
- **Baş ağrısı, yüz ağrısı** ve **körlük (oftalmik arter tıkanıklığı)** tipik kliniğidir. Ayrıca **polimiyaljiya romatika** eşlik edebilir.
- **Sedimentasyon** yüksektir, akut dönemde tedavide yüksek doz steroid verilir.
- **Histopatolojide intimal kalınlaşma, granülomlar** ve **L.elastika internada parçalanma** görülür.

İLGİLİ NOTLAR

Klinik bulgular

- En sık bulgu ve semptomlar **kas-iskelet sistemine** aittir (artrit, artralji, miyalji).
- **Renal tutulum** (en sık tutulan organ böbrektir);
  - o Arkuat ve interlobar arterler (böbrek içindeki orta çaplı arterler) sıklıkla tutulur. Bunun sonucunda **mikroanevrizmalar** ve **renovasküler hipertansiyon** oluşturur.
  - o Ancak küçük damar vaskülit bulgusu olan **glomerülonefrit görülmez**.
- "PAN" ve "sinir sistemi" denilince akla ilk **mononöritis multipleks (asimetrik polinöropati)** gelmelidir. Periferik nöropati ve **düşük ayak** gelişebilir.
- Mezenterik damar tutulumuna bağlı **GİS patolojileri** (intestinal angina, bağırsak enfarktı, perforasyon, kanama vb) gelişebilir.
- Erişkinlerde **koroner arter vaskülitinin** en sık nedeni PAN'dır. **Miyokard infartüsüne** neden olabilir.
- Testiküler arter tutulumu ile **testiküler hassasiyet** ve **orşit** olabilir.

Testis tutulumu yapabilen vaskülitler

✓Poliarteritis nodosa

Temel Bilimler 68. soru
Dahiliye Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 211

ANCA İLE İLİŞKİLİ KÜÇÜK DAMAR VASKÜLİTLERİ

- **Anti-nötrofil sitoplazmik antikorlar (ANCA)**
  - o **Sitoplazmik ANCA (cANCA)**
    - ▪ **Proteinaz-3** antijenine karşı gelişir.
    - ▪ Sıklıkla **granülomatöz polianjit (Wegener granülomatozu)** ile ilişkilidir
  - o **Perinükleer ANCA (pANCA)**
    - ▪ **Miyeloperoksidaz** (MPO) enzimine karşı gelişir
    - ▪ Sıklıkla **eozinofilik granülomatöz polianjit (Churg-Strauss sendromu)** ve **mikroskobik polianjit** ile ilişkilidir.
- Pulmoner ve renal tutulum yapabilirler **(pulmoner-renal sendrom).**

Pulmoner-Renal sendromlar (diffüz alveoler hemoraji + kresentik glomerülonefrit)

✓ANCA pozitif vaskülitler
✓Sistemik lupus eritematozus
✓Goodpasture sendromu

- ANCA ile ilişkili vaskülitlerde doku biyopsilerinde immün kompleks depolanması beklenmez (**pauci-immun**).
- **Propiltiyourasil (PTU)** ve hidralazin kullanımı ile ANCA pozitif vaskülit gelişebilir.

GRANÜLOMATÖZ POLİANJİT (WEGENER GRANÜLOMATOZU)

- Üst solunum yolu (kulak-burun-boğaz), alt solunum yolu (akciğer) ve böbrekleri sıklıkla tutan; nekrotizan, granülomatöz, ANCA pozitif bir vaskülittir.
- **Kulak, burun, boğaz tutulumu (%90-95)**
  - o Bu hastalıkta **en sık görülen** tutulumdur.
  - o Bu bölgedeki en sık bulgu ise **sinüzit**tir (Erozif sinüzit ve kanlı pürülan burun akıntı).
- **Akciğer tutulumu (%85-90)**
  - o Hastalar öksürük, **kanlı balgam (alveolar kanama - pulmoner kapillerit)** ve nefes darlığı ile başvurabilir.
  - o En sık bulgu **pulmoner infiltratlar**dır.
  - o Pulmoner infiltratlar tipik olarak, **nodüler ve kaviter** tarzda görülür.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 69

69. Timusun foliküler hiperplazisi aşağıdaki durumlardan hangisine <u>en sık</u> eşlik eder?

A) Graves hastalığı
B) Romatoid artrit
C) Myastenia gravis
D) Multipl skleroz
E) Sistemik lupus eritematozus

Doğru Cevap: C

KAMP NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

İLGİLİ NOTLAR

İNFLAMATUVAR MİYOPATİLER

Dermatomiyozit

- **Çocuk ve erişkinlerde** görülen, **iç organ malignitelerine eşlik eden, deri ve iskelet kaslarının** tutulması ile karakterize bir hastalıktır. Çocuklardaki **en sık** inflamatuvar miyopatidir.
- Göz kapaklarında pembe-kırmızı döküntü (**Heliotrop rush**) ve deride kabarık kırmızı erüpsiyon (**Gottron papülleri**) görülür.
- Tipik olarak **proksimal** kas gruplarını ve **bilateral simetrik** olarak etkiler.
- Kaslardaki küçük arteriyoller ve arterlerin **endoteline karşı otoantikorlar** mevcuttur.
- Küçük damarçevresinde ve **perimisyumda inflamasyon** ve **perifasiküler atrofi** tanı koydurur.
- **Anti Jo-1** ve **anti Mi-2 antikorları** görülür.

Polimiyozit

- Kas tutulumu dermatomiyozite benzer fakat **deri tutulumu yoktur** ve **çocuklarda izlenmez**, maligniteler çok eşlik etmez ve **erişkinlerin hastalığıdır.**
- Hasar **CD8 (+) T lenfosit** ile gerçekleşir. **Anti- JO-1 otoantikoru** sıklıkla pozitiftir.
- Kas nekrozu ve inflamatuvar hücre infiltrasyonu vardır. Vasküler hasar bu hastalıkta izlenmez.

İnklüzyon cisim miyoziti

- İleri yaşın en sık görülen inflamatuvar miyopatisidir.
- **Distal** kas gruplarını **asimetrik** tutar.
- **CD8 (+) T lenfosit** ile kaslarda hasar meydana gelir.
- Biyopside **miyositlerde vakuollerin (rimmed vakuol)** ve **amiloid** birikiminin görülmesi tipiktir.

Temel Bilimler 69. soru
Patoloji Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 138

Miyastenia Gravis

- Sıklıkla 40 yaş altı kadınlarda görülen, p**ost sinaptik kas-spesifik reseptör tirozin kinaza** (sarkolemmal protein) karşı da antikorlar saptanması ile karakterize bir otoimmün hastalıktır.
- Elektrofizyolojik çalışmada **tekrarlayan stimuluslarla kas cevabında azalma** karakteristiktir.
- 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.

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.

☑ **Ektopik ACTH Salınımı (Ektopik Cushing Sendromu):**

- ACTH salgılayan en sık tümör **küçük hücreli akciğer kanseri**dir.
- Nadir de olsa pankreas adacık hücreli tümörler, karsinoid tümör, akciğer küçük hücreli karsinom, **medüller tiroid karsinomu** ve prostat kanserinde **CRH üretimine** bağlı da gelişebilir.

☑ **Ektopik Human Koryonik Gonodotropin (Beta HCG) Salınımı:**

- Ektopik hCG salınımı sıklıkla testiküler embriyonel tümörler, germ hücreli tümörler, ekstragonodal germinomlar, akciğer kanseri, hepatoma ve pankreas adacık hücreli tümörlerde görülür.
- Klinikte **puberte prekoks, jinekomasti**ye neden olur.

☑ **Hipoglisemi:**

- Genellikle **IGF-II** üretimine bağlı tümör ilişkili hipoglisemi gelişmektedir.
- **Mezenkimal tümörler (sarkomlar)**, **hepatosellüler karsinom**, hemanjioperisitom ve adrenal karsinomlarda paraneoplastik hipoglisemi görülmektedir.

☑ **Uygunsuz ADH Sendromu**

- En fazla ADH salgılayan tümör **akciğer küçük hücreli karsinom**dur.
- **Uygunsuz ADH sendromuna neden olan antineoplastikler:**
  - ✓ Siklofosfamid, ifosfamid
  - ✓ Vinka alkaloidleri (vinkristin, vinblastin, vinorelbin)
  - ✓ Karboplatin, sisplatin

☑ **Onkojenik Osteomalazi**

- **FGF 23 (Fibroblast growth faktör 23)** artışına bağlı gelişir.
- Hipofosfatemik onkojenik osteomalazide serum fosforu azalmış, idrar fosforu artmıştır. Buna bağlı **kaslarda güçsüzlük** ve **osteomalazi** meydana gelir.
- Genellikle baş ve ekstremitelerdeki çoğunlukla benign mezenkimal (hemangioperistom, fibrom, dev hücreli tümörler) bağlı gelişir. Ayrıca sarkom, prostat kanseri veya akciğer kanserine bağlı da görülebilir.

HEMATOLOJİK PARANEOPLASTİK SENDROMLAR

Polisitemi

- Paraneoplastik eritrositozun çoğunlukla sebebi kanser hücrelerinden eritropoietin üretilmesidir.
- Sekonder polisitemiye en sık neden olan tümör **serebellar hemanjiyoblastomdur (benign).**
- Sekonder polisitemiye en sık neden olan **malign tümör hepatosellüler karsinomdur.**

Polisitemiye neden olan bazı önemli tümörler	
• Renal hücreli karsinom • Feokromasitoma	• Serebellar hemanjiyoblastoma • Hepatoma (HCC)

Diğer hematolojik paraneoplastik sendromlar

- **Granülositoz:** G-CSF, GM-CSF, IL-6 artışı nedeniyle gelişir.
- **Trombositoz:** IL-6 artışı nedeniyle gelişir.
- **Eozinofili:** IL-5 artışı nedeniyle gelişir.

DİĞER PARANEOPLASTİK SENDROMLAR

Temel Bilimler 69. soru
Dahiliye Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 065

Paraneoplastik Kas Güçsüzlükleri		
	Miyastenia Gravis	Lambert-Eaton Sendromu
En sık ilişkili tümör	Timoma	Küçük hücreli akciğer kanseri
İlişkili otoantikorun hedefi	Postsinaptik asetil kolin reseptörleri	Presinaptik kalsiyum kanalları

- ☑ **Kol hiperabduksiyona getirildiği zaman radial nabzın kaybolması ile tanı konulur.**
- ☑ Buna **Adson testi** denilir. Aşağıdaki durumlarda görülebilir. **(Serviko-torasik sendromlar)** **TUS**
  1. Hiperabduksiyon sendromu
  2. Scalenus anterior sendromu
  3. Kostoklaviküler sendrom
  4. Subclavian-aksiller ven trombozu

KARPAL TÜNEL SENDROMU

- ☑ Etiyolojik faktörler arasında konnektif doku artışı, romatoid artrit, akromegali, hipotiroidi, ligament infiltrasyonu, amiloid, sıvı retansiyonu, aşırı kilo kaybı sayılabilir.
- ☑ Kliniğinde median sinir dağılımında geceleri artan ağrı ve paresteziler olur. **TUS**
- ☑ Duyu kaybı ve tenar atrofi görülür.
- ☑ Tedavide lokal hidrokortizon, diüretik, dekompresyon ameliyatları uygulanır.
- ☑ Tanıda Tinel, Phalen, ters Phalen testi kullanılır.

KAS VE NÖROMUSKÜLER KAVŞAK HASTALIKLARI

KAS HASTALIKLARI

Kas Distrofileri

X'e Bağlı Resesif Geçişli

- ✓ Duchenne tipi kas distrofisi (DMD)
- ✓ Becker tipi kas distrofisi (BMD)

Otozomal Dominant Geçişli

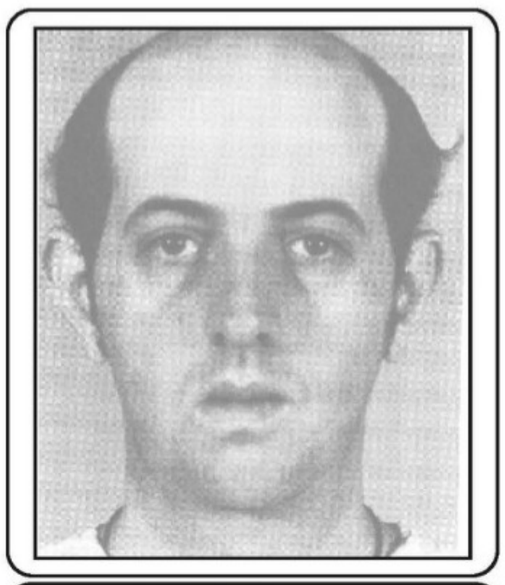
- ✓ Miyotonik distrofi (DM)
- ✓ Fasyoskapulohumeral distrofi (FSHD)
- ✓ Okülofaringeal kas distrofisi (OFMD)

Otozomal Resesif Geçişli

- ✓ Limb-girdle distrofi

Miyotonik Distrofi

- ✓ Otozomal dominant geçişlidir (CTG trinükleotid tekrarı vardır).
- ✓ **Kasılan kas gevşeyemez (aksiyon miyotonisi).**
- ✓ 40-50'li yaşlarda oluşur, tipik bir yüz görünümü vardır.
- ✓ **Frontal kellik,** pitozis, çene düşüklüğü, çökük yanak, boyun ve omuz kuşağı kaslarında atrofi vardır. **TUS**
- ✓ Vakaların %80'inde **katarakt** vardır.
- ✓ **Testiküler atrofi, diyabet vardır.**



Miyotonik distrofi

Temel Bilimler 69. soru
Küçük Stajlar Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 033

Myasthenia Gravis

- Hareketle artan kas güçsüzlüğü ile karakterize, çoğunlukla postsinaptik yerleşimli nikotinik asetilkolin reseptörlerinin (AChR) hedef alındığı otoimmün kökenli bir hastalıktır.
- Solunum krizi nedeniyle mortalitesi çok yüksek olan bir hastalıktır.
- Hastalığın en önemli özelliği yorulmakla artan ve dinlenmekle düzelen kas güçsüzlüğüdür.
- Hastalık çoğu zaman oküler belirtilerle, **en sık da pitozla başlar.**
- Bulber belirtiler konuşma, yutma ve çiğneme güçlüğü, hastalığın en ağır halinde de solunum zorluğudur.
- Timus vakaların neredeyse tamamında anormaldir. **Timus hiperplazisi** vardır.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 71

71. Otuz yaşındaki erkek hastanın böbrek biyopsisinin değerlendirmesinde glomerüllerde diffüz kapiller duvar kalınlaşması izlenirken iltihabi hücre görülmüyor. İmmünofloresan mikroskobik incelemede granüler IgG ve C3 birikimi ile birlikte immünohistokimyasal olarak PLA2R pozitifliği saptanıyor.

Bu hastada <u>en olası</u> tanı aşağıdakilerden hangisidir?

A) Membranöz nefropati
B) IgA nefropatisi
C) Minimal değişiklik hastalığı
D) Kresentik glomerülonefrit
E) Postenfeksiyöz glomerülonefrit

Doğru Cevap:A

KAMP NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

ÜRİNER SİSTEM HASTALIKLARI ve PATOLOJİSİ

GLOMERÜLER HASTALIKLAR

GLOMERÜLER SENDROMLAR ve HASTALIKLAR

- **Glomerüler bazal membran (GBM)**
  - Bazal membran (-) yüklüdür.
  - Bu (-) yükü glikozaminoglikanlar verir ve proteinüriyi engeller. Tip 4 kollajen, laminin, fibronektin, entaktin ve glikozaminoglikan içerir.
- **Visseral epitelyal hücreler (podositler)**
  - Bölünme yetenekleri yoktur (fokal segmental glomerülosklerozun kollapsing varyantı hariç).
  - Nefrin, aktin, CD2AP ve podosin denilen yapılar içerirler. Bu yapılar filtrasyon yarığı (slit) yapısına katılırlar.
- **Paryetal epitel hücreleri**
  - Bowman kapsülünün dış epitel tabakasıdır. Çoğalarak kresent oluşmasına neden olabilirler.

Nefrotik Sendrom

- Masif proteinüri (>3.5 gr. protein), jeneralize ödem, hipoalbüminemi (<3 gr.,/ dL), hiperlipidemi ve lipidüri ile karakterizedir.
- **Çocukta en sık** nedeni minimal değişiklik hastalığı, **erişkinde en sık** primer nedeni fokal segmental glomerülosklerozdur. En sık sistemik nedenler ise diyabet, SLE ve amiloidozdur.

Minimal Değişiklik Hastalığı (Lipoid Nefroz)

- Çocuklarda nefrotik sendromun **en sık** nedenidir.
- **Işık mikroskobisinde bulgu yoktur**, **elektron** mikroskobisinde (EM) **podositlerin difüz kaybı** izlenir.
- İmmünfloresan (IF) mikroskopta **birikim görülmez.**
- ÜSYE ya da aşılanma sonrası görülebilse de patogenezi tam bilinmemektedir. **NSAID** kullanımı sonrası da oluşabilir.
- **Sadece nefrotik sendrom** yapar. Albümin başta olmak üzere **selektif proteinüri** görülür.
- **Prognoz iyidir** ve hastaların çoğu **steroid tedavisine** çok iyi yanıt verir.

Temel Bilimler 71. soru
Patoloji Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 087

Membranöz Glomerulonefrit

- %75'i **primerdir (idyopatik**). Sekonder nedenleri **enfeksiyonlar** (kronik **hepatit B, sifiliz,** şistozomiazis, malarya), **karsinomlar**, **SLE**, inorganik tuzlar, ilaçlar, metabolik hastalıklardır.
- Patogenezinde **kronik immün kompleks nefriti** görülür. Podositlerdeki **fosfolipaz A2 reseptörüne karşı antikor** vardır (PLA2R). Deneysel formu **Heyman nefriti**dir.
- **Işık mikroskobisinde** (IM) **GBM'nin difüz kalınlaştığı** görülür.
- EM'de GBM'nin epitelyal tarafında **subepitelyal dikensi depozitler** birikir (diken-kubbe görünümü).
- IF'de GBM boyunca **granüler Ig G ve C3 birikimi** görülür.
- Proteinüri **selektif değildir**, idrarla globülin ve albümin kaybı olur ve **steroid tedaviye yanıt vermez.**
- MGN, özellikle endojen antikoagülanların (**antitrombin III**) idrarda kaybı ile karakterize olduğu için en sık bu MGN'de tromboza eğilim artar.

İLGİLİ NOTLAR

Temel Bilimler 71. soru
Dahiliye Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 098

Membranöz Glomerülonefrit

- **Yaşlılarda** nefrotik sendromun en sık sebebidir.
- **Etiyoloji**
  - ✓ **Primer:** En sık neden (%85) → **M-tipi fosfolipaz A2 reseptör** antikoruna bağlı
  - ✓ **Sekonder nedenler**
    - ➢ **Enfeksiyonlar:** HBV, HCV, malarya, şistozoma, sifiliz vb
    - ➢ **İlaçlar**: Penisilamin, altın, civa, NSAİİ vb
    - ➢ **Kollajen doku hastalıkları:** SLE, romatoid artrit vb
    - ➢ **Diğer:** Diyabet, sarkoidoz, orak hücreli anemi vb
    - ➢ **Malign hastalıklar:** Meme, kolon, akciğer, mide kanseri vb
- **Klinik ve Laboratuar**
  - ✓ %80 vakada nefrotik sendrom gelişir.
  - ✓ **Renal ven trombozu, pulmoner emboli** ve **derin ven trombozunun** en sık görüldüğü glomerülonefrittir.

Fokal Segmental Glomerüloskleroz

- **Etiyoloji**
  - ✓ En sık **primer/idiyopatik** olarak görülür
  - ✓ **Sekonder nedenler:**
    - ➢ **Enfeksiyonlar:** HIV (HIV nefropatisi), parvovirüs vb
    - ➢ **İlaçlar:** Eroin, intravenöz madde kullanımı, pamidronat vb
    - ➢ **Herediter:** Nefrin ve podosin mutasyonları, Fabry hastalığı vb
    - ➢ **Diğer nedenler:** Orak hücreli anemi, morbid obezite, reflü nefropatisi, kolesterol embolisi, radyasyon nefriti, hipertansif nefropati vb
- **Patoloji**
  - ✓ **Bazı** glomerüller tutulur, tutulan glomerüllerde **segmental skar** görülür.
  - ✓ Elektron mikroskopisinde podositlerde görülen değişiklikler minimal değişiklik hastalığı **(MDH) ile aynıdır.**
  - ✓ Korteksin derininde yer alan glomerülleri öncelikle tutar, bunun sonucunda;
    - ➢ Yüzeyel alınan biyopsilerle **yanlışlıkla MDH tanısı** konabilir.
- **Prognoz**
  - ✓ Son dönem böbrek yetmezliğine en sık neden olan primer glomerülonefrittir.
  - ✓ **Böbrek nakli sonrası greft kaybına en sık** neden olan glomerülonefrittir.

Membranoproliferatif Glomerülonefrit (MPGN)

- **Nefrotik sendrom, nefritik sendrom** ya da **kombine (miks) formları** ile prezente olabilirler.
- **Komplemanı düşüren** glomerülonefritler arasında yer alır.
- **Hızlı ilerleyen kresentik glomerülonefrite** neden olabilir.
  - ✓ **MPGN Tip I**
    - ➢ Bir **immünkompleks hastalığıdır**.
    - ➢ **Etiyoloji**
      - İdiyopatik
      - **HCV, kriyoglobulinemi**
    - ➢ Biyopside bazal membranda **çift kontur (tramvay rayı)** tipiktir.
    - ➢ Laboratuarda **C3 ve C4 düzeyi** düşüktür.
  - ✓ **MPGN Tip II (dens depozit hastalığı)**
    - ➢ **Alternatif kompleman yolağında kontrolsüz aktivasyon** mevcuttur.
      - Dolaşımda **C3 nefritik faktör** adı verilen antikorları vardır.
    - ➢ Biyopside bazal membranda **kurdela görünümü** tipiktir.
    - ➢ Laboratuarda sadece **C3 düzeyi** düşüktür.
    - ➢ Böbrek nakli sonrası tekrarlama riski **en yüksek** glomerülonefrittir.

Burada anahtar kelime PLAR, yani fosfolipaz A2 reseptörüne karşı gelişen antikorlar...

Orijinal Soru: Temel Bilimler 72

72. Üç yaşındaki kız çocuğunun fizik muayenesinde intraabdominal kitle saptanıyor. Radyolojik incelemede kitlenin sağ böbrekten köken aldığı belirleniyor. Kitlenin histopatolojik incelemesinde değişen oranlarda blastem, epitel hücrelerinin oluşturduğu tübül yapıları ve iğsi hücrelerden oluşan stromal bileşen izleniyor. Kemoterapi uygulanan hastada oldukça iyi yanıt alınıyor.
Bu hastada saptanan kitle için <u>en olası</u> tanı aşağıdakilerden hangisidir?

A) Berrak hücreli sarkom
B) Anjiyomyolipom
C) Rabdoid tümör
D) Leiomyosarkom
E) Wilms tümörü

Doğru Cevap:E

KAMP NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

- Nöroblastomda özel bir evre olan **evre 4S** özellikleri;
  - Lokalize primer tümör (Evre 1, Evre 2a veya Evre 2b), karaciğer, deri ve/veya kemik iliğine metastaz yapmış tümördür. Evre 4s, 1 yaşından küçük çocuklarda ve neoplastik hücrelerin kemik iliğindeki hücrelerin %10'undan az olması durumunda geçerlidir.

Nöroblastomda Prognostik Faktörler

Özellik		İyi	Kötü
Evre		1,2a,2b,4s	3,4
Yaş		< 18 ay	> 18 ay
Histoloji	Schwanian stroma ve ganglionik diferansiyasyon	Var	Yok
	Mitoz-karyoreksis indeksi	<200/5000 hücre	>200/5000 hücre
DNA ploidy		Hiperdiploid	Near-diploid
N-myc		Artmamış	Artmış
Kromozom 17 q artışı		Yok	Var
Kromozom 1 p kaybı		Yok	Var
Kromozom 11 q kaybı		Yok	Var
TRKA ekspresyonu		Var	Yok
TRKB expresyonu		Yok	Var
Telomeraz expresyonu		Az veya yok	Çok
Nöritogenez mutasyonu		Yok	Var

- Yaş, evre, anöploidi ve NMYC amplifikasyonu **en önemli** prognoz kriterleridir.

Retinoblastom

- Çocukluk çağının **en sık malign göz içi** tümörüdür.
- Sporadik veya herediter olabilir (**Rb gen** mutasyonu). **Herediter** olanlar genellikle **bilateral** ve **multifokaldir**.
- Kendiliğinden regrese olabilir.
- Sekonder olarak **en sık orteosarkom** eşlik eder.
- **En sık** klinik bulgusu **lökokori**dir. Histolojide küçük mavi yuvarlak hücreler ve tanı koydurucu gerçek rozetler **(Flexner- Wintersteiner)** görülür.

Wilms tümörü (Nefroblastom)

- Çocukluk çağının **en sık primer renal** tümörüdür. Sıklıkla 2-5 yaş arası tanı alır.
- Wilms tümörünün sıklığının arttığı sendromlar;
  - **WAGR: WT-1 geni** bozuktur. Wilms tümörü, **aniridi,** genital anomaliler, mental retardasyon. **Anirididen sorumu gen PAX6 gen delesyonudur.** PAX6 geni delesyona uğrarsa ancak WT-1 geni sağlam ise Wilms tümörü gelişmez.
  - **Denys-Drash sendromu:** Wilms tümörünün sıklığının **en çok** arttığı sendromdur. Gonadal disgenezis ve erken başlangıçlı nefropati birlikteliğidir.
  - **Beckwith-Wiedeman sendromu:** Organomegali, makroglossi, hemihipertrofi, omfalosel, adrenal korkeste anormal büyük hücreler (adrenositomegali) ile karakterizedir. Bu sendrom, **WT-2** lokusunda bulunan IGF2 geninde imprinting anomalilerinden kaynaklanmaktadır. Wilms tümörüne ek olarak

Temel Bilimler 72. soru
Patoloji Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 037

- Karakteristik olarak blastem, immatür stroma ve tübüllerden oluşur **(Trifazik tümör-mikst tümör)**
- **TP53 mutasyonu** ile ilişkili olan **anaplazi en kötü** prognoz kriteridir.
- Wilms tümörü **orta hattı geçmez, yüzeyi düzgündür** ve **kalsifikasyon göstermez**.
- Uzak metastazını sıklıkla **akciğer**e yapar.

İLGİLİ NOTLAR

Orijinal Soru: Temel Bilimler 73

73. Mitotik figürler içeren endometrial stromada psödostratifiye kolumnar epitel ile döşeli tübüler bezlerin izlendiği histolojik görünümü yansıtan menstrüel siklus dönemi aşağıdakilerden hangisidir?

A) Geç sekretuvar faz
B) Proliferatif faz
C) Menstrüasyon
D) Postovulasyon
E) Predesidual faz

Doğru Cevap:B

KAMP NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

İLGİLİ NOTLAR

✓ Sonuçta; LH artışının başlamasından **24-36 saat** sonra ya da LH'nin en tepe yaptığı noktadan **10-12 saat** sonra follikül duvarı çatlar ve ovulasyon olur.

Ovulasyonun göstergeleri:

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

Luteal Faz

✓ Follikül rüptürü ve oositin atılmasından sonra **LH etkisi** ile granüloza hücrelerinde luteinizasyonun olması sonucu **korpus luteum** oluşur. Korpus luteumun fonksiyonunun devam edebilmesi LH üretiminin sürmesine bağlıdır. Bu arada salınımı artan **VEGF** ile oluşan kapillerler granüloza hücrelerine penetre olurlar ve ovulasyondan 8-9 gün sonra maksimum vaskularizasyon ve progesteron ile östrojen seviyelerine ulaşılır.

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

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

✓ Luteal fazın 10-12. gününde korpus luteum, LH reseptörlerini kaybetmeye başlar ve gebelik oluşmadığı takdirde siklusun 24. gününde regrese olarak **korpus albikans** adını alır.

✓ Menstruasyondan **2 gün önce inhibin A düzeylerindeki azalma ve buna bağlı FSH düzeylerindeki yükselme** ile bir sonraki siklus için folliküller hazırlanmaya başlamış olur. Korpus luteum steroidleri ve inhibin düzeylerinde azalma ile GnRH-gonadotropin sistemi yeniden aktive olur; FSH ve LH yükselmeye başlar.

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

Temel Bilimler 73. soru
Kadın Doğum Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 037

Proliferatif Faz

✓ Her menstruasyonun sonunda endometriyumun bazal tabakası hariç, tüm tabakaları dökülmektedir. Östrojen etkisiyle bazal tabaka **rejenere** olur ve fonksiyonel tabaka yeniden oluşur. Bu dönemde görülen dominant değişiklik başlangıçta düz, dar ve kısa görünümdeki **endometriyal bezlerin daha uzun ve kıvrımlı hale dönüşmesidir**.

✓ Gelişmekte olan folliküllerden gelen östrojen etkisiyle **prolifere** olan bezlerde çok sayıda mitoz görülür (**reparasyon** olur) ve tek katlı prizmatik epitelden pseudostratifikasyona geçiş olur. **Stroma yoğun kompakt haldedir**. Vasküler yapılara nadiren rastlanır ve spiral arteriyoller uzamaya başlar.

Sekretuvar Faz

✓ Ovulasyondan sonra korpus luteumdan salınan progesteron mitoz ve DNA sentezini azaltır, vaskularizasyonu arttırır ve bezlerin lümenleri eozinofilik proteinden zengin sekresyonla dolar. Glanduler epitelde siklusun **17- 18. günlerinde karakteristik PAS pozitif subnükleer glikojen vakuolleri görülmeye başlar (bu bulgu ovulasyonun ilk histolojik işaretidir).**

✓ **Postovulatuvar 6-7. günde (siklusun 20-21. günü) glikojen içeren intraluminal vakuoller belirginleşir ve sekresyon en yüksek seviyesine ulaşır. Blastokist implantasyonu için en uygun dönem bu dönemdir.**

Orijinal Soru: Temel Bilimler 74

74. Elli bir yaşındaki kadın hasta kasık ağrısı ve vajinal kanama şikâyetleri ile acil servise başvuruyor. Genital muayenesinde serviksin ağrılı olduğu ve fıçı şeklini aldığı tespit ediliyor. Ultrasonografide servikal kanalı dolduran 3x2 cm boyutlarında kitle saptanıyor. Kitleden alınan biyopsi örneğinin histopatolojik incelemesinde desmoplastik stromada hücreler arası bağlantıların görüldüğü solid adalar, yuvalar ve keratin incileri oluşturan infiltratif tümöral lezyon izleniyor.
Serv ikste görülen bu tümör için <u>en olası</u> tanı aşağıdakilerden hangisidir?

A) Skuamöz hücreli karsinom
B) Kondüloma akümünatum
C) Küçük hücreli nöroendokrin karsinom
D) Malign mikst müllerian tümör
E) Endoservikal adenokarsinom

Doğru Cev ap:A

KAMP NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

İnvazif Serviks Karsinomu

Risk Faktörleri

- **HPV enfeksiyonu 16-18 (en önemli)**
- Erken yaşta seksüel ilişki
- Fazla partner
- Çok sayıda partnerle ilişki kurmuş erkek partner
- Düşük sosyoekonomik düzey
- Multipl gebelik
- Sigara
- İmmünsüpresyon

Temel Bilimler 74. soru
Patoloji Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 115

Patolojik Tipleri

- **Skuamöz hücreli kanser (SCC) (en sık)**
  - o Keratinize
  - o Non-keratinize (daha sık)
- **Adenokanser (2. sık)**
- Adenosküamöz kanser
- Nöroendokrin kanser (akciğerin küçük hücreli kanserine benzer) (çok kötü prognoz)

- En sık ve en önemli neden **HPV 16'dır.** Ortalama görülme yaşı 45'tir. **En sık skuamo-kolumnar bileşkede** görülür.
- HPV matür skuamöz hücreleri enfekte edemez. **İmmatür bazal hücreleri** enfekte edebilir.
- Çoğalma ve sitopatik etki (koilosit) matür skuamöz hücrelerde olur.
- HPV'nin E6 proteini, P53 proteinine bağlanarak inhibe ederken, telomeraz reverse transkriptaz (TERT) ekspresyonunu uyarır.
- HPV'nin E7 proteini ise Rb proteinine bağlanarak inaktive eder.
- HPV servikal mukozada bulunan glandüler hücreler ve nöroendokrin hücreleri de enfekte edebildiği için **adenokanser, adenoskuamöz kanser ve nöroendokrin kansere** neden olabilir.
- **Ki-67 ve p16** immünhistokimyasal olarak boyanabilir. HSIL'de tam kat Ki-67 boyanması görülür.
- İnvazif SCC'de mortalite en çok **tümörün evresi** ile, nöroendokrin tümörlerde ise hücre tipi ile ilişkilidir.
- Ölüm genellikle ü**remiden** kaynaklanır.
- Lokal yayılım, bölgesel-uzak lenf nodları ve başta karaciğer olmak üzere uzak metaztazlar yapar.

UTERUS

ADENOMİYOZİS

- Miyometriyum içinde endometriyal stroma ve gland (endometriyal bazal tabaka) bulunmasıdır.

ENDOMETRİYOZİS

- Endometriyal dokunun **uterus dışında** bulunmasıdır. **En sık overde** bulunur.
- Her zaman **siklik değişikliklere eşlik eden** bir lezyondur.
- Birleşip büyüyebilir, büyük kistler yapabilirler **(çikolata kisti).**
- Tanı için endometriyum dışında **endometriyal gland ve stroma görülmelidir.**
- **Endometrioid** ve **şeffaf hücreli over** kanseri gelişebilir.
- Esas olarak **PgE2** sentezlerler. Bu inflamasyonu arttırır. Ayrıca aromataz da sentezleyebilirler.

İLGİLİ NOTLAR

keratin incilerini hatırlayalım, temel patolojiden
bu bilgi zaten bizi direkt skuamöz kansere götürecek

Orijinal Soru: Temel Bilimler 75

75. Aşağıdaki hastalıkların hangisinde IgG otoantikorlarının bazal membran proteinlerini hedef alması sonucu histopatolojik olarak subepidermal ayrılma görülmesi <u>en olasıdır</u>?

A) Pemfigus vulgaris
B) Büllöz pemfigoid
C) Darier hastalığı
D) Hailey-Hailey hastalığı
E) Büllöz impetigo

Doğru Cevap:B

KAMP NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

Pemfigus Vejetans

- Büyük, nemli, siğilimsi vejetatif plaklarla karakterizedir.
- En sık kasık, aksilla gibi katlantı bölgelerinde görülür.

Pemfigus Foliaceus

- Pemfiguslar arasında en benign formdur.
- Büller sadece deridedir, mukozal yüzeyler çok nadiren tutulur.
- Büller subkornealdir.

- Diğer tipler pemfigus eritematozus ve paraneoplastik pemfigustur.
- Pemfigus vulgaris'te **desmoglein 1 ve 3'e karşı antikor** varken pemfigus foliaceus'ta sadece desmoglein-1'e karşı antikor vardır.
- Lezyonlar mikroskobik olarak; **akantolizis** (skuamöz epitelde intersellüler adezyonun kaybı) ile karakterizedir.

BÜLLÖZ PEMFİGOİD

- 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.
- **Oral mukoza tutulumu** pemfigusa göre daha nadirdir (olguların 1/3 ü).

Temel Bilimler 75. soru
Patoloji Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 144

- Büllöz pemfigoidde karakteristik lezyon, **subepidermal, non-akantolitik büllerdir.**
- IF ile epidermisin bazal tabakada **hemidesmozomlara** karşı gelişen **lineer Ig depolarını** izlenir.
- BPAG1 (plakin proteini) ve BPAG2 (Kollagen tip 18)/(**Büllöz pemfigoid antijen: BPAG**) antijenleri hedeflenir.

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 kabarcıklar** şeklindedir.
- IF ile olgularda dermal papilla uçlarında, selektif olarak lokalize **IgA'ya ait devamlı olmayan granüler depolanım** izlenir.
- Hastalarda diyetteki glutene karşı gelişen IgA ve IgG'nin **retikülin** ile çapraz reaksiyon vermesi söz konusudur.

İLGİLİ NOTLAR

2. Pemfigus foliaseus:

- ✓ **Subkorneal yerleşimli**, çok yüzeyel büllerle karakterizedir.
- ✓ Bu lezyonlar vücudu kaplayıp eritrodermiye yol açabilir.
- ✓ **Mukozalar tutulmaz**.
- ✓ **Nikolsky fenomeni (+)'tir.**
- ✓ Eritrodermiye yol açabilir.

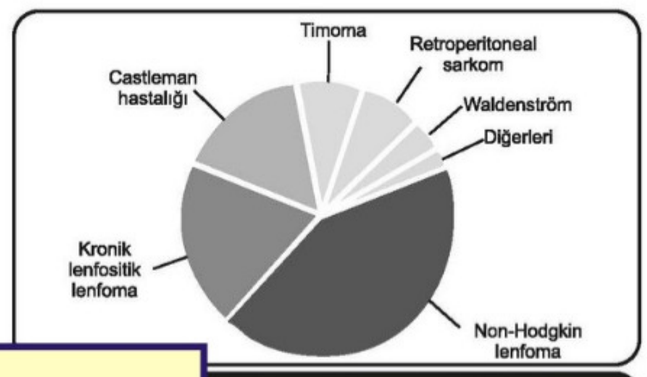
Tedavi:

Pemfigus vulgaris, prognozu kötü olan bir hastalıktır; **tedavi edilmediği takdirde bir yıl içerisinde ölümle sonlanır.**

Fakat sistemik kortikosteroidler mortaliteyi azaltmıştır.

Pemfigusun Diğer Klinik Varyantları

1. **Pemfigus herpetiformis**
2. **IgA pemfigusu**
3. **Paraneoplastik pemfigus:**
   - ➢ Neredeyse hepsinde non- Hodgkin lenfoma, KLL benzeri le foproliferatif hastalık vardır.
   - ➢ En önemli lezyon **stomatittir.**
   - ➢ Paraneoplastik pemfigusta klinik olarak



lastik pemfigus maligniteleri

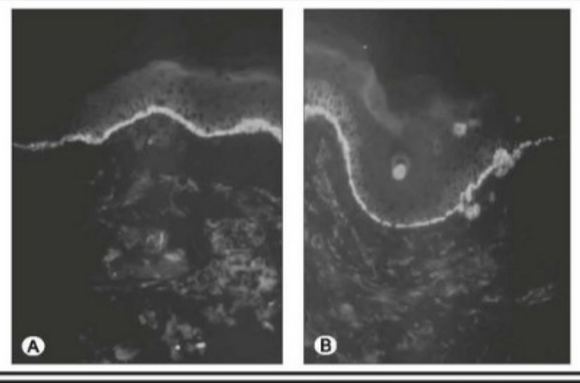
Temel Bilimler 75. soru
Küçük Stajlar Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 083

BÜLLÖZ PEMFİGOİD

- ☑ Genellikle yaşlı hastalarda görülür.
- ☑ Yıllık mortalite oranı yüzde 6 ile yüzde 40 arasındadır.
- ☑ Kaşıntılı ürtiker lezyonları ve **gergin** büyük büller vardır.
- ☑ **Hastaların %30'una yakın bir kısmında oral mukozada erozyonlar görülür.**
- ☑ Patolojide **eozinofilik subepidermal büller** saptanır.
- ☑ Kanda eozinofil yüksekliği görülebilir.
- ☑ Direkt immünflorasan epidermal bazal membranda C3 ve immünglobülin G'yi; indirekt immünflorasan serumda anti-bazal memran immünglobulin G antikorlarını gösterir.
- ☑ Otoantijenler keratinosit hemidesmazomlarındaki bazal membran hücre arasındaki proteinlerdir.
- ☑ **Furosemid**, spironolakton, ACE inhibitörleri, penisilin ve florokinolonlar gibi ilaçlarla tetiklenebilir.
- ☑ Tedavisi topikal ve sistemik kortikosteroid ve immünsüpressif içerir



Büllöz pemfigoid



Büllöz pemfigoidde lineer IG ve C3 depolanması

Orijinal Soru: Temel Bilimler 76

76. Femur distal epifizde lokalize litik lezyon saptanan 17 ve 32 yaşlarındaki hastaların tanısı için aşağıdakilerden hangisi <u>en olasıdır</u>?

<u>17 yaş</u> <u>32 yaş</u>

A) Kemiğin dev hücreli tümörü Fibröz displazi
B) Osteosarkom Kondrosarkom
C) Fibröz displazi Karsinom metastazı
D) Kondroblastom Kemiğin dev hücreli tümörü
E) Ewing sarkomu Kondroblastom

Doğru Cevap:D

KAMP NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

Osteosarkom

- Kemiğin **en sık görülen primer malign tümörüdür.**
- Sıklıkla **10-20 yaş arası erkeklerde, diz çevresine** ve kemiğin **metafizine** yerleşen tümörlerdir.
- **Herediter retinoblastom** hastalarıyla ve p53 tümör supressör gen defekti (Li Fraumeni sendromu) ile ilişkili olabilir.
- Korteksi **destrükte** eder, dışa doğru ilerler ve yumuşak dokuyu **infiltre** eder.
- Tümör sıklıkla periostu yükselterek radyografik olarak saptanabilen **Codman üçgenini** oluşturur.
- En sık gözlenen tip metafizden ortaya çıkan primer, soliter, intramedüller ve kötü diferansiye olan tiptir.
- Mikroskobide malign osteoblastların ince **dantel benzeri (matriks) kemik yapması** tipiktir.
- En sık metastazı hematojen olarak **akciğere** olur.
- Paget, radyasyon ve nadir olgularda fibröz displazi, kemik infarktları ve kronik osteomiyelit zemininde **sekonder osteosarkom** görülebilir.
- **Parosteal (jukstakortikal) osteosarkom:** İleri yaş kadında daha sık görülen, iyi prognozlu olan ve Codman üçgeni saptanmayan tiptir.
- **Telenjiektatik osteosarkom:** Osteoid yapımı minimaldir. Litik lezyon olarak görülür. Anevrizmal kemik kisti ile karışır.

Kıkırdak Yapan Tümörler (%40)

Osteokondrom

- Sıklıkla **metafize** yerleşen, kemiğin **en sık** görülen primer benign tümörüdür.
- **Matür kemik ve onu örten kıkırdak kepten** oluşan, tek ve sporadik tümörlerdir.
- Herediter ve multipl olgularda, sarkomatöz (kondrosarkoma) transformasyon nadiren görülebilir.
- Osteokondromda, heparan sülfat glikozaminoglikan sentezi ile ilişkili **EXT1 ve EXT2 genleri** mutasyonu vardır.

Enkondrom (Kondrom)

- Sıklıkla **3-4. dekadlarda** görülen**, el ve ayakların küçük kemiklerini** tutan, hyalin kıkırdak üreten **benign** intramedüller tümörlerdir.
- İntraosseöz kıkırdak tümörlerinin **en sık** görüleni enkondromlardır.
- Multipl kondromların görülmesine **Ollier sendromu**, multipl kondromların benign vasküler tümörlere (anjiyom) eşlik etmesine **Mafucci sendromu** denir.
- Genellikle **asemptomatiktirler** ve insidental olarak tanı alırlar.
- Soliter (tek) kondromlar daima benign kalır, aksine multipl kondrom sendromlu hastalardan 1/3'ünden

Temel Bilimler 76. soru
Patoloji Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 133

Kondroblastom

- **Epifize** yerleşen, **benign** ve gençlerde görülen bir tümördür.
- **Kümes kafesi teli** şeklinde **periselüler kalsifikasyon** görülür.

Kondrosarkom

- En sık **6.dekadda** görülen, **pelvis kemikleri, proksimal femur, omuz ve kostalar** gibi gövdeye yakın bölgeleri tutan, **kartilajenöz matriks üreten** malign bir tümördür.
- Kondrosarkom distal ekstremitelerde görülmez.
- Osteosarkomun ardından **en sık 2. malign** kemik tümörüdür.
- Klasik tipi sık görülür ve kemiğin medüller kavitesinden **(intramedüller kondrosarkom)** çıkar.
- Ekspansif genişleyerek korteksi erode eder ve ağrılı progressif büyüyen kitleler yapar.
- Hematojen olarak en sık **akciğerlere** metastaz yapar.
- Tümör çapı arttıkça ve **grade** yükseldikçe prognoz kötüleşir.

İLGİLİ NOTLAR

Primer Tümörlere Benzeyen Lezyonlar

Fibröz Displazi

- Nadir görülen, **benign**, normal trabeküler kemiğin, yoğun fibröz doku proliferasyonu ve bunun arasında bozuk adalar halinde (**Çin harfi** ya da çengel şekilli) malforme kemiğin bulunması şeklinde bir lezyondur.
- Fibröz displazi ve cafe-au-lait lekeleri, endokrin anomaliler, puberte prekoks, hipertiroidi, pituiter adenomlar (Özellikle GH salgılayan), primer adrenal hiperplazi ile birlikteliği olan sendrom **McCune-Albright sendromudur. GNAS gen** mutasyonu ve **cAMP** artışı saptanır.

Kemiğin Diğer Tümörleri

Ewing Sarkomu (PNET)

- Çocuklarda osteosarkomdan sonra **ikinci sık görülen,** kemik ve yumuşak dokulardan kaynaklanan **primitif kemik sarkomudur.**
- **Küçük, yuvarlak mavi hücreli olan**, dar sitoplazmalarında **PAS (+) glikojen** bulunan agresif bir tümördür.
- En sık yerleşim yeri femur, tibianın **diyafizi** ve pelvistir.
- Medüller kaviteyi ekspansif ve **destrüktif** olarak genişletir, bu alanın çevresinde reaktif kemik yapımı ile karakterize **soğan zarı görünümü** yapar.

Temel Bilimler 76. soru
Patoloji Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 134

Dev Hücreli Tümör (Osteoklastom)

- Çok sayıda **osteoklast benzeri** dev hücrelerin varlığı ile karakterize, sıklıkla uzun kemiklerin **epifizlerinden** kaynaklanan, **20-40 yaş arası kadınlarda** sık görülen bir tümördür.
- Tümör hücreleri **RANKL eksprese** ederler. Bu nedenle multipl formları **hiperparatiroidizmi** düşündürür.
- Klinikte lokal ağrı yaparlar ve ekleme yakın tümörler olduklarından, **artrit** olarak atlanabilirler.

Anevrizmal Kemik Kisti

- **Uzun kemiklerin** metafizinden ve **vertebraların** posteriorundan ortaya çıkar.
- İlk iki dekadda daha sık görülür.
- Histolojide kist duvarında atipik mitoz ve fibroblastik aktivite ve dev hücreler görülebilir.

EKLEM HASTALIKLARI

OSTEOARTRİT

- Eklemlerin **en sık görülen** ve eklemlerin **intrensek, dejeneratif** olan hastalığıdır.
- Kıkırdak tabakasındaki **matriksin fibrilasyonu** ve ayrışması tipiktir.
- Küçük kartilaj ya da kemik parçaları kırılarak **"eklem faresi"** şeklinde eklem aralığına düşebilir.
- Eklem sınırlarında **"osteofit"** denilen dikensi küçük kemik proliferasyonları oluşur.
- Distal interfalengial eklemlerde bulunan küçük osteofitler **Heberden nodülleri**, proksimal interfalengial eklemlerde bulunanlara **Bouchard nodülleri** denir.
- Kalça, diz, alt lomber ve servikal vertebra, el kemiklerinde **distal interfalengeal eklemler** sık tutulur.
- Romatoid artritte görülen **füzyon osteoartritte görülmez.**

METASTATİK KEMİK TÜMÖRLERİ

Temel Bilimler 76. soru
Küçük Stajlar Kamp Notu 1. Fasikül
Sayfa 178

...roid ve gastrointestinal sistemden olur.

...stat ve meme kanseri metastazları osteoblastiktir.

Kemik Tümörlerinin Yerleşim Alanları

Epifiz	Diafiz	Metafizo-Diafizer	Metafiz
• Dev hücreli tümör • Kondroblastom • Berrak kondrosarkom	• Ewing sarkomu • Lenfoma • Fibröz displazi • Adamantinoma • Histiyositoz	• Osteoid Osteoma • Non-ossifiye • Fibrom • Kondromiksoid Fibrom	• Osteosarkom • Parosteal • Osteosarkom • Osteokondrom • Kemik Kistleri • Osteom • Kondrosarkom • Fibrosarkom

TRAVMA KIRIK-ÇIKIKLAR BAĞ-LİGAMAN YARALANMALARI ve KOMPLİKASYONLARI

YAĞ EMBOLİSİ SENDROMU

Genel Bilgiler

- Uzun kemik kırıkları veya majör travmadan sonra dolaşımda yağ embolilerinin bulunmasına yağ embolisi, bunun klinik belirtiler vermesine de yağ embolisi sendromu denir. Üç klinik formda ortaya çıkabilir:

1- Subklinik:

✓ Sadece PaO_2 değeri 60 mmHg'nin altındadır.

2- Klinik:

✓ Tipik olan şekildir ve travmadan 24-72 saat sonra ortaya çıkar.

✓ **Majör bulguları:**

➢ Respiratuvar yetmezlik (PaO_2<60, PCO_2>55 mmHg)
➢ Serebral tutulum
➢ Peteşiyal kanamalar
➢ Retinal bulgular

✓ **Minör bulguları:**

➢ Ateş (39-40 °C)
➢ Taşikardi
➢ Karaciğer yetmezliği
➢ Oligüri, anüri
➢ Anemi, trombositopeni, lökositoz
➢ EKG bulguları

Tanı: Yağ globülinleri + 1 majör + 4 minör bulgu ile konur.

Fulminan:

✓ Travmadan saatler sonra ortaya çıkar, kliniği çok ağrıdır.
✓ Yağ embolisi sendromunda en önemli kriter PaO_2'nin 60 mmHg'nin altında olmasıdır.
✓ Tedavi destekleyici tedavidir. Yeterli tedavi verildiğinde genellikle kendini sınırlar ve 1-2 haftada düzelir.
✓ Oluşmasını önlemek için en önemli önlem kırığın en kısa sürede immobilize edilmesidir.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 77

77. Burun tıkanıklığı ve kanaması şikâyetleriyle hastaneye getirilen 5 yaşındaki erkek çocuğun nazal kavitesinde üzüm tanesi şeklinde çok sayıda polip saptanıyor. Biyopsi materyalinin mikroskobik incelemesinde gevşek ödemli stromaya sahip polipler ve yüzey epitelinin altında yoğunlaşan hiperkromatik çekirdekli, indiferansiye, asidofilik sitoplazmalı, küçük yuvarlak ve iğsi hücreler görülüyor.
Tariflenen klinik ve patolojik tablo için <u>en olası</u> tanı aşağıdakilerden hangisidir?

A) Nazal polipozis
B) Nazofaringeal anjiyofibrom
C) Sinonazal papillom
D) Olfaktör nöroblastom
E) Embriyonal rabdomiyosarkom

Doğru Cevap:E

KAMP NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

İSKELET KASI TÜMÖRLERİ

Temel Bilimler 77. soru
Patoloji Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 137

Rabdomiyosarkom

- Çocukluk çağının ve adölesan dönemin **en sık** görülen yumuşak doku sarkomudur.
- En sık **baş-boyun** ve genitoüriner sistemden ortaya çıkar.
- **Rabdomiyoblastlardan** köken alır ve bu hücreler immünhistokimyasal olarak **desmin, miyoD1 ve miyogenin** boyanır.
- **Embriyonel** tipi en sık tiptir ve sarkoma botryoides bu tiptedir.
- **Sarkoma botryoides** ise vajina, nazofarenks, mesane gibi lümenli organların mukozalarından ortaya çıkar.
- **Pleomorfik tip** erişkinlerde derin yumuşak dokuya yerleşirler, **en kötü prognozlu** olan tiptir.
- **En iyi prognoza sahip tip botryoid** tiptir, alveoler ve pleomorfik tipler kötü prognozludur.
- **Alveolar tip** PAX3 /FOXO1a, **t(2;13)**, PAX7/ FOXO1a, **t(1;13)** içerebilirler.

ORJİNİ BELLİ OLMAYAN TÜMÖRLER

Sinovyal Sarkom

- **20-40 yaş** arasında, alt ekstremiteden **(özellikle diz ve uyluk)** ve **bifazik (epitelyal-mezenşimal)** olabilen malign tümörlerdir.
- **T(X;18) (SS-SSX) izlenir.**

Undifferansiye Pleomorfik Sarkom (Malign Fibröz Histiyositom)

- Yüksek-grade, pleomorfik hücrelerden oluşan malign mezenkimal tümörlerdir.
- 40-70 yaş arasında, ekstremitelerin (uyluk-kalça) derin yumuşak dokusundan kaynaklanır.
- **Radyoterapi sonrası** ortaya çıkabilir.

KAS HASTALIKLARI

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, çizgili kas liflerinde bazal membran ile hücre iskeleti, miyofibrilleri arasındaki bağlantı kompleksinde bulunan sitoplazmik bir proteindir.
- Distrofin proteini sarkolemmal membranı, aktine (hücre iskelet proteini) başlar ve kas kontraksiyonu sürecinde miyofibrillerin ve hücre membranının mekanik stabilitesini sağlar.
- **DMD'de distrofin proteini yoktur.**
- Taşıyıcı kızlar ve hasta erkeklerde **dilate kardiyomiyopati** gelişir.
- Morfolojide kas liflerinde dejenerasyon, nekroz, kas liflerinin fagositozu, kas fibrillerinde rejenerasyon, dejenerasyon, nükleer internalizasyonda artış görülür.
- Becker musküler distrofide distrofin proteini azalmıştır. Yaşam süresi etkilenmez.

Limb-Girdle Musküler Distrofi

- **Sarkoglikan protein kompleksinin** bozuk olduğu, özellikle proksimal kas gruplarında güçsüzlük ile karakterize kas 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.

İLGİLİ NOTLAR

Orijinal Soru: Temel Bilimler 78

78. On sekiz aylık apatik erkek bebekte periferal ödem, yağlı ve büyümüş karaciğer ile saçlarında pigmentasyon bozuklukları saptanıyor.

Malnütrisyon düşünülen bu hastaya ilişkin,

I. Serum albümin düzeyi azalmıştır.
II. Lipoprotein sentezi azalmıştır.
III. Etiyolojide temel etken yetersiz karbonhidrat alımıdır.

İfadelerinden hangileri doğrudur?

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

Doğru Cevap:B

KAMP NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

Temel Bilimler 78. soru
Pediatri Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 078

Çocukluk çağının şiddetli beslenme bo (protein enerji malnutrisyonu)		
	Ödemsiz tip (Marasmus)	Ödemli Tip (Kwashiorkor)
Başlangıç yaşı	1-2. aylarda başlar	Anne sütünden kesilmeden sonra
Etyopatogenez	Kronik açlık	Özellikle protein azlığı
En sık görülme yaşı	5-6 aydan sonra	18 ay- 3 yaş
Tartı azalması	Çok fazla	Az veya yok (ödem maskeler)
Boy kısalığı	Süreye göre az veya çok	Yok veya az
Apati	+	+++
Anoreksi	Az veya çok	+++
Ödem	Yok	+++
Yüz	Zayıf	Aydede yüzü
Hipotoni	++	+
Deri altı yağı	Çok azalmış	Normal veya azalmış
Deri değişikliği	Normal veya kuru	+++
Saç değişikliği	+	+++
Karaciğer	Normal	Büyük (yağlı karaciğer)
Barsak mukozası hücrelerinde atrofi	++	++
Anemi	+	+
Kanda protein	Normal veya normale yakın	Düşük
Kanda lipit ve fraksiyonları	Normal	Lipit, kolesterol düşük, yağ asitleri artmış
İmmünolojik bozukluk	++	+++
Hiponatremi	Var veya yok	Var veya yok
K eksikliği	++	+++
Mg eksikliği	+	+
EKG bulguları	+	+
Kalp hacminde küçülme	+	+
Hipokalsemik nefropati	+	+
Kan aminoasitleri	Normal	Nonesansiyel/esansiyel oranı artmıştır

Tedavi

Malnutriyon tedavisinde stabilizasyon ve rehabilitasyon aşamalar vardır

- **Stabilizasyon fazında;**
  - ✓ Çok yüksek kalorili olmayan (100 ml'de 75 kalori, 0.9 gram protein) sık ve az miktarda enteral beslenme yapılır (Parenteral yoldan kaçınılır, ağızdan veya orogastrik yolla verilir), elektrolit (Potasyum, magnezyum) ve mikronutrient (folik asit, multivitamin, çinko, bakır, vitamin A) desteği verilir, ödem tedavisi uygulanır.
- **Rehabilitasyon fazının amacı ise, zayıflamış dokuların restorasyonudur (catch-up).**

  Kilo alımını hedeflemeden önce dokuların yenilenmesi gerekmektedir. Rehabilitasyon fazında; d**aha yüksek kalori ve protein** verilir (100 ml'de 100 kalori ve 3 gram protein). Esas tedavi, biyolojik değeri yüksek, proteinden zengin, yeterli kalori ve tüm esansiyel elemanları içeren diyet verilmesi yoluyla olur. Rehabilitasyon fazından sonra 150-220 kcal/kg/gün ve 4-6 gram/kg/gün protein verilir.
  - ✓ **Bu dönemde tedaviye demir (3 mg/kg/gün) eklenmelidir.**
- Çok hızlı bir şekilde kilo alımını amaçlayan tedavi yaklaşımı, fatal olabilen **"refeeding sendromuna"** yol açabilir.

İLGİLİ NOTLAR

kamp notumuzla da soruya referans oluyoruz daha ne denebilir ki :)

Ödemsiz Tip Şiddetli Malnutrisyon (Marasmus)

- **En sık** görülen tiptir. Genellikle **0-12 aylar** civarında görülür ve uzun süren kalori eksikliği sonucu oluşmaktadır. Bu sürede organizma için gerekli enerji kas ve yağ dokusundan karşılandığından kanda **aminoasit konsantrasyonları ve kan proteinleri normaldir.**
- Zayıflama önce kalça, uyluk ve üst kollarda belirginleşir. Daha sonra kosta ve ve skapula bölgesindeki kaslar erir. Kas ve yağ dokusu kaybolduğu için kemik ve deriden oluşan bir görünüm vardır.
- Önce tartı alımı durur, sonra tartı kaybı başlar.
- Cilt turgoru bozulur ve subkutan doku enerji sağlamak için yıkıldığından, cilt gevşek bir hal alır.
- Yüz önce normalken, daha sonra zayıf ve ince bir hal alır.
- Retroorbital yağ dokusunun azalması nedeniyle gözler çöker. Lakrimal ve tükrük bezlerinin atrofisine bağlı gözyaşı azalır ve ağız kurudur.
- **Abdomen düzleşmiş veya çöküktür** ve bağırsak hareketleri kolaylıkla izlenebilir. Ancak zayıflamış karın kasları ve bağırsaklarda bakteriyel aşırıçoğalma ve gaza bağlı distansiyon da olabilir.
- Hipotoni olur. Aşırı zayıflığı olan çocuklarda ise huzursuzluk ve irritabilite olabilir.

Temel Bilimler 78. soru
Pediatri Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 077

Ödemli Tip Şiddetli Malnutrisyon (Kwashiorkor)

- **Protein eksikliği** ön plandadır. Ödemli tip, özellikle geri kalmış toplumlarda, genellikle sütten kesildikten sonra, 1-5 yaş arası ve 2. çocukta sık görülür.
- **Erken klinik bulgular, letarji, apati ve irritabilitedir.** Büyüme duraklamıştır. **Hasta iştahsız, kas tonusu azalmış, enfeksiyonlara duyarlılık artmıştır ve yaygın ödem vardır.** Ödem genellikle erken dönemde ortaya çıkar.
- Ödem öncelikle ayaklarda ve bacakların alt kısmında başlar. Hızlı bir şekilde jeneralize olup, eller, kollar ve yüzü içerebilir.
- **Dermatit** sıktır, ciltte pellegra görünümü vardır. Cilt değişiklikleri genellikle şiş ve soluk ekstremiteler üzerinde, koyu çatlamış ve soyulmuş cilt plakları şeklindedir.
- Koyu saçlı çocuklarda saç rengi soluklaşabilir veya kızılımsı bir renge dönüşebilir. **Saçlar genellikle kaba, cansız, kuru ve kırılgandır.**
- **Karaciğer büyümüş ve yağ infiltrasyonu vardır.** Bazen karaciğer enzimleri düşük olabilir.
- Çocuklar genellikle yemek yemeyi reddederler, kusma ve inatçı ishal vardır.
- Hastalar genellikle huzursuz, huysuz ve apatiktir.
- Kalp, hastalığın ileri evrelerinde genellikle genişlemiştir.
- **İmmün yetmezlik, bu hastalarda çok sıktır.** Bu nedenle kızamık gibi bir hastalık bu hastalarda fatal seyredebilir. Enfeksiyonlar ve parazit enfestasyonları sıktır.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 79

79. Aşağıdaki kanserlerin histolojik tiplerinin belirlenmesinde kullanılan immunohistokimyasal belirteç eşleştirmelerinden hangisi <u>yanlıştır</u>?

A) Akciğer adenokarsinomu – TTF1
B) Testisin seminomu – OCT3/4
C) Overin şeffaf hücreli karsinomu – Napsin A
D) Koryokarsinom – hCG
E) Prostat kanseri – CEA

Doğru Cevap:E

KAMP NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

İLGİLİ NOTLAR

Tümör markırları (belirleyicileri)	
Markır	**Eşlik ettiği kanser**
Hormonlar	
Kalsitonin	Medüller tiroid kanseri
Katekolaminler	Feokromasitoma
Human koryonik gonadotropin (HCG)	Trofoblastik tümörler (koryokarsinom, mol hidatiform) Testis ve
Karsino embriojenik antijen (CEA)	Kolon, pankreas, mide, akciğer ve kalp kanserleri
Alfa Feto Protein (AFP)	Hepatosellüler karsinom Yolk - sak tümörü Embriyonel kanser
Müsin ve diğer glikoproteinler	
CA 125	Over kanseri
CA 19-9	Pankreas ve kolon kanseri
CA 15-3	Meme kanseri
PSA ve prostat spesifik membran antijen	Prostat kanseri
İzoenzimler	
Prostatik asit fosfataz	Prostat kanseri
Nöron spesifik enolaz	Küçük hücreli akciğer kanseri, nöroblastom
Yeni moleküler markırlar:	
Gayta ve serumda P53,APC,RAS mutasyonları:	Kolon kanseri
Gayta ve serumda p53 ve RAS mutasyonu:	Pankreas kanseri
Balgam ve serumda p53 ve RAS mutasyonu:	Akciğer kanseri
İdrarda p53 mutasyonu:	Mesane kanseri

Temel Bilimler 79. soru
Patoloji Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 035

Temel Bilimler 79. soru
Patoloji Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 035

İMMÜNHİSTOKİMYASAL TETKİKLER

İntermediate flament	Bulunduğu tümör
• Sitokeratin • Vimentin • Desmin • Kromogranin • Sinaptofizin, NSE • CD 31, CD 34, vWF • HMB45, S-100, Mel A • Calretinin	• Epitelyal tümörler • Mezankimal tümörler • Kas tümörleri • Endokrin tümörler • Nöronal tümörler • Vasküler tümörler • Malign melanom • Mezotelyoma
*Tümörün köken aldığı dokuyu tesbit ederler	

BİYOPSİ

- Rutinde fiksasyon içi **%10'luk formalin** kullanılır.
- Frozen yapılacaksa hiçbirşeye **konulmaz.**
- Elektron mikroskop ile incelenecekse **%1'lik gluteraldehite** konulur.

KANSERDE TANI

Tümör Belirteçleri ve İlişkili Tümörler	
CA 15-3	Meme kanseri
CA 125	Over kanseri
Karsinoembriyonik antijen (CEA)	Kolon, pankreas, meme vb kanseri
Alfa-fetoprotein (AFP)	Hepatosellüler kanser, testis (non-seminom) veya over kökenli germ hücreli tümörler
HCG	Gestasyonel trofoblastik hastalıklar, testis (seminom ve non-seminom) veya over kökenli (özellikle koryokarsinom) germ hücreli tümörler
PSA ve prostatik asit fosfataz	Prostat kanseri
Nöron spesifik enolaz	Küçük hücreli akciğer kanseri, nöroblastom
Kromogranin A	Nöroendokrin tümörler
5-Hidroksi indol asetik asit	Karsinoid sendrom, karsinoid tümör

Temel Bilimler 79. soru
Dahiliye Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 058

Temel Bilimler 79. soru
Dahiliye Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 058

KANSERDE TARAMA

Amerikan Kanser Cemiyeti'nin Önerdiği Tarama Programları		
Malignite	Tetkik ve Muayene	
Meme	Self meme muayenesi	
	Mamografi	45-54 yaş aralığında yılda bir >55 yaş üzerinde ise 2 yılda bir
	MR	
Serviks	Pap test (sitoloji)	
	HPV testi	
Kolorektal	Gaitada gizli kan testi	>45 yaş ve üstü, yılda bir
	Dışkı immünokimyasal test	
	Dışkı DNA testi	
	Sigmoidoskopi	>45 yaş ve üstü, 5 yılda bir
	BT kolonografi	
	Kolonoskopi	>45 yaş ve üstü, 10 yılda bir
Akciğer	Düşük doz BT	55-74 yaş, 30 paket/yıl ve üstü sigara öyküsü olan; halen sigara içiyorsa veya son 15 yıl içinde sigarayı bırakmışsa
Over	CA 125, transvajinal USG	
Prostat	PSA ve dijital rektal muayene	50 yaş üstü
Cilt	Cilt muayenesi	

Kanser taramasında kullanılabilen belirteçler

- CA 125 ----------► Over kanseri
- PSA ----------► Prostat kanseri
- AFP ----------► Hepatoselüler kanser

referansımız, yanlış seçeneğin neden yanlış olduğunu açıklıyor.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 81

81. Sporadik kolon kanserlerinde <u>en sık</u> görülen moleküler değişikliğin hedefi olan gen aşağıdakilerden hangisidir?

A) MLH1
B) MSH2
C) BRAF
D) MYH
E) APC

Doğru Cevap:E

KAMP NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

İLGİLİ NOTLAR

Muir-Turre Sendromu

- **OD geçişlidir**. MSH2 ve MLH1 mutasyonu görülür.
- Lynch sendromundan intestinal poliplere genitoüriner ve **sebase deri tümörlerinin** görülmesi ile ayrılabilir.

Kolorektal Karsinomlar

- Kolon adenokarsinomu gastrointestinal sistemin **en sık görülen malign tümörüdür**.
- Çoğu **adenokarsinomdur** (anal bölge kanserleri SCC'dir).
- **60-70 yaş civarı** pik yapar ve çoğu **displastik adenomlardan** kaynaklanır.
- **Gençlerde** görülmesi durumunda **ülseratif kolit ya da ailesel polipozis sendromları** düşünülür.

Risk Faktörleri

- Diyette düşük bitkisel lif ve yüksek oranda rafine karbonhidrat içeren beslenme
- Yüksek yağ içeriği
- Koruyucu besin alımında azalma (vitamin A,C ve E)
- Adenomlar

Temel Bilimler 81. soru
Patoloji Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 074

Klinik ve Patolojik Özellikleri

- Kolon adenokarsinomu gelşim sürecinde ilk gen mutasyonu **APC'dir.**
- Kolon kanserleri **kolonun her tarafında** eşit olarak görülür.
- Proksimal kolon kanserleri **kanama ve demir eksikliği** anemisine, distal kolona yerleşen kanserler **anüler ve daraltıcı etki ile obstrüksiyon** bulgularına neden olur.
- Evrelemede **Duke ve Astler-Coller** sistemi kullanılır. **İnvazyon derinliği ve lenfatik metastaz** en önemli kötü prognoz kriterleridir.
- Metastazları öncelikle **bölgesel lenf nodlarına** ve hematojen olarak en sık **karaciğere** olur.
- Tümör markeri **CEA**'dır.

İnce Bağırsak Neoplazileri

- İnce bağırsağın **en sık** görülen **benign** tümörü **adenomdur**.
- Malign tümörlerden adenokarsinom ve iyi diferansiye nöroendokrin tümör eşit sıklıkta görülür.
- Adenokarsinom en sık **ampulla vateride** görülür. Genellikle adenomlardan gelişir.
- İnce bağırsak **lenfomaları en sık** terminal ileumda görülür.
- İnce bağırsakta **kanser riskini** artıran sendromlar:
  - Peutz-Jeghers sendromu
  - Çölyak hastalığı
  - Crohn hastalığı
  - Familyal adenomatöz polipozis

Klinik

- ✓ Kolon kanseri **< 50 yaşta** görülür ve **proksimal kolon**da daha sıktır.

Temel Bilimler 81. soru
Dahiliye Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 296

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.

Risk faktörleri

- ✓ **Diyet**
  - ➢ Hayvansal yağlardan zengin, fazla kırmızı et
  - ➢ Yüksek kalori
  - ➢ Düşük lif
- ✓ Yoğun alkol kullanımı
- ✓ Obezite
- ✓ Herediter polipozis sendromları, Lynch sendromu
- ✓ İnflamatuvar bağırsak hastalıkları
- ✓ Üreterosigmoidostomi
- ✓ Streptococcus bovis bakteremisi

Koruyucu faktörler

- ✓ **Diyet**
  - ➢ Sebze ve meyveden zengin beslenme
  - ➢ Posalı gıdalar
  - ➢ Kalsiyum takviyesi
- ✓ Uzun sureli aspirin ve NSAII 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

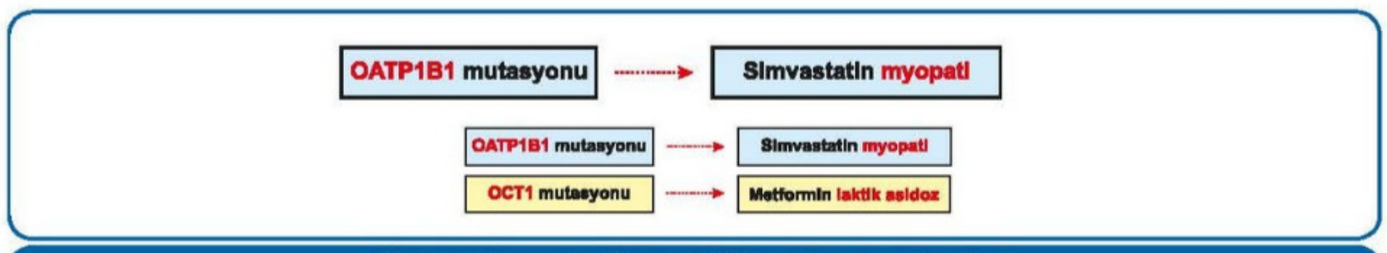
Orijinal Soru: Temel Bilimler 83

83. Aşağıdaki enzimlerin hangisinin genetik polimorfizminde hidralazin kullanımına bağlı olarak lupus benzeri semptomların ortaya çıkması <u>en olasıdır</u>?

A) Dihidropirimidin dehidrogenaz
B) N-asetiltransferaz 2
C) Glutatyon transferaz
D) Tiopürin-S-metiltransferaz
E) UDP-glukuroniltransferaz

Doğru Cevap:B

KAMP NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR



Simvastatin myopatisi ve laktik asidoza bağlı aritmi

Sit P450 (CYP) enzimlerini etkileyen ilaçlar

Enzim inhibisyonu yapan ilaçlar	Enzim indüksiyonu yapan ilaçlar
• **Simetidin** • **Greyfurt suyu (Naringin, Furanokumarin)** • CO • **Antibiyotikler** - **Eritromisin** - Kloramfenikol - Siprofloksasin - Metronidazol • **Antifungaller** - **Ketokonazol** - **İtrakonazol...** • **Ca^{2+} kanal blokörleri** - **Diltiazem** - **Verapamil...** • **SSRI'lar** • **Antipsikotikler** • **Diğer** - **Amiodaron** - **Kinidin** - **Valproik asid** - Disülfiram - **Sekobarbital** • Alkol (akut etki ile) (*) • Ritonavir(*) • Fenilbutazone (**) • İzoniazid (**) • Omeprazol (**)	• **Alkol (kronik etki)** (*) • **Barbitüratlar (Sekobarbital hariç)** • **Fenitoin** • **Karbamazepin** • **Rifampisin** • **Griseofulvin** • **Sigara dumanı (Polisiklik aromatik hidrokarbonlar)** • **St. John's Worth** • Ritonavir (*) • Fenilbutazon (**) • İzoniazid (**) • Omeprazol (**)

(*)Alkol ve Ritonavir akut etki ile enzim inhibisyonu yaparlar. Özellikle ritonavirin inhibitör etkisi çok kuvvetlidir. Kronik etki ile bu iki madde enzimlerde indüksiyon yaratırlar.
(**)İNH, Omeprazol ve Fenilbutazon CYP enzimlerini hem indüklerler hem de inhibe edebilirler. CYP enzimlerinin 50'den fazla alt tipi olduğu unutulmamalıdır.

- **Mikrozomal enzimleri indükleyen ilaçlar; Kronik alkolik** (kronik alkolizm), **Rıfat** (rifampin) ve **Ferit** (fenitoin), **Kaba** (karbamazepin), **Gri** (griseofulvin) bir **Bara** (barbitüratlar, sekobarbital hariç) gitmişler etraf **Sigara dumanı** (nikotin değil, polisiklik aromatik hidrokarbonlar)
- **Mikrozomal enzimlerde hem indüksiyon hem de inhibisyon oluşturabilen ilaçlar; A**lkol, **R**itonavir, **İ**zoniazid, **F**enilbutazon, **O**meprazol (**ARİF-0**)
- **Farmakokinetik Tolerans (Otoindüksiyon):** Bazı ilaçların kendini yıkan CYP enzimini indükleyerek etkinliklerini azaltmalarına verilen isimdir. (Örneğin; **karbamazepin...)**

FAZ II REAKSİYONLAR (KONJUGASYON)

- **İkinci faz reaksiyonları;** konjugasyon (metilasyon, asetilasyon, glukuronidasyon, sülfatasyon, glisin, su, glutatyon) reaksiyonlarıdır.
- N-asetil transferaz2 ile (**N-asetilasyon**) metabolize olan ilaçlar; **H**idralazin, **İ**zoniazid, **P**rokainamid, **S**ülfonamidler (**HİPS**)

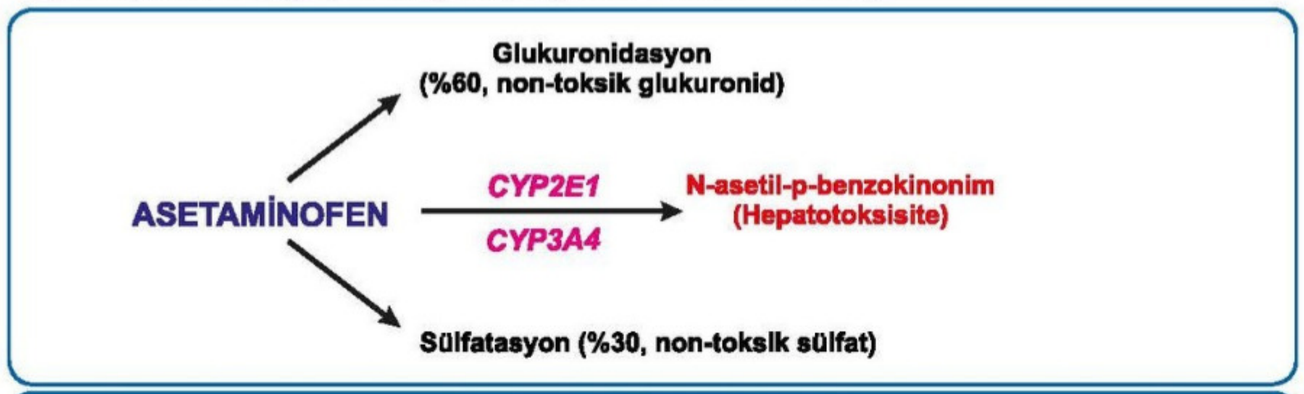
Temel Bilimler 83. soru
Farmakoloji Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 014

İLGİLİ NOTLAR

- ve B6 (pridoksin)'yı etaboliti nedeniyle

Temel Bilimler 83. soru
Farmakoloji Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 015

- Yavaş asetilleyicilerde **lupus** yapanlar; **hidralazin, prokainamid, sülfonamid**'dir.
- **Sülfat** ile konjugasyona uğrayan en önemli madde; **Östrojen**'dir.
- **Toksin nötralizasyonunda**, epoksit inaktivasyonunda (örn: asetaminofen toksikasyonu) görev alan; **glutatyon** ile konjugasyon'dur. (glutatyon prekürsörü: N-asetil sistein)



Parasetamolun metabolizması

- **Faz1 özellikleri;** aktivite değiştiren, reversıbl, yavaş, katabolik, düz ER (mikrozom), yaşlılıkta yavaşlar.
- **Faz2 özellikleri;** hidrofiliteyi artıran, irreversıbl (kovalent), hızlı, anabolik (molekül büyüklüğü artar), sitoplazma, yaşlılarda etkilenmez.

METABOLİZMA DÜZEYİNDEKİ ETKİLEŞİMLER

Karaciğer kan akımını azaltarak hepatik klirensi yüksek olan ilaçların (verapamil, lidokain, trisiklik antidepresan, propranolol...) biyoyararlanımını artıranlar; Beta blokör, simetidin, siroz **(Propranolol, karaciğer kan akımını azaltarak kendi biyoyararlanımını artırır).**



Nonselektif beta blokörlerin portal ven akımına etkisi

ELİMİNASYON

- **Birinci derece (lineer, dozdan bağımsız) kinetik**
  - Eliminasyon hızı ilaç konsantrasyonu ile doğru orantılı olarak değişir. (Hız=kxCüssü, Hız=kXC)
  - **Yarılanma ömrünün sabit**dir.
  - İlaç **belli oranda** vücuttan atılır.
  - **Birçok ilaç** için geçerlidir
- **Sıfırıncı derece (non-lineer, doza bağımlı) kinetik**
  - **Eliminasyon hızı** konsantrasyondan bağımsız olarak **sabit** kalır. (Hız=k x Cüssü, Hız = k X 1)
  - Konsantrasyon artınca yarı ömür uzar.
  - İlaç **belli bir miktarda** vücuttan atılır.
  - İntoksikasyonunda tedavi zordur, bu nedenle doz artırımının yavaş yapılması gerekir
  - Az sayıda ilaç için geçerlidir. (**Fenitoin, Alkol, Heparin, Yüksek dozda Salisilat**lar) (**Hep Alkol**lü **Sıfır**cı **Fe**rit **Yüksek**ten **Sal**landı)

Orijinal Soru: Temel Bilimler 84

84. Belli bir endikasyon ve hasta popülasyonu için ruhsatlanmadan önce, aday ilacın etkinliğinin hastalarda çift kör çalışmalar yapılarak denendiği ilaç geliştirme basamağı aşağıdakilerden hangisidir?

A) Faz 3
B) Faz 1
C) Faz 2
D) Faz 4
E) Preklinik faz

Doğru Cevap:A

KAMP NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

FAZ 1

- **Az sayıda** (20-80 kadar) **sağlıklı gönüllüde** yapılır.
- Yalnızca yan etkileri tehlikeli olabilecek bazı ilaçlar (**antineoplastikler** gibi), **sağlıklı değil hasta grubunda Faz I denemesi** altında incelenebilir.
- Amaç: Farmakokinetik inceleme yapmak.

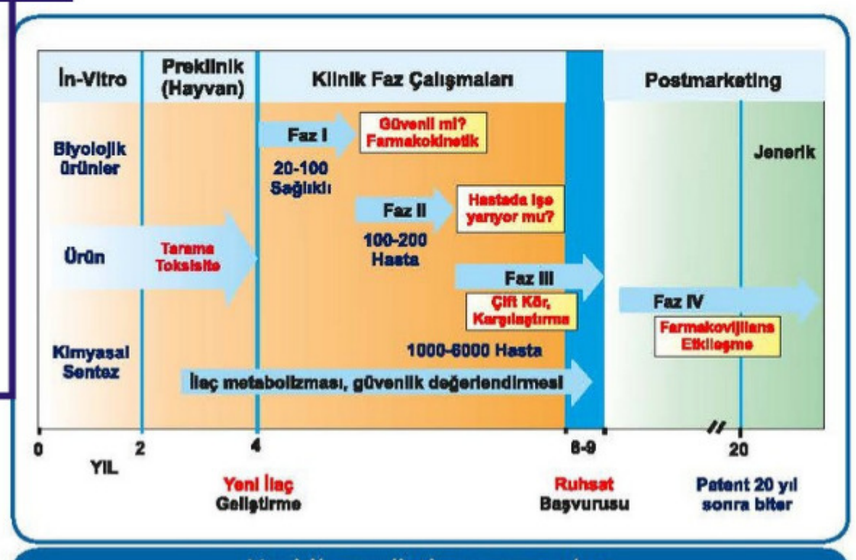
FAZ2

Temel Bilimler 84. soru
Farmakoloji Kamp Notu 1. Fasikül
Sayfa 024

merkezli çalışmalardır (**100-200**)

FAZ3

- **Geniş hasta gruplarında** (**3000-4000**), çok merkezli çalışmalardır. Ruhsatlandırma öncesi aşamadır.
- Faz4 ilaçlar **yeni endikasyon yeni dozlama olacaksa** genellikle **Faz3'e dönülür.**
- **Ruhsat kapsamı:** Endikasyon, Doz, Yaş, Farmasötik formülasyon



Yeni ilaç geliştirme aşamaları

FAZ4

- Ruhsat sonrası yapılan çalışmalardır. Süre sınırsızdır.
- Amaç: **Seyrek görülen yan etkiler (farmakovijilans)** çalışmaları bu fazda yapılır.

JENERİK VE ORİJİNAL İLAÇ

- Orijinal ilacın yasal koruma süresinin dolması ile birlikte, ilaç şirketleri, orijinal ilacın benzerlerini piyasaya sürebilirler.
- Bu ilaçlar, "Jenerik İlaç" olarak adlandırılır. Jenerik ilaç **orijinal ilaçla biyoeşdeğer** (aynı etken madde, aynı doz, aynı veya benzer farmasötik şekil, %80-125 biyoyararlanım) olmalıdır.
- Aynı endikasyonlarda kullanılabilir. Buna karşın, jenerik ilaç, orijinal ilaçtan farklı **inaktif inert katkı maddeleri** içerebilir. Çünkü katkı maddeleri inaktif ve inert oldukları için jenerik ilacın biyoeşdeğerliğini değiştirmeyeceklerdir.

Jenerik ilaç üretiminde, yeni ilaç geliştirilmesinde olduğu gibi ruhsatlandırma amaçlı **klinik faz çalışmaları yapılmaz.**

YETİM (ORPHAN DRUGS) İLAÇLAR

- **Nadir bir hastalığı** (orphan hastalık) **tedavi eden** dolayısıyla ticari ve mali potansiyeli sınırlı olan ilaçlardır.

AKILCI İLAÇ KULLANIMI (RASYONEL FARMAKOTERAPİ)

- 4 parametre dikkate alınarak seçilmelidir: Etkililik, Güvenlilik, Uygunluk, Maliyet

Gebelikte teratojenite kategorileri	
B:	**Fosfomisin, terbinafin, alfa metildopa, buspiron**
C:	Gabapentin, pregabalin, pramlintid, hidralazin
D:	Lityum, vorikonazol
X:	Tazaroten, beksaroten, klomifen, statinler, misoprostol, etionamid, dronedaron, talidomid, GnRH agonistleri, OKS

İLGİLİ NOTLAR

Temel Bilimler 84. soru
Küçük Stajlar Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 104

b. **Kısıtlı sayıda hastada** ilacın belirli miktarlarının terapötik veya profilaktik değerinin araştırıldığı **Faz II** klinik araştırmalar,

c. İlacın terapötik etkinliğinin, yan etkilerinin ve yarar/zarar oranının saptanması ve diğer ilaçlarla kıyaslanması amacıyla çok sayıda hastada yapılan **Faz III** klinik araştırmalar,

d. İlaç ruhsatlandırılıp pazarlandıktan sonra yürütülen **Faz IV** klinik araştırmalar.

Preklinik çalışmalarda etkisiz-başarısız, zararlı olan yöntemler için klinik deneylere gerek yoktur. Burada sözü edilen müdahale araştırmaları, saha veya klinikte uygulanan deneysel çalışmalardır. **Yöntemin (ilaç, aşı vb.) etkinliği Faz III araştırmalarda doğrulandıktan sonra, gıda, ilaç kontrolü ile ilgili kuruluşlar tarafından ruhsat verilir** ve ondan sonra toplumda yaygın uygulamalara başlanır.

*** **Klasik tipteki müdahale araştırmaları** ister klinikte ister sahada yapılsın, genel ilkeleri benzerdir. Bunlara **randomize- kontrollü** deneyler adı da verilir.

Gözlemci hatalarını azaltmak için **tek veya** çift **taraflı farkına vardırmama (tek veya** çift **kör)** yönteminden yaralanılabilir.

Müdahale Araştırmalarının Sınırlılıkları

- Uygulamada her konuda böyle bir araştırma yapmak, **etik nedenlerle kolay değildir**.
- Çok seyrek görülen hastalıkların tedavisinde yapılacak araştırmalara yönelik olarak yeterli sayıda ve nitelikte vaka bulmak için uzun süre beklemek gerekebilir.
- Araştırmaya katılanların tümü izlenemez.
- Toplumda gerekli-gereksiz çok fazla ilaç kullanılması, reçetesiz ilaç alımı gibi nedenlerle müdahale yöntemi olan ilacın etkinliğini tarafsız biçimde ölçmek zor olabilir.
- Müdahale yöntemi olan ilaç ağızdan alınıyorsa, bunun düzenli kullanılıp kullanılmadığının çok iyi saptanması gerekir.

META-ANALİZ

Meta-analiz, belirli bir konuda yapılmış, birbirinden bağımsız, birden çok çalışmanın sonuçlarını birleştirme ve elde edilen araştırma bulgularının İSTATİSTİKSEL **ANALİZİNİ** yapma yöntemidir. Meta-analiz, klinikçilere ve tıbbi araştırmacılara çeşitli çalışmaların sonuçlarını özetleyen nicel yöntemler sunar ve sonuçların birleştirilmesi ile ortak yargıya ulaşmalarını sağlar.

Kanıta dayalı tıp piramidinin en üst **basamağında** yer alan bu tür çalışmalarda hayati noktalardan birisi, mevcut olan tüm kanıta ulaşabilmektir.



Kanıt piramidi

SAĞLIK ÖLÇÜTLERİ

HASTALIK (MORBİDİTE) DÜZEYİNİ BELİRLEYEN ÖLÇÜTLER

Prevalans

- Bir zaman kesitinde (eski+yeni) vaka sayısı / risk altındaki toplum nüfusu

İnsidans

- Yeni vaka sayısı / risk altındaki sağlam nüfus

Atak Hızları

- ✓ İnsidansın bağışıklık bırakan bulaşıcı hastalıklar alanında kullanılan şeklidir. ****TUS****
  - **Primer atak hızı:** İlk vaka ile birlikte en uzun ilk kuluçka süresindeki vaka sayısı / risk altındaki sağlam nüfus
  - **Sekonder atak hızı:** En uzun ikinci kuluçka süresindeki vaka sayısı / risk altındaki sağlam nüfus

Orijinal Soru: Temel Bilimler 85

85. Aşağıdaki uyarılan reseptör ve post-reseptör etki mekanizması eşleştirmelerinden hangisi doğrudur?

A) M1 – Na+ kanal aktivasyonu
B) M2 – cAMP miktarında azalma
C) M3 – Na+ kanal inhibisyonu
D) NM – IP3, DAG yolağının aktivasyonu
E) NN – IP3, DAG yolağının inhibisyonu

Doğru Cevap:B

KAMP NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

İLGİLİ NOTLAR

G-Proteini kullananlar

- G proteininin alfa, beta ve gama olmak üzere 3 alt birimi bulunur. Alfa alt birimine GTP bağlanır. Böylece alfa alt birimi, diğer beta ve gama alt birimlerinden koparak, bir enzim aktive eder.

Adenilat Siklaz Sinyal Yolu (cAMP Yolu)

- G proteini eğer Gs tipinde ise, adenilaz siklazı aktive edip, **hücre içi cAMP miktarını artırır.**
- cAMP protein **kinaz A'yı** aktive eder.

cAMP'yı artırarak etki gösteren hormonlar		
LH	PTH	Glukagon
FSH	MSH	Kalsitonin
TSH	CRH	Katekolaminler (ß reseptörler)
ACTH	HCG	ADH (V2 reseptörleri ile su emilimi)

Temel Bilimler 85. soru
Fizyoloji, Histoloji, Emriyoloji Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 015

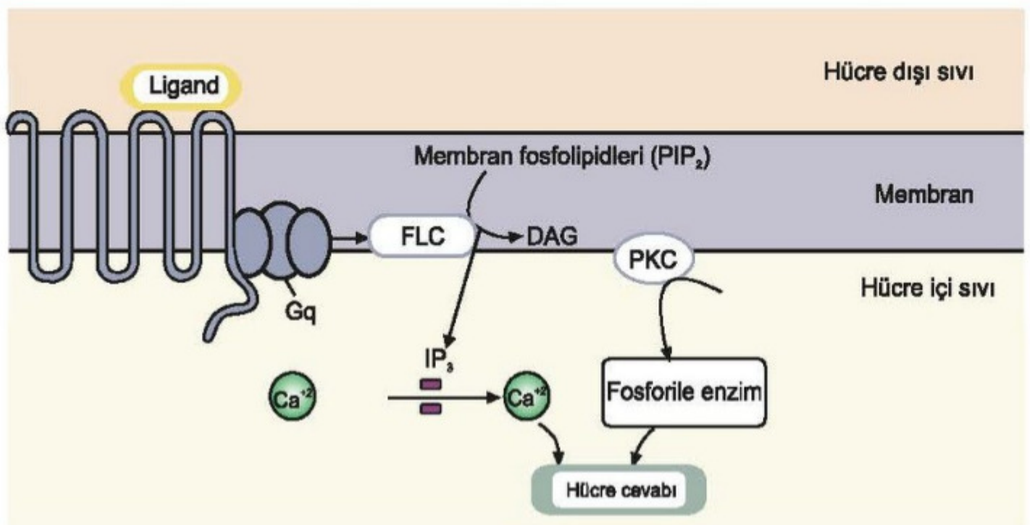
cAMP'yı azaltarak etki gösteren hormonlar	
Somatostatin	Asetilkolin (M2 reseptörler)
Katekolaminler (Alfa-2 reseptörler)	Asetilkolin (M4 reseptörler)

Siklik GMP Sinyal Yolu (cGMP Yolu)

cGMP ikincil habercisini artırarak etki eden hormonlar

- **Nitrik oksit (NO)**
  - ✓ Çözünür guanilat siklazı aktifler.
- **Atrial Natriüretik Peptid (ANP), Brain Natriüretik Peptid (BNP)**
  - ✓ Zarsal guanilat siklazı aktifler.

İnositol Trifosfat (IP3) ve Diaçilgliserol (DAG) Sinyal Yolu (Gq)



G_q fosfolipaz C'yi aktive ederek hücre içi etkileri meydana getirir

- **IP3** endoplazmik retikulumdan sitoplazmaya **Ca^{++} salınımına** neden olur.
- DAG protein kinaz C'yi aktive eder.

- **Atılım yolları**
  - İlaçlar genelde eliminasyon organlarından hidrofilik halde çıkar, **istisna olarak lipofilik halde çıkışın olduğu eliminasyon organı; Akciğer'dir**. Akciğerden atılan maddeler; **ufak ve lipofilik** yapıda olmalıdır.
  - Süt plazmaya göre asidiktir ve **bazik ilaçlar** iyon tuzağı ile **sütte birikir**
  - Özellikle penisilin olmak üzere **asit yapılı ilaçlar** ile (sefalosporin, sülfonamid, metotreksat, salisilat...) aynı taşıyıcıya bağlanıp onların **tübüler sekresyonunu engelleyen** dolayısıyla düzeyini artıran; **Probenesid**'dir.
- **İlaç uygulama yolları**
  - **Sublingual** uygulamada çabuk emilim ve **hızlı etki** vardır.
  - Rektal ve intranazal uygulamada primer amaç lokal veya sistemik etki elde etmek olabilir.
  - **İntravenöz** uygulama, **etkisi en hızlı** başlayan yoldur
  - **En hızlı absorbsiyon**un gerçekleştiği yol **inhaler**'dir.
  - Yüksek molekül ağırlığına sahip, peptid ve hidrofilik ilaçlar İV yolla kullanılabilir.
  - Lipofilik ilaçlar İV yolla kullanmak uygun değildir.
  - **Transdermal** uygulamada **yavaş absorbsiyon** ve **uzamış etki** vardır.

FARMAKODİNAMİK FAZ

İlaçların etki mekanizmalarını inceler (**İlaç-reseptör,** ilaç-enzim, ilaç-iyon kanalı etkileşimleri gibi).

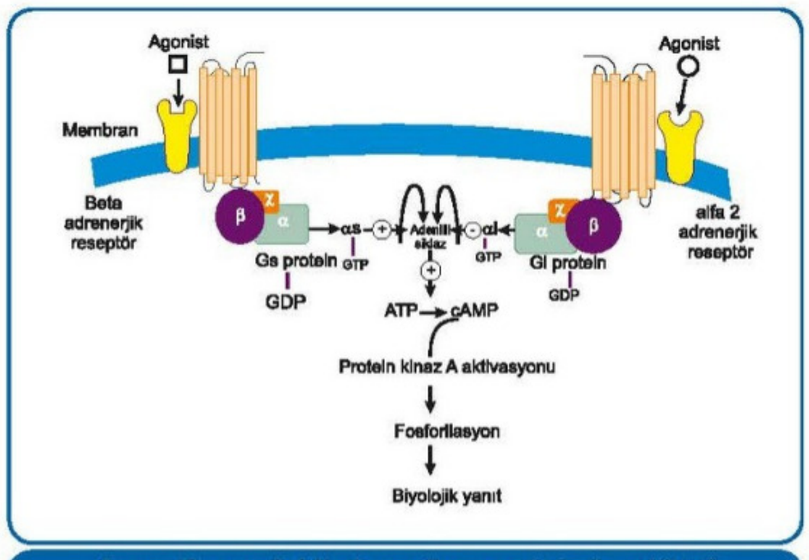
RESEPTÖR ÇEŞİTLERİ

- **G protein kenetli reseptörler (metabotrop, serpentin reseptörleri) çalışma mekanizması: -**Normalde ligand yokken G proteininin alfa subunitine GDP bağlıdır, ligand gelip bağlanınca GDP, GTP'ye dönüşür ve

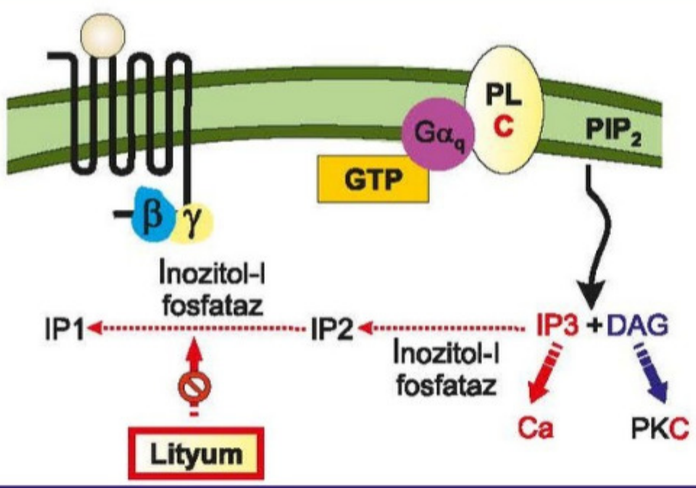
Temel Bilimler 85. soru
Farmakoloji Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 016

- **Gs** proteini ile kenetli reseptörler; membrandaki **adenilil siklazı** uyarır.
- Adenilil siklaz enzimi; ATP'den **cAMP**'yi oluşturur.
- cAMP, **protein kinaz A** enzimini aktive eder
- Protein kinaz A uyarılınca fosforilasyon ile etki ortaya çıkar
- **Gi** proteini ile kenetli reseptörler; membrandaki adenilil siklazı inhibe eder.(Tüm reaksiyonlar Gs ile aynı, Gs de uyarılma Gi de **inhibisyon** olur).

- **Gq** proteini ile kenetli reseptörler; membrandaki **fosfolipaz C** enzimini aktive eder.
- Fosfolipaz C enzimi PIP2 (fosfatidilinozitol bifosfat)'den iki tane 2.haberci oluşturur. **IP3** (İnozitol trifosfat) ve **DAG** (Diaçilgliserol)'u oluşturur.
- DAG; **protein kinaz C** enzimini aktive eder.
- IP3; **sarkoplazmik retikulumdan kalsiyum salınımını** artırır.
- **Lityum**, IP3'ün membrana inozitol şeklinde dönmesini sağlayan enzim olan **inozitol monofosfataz** enzimini **inhibe** eder.
- G protein kenetli reseptör aktivasyonu; alfa-GTP kompleksinin hidrolizi ve **beta arrestin** ile inhibe edilir.



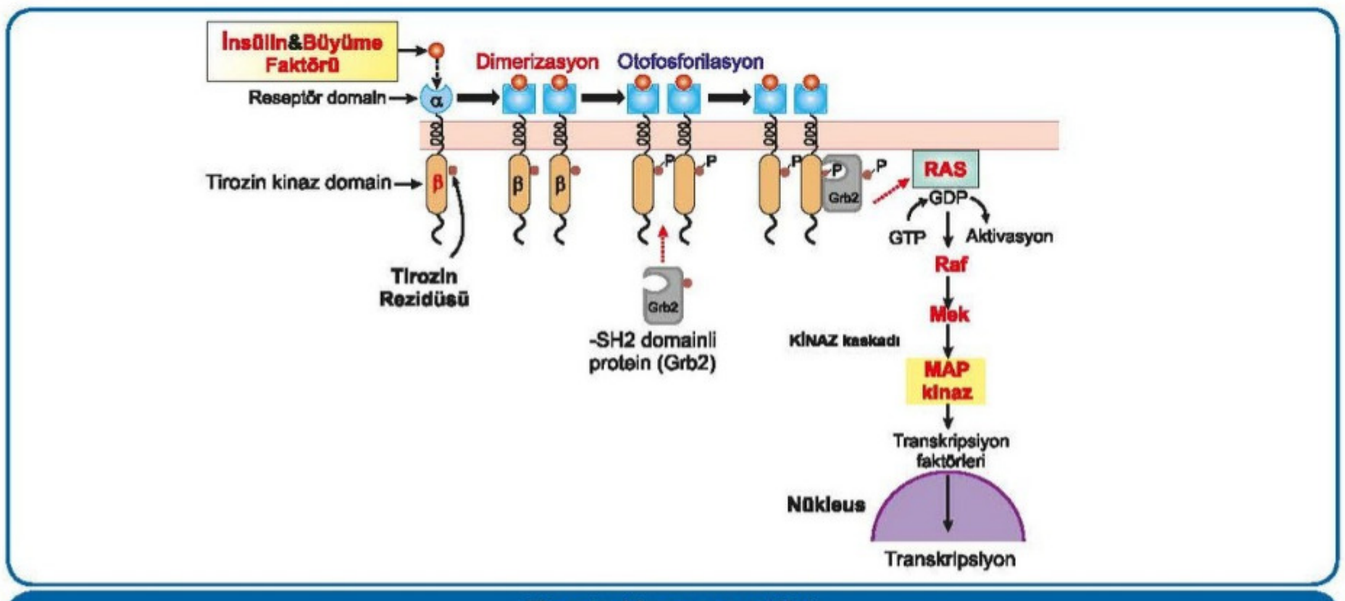
Gs ve Gi proteini ile kenetli reseptörlerin etkileri



Temel Bilimler 85. soru
Farmakoloji Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 017

G protein kenetli reseptörler		
Gs kenetli reseptörler	Gi kenetli reseptörler	Gq kenetli reseptörler
Beta 1-2-3	Alfa 2	Alfa-1 adrenerjik
Dopamin 1-5	Dopamin 2-3-4	Anjiyotensin-AT1
Glukagon	Muskarinik 2-4	Muskarinik 1-3-5
5-HT 4-6-7	5-HT 1	Histamin -1
H_2 (Histamin)	GABA B	5-HT_2
	Somatostatin 1-5	P2Y 1,2,4,6,11
	Opioid reseptörleri (mü, delta, kappa)	Kolesisitokinin 1-2
	Adenozin P1 $A_{1,3}$ $P2Y_{12,13,14}$	
	Kanabinoid CB1-2	

- **İyon kanalı niteliğinde olan reseptör** örneği (en hızlı sinyal iletisi); Asetilkolinin **nikotinik** reseptörü (Na) **,GABA**-A C (Cl), **Glisin** reseptörü (Cl), **Glutamat** (NMDA, AMPA, KAİNAT) (Ca), **Aspartat** (Ca), 5-HT3, Adenozin **P2X**
- **Tirozin kinaz reseptörlerinin;** intrensek enzimatik aktivitesi vardır. Ligandları; **insülin ve büyüme faktörleri**



Tirozin kinaz reseptörü

Orijinal Soru: Temel Bilimler 86

86. I. Narkolepsi
II. Anoreksiya nevroza
III. Manik bozukluk

Modafinil yukarıdaki hastalıklardan hangilerinin tedavisinde kullanılır?

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

Doğru Cevap:A

KAMP NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

Amfetamin Endikasyonları

- **Dikkat eksikliği** ve hiperaktivite sendromu
- Narkolepsi
- Obezite

Temel Bilimler 86. soru
Farmakoloji Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 120

- **Modafinil: Narkolepsi tedavisinde** kullanılır. Santral **α-1 reseptör agonistidir.**
- **Obesite tedavisinde** kullanılmış amfetamin türevleri; **fenfluramin, fentermin**

Obezite tedavisinde kullanılan ilaçlar	
İlaçlar	**Etki mekanizması**
Orlistat	Gastrointestinal lipaz inhibitörü, iştahı azaltmaz
Liraglutid, semaglutid	GLP-1 reseptör agonisti
Pramlintid	Amilin analoğu
Lorkaserin	5-HT2c agonisti
Naltrekson + bupropion	Opioid antagonist + antidepresan
Fentermin	Sempatomimetik
Fentermin + topiramat	Sempatomimetik + antiepileptik
Setmelanotid	Melanokortin agonisti
Selüloz hidrojel	

KOKAİN

- **NA, serotonin ve dopaminin re-uptake**'ini bloke eder.
- **Amfetamin gibi mental berraklık, öfori,** solunum stimülasyonu, **sempatomimetik** etki gösterir (taşikardi, hipertansiyon, aritmi).

GENEL ANESTEZİKLER

- Genel anestezik ilaçlar **önce analjezi** sonra **amnezi** oluştururlar. Son etkileri dolaşım ve solunum merkezlerinde depresyondur.

GENEL ANESTEZİKLERİN ETKİ MEKANİZMASI

1) Halojenlenmiş inhalasyonel anestezikler, xenon ve nitröz oksid **potasyum kanallarını aktive** ederek hiperpolarizasyon ve anestezi oluştururlar.
2) **$GABA_A$ reseptör aktivitesini arttırarak** etki oluştururlar
   - İnhalasyon anestezikleri
   - Barbitüratlar
   - Benzodiazepinler
   - Etomidat
   - Propofol
3) **Ketamin, nitröz oksit (N_2O) glutamatın NMDA reseptörlerini inhibe** ederek etki gösterirler.

ATILIM VE METABOLIZMA

- Genel anestezikler karaciğerde değişik derecelerde metabolize edilirler.
- Bu ilaçların metabolize edilme dereceleri ile toksisite dereceleri arasında ilişki vardır.
- **Metoksifluran ve halotan** sırasıyla **en fazla metabolize** edilen ve **toksisiteleri fazla** olangenel anesteziklerdir.
- **Metoksifluran; flor** açığa çıkartarak nefrotoksik etki gösterir.
- **Halotan; triflor asetik asid** ve **brom** açığa çıkartarak **hepatotoksisite** oluşturur.
- **N_2O, xenon, izofluran, desfluran ve sevofluran** ise oldukça **az metabolize** edilir.

İLGİLİ NOTLAR

Orijinal Soru: Temel Bilimler 87

87. Yarılanma ömrü kısa (2-3 saat) olduğu için hipnotik olarak kullanılması önerilen benzodiazepin aşağıdakilerden hangisidir?

A) Diazepam
B) Flurazepam
C) Klordiazepoksid
D) Triazolam
E) Alprazolam

Doğru Cevap:D

KAMP NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

İLGİLİ NOTLAR

BENZODİAZEPİNLER

Uzun etkililer (Artık etki)	Kısa etkililer (bağımlılık, tolerans)
• **Flurazepam (en uzun)** • **Diazepam** • Klorazepat • Klordiazepoksit	• **Midazolam** • Triazolam • **Remimazolam** (en kısa)

Benzodiazepinlerin biyotransformasyonu

- Benzodiazepinlerin **birçoğu hem kendi aktiftir hem de metabolize olunca aktif metabolit üretirler.**
- Kendisi aktif olup, metabolize olunca **aktif metabolit üretmeyenler, sadece konjugasyon** ile metabolize edilenler: **Oksazepam, Lorazepam** ve kısmen Temazepam
- Kendi aktif olmayıp, metabolize olunca aktif metabolit üreten **(= Ön ilaç olan): Klorozepat**

Benzodiazepinlerin kullanım alanları

	Kullanım yolu	Klinik kullanım	Özellik	Yarılanma ömrü (saat)
Alprazolam	Oral	• **Panik bozukluk** tedavisi • **Akut anksiyete** tedavisi • Agora**fobi** tedavisi	• **Antidepresan** özelliği vardır.	12±2
Klordiazepoksit	Oral , IM, IV	• **Alkol yoksunluk tedavisi**	• **Anksiyolitik etkisi en uzundur.**	10±3.4
Klonazepam	Oral	• **Epilepsi** profilaksisi • Akut mani tedavisi • **Fobi ve panikatak** tedavisi	• Absans ve miyoklonik nöbet tedavisinde kullanılır.	23±5
Klorazepat	Oral	• **Epilepsi** profilaksisi • Anksiyete tedavisi	• **Alındığında inaktif olan tek benzodiazepindir** • Mide asidinde aktif metabolitine dönüşür.	2.0±0.9
Diazepam	Oral, IM, IV, rektal	• **Status epileptikusta** ilk uygulanacak ilaçlardandır. • **Febril konvülsiyon tedavisi** • **Anksiyete tedavisi** • **Kas gevşetici etki** • Anestezi	• Epilepsi profilaksisinde tercih edilmez. • Oral biyoyaralanımı %100'dür.	43±13
Flunitrazepam		• Klinik kullanımı yoktur. • **Bağımlılık yapıcı etkisi en güçlü olan**dır.		
Flurazepam	Oral	• Uyku ilacı	• **En uzun etki**	74±24
Lorazepam*	Oral, IM, IV	• Preanestezik ilaç • Anksiyete tedavisi • **Status epileptikus** tedavisi	• **Aktif metabolit oluşturmaz.** • **Amnezi oluşturur.**	14±5
Midazolam	IV, IM	• **Preanestezik** ve **intra operatif kullanım**	• Anterograd amnezi	1.9±0.6
			• Aktif metabolit	
Triazolam	Oral	• Uyku ilacı	• **Kısa etkilidir.** • **Deliryum ve psikotik** reaksiyon oluşturur.	2.9±1.0

- Karaciğer yetmezliği ve sirotik hastalarda (alkol yoksunluğu vb.) tercih edilir. Sitokrom p450 yoluyla yıkılmazlar, ekstrahepatik olarak metabolize edilebilirler.

Temel Bilimler 87. soru
Farmakoloji Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 097

Orijinal Soru: Temel Bilimler 88

88. Aşağıdakilerden hangisi, jeneralize absans (petit-mal) nöbetlerin ilk seçenek tedavisinde yer alır?

A) Fenitoin
B) Karbamazepin
C) Felbamat
D) Gabapentin
E) Etosuksimid

Doğru Cevap: E

KAMP NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

İLGİLİ NOTLAR

KARBAMAZEPİN

- **Sodyum kanal blokajı yapar. GABA ve glutamat sistemini etkilemez.**
- **Adenozin agonistidir.**
- **Fenitoinin kullanıldığı tüm epilepsi türlerinde ilk tercihtir.**
- **Trigeminal ve glossofarengeal nevraljide en tercih edilen ilaçtır.**
- **Vazopressin reseptör aktivitesini arttırdığı için santral diabetes insipidus tedavisinde kullanılır.**
- Aplastik anemi, **agranülositoz,** hipersensivite ve **su intoksikasyonu** (hiponatremi, ozmolarite azalışı) oluşturur.

FENOBARBİTAL

- **Parsiyel ve tonik klonik nöbet** tedavisinde kullanılır.
- **Etki süresi en uzun** antiepileptiktir (pirimidon ile birlikte).
- **$GABA_A$** reseptör aktivitesini arttırır.
- Fenitoinin kullanıldığı epilepsi türlerinde **çocuklarda tercih** edilir.
- **ilk tercihlerden** birisidir

Temel Bilimler 88. soru
Farmakoloji Kamp Notu 1. Fasikül
Sayfa 112

ETOSÜKSİMİD

- **T tipi Ca^{+2} kanal blokörüdür**
- **Dar spektrumludur.**
- **Absans** tipi nöbetlerin primer ilacıdır. **Tonik - klonik nöbetlerde** ve **parsiyel nöbetlerde etkisizdir.**
- **Kesilmesi** diğer antiepileptiklere göre daha **kolay ve hızlıdır.** (Hipnosedatif etkili olanların kesilmesi yavaş ve zordur)
- **Parkinson** oluşturabilir.

Absans nöbetlerinde kullanılan ilaçlar

- Etosüksimid
- Valproik asid
- Lamotrigin
- Klonazepam
- Asetazolamid

SODYUM VALPROAT (VALPROİK ASİT)

- **Oral biyoyararlanım % 100'dür.**

Valproik asitin etki mekanizmaları

- **Na ve T tipi Ca^{+2}** kanal kanallarını bloke eder.
- GABA transaminaz enzim inhibitörüdür **(GABA yıkımını azaltır)**
- Yüksek dozda; glutamik asid dekarboksilaz enzim aktivatörüdür **(GABA sentezini arttırır)**
- GABA geri alım blokajı oluşturur. Glutamat NMDA blokajı (+)
- Histon deasetilaz enzim inhibisyonu oluşturur.

- **En geniş spektrumlu** antiepileptiktir. **Hem grand-mal hem de absans** nöbetlerinde etkilidir.
- **Miyoklonik** nöbetlerde **en etkili** ilaçtır.

Yan etkiler

- **İdiosenkratik fatal hepatit** ve **pankreatit**
- **Ketoasidoz** ve **hiperamonyemi**
- Teratojenite (**spina bifida** sıklıkla görülür).
- **IQ'da düşüklük, Kilo alımı**
- **Mikrozomal enzimleri inhibe eder**.

EPİLEPSİ

Epilepsi Sınıflandırması	
A- Parsiyel (fokal, lokal) Nöbet	**B- Jeneralize Nöbet**
• Basit Parsiyel Nöbetler (bilinç durumu bozulmaz) • Motor semptomlu • Özel duyusal semptomlu	• Absans Nöbet • Myoklonik Nöbet • Tonik Nöbet • Tonik - Klonik Nöbet • Atonik Nöbet
C- Otonomik semptomlu	
• Kompleks Parsiyel Nöbet (bilinç bozukluğu ile giden) • Sekonder Jeneralize Nöbet	

PARSİYEL NÖBETLER

Frontal Lob Kökenli Nöbetler

- Otomatizmalar görülebilir; bunlar tuhaf, yarı amaçlı, bi manuel şekilde olabilir. Post- iktal Todd paralizisi sık görülür.
- **Todd paralizisi:** parsiyel nöbetlerden sonra konvülziyon tarafında 24-36 saat süren geçici kuvvet kaybıdır. Herhangi bir parsiyel nöbetten sonra görülebilir.

Temporal Lob Kökenli Nöbetler

- Parsiyel nöbetlerin %50 den fazlasını oluşturur. Koku, işitsel ilizuyonlar ve halisunasyonlara rastlanılabilir.
- Otomatizmalar % 75 hastada orobukkolingual hareketler, % 50 hastada yüz ve boyun hareketleri görülür.

Parietal Lob Kökenli Nöbetler

- Elementer paresteziler en sık görülen somatosensoryel nöbet semptomlarıdır.Jaksonyel tarzda olabilir.
- Bir ekstremitede başlayan nöbet diğer ekstremiteler de geçebilir (**Jacksonian tipi nöbet**).

Oksipital Lob Kökenli Nöbetler

- Genellikle görsel belirtilerle giden nöbetler oluşturabilir, migren aurasıyla karışabilir.
- Parsiyel epilepsilerde **ilk tedavi** seçeneği **Karbamazepin, Okskarbazepindir. Lamotrijin ve Levetirasetam** da kullanılabilir.

Temel Bilimler 88. soru
Küçük Stajlar Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 007

Absans epilepsisi

- Çocukluk çağında (3-9 yaş) başlar ve nadiren adölesan dönemde devam eder.Kızlarda biraz daha sıktır.
- Postürel tonusun kaybolmadan mental aktivitenin aniden durması ve saniyeler sonra kaldığı yerden devam etmesi şeklindedir.
- EEG'de **diagnostik olarak 3 Hz(2.5-4) diken dalga deşarjları** oluşur.
- Göz kırpmalar ve hafif baş dönmesi atak sırasında sıktır.
- Günde 100'ün üstünde atak olabilir.
- Bu durum çocuğun **okul başarısını düşürür** ve sosyal iletişimini azaltır.
- Bu sebeple bu çocuklar **MENTAL RETARDASYON YANLIŞ TANISI** alabilirler.
- **Ataklar tipik olarak hiperventilasyonla ortaya çıkarılabilir**.
- Tedavide ilk **etosüksimid (**TUS**)** sonrasında valproat tercih edilir.

Temel Bilimler 88. soru
Pediatri Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 118

Absans Nöbetleri (Petit Mal)

- Kızlarda daha fazladır. Genellikle 5-8 yaş arası başlar,
- 10-20 saniyeden az süren, ani, motor aktivitede ve konuşmada durma ve kısa bilinç kaybı, tipik sabit bakış epizodu ile karakterize nöbetlerdir. Bir gün içinde yüzlerce kez olabilir.
- Klinikte, karakteristik olarak hasta kısa süreyle çevre ile ilişkisini kaybeder. Ayırıcı tanısında kompleks parsiyel nöbetler girer.
- Okul başarısında düşme önemli bir bulgudur.
- **Hiperventilasyon ve ışık uyarısı,** konvulsiyonu provake eder.
- Karakteristik EEG bulgusu, frontal lob lokalizasyonlu 3-Hz diken dalgadır.
- **Tedavide** etosüksimid ve valproik asit kullanılır.

Jeneralize Tonik Klonik Nöbetler (Grand Mal)

- Jeneralize epilepsilerin **en sık** rastlanan formudur.
- Yenidoğan döneminde görülmez.
- Nöbet çok kısa süren motor ve duyusal **"aura"** perioduyla başlar.
- Kornea refleksi kaybolur, göz yukarı ve yana kayar. Yüz şekilsizleşir, glottis kapanır. Baş yana ve geriye düşer. Karın ve göğüs kasları sertleşir. Ekstremiteler düzensiz olarak kasılır nöbetin tonik fazı devam ederken yüz solukluğunun yerini siyanoz alır. **20-40 saniyeden fazla sürmeyen tonik fazın sonunda ritmik konvulsif spazmlarla karakterize uzun klonik faz başlar.** Nöbet genellikle 1-2 dakika içinde durur.
- Sıklıkla inkontinans ve postiktal dönem vardır.

Juvenil miyoklonik epilepsi (janz sendromu)

- Genç yetişkinlerin en sık jeneralize epilepsisidir.
- Erken adolesan dönemde sabahları görülen miyoklonik jerklerle başlar, jeneralize tonik-klonik, juvenil absans şeklinde de görülebilir.
- Fotofobi görülür.
- Jeneralize 4-5 Hz polispike-yavaş dalgalar görülür.

AĞIR-MALİGN JENERALİZE EPİLEPSİLER

İnfantil Spazm (West Sendromu)

- Genellikle 2-12. aylarda başlar.
- Erkeklerde ARX gen mutasyonları (sıklıkla kortikal migrasyon anomalileri ve ambigus genitalya ile birlikte) West sendromuna neden olabilmektedir.
- Kasılmalar, uyku (daha nadir) ve uyanıklık sırasında olur ama daha çok uykuya geçerken veya uyanırken olmaya meyillidir.

West Sendromunun triadı

- Myoklonik nöbetler
- Mental retardasyon
- EEG'de "hipsaritmi" ve "burst supresyon" paterni

Etiyoloji

- %40 idiyopatik
- %60 hastalıklara sekonder:
  - Metabolik; Fenilketonüri, biotidinaz eksikliği, MSUD, izovalerik asidemi, nonketotik hiperglisinemi, pridoksin bağımlılığı, hipoglisemi
  - Gelişim anomalileri
  - Nörokutanöz sendromlar: **Tüberoskleroz**, Sturge-Weber sendromu
  - Konjenital infeksiyonlar; Toksoplazma, CMV, sifiliz
  - Ensefalopatiler; Post-asfiksi, posthemorajik, travma, aşı sonrası

Orijinal Soru: Temel Bilimler 89

89. Aşağıdaki antipsikotik ilaçlardan hangisinin sedatif etkisi diğerlerinden daha azdır?

A) Tiyotiksen
B) Aripiprazol
C) Klorpromazin
D) Olanzapin
E) Ketiyapin

Doğru Cevap:B

KAMP NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

İLGİLİ NOTLAR

BUTİROFENONLAR

- **Haloperidol:** Antikolinerjik etkisi yoktur. Ekstrapiramidal yan etkileri çok fazladır. **Maninin akut tedavisinde de kullanılır. Huntington koresi ve Tourette sendromu tedavisinde kullanılır.**

SELEKTİF NÖROLEPTİKLER

- Bu ilaçlar D_2 ve D_3 reseptörlerini selektif olarak bloke ederler.
- **Sulpirid: Antidepresan** etkisi de bulunmaktadır. **Hipertansiyona** yol açabilir (özellikle feokromositomalı hastalarda).
- **Pimozid: En uzun** etkili antipsikotiktir (aripiprazol gibi). **Pimozid 110 saat, aripipirazol 75 saat yarı ömre sahiptir.**

ATİPİK ANTİPSİKOTİK İLAÇLAR

- Genel olarak **5HT2A,** 5-HT 6 ve 7 reseptörlerini baskılarlar.
- **D_2 blokajını daha az** oluşturdukları için tardif diskinezi ve diğer **ekstrapiramidal yan etkileri daha az oluştururlar.**
- Atipik olmasına rağmen antidopaminerjik **(D2) blokaj etkisi belirgin** olan iki önemli istisna **risperidon** ve **paliperidondur. Prolaktin artışını çok az oluştururlar. (risperidon, paliperidon, sülpirid, amisülpirid hariç). Aripirazol ve cariprazin** ise dopamin reseptörlerinin parsiyel agonisti oldukları için artmış **prolaktini düşürürler.**

Klozapin

- Diğer **antipsikotiklere dirençli hastalarda** etkilidir. Negatif semptomları olan **dirençli şizofrenilerde en etkili** ilaçtır. Siyalore oluşturur.
- En önemli yan etkisi **agranülositoz** oluşturmasıdır.
- **Olanzapin ile birlikte antikolinerjik yan etkisi en çok** olan AP ilaçtır.

Temel Bilimler 89. soru
Farmakoloji Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 105

Aripipirazol

- Beyindeki **D_2 ve 5HT1$_A$** reseptörlerine parsiyel agonisttir. **Ekstrapiramidal** yan etkileri çok **az**dır.
- Antidepresan etkileri de vardır. Sedatif etkisi **azdır.**
- Kan basıncı üzerine etkisi **zayıftır (haloperidol gibi).**
- **Kusma** oluşturan tek antipsikotiktir.

Kuetiapin: En kısa etkili atipik antipsikotiktir. Hipnotik etkisinden dolayı insomnia da kullanılır.

Olanzapin: Belirgin **kilo aldırır. Metabolik sendromlu olgularda kullanılmamalıdır.**

Sertindol: Uzun QT yapabilir **(ziprasidon ve tioridazin gibi).**

Asenapin: Oral kullanılmaz, karaciğerde **ileri derecede presistemik eliminasyona uğrar.** Biyoyararlanımı en düşük antipsikotiktir. **Sublingual kullanılır. Lumataperon: 5HT2A** reseptörlerini **antagonize** eder. **Dopamin** fosfoproteinleri, D1 ve D2 reseptörlerini **modüle eder.**

DİĞERLERİ

Pimavanserin: 5-HT2A invers (ters) agonistidir. Dopamin-2 ve diğer dopamin reseptörlerini blokaj etkisi yoktur. Tardif diskinezi, akut distolik reaksiyon gibi **EPYE'lere ve prolaktin artışına neden olmaz. Parkinson tedavisi gören hastalarda gelişen psikoz tedavisinde kullanılan** yeni bir atipik antipsikotik ilaçtır.

Loksapin Türevleri (Amoksapin) : Kendisi **antidepresan** etkilidir. Aynı zamanda **antipsikotik** etkisi vardır. Bu nedenle **şizoafektif bozuklukta kullanılır.**

Glutamaterjik Agonist (Sarkoserin): Glisin transporter-1 inhibitörü olan antipsikotiktir.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 90

90. Aşağıdakilerden hangisi romatid artrit tedavisinde kullanılan ve asidik yapıda olmayan bir non-steroidal antiinflamatuvar ön ilaçtır?

A) Naproksen
B) İndometazin
C) Nabumeton
D) İbuprofen
E) Ketoprofen

Doğru Cevap: C

KAMP NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

İLGİLİ NOTLAR

DİĞER NSAİ İLAÇLAR

- **Fenilbutazon / Oksifenbutazon**
  - Güçlü antiinflamatuvar etki oluştururlar. **Akut gut artritinde ürikozürik ve antiinflamatuvar** etkisinden dolayı kullanılır.
  - **Yan etkileri: Kemik iliği depresyonu, guatrojen etki**...
- **Metamizol (Dipiron):** Antiinflamatuvar etkisi zayıftır. Vazodilatasyon ve düz kas gevşemesi oluşturur. Tansiyonu azaltır. Nadiren aplastik anemi oluşturur.
- **İbuprofen (oral-iv-topikal):** PDA tedavisinde kullanılır. Doz bağımlı toksik körlük ve ödem oluşturabilir. Aspirin'in antiagregan etkisini azaltır.
- **Naproksen (oral, topikal, oftalmik):** Psödoporfiri, fotosensitivite ve lökoklastik vaskülit oluşturabilir.
- **Tiaprofenik asid:** Kıkırdak tahribatı oluşturmayan NSAİ ilaçtır.
- **Flurbiprofen (oral, iv, oftalmik):** Oftalmik preperatı, intraoperatif miyozisi engeller. Nadiren dişli çark belirtisi, ataksi, myoklonus ve tremor oluşturur.
- **Oksaprozin:** Ürikozürik etkisi nedeniyle gut hastalığında kullanılır.
- **Ketoprofen:** COX ve LOX enzim inhibisyonu, lizozomal membran stabilizasyonu oluşturur
- **İndometasin**
  - **Antiinflamatuvar etkisi çok güçlü**dür.
  - **PDA, Bartter sendromu**nda, **Akut GUT atağı ve kronik proksismal hemikraniya** tedavisinde kullanılır.
  - **Yan Etkileri: Frontal baş ağrısı (en sık),** depresyon, psikoz, konvulziyon, diyare, nötropeni, trombositopeni...
  - **Psikiyatrik bozukluklar** ve **epilepsi** de kullanılmaz

Temel Bilimler 90. soru
Farmakoloji Kamp Notu 1. Fasikül
Sayfa 141

nılabilir.

- **Nabumeton:** Bir ön ilaçtır. Non-asidik bir ilaçtır.
- **Ketorolak: COX-1 selektivitesi en yüksektir. Cerrahi sonrası morfin yerine, analjezik** olarak i.m. i.v. ya da sublingual kullanılabilir. **Kısa dönem** (en fazla 1 hafta) analjezi amacıyla kullanılır.

COX2 SELEKTİF İNHİBİTÖRLERİ

- Bu ilaçlar inflamatuvar etki oluşturan COX_2'yi daha selektif bloke ederler. COX_1 ve COX_2'yi non-selektif bloke eden NSAİ'lere göre **daha az gastrointestinal yan etki** (ülser, hemoraji, perforasyon, diyare, karın ağrısı) ve **daha az trombosit fonksiyon bozukluğu** oluştururlar.
- **COX-2 selektif inhibisyon oluşturan NSAİ'ler, tromboksan A2 üretiminden sorumlu COX 1 enzimini inhibe etmedikleri için** trombosit agregasyonunu baskılamazlar, **tam tersine COX-2 enzimini inhibe ederek prostasiklin sentezini baskıladıkları içinde trombotik olaylara daha çok yol açarlar**.

COX2 Selektif İnhibitörleri

- **Lumirakoksib (en selektif)** (ön ilaç)
- Etorikoksib (ön ilaç)
- Parekoksib (ön ilaç)
- **Diklofenak**
- **Etodolak**
- **Meloksikam...**

Orijinal Soru: Temel Bilimler 91

91. I. Eptifibatid
II. Absiksimab
III. Vorapaksar

Yukarıdaki ajanlardan hangileri miyokard infarktüsü (MI) geçmişi veya periferik arter hastalığı olanlarda tekrar MI ve inme riskini engellemek için kullanılan proteazla aktive edilen reseptör 1'in (PAR-1) geriye dönüşlü antagonistidir?

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

Doğru Cevap:C

KAMP NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

Antiplatelet ilaçlar

Etki mekanizması		İlaç	Özellik
COX inhibitörü		Aspirin	Trombositlerde siklik endoperoksitlerin (PGH2-PGG2) ve takiben tromboksan A2 (TXA2) üretimini inhibe eder.
ADP P2Y12 reseptör	İndirekt etkili	Klopidogrel (oral) Tiklopidin (oral) Prasugrel (oral)	Ön ilaç, irreversibl etki

Temel Bilimler 91. soru
Farmakoloji Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 079

Glikoprotein IIb/IIIa inhibitörleri	Absiksimab (monoklonal antikor) Eptifibatid Tirofiban	• Trombositlerin fibrinojen ve von Willebrand faktör tarafından uyarılmasını engellerler. • Glikoprotein IIb/IIIa reseptörünün antagonizması, trombosit agregasyonunu stimüle eden faktör ne olursa olsun antiagregan etki oluşturur.
Tromboksan sentaz enzim inhibitörleri	Dazoksiben Niktindol Anegralid	TXA2 üretimini baskılarlar.
TXA2 reseptör blokörü	Ridogrel	

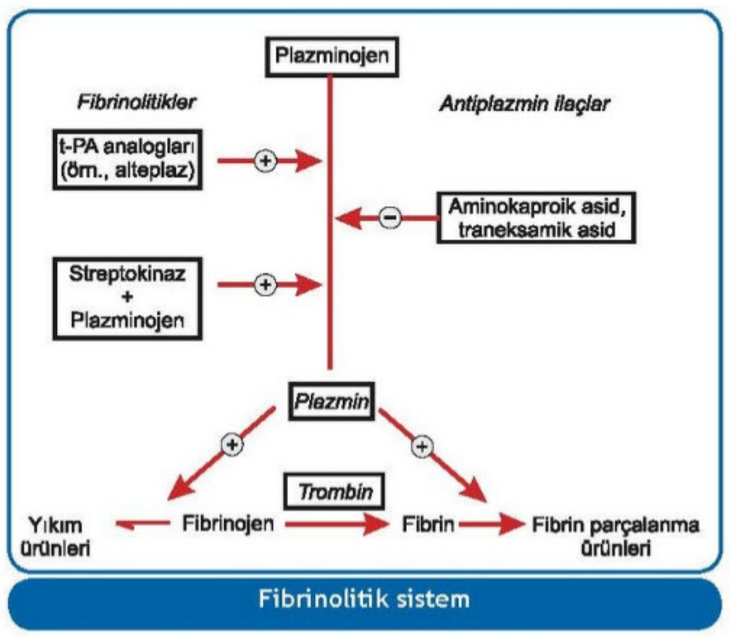
Temel Bilimler 91. soru
Farmakoloji Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 079

PAR-1 (Proteaz Aktive Trombin reseptörü) antagonisti	Vorapaksar, Atopaksar	

FİBRİNOLİTİK İLAÇLAR

- **Plazminojeni plazmine çevirerek, oluşmuş pıhtıyı eriten** ilaçlardır.
- Endojen olarak **plazminojenden plazmin oluşumunu aktive eden faktörler:** Doku plazminojen aktivatörleri (tPA), ürokinaz, streptokinaz, kallikrein

Fibrin non-spesifikler	Fibrin spesifikler
• Streptokinaz • Ürokinaz	• Alteplaz (tPA) • Reteplaz (tPA) • Tenekteplaz (tPA) • Desmoteplaz (tPA) • Anistreplaz (streptokinaz - plazminojen aktivatör kompleksi)



Fibrinolitik sistem

İLGİLİ NOTLAR

- **Yan etkileri**
  - ✓ **Kanama**
    - ➢ Antidotları; vitamin K, taze donmuş plazma (TDP) ve protrombin kompleks konsantresi (PK)'dır.

Varfarine Bağlı INR Yüksekliğine Yaklaşım

- TDP, ancak varfarine bağlı ciddi kanama durumunda INR'ye bakılmaksızın verilir.
- Diğer INR yüksekliklerinde ise (<10) **doz atlanır** ve/veya (>10) **vitamin K** verilir.

  - ✓ Gebelerde **kontrendikedir (Teratojen):** Fetüste kanama, nazal hipoplazi vb neden olabilir.
  - ✓ **Cilt nekrozu**
    - ➢ Özellikle **Protein C** ve **S eksikliğinde**, tedavinin 2-5. gününde görülür.
    - ➢ Protein C ve S, vitamin K bağımlıdır; varfarin tedavisinin hemen başında hızla azalırlar ve paradoksik olarak koagülan etki baskın hale gelir. (Tedavinin ilk günlerinde varfarin ile beraber parenteral antikoagülan verilmesinin nedenlerinden biri de budur)

☑ **Yeni Oral Antikoagülanlar**

- Kişiye özel dozlama veya monitörizasyona gerek yoktur. Sabit dozda verildikten sonra etkinlik hızlı başlar.
- **Dabigatran**
  - ➢ Oral kullanılan **direkt trombin inhibitörü**dür.
  - ➢ Antidotu **idarucizumab** ve **ciraparantag**'dır.
- **Rivaroxaban, Apixaban, Edoxaban**
  - ➢ Oral kullanılan **faktör Xa inhibitörleridir**
  - ➢ Antidotları **andexanet alfa** ve **ciraparantag**'dır.

Varfarinin, YOAK'lara üstün olduğu durumlar:

Temel Bilimler 91. soru
Dahiliye Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 051

ANTİ-AGREGAN AJANLAR

☑ **Siklooksijenaz inhibitörü:** Asetil salisilik asit

☑ **ADP reseptör (P2Y12) blokörleri**

- **İrreversible:** Tiklopidin, klopidogrel, prasugrel
- **Reversible:** Cangrelor, tikagrelor

☑ **PAR-1 inhibitörleri** (protease – activated receptor: trombosit üzerindeki majör trombin reseptörü): Vorapaxar, atopaxar

☑ **GIIb-IIIa inhibitörleri:** Absiksimab, Tirofiban, Ebdifibatid

☑ **Fosfodiesteraz III inhibitörleri:** Dipiridamol, silastazol

Orijinal Soru: Temel Bilimler 92

92. Aşağıdaki ilaçlardan hangisi sistemik antifungal farmakoterapide kullanılan bir ilaçtır?

A) Klofazimin
B) Amfoterisin B
C) İvermektin
D) Pirazinamid
E) Sulfadoksin

Doğru Cevap:B

KAMP NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

Temel Bilimler 92. soru
Farmakoloji Kamp Notu 1. Fasikül
Sayfa 161

SİSTEMİK MANTAR İLAÇLARI

Amfoterisin B (iv)

- Mantar hücre **membranında ergosterole** bağlanarak membranda **porlar açar. Fungusit** etki gösterir.
- Amfoterisin B **geniş spektrumlu** bir mantar ilacıdır. **Nötropenik kanser** hastalarında geniş spekturumlu **antibiyotik tedavisine** karşın yanıt **vermeyen** vakalarda amfoterisin B ampirik olarak kullanılabilir. **Dermatofitlerin tedavisinde kullanılmaz.**
- Amfoterisin B **intravenöz** yolla kullanılır. **SSS'ye geçişi oldukça azdır.** Mantarlara bağlı menenjitlerin tedavisinde **intratekal** kullanımı da mevcuttur.
- **Azol grubu** antifungallerle **kombine kullanılmaz. Renal hasar** en önemli toksik yan etkisidir (**lipozomal formlarının nefro toksik etkisi daha düşük**tür). **Potasyum** ve magnezyum **kaybı** görülebilir. **Epileptik nöbetler** oluşturabilir. **İnfüzyon ilişkili yan etkiler** (ağrı, ateş, **histamin** salınımına bağlı hipotansiyon) görülebilir. Bunları önlemek için; antihistaminik, glukokortikoid, NSAİ ver.

Flusitozin (oral)

- Fungal hücrelerde bulunan **sitozin deaminaz** enzimi tarafından 5-FU'ya ve daha sonra da aktif metaboliti fluororudin tirifosfata (FUTP) çevrilir ve **mantar** hücrelerinde **DNA ve RNA** sentezini baskılar.
- **SSS'ye** ve göze **yüksek oranda** geçiş yapar.
- Flusitozin **tek başına kullanılmaz**. Genelde **amfoterisin B** veya itrakonazol **ile kombine** kullanılır.
- **Kemik iliği depresyonu** oluşturur.

Azol Grubu Antifungaller

- Triazoller (İtrakonazol, flukonazol, vorikonazol, posakonazol, isavukonazol) ve imidazoller (ketokonazol, mikonazol...) diye ikiye ayrılırlar. Triazoller sistemik (oral, İV) yolla kullanılır. İmidazollerden ketokonazol de oral kullanılabilir.
- Mantar hücrelerindeki bir CYP (P450) enzimi olan **14-α-sterol demetilaz (CYP)** enzimini inhibe ederek sitoplazma membranı için gerekli **ergosterol biyosentezini baskılarlar.**
- **Sistemik ve dermatofit** mantar enfeksiyonu tedavisinde kullanılırlar.
- Karaciğer enzimlerinde bozukluklar, **hepatit** ve gastrointestinal rahatsızlıklar bütün azol grubunda görülür
- **Sitokrom P450 enzimlerini** değişik oranda **inhibe** ederek ilaçların plazma seviyelerinde artışa neden olabilirler. **Bu inhibisyonu en fazla ketokonazol, en az flukonazol oluşturur.**
- **Ketokonazol (oral / topikal):** Kullanımı sırasında CYP enzimlerini ve **steroid sentezini** baskılar. **Cushing** hastalığı tedavisinde kullanılabilir.
- **İtrakonazol (oral-iv): Sistemik mantar enfeksiyonları**nda AmfoterisinB'nin alternatifidir. Dekompanse hastalarda **kalp yetmezliğ**ine neden olabilir
- **Flukonazol (oral-parenteral): SSS'ye yüksek oranda geçiş** gösterir. **C.neoformans menenjit proflaksisinde** kullanılır. Diğer azollerin tersine hepatik yolla değil **renal yolla** atılır.
- **Vorikonazol (oral – parenteral): İnvaziv aspergillozis tedavisinde** vorikonazol ilk tercihtir ve amfoterisin B'den daha etkilidir.
- **Posakonazol (oral): En geniş spekturumlu** azoldur. **Zigomikozis** ve **mukormikozis**e karşı en etkili azol grubu antifungaldir.
- **Isavukonazol (oral-iv):** Ön ilaçtır. Esteraz enzimi tarafından aktifleştirilir. **Yarı ömrü 100 saattir.**
- **Otesekonazol: Candida glabrata ve Candida krusei gibi flukonazole dirençli** suşlar da dahil olmak üzere çoğu Candida türünde etkinliğe sahip olan bir **tetrazol antifungaldir.** Tekrarlayan **vulvovajinal kandidiyazis** tedavisinde kullanılır

Ekinokandinler (iv)

- **Kapsofungin, mikafungin, anidulafungin (en uzun):** Mantar hücre duvarında **ß(1-3) glukan** sentezini baskılayarak antifungal etki gösterirler.

İLGİLİ NOTLAR

MASCC Skorlaması	
Hasta Özellikleri	**Skor**
Hastalığa ait semptomlar ✓ Yok ya da hafif semptom ✓ Orta derece semptom	 5 3
Hipotansiyon yok	5
KOAH yok	4
Solid tümör olması ya da lenfoma hastasında daha öncesinde fungal infeksiyon öyküsü olmaması	4
Dehidratasyon olmaması	3
Ayaktan hasta	3
<60 yaş	2

- MASCC skoru **< 21 ise hasta yüksek riskli** olarak tanımlanır ve mutlaka hastaneye yatırılmalı, intravenöz antibiyotik tedavi planlanmalıdır.
- Hastaya verilen **radyoterapi veya kemoterapi**, antibiyotik uygulama kararını etkilememektedir.

☑ **Nötropenik hastada ilk ateş çıktığında**

- Düşük riskli hastada ayaktan tedavi verilir.
  - ✓ **Amoksisillin klavulonik asit + siprofloksasin**
- Yüksek riskli hasta **mutlaka yatırılarak ampirik tedavi** verilir.
  - ✓ Piperasillin tazobaktam veya
  - ✓ Sefepim veya seftazidim veya
  - ✓ Karbapenem (ertapenem hariç)
- **Ampirik vankomisin** ekleme koşulları
  - ✓ Kateter enfeksiyonu şüphesi
  - ✓ Önceden bilinen MRSA kolonizasyonu
  - ✓ Ağır mukozit (yüksek doz ARA-C alanlar)
  - ✓ Gram pozitif ön üreme bildirilmesi
  - ✓ Hipotansiyon
  - ✓ Siprofloksasin profilaksisi alıyorsa

Temel Bilimler 92. soru
Dahiliye Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 067

☑ **Tedaviye rağmen > 4 gün devam eden ateş**

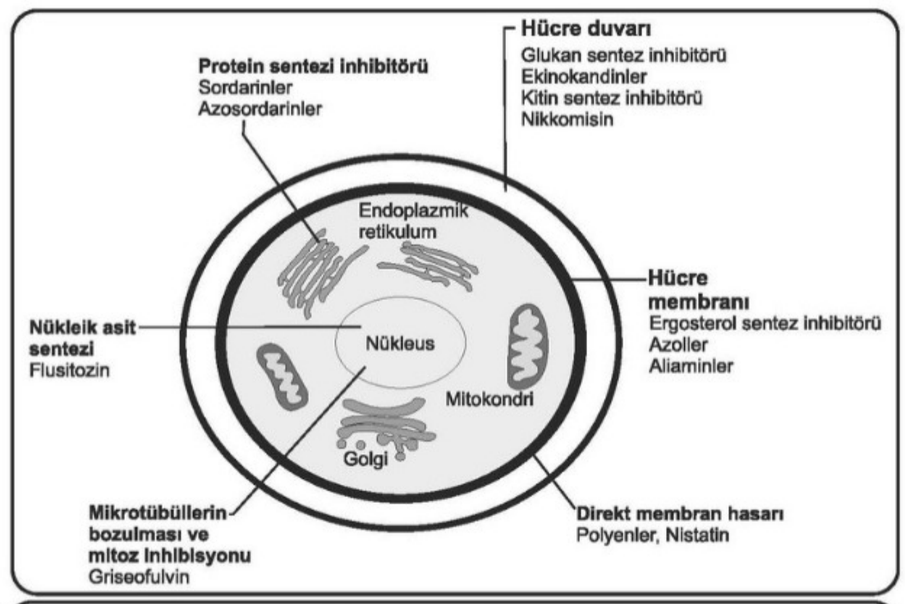
- Klinik stabil, ateş odağı bilinmiyorsa **toraks ve sinüs tomografisi** istenir veya fungal infeksiyon şüphesi varsa direkt **ampirik antifungal** başlanabilir.
  - ✓ Kanda **galaktomannan pozitifliği** ya da akciğer BT'de **aspergillozu** düşündüren **nodül/halo görüntüsü** varsa **vorikonazol (ilk tercih) ve Amfoterisin B (ikinci tercih)** tercih edilir.
- Özellikle nötropeniden çıkış döneminde karaciğer ve dalakta multiple abseler görülmesi, ALP yüksekliği varlığında öncelikle **hepatosplenik kandidiazis** akla gelmelidir. Tedavide **amfoterisin B, kaspofungin veya vorikonazol** kullanılabilir.

- **Herpes simpleks virüs** infeksiyonu düşünülüyorsa **asiklovir** verilir.
- **CMV pnömonisi** tedavide **gansiklovir** tercih edilir.
- **Nötropenik Enterokolit (Tifilit)**
  - ✓ Nötropenik seyreden hastalarda esas olarak **çekum**u etkileyen ve perforasyona ilerleyebilen acil bir tablodur. Genellikle intestinal flora elemanları etkendir.
  - ✓ Nötropenik hastalarda **ishal, karında hassasiyet** ve **distansiyon** gelişirse akılda tutulmalıdır.
  - ✓ Radyolojik olarak ileoçekal-çekal bölgede **duvar kalınlaşması** tipiktir.

Nöropenik ateş, invaziv pulmoner aspergilloz gibi sistemik enfeksiyon tablolarında amfoterisin B'nin kullanıldığını açıkça belirtmişiz.

AZOLLER (İMİDAZOL, TRİAZOL TÜREVLERİ)

- **Ergosterol** sentezini **14 alfa demetilaz enzimi inhibisyonu** ile engellerler. Bu enzim mikrozomda sitokrom p-450'ye bağlıdır.
- **Aspergillus** enfeksiyonlarına etkili olan azol türevleri **itrakonazol, vorikonazol ve posakonazoldür. Flukonazol ve ketokonazol etkisizdir.**
- Candida'lardan **C. tropicalis** ketokonazole, **C. krusei** flukonazole, **C. lusitaniae** amfoterisin B'ye doğal dirençlidir.
- Pseudallescheria boydii enfeksiyonlarında mikonazol kullanılabilir.



Antifungallerin etki yerleri

- BOS'a en iyi **flukonazol** ve **vorikonazol** geçebilir.
- **Posakonazol ve isavukonazol zigomisetlerin** tedavisinde kullanılabilen **azol grubu** ilaçlardır.

Flukonazol direnci

- Candida krusei (doğal)
- Candida glabrata (%10)
- Aspergillus (etkisiz)
- Fusarium (etkisiz)
- Zygomycetes (etkisiz)

Vorikonazolün etkili olduğu mantarlar

- Candida spp
- Cryptococcus neoformans
- Trichosporon
- Aspergillus (primer endikasyon)
- Fusarium
- Dimorfik mantarlar
- Zygomycetes (etkisiz)

Temel Bilimler 92. soru
Mikrobiyoloji Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 114

AMFOTERİSİN-B (POLYEN)

- Ergosterole bağlanarak hücre zarı yapısını bozar.
- Fonsecea pedrosi, Cladosporium carronii, **Aspergillus terreus**, **Pseudallescheria boydii**, **C. lusitaniae** amfoterisin-B'ye **doğal dirençlidir**.
- **Febril nötropenik hastalarda** ateş düşmediğinde, ciddi enfeksiyon varlığında **ampirik** olarak Aspergillus, Blastomikoz, Histoplasma capsulatum, Cryptococcus neoformans, C.immitis, **sistemik Candida enfeksiyonlarında ilk seçenek** olarak kullanılır.
- Protozoonlardan **Leishmania ve Naegleria** enfeksiyonlarında da kullanılmaktadır.

NİSTATİN (POLYEN)

- **Deri ve mukozal** yüzeylerdeki **Candida** enfeksiyonlarında topikal olarak kullanılan hücre zarına etkili bir polyendir. Dermatofitlere (Microsporum, Trichophyton ve Epidermophyton) etkili değildir. Sindirim sisteminden emilmez. Sistemik kullanımı hayatla bağdaşmaz.

GRİSEOFULVİN

- Hücre bölünmesi aşamasında **kromozom ayrılmasını önleyerek** (antimitotik) etkili olur.
- **Keratinize** dokuda birikme özelliği vardır.
- **Dermatofit** enfeksiyonlarında oral tedavide kullanılmıştır.
- **Toksik etkileri** nedeniyle artık çok tercih edilmemektedir.

PENTAMIDIN

- Bilinmeyen bir mekanizma ile DNA sentezini inhibe eder. Pneumocystis jirovesi tedavi ve profilaksisinde kullanılır.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 93

93. Aşağıdaki antimalaryal ilaç – etki mekanizması eşleştirmelerinden hangisi yanlıştır?

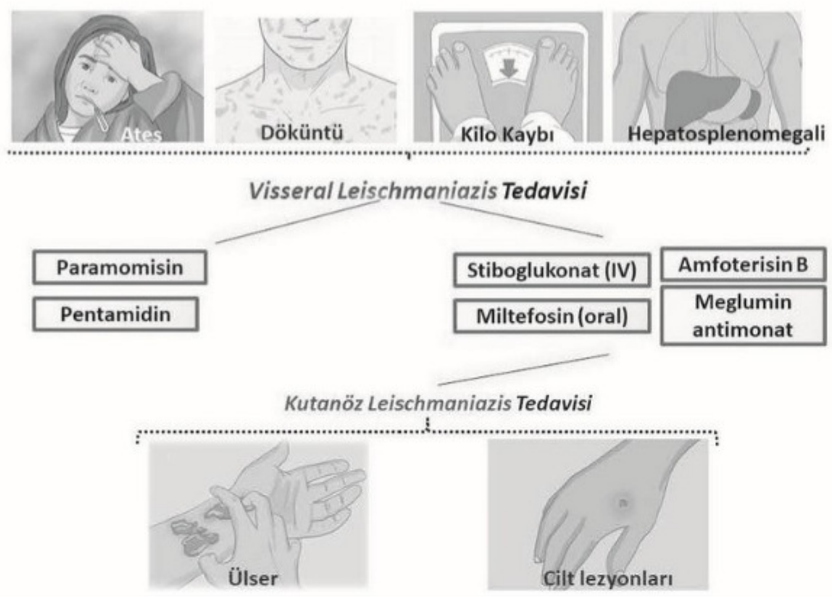
A) Atovakuon – Elektron transportu
B) Pirimetamin – Folat metabolizması
C) Primakin – Hem metabolizması
D) Proguanil – Folat metabolizması
E) Klorokin – Hem metabolizması

Doğru Cevap: C

KAMP NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

İLGİLİ NOTLAR

Leischmaniazis Tedavisi



Leischmaniazis tedavisi

Temel Bilimler 93. soru
Farmakoloji Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 164

Malarya tedavisinde kullanılan ilaçlar

Grup	İlaçlar	Sporozoit	Primer karaciğer tutulumu	Hipnozit	Aseksüel kan (eritrositik) evresi	Gametosit
1.	Artemisinin Türevleri	-	-	-	++++	+
1.	Klorokin	-	-	-	+	+/-
1.	Meflokin	-	-	-	+	-
1.	Kinin / Kinidin	-	-	-	+	+/-
1.	Primetamin	-	-	-	+	-
1.	Sulfodoksin	-	-	-	+	-
1.	Tetrasiklin	-	-	-	+	-
						+/-
3.	Primakin	-	+	+	-	+

-: Etkisiz, +: Çok etkili, +/-: Az-orta etkili

Temel Bilimler 93. soru
Farmakoloji Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 164

KLOROKİN

- Sıtma tedavisi, **profilaksisinde** ve **amibik karaciğer apse** tedavisinde kullanılabilir.
- **Yan Etkiler: Retinopati** (gözde melanine sekestre olur)...
- **Gebelerde güvenli**dir.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 94

94. Aşağıdaki sitotoksik ajanlardan hangisi antimetabolit ajan değildir?

A) 5-fluorourasil
B) Vinorelbin
C) Gemsitabin
D) Fludarabin
E) Sitarabin

Doğru Cevap:B

KAMP NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

İLGİLİ NOTLAR

ANTİNEOPLASTİK İLAÇLAR

Antineoplastiklerin hücre siklus spesifiteleri	
Döneme özgü olanlar	**Döneme özgü olmayanlar**
• **Antitümör antibiyotik** → Bleomisin G2-M	• **Alkilleyiciler ve sisplatin türevleri** - Klorambusil - Siklofosfamid - Busulfan - Meklerotamin - Karmustin / Lomustin - Dakarbazin - Altretamin - Bendamustin - Melfalan - Temozolomid - Tiotepa - Sisplatin / Karboplatin / Oksaliplatin
• **Mikrotübül inhibitörü (M fazı):**	• **Antitümör Antibiyotikler** • **Antrasiklin türevleri** - Daunorubisin - Doksorubisin - Epirubisin - İdarubisin - Mitoksantron • **Mitomisin** • **Daktinomisin**
• **Vinka alkaloidleri (M fazı)** - Vinkristin / Vinorelbin / Vinblastin	
• **Paklitaksel / Dokataksel / Cabazitaksel (M fazı)**	
• **Topoizomeraz 1 İnhibitörleri G2-M (Kamptotekinler)** - İrinotekan / Topotekan	
• **Topoizomeraz 2 inhibitörleri (G2-S fazları)** - Etoposid / Teniposid	
• **Antimetabolitler (S faza etkili)** - Kapesitabin - Kladribin - Sitarabin - Klofarabin - Fludarabin - 5-FU - 6-MP - Gemsitabin - Metotreksat (aminopterin) /Pralatreksad - Nelarabin - 6- Tioguanin	

Temel Bilimler 94. soru
Farmakoloji Kamp Notu 1. Fasikül
Sayfa 176

- **Döneme özgü olanlar:** Antimetabolitler (S), Mikrotübül inhibitörleri (M)
- **Döneme özgü olmayan:** Alkillyeciler, Antitümör antibiyotikler

ALKİLLEYİCİLER

- **Ön ilaçlardır.** Etki gösterebilmek için önce **karbonyum** iyonu oluşumuna neden olurlar.
- **DNA** da zincirler arası ya da zincir içi **çapraz köprüler** oluştururlar.
- Özellikle DNA baz çiftlerinden **N-7 pozisyonundaki guanini** alkillerler ve **DNA hasarı** oluşturur.
- **Radyomimetik** ilaçlardır.

- **Neoadjuvan tedavi:** Operasyon öncesi veya perioperatuvar dönemde uygulanan tedavidir.
- **Adjuvan tedavi:** Cerrahi sonrasında muhtemel geride kalmış olabilecek, gözle görülmeyen, az sayıdaki tümör hücrelerinin yok edilmesi amacıyla, belli bir süre uygulanan tedavidir.

KANSER TEDAVİSİNDE KULLANILAN İLAÇLAR

ALKİLLEYİCİ İLAÇLAR

Bazı önemli alkilleyici ilaçlar	
• Siklofosfamid, ifosfamid • Bendamustin • Klorambusil, melfalan, • Nitrozoüreler (Lomustin, karmustin)	• Sisplatin, karboplatin, oksaliplatin • Busulfan • Prokarbazin, Dakarbazin (DTIC) • Temozolomid

☑ **Siklofosfamid**

- **En önemli yan etkileri, miyelosüpresyon, hemorajik sistit, sekonder lösemi** ve **mesane kanserine** neden olabilir
- Antitümör etkisi bulunmayan **acrolein** adlı metaboliti **hemorajik sistit**e neden olur. Hemorajik sistiti önlemek için antidot olarak **mesna** verilir.

☑ **Temozolomid**

- Kan beyin bariyerini geçmesi en önemli özelliğidir. Oral yolla kullanılır.
- **Malign glioma (glioblastom multiforme)** ve **malign melanom** tedavisinde kullanılır.

☑ **Lomustin, Karmustin:** SSS'ye geçişleri çok iyidir, **SSS tümörlerinde** kullanılır.

☑ **Platin bileşikleri**

- **Sisplatin, karboplatin, oksaliplatin**
- **Yan etkileri:** Bulantı – kusma (sisplatin), miyelosüpresyon (karboplatin), nefrotoksisite (sisplatin),

Temel Bilimler 94. soru
Dahiliye Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 059

ANTİMETABOLİTLER

Bazı Önemli Antimetabolitler	
Antifolatlar	Metotreksat, pemetrexed, raltitreksed
Pürin analogları	Kladribin, fludarabin, tioguanin, pentostatin, merkaptopürin
Pirimidin analogları	Azasitidin, fluorourasil, kapesitabin, gemsitabin, sitarabin

☑ **5 – Fluorourasil (5-FU)**

- Pirimidin antimetabolitidir.
- **Timidilat sentetaz** enzimini inhibe eder.
- Yan etkileri tabloda verilmiştir. **Dihidropirimidin dehidrogenaz** enzim eksikliğinde 5-FU toksisitesi artar.

notumuz antimetabolitleri bir çırpıda gözler önüne seriyor.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 95

95. Aşağıdaki ilaçlardan hangisi, antiandrojen etki göstermez?

A) Flutamid
B) Finasterid
C) Ketokonazol
D) Oksandrolon
E) Spironolakton

Doğru Cevap:D

KAMP NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

İLGİLİ NOTLAR

ANDROJEN KULLANIMININ KONTRENDİKASYONLARI

- Gebelik

Temel Bilimler 95. soru
Farmakoloji Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 087

ANTİANDROJENLER

ANDROJEN RESEPTÖR BLOKÖRLERİ

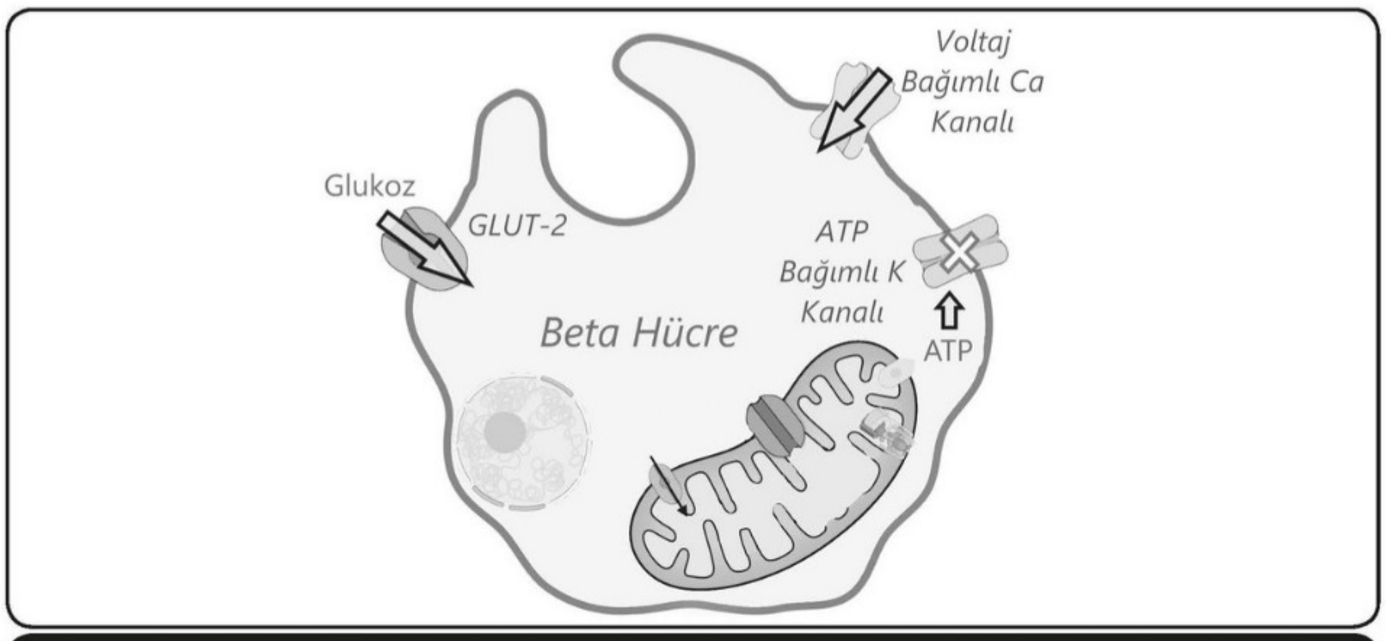
- **Flutamid, Apalutamid, Bikalutamid, Nilutamid ve Enzalutamid: Non-steroid** yapıdadır. Metastatik **prostat kanserinin** tedavisinde kullanılırlar.
- **Siproteron asetat: Steroid** yapıdadır.
- **Spironolakton**

5-ALFA REDÜKTAZ İNHIBITÖRLERI

Finasterid/Dudasterid: Testosteronun dihidrotestosterona dönüşümünü bloke ederler. **Benign prostat hiperplazisi,** erkek tipi kellik ve hirsutizm tedavisinde kullanılırlar.

PANKREATİK HORMONLAR VE ANTİDİYABETİK İLAÇLAR

İNSÜLİN



- Glukoz beta hücrelerine "kolaylaştırıcı glukoz taşıyıcısı (**GLUT**)" ile girer ve hızla fosforile edilir. Bu fosforilasyon, beta hücrelerinde **ATP duyarlı K kanallarını inhibe** ederek hücre zarının depolarizasyonuna yol açar. **Depolarizasyon** sonucunda, voltaj bağımlı **Ca kanalları açılır** ve veziküller içinde depolanmış olan insülin **ekzositoz** yoluyla salıverilir.
- **İnsülin Preparatlarının Yan Etkileri:** Hipoglisemi (en sık), kilo alımı, lipodistrofi
- Uzun etkili analoglar hipoglisemi yapmadan **bazal glukoz düzeylerini sağlarken, kısa etkili analoglar yemekler sırasındaki gereksinimi karşılar.**

Temel Bilimler 95. soru
Farmakoloji Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 085

ADRENAL KORTEKS STEROIDLERININ SENTEZ VE ETKI INHIBITORLERI

Etki mekanizması	İlaç	Endikasyon
Kolesterol-pregnenolon dönüşüm inhibitörü		Cushing sendromu Adrenokortikal kanser

Temel Bilimler 95. soru
Farmakoloji Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 085

07,20 liyaz inhibisyonu, 3ß-OH DH inhibisyonu	Ketokonazol	Cushing sendromu Fungus tedavisi
3ß-17-OH DH inhibisyonu	Trilostan	Cushing sendromu Primer hiperaldosteronizm
21 hidroksilaz inhibisyonu	Amphenon	Cushing sendromu
17α-hidroksilasyon inhibisyonu, C17,20 liyaz inhibisyonu	Abirateron	Prostat kanseri (oral olarak kullanılan ön ilaçtır)
Sitotoksik etki	Mitotan	Adrenal korteks tümörünün oral tedavisi
ACTH salınım inhibisyonu	Siproheptadin	Dumping sendromu Karsinoid tümör

GONADAL HORMONLAR VE İNHİBİTÖRLERİ

SELEKTİF ÖSTROJEN RESEPTÖR MODÜLATÖRLERİ (SERM) VE ANTİÖSTROJENLER (SERM)

- Tamoksifen
- Raloksifen
- Toremifen
- Bazedoksifen

- Doku selektif östrojenik (agonist, parsiyel agonist, antagonist) aktiviteye sahip ilaçlardır.
- **Kemik, beyin, karaciğer** gibi dokularda yararlı **östrojenik** etkiler oluşturarak postmonopozal hormon tedavisinde yer alırlar.
- **Meme ve endometrium** gibi dokularda ise tam tersine **antiöstrojenik** aktiviteler oluşturabilirler.
- **Ortak özellikler:** Oral yolla kullanım, bulantı, **sıcak basması, tromboemboli**

Tamoksifen

- **Memede anti-östrojenik, endometriumda ise östrojenik** etkiler gösterir.
- Meme kanseri riski yüksek olanlarda meme kanseri **proflaksisinde (hem premenopozal, hemde postmenopozal dönemde)** kullanılır.
- **Östrojen pozitif meme kanserinde** cerrahi sonrası kullanılır.
- Buna karşın endometrial kalınlaşma ve endometrial hücrelerde proliferasyonu tetikler. **Endometrial kanser riskini yaklaşık 2 kat arttırır.**
- **Kemik yoğunluğunu koruyucu** etkisi vardır.
- **Vazomotor semptomlar** ve **tromboemboli** riskinde artış yaratabilir.

Toremifen

- Kimyasal olarak tamoksifene benzeyen ve benzer şekilde **meme kanseri tedavisinde** kullanılan bir başka östrojen modülatörüdür.

Raloksifen

- **Kemikte östrojen agonistidir**.
- **Postmenapozal osteoporozis profilaksisinde** kullanılır.
- Östrojen pozitif meme kanserinde antiproliferatif etki gösterir.
- Endometriumda stimülan etkiye sahip değildir.

İatrojenik Nedenler (ilaçlar)

Diğer Nedenler

- ✓ Hiperprolaktinemi
- ✓ Hipotiroidizm
- ✓ Akromegali

Tanı

- Hirsutizmde kullanılan skorlama sistemi **Ferriman-Gallway'dir.**
- Hirsutizm tanısı konan hastalarda öncelikle **serbest testosteron** ölçümü yapılmalıdır. Total testosteron düzeyi biyoaktif testosteronun güvenilir bir göstergesi değildir ancak ciddi hiperandrojenizm (virilizasyon gibi) ve androjen üreten neoplazmlarda total testosteron ölçümü önerilebilir.
- Ayrıca geç başlangıçlı adrenal hiperplazi için gerektiğinde sabah folliküler fazda **17-OH progesteron** düzeyi artmıştır *(N-92).*
- **DHEA-S** ölçümünün sınırlı bir tanısal değeri vardır ve androjen salgılayan adrenokortikal tümör taramasında kullanılabilir (> 800 µg/dL.)
- Amenore veya menstrüel düzensizlikleri olanlarda **TSH** ve **prolaktin** bakılması anlamlıdır.

Temel Bilimler 95. soru
Kadın Doğum Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 050

Tedavi *(N-93, E-01)*

- Hirsutizm yakınması ile gelen hastalarda, uygun tedavinin başlanabilmesi için hastadaki artmış androjen yükünün kaynağının doğru tespit edilebilmesi gerekmektedir. Verilen tedavi androjen kaynağına yönelik olacaktır.
- Bütün antiandrojenik ilaçlar teratojendir ve erkek fetüsün dış genitalinde feminizasyona neden olabilirler. Bu nedenle genellikle OKS ile birlikte kombine edilirler.

Hiperandrojenizmin tedavisi

Tedavi Şekli	Spesifik Ajanlar
Hormonal supresyon	- Kombine oral kontraseptifler - Medroksiprogesteron asetat - GnRH-analogları - Glukokortikoidler
Antiandrojenler	- Spironolakton - Siproteron asetat - Flutamid
Steroidogenez enzim inhibitörleri	- Ketokonazol
5 alfa redüktaz enzim inhibitörleri	- Finasterid *(N-08)*
Eflornitin hidroklorid (difluorometilornitin)	- Ornitin dekarboksilaz irreversible inhibitörü

Kombine oral kontraseptifler

Etki mekanizmaları *(N-07)*

1. İçerdikleri progesteron ile **LH'yi baskılayarak** overden androjen yapımını azaltırlar.
2. İçerdikleri östrojen ile **SHBG düzeyini arttırarak** serbest testosteronu azaltırlar.
3. **DHEA-S dahil olmak üzere dolaşımdaki androjen düzeylerini azaltırlar.**
4. **5 alfa redüktazı inhibe ederek** T'nin periferde DHT'ye dönüşümünü engeller.

Hirsutizmin tedavisinde KOK'ların tek başına kullanımında etkinlik oldukça düşüktür (<%10). Bu nedenle etkin bir tedavi için KOK'lara antiandrojenik bir ajanın da eklenmesi gerekir. **En etkili hirşutizm ise tedavisi KOK + spiranolakton kombinasyonudur.**

Orijinal Soru: Temel Bilimler 96

96. Mifepriston ile ilgili olarak aşağıdaki ifadelerden hangisi <u>yanlıştır</u>?

A) Ovulasyon indüksiyonu amacıyla kullanılır.
B) Progesteron reseptör antagonistidir.
C) Luteolitik etkilidir.
D) Prostaglandinlerle birlikte abortusu indüklemek için kullanılır.
E) Glukokortikoid reseptörlerine bağlanarak antagonistik etki gösterir.

Doğru Cevap:A

KAMP NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

Bazedoksifen, Ospemifen

- Meme ve endometriumda antagonist, kemikte agonistic etki gösteren ve **raloksifene benzeyen** SERM'lerdir.

Temel Bilimler 96. soru
Farmakoloji Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 086

Klomifen

- Hipofizde ve hipotalamusta, östrojenin reseptörlerine bağlanmasını engelleyerek (-) feed back mekanizmayı inhibe eder. Bunun sonucu olarak **GnRH** ve **gonadotropin sekresyonunu artırır**. FSH, LH artar; **overlerde stimülasyon**, büyüme ve artmış östrojen sekresyonu görülür.
- **Ovulasyon indüksiyonu** amacıyla **infertilite** tedavisinde kullanılır.

Fulvestrant

- **Tam antiöstrojenik ilaç**tır.
- Tamoksifen sonrasında ilerleme gösteren **meme kanserinin tedavisinde** kullanılır.

Östrojen Sentez (Aromataz Enzim) İnhibitörleri

- **Anastrazol, Letrozol, Fadrozol, Vorizol:** Nonsteroid yapıda
- **Eksemastan, Formestan:** Steroid yapıda
- Aromataz enzimi östrojen sentezi için gerekli enzimdir. Testosteronu östrojene çevirir.
- **Meme kanseri** tedavisinde kullanılabilirler.

GnRH analogları (Nafarelin, Buserelin, Goserelin...)

- **GnRH agonistlerinin sürekli yüksek doz kullanımı**, östrojenlerin over-kaynaklı sentezini önler ve antiöstrojenik etki oluşturlar.

Danazol

- Danazol **zayıf progesterojenik, androjenik ve glukokortikoid** aktiviteye sahip bir ilaçtır. **Endometriozis tedavisinde** kullanılır.

Temel Bilimler 96. soru
Farmakoloji Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 086

Mifepriston

- **Progesteron reseptör modülatörüdür**.
- **Gebeliği sonlandırma** için kullanılır. Glukokortikoid ve androjen reseptörlerine de bağlanarak anti-glukokortikoid ve anti-androjenik etkiler gösterir.

Onapriston

- **Saf progesteron antagonisti**

Ulipristal

- **Progesteron reseptör parsiyel agonisti (modülatörü)**
- **Acil kontrasepsiyonda** kullanılır. Korumasız ilişkiden sonra 72 saate kadar etkilidir.

TESTİS

TESTOSTERON VE DİĞER ANDROJENLER

- Erkeklerde salgılanan temel androjen **testosteron**dur ve büyük kısmı
- Leydig hücreleri tarafından sentezlenir. Testosteron, **5alfa-redüktaz** ile **dihidrotestosterona** döner ve androjen reseptörüne afinitesi testosterondan daha fazladır.

ANDROJENLERİN TEDAVİDE KULLANIMI

- **Erkekte/kadında hipogonadizm**
- **Atletik performansın artırılması**

İLGİLİ NOTLAR

Ovulasyonu indüklemez, tam aksine acil kontrasepsiyon ve gebelik sonlandırmada kullanılır

Ovülasyonu indüklemek için klomifen kullanılır.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 97

97. Elli yedi yaşındaki postmenopozal kadına osteoporoz tedavisi için bir ilaç veriliyor. Hastanın ilacı kullanmasıyla birlikte yüzünde kızarma ortaya çıkıyor.
Bu hastaya verilen <u>en olası</u> ilaç aşağıdakilerden hangisidir?

A) Etidronat
B) Abaloparatid
C) Kalsitonin
D) Denosumab
E) Raloksifen

Doğru Cevap:E

KAMP NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

ADRENAL KORTEKS STEROİDLERİNİN SENTEZ VE ETKİ İNHİBİTÖRLERİ

Etki mekanizması	İlaç	Endikasyon
Kolesterol-pregnenolon dönüşüm inhibitörü (20,22-Desmolaz), aromataz inhibisyonu	Aminoglutetimid*	Cushing sendromu Adrenokortikal kanser Meme kanseri*
11ß-hıdroksilasyon ınhibisyonu	Metirapon/Osilodrostat (oral)Etomidat	Cushing sendromu (Metirapon gebelerde kullanılır)
07,20 liyaz inhibisyonu, 3ß-OH DH inhibisyonu	Ketokonazol	Cushing sendromu Fungus tedavisi
3ß-17-OH DH inhibisyonu	Trilostan	Cushing sendromu Primer hiperaldosteronizm
21 hidroksilaz inhibisyonu	Amphenon	Cushing sendromu
17α-hidroksilasyon inhibisyonu, C17,20 liyaz inhibisyonu	Abirateron	Prostat kanseri (oral olarak kullanılan ön ilaçtır)
Sitotoksik etki	Mitotan	Adrenal korteks tümörünün oral tedavisi
ACTH salınım inhibisyonu	Siproheptadin	Dumping sendromu Karsinoid tümör

GONADAL HORMONLAR VE İNHİBİTÖRLERİ

SELEKTİF ÖSTROJEN RESEPTÖR MODÜLATÖRLERİ (SERM) VE ANTİÖSTROJENLER (SERM)

- Tamoksifen
- Raloksifen
- Toremifen
- Bazedoksifen

- Doku selektif östrojenik (agonist, parsiyel agonist, antagonist) aktiviteye sahip ilaçlardır.

Temel Bilimler 97. soru
Farmakoloji Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 085

- **Ortak özellikler:** Oral yolla kullanım, bulantı, **sıcak basması, tromboemboli**

postmonopozal hormon

oluşturabilirler.

Tamoksifen

- **Memede anti-östrojenik, endometriumda ise östrojenik** etkiler gösterir.
- Meme kanseri riski yüksek olanlarda meme kanseri **proflaksisinde (hem premenopozal, hemde postmenopozal dönemde)** kullanılır.
- **Östrojen pozitif meme kanserinde** cerrahi sonrası kullanılır.
- Buna karşın endometrial kalınlaşma ve endometrial hücrelerde proliferasyonu tetikler. **Endometrial kanser riskini yaklaşık 2 kat arttırır.**
- **Kemik yoğunluğunu koruyucu** etkisi vardır.
- **Vazomotor semptomlar** ve **tromboemboli** riskinde artış yaratabilir.

Temel Bilimler 97. soru
Farmakoloji Kamp Notu 1. Fasikül
Sayfa 085

e kanseri tedavisinde kullanılan bir başka

Raloksifen

- **Kemikte östrojen agonistidir**.
- **Postmenapozal osteoporozis profilaksisinde** kullanılır.
- Ostrojen pozitif meme kanserinde antiproliferatif etki gösterir.
- Endometriumda stimülan etkiye sahip değildir.

İLGİLİ NOTLAR

Raloksifen

- **Kemik ve lipid profili üzerine östrojenik** etki gösterirken; **meme ve uterus üzerine antiöstrojenik etki oluşturur.** Osteoporozu ve kemik kütle kaybı olan kadınlarda vertebral fraktür riskini azaltırken, vertebra dışı fraktürleri azaltıcı etkisi gösterilememiştir. İnvaziv **meme kanserini belirgin azaltır.**

Temel Bilimler 97. soru
Kadın Doğum Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 075

- En önemli dezavantajı **vazomotor semptomları artırması** ve bacak kramplarına neden olmasıdır. En korkulan yan etkisi **venöz tromboemboli riskinin artışı** olsa da ölümcül tromboemboli riskinde artış görülmemiştir.

Bazedoksifen + Östrojen

- Bazedoksifen östrojenle kombine edilerek sıcak basmalarının tedavisi, ürogenital atrofi tedavisi ve postmenopozal osteoporozun önlenmesinde kullanılmaktadır. Vertebra ve kalça üzerine olumlu etkileri bulunmaktadır.

Kalsitonin

- Kemik rezorbsiyonunu inhibe ederek plazma kalsiyumunu düzenler. D vitamini ve kalsiyumla kombine edilmelidir.

Paratiroid Hormon-Reseptör Agonistleri (Teriparatid, Abaloparatid)

- **Diğer ajanlardan farklı olarak kemik resorpsiyonunu önlemez,** yeni kemik yapımını kuvvetle stimüle eder.

Denosumab

- **RANKL'ı bağlayarak** kemik rezorbsiyonunu önleyen bir monoklonal antikordur. Postmenopozal osteoporotik kadınlarda vertebra ve kalça fraktür riskini azaltmaktadır.

Romosozumab

- **Sclerostin inhibitörüdür** ve kemik yapımını arttırır.

Diğer İlaçlar

- **Tibolon, stronsiyum** ve **florid** postmenopozal osteoporoz tedavisinde kullanılmaktadır.

Osteoporozu olan postmenopozal kadınlarda birinci basamak tedavi; bifosfonat veya denosumab

Kardiovasküler Sistem

- ✓ **Postmenopozal dönemdeki kadınların ilk sıradaki ölüm nedenleri (%45) koroner kalp hastalıklarıdır.**

Kalp hastalıklarının ne proflaksisinde ne de tedavisinde hormon replasman tedavisinin yeri yoktur.

Merkezi sinir sistemi

- ✓ Yaşlanma ve östrojen eksikliğine bağlı olarak postmenopozal kadınlarda konsantrasyon güçlüğü, yakın dönem hafıza problemleri ortaya çıkar.

HORMON REPLASMAN TEDAVİSİ (HRT)

- Sıcak basması olan kadınlarda HRT oldukça etkili bir seçenektir ve özellikle **menopozun ilk 10 yılı içerisinde** olan veya **60 yaşından küçük** kadınlarda tercih edilmelidir. Hormon replasman tedavisinde en düşük efektif dozda ve en kısa süreli tedavi amaçlanmalıdır.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 99

99. Aşağıdakilerden hangisi miyelodisplastik sendromun tedavi seçeneklerinden biri <u>değildir</u>?

A) Lenalidomid
B) Antitimosit globulin (ATG)
C) L-asparaginaz
D) Azasitidin
E) Allojenik kök hücre nakli

Doğru Cevap:C

KAMP NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

Temel Bilimler 99. soru
Farmakoloji Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 181

L-asparajinaz / Crisantaspase

- Temel Bilimler 99. soru
  Farmakoloji Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 181
- Çocuklardaki **akut lenfositik lösemi ve yüksek dereceli lenfomaların tedavisinde** kullanılırlar.
- **Allerjik** reaksiyonlar**, tromboz, kanama, hiperglisemi, pankreatit** oluşturur.

Hidroksiüre

- **Ribonükleotid difosfat redüktaz enzimini** inhibe ederek DNA sentezini baskılar. KML, **polisitemi vera,** esansiyel trombositozis ve orak hücreli anemi tedavisinde faydalıdır.

Aldeslökin

- **Rekombinan interlökin-2'dir. Renal tümör** ve metastatik melonama tedavisinde kullanılır. **Kapiller kaçış sendromu**na neden olabilir.

Tretinoin

- **Akut promyelositik lösemi tedavisinde** kullanılan A vitaminidir.

Arsenik Trioksid

- **Akut promyelositik lösemi** tedavisinde kullanılır.

Histon Deasetilaz İnhibitörleri (Vorinostat / Romidepsin)

- **Histon deasetilaz inhibitörleridir.** T hücreli kutanöz lenfoma tedavisinde kullanılırlar. Panobinostat: Multipl myelom tedavisinde kullanılır.

Denilökin diftitoks

- **İnterlökin 2** ile **difteri toksin**inin genetik rekombinasyonudur. **Kutanöz T lenfoma** tedavisinde kullanılır.

Hedgehog Sinyal İletisi İnhibitörleri (Vizmodegib, Sonidegib)

- **Bazal hücreli kanser** tedavisinde kullanılır.

Enasidenib/İvosidenib

- **İzositrat dehidrogenaz 2 (IDH2) inhibisyonu** yapan ilaçlardır. IDH2; **AML** hastalarında mutasyonu gözlenebilen spesifik bir gendir.

Sutimlimab:

- Anti-C1 antikordur ve soğuk aglütinin hastalığında kullanılır.

Kanser Aşıları

- Sipuleucel-T: Prostat kanseri, PAP'a karşı gelişmiş immun yanıt oluşturur. T- Vec (talimogen laherparepvec): Onkolitik herpes virüs, melanoma

KEMİK İLİĞİ DEPRESYONUNU AZ OLUŞTURAN ANTİNEOPLASTİKLER

- Vinkristin
- Sisplatin
- Bleomisin
- L-Asparaginaz
- Monoklonal antikorların çoğu

İLGİLİ NOTLAR

L-asparajinaz, bilinen en dar spektrumlu antineoplastiktir. Kullanıldığı iki temel endikasyon vardır: ALL ve Lenfoblastik lenfoma

Miyelodisplastik sendrom (MDS), myeloid seri bir hastalıktır ve L-asparajinaz gibi lenfosit proliferasyonunu önleyen bir ilaçla tedavi edilemez.

Kitabımızda da görülebildiği gibi L-asparajinaz'ın endikasyonları arasında MDS yer almamaktadır.

ANTİMİKROTÜBÜL AJANLAR

Taksanlar

- ☑ Tübülin **depolimerizasyonunu** engelleyerek **antimikrotübül etki** gösterirler.
- ☑ En önemli ortak yan etkileri **miyelosüpresyondur.**
- ☑ **Paklitaksel**
  - Mukozit, alopesi, periferik nöropati, hipersensitivite ve bradikardiye neden olabilir.
- ☑ **Albumine bağlı paklitaksel (Nab-paklitaksel)**
- ☑ **Dosetaksel**
  - **Sıvı retansiyonu** ve hipersensitivite reaksiyonu riski nedeniyle **steroid premedikasyonu** uygulanmalıdır.
  - Ayırca alopesi, mukozit ve periferik nöropatiye neden olabilir.
- ☑ **Kabazitaksel**: Prostat kanserinde kullanılmaktadır.

Vinka Alkaloidleri

- ☑ Tübülin **polimerizasyonunu** engelleyerek **antimikrotübül etki** gösterirler.
- ☑ **Vinkristin, Vinblastin**
  - **Periferik nöropati** (özellikle vinkristin) ve **uygunsuz ADH sendromuna** neden olurlar.
    - ✓ Gastrointestinal sistemde **ileus, konstipasyon** gelişebilir. **Düşük ayak** gelişirse hastada ilaç kesilme endikasyonudur.
  - Vinkristinde miyelosüpresyon **beklenmez**; vinblastin, miyelosüpresyon **yapabilir**.
- ☑ **Vinorelbin**

Metastatik meme kanseri tedavisinde kullanılan diğer mikrotübül inhibitörleri ise **İksabepilon ve Eribulin**'dir

TOPOİZOMERAZ İNHİBİTÖRLERİ

- ☑ **Topoizomeraz 1 inhibitörleri:** Topotekan, irinotekan
- ☑ **Topoizomeraz 2 inhibitörleri:** Etoposid, teniposid, antrasiklinler (doksо**rubisin**, ida**rubisin**, vb.)
- ☑ **İrinotekan**
  - **Akut kolinerjik sendroma** neden olur (diyare, abdominal kramp, hipersalivasyon, bradikardi, hipotansiyon görülür. Tedavisinde atropin uygulanır).
  - **UDP Glukroniltransferaz enzim aktivitesinde** (UGT1A1 polimorfizmi) azalma varlığında toksisitesinde artış görülür.
    - ✓ Bu sebeple **Gilbert hastalığı ve Crigler- Najjar sendromu** olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.
- ☑ **Etoposid**

Temel Bilimler 99. soru
Dahiliye Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 061

L-Asparajinaz

- Sadece ALL tedavisinde kullanılır.
- Asparajin içeren proteinleri yıkar.
- Asparajin içeren önemli proteinlerimiz; fibrinojen, insülin ve pankreatik enzimlerdir.
- Bu nedenle yan etki olarak; hiperglisemi, pankreatit ve kanama/tromboz yapabilir.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 101

101 Aşağıdakilerden hangisi streptokokal toksik şok sendromu tanı kriterlerinden değildir?

A) Kardiyak yetmezlikli hipoksemi
B) Nekrotizan fasiit
C) Eritematöz maküler raş
D) Koagülopati
E) ARDS

Doğru Cevap: A

KAMP NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

- **Streptolizin-O:** Kuvvetli immünojen olup anti streptolizin O antikorlarının **(ASO)** oluşmasına neden olur. ASO'nun üst sınırı 200 Todd ünitesidir. ASO yüksekliği **geçirilmiş farenjit** delilidir. Cilt lipitleri Streptolizin- O'yu inaktive eder; **cilt enfeksiyonlarında ASO pozitifleşmez.**
- **Streptokinaz:** Plazminojeni plazmine çevirerek **fibrinoliz** yapar, bakteri dokuya yayılır. Erken dönem **miyokard infarktüsü** ve **pulmoner emboli tedavisinde** kullanılır. Allerjik bir madde olduğu için tekrarlı kullanımı risklidir.

  Bu nedenle tromboembolik olaylarda daha seçici ve güvenli, ancak pahalı bir preparat olan doku plazminojen aktivatörü **(tPA)** tercih edilmektedir.
- **Streptodornaz (DNaz):** DNA'yı parçalayarak bakterinin cerahat içinde yayılmasını sağlar. Piyodermide **anti-DNaz B** normal değer olan **100 ünite**nin üzerine çıkar. **Akut glomerülonefritin** poststreptokoksik olup olmadığının anlaşılmasında tanısal değeri vardır.
- **Eritrojenik toksin:** Süperantijen özelliğindedir. **Kızıl** hastalığı ve **streptokoksik toksik şok** ile ilişkilidir.
- **Pirojenik ekzotoksin A:** Bakteriyofajla kodlanır. **Süper antijendir.** Th lenfositleri **poliklonal** uyararak yoğun sitokin yapımını tetikler. Böylece **toksik şok sendromuna** neden olur.
  - **Pirojenik ekzotoksin B: Nekrotizan fasiite** neden olan bir **proteaz**dır. **Et yiyen bakteri** denilmesine neden olan toksindir.

Klinik tablolar

- **Süpüratif, piyojenik enfeksiyonlar:**
- **Streptokoksik farenjit,** eksüdatif **tonsillitin** en sık bakteriyel nedenidir. **Ağrılı, iri servikal LAP** görülür. C ve G grubu streptokoklar da farenjit etkeni olabilirler.
- **İmpetigo, sellülit, erizipel** ve **lenfanjitin en sık etkenidir.Su çiçeği** sonrası oluşan cilt travmasına sekonder enfeksiyonlara yol açar. Nadiren puerperal sepsis, endometrit, osteomiyelit, bakteriyemi oluşturabilir.
- **Nekrotizan fasiit (streptokoksik gangren/Meleney ülseri, et yiyen bakteri) pirojenik ekzotoksin B** ile meydana gelir. Travma sonrası ilk 12- 24 saat içinde ortaya çıkan ve travma ile açıklanamayacak **şiddette olan ağrılarda nekrotizan fasiit** akla gelmelidir.
- **Toksijenik hastalık tabloları:** Kızıl (scarlet fever), toksik şok sendromu.
- **Kızıl, eritrojenik toksin** üreten A-grubu streptokok enfeksiyonları sonrası oluşur. Sıklıkla farenjit olgularında ortaya çıkar. Kuluçka 1-7 gündür. Vücutta yaygın **eritematöz döküntü** bulunur. Ağız çevresi (**perioral solukluk**),

Temel Bilimler 101. soru
Mikrobiyoloji Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 040

Streptokoksik toksik şok sendromu genelde **pirojenik ekzotoksin A** ve belirgin kapsülü olan suşlar tarafından oluşturulan, stafilokoksik TŞS benzeri tablodur. Sıklıkla bakteriyemi ya da ağır bir cilt enfeksiyonu tablosuna eşlik eder.

Toksik şok sendromları (TŞS)

STAFİLOKOKSİK TŞS	STREPTOKOKSİK TŞS
- Tampon, enfeksiyon	- Ciddi cilt enfeksiyonu (nekrotizan fasiit) var
- Kanda TSST-1 (ekzotoksemi)	- Tanıda kültür şarttır
- Tanıda kültür pozitifliği şart değildir	- Bakteriyemi ve ekzotoksemi (eritrojenik toksin)
- Mortalite % 3	- Mortalite % 30-70

Non-süpüratif, immünolojik streptokok hastalıkları

- **Akut romatizmal ateş (ARA):** Bu tabloya yol açan en önemli virülans faktörü **M proteini**dir. **M proteinleri (M3, M18)** ile kalp sarkolemması, sinovyal membran arası büyük ölçüde benzerlik gösterir. **Tip 2 (sitototoksik tip) aşırı duyarlılık** reaksiyonudur.
  - ☑ **Sadece boğaz enfeksiyonundan** sonra görülür, **deri enfeksiyonları** sonrasında **ARA gelişmez.**

İLGİLİ NOTLAR

Seçeneklerden deri lezyonları ve nekrotizan fasiit notta yer almaktadır.

Şimdi yorum yapma zamanı... Bu tabloda bakteriyemi ve sepsis mevcut. Dolayısı ile temel bilgi olarak bilinmesi gereken sepsisin, zaten DİK ve ARDS'ye yol açabileceğidir.
Dahası ARDS'nin bir non-kardiyojenik pulmoner ödem tablosu olduğunu hatırladığımızda da işlem tamamdır

- **Klinik:** Genellikle persistan **öksürük ve sabahları bol pürülan balgam** karakteristiktir. Hemoptizi ve çomak parmak eşlik eder. Fizik muayenede **kaba raller** alınır. Bazı olgularda beraberinde **ronküsler** de duyulabilir.
- **Tanı: En güvenilir tanı yöntemi HRCT (Yüksek rezolüsyonlu BT)'dir**. Tomografide hava yolu genişlemeleri izlenir. Karakteristik görüntüsü **taşlı yüzük** görüntüsüdür.
- Genelde **üst akciğer tutulumu** kistik fibrozis ile ilişkili bronşiektazide görülürken; **alt akciğer tutulumu** rekürren aspirasyon, fibrotik akciğer hastalığı ya da immünyetmezlikle ilişkili tekrarlayıcı enfeksiyonlarda görülür. **Orta akciğer alanlarının tutulduğu** bronşiektazide , nontüberküloz mikobakteriler ya da immotil siliya sendromu akla gelmelidir. **Santral hava yollarının etkilendiği bronşiektazi** özellikle; allerjik bronkopulmoner aspergillozisde ve doğuştan kıkırdak yokluğu ile karakterize trakeabronkomegalide görülür.

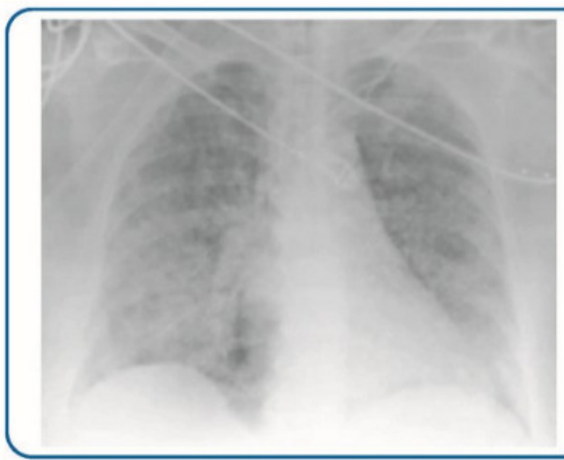
RESTRİKTİF AKCİĞER HASTALIKLARI

- **Akciğer volümlerinde azalma ile karakterize patolojilerdir.** Total akciğer kapasitesi ve rezidüel volümde azalma tipiktir. Ayn zamanda spirometride **hem FEV1 hem de FVC' de azalma** beklenir.
- **Restriktif akciğer hastalığı yapan durumlar:**
  - İnterstisyel akciğer hastalıkları
  - Yaygın alveolar ödem
  - Plevral hastalıklar

Temel Bilimler 101. soru
Dahiliye Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 149

AKUT RESPİRATUVAR DİSTRES SENDROMU (ARDS)

- Alveollerde **non-kardiyojenik pulmoner** ödeme neden olan ciddi bri inflamasyonla karaketrize bir patolojidir. **ARDS'nin en sık nedenleri**; gram (-) sepsis ve aspirasyondur.
- **Akut respiratuvar distres sendromunun tanı kriterleri:**
  - ✓ Son 7 gün içinde bilateral pulmoner infiltrasyon
  - ✓ Refrakter hipoksemi
  - ✓ PaO_2/FiO_2 oranı **<200-300** olması
  - ✓ Pulmoner kapiller wedge basıncı **< 18 mmHg** olması



ARDS, Eksudatif Evre

- **Klinik:** En belirgin klinik bulgu **dispnedir. Refrakter hipoksemi** nedeniyle multi-organ yetmezliği gelişebilir. Akciğer grafisinde yaygın büyük opasiteler karakteristiktir.
- **Tedavi:** Mekanik ventilatör ayarları önemlidir. **Düşük tidal volüm** ve **yüksek pozitif ekspirasyon sonu basınç (PEEP) uygulaması** (ARDS için 10-12 mmHg) önerilmektedir.

İNTERSTİSYEL AKCİĞER HASTALIKLARI

- İnterstisyel akciğer hastalıkları, **akciğerde değişik derece fibrozis** yapan birçok hastalıktan oluşur. **Nedeni bilinmeyen** İnterstisyel akciğer hastalıklarının **en sık** nedeni idiyopatik pulmoner fibrozisdir. **Nedeni bilinenler** içinde **en sık neden meslek hastalıklarıdır (pnömokonyoz).**
- **Klinik:** En sık görülen semptom dispnedir. Özellikle **bibaziler inspiryum sonu raller (velcro ralleri)** karakteristiktir. **(Usual intestisyel pnömoni=UİP paterni)**
- **Tanı:**
  - ✓ **Direkt grafi:** İnterstisyel akciğer hastalıklarında **en yaygın görülen bulgu retiküler paterndir**. Fibrozisin ileri dönemlerinde **bal peteği (küçük kistik alanlar)** görünümü karakteristikitir.
  - ✓ **Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi (HRCT):** İnterstisyel akciğer hastalıklarında **en iyi non-invaziv tanı yöntemi HRCT** dir.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 102

102. I. Francisella tularensis
II. Yersinia pestis
III. Treponema pallidum

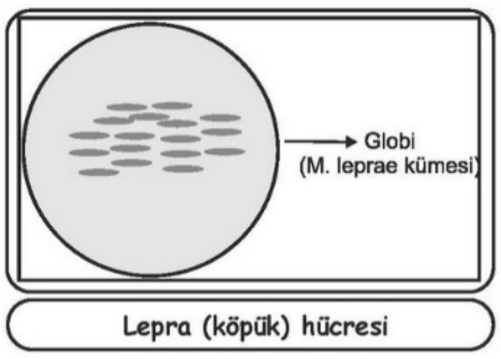
Yukarıdakilerden hangileri ülserli cilt lezyonları ile seyredebilen zoonotik bakteriyel hastalık etkenidir?

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

Doğru Cevap:D

KAMP NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

- Deri lezyonları ve burun salgıları ile büyük miktarlarda basil çıkaran **lepramatöz lepralı** hastalarla **uzun süreli temasla bulaşır.**
- Bakteri deri makrofajları, endotel hücreleri ve sinir hücrelerinde çoğalır. Lepra basilleri küme **(globus)** yaparak ürerler. Özellikle makrofajların içinde görülen bu kümelere **globi** denir. Protoplazmasında globi bulunan lipit yüklü makrofajlara ise **Lepra hücresi (köpük hücresi)** denir.



Lepra (köpük) hücresi

Klinik tablolar

Tüberküloid (pausibasiler, az basilli) lepra:

- **Hücresel bağışıklığı iyi** olanlarda görülür. **En hafif** formdur.
- **T lenfositlerin** bakterinin üremesini **sınırlandırması** nedeniyle **basil miktarı az** olduğu için **bulaştırıcılık düşük**tür.
- Sinir harabiyeti **hücresel immün yanıta** bağlıdır.
- Tutulum **tek taraflı** ve **asimetrik**tir. Bir veya birkaç periferik sinir (N. ulnaris, N. tibialis posterior ve N. auricularis) tutulumuna bağlı olarak gelişen **sınırları belirgin**, **hipopigmente** cilt alanları, tutulan **sinirlerde kalınlaşma** ve cilt lezyonlarında **his kaybı** vardır.
- Lezyonda baskın hücre **CD4+T** lenfositlerdir. **Langhans dev hücreleri** görülür. **Lepromin** cilt testi **pozitiftir.**
- **Eritema nodosum leprosum** ve **köpük hücreleri görülmez.**
- Tedavi edilmezse kendiliğinden iyileşebilir, fakat sıklıkla tedavi gerektirir. Aksi takdirde sekel kalır.

Lepramatöz (multibasiler, çok basilli) lepra:

- Lepra basiline karşı **izole T hücre kusuru** vardır. **En ağır formdur**.
- Bakterinin üremesi sınırlandırılamadığı için **basil miktarı çok**tur, bu nedenle **bulaştırıcılık yüksek**tir.
- Tutulum **iki taraflı** ve **simetrik**tir. Ciltte yaygın maküler, eritematöz ve nodüler lezyonlar vardır.
- Lezyonda CD8+T lenfosit infiltrasyonu vardır. Hücresel bağışıklık zayıf olduğu için, **granülom oluşamaz**, **Langhans dev hücreleri yok**tur. **Lepromin testi negatiftir.**
- **Köpük (lepra) hücreleri** görülür.

Tanı

Temel Bilimler 102. soru
Mikrobiyoloji Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 081

SPİROKETLER

Hareket etmek için aksiyel filament (periplazmik kamçı) yapılarını kullanırlar ve **karanlık alan mikroskopisinde** ileri-geri ve burgu hareketi yapmaları ile tanınırlar. Fibronektine tutunurlar.

TREPONEMA PALLIDUM

- Gram negatif olduğu halde lipopolisakkarit tabakası yoktur. **Standart doku kültürlerinde ya da yapay besiyerinde üretilememiştir.**
- Sadece **insanda** hastalık yapar. **Cinsel** (yakın) temasla bulaşır. Plasenta ile fetusa, nadiren **transfüzyonla**, dövme, **piercing** ve damar içi ilaç kullanımı ile bulaşabilir.
- Hücre zarında bulunan lipoproteinleri ile **fibronektine** yapışır.

Spiroketler

- **Spirochaetales:**
  * Treponema (cinsel yolla)
  * Borrelia (kene ve bitle)
  * Leptospira interrogans (fare idrarı ile kontamine su ve toprakla)

- Cilt ve mukozalardan girer. **Hiyalüronidaz** enzimi, bölgedeki damar **endotellerinde proliferasyon** ve **perivasküler infiltrasyona** neden olur. Endotel bozulur ve giriş yeri mukoza ya da cildinde nekrozlar gelişir. Her üç dönemde **obliteratif endarterit** gelişir.

İLGİLİ NOTLAR

Sadece insanda hastalık yapan bir etken Zoonotik olabilir mi:)

tüm öncülleri nedenleri birlikte açıklıyoruz

YERSINIA PESTIS

- Hareketsiz, gram negatif basildir. Fakültatif hücre içi bakterisidir, fagositlerin içinde çoğalır.
- Bilinen en virülan bakterilerden biridir. 1-10 bakteri hastalık oluşturabilir.
- Enterik yersinyalardan farklı olarak Y. pestis'in ek **iki virülans plazmidi** daha vardır;
  - Bunlardan biri, **F1 zarf antijenini (glikoprotein kapsül, en önemli virülans faktörü)** kodlar
  - Diğeri fosfolipaz, proteaz, fibrinolizin, **Pla** (plazminojen aktivatörü) ve **koagülaz** enzimlerini kodlar. **Koagülaz** enzimi ile kanı **pıhtılaştıran** iki bakteriden biridir (diğeri S. aureus).
- **Endotoksini** makrofajlardaki TLR'ler tarafından tanınmaz. Bu da bakterinin immün sistemden kaçmasını sağlar.
- Ayrıca **V** ve **W** antijenleri hücre içinde çoğalmayı sağlar. Aynı antijenler Y. pseudotuberculosis'te de bulunur.
- **İnsana bulaşması** iki şekilde olur;
  - **Kemirgen (fare) pireleri** aracılığıyla (**bubonik veba**)

Temel Bilimler 102. soru
Mikrobiyoloji Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 063

Klinik tablo

➢ **Bubonik veba**: Bubo eski yunancada **kasık** demektir. En sık görülen tablodur. İnsandan kan emerken bakterinin **koagulazı**, pirenin bağırsaklarındaki kanı pıhtılaştırır. Böylece pire kan emerken tekrar tekrar **kusunca**, **bağırsaklarındaki bakteriyi cilde bulaştırır**. Bakteri bölgesel lenf nodlarına ulaşır. **Ağrılı, fistülize olabilen bölgesel lenfadenopati** gelişir. En sık **kasık**, ikinci sıklıkla **aksiller LAP** oluşur. Hasta tedavi edilmezse hematojen yayılımla karaciğer, dalak, akciğer ve beyinde hemorajik ve nekrotik odaklar oluşur.



Yersinia pestis

➢ **Veba pnömonisi** (**Kara ölüm**): Bakteri akciğere bubonik vebalı hastada hematojen yolla ulaşabilir veya **hemorajik veba pnömonisi** olan başka bir hastadan **damlacıkların solunmasıyla** alınır. Göğüste sıkışıklık hissi, öksürük, kanlı balgam, dispne ve terminal organlarda **siyanoz** (**kara ölüm**) görülür. Antibiyotik verilmeyen hastaların **tamamı ölmüştür.** Biyolojik savaş nedenli hastalıklar içerisinde eski çağlardan beri bilinen ve **kategori A**'da yer alan hastalıktır. Kişiden kişiye bulaştığı için tularemi ve şarbona göre çok daha büyük paniklere yol açar.

➢ **Veba sepsisi:** Çok ağır bir klinik tablodur. İlk gün tedaviye başlanmazsa öldürür.

Tanı

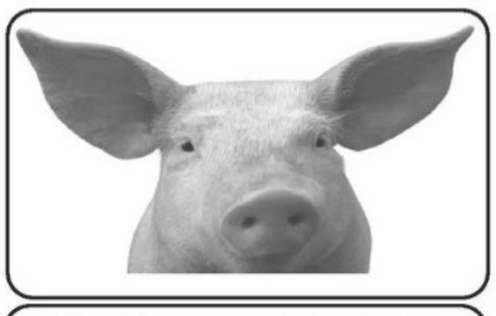
➢ Örnekte bakteriler kutupsal (**bipolar**) boyanma **(çengelli iğne görüntüsü)** özellikleriyle tanınabilirler. Klinik örneklerden **immün floresan boyama** ile hızlı tanı konulabilir. Çalışan güvenliği açısından laboratuvara veba konusunda mutlaka bilgi verilmelidir.

Tedavi ve korunma

➢ İlk seçenek olarak **streptomisin** (**doksisiklinle** birlikte veya tek başına) verilir**.** Alternatif olarak **gentamisin**, kloramfenikol (menenjit varsa) kullanılabilir.

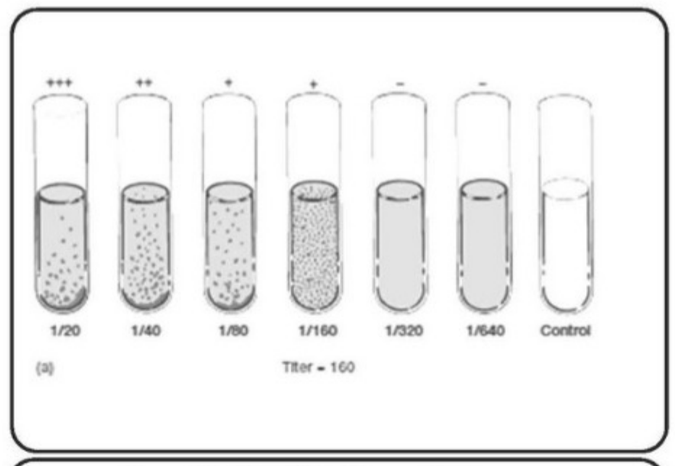
YERSINIA ENTEROCOLITICA

- Çevrede, hayvanlarda **(domuz, çiftlik hayvanları, tavşanlar)** yaygın olarak bulunur.
- **+4°C'de** üreyebilir ve **soğuk besinlerle** ya da **kan ürünleriyle** bulaşabilir.
- Apandisit yapmadığı halde, apandisitin tipik bulgusu olan **mezenter lenfadenit** yapar. Bu nedenle **akut apandisit tablosunu taklit eden enterokolit** etkenidir.
- **Eksüdatif farenjitin** etkenlerinden biridir.
- Bakteriyi üretmek için **soğukta zenginleştirme** uygulanabilir. **CIN** (Cefsulodin-Irgasan- Novobiosin) agar besiyerinde "**öküz gözü**" diye tanımlanan tipik koloniler oluşturur. **37°C'de hareket yokken 22°-28°C'de hareketli** olmaları önemli özellikleridir.



Yersinia enterocolitica bulaş

- En sık kullanılan yöntem **Wright tüp aglütinasyon** testidir. Lamda yapılırsa **Rose Bengal** testi denir. Wright testi 24-48 saatte, Rose Bengal 2-4 dakikada sonuç verir. Wright ve Rose Bengal hem IgG hem de IgM cinsi antikorları gösterir, **IgG veya IgM ayrımı yapılamaz.** İlk hastalık döneminde brusella antikorlarının **1/160** ve üzerinde olması tanıyı koydurur. **İki hafta arayla** antikor titresinde **4 kat artış** da tanı koyudurucudur. Bu sadece bruselloz için değildir, serolojik tanı koymanın genel kuralıdır.
- Kronik brusellozda **blokan antikorlar** nedeniyle Wright testi negatif çıkabilir. Bunları göstermek için anti insan immünglobülini (**Coombs serumu**) kullanılır.



Brucella/Wright tüp aglütinasyon

Tedavi

- En az **6 hafta** süreyle **ikili antibiyotik (d**oksisiklin + gentamisin veya doksisiklin + rifampisin) verilir.

Korunma

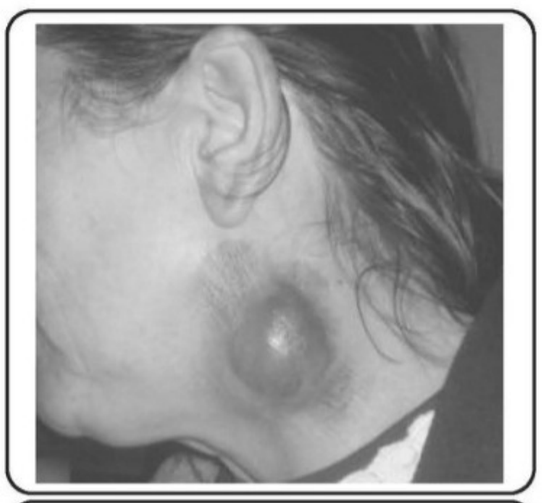
- İnsan aşısı yoktur. Brucella abortus RB51 kökeni ile **hayvanların aşılanması,** insanlara bulaşmayı önler. Pastörize edilmiş süt ve süt ürünleri tüketilmeli, mezbaha ve laboratuvarda koruyucu giysiler giyilmelidir.
- Bruselloza yakalanmış **hayvanlar itlaf** edilmelidir.
- Hayvanlara aşılaması esnasında **iğne batan** kişilere 6 hafta süreyle **doksisiklin + rifampisin** kullanılır.

FRANCISELLA TULARENSIS

- Etken Gram ile zayıf boyanan, küçük, gram negatif **kapsüllü kokobasil** morfolojisinde bir bakteridir. Kapsülü bol miktarda lipid içerir. A tipi daha virülandır ve en çok ABD'de görülür. B tipinin virülansı daha düşüktür; Avrupada ve ülkemizde görülür. **A tipi tavşanlarla** ilişkilendirilirken, **B tipi kemirgen** ve **su kaynaklarında** bulunur.
- **Tularemi** "avcı hastalığı" olarak da isimlendirilen bir **zoonoz**dur.
- Bakteri **kemirgenlerle direkt temas, kenelerin sokması** ve bizim ülkemizde daha çok **kontamine su** ile bulaşır. **Laboratuvarda** çalışırken veya **biyoterörizm** sonucu inhalasyonla bulaşabilir. **İnsandan insana geçiş yoktur.**
- Bakterinin ciltten giriş yerinde ülser oluşur. Sonrasında RES hücrelerine yerleşir ve **granülomlar**, **kazeifikasyon** nekrozu oluşur. Semptomların nedeni endotoksindir, **ekzotoksini yoktur.**
- **Biyoterörizmde** kullanma riski nedeniyle **A kategorisinde** yer alan etkenlerdir.
- Virülansından **hücre içinde** yaşayabilme yeteneği sorumludur. Bakteri, **fagozom kesesini eriterek fagozom-lizozom füzyonundan kaçınabilme** ve sitoplazmaya geçebilme yeteneğine sahiptir. Dolayısıyla **makrofaj**, nötrofil ve epitel hücrelerinin sitoplazmalarında üreyebilen **intrasellüler** bir bakteridir**. Tüberküloz gibi makrofajları**

Temel Bilimler 102. soru
Mikrobiyoloji Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 071

- Tularemin'in 6 klinik formu vardır.
  - **Ülseroglandüler** form **en sık** (% 75-85) görülen klinik tablodur. Etkenin giriş yerinde **ağrılı ülserasyon** ve **ağrılı bölgesel LAP** görülür.
  - **Orofaringeal** form etkenin suyla ya da gıdalarla alınmasıyla bulaşır. Bizim ülkemizde en sık görülen form budur. **Kriptik tonsillit** bulgularıyla seyreder ancak **betalaktam tedavisine yanıt alınmaz.** Hastalığın başlangıcında **A grubu streptokok farenjiti** ile, ilerleyen dönemlerde ise **tüberküloz lenfadenitle** karışır.
  - **Glandüler** formda ülserasyon olmaksızın bir veya birkaç LAP görülür.
  - **Okülоglandüler tularemi e**nfekte materyalin konjoktivaya sıçraması veya enfekte ellerle göze dokunulması sonucu gelişir. **Ağrılı konjunktiv**it ve **peraurikülер ağrılı LAP** vardır.


Tularemi klinik görünüm

tüm öncülleri nedenleri birlikte açıklıyoruz

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 104

104. Çocukluğundan bu yana öksürük ve arada bol miktarda yeşil renkli balgam çıkarma yakınmaları olan bir hastanın fizik muayenesinde parmaklarda çomaklaşma saptanıyor. Oskültasyonda sağ akciğer tabanında yaygın kaba raller duyuluyor.
Bu hasta için <u>en olası</u> tanı aşağıdakilerden hangisidir?

A) Tüberküloz
B) Sarkoidoz
C) Bronşiektazi
D) Silikozis
E) Astım

Doğru Cevap: C

KAMP NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

Astımda basamak tedavisi					
	Basamak 1	Basamak 2	Basamak 3	Basamak 4	Basamak 5
	Semptomlar haftada 4-5 den az	Semptomlar haftada 4-5 den az	Haftanın çoğu gününde ya da haftada en az 1 yürüyünce semptom	Hergün ya da haftada en az 1 yürüyünce semptom beraberinde bozuk akciğer fonskiyonları	
1 yol (Bu yolda kurtarıcı ilaç IKS-formoteroldür)	**Gerektikçe düşük doz IKS-formoterol**	**Gerektikçe düşük doz IKS-formoterol**	**Düzenli düşük doz IKS-formoterol**	**Düzenli orta doz IKS-formoterol**	Düzenli orta-yüksek doz IKS-formoterol tedavisine **LAMA ekle** Ya da **Ig E yüksekse (Omalizumab) Eozinofil yüksekse (IL-5 antikorları) ekle**
2. yol (Bu yolda kurtarıcı ilaç kısa etkili beta 2 agonsitlerdir)	**Gerektiğinde kısa etkili beta2 agonist (Yanında düşük doz İKS)**	**Düzenli düşük doz IKS**	**Düzenli düşük doz IKS- uzun etkili beta 2 agonsit**	**Düzenli orta-yüksek doz IKS-uzun etkili beta 2 agonsit**	Düzenli orta-yüksek doz IKS- uzun etkili beta 2 agonsit tedavisine **LAMA ekle** Ya da **Ig E yüksekse (Omalizumab) Eozinofil yüksekse (IL-5 antikorları) ekle**
					Ciddi kontrol edilemeyen astımda tedaviye kısa süreli oral KS eklenebilir.

Astım hastasının değerlendirilmesi

Haftada >2 kez gündüz semptomu, haftada >2 kez kısa etkili beta agonist ihtiyacı, gece semptomu varlığı, gündüz

Temel Bilimler 104. soru
Dahiliye Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 148

BRONŞEKTAZİ

- Bronş ve bronşiollerinin **irreversibl dilatasyonu** ile karakterize bir patolojidir**.** Bir obstruktif akciğer hastalığıdır.

Bronşiektazide etiyoloji		
Fokal bronşiektazi	**Hava yolu obstrüksiyonu (yabancı cisim aspirasyonu, tümör)**	
Diffüz bronşiektazi	Enfeksiyon (Geçirilmiş **nekrotizan** pnömoni)	• Viral solunum yolu enfeksiyonları • Boğmaca • Bakteriyel (Klebsialla, S aureus) • Asperillus (ABPA) • Mikobakteriler (Tbc, MAC)
	Sistemik otoimmün hastalıklar	• Romatoid artrit • Chron hastalığı
	Genetik hastalıklar	• Kistik fibrozis • Kartagener sendromu • Alfa-1 antitripsin eksikliği
	İmmünyetmezlik	• Hipogamaglobulinemi • HIV
	Fibrozis	• RT sonrası • İPF
	Tekrarlayıcı aspirasyon	

İLGİLİ NOTLAR

Temel Bilimler 104. soru
Dahiliye Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 149

- **Klinik:** Genellikle persistan **öksürük ve sabahları bol pürülan balgam** karakteristiktir. Hemoptizi ve çomak parmak eşlik eder. Fizik muayenede **kaba raller** alınır. Bazı olgularda beraberinde **ronküsler** de duyulabilir.
- **Tanı: En güvenilir tanı yöntemi HRCT (Yüksek rezolüsyonlu BT)'dir**. Tomografide hava yolu genişlemeleri izlenir. Karakteristik görüntüsü **taşlı yüzük** görüntüsüdür.
- Genelde **üst akciğer tutulumu** kistik fibrozis ile ilişkili bronşiektazide görülürken; **alt akciğer tutulumu** rekürren aspirasyon, fibrotik akciğer hastalığı ya da immünyetmezlikle ilişkili tekrarlayıcı enfeksiyonlarda görülür. **Orta akciğer alanlarının tutulduğu** bronşiektazide , nontüberküloz mikobakteriler ya da immotil siliya sendromu akla gelmelidir. **Santral hava yollarının etkilendiği bronşiektazi** özellikle; allerjik bronkopulmoner aspergillozisde ve doğuştan kıkırdak yokluğu ile karakterize trakeabronkomegalide görülür.

RESTRİKTİF AKCİĞER HASTALIKLARI

- **Akciğer volümlerinde azalma ile karakterize patolojilerdir.** Total akciğer kapasitesi ve rezidüel volümde azalma tipiktir. Ayn zamanda spirometride **hem FEV1 hem de FVC' de azalma** beklenir.
- **Restriktif akciğer hastalığı yapan durumlar:**
  - İnterstisyel akciğer hastalıkları
  - Yaygın alveolar ödem
  - Plevral hastalıklar
  - Toraks anormallikleri (Kifoskolyoz, nöromuskuler hastalıklar)
  - Toraks dışı anormallik (Gebelik)

AKUT RESPİRATUVAR DİSTRES SENDROMU (ARDS)

- Alveollerde **non-kardiyojenik pulmoner** ödeme neden olan ciddi bri inflamasyonla karaketrize bir patolojidir. **ARDS'nin en sık nedenleri**; gram (-) sepsis ve aspirasyondur.
- **Akut respiratuvar distres sendromunun tanı kriterleri:**
  - ✓ Son 7 gün içinde bilateral pulmoner infiltrasyon
  - ✓ Refrakter hipoksemi
  - ✓ PaO_2/FiO_2 oranı **<200-300** olması
  - ✓ Pulmoner kapiller wedge basıncı **< 18 mmHg** olması



ARDS, Eksudatif Evre

- **Klinik:** En belirgin klinik bulgu **dispnedir. Refrakter hipoksemi** nedeniyle multi-organ yetmezliği gelişebilir. Akciğer grafisinde yaygın büyük opasiteler karakteristiktir.
- **Tedavi:** Mekanik ventilatör ayarları önemlidir. **Düşük tidal volüm** ve **yüksek pozitif ekspirasyon sonu basınç (PEEP) uygulaması** (ARDS için 10-12 mmHg) önerilmektedir.

İNTERSTİSYEL AKCİĞER HASTALIKLARI

- İnterstisyel akciğer hastalıkları, **akciğerde değişik derece fibrozis** yapan birçok hastalıktan oluşur. **Nedeni bilinmeyen** İnterstisyel akciğer hastalıklarının **en sık** nedeni idiyopatik pulmoner fibrozisdir. **Nedeni bilinenler** içinde **en sık neden meslek hastalıklarıdır (pnömokonyoz).**
- **Klinik:** En sık görülen semptom dispnedir. Özellikle **bibaziler inspiryum sonu raller (velcro ralleri)** karakteristiktir. **(Usual intestisyel pnömoni=UİP paterni)**
- **Tanı:**
  - ✓ **Direkt grafi:** İnterstisyel akciğer hastalıklarında **en yaygın görülen bulgu retiküler paterndir**. Fibrozisin ileri dönemlerinde **bal peteği (küçük kistik alanlar)** görünümü karakteristikitir.
  - ✓ **Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi (HRCT):** İnterstisyel akciğer hastalıklarında **en iyi non-invaziv tanı yöntemi HRCT** dir.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 105

105.Aşağıdakilerden hangisi pulmoner emboli ağırlık indeksi (PESİ) kriterlerinden biri değildir?

A) Yaş
B) Derin ven trombozu varlığı
C) Kalp yetmezliği öyküsü
D) Kanser varlığı
E) Mental durum değişikliği

Doğru Cevap:B

KAMP NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

KÖMÜR İŞÇİSİ PNÖMOKONYOZU (ANTRAKOZİS)

- **Basit kömür işçisi pnömokonyozunda** akciğer grafisinde **diffüz nodüler patern** (silikoziste olduğu gibi) izlenir ancak **akciğer fonksiyonlarında bozulma yoktur.**
- Ayrıca kömür tozu **KOAH' a yol açabilir.**
- Kömür işçisi pnömokonyozunda (ve silikozisde) romatoid artirt gelişebilir. Buna **kaplan sendromu** denir.

BERİLYOZİS

- Berilyum iyi bir yalıtkandır. Bu nedenle **nükleer reaktörlerin yapımında** kullanılır. Ayrıca silah sanayinde ve

Temel Bilimler 105. soru
Dahiliye Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 152

PULMONER TROMBOEMBOLİ

- Venöz sistemdeki trombüsün oluştuğu yerden ayrılarak akciğerin vasküler yatağına embolize olduğu durumdur. Trombüs için en sık kaynak derin femoral venlerdir.
- Pulmoner damarların trombüs ile tıkanıması ve pulmoner vasküler rezistansın artması **pulmoner arter basıncını yükseltir**. Yüksek pulmoner arter basıncı **sağ ventriküle yüklenir.** Bu durum **sağ ventrikülde nekroz**a ve **sağ kalp yetmezliğ**ine neden olabilir

- **Klinikte** en sık görülen semptom **dispne**dir. **Şiddetli göğüs ağrısı** yapabilir. **Fizik muayenede** en sık görülen bulgu **taşipne**dir. Taşikardi ve hemoptizi beklenir.
- **Laboratuvar bulguları:**
  - **Direkt grafi:** Sıklıkla normaldir.
  - **Ekokardiyografide,** pulmoner embolinin **indirekt bulgularından** biri, sağ ventrikül duvar hareketlerinin bozulması görülebilir **(Mc Connel belirtisi).**
  - **Elektrokardiyografide** en sık görülen bulgu **sinüs taşikardisi,** en karakteristik EKG bulgusu **S1Q3T3** formudur (DI'de derin S, DIII'de patolojik Q ve negatif T dalgası).
  - **D-dimer:** Bir fibrin yıkım ürünüdür. Normal D-dimer düzeyi, pulmoner embolide **dışlama testi** olarak kullanılır.
  - **Plazma troponin ve BNP düzeyleri,** pulmoner hipertansiyonun sağ ventriküle yüklenmesi nedeniyle yükselebilir.
  - **Toraks BT anjiyografi:** Pulmoner emboli tanısında **en iyi non-invaziv** tanı yöntemidir. Toraks anjiyo BT yapılamayan hastalarda bunun yerine **ventilasyon-perfüzyon sintigrafisi** kullanılır.
  - **Pulmoner anjiyografi:** Pulmoner embolinin kesin tanı yöntemidir.

Pulmoner embolide klinik olasılığı değerlendirmek için Wells Skorlaması

Değişkenler	Puan
• Predispozan faktörler	
o Geçirilmiş venöz tromboemboli	1,5
o Cerrahi ya da immobilizasyon öyküsü	1,5
o Kanser varlığı	1
• Semptomlar	
o Hemoptizi	1
• Bulgular	
o Kalp hızı >100/dakika	1.5
o DVT bulguları	3
• Klinik karar	
o Alternatif tanı PE' den daha az olası	3

İki kademeli modele göre total wells skoru 4 ve altında ise pulmoner emboli için düşük olasılık; total skor >4 ise pulmoner emboli için yüksek olasılık düşünülmelidir.

İLGİLİ NOTLAR

Bu soruya direkt bir referans veremesek de aslında yorum yaparak cevaba ulaşmak mümkün

Pulmoner emboli için en sık nedenin DVT olduğunu biliyoruz. Hali hazırda bir klinik tablonun en sık nedeni olan bir etiyolojik faktörün, o klinik tablonun ciddiyetini etkilemesi beklenmez (çünkü zaten hastaların büyük kısmında vardır). Yani DVT; pulmoner emboli gelişiminden sonrasını etkilemez, pulmoner emboliye neden olur.

Dahası diğer 4 seçeneğe baktığınızda, pulmoner embolisi olan bir hastada klinik tablonun kötü seyredeceğini öngörebiliyoruz (ileri yaş, kalp yetmezliği varlığı, mental durum değişikliği, kanser, hipoksi, hipotansiyon vb)

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 106

106.Pulmoner hipertansiyonu olan hastalarda aşağıdakilerden hangisi <u>görülmez</u>?

A) İnterventriküler septumda düzleşme
B) Sağ ventrikül hipertrofisi
C) Sağ ventrikül dilatasyonu
D) Vena cava inferiorda kollaps
E) Sağ atriyum dilatasyonu

Doğru Cevap:D

KAMP NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

İLGİLİ NOTLAR

☑ **Prognoz:**

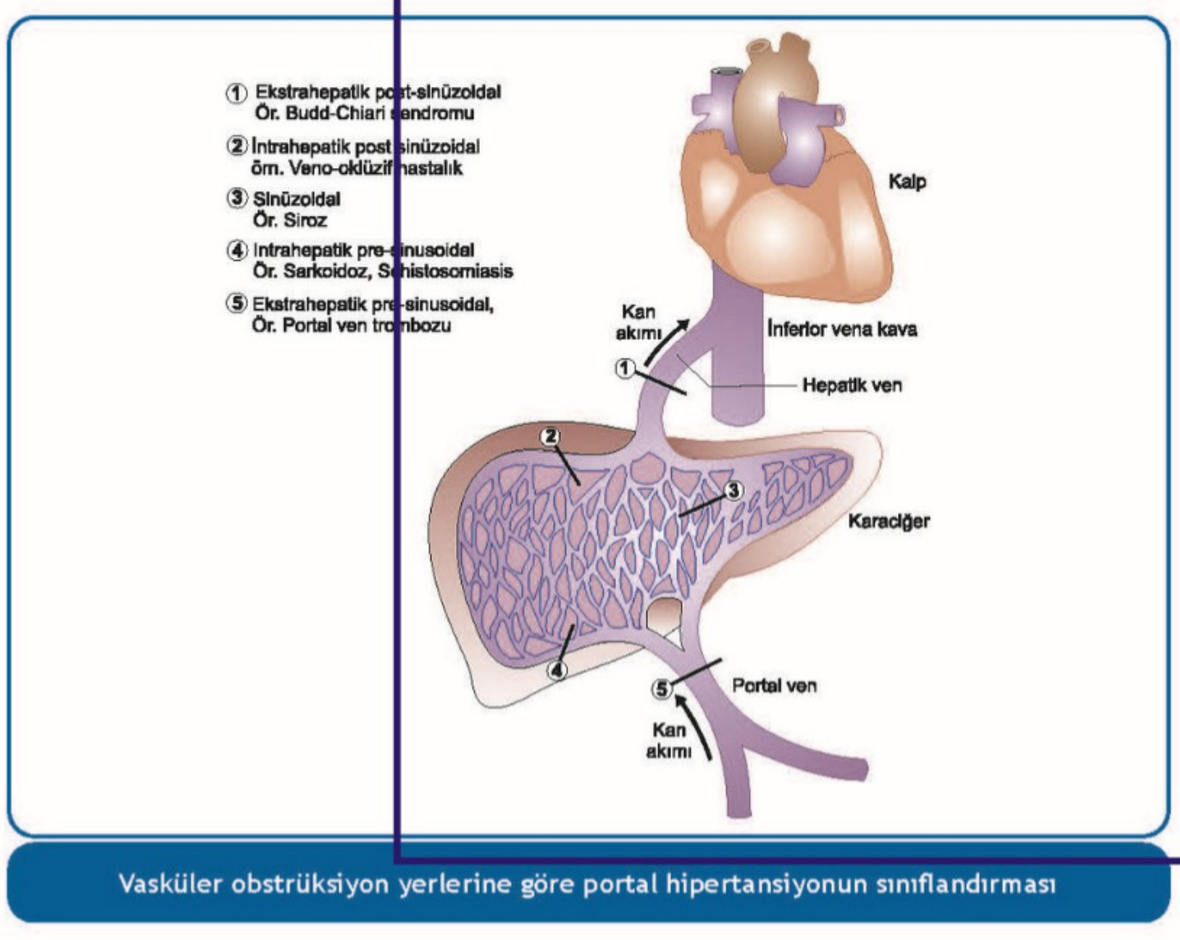
- Prognozu ve surviyi belirlemek için klinik izlemde **en çok Child-Pugh klasifikasyonu** kullanılır. **Evre A** hastalar kompanse olup uzun bir survi beklenirken, **evre C** genelde dekompanse olup beklenen survi oldukça kısadır.
  - ✓ **Child-Pugh klasifikasyonunda kullanılan parametreler:**
    - ➢ Bilirubin (mg/dl)
    - ➢ Albümin (g/dl)
    - ➢ Asit
    - ➢ Ensefalopati
    - ➢ Protrombin zamanı (INR)
- **MELD (model for end stage liver disease)** karaciğer sirozunda mortalite riskini saptamak ve özellikle karaciğer transplantasyon önceliğini belirlemek için kullanılan bir skorlama sistemidir.
  - ✓ Skorlama için kullanılan kriterler
    - ➢ **Bilirubin**
    - ➢ **Kreatinin** (**Diyalize** giren hastalara ilave puan eklenir).
    - ➢ **INR**
  - ✓ MELD skorlama sistemine **sodyum**un eklenmesi **Na-MELD** olarak tanımlanır ve prognostik değerini artırabilir.

SİROZ KOMPLİKASYONLARI

Portal Hipertansiyon (PoHT)

- **Genel bilgiler**
  - ✓ Portal basınç artışının en önemli nedeni portal kan akımına karşı **direncin artması**dır. En sık neden **siroz**dur (% 90).
- **Sınıflama**
  - ✓ PoHT vasküler akıma karşı direncin gelistiği anatomik bölgeye göre 3 grupta sınıflanır:
    - ➢ Postsinüzoidal
    - ➢ **Sinüzoidal (en sık)**
    - ➢ Presinüzoidal

Temel Bilimler 106. soru
Dahiliye Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 260



Vasküler obstrüksiyon yerlerine göre portal hipertansiyonun sınıflandırması

Postsinüzoidal Portal Hipertansiyonlar

☑ Budd-Chiari Sendromu:

- **Hepatik venlerin trombozu** nedeniyle gelişir.
- **Etiyoloji**
  - ✓ **Miyeloproliferatif hastalıklar (en sık neden)** (özellikle polisitemia vera)
  - ✓ Hiperkoagülabilite ile karakterize tüm hematolojik bozukluklar
  - ✓ Behçet hastalığı
  - ✓ Gebelik ve postpartum dönem
  - ✓ Oral kontraseptif kullanımı
  - ✓ Paroksismal nokturnal hemoglobinüri
- Hastalar genellikle hepatomegaliye bağlı akut gelişen **sağ üst kadran ağrısı** ve/veya **asit** ile başvururlar.
- Tanıda **doppler USG** öncelikli tercihtir. **Kaudat lob** drenajı direkt kaval vene olduğu için kompansatuvar olarak hipertrofiye olur.
- Kesin tanısı **hepatik venografi ile konur**.
- **Tedavi**de akut gelişen vakalarda trombolitik tedavi ve antikoagülasyon yapılır. Ancak dekompanse siroz gelişen vakalarda tedavi **karaciğer nakli**dir.

☑ Venooklüzif Hastalık (sinüzoidal obstrüksiyon sendromu)

- Karaciğer içi küçük ve orta boy hepatik venüllerin **oklüzyonu**dur.
- Genellikle kemik iliği nakli gibi ağır kemoterapi uygulaması sonrası gelişir.
- Hem tedavi hem profilakside **defibrotid** kullanılır.

Temel Bilimler 106. soru
Dahiliye Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 261

☑ Kardiyak Siroz

- Kronik kardiyak patolojilere (sağ kalp yetmezliği, kapak hastalıkları, konstrüktif perikardit vb.) sekonder karaciğer konjesyonu sonucu gelişir.

Özofagus Varisi ve Varis Kanaması

☑ Genel bilgiler ve klinik tablo

- PoHT sonucu gelişen portokaval anastomozlardan bir tanesi de **özofagus alt ucunu** etkiler ve buradaki **venöz pleksusun genişlemesi** sonucu **varisler** oluşur.
- Varisler kanamadığı sürece genellikle **asemptomatik**tir. Bu nedenle siroz tanısı konulan her hasta **endoskopik varis tarama** programına alınmalıdır.
- Varis kanaması, **şiddetli üst GİS kanamasına** yol açar (hematemez, hematokezya)
- Varis kanaması esnasında bağırsağa gelen kan, azot yükünü arttırıp **hepatik ensefalopatiye** yol açabilir.

☑ Profilaksi

- **Primer** profilaksi (daha önce **kanamamış** hasta): Propranalol **veya** endoskopik ligasyon
- **Sekonder** profilaksi (daha önce **kanamış** hasta): Propranalol **ve** endoskopik ligasyon (kombine edilir)

☑ Varis kanama tedavisi

- **Hastanın acil resüsitasyonu:** IV mayi replasmanı, transfüzyon vb
- **Farmakolojik tedavi** (terlipressin, somatostatin analoğu):
  - ✓ **Vazokonstriksiyon** yaparak portal basıncı düşürürler
  - ✓ Endoskopi yapılsın/yapılmasın, **tüm hastalara verilir**
- **Endoskopi:** Skleroterapi, band ligasyonu vb uygulanır.
- **Sangstaken-Blackmore tüpü (balon tamponad):** Endoskopiye rağmen durmayan veya tekrarlayan kanamalarda kullanılır.
- **Transjuguler intrahepatik portosistemik şant (TIPSS):** Medikal tedavinin başarısız olduğu durumlarda **hepatik ven** ve **portal ven** arasına şant yerleştirilir.

Varis kanaması olan hastalarda dikkat edilecek hususlar

- **Beta-blokör** kullanılmaz.
- Ensefalopati profilaksisi amacıyla **antibiyotik** verilir.
- Kan transfüzyonu dikkatli yapılmalıdır (Hedef hemoglobin **8g/dl**)

Referansımızdaki gerek anatomik görsel gerekse patofizyolojik açıklama sayesinde, pulmoner hipertansiyonda venöz konjesyon geliştiğini açıkça görebiliyoruz. Bu nedenle venöz kollaps beklenmez.

PULMONER HİPERTANSİYON

Tanım: Pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH): Ortalama pulmoner arter basıncı (mPAB) >20 mmHg ve pulmoner arteriyel wedge basıncı (PAWP) <15 mmHg ve pulmoner vasküler rezistans indeksi (PVRİ) >3 WU.m^2

Etyoloji ve Sınıflama (Dünya Sağlık Örgütü (WHO))

1. **Pulmoner arteriyal hipertansiyon (PAH)**
   - 1.1. İdiyopatik (IPAH)
   - 1.2. Familial (FPAH): En sık neden **BMPR2 mutasyonu**dur.
   - 1.3. PAH ilişkili:
     - 1.3.1. Bağ doku hastakıkları
     - 1.3.2. **Konjenital sistemik-pulmoner şantlı doğumsal kalp hastalıkları (en sık)**
     - 1.3.3. Portal hipertansiyon
     - 1.3.4. **HIV ve HHV8 enfeksiyonu**
     - 1.3.5. **Schistosomiyazis**
     - 1.3.6. İlaç ve toksinler: **Fenfluramin**
     - 1.3.7. Diğer (tiroid hastalıkları, glikojen depo hastalıkları, Gaucher hastalığı, "herediter hemorajik telanjiektazi", hemoglobinopati, kronik miyeloproliferatif hastalıklar, splenektomi)
   - 1.4. Önemli kapiller ve venöz tutulumla ilişkili PAH
     - 1.4.1. 1. "Pulmoner venookluzif hastalık (PVOD)"
     - 1.4.2. 2. "Pulmonar kapiller hemanjiyomatozis (PCH)"
   - 1.5. **Yenidoğanın persistan pulmoner hipertansiyonu (PPHN)**
2. **Sol kalp hastalıklarına sekonder pulmoner hipertansiyon**
   - 2.1. Sol yanlı atrial veya ventriküler kalp hastalığı
   - 2.2. Sol yanlı valvüler kalp hastalığı
3. **Akciğer hastalıkları ve/veya hipoksemi ilişkili pulmoner hipertansiyon**
   - 3.1. KOAH
   - 3.2. İnterstisyal AC hastalığı
   - 3.3. Obstrüktif uyku apnesi
   - 3.4. Alveoler hipoventilasyon hastalığı
   - 3.5. Kronik yüksek rakım maruziyeti
4. **Kronik trombo-emboik hastalıklara bağlı pulmoner hipertansiyon (CTEPH)**
   - 4.1. Proksimal-distal pulmoner arter tromboembolisine sekonder
   - 4.2. Nontrombositik pulmoner embolizm (tümör, parazitler, yabancı cisim)
5. **Diğer:** Sarkoidoz, "histiositozis X"

Klinik Bulgular:

- Halsizlik
- Efor dispnesi
- Senkop

Temel Bilimler 106. soru
Pediatri Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 161

Fizik muayene

- **S2 sert** (özellikle P2 komponenti)
- S3 galo (sağ ventriküle ait)
- **TY üfürümü** (triküspid yetersizliğine bağlı)
- **Erken diyastolik Graham Steell üfürümü**
- **Boyun ven dolgunluğu**
- Hepatomegali
- Asit
- Pretibial ödem

Referansımızda da belirttiğimiz üzere; sistemik/boyun venöz konjesyonu beklenir. Venöz kollaps değil

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 107

107. Yirmi bir yaşındaki erkek hasta son 3 gündür olan hâlsizlik ve efor dispnesi şikâyetleriyle başvuruyor. Öyküsünden 10 gün önce ateşli bir viral üst solunum yolu enfeksiyonu geçirmiş olduğu öğrenilen hastanın fizik muayenesinde kan basıncı 90/60 mmHg, nabzı 115/dakika ve ritmik olarak saptanıyor. Apikal vuru ön aksillar hatta, 7. interkostal aralıkta palpe ediliyor ve 2/6 pansistolik apikal üfürümle beraber S3 duyuluyor. Akciğer bazallerinde bilateral krepitan raller ve alt ekstremitelerde ++/++ pretibial ödem saptanıyor. EKG'de dinamik ST-T değişiklikleri izleniyor. Laboratuvar tetkiklerinde yüksek duyarlılıklı troponin ve CRP değerleri yüksek saptanıyor.
Bu hasta için <u>en olası</u> tanı aşağıdakilerden hangisidir?

A) Akut perikardit
B) Akut miyokard enfarktüsü
C) Akut mitral yetmezliği
D) Kardiyak tamponad
E) Akut miyokardit

Doğru Cevap: E

KAMP NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

Temel Bilimler 107. soru
Dahiliye Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 134

AKUT MİYOKARDİT

- ☑ **Etiyoloji:** Günümüzde miyokarditin **en sık** nedenleri **adenovirüs, enterovirüs ve parvovirüstür.** Bakteriyel nedenler arasında **en sık** C. diphtheriae gözlenir.
- ☑ **Klinik:** Özellikle akut viral miyokarditte **en sık semptom halsizliktir**. Sol kalp yetmezliği bulguları **(dispne)** ön plandadır. Eşlik eden **göğüs ağrısı** tipik anjina şeklinde izlenir (EKG' de ST yükselmesi görülebilir). Akut miyokardit, akut miyokart infarktüsünü hem klinik hem de **enzim yüksekliği** olarak taklit edebilir.
- ☑ **Tanı:** Miyokardit şüphesi olan olgularda tanı için **ilk yapılacak ekokardiyografidir**. Miyokardiyal hasarı **iskemik ve non-iskemik olarak** ayırabilmesi nedeniyle miyokardit için **en iyi tanı yöntemi kardiyak MR' dır.**

Miyokarditte en sensitif tanı yöntemi kardiyak MR'dır. İkinci en sensitif tanı yöntemi İndium 111 anti-miyozin sintigrafidir. Miyokart biyopsisinden sonra en spesifik tanı yöntemi troponin yüksekliğidir.

PERİKARD HASTALIKLARI

AKUT PERİKARDİTLER

- ☑ **Etiyoloji:**
  - **En sık** neden idiyopatiktir. **Enfeksiyöz nedenler arasında** virüsler, bakteriler, tüberküloz (Gelişmekte olan ülkelerde en sık neden) sayılabilir. **Sistemik hastalıklar da(**Miyokart infarktüsü, kronik böbrek hastalığı, radyasyon, ailevi akdeniz ateşi (FMF), sarkoidoz, kollajen doku hastalıkları (RA, SLE), prokainamid, hidralazin, postperikardiektomi) perikardite neden olabilir.
- ☑ **Klinik:**
  - **En sık semptom göğüs ağrısıdır.** Omuzlardan boyuna doğru yayılır (Trapezius kası boyunca) Derin nefes almakla ve sırt üstü yatmakla artar. **Öne eğilmekle azalır**. Perikarditte en önemli **fizik muayene** bulgusu perikardial frotmandır.
- ☑ **Tanı:**
  - **EKG:** Konkav **ST yükselmesi (diffüz)** vardır ve nonspesifiktir. V1 ve AVR'de ST çökmesi izlenir. PR dispersiyonu olabilir.
  - **Ekokardiyografide** perikardiyal effüzyon görülebilir.
  - **Kesin tanı: Perikart biyopsisi**
- ☑ **Tedavi:**
  - Akut perikarditin tedavisinde **ilk tercih** aspirin ya da non-steroid antiinflamatuar ilaçlardır. Aspirin ya da non-steriod antiinflamatuar ilaç tedavisine **tamamlayıcı olarak kolşisin eklenmesi** önerilir. Tedavinin takibi **CRP** düzeyi ile yapılmalıdır. Semptom, EKG ve CRP düzelene kadar **egzersiz kısıtlaması** önerilmelidir.

PERİKARDİYAL EFFÜZYON

- ☑ Perikart yaprakları arasında sıvı birikmesidir. Perikardite neden olan tüm durumlarda perikardiyal effüzyon gelişebilir. Eğer perikardiyal sıvı **diyastolde kalbe bası yapmaya başlarsa** buna **tamponat** denir.

PERİKART TAMPONADI

- ☑ Perikart yaprakları arasında sıvı nedeniyle artan intraperikardiyal basınç**, kalbin diyastolik doluşunu engellemeye başlamıştır.**
- ☑ **Klinik**
  - Ani başlayan sağ yetmezlik ve buna bağlı **juguler venöz basınç yüksekliği**
  - **Tansiyon arteriyal düşük** ve eşlik eden taşikardi
  - Kalp seslerinin derinden gelmesi
  - Nabız basıncı daralmış, nabız tipi **pulsus paradoksus**
  - Jugüler venöz dalgalardan **x dalgası** belirginleşir.

İLGİLİ NOTLAR

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 108

108. Daha önce bilinen bir hastalığı olmayan 22 yaşındaki kadın hasta son birkaç yıldır belirginleşen efor dispnesi şikâyetiyle başvuruyor. Fizik muayenesinde sternum sağı 2. interkostal aralıkta 4/6 şiddetinde boyuna yayılım gösteren sistolik üfürüm ve sternum solu 5. interkostal aralıkta 3/6 sistolik üfürüm tespit ediliyor.

Ekokardiyografide hastanın aort ve mitral kapaklarının kalınlaştığı, hareketlerinin kısıtlı olduğu ve her iki kapakta orta düzeyde hem darlık hem de yetersizlik tespit ediliyor.

Bu hastada mevcut kapak hastalığının etiyolojisinde rol oynayan <u>en olası</u> hastalık aşağıdakilerden hangisidir?

A) Romatizmal kalp hastalığı
B) Ateroskleroz
C) Familyal hiperlipidemi
D) Konjenital kapak hastalığı
E) Amiloidozis

Doğru Cevap: A

KAMP NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

AMİ'nün mekanik komplikasyonlan (4-10. günlerde görülür)				
Patoloji	Klinik	Eşlik eden bulgu	Tanı	Tedavi
Serbest Duvar rüptürü	Sol ventrikül serbest duvarının **nekroz bölgesinden delinmesi (Tamponat ve ölüm)**	**Tamponat kliniği** • Akut sağ kalp yetmezliği • Hipotansiyon, taşikardi • Pulsus paradoksus • Kalp sesleri derinden geilr **Nabızsız elektriksel aktivite**	EKO	Acil cerrahi
Septum rüptürü	Septum nekroz bölgesinden delinir **(VSD gelişir)**	**VSD kliniği** • Mezokardiyak odakta pansistolik üfürüm	EKO	Acil Cerrahi
Papiller kas rüptürü	Papiller kasın nekroz nedeniyle yırtılması **(Akut mitral yetmezliğine neden olur)**	**Akut Mitral yetmezliği** • Apikal odakta erken sistolik üfürüm • Akciğer ödemi bulguları (üst zonlara kadar raller)	EKO	Acil Cerrahi
Sol ventrikül anevrizması	Ventrikülün balonlaşması (Remodelling nedeniyle) **2 haftadan daha uzun süren ST**	**Anevrizmanın komplikasyonları** • Aritmi • Tromboemboli	EKO	Cerrahi

Temel Bilimler 108. soru
Dahiliye Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 127

KAPAK HASTALIKLARI

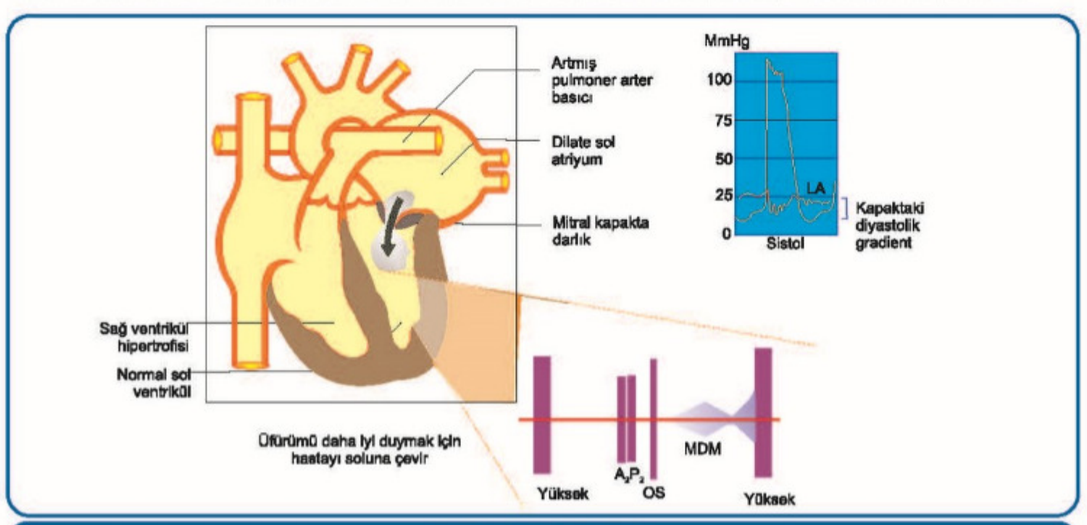
☑ Kalp kapak hastalıkları en sık **romatizmal ateş**e bağlı olarak gelişir. Akut romatizmal ateş'te erken dönemde en sık mitral yetmezliği, kronik dönemde ise en sık mitral darlığı görülür.

MİTRAL DARLIĞI

☑ **Etiyoloji: Akut romatizmal ateş (En sık),** sol atriyal miksoma, yaşa bağlı dejenerasyon (Kalsifikasyon), konjenital

☑ **Patofizyoloji:**

- Mitral darlığında sol atriyumdan sol ventriküle geçebilen kan miktarı azalır bu nedenle **sol atriyal basınç artar.** Sol atriyal basınç artışı, **akciğer kapillerinde basınç artışına** ve alveol ödemine neden olur. Akciğer kapillerindeki basınç artışı geriye doğru iletilerek **pulmoner arter basınç artışına** ve bu durumda uzun dönemde **sağ kalp yetmezliğine** yol açar.
- Mitral darlığı sol ventrikül diyastolik basıncını artırmaz. Bu nedenle **sol kalp yetmezliği beklenmez.**



Mitral kapak darlığı

İLGİLİ NOTLAR

İlk referansımızda ARA'nın hem MD hem de MY yapabildiğini vurguluyoruz

İkinci referansımızda ise MY'nin klinik tablosunu ifade ediyoruz.

☑ **Klinik:**

- Mitral darlıkta en sık görülen semptom **efor dispnesi**dir. Dilate endobronşiyal venlerin rüptürü sonucunda **hemoptizi** görülebilir. Sol atriyal basınç artışı **atriyal fibrilasyon** gelişmesine neden olabilir. Sol atriyumun büyümesi laringeal sinire bası yaparak **ses kısıklığına** yol açabilir.
- Fizik muayenede **Sert S1, açılma sesi (opening snap) ve middiyastolik üfürüm** duyulur. Diyastolün sonunda atriyumların kasılmasıyla üfürüm şiddetlenir buna **presistolik şiddetlenme** denir.
- Mitral darlık varlığında zamanla **pulmoner hipertansiyon** gelişir. Pulmoner hipertansiyon **pulmoner yetmezliğe** neden olur **(Burada duyulan üfürüme graham-steel üfürümü denir).** Pulmoner hipertansiyon ayrıca **sert S2'** ye neden olur.

☑ **Tedavi:**

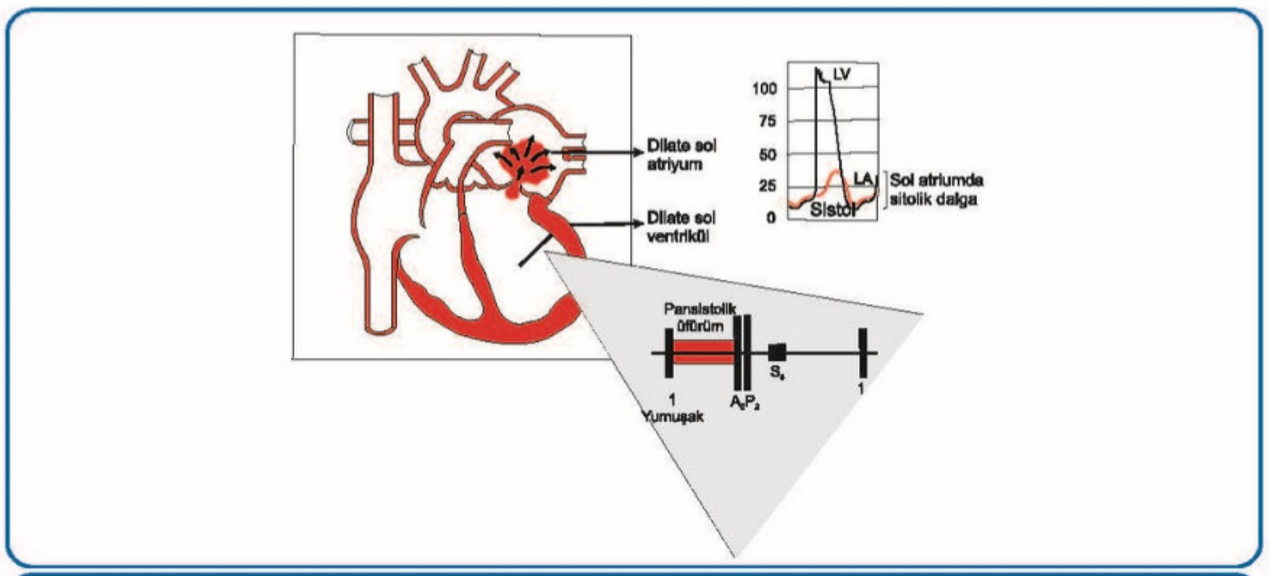
- **Girişimsel tedavi: Ciddi mitral darlığı (Mitral kapak alanı <1,5 cm2)** olan hasta;
  1. **Semptomatikse** (Fonksiyonel kapasitesi 2-4)
  2. **Asemptomatik hastada** kalp yetmezliği riskini gösterecek bir bulgu varsa (İstirahatte pulmoner arter basıncı >50 mmHg ya da yeni başlangıçlı atriyal fibrilasyon varsa)

Temel Bilimler 108. soru
Dahiliye Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 128

MİTRAL YETMEZLİĞİ

☑ **Patofizyoloji:**

- **Mitral kapağın sistolde tam kapanamamasıdır.**
- Mitral kapağın tam kapanamaması nedeniyle her sistolde **atım hacminin bir kısmı sol atriyuma kaçar** ve sonuçta önce sol atriyumun volümü artar. Sonrasında artan sol atriyum volümü sol ventriküle dönerek **sol ventrikül volümünü arttırır.** Sol ventrikküldeki bu **volüm artışı (volüm yükü) dilatasyona** ve beraberinde hipertrofiye **(Egzantrik hipertrofi)** neden olur.



Mitral yetmezlik

☑ **Etiyoloji: Mitral valv prolapsusu (En sık)** akut romatizmal ateş, yaşa bağlı kalsifikasyon, sol ventrikül dilatasyonu (sekonder MY), iskemik kalp hastalığı, kordo tendinea rüptürü

☑ **Klinik:**

- Kardiyak debi azaldığından dolayı **en sık görülen semptom egzersiz kapasitesinde azalma** (yorgunluk) tur. Pulmoner konjesyon gelişimi **dispneye** neden olur.
- Fizik muayenede, apeksde **pansistolik üfürüm duyulur. Üfürüm sol koltuk altına** yayılır. Üçüncü kalp sesi (S3) kliniğe eşlik edebilir.

☑ **Tedavi:**

- **Girişimsel tedavi: Kronik ciddi mitral yetersizliği** (EKO'da sol atriyuma kaçan kan akımı >8 cm^2 ya da > 60 ml) olan hasta;
  1. **Semptomatikse** (Fonksiyonel kapasitesi 2-4) ve EF>%30
  2. **Asemptomatik hastada** kalp yetmezliği riskini gösterecek bir bulgu varsa (Ejeksiyon fraksiyonu <%60 ise veya sistol sonu ventrikül çapı ≥ 40 mm)
- Mitral yetmezliğinde girişimsel tedavide **ilk tercih cerrahi** (Kapak replasmanı ya da onarım)

İlk referansımızda ARA'nın hem MD hem de MY yapabildiğini vurguluyoruz

İkinci referansımızda ise MY'nin klinik tablosunu ifade ediyoruz.

Patogenez

- Endokarditin patolojik bulgusu: **Mc Callum plakları**dır.
- Miyokarditin patolojik bulgusu: **Aschoff nodülleri**dir.

Klinik Bulgular

- Klinik tablo, streptokoksik boğaz enfeksiyonunu takiben yaklaşık **2-4 hafta sonra** başlar.

Kardit

- Karditin 4 majör bulgusu vardır.
  - Yeni ortaya çıkmış üfürümler
  - Kardiyomegali
  - Konjestif kalp yetmezliği
  - Perikardiyal efüzyon
- **Miyokardit:** Taşikardi (**ateşle uyum göstermeyen taşikardi** en erken bulgudur), **galo ritimi ve kardiyomegali** vardır. Bazen kalp seslerinde değişiklik veya yeni bir üfürüm meydana çıkabilir. Akut

Temel Bilimler 108. soru
Pediatri Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 163

- **Endokardit:**
  - Akut dönemde **en sık mitral yetersizliği** görülür. Akut dönemde en sık duyulan üfürüm apekste pansistolik- holosistolik üfürüm duyulur ve koltuk altına yayılır. Bazen de middiastolik **Carey-Coombs üfürümü** (akut dönemde mitral kapaktaki ödeme bağlıdır) işitilir.
  - Mitral yetmezlikten yaklaşık 10 yıl sonra **tekrarlayan romatizmal ateş atakları sonrasında mitral stenozu** gelişir.
  - Aort yetersizliği çok defa mitral yetersizlik ile birliktedir. Aort yetersizliğinde sternumun sol alt kenarında **erken diyastolik üfürüm** ve ağır vakalarda apekste mid ve geç diastolik üfürüm **(Austin-Flint üfürümü)** duyulur.

Artrit

- ARA'da **en sık** görülen majör kriterdir. Birkaç ekleme atlar, asimetriktir, **gezici karakterdedir**.
- Diz, ayak bileği, dirsek en sık tutulan eklemlerdir.
- Eklemde şişme, kızarıklık, sıcaklık ve ağrı olur, steril bir artirittir. Vertebralar ve boyun tutulmaz. Noneroziv bir artrittir.
- **Salisilata çok iyi cevap verir,** bu özelliği karakteristiktir.

Romatizmal kore (Syndenham koresi)

- Latent periyodu uzundur (1-3 ay). Tanı için destek bulgu gerekmez, **tek başına tanı koydurucu** bir kriterdir. **Hipotoni,** kişilik değişikliği, istemsiz hareketler, koordinasyon bozuklukları ile birlikte **koreoatetoik haraketler** vardır. Uykuda kaybolur. **İlkin yazı yazmanın bozulması dikkati çeker.** DTR'ler aktiftir.

Deri altı nodülleri

- Sıklıkla kronik kardite eşlik eder. Eklemlerin **ekstensör** yüzünden derinin hemen altında 0,5-1 cm çapında sert, **ağrısız**, kolayca hareket edebilen nodüllerdir.

Eritema marginatum

- Gövde de bazen kollarda, etrafı koyu pembe, ortası beyaz harita çizgilerini andıran, kaşıntısız, çabuk şekil değiştirip, çabuk kaybolan deri döküntüleridir. Yüzde gelişmez.

Laboratuvar bulguları

- **Sedimantasyon hızı artmıştır.** 60-120 mm/saate çıkabilir. Sedimentasyon hem hastalığın tanısında bir minör kriter hem de tedavinin başarısını takipte kullanılır.
- **CRP pozitiftir. Lökositoz** vardır.
- EKG'de **PR mesafesi uzamıştır** (>0,20 sn). **En sık saptanan EKG bulgusudur.**
- Streptokok enfeksiyonunun geçirildiğini destekleyen **antistreptolizin O (ASO)** titresi artmıştır. ASO titresi streptokoksik enfeksiyondan 1 hafta sonra artmaya başlar, 3-5 hafta sonra en yüksek düzeye çıkar. 6-12 ayda infeksiyon öncesi seviyeye döner.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 109

109.Aşağıdaki hastalıkların hangisinde ince bağırsakta bakteriyel aşırı çoğalma görülmesi <u>en az olasıdır</u>?

A) Akromegali
B) Kronik pankreatit
C) Skleroderma
D) Amiloidoz
E) Hipertiroidi

Doğru Cevap:E

KAMP NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

Abetalipoproteinemi

- Malabsorbsiyon
- Enterositlerde **lipid vakuolleri**
  - Enterositlerde şilomikron yapılamaz
- Periferik yaymada **akantositoz**

Whipple hastalığı

- Malabsorbsiyon
- **Eklem** tutulumu
- **Kardiyak** ve **nörolojik** bozukluk
- Periferik lenfadenopati

Temel Bilimler 109. soru
Dahiliye Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 288

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 **rifaksimin (ilk tercih)**, metronidazol vb verilir.

Laktoz intöleransı (laktaz/disakkaridaz eksikliği)

- Süt ve süt ürünleri tüketimi ile karın ağrısı, gaz ve ishal
- Osmotik ishal bulguları
- H_2 solunum testi (+)

Lenfanjiektazi

- Protein kaybı, hipoproteinemi, ödem
  - ➢ Protein kaybettiren enteropati
- Hipokolesterolemi
- Lenfopeni
- Biyopside **aşırı dilate lenfatik kanallar**

Protein kaybettiren enteropatiler

- ✓ Protein kaybettiren enteropatinin, hipoalbüminemi yapan diğer nedenlerden (siroz, nefrotik sendrom vb) ayrımı: **Hipoalbüminemi + Hipoglobülinemi** birliktedir.
- ✓ **Patofizyolojisine** göre 3 alt tipe ayrılır:
  - ➢ **Mukozal erozyon**: Ülseratif kolit vb
  - ➢ **Mukozal geçirgenlik artışı**: Menetrier hastalığı vb
  - ➢ **Lenfatik bozukluk**: Lenfanjiektazi vb
- ✓ Tanı için gaitada **alfa-1 antitripsin klirensi** bakılır.

İLGİLİ NOTLAR

Hipomotilite, aşırı bakteriyel çoğalmaya yol açar.
Hipertiroidide bağırsak hareketleri yavaşlamaz, tam aksine hızlanır.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 110

110. I. Asetaminofen kullanımına bağlı karaciğer hasarı – Ursodeoksikolik asit
II. Valproik asit kullanımına bağlı karaciğer hasarı – L-Karnitin
III. İmmün checkpoint inhibitörü kullanımına bağlı karaciğer hasarı – Kortikostreoidler

Yukarıda verilen farklı ilaçların kullanımına bağlı gelişen karaciğer hasarı ve hasarın tedavisinde gerekli olan ajan eşleştirmelerinden hangileri doğrudur?

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

Doğru Cevap: E

KAMP NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

Zehirlenmeler ve antidotlar	
İlaç zehirlenmesi	Kullanılan antidotlar
Karbon monoksid	Oksijen
Tentürdiyot zehirlenmesi	Nişasta lokal antidot olarak kullanılır
Siyanür zehirlenmesi	Hidroksikobalamin / Amilnitrit / Tiyosülfat
Methomoglobinemi	C vitamini, Metilen mavisi
Sülfonilüreye bağlı hipoglisemi	Oktreotid
Valproik asid hiperamonyemisi	Karnitin
Kumarin, indanedion	K1 vitamini (Fitonadion)

Temel Bilimler 110. soru
Farmakoloji Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 200

Zehirlenmelerde Diyaliz Kullanımı	
Diyaliz uygun olan	Diyaliz uygun olmayan
Lityum	Digoksin
Metanol	Antiepresanlar
Etilen glikol	Opioid analjezikler
Metformin	Benzodiazepinler
Salisilat	Antipsikotikler
Fenobarbital	Amfetaminler
Teofilin	Kalsiyum kanal blokörleri
Karbamazepin	Propranolol, metoprolol
Valproik asit	

ÖZET

- **Anti-CD20:** KLL tedavisi (Rituksimab, Ofatumumab, Obinutuzumab), Non Hodgkin lenfoma tedavisi (İbritumomab, Tositumomab), Multipl skleroz tedavisi (Ocrelizumab)
- **Anti-VEGF:** Kolorektal kanser tedavisi (Bevasizumab, ramucirumab, aflibersept, ziv-aflibersept, regorafenib), sunitinib, sorafenib, pozapanib, lenvatinib, aksitinib ranibizumab
- **Anti-EGFR:** Erlotinib, Gefitinib, Osimertinib, Afatinib, Setuksimab, Panitumumab, Nesitumumab
- **Anti-Bcr-Abl:** KML tedavisi (İmatinib, Dasatinib, Bosutinib, Nilotinib, Ponatinib)
- **Anti-TNFalfa:** Etanersept, İnfliksimab, Adalimumab, Golimumab, Sertolizumab
- **Anti-IL6:** Romatoid artrit tedavisi (Tocilizumab, Sarilumab), Castleman hastalığı (Siltuksimab)
- **Anti-IL2 (CD25):** Basiliksimab, Daklizumab (organ rejeksiyonu)
- **Anti- α 4 β7 integrin:** Vedolizumab (Chron) , Natalizumab (Chron ve multipl skleroz)
- **Anti-IL5:** Astım tedavisi (Mepolizumab, Reslizumab, Benralizumab)
- **Anti-IL-17:** Psöriyazis tedavisi (İksekizumab, Secukinumab, Brodalumab)
- **BRAF serin threonin kinaz:** Metastatik melanom tedavisi (Vemurafenib, Dabrafenib)
- **Mitojen aktive edici protein kinaz (MEK) inhibitörleri:** Metastatik melanom tedavisi (Cobimetinib, Trametinib)
- **Anti-PD1:** Metastatik melanom tedavisi (Nivolumab, Pembrolizumab)
- **Anti-PDL1:** Avelumab, Durvalumab, Atezolizumab
- **Anti-IL1:** GUT tedavisi (Anakinra, canakinumab, Rilonasept)
- **B. anthracis (Şarbon) antikoru:** Raksibacumab, Obiltoksaksimab
- **Her2 Neu inhibitörleri:** Trastuzumab, Pertuzumab, Lapatinib
- **ALK (anaplastik lenfoma kinaz) inhibitörleri:** Alektinib, Seritinib, Krizotinib
- **PD-4 (fosfodiesteraz4) inhibitörleri:** Apremilast (psöriyazis), Roflumilast (KOAH tedavisi)

İLGİLİ NOTLAR

İMMÜNMODÜLATÖR İLAÇLAR

İMMÜNOSUPPRESİF İLAÇLAR

- Glukokortikoidler
- Kalsinörin İnhibitörleri
- Antiproliferatif / Antimetabolik İlaçlar
- Biyolojik Ajanlar (Antikorlar)

Düşük doz prednizon, kalsinörin inhibitörleri, pürin metabolizma inhibitörleri ve sirolimus; **akut rejeksiyonu önlemek amacıyla** kullanılırlar. Bu ilaçlar T- lenfositler üzerine fazla etkili olmadıkları için, oluşmuş akut

Temel Bilimler 110. soru
Farmakoloji Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 188

GLUKOKORTİKOİDLER

- Asıl etkileri **sellüler immünite** üzerinedir, hümoral immüniteye etkileri minimumdur.
- T-lenfosit aktivasyonu ve T-lenfositlerin IL salgılamasını **(IL-1, 2 ve 6),** dolayısıyla **hücresel immün yanıtın başlamasını engellerler.**
- B-lenfositlerin antikor oluşturma yeteneğini inhibe ederler.
- **Makrofaj ve lökositlerin fagositoz yeteneğini azaltırlar.**
- Dolaşımdaki lenfosit düzeyini azaltırlar ve lenfatik dokuyu küçültürler (lenfolitik etki). **Kompleman aktivasyonunu inhibe ederler.**

KALSİNÖRİN İNHİBİTÖRLERİ (SİKLOSPORİN, TAKROLİMUS)

- Bu ilaçlar immünofilinlere bağlanırlar (Siklosporin: siklofilin, Takrolimus; FKBP-12) ve **kalsinörinle etkileşerek, onun fosfataz aktivitesini inhibe** ederler. Bunun sonucunda nükleer faktörler nükleusa hareket edemezler ve böylelikle **IL-2 gibi sitokinler sentezlenemezler.**
- **Solid organ transplantasyonunda** kullanılırlar. Siklosporin ayrıca **s**pesifik tedavilere yanıt alınmayan **Behçet üveiti, psöriyazis,** atopik dermatit dirençli göz kuruluğu (topikal) ve **romatoid artrit** tedavisinde kullanılır.
- **Nefrotoksisite ve hiperglisemi oluştururlar.** Siklosporin, ayrıca; hipertansiyon, kan kolesterol düzeyinde yükselme, **gingiva hipertrofisi** ve hipertrikozis oluşturur.

SİROLİMUS (RAPAMİSİN) / EVEROLİMUS / TEMSİROLİMUS

- Sirolimus (rapamisin) ve everolimus FK506 immünofilinlere bağlanarak, hücre proliferasyonunda önemli bir sinyal mekanizması olan **mTOR (molecular/ memeli target of rapamisin)**'u bloke ederler.
- mTOR blokajı sonucunda interlökinler tarafından yönlendirilen **T ve B hücre proliferasyonları inhibe olur. İmmunglobulin üretimi baskılanır.**
- Sirolimus içeren **koroner stentlerde restenozun azaldığı** gösterilmiştir. Everolimus bir sirolimus türevidir.

ANTİNEOPLASTİKLER

- **Siklofosfamid, Azotiopürin, Metotreksat ve Kloambusil** immünsüpresif etkisi güçlü olan antineoplastik ilaçlardır ve otoimmün hastalıklar da (romatoid artrit...) kullanılırlar.

BİYOLOJİK AJANLAR (ANTİKORLAR)

Muromonab (Orthoclone OKT3)

- **T-lenfositler yüzeyinde bulunup antijen tanımasını sağlayan CD3 (veya OKT3) reseptörlerine bağlanır ve bu reseptörleri bloke eder.** IL-2 gibi sitokinlerin üretiminde belirgin azalma oluşturur. **Akut organ transplant rejeksiyonunda kullanılır.**

FTY720 (FİNGOLİMOD/SİPONİMOD/OZANİMOD)

- **Sfingozin 1-fosfat** reseptör **agonist**idir (modülatörü). **Lenfositlerin,** lenfatik sistemden **kana resirküle olmalarını engeller.** Böylelikle transplanta T hücre saldırmasını azaltır. **T veya B hücre fonksiyonlarını etkilemez.**

☑ **Laboratuvar:**

- **Protrombin zamanı** hızla uzar ve prognostik değeri **en yüksek** laboratuvar testidir.
- **Bilirubin** düzeyinde artış da prognozda değerlidir.
- **Hipoglisemi** görülebilir ve şiddetli hepatosellüler yetmezliği gösterir.
- Plazma albümin konsantrasyonu genelde **normal** kalır.
- Arteriyel amonyak düzeyi **klinik gidiş ile korelasyon** göstererek artabilir.
- Üre sentezi bozulmuş olduğundan BUN düzeyine güvenilmez, akut böbrek hasarı tanısı ve takibinde kreatinin daha değerlidir.
- Serum aminotransferaz düzeyleri ise prognoz ile ilişkili **değildir**.

☑ **Tedavi:**

Temel Bilimler 110. soru
Dahiliye Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 251

- **N-asetilsistein:** Tüm toksik (özellikle parasetamol) nedenlere bağlı fulminant hepatitlerde de verilebilir.
- **Karaciğer transplantasyonu: En etkin** tedavi yöntemidir.

KRONİK HEPATİTLER

☑ **Tanım:**

- Kronik hepatit karaciğerde altı aydan uzun süren inflamasyon sonucunda karaciğer parankim yapısının, **nekroz** ve **fibrozis** ile zedelenmesi ve bozulmasıdır.
- En sık nedeni **hepatit virüsleri** olup virüsler dışında da birçok neden kronik hepatite yol açabilir.

☑ **Etiyoloji:**

- **Virüsler:** Hepatit C (en sık), B, D
- Alkol dışı yağlı hepatit (NASH)
- Alkol
- **İlaçlar:** Amiodaron, aspirin, dantrolen, izoniazid, metil dopa, propiltiourasil, fenitoin nitrofurantoin, sülfonamid
- **Diğer:** Wilson hastalığı, hemokromatozis, alfa-1 antitripsin eksikliği, otoimmün hepatitler
- **Kriptojenik hepatit** (Sebebi net değil, NASH veya otoimmün olabilir.)

☑ **Klinik:**

- Kronik hepatitli hastaların çoğu ileri dönemlere kadar asemptomatiktir.
- Genellikle bir başka nedenle yapılan tetkiklerde saptanan transaminaz yüksekliği veya viral belirleyicilerin pozitif olması nedeniyle farkedilirler.

☑ **Kronik Viral Hepatit Patolojisi:**

- Karaciğerdeki inflamasyon ve hücre hasarı **histolojik aktivite indeksi** (HAI) ile 0-18 arasında derecelendirilir (hafif-orta-şiddetli).
- **Fibrozis** ise 0-6 arasında evrelere ayrılır.
- **Orta ve şiddetli hepatitler, evre ≥ 2 fibrozis** antiviraller ile tedavi edilir.

Kronik Viral Hepatitlerde Tedavi

☑ **Kronik hepatit B tedavisi**

- **Tedavi Endikasyonları:**
  - ✓ ALT normalden yüksek
  - ✓ HBV DNA > 2.000 İU/ml veya > 10.000 kopya/ml
  - ✓ Karaciğer biyopsisinde orta/ileri hepatit veya evre ≥ 2 fibrozis
- Hepatit B tedavisinde **immünmodülatör** veya **antiviral ilaçlar** kullanılır.
- Hepatit B tedavisinde **kombine ilaç kullanılmaz.**
  - ✓ **İmmünmodülatör ilaçlar:** İnterferon (IFN) ve pegile interferondur (Peg- IFN).
    - ➢ **Sirozlu** hastalarda verilmez.
  - ✓ **Antiviral ilaçlar:** Lamivudin, adefovir, telbivudin, entekavir ve tenofovirdir.
    - ➢ Direnç gelişme oranı bugün için lamivudinde **en yüksek**, entekavir ve tenofovirde **en düşüktür** (**tenofovir**de ise 0'dır).

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 112

112. Elli üç yaşındaki erkek hasta yürürken kaydığını ve sol kalçasının üzerine düştüğünü belirterek başvuruyor. Şiddetli ağrısı olan hastanın değerlendirmesinde sol femur boynunda kırık tespit ediliyor. DEXA ile yapılan kemik mineral yoğunluğu ölçümünde femur boyun T skorunun -3,6 standart sapma (SD), femur boyun Z skorunun ise -3,1 SD olduğu tespit ediliyor.

Aşağıdakilerden hangisi bu hastanın osteoporoz etiyolojisini belirlemek üzere <u>öncelikle</u> yapılması gereken biyokimyasal tetkiklerden <u>değildir</u>?

A) Kalsiyum
B) TSH
C) Testosteron
D) Prolaktin
E) Epinefrin

Doğru Cevap: E

KAMP NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR



İLGİLİ NOTLAR

referansımız yanlış seçenekleri tek tek eletiyor
ayrıca prolaktin artışının, GnRH'yı baskıladığı ve bu nedenle bir önceki referansta yer alan hipogonadizm nedenlerinden biri olduğunu vurguluyoruz.

Temel Bilimler 112. soru
Dahiliye Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 164

PROLAKTİNOMA

☑ **Klinik:**

- Prolaktin **GnRH** salınımını **inhibe eder** ve **laktasyonu uyardığı** için prolaktinomada;
  - ✓ Kadınlarda **galaktore, amenore, oligomenore** ve **infertilite** görülür.
  - ✓ Erkeklerde **libido azalması, impotans** ve **infertilite** vardır. Erkeklerde galaktore kadınlara göre daha az görülür.
- **Mikroadenom** kadınlarda daha sık görülür. **Makroadenom** sıklığı ise kadın ve erkeklerde eşittir.
- Erkeklerde hipogonadizm kadınlara göre daha silik olduğu için tümör boyutu **erkeklerde genellikle daha büyüktür.**
  - ✓ Baş ağrısı, görme bozuklukları gibi bası bulguları **erkeklerde daha sıktır**.

☑ **Tanı:**

- **Hiperprolaktinemi ayırıcı tanısı** (bu nedenler ekarte edildikten sonra hipofiz MR çekilir)
  - ✓ Gebelik
  - ✓ Dopamin antagonistleri (Tipik antipsikotikler, metoklopramid, antidepresanlar vb)
  - ✓ Hipotiroidi (TRH, prolaktini uyarır)
  - ✓ Böbrek/KC yetmezliği (Prolaktin yıkımı azalır)
- Prolaktinin normal düzeyi **< 20 ng/mL'dir**. Prolaktin düzeyi 200 ng/mL'nin üstünde ise en sık neden **prolaktinomadır.**
- Prolaktinomada genellikle **serum prolaktin düzeyi** ile **tümör boyutu paralellik** gösterir:
  - ✓ Tümör küçük olduğu halde prolaktinin orantısız olarak yüksek olmasının sebebi **sap basısı** olabilir.
  - ✓ **Hook fenomeni (Kanca etkisi)**
    - ➢ Büyük bir prolaktinomaya bağlı aşırı prolaktin salgılanması durumunda (>1000 ng/ml) laboratuvar ölçüm tekniği ile alakalı **prolaktin düzeyinin yalancı düşük çıkması durumudur.**
    - ➢ Ya serum örnekleri dilüe edilir ya da ölçüm tekniği değiştirilir.

☑ **Ayırıcı Tanı:**

- **Makroprolaktinemi:**
  - ✓ Asemptomatik prolaktin yüksekliği olan bir kişide gebelik, hipofiz adenomu, ilaç kullanımı yoksa; tiroid fonksiyonları normalse akla **makroprolaktinemi** gelmelidir.
  - ✓ Bu hastalar daha önceki yıllarda prolaktinoma diye cerrahi ve medikal tedavi almışlardır.
  - ✓ Prolaktin molekülleri polimerize olarak immünglobülinlere bağlanır (makroprolaktin). Bu durumda prolaktinin renal klirensi bozulur, kan prolaktin düzeyi artar (ancak hipofizde adenom **yoktur**)
  - ✓ Makroprolaktinin biyolojik aktivitesi düşük olduğundan dolayı genellikle hastalar **asemptomatiktir**.
  - ✓ Bu hastalarda makroprolaktin düzeyi tayini için **PEG (polietilen glikol) ile çöktürme işlemi** önerilmektedir.

☑ **Tedavi:**

- Hem mikroadenom hem de makroadenomda öncelikli tercih edilen **medikal tedavi**dir. **Kabergolin (ilk tercih)** ve bromokriptin kullanılır.
- Prolaktinomada **cerrahi** tedavi ise aşağıdaki durumlarda tercih edilir:
  - ✓ Dopamin agonistlerine direnç veya intolerans varlığı
  - ✓ Medikal tedaviye rağmen bası bulguları düzelmeyen makroadenom

referansımız yanlış seçenekleri tek tek eletiyor
ayrıca prolaktin artışının, GnRH'yı baskıladığı ve bu nedenle bir önceki referansta yer alan hipogonadizm nedenlerinden biri olduğunu vurguluyoruz.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 114

114.Primer miyelofibrozisde <u>en sık</u> görülen genetik mutasyon aşağıdakilerden hangisidir?

A) CALR
B) TET2
C) MPL
D) JAK2
E) DNMT3a

Doğru Cevap:D

KAMP NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

İLGİLİ NOTLAR

Tanı:

Polisitemia Vera Tanı Kriterleri (WHO-2016)
Major Kritlerler
• Hemoglobin erkekte > 16,5 gr/dl, kadında > 16 gr/dl veya hematokrit erkekte > %49, kadında > %48 olması • Yaşa göre hipersellüler ve üç serinin miyeloproliferasyonu ile karakterize kemik iliği • JAK2 mutasyonunun pozitif olması
Minor Kriter
• Eritropoetin düzeyinin düşük olması
Tanı için 3 majör kriterin tamamı veya ilk 2 major kriter ile minör kriterin varlığı gerekir.

Tedavi:

- **Birinci** tercih **flebotomi ve düşük doz aspirin**dir.
- Flebotomi ile kontrol sağlanamazsa veya yüksek riskli hastalarda (>60 yaş, trombosit sayısı>1.500.000/mm^3

Temel Bilimler 114. soru
Dahiliye Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 034

PRİMER MİYELOFİBROZİS

☑ **Kemik iliğinde fibrozis + ekstramedüller hematopoez + splenomegali** ile karakterizedir.

☑ **Patoloji**

- Hastaların %50'sinde **JAK-2** pozitiftir, daha az sıklıkta da **CAL-R ve MPL** mutasyonları ile ilişkili olabilir.
- Temel problem; kemik iliğinde **megakaryosit proliferasyonu**, megakaryositlerden salınan bazı mediyatörlere (PDGF gibi) bağlı ilikte fibroblast artışı ve **fibrozis** gelişmesi; sonuçta **öncül hücrelerin dalak gibi ekstramedüller alanlarda çoğalmasıdır**.

☑ **Klinik ve Laboratuvar**

- En önemli bulgu **masif dalak büyümesi**ne bağlı **sol üst kadranda ağrı**dır.
- **Anemi** sıktır, periferik kana kaçan öncüller nedeniyle **lökositoz** beklenir.
- Periferik yaymada **lökoeritroblastik tablo** ve **göz yaşı şeklinde eritrositler (dakrosit)** görülür.

Lökoeritroblastik kan tablosu

Kemik iliği infiltre edildiği için; hem **eritrosit öncüllerinin** (normoblast) hem de **myeloid seri öncüllerinin** (promiyelosit, miyelosit, metamiyelosit vb) **periferik kana** çıkmak zorunda kaldığı durumları ifade eder. **Miyelofibroziste** (bağ doku infiltrasyonu) sık görülmekle birlikte, kemik iliği metastazları ve diğer infiltratif hematolojik hastalıklarda da (lenfoma vb) görülebilir.

Dry tap (kuru ilik) en sık nedeni **metastatik karsinomlardır.**

☑ **Tedavi**

- **Ruxolitinib:** JAK-2 inhibitörüdür. Masif splenomegalisi olan hastalarda dalakta küçülme, konstitüsyonel semptomlarda iyileşme ve sağkalımda uzama sağlar.
- Tek küratif tedavi **allojeneik kök hücre nakli**dir.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 115

115. Aşağıdaki trombofili durumlarından hangisi venöz trombozun yanı sıra ciddi oranda aterosklerotik olmayan arteriyel tromboz riskini de arttırmaktadır?

A) Protein C eksikliği
B) Protein S eksikliği
C) Faktör V Leiden mutasyonu
D) Protrombin G20210A mutasyonu
E) Polisitemia vera

Doğru Cevap: E

KAMP NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

Temel Bilimler 115. soru
Dahiliye Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 049

HİPERKOAGÜLABİLİTE (TROMBOFİLİ)

Tromboz için predispozan faktörler (Virchow Triadı)

- ✓ **Endotel hasarı:** Ateroskleroz, vaskülit, cerrahi, travma vb
- ✓ **Staz:** İmmobilizasyon, atriyal fibrilasyon, anevrizma vb
- ✓ **Hiperkoagülabilite/Trombofili:** Koagülan sistem > antikoagülan sistem olduğu durumlar:
  - ➢ Pıhtılaşma faktörlerinin **aşırı üretimi**
    - ▪ Faktör 8 artışı, Protrombin gen mutasyonu
  - ➢ Pıhtılaşma faktörlerinin **inhibe edilememesi**
    - ▪ Faktör 5 Leiden mutasyonu (APC rezistansı)
  - ➢ Doğal antikoagülanların **eksikliği**
    - ▪ Protein C, Protein S, Antitrombin eksikliği

Kalıtsal nedenler genellikle **venöz tromboza** eğilim yaratır.

Hem **venöz** hem **arteryel** tromboz eğilimi yaratan kalıtsal nedenler:

- Disfibrinojenemi
- Hiperhomosisteinemi

Herediter Trombofililer ve Sıralama

Sıklık sırasına göre
1. **Faktör VIII artışı** (Williams Hematology, Wintrobe Hematology)
2. **Faktör V Leiden mutasyonu**

Tromboz riskine göre
1. **Faktör V Leiden mutasyonu (homozigot form)**
2. **Antitrombin III eksikliği**

Kimlerde Trombofili Araştırılmalıdır?

- 40 yaş altında spontan (unprovake) gelişen tromboz
- Alışılmadık yerlerde gelişen tromboz (serebral, mezenterik vb)
- ≥ 2 birinci derece akrabada spontan (unprovake) gelişen tromboz
- ≥ 3 erken gebelik kaybı veya ≥ 1 en az 10 haftalık fetal kayıp

Trombofili taramasında akut dönemde doğal antikoagülan düzeyleri **yanıltıcı olabilir** (Trombozun kendisi ve/veya antikoagülan tedavi bu testleri etkiler). Ancak akut dönemde **genetik testler** ise yapılabilir.

☑ Venöz tromboemboli tedavisi

- Akut dönem kritiktir; bu nedenle heparin, düşük molekül ağırlıklı heparin veya fondaparinuks gibi **parenteral antikoagülan** başlanır. Uzun dönemde de kullanım kolaylığı açısından eş zamanlı **varfarin** (oral antikoagülan) da verilir; **INR düzeyi 2-3** olunca parenteral antikoagülan kesilir, varfarin ile devam edilir.
- Yeni oral antikoagülanlar (dabigatran, rivoraksaban, apiksaban) hem hızlı etki hem sabit doz avantajı nedeni ile hem **akut dönemde** hem de **uzun süreli profilakside** kullanılabilir.
- Trombozu tetikleyen bir faktör varsa tedavi süresi **en az 3 ay**, tetikleyici bir faktör yoksa **en az 6 ay** olmalıdır (özel durumlarda bu süre uzayabilir).
- Herediter trombofilide **1 kez tromboz** geçirilmişse ilerleyen dönemde **sadece tromboz riski arttıran durumlarda** antikoagülan profilaksi verilir.
  - ✓ **Profilaksinin daha uzun süre verileceği** hastalar ise çok yüksek riskli hastalardır. Bunlar; en az iki kez tromboz geçirenler, 1 kez hayatı tehdit eden ya da atipik (beklenmeyen) yerlerde tromboz geçirenler ve birden fazla risk faktörünün bir arada bulunduğu hastalardır.

İLGİLİ NOTLAR

hem doğru seçenekler hem de yanlış seçenek tek tek açıklanıyor.

hem doğru seçenekler hem de yanlış seçenek tek tek açıklanıyor

☑ **Tedavi**

- **Tirozin kinaz inhibitörleri (TKİ)** esas tedavidir. Bu ilaçlar **sitogenetik ve klinik remisyon** sağlarlar.
- Bu hastalarda **T315I mutasyonu** görülmesi durumunda **tek seçenek** olarak **ponatinib** kullanılır.

KML Tedavisinde Kullanılan İlaçlar	
İlaç	**Önemli yan etkileri**
İmatinib	Ödem ve döküntü
Dasatinib	Plevral efüzyon
Nilotinib	Diyabet ve arterio-oklüzif hastalık
Bosutinib	Diyare
Ponatinib	Arterio-oklüzif hastalık

- Ciddi lökositoza bağlı acil klinik durumlarda (lökostaz) yapılması gereken **lökoferezdir.**

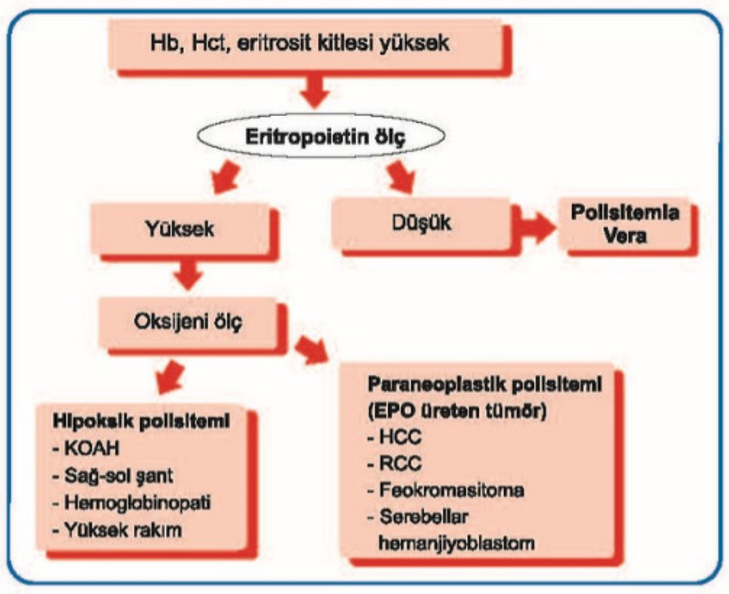
POLİSİTEMİA VERA (PRİMER POLİSİTEMİ)

☑ **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 (aquapruritus).** Histamin deşarjına bağlıdır. Bu tablo **sadece primer polisitemide** görülür (altta yazan diğer bulgular ise tüm eritrositozlarda olabilir)

Temel Bilimler 115. soru
Dahiliye Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 033

- **Tromboza yatkınlık artmıştır.** En çok serebral, kardiyak ve mezenterik damarlarda gelişir. Özellikle hepatik ven trombozu (Budd Chiari sendromu) ile ilişkilidir.
- **Sistolik hipertansiyon;** kan kitlesindeki artışa bağlıdır.

☑ **Laboratuvar:**

- Eritrosit kitlesi, hemoglobin ve hematokrit **yüksektir.**
- Demirin aşırı kullanılmasına bağlı **ferritin ve MCV düşüktür.**

Mikrositik Eritrositoz yapan 3 durum (MCV düşüklüğü ve eritrosit sayısında artış)
• Polisitemia vera (EPO düşük) • Talasemi traitler (Hb düşük) • Hipoksik eritrositoz (PaO_2 düşük)

- Eritropoetin **düşüktür.**
- JAK-2 gen mutasyonu **pozitiftir.**
- Kan parsiyel oksijen basıncı **(PaO_2) normal**dir.
- Kemik iliği biyopsisi yaşa göre **hipersellülerdir** ve eritroid, granülositik ve megakaryositik seride artmış proliferasyon izlenir (**panmiyelozis).**
- **Sedimentasyon** değeri **düşüktür** (Zeta potansiyelindeki artış nedeni ile eritrositler zor çöker).

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 116

116. Postmenopozal olan metastatik meme kanserli bir kadın hastanın kanser hücrelerinde östrojen ve progesteron reseptörleri güçlü boyanıyor.

Bu hastanın tedavisinde aşağıdakilerden hangisinin kullanılması <u>en az olasıdır</u>?

A) Tamoksifen
B) Letrozol
C) Enzalutamid
D) Fulvestrant
E) Eksemestan

Doğru Cevap: C

KAMP NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

- **PD-1 ve PD-L1 blokajı**
  - ✓ **Anti-PD-1 antikorlar** (Nivolumab, Pembrolizumab)

Temel Bilimler 116. soru
Dahiliye Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 064

HORMONAL TEDAVİLER

☑ **Tamoksifen**
- Selektif östrojen reseptör modülatörüdür **(SERM)**.
- Tamoksifenin meme kanseri hücrelerine lokal antitümör etkinliği vardır.
- Endometriyal hiperplazi ve endometrium kanserine neden olabilir.

☑ **Fulvestrant**
- Tamoksifenin aksine, agonistik etkisi olmayan affinitesi yüksek **östrojen reseptör antagonistidir.**
- Hormon reseptörleri pozitif meme kanseri tedavisinde kullanılır.

☑ **Aromataz inhibitörleri**
- Hormon reseptörü (+), postmenapozal meme kanserinde başlıca 3 çeşit aromataz inhibitörü kullanılmaktadır:
  - ✓ **Ekzemestan (steroidal)**
  - ✓ **Anastrazol ve letrozol (nonsteroidal)**
    - ➢ Adrenal androjenlerin östrojene dönüşümünü engelleyerek serum östrojen düzeyini baskılarlar.
    - ➢ Halsizlik, kas ağrılarına ve **osteporoza** neden olabilirler.

☑ **Bikalutamid, Enzalutamid**
- Androjen reseptörüne bağlanarak androjen duyarlı prostat kanseri hücrelerinde androjenin etkisini engelleyen bir ajandır.

☑ **Abirateron asetat**
- Testis, adrenal ve prostat tümör dokusunda aktif olan 17 alfa hidroksilaz, 20-liyaz **(CYP17)'ın spesifik inhibitörüdür.**
- **Metastatik prostat kanserinin** tedavisinde kullanılır.
- **Hipertansiyon** ve **hipokalemi** yapabilir.
- **Adrenal yetmezliğe** neden olabilir. Bu sebeple glukokortikoid ile birlikte verilir.

☑ **Leuprolid asetat ve Goserelin asetat**
- Uzun etkili **LHRH analogları**dır. Down regülasyon ile LHRH salınımını baskılar. Kadınlarda östrojen, erkeklerde testosteron üretimini azaltır.
- Prostat kanserinde ve premenapozal hormon reseptörleri pozitif meme kanseri tedavisinde kullanılır.
- Sıcak basması, libidoda azalma, impotans, jinekomasti, hiperkolesterolemi, periferik ödem yan etkileridir.

PARANEOPLASTİK SENDROMLAR

☑ Doğrudan tümörün kendisine bağlı olmayan, tümörün salgıladığı değişik faktörlere bağlı ortaya çıkan, tümör tedavisi ile düzelen bulgulara **paraneoplastik sendrom** adı verilmektedir.

ENDOKRİNOLOJİK PARANEOPLASTİK SENDROMLAR

☑ **Paraneoplastik hiperkalsemi**
- **PTH ilişkili peptid (PTHrp) üretimine bağlı hiperkalsemi**
  - ✓ **PTHrp**, parathorman benzeri etki gösterir. Paraneoplastik hiperkalseminin en yaygın nedeni **PTHrp üretimidir.**
  - ✓ PTHrp **en sık skuamoz (yassı) hücreli tümörler**den üretilir. En sık **akciğer skuamoz hücreli karsinoma** tarafından üretilir.
- **Kalsitriol üretimine bağlı hiperkalsemi**
  - ✓ **Sıklıkla lenfomalar**da görülür. **Alfa hidroksilaz** enziminin artışına bağlıdır. Bu sayede aktif D vitamini artar ve hiperkalsemi görülür.
- **Diğer nadir hiperkalsemi nedenleri**
  - ✓ **PTH ve Prostaglandin E2'**ye bağlı olarak gelişir.

İLGİLİ NOTLAR

ANDROJEN KULLANIMININ KONTRENDİKASYONLARI

- Gebelik
- Prostat ve meme kanseri olan erkekler

Temel Bilimler 116. soru
Farmakoloji Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 087

ANDROJEN RESEPTÖR BLOKÖRLERİ

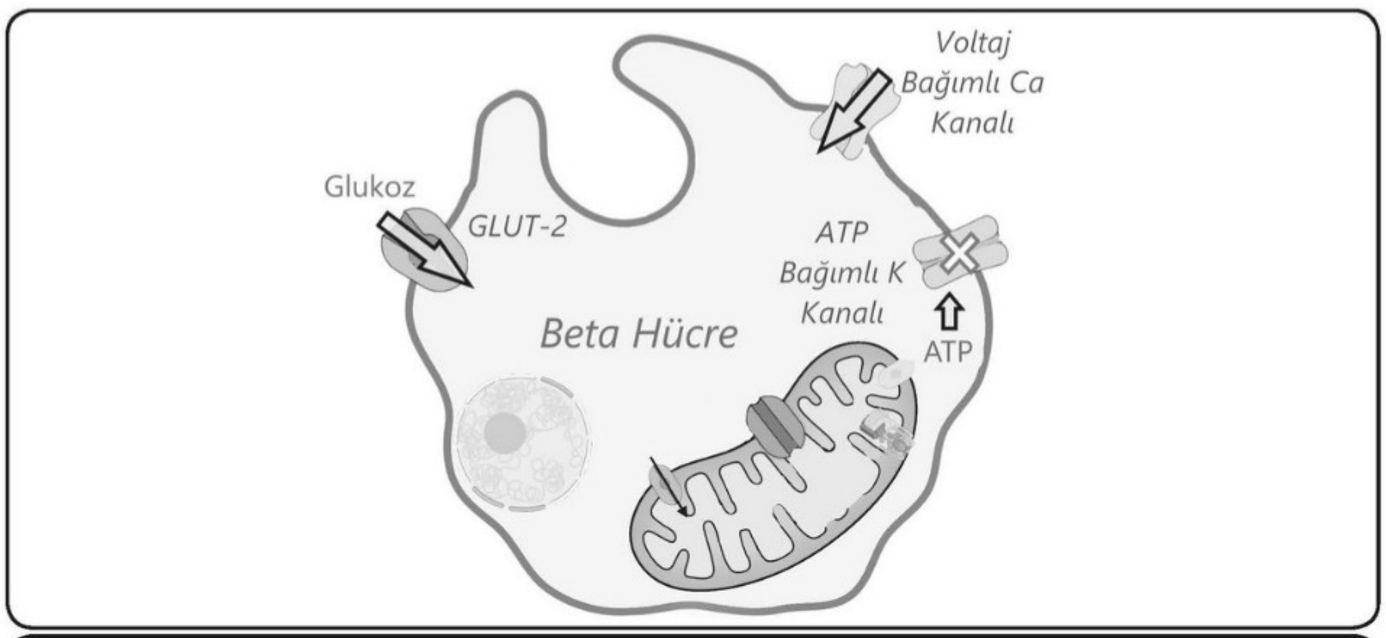
- **Flutamid, Apalutamid, Bikalutamid, Nilutamid ve Enzalutamid: Non-steroid** yapıdadır. Metastatik **prostat kanserinin** tedavisinde kullanılırlar.
- **Siproteron asetat: Steroid** yapıdadır.
- **Spironolakton**

5-ALFA REDÜKTAZ İNHIBITÖRLERI

Finasterid/Dudasterid: Testosteronun dihidrotestosterona dönüşümünü bloke ederler. **Benign prostat hiperplazisi,** erkek tipi kellik ve hirsutizm tedavisinde kullanılırlar.

PANKREATİK HORMONLAR VE ANTİDİYABETİK İLAÇLAR

İNSÜLİN



- Glukoz beta hücrelerine "kolaylaştırıcı glukoz taşıyıcısı (**GLUT**)" ile girer ve hızla fosforile edilir. Bu fosforilasyon, beta hücrelerinde **ATP duyarlı K kanallarını inhibe** ederek hücre zarının depolarizasyonuna yol açar. **Depolarizasyon** sonucunda, voltaj bağımlı **Ca kanalları açılır** ve veziküller içinde depolanmış olan insülin **ekzositoz** yoluyla salıverilir.
- **İnsülin Preparatlarının Yan Etkileri:** Hipoglisemi (en sık), kilo alımı, lipodistrofi
- Uzun etkili analoglar hipoglisemi yapmadan **bazal glukoz düzeylerini sağlarken, kısa etkili analoglar yemekler sırasındaki gereksinimi karşılar.**

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 118

118. Kırk iki yaşındaki erkek hasta 6 yıldır olan yaygın kaşıntı, sıcak basması, sırt ve kemik ağrısı şikâyetleri ile başvuruyor. Öyküsünden iki kez arı sokması sonrası ürtiker ve hipotansiyon nedeniyle acil servise başvurduğu, kemik ağrıları nedeniyle yapılan tetkiklerde osteoporoz saptandığı öğreniliyor. Fizik muayenesinde kan basıncı 130/80 mmHg, nabız 75/dakika, gövde ve sırtta kahverengi makülopapüler döküntüler ve hepatosplenomegali saptanıyor.

Bu hastaya ayırıcı tanı için aşağıdaki tetkiklerden hangisinin istenmesi <u>en uygundur</u>?

A) 24 saatlik idrarda katekolamin düzeyi
B) Bazal serum triptaz düzeyi
C) Total IgE düzeyi
D) Kromogranin-A düzeyi
E) Serum serotonin düzeyi

Doğru Cevap: B

KAMP NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

Temel Bilimler 118. soru
Dahiliye Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 036

Sistemik Mastositoz

- **Cilt dışında en az bir organda (sistemik)** anormal mast hücrelerinin klonal proliferasyonu ile ortaya çıkan bir hastalıktır.
- **Klinikte non-spesifik uyarılarla** (fiziksel etkenler, ilaçlar, yiyecekler, böcek sokmaları, kontrast maddeler vb) **tetiklenen histaminerjik bulgular** (ürtiker, kaşıntı, hipotansiyon, nefes darlığı ve peptik ülser) ve **hepatosplenomegali/lenfadenopati** gibi retiküloendotelyal sistem bulguları sıktır.
- **Triptaz yüksekliği** tanıda ve prognozda önemlidir.

Sistemik Mastositoz Tanı Kriterleri (WHO-2016)
Major Kritler
• Kemik iliği ya da cilt dışı organlarda multifokal yoğun mast hücre infiltratları (agregatlarda ≥15 mast hücresi) görülmesi ve triptaz gibi boyalarla doğrulanması
Minor Kriter
• Kemik iliği ya da cilt dışı organlarda mast hücrelerinin >%25'inin anormal morfolojide olması • c-KIT D816V nokta mutasyonu gösterilmesi • Mast hücresinde CD117, CD25 ve/veya CD2 ekspresyonu • Serum total triptaz düzeyi > 20 ng/mL
Tanı için; 1 majör + 1 minör ya da 3 minör kriter gereklidir.

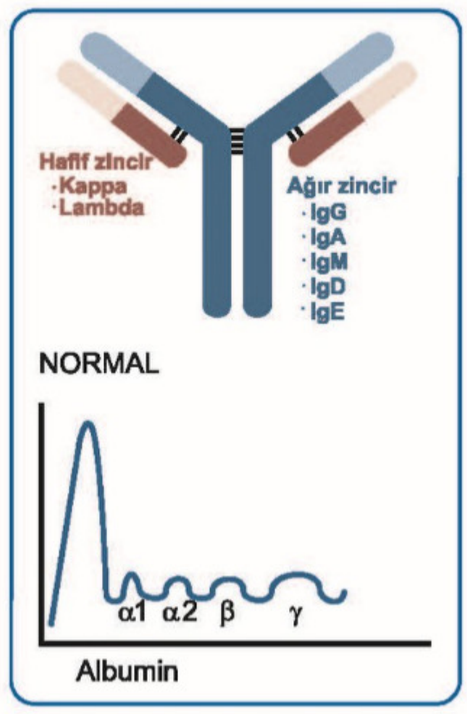
☑ **Tedavi:**
- Glukokortikoid, **midostaurin** kullanılabilir.
- Bu hastalık imatinibe ise **dirençlidir**.

PLAZMA HÜCRE DİSKRAZİLERİ

GENEL BİLGİLER

- ✓ **Plazma hücreleri**, antikor sentezi için özelleşmiş B lenfositlerdir.
- ✓ En önemli belirteçleri **CD38 ve CD138**'dir. Patolojide plazma hücrelerini saptamak için kullanılır.
- ✓ Sağlıklı plazma hücreleri çeşit çeşit antijenlere karşı farklı özgüllüğü olan IgG, A, M, D, E tipi antikorlar salgılarlar.
- ✓ Sağlıklı kişilerde antikorların toplamı (globülin düzeyi) albümin düzeyini geçmez yani albümin/globülin **>1**'dir.
- ✓ Bu oran **<1 olursa** (globülinler artarsa/gamopati) iki olasılık:
  - ➢ Bu antikorlar **birbirinden farklı tipte** olabilir (reaktif, yani benign bir sebep) → **Poliklonal gamopati**

    Polikonal gammopatiye neden olabilen durumlar
    - Tüberküloz gibi kronik enfeksiyonlar
    - Romatoid artrit gibi inflamatuar hastalıklar
    - Kronik karaciğer hastalığı
  - ➢ Bu antikorlar **tek tip kopyalar** olabilir (plazma hücre diskrazisi, yani malign bir sebep) → **Monoklonal gamopati**
- ✓ Bu farkı tespit etmek için **protein elektroforezi** istenir.



İLGİLİ NOTLAR

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 119

119. Otuz dört yaşındaki kadın hasta 2 haftadır olan el ve ayak eklemlerinde ağrı, ellerde sabah tutukluğu ve hâlsizlik şikâyetleriyle kliniğe başvuruyor. Fizik muayenesinde; el bilekleri hassas ve hafif şiş, bilateral el metakarpofalangeal eklemler hassas saptanıyor. Kırsal bölgede yaşadığı ve postpartum dönemde olduğu öğrenilen hastanın laboratuvar tetkiklerinde; CRP 13 mg/L, eritrosit sedimentasyon hızı 37 mm/saat, serum romatoid faktör seviyesi üst sınırın 2 katı yükseklikte saptanıyor.

Bu hasta için aşağıdaki tetkiklerden hangisi tanı için <u>daha az</u> yol göstericidir?

A) Anti-siklik sitrüline peptit antikorlar
B) Anti-nükleer antikor
C) Anti-HCV
D) Parvovirüs B19 IgM
E) HLA-B27

Doğru Cevap: E

KAMP NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

- **JAK inhibitörleri (oral)** dışındakiler parenteral kullanılır.
- Tüm biyolojik DMARD'lardan önce **latent tüberküloz taraması** yapılmalı (PPD testi, Quantiferon testi) ve riskli hastalara **INH profilaksisi** verilmelidir (Tüberküloz riski TNF alfa inhibitörleri ve anakinrada **daha belirgindir**.)
- **TNF alfa inhibitörlerinin yan etkileri**
  - ✓ Enfeksiyon riskinde artış / TBC reaktivasyonu
  - ✓ SLE
  - ✓ Demiyelinizasyon
  - ✓ Kalp yetmezliğinin kötüleşmesi
- **TNF alfa inhibitörlerinin kontrendikasyonları**
  - ✓ Aktif enfeksiyon varlığı ya da yüksek enfeksiyon riski
  - ✓ SLE öyküsü
  - ✓ Multiple skleroz öyküsü
  - ✓ Evre III/IV kalp yetmezliği
- Tofacitinib ve tociluzumab, **hiperlipidemiye** neden olabilir.
- Tocilizumab, GİS perforasyonuna yol açabilir.

Temel Bilimler 119. soru
Dahiliye Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 223

SERONEGATİF SPONDİLOARTROPATİLER

- **Seronegatif spondiloartropati (SSA) ortak özellikleri;**
  - o Otoantikorlar (RF, ANA, antiCCP, vb) **negatiftir.**
  - o Patogenezin temelinde **entezit** (tendon, ligaman ya da eklem kapsülünün kemiğe tutunduğu bölgenin inflamasyonu) rol oynar.
  - o Esasen **aksiyel iskeleti** tutarlar. Değişen oranlarda periferik artrit de görülür.
  - o **İnflamatuar özellikte bel ağrısı** tipiktir.
  - o Genellikle 40 yaşından önce başlarlar.
  - o Ailesel yatkınlık vardır, değişen oranlarda **HLA-B27** pozitifliği ile ilişkilidirler.
  - o **Okülo-mukokütanöz bulgular** eşlik edebilir.
- **SSA grubu hastalıklar**;
  - o Ankilozan spondilit (AS)
  - o Psöriatik artrit (PsA)
  - o Reaktif artrit (ReA)
  - o Enteropatik artrit (EpA)

İnflamatuar bel ağrısının özellikleri

- ✓ 40 yaş altında başlar
- ✓ Sinsi başlangıçlıdır, 3 aydan uzun sürelidir
- ✓ Sabah tutukluğu vardır (> 30 dakika)
- ✓ Egzersizle rahatlar, istirahat ile kötüleşir

ANKİLOZAN SPONDİLİT (AS)

- Aksiyal iskeletin en sık görülen inflamatuvar hastalığıdır.
- Genellikle **20-30 yaşlarda** başlar ve **erkeklerde** daha sık görülür.
- HLA B27 pozitifliğinin en yüksek olduğu (%85-90) SSA tipidir.

İLGİLİ NOTLAR

doğru cevabı nokta atışı gösteriyoruz.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 120

120. Altmış üç yaşındaki kadın hasta, 1 yıldır giderek artan ağız ve göz kuruluğu şikâyetiyle başvuruyor. Hastanın fizik muayenesinde parotis bezlerinde büyüme dikkati çekiyor. Uyarılmamış tükürük miktarı 1 cc/15 dakika ve Schirmer testi bilateral <5 mm olarak ölçülüyor.

Laboratuvar tetkiklerinde trombosit sayısı 110.000/mm^3, ANA 4+, benekli, Anti-SSA 3+, C3 düzeyi ölçülemeyecek kadar düşük ve kriyoglobulin negatif saptanıyor.

Bu hastada aşağıdaki bulgulardan hangisinin varlığı lenfoma gelişme riskini artırır?

A) Kriyoglobulinin negatif saptanması
B) C3 düzeyinin düşük olması
C) ANA'nın kuvvetli pozitif (4+) saptanması
D) Parotis bezlerinde büyüme
E) Trombosit sayısının <150.000/mm3 olması

Doğru Cevap: D

KAMP NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

Tedavi / Profilaksi

- Venöz tromboz: **Varfarin**
- Arteriyel tromboz: **Varfarin + aspirin**
- Gebelik morbiditesi: **Heparin + aspirin**

Direkt oral antikoagülanların, AFAS'ta yeri **yoktur!!!**

SJÖGREN SENDROMU

- **Egzokrin bezlerin lenfositik infiltrasyonu** ile karakterize bir otoimmün hastalıktır.
- En sık **5. dekat ortasındaki kadınlarda** (postmenopozal) görülür.
- **K/E** oranı **9/1**'dir.
- Hastalar esas olarak **sicca** semptomları ile başvurur (kuru göz-kuru ağız)
- **Primer** olarak görülebileceği gibi; bazı otoimmün hastalıklarla da ilişkili (sekonder) olabilir. Sekonder sjögren sendromu en sık **romatoid artrit** ile ilişkilidir.

Glandüler bulgular

- **Ağız kuruluğu (kserostomi)** ve **göz kuruluğu (keratokonjuntivitis sicca)** en sık bulgulardır (> %90).

Ekstraglandüler bulgular

- En sık görülen ekstraglandüler bulgu **artrit/artalji**dir.
- **Akciğer tutulumu:** Lenfositik interstisyel pnömoni
- **Böbrek tutulumu:** Tübülointerstiyel nefrit (Tip 1 RTA, nefrokalsinozis ve nefrojenik diyabetes insipidus)
- **Karaciğer tutulumu:** Primer biliyer kolanjit (Primer biliyer kolanjite en sık eşlik eden hastalık Sjögren

Temel Bilimler 120. soru
Dahiliye Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 228

Lenfoma gelişimine işaret edebilecek bulgular

- Parotiste persistan büyüme
- Splenomegali
- Lenfadenopati
- Palpabl purpura
- Lökopeni
- Kriyoglobülinemi
- C4 kompleman düşüklüğü
- Otoantikor pozitifliği (Anti Ro, Anti La, RF)

Laboratuvar bulguları

- **Otoantikorlar**: RF, ANA, Anti Ro ve Anti La.

Tanı

Sjögren Sendromu Uluslararası Sınıflama Kriterleri

1. **Oküler semptomlar**
2. **Oral semptomlar**
3. **Göz tutulumu bulguları**
   Schirmer testi (5 dakika içinde ≤ 5 mm olması)
4. **Histopatoloji (en değerli)**
   Fokal lenfositik sialoadenit
5. **Tükrük bezi tutulumu bulguları**
   Tükrük miktarı değerlendirilmesi
6. **Otoantikor pozitifliği**
   Anti-Ro ve/veya anti-La (+) olması

≥ 4 kriter sağlanması yeterlidir

İLGİLİ NOTLAR

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 121

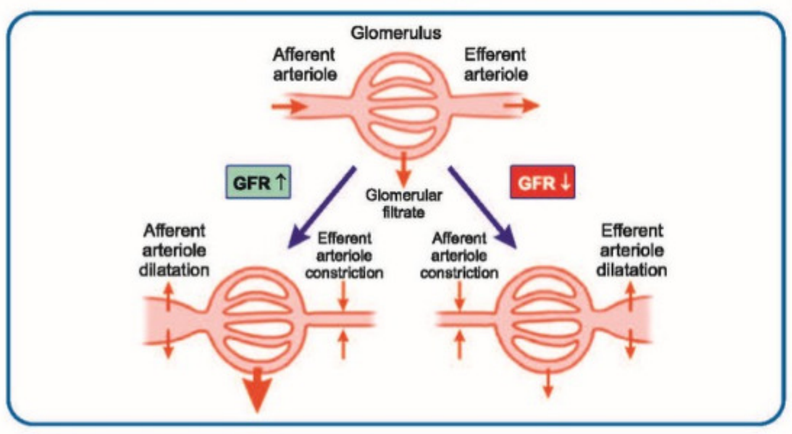
121. Hipertansif olduğu bilinen bir hastaya renin-anjiyotensin-aldosteron inhibisyonu için müdahale yapıldığında aşağıdakilerden hangisinin görülmesi <u>en az olasıdır</u>?

A) Glomerül filtrasyon hızında azalma
B) Serum kreatinin düzeyinde artış
C) Hiperkalemi
D) Glomerül afferent ve efferent arteriyollerde dilatasyon
E) Medüller osmolaritede artış

Doğru Cevap: E

KAMP NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

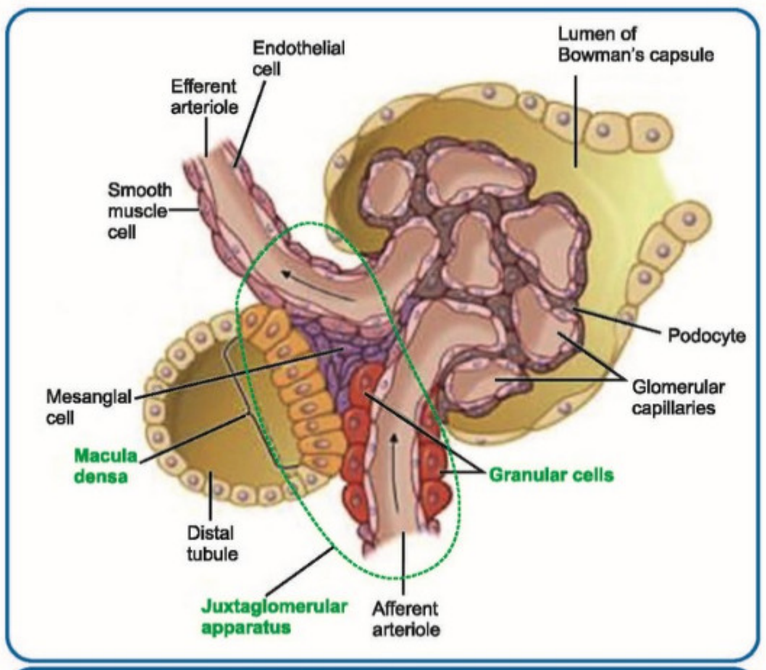
Glomerüler kan akımı ve glomerüler filtrasyon ilişkisi



GFR'yi arttıranlar	GFR'yi azaltanlar
• Aff. arteriyolde **gevşeme**	• Aff. arteriyolde **kasılma**
• Eff. arteriyolde **kasılma**	• Eff. arteriyolde **gevşeme**

Jukstaglomerüler aparatus

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



Jukstaglomerüler aparatus

Glomerüler filtrasyon hızının otoregülasyonu

- ✓ Glomerüler filtrasyon hızı; **otoregülasyon (Tübüloglomerüler feedback)** nedeniyle, sistemik kan basıncı değişikliklerinden çok az etkilenir veya etkilenmez.
- ✓ Bu kompleks etkileşim **jukstaglomerular aparat** sayesinde gerçekleşir.
- ✓ **Renal kan akımı azalınca**, GFR azalır. Ultrafiltratın proksimal tübülden akış hızı azalır, tübüler geri emilim

Klinik Bilimler 121. soru
Dahiliye Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 070

RENİN - ANJİYOTENSİN SİSTEMİ VE RENİN SALINIMINI ETKİLEYEN FAKTÖRLER

- ☑ **Renin,** böbreklerde jukstaglomerüler hücrelerden salınır.
- ☑ **Renin,** anjiyotensinojeni **anjiyotensin I**'e dönüştürür. Anjiyotensin I de ACE (anjiyotensin converting enzim) aracılığı ile **anjiyotensin II**'ye dönüşür.
- ☑ **Anjiyotensin II etkileri**
  - **Özellikle efferent arteriyolde vazokonstrikyon**
    - ✓ Azalan GFR'yi tekrar normale getirmeyi amaçlar.
  - **Sistemik vazokonstriksiyon** (kan basıncını artırır)

İLGİLİ NOTLAR

referanslarımız diğer seçenekleri ekarte ederek sizi doğru yanıta ulaştırıyor.

referanslarımız diğer seçenekleri ekarte ederek sizi doğru yanıta ulaştırıyor.

Klinik Bilimler 121. soru
Dahiliye Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 071

- **Sempatik nöronlardan norepinefrin salınımında artış**
- **Aldosteron salınımında artış**
- **Proksimal tübülden NaCl reabsorpsiyonunda artış**
- **Susama merkezinin uyarılması ve ADH salınımında artış**

Renin sekresyonunu etkileyen faktörler

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

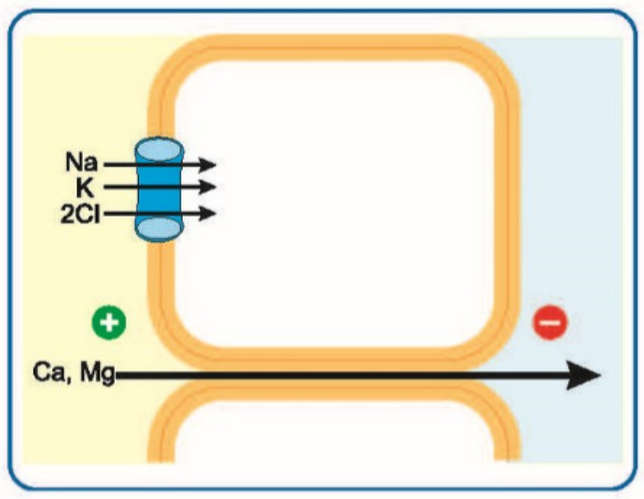
TÜBÜLER FONKSİYONLAR

☑ Proksimal Tübül

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

☑ Henle Kulbu

- **Medüller hipertonisite**nin sağlanmasında **önemli** rol oynar. Medüller hipertonisite idrar konsantrasyonunu sağlayan temel mekanizmadır.
  - ✓ Çıkan kalın kolda **Na-K-2Cl aktif pompası** vardır.
    - ➢ **Na, K ve Cl** aktif emilir.
    - ➢ Beraberinde pasif olarak **Ca** ve **Mg** da emilir.
  - ✓ **Tamm-Horsfall proteini** burada sentezlenir.
    - ➢ **Silendirlerin iskeletini** oluşturur.
    - ➢ İdrarla **en fazla** miktarda atılan proteindir.
  - ✓ **Magnezyumun** en fazla emildiği yerdir.



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

☑ **Klinik**

- **Nöromusküler sistem**
  - ✓ Çizgili kaslarda hiperpolarizasyon sonucu kasılma kapasitesi azalır: Halsizlik, yorgunluk, kas krampları, paralizi (**Arefleksik paralizi**)
  - ✓ İleri aşamada (K < 2.5 mEq/L) **miyopati** ve **rabdomiyoliz** (miyoglobinüri) gelişir.
- **Solunum sistemi:** Solunum kaslarında paralizi ve solunum yetmezliği
- **GİS:** Konstipasyon, paralitik ileus
- **EKG bulguları**
  - ✓ T dalgasında yassılaşma/silinme **(ilk bulgu)**
  - ✓ P dalgasında belirginleşme
  - ✓ **PR aralığında uzama**
  - ✓ QT aralığında uzama, ST depresyonu
  - ✓ **U dalgası**
- **Hipokalemik nefropati: Proksimal tübülde vakuolizasyon, interstisyel nefrit, renal kist, papiller nekroz** ve buna bağlı nefrojenik diabetes insipidus, son dönem böbrek yetmezliği (kronik hipokalemi)
- **Metabolik alkaloz**



☑ **Tedavi**

- Asemptomatik olgularda **oral potasyum tablet** verilir.
- Ciddi (K < 2.5 mEq/L), semptomatik hastalarda ve oral alamayanlarda **parenteral potasyum** verilir.
  - ✓ İntravenöz 10 mEq/saat hızında infüzyon güvenlidir
  - ✓ Kritik durumlarda ise **santral venden 20-40 mEq/saat** hızında ve **EKG monitörizasyonu altında** verilir.
- Her zaman **izotonik mavi** içinde verilmelidir (dekstroz, insülin salgısını artırır ve potasyumu hücre içine

Klinik Bilimler 121. soru
Dahiliye Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 079

HİPERKALEMİ

☑ Serum potasyum değerinin **5.5 mEq/L'nin üzerinde** olmasıdır.

Hiperkalemi sebepleri

Mekanizma	Klinik durum
Artmış alım	• Potasyum içeren gıda, sıvı veya ilaç kullanımı
Renal atılımın azalması	• Oligürik akut böbrek hasarı • Kronik böbrek hastalığı, ESRD (GFR < 15 mL/dk) • Tip IV renal tübüler asidoz (aldosteron eksikliği) • Addison hastalığı • Hiporeninemik hipoaldosteronizm Klinik Bilimler 121. soru Dahiliye Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 079 • ACE inhibitörleri, anjiyotensin reseptör blokörleri • Heparin (aldosteron sentez inhibisyonu)
Hücre dışına kaçış	• Asidoz • İnsülin eksikliği • Beta blokörler • Hiperozmolarite: Radyokontrast, mannitol
Hücre Yıkımı	• Travma, yanık, hemoliz, rabdomiyoliz, tümör lizis sendromu
Psödohiperkalemi	• İn vitro hemoliz; eritrositoz, lökositoz ve trombositoz

referanslarımız diğer seçenekleri ekarte ederek sizi doğru yanıta ulaştırıyor.

☑ Aristoloşik asit ve analjezik nefropatisinde uzun dönemde **ürotelyal malignite** riski artar.

Papiller nekrozun önemli nedenleri

- Analjezik nefropatisi
- Orak hücreli anemi
- Diyabet
- Piyelonefrit

DİĞER RENAL PATOLOJİLER

Klinik Bilimler 121. soru
Dahiliye Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 103

- **Hangi durumlarda renal arter stenozu düşünülür?**
  - ✓ 30-55 yaş aralığı dışında yeni başlayan hipertansiyon
  - ✓ ACE inhibitörü/ARB verilen hipertansif olgularda kreatinin artışı (> %30)
  - ✓ 3 veya daha fazla ilaca yanıt vermeyen dirençli hipertansiyon varlığı
  - ✓ Hipertansiyon ile birlikte metabolik alkaloz ve hipokalemi varlığı
  - ✓ Sol ventrikül normal olmasına rağmen tekrarlayan pulmoner ödem
  - ✓ Renal arter trasesi üzerinde üfürüm duyulması
  - ✓ Böbreklerde boyut farkı (tek taraflı darlıkta diğer böbrek kompansatuar büyür)

Fibromüsküler displazi	Ateroskleroz
Gençlerde	Yaşlılarda
K > E	E > K
Lezyon distalde	Lezyon proksimalde

- **Tanı:** **İlk** istenecek radyolojik tetkik **doppler USG'**dir. **Kesin tanı** yöntemi **renal arter anjiyografisidir.**
- **Tedavi**
  - ✓ **Tek taraflı** darlıkta **ilk tercih** ACE inhibitörleri/ARB'lerdir
  - ✓ **Bilateral** darlıkta ACE inhibitörleri/ARB'ler **kontrendikedir.** Girişimsel tedavide ise balon anjiyoplasti, stent ve revaskülarizasyon cerrahisi yapılabilir.

Renal Ven Trombozu

- **Etiyoloji**
  - ✓ Hiperkoagülabiliteye neden olan tüm durumlar renal ven trombozuna neden olabilir (herediter trombofililer, nefrotik sendrom, maligniteler vb).
  - ✓ Yetişkinde en sık neden **malignitelerdir (özellikle RCC).**
  - ✓ Nefrotik sendromlar içinde en sık neden ise **membranöz glomerülonefrit**tir.
- **Klinik ve Laboratuar**
  - ✓ Hastalar genellikle **akut başlayan yan ağrısı ve gross hematüri** şikayeti ile başvururlar.
  - ✓ Laboratuarda **böbrek fonksiyonlarında hızlı bozulma, oligüri ve masif proteinüri** görülür.
- **Tanı:** **İlk olarak doppler USG** tercih edilir, **USG'de böbrekler büyüktür.** Altın standart tanı ise **renal venografi**dir.

Renal Arterlerin Tromboembolik Oklüzyonu

- **Etiyoloji:** En sık nedenler künt travma, kardiyak kaynaktan emboli (en sık atriyal fibrilasyon), diseksiyon (ateroskleroz) ve iyatrojenik vasküler komplikasyonlardır.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 122

122. Metastatik malign melanom nedeniyle ipilimumab ve pembrolizumab tedavisi uygulanmakta olan 62 yaşındaki erkek hastada, tedavi öncesinde 1,0 mg/dL olan serum kreatinin düzeyi yaklaşık 1 hafta içinde 2,5 mg/dL'ye yükseliyor ve incelemelerinde 2 g/gün proteinüri ve periferik kan yaymasında eozinofili saptanıyor.

Bu hasta için <u>en olası</u> tanı aşağıdakilerden hangisidir?

A) Trombotik mikroanjiyopati
B) Akut tübülointersitisyel nefrit
C) Membranöz nefropati
D) Kriyoglobulinemi
E) Akut tübüler nekroz

Doğru Cevap: B

KAMP NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

HBV, HCV VE HIV

- ☑ HBV genellikle **membranöz glomerülonefrit** ile ilişkilidir.
- ☑ HCV genellikle **kriyoglobulinemik glomerülonefrit ve MPGN tip 1** ile ilişkilidir.
- ☑ **HIV ilişkili nefropati (HIVAN)**
  - En sık **FSGS** ile ilişkilidir (Collapsing varyant).

Klinik Bilimler 122. soru
Dahiliye Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 102

İNTERSTİSYEL NEFRİTLER

AKUT İNTERSTİSYEL NEFRİT

- ☑ **Etiyoloji**
  - **İlaçlar** (%70)
    - ✓ **Antibiyotikler:** Penisilin (amoksisilin), siprofloksasin, rifampisin, sülfonamidler
    - ✓ **NSAİİ**
    - ✓ **Diğer:** Diüretikler, allopürinol, proton pompa inhibitörleri vb
  - **Enfeksiyonlar:** Viral (Hanta, EBV vb), bakteriyel (Legionella, Leptospira vb.)
  - **Otoimmün hastalıklar:** SLE, sarkoidoz, Sjögren sendromu, IgG4-ilişkili hastalık, TINU (Tübülointerstisyel nefrit ve üveit)
- ☑ **Klinik ve Laboratuvar Bulguları**
  - **Ateş, makülopapüler döküntü** ve **eozinofili triadı** hastaların 1/3'ünde izlenir
  - **İdrar bulguları:**
    - ✓ Steril piyüri, lökosit silendirleri, hematüri (eritrosit silendiri izlenmez) beklenir.
    - ✓ Fraksiyone sodyum atılımı **> %1'dir.**
    - ✓ **Eozinofilüri** tanıyı destekler (sensitif veya spesifik değildir)
    - ✓ Proteinüri genelde < 1 g/gündür. **Tübüler proteinüri** mevcuttur.
- ☑ **Kesin tanı** yöntemi **böbrek biyopsisi**dir.

NSAİİ ilişkili akut interstisyel nefritin özellikleri

- İlaç alındıktan uzun bir süre sonra klinik tablo gelişir **(latent süre uzun)**.
- Alerjik bulgular ve eozinofili **beklenmez**.
- **Nefrotik** düzeyde proteinüri gelişir.

- ☑ **Tedavi**
  - İlaca bağlı olanlarda **ilk yapılması gereken** suçlanan ilacın kesilmesidir.
  - **Sjögren sendromu, SLE ve sarkoidoza** bağlı akut interstisyel nefritlerde ve **TİNU sendromunda** mutlak steroid endikasyonu vardır.

KRONİK İNTERSTİSYEL NEFRİT

Kronik İnterstisyel Nefritin Nedenleri	
• İskemi ve glomerülonefritler (en sık) • Kronik piyelonefrit, vezikoüreteral reflü • Analjezik nefropatisi • Kurşun, ağır metaller • Lityum • Hiperürisemi • Hiperkalsemi • Uzamış ağır hipokalemi	• Sjögren sendromu • Multipl miyelom • Orak hücreli anemi • Aristoloşik asit nefropatisi (Balkan nefropatisi ve Çin bitkisel nefropatisi) • Radyasyon nefriti • Kistik böbrek hastalıkları • Kalsinörin inhibitörleri

İLGİLİ NOTLAR

İnce Membran Hastalığı (Benign Familyal Hematüri)

- **OD** geçişli, tip 4 kollajenin **alfa 3 ve alfa 4 zincir defekti** ile karakterize bir hastalıktır.
- Elektron mikroskobunda **bazal membranın inceldiği** görülür.
- Böbrek fonksiyonları genellikle **normaldir**.

Glomerül Lezyonu İle Seyreden Sistemik Hastalıklar

Sistemik Lupus Eritematozus (Bk. immün sistem patolojisi)

Diyabetik Glomerüloskleroz

- **Kapiller bazal membran kalınlaşması: Tüm diyabet hastalarında görülen** bir bulgudur.
- **Hiyalen arteriyoskleroz**: Damarlarda daralmadır. Hipertansiyonda da görülür.
- **Nodüler glomerüloskleroz**, interkapiller glomerüloskleroz **(Kimmelstiel-Wilson hastalığı)** yapar. Diyabet için **patognomoniktir**.
- **Diffüz glomerüloskleroz,** tedavisiz veya kontrol edilemeyen diyabetik hastalarda izlenir. **En son** evredir.

TÜBÜL ve İNTERSTİSYUMU ETKİLEYEN HASTALIKLAR

TÜBÜLOİNTERSTİSYEL NEFRİTLER

Akut Piyelonefrit

- En sık etken **E.coli'dir.**
- En sık bulaş yolu **asendan** yoldur.
- Üriner tıkanma, idrar yoluna instrümental girişim, vezikoüretral reflü, gebelik, DM, immün yetmezlik gibi durumlarda daha sık görülür.
- Papiller nekroz**, piyonefroz** (komplet obstrüksiyon oluşursa 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 kaliksleri çeker ve **kalikslerde küntleşmeye** neden olur. Histopatolojide böbreklerde **tiroidizasyon**

Klinik Bilimler 122. soru
Patoloji Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 090

Hipersensitivite Nedenli Nefrit

- **Doz ilişkili değildir.**
- İlaca bağlı interstisyel nefrit, akut böbrek hasarının 2. sık nedenidir.
- İlaç kullanımından sonra ortalama 15 günde meydana gelir.
- Tip 1 ve tip 4 hipersensitivite olarak kabul edilir.
- **Ateş, eozinofili, döküntü,** böbrek bulguları (hematüri, proteinüri, eozinofil içeren lökositüri) görülür.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 124

124 Aşağıdakilerden hangisi atopik dermatitin majör tanı kriterlerinden biridir?

A) Keratozis pilaris
B) Kronik tekrarlayan dermatit
C) Serum IgE düzeyi yüksekliği
D) Dannie-Morgan çizgileri
E) Pitriyazis alba

Doğru Cevap: B

KAMP NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

İLGİLİ NOTLAR

Rozasea

- Yüzdeki pilosebase ünitenin akneiform lezyonudur.
- Genellikle 30 yaşın üzerinde beyaz tenli kişilerde görülür.
- **Güneş** ışığı, sıcak ve soğuk hava, sıcak içecekler, egzersiz, baharatlı yiyecekler, menopozal flushing, flushing yapan ilaçlar gibi farklı etkenlerle tetiklenebilir.
- Genetik yatkınlık ve ailesel geçiş patofizyolojide rol oynar.
- Sebase ünitenin hiperplazi ve fibrozisine bağlı burun, alın, yanak ve çenede kalınlaşma olur.



Rozasea

- Primer klinik özellikleri **flushing** ve **talenjiektazi**, eritem, papül, püstüllerdir.
- Rhinofima (genişlemiş burun), metofima (genişlemiş alın), blefarofima (göz kapaklarının genişmesi) görülebilir.

Tedavi:

- ✓ Güneşten ve tetikleyicilerden korunma
- ✓ Retinojel (antikoredojen+hiperkeratinizasyonu önler)
- ✓ Antibiyotikler (tetrasiklin, minosiklin, ivermektin, isoretinoin)

Hidradenitis Süpürativa

- Apokrin bezlerin kronik, süpüratif, skatrisyel hastalığı
- Aksilla ve anogenital bölgede daha sık olur.
- Nodülokistik akne ve pilonidal sinüsle birlikte olabilir.

Seboreik Dermatit

- İnfantil ve erişkin formları vardır.
- İnfantil form genellikle kendini sınırlarken erişkin formu kronik ve tekrarlayıcıdır.
- Sebase bezlerin en aktif olduğu post-pubertal dönemde alevlenir.
- Karekteristik olarak fleksiyon bölgelerinde yerleşen egzematöz lezyonlar vardır.
- **M. furfur etiyolojide** sorumlu tutulmaktadır.
- En sık etkilenen bölgeler saçlı deri ve yüzdür. Yüzde karakteristik yerleşim yeri göz kapağı ve kirpiklerdir.
- Eritemler keskin sınırlı olup, yağlı, yumuşak skuamlar vardır.
- Saçlı deride alın çizgisi boyunca, çizgi hattında eritem ve skuam olur, buna **SEBOREİK KORONA** (taç) denir.

Klinik Bilimler 124. soru
Küçük Stajlar Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 097

ATOPİK DERMATİT

Atopik Dermatit Tanı Kriterleri	
Majör kriterler	
- Kaşıntı - Ailede atopi öyküsü - Tipik morfoloji ve dağılım • İnfantlarda yüz, ekstensör bölgede likenifikasyon • Erişkinlerde fleksural bölgede likenifikasyon - Kronik yineleyen dermatit	
Minör kriterler	
- Kserozis - Kutanöz enfeksiyonlara duyarlılık - El ve ayakların nonspesifik dermartiti - **Iktiyozis vulgaris** - Palmar hiperlinearite - Keratozis pilaris - **Serum IgE düzeyinde yükselme** - Piteiasis alba - Meme başı ekzeması - Erken başlangıç yaşı - Keilitis - Deri testlerinde pozitif erken tip alerji yanıtı	- Infraorbital Dennie Margan çizgisi - Periorbital koyulaşma - **Keratokonus** - **Anterior subkapsüler katarakt** - **Yineleyen konjunktivit** - Fasiyal eritem ve solgunluk - Perifolliküler tutulum - Besin hipersensivitesi - Beyaz dermografizm - Lipit çözücü ve yün intoleransı - Çevresel veya emosyonel faktörlerin hastalığın gidişinin etkilenmesi

Astımda Kontrol Edici Tedavi

Astımın Uzun Süreli*** Tedavisi

- **İlk tercih >>>> İnhale Kortikosteroid (Budesonid, Flutikazon)*****
- Halen atak geçiriyor: **Dozu 2 katına çık**
- **Halen atak geçiriyor:**

İlaç ekle:

LTRA	veya	LABA	veya	Uzun etkili Antikolinerjik
(Lökotrien Reseptör Antagonisti)		(Long Act.B2 Agonist)		(Tiotropium > 12 yaş)
Montelukast		Salmeterol***		
Zafirlukast		Formoterol		

- Monoterapide kullanılmaz

- Mast h stabilizatörleri (Kromolin ve Nedokromil)
- Anti IgE (Omalizumab) (> 6 yaş)
- Anti IL-5 (Mepolizumab) (> 12 yaş)
- Anti IL-4 (Dupilumab)

Astımın uzun süreli tedavisi

Okul öncesi yaş grubunda Astım riski yönünden ölçütler

Majör ölçütler

- Anne ve babada astım
- Doktor tarafından tanı konmuş atopik dermatit
- İnhalen allerjen duyarlılığı

Minör ölçütler

- Doktor tarafından tanı konmuş alerjik rinit
- Soğuk algınlığı olmadan hışıltı
- Eozinofili (>%4)
- Gıda allerjen duyarlılığı

1 Majör veya 2 minör kriterin bulunması pozitif kabul edilir.

Klinik Bilimler 124. soru
Pediatri Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 196

minör bulgu olmalıdır.

Atopik dermatit tanı kriterleri

MAJÖR	MİNÖR	
- **Kaşıntı** - **Tipik yerleşim** • Yüz ve ekstansör bölgelerde egzama (infant-çocuk) • Fleksural egzama (adölesan) - **Kronik ve tekrarlayıcı dermatit** - **Çocuk ve ailesinde atopik hastalık öyküsü**	- Deride kuruluk (kserozis) - Deri infeksiyonu - El-ayakta nonspesifik dermatit - Anterior subkapsüler katarakt, keratokonus - İktiyoz, avuç içi çizgi artışı, keratozis pilaris - Deride pozitif erken aşın duyarlılık testi	- Erken başlangıç - Denie-M organ gözaltı çizgileri - Yüzde eritem ve solukluk - Meme başı egzaması - Çevresel ve emosyonel faktör varlığı - Beyaz dermografizm - Serum IgE artışı

Nelson Textbook of Pediatrics, 21. edition, page 1210, table 170.1 kaynağından faydalanılmıştır.

Atopik Dermatitte Kötü Prognoz Kriterleri

- Erken başlangıç
- Yaygın tutulum
- Astım veya alerjik rinitte birliktelik
- Yüksek serum IgE düzeyleri
- Ailede atopik dermatit olması
- **Flaggrin gen mutasyonu**
- Tek çocuk olmak

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 125

125.Aşağıdakilerden hangisinin skatrisyel alopesiye yol açması <u>en olasıdır</u>?

A) Androgenetik alopesi
B) Alopesi areata
C) Anagen effluvium
D) Diskoid lupus eritematozus
E) Telogen effluvium

Doğru Cevap:D

KAMP NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

İLGİLİ NOTLAR

- **Subakut kutanöz lupus**

Klinik Bilimler 125. soru
Dahiliye Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 216

- o En sık formu **diskoid lupus eritematozus** (DLE)'tur.
- o Skar ve atrofiye yol açar (Saç dahil tüm deri eklerinde kalıcı kayıp).

Nöropsikiyatrik bulgular

- En sık bulgu **kognitif disfonksiyondur** (hatırlama ve muhakemede güçlük)
- İnme, nöbet, nöropati vb birçok bulgu
- Psikoz

Hem SLE hem de romatoid artritte, hem kalpte hem de akciğerde en sık tutulum → Serozit (perikardit, plevrit).

Pulmoner bulgular

- **Plevra (en sık)**: Plevrit, plevral efüzyon
- **Parenkim**: Lupus pnömonisi, diffüz alveoler hemoraji
- **Solunum kasları**: Büzüşen akciğer sendromu

Kardiyovasküler sistem bulguları

- **Perikardit** en sık bulgudur.
- **Libman-Sacks endokarditi**: SLE'ye özgü non-bakteriyel endokarditir.

Renal bulgular

- En sık bulgusu **proteinüri**dir (> 500 mg/gün).
- **Anti ds DNA** yüksek nefrit riski ile ilişkili iken, **Anti Ro ve Anti La** antikorları ise düşük nefrit riski ile ilişkilidir.
- Lupus nefritinde kompleman düzeyleri genellikle **düşüktür**.
- **Her kompartman** (glomerül, tübül, interstisyum, kan damarı) tutulabilir. Bunun sonucunda idrar sedimentinde **teleskopik idrar paterni** (birçok silendirin bir arada olması) görülür.

WHO Lupus Nefriti Sınıflandırması

- Sınıf I: Minimal mezengiyal lupus nefriti
- Sınıf II: Mezengiyal proliferatif lupus nefriti
- Sınıf III: Fokal proliferatif lupus nefriti
- Sınıf IV: Diffüz proliferatif lupus nefriti
- Sınıf V: Membranöz lupus nefriti
- Sınıf VI: İleri sklerozan lupus nefriti

- **Mezangiyal lupus nefritleri (sınıf I ve sınıf II):** En hafif tutulum tipidir.
- **Proliferatif lupus nefritleri (sınıf III ve sınıf IV)**
  - o Genellikle **nefritik sendrom** görülür.
  - o **En sık** görülen lupus nefriti, **sınıf IV'** tür.
  - o **Aktif (tedaviye yanıt veren) lupus nefritleri** içinde **en kötü** prognozlu olan, **sınıf IV'** tür.
- **Membranöz lupus nefriti (sınıf V):** Ağırlıklı olarak nefrotik sınırlara ulaşan proteinüri vardır.
- **İleri sklerozan lupus nefriti (sınıf VI):** Glomerüllerin > %90'ı sklerotiktir. İmmünsüpresif tedaviye cevap vermez. Bu nedenle tüm lupus nefritleri içinde **en kötü** prognozlu olandır.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 126

126.Aşağıdakilerden hangisi okülomotor sinirin etkilendiği beyin sapı sendromlarından biri değildir?

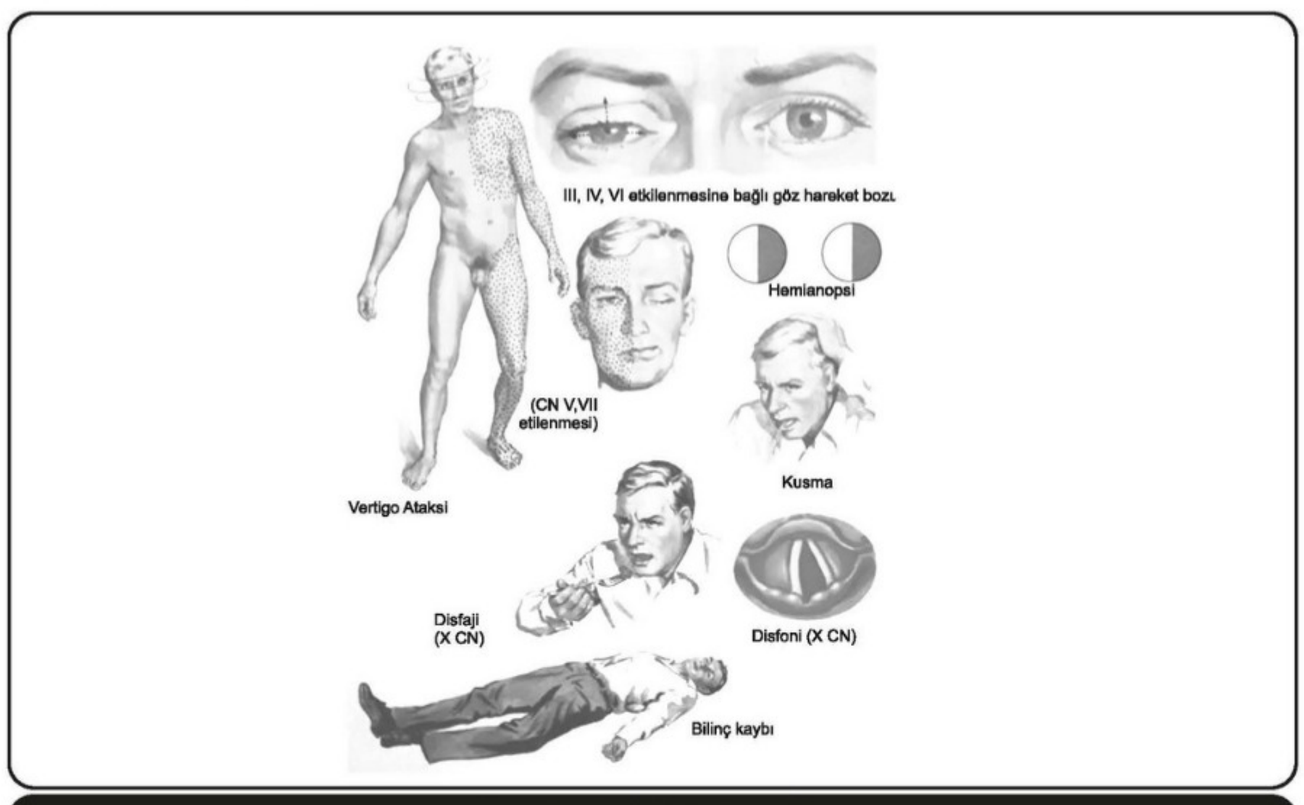
A) Weber sendromu
B) Benedikt sendromu
C) Claude sendromu
D) Wallenberg sendromu
E) Nothnagel sendromu

Doğru Cevap:D

KAMP NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

İLGİLİ NOTLAR

Vertebrobaziler Sistem



Vertebrobaziller yetmezlik

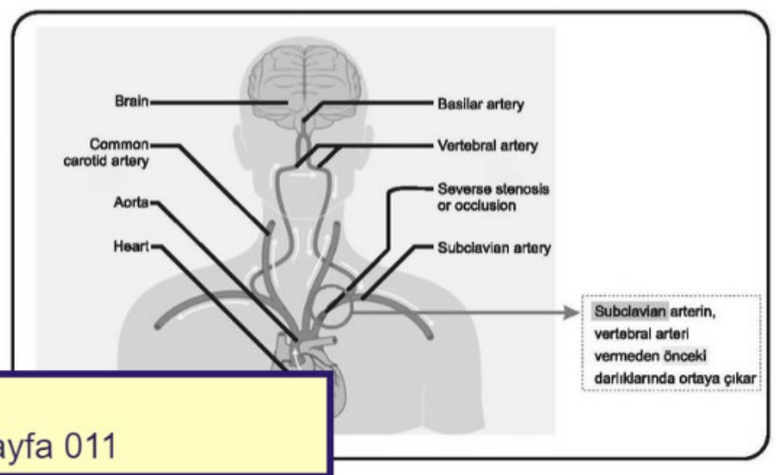
Subclavia-proksimal vertebral arter tıkanıklıkları

Subclavian çalma sendromu

i. Kolun kullanımıyla ortaya çıkan soğukluk, kuvvetsizlik, ağrı
ii. Baş dönmesi –dizziness

A. serebellaris posterior inferior – PICA

✓ Alt düzey tıkanıklıklar anastomozlarla tolere edilir.

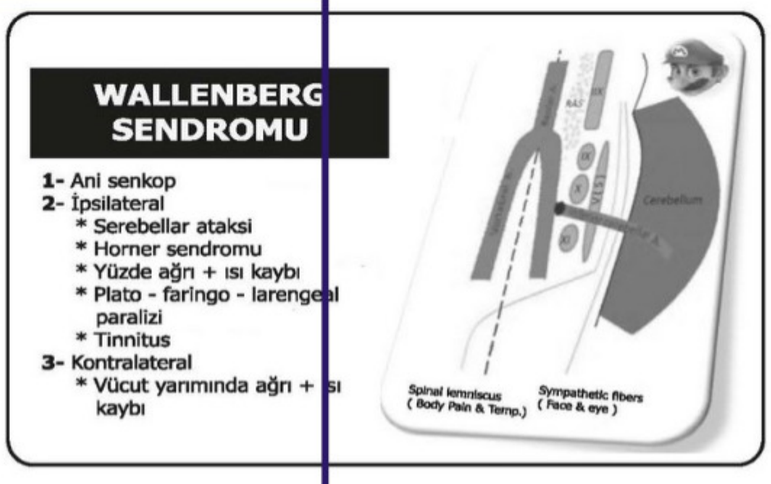


Klinik Bilimler 126. soru
Küçük Stajlar Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 011

Wallanberg sendromu
(Lateral meduller sendrom)

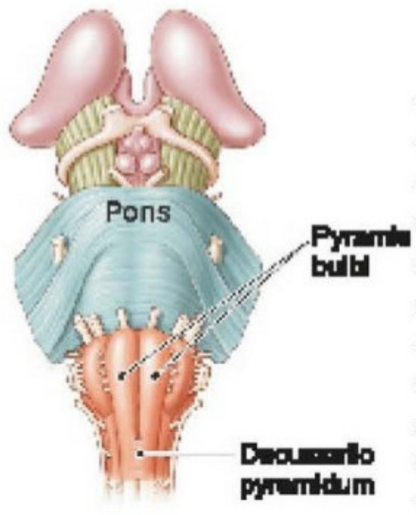
➢ Etkilenen anatomiye bağlı bulgular
1. Vestibüler nükleus: Vertigo, nistagmus, kusma
2. Spinotalamik traktus: Karşı tarafta ağrı ısı duyusu kaybı
3. Desendan sempatik traktus**: İpsilateral Horner sendromu**
4. Dokuz ve onuncu kraniyal sinir lifleri (ses kısıklığı, azalmış öğürme refleksi)
5. Olivoserebellar ve spinoserebellar yollar: İpsilateral ataksi
6. Beşinci sinir çekirdeği ve lifleri
7. Nükleus solitarius: Tat duyusunda azalma

➢ Kortikospinal yol ve 12. kraniyal sinir (CN) etkilenmez.
➢ Vertigo, bulantı kusma, yutma güçlüğü, kraniyal sinir bulguları **TUS**

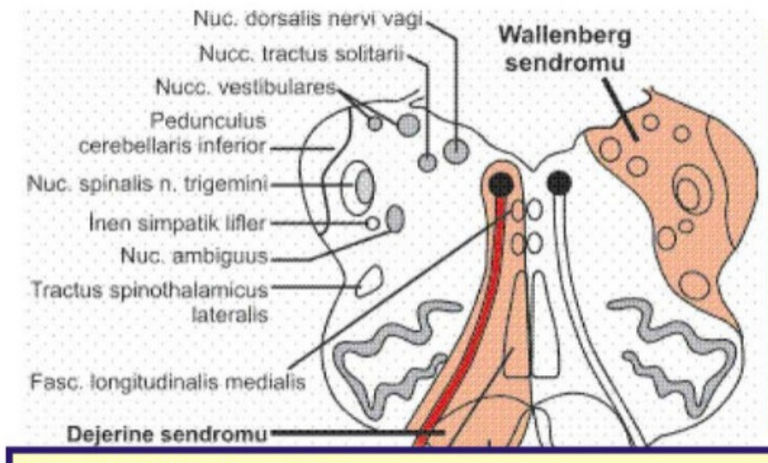


BULBUS (MEDULLA OBLONGATA)

- Öksürme, aksırma, kusma, respiratuar ve kardiyovasküler kontrolün presör ve depresör merkezleri bulbus'tadır.



- **Nuc. spinalis nervi trigemini:** Baş ve yüzün ağrı-ısı duyularının çekirdeğidir.
- **Nuclei tractus solitarii:** VII, IX ve X. tat duyusunun ikinci nöronları buradadır. Ayrıca; kardiyovasküler ve respiratuar fonksiyonların (kemoreseptör ve baroreseptör) refleks kontrolünde afferent liflerin geldiği çekirdektir.
- **Nuc. salivatorius inferior** (IX parasimpatik çekirdeği)
- **Nuc. posterior (dorsalis) nervi vagi** (X parasimpatik çekirdeği)
- **Nuc. ambiguus** (IX-X-XI ortak motor çekirdeği)
- **Nuc. nervi hypoglossi** (XII motor çekirdeği)
- **Nuc. gracilis** ve **nuc. cuneatus:** Decussatio pyramidum'a yakın yerleşmişlerdir.
- **Nuc. cuneatus accessorius** (Üst ekstremite şuursuz derin duyu çekirdeğidir)
- **Decussatio lemniscorum:** Fibrae arcuatae internae'nin çarprazıdır.
- **Pyramis bulbi:** Tr. corticospinalis ve tr. corticonuclearis oluşturur.
- **Decussatio pyramidum:** Kortikospinal yolun çaprazıdır.
- **Area postrema:** Kusma merkezidir. Kan-beyin bariyeri bulunmayan bir yerdir.
- **Nucleus arcuatus:** Ani infant ölüm sendromundan (SIDS) sorumlu tutulmaktadır.
- **Nuclei olivares inferiores:** Volunter kas hareketleri ile ilgilidir.
- **Formatio reticularis** (motor kontrol) ve **FLM** (baş ve göz koordinasyonu)

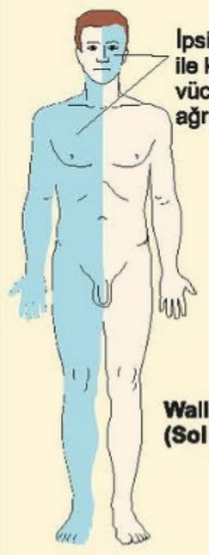


MEDİAL MEDÜLLER SENDROM (DEJERINE)

A. spinalis anterior veya a. vertebralis tıkanması

- **Kontralateral hemipleji**
  (Tractus corticospinalis'in tutulması)
- **Kontralateral proprioseptif ve iki nokta ayrımı duyusu bozulur**
  (Lemniscus medialis'in tutulması)
- **İpsilateral glossopleji**
  (XII köklerinin tutulması)

Klinik Bilimler 126. soru
Anatomi Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 207



LATERAL MEDÜLLER SENDROM (WALLENBERG)

A. inferior posterior cerebelli (veya a. vertebralis) dallarının tıkanması

- **Kontralateral vücut yarımında ağrı-ısı duyusu kaybı**
  (Tractus spinothalamicus lateralis'in bulbus'dan geçerken harabiyetine bağlı)
- **İpsilateral yüz yarımında ağrı-ısı kaybı** (Nuc. spinalis n. trigemini hasarı)
- İpsilateral **ataksi** (Tr. spinocerebellaris ve pedunculus cerebellaris inf. tutulumu)
- İpsilateral **Horner sendromu** (İnen simpatik liflerin harabiyeti)
- İpsilateral palatal ve laringeal kasların paralizisi nedeniyle **disfaji, disartri, disfoni** ve ipsilateral **gag refleksi kaybı** (Nuc. ambiguus'un harabiyeti)
- İpsilateral dil 1/3 arkasında tat duyusu kaybı (Nuc. tractus solitarii tutulumu),
- **Vertigo;** bulantı, kusma ve nistagmus (Vestibüler çekirdeklerin tutulumu),
- Dilde ve gövdede **motor kayıp yoktur.**
  (N. hypoglossus, tr. corticospinalis ve lemniscus medialis tutulmaz)

Wallenberg sendromu ile ilgili bilinmesi gereken her şey bir arada, okülomotor sinirle alakası olmadığını hatırlamamıza yeterli

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 127

127. Elli sekiz yaşındaki erkek hasta 3-4 gündür olan baş ağrısı ve sol tarafında kuvvetsizlik yakınmalarıyla başvuruyor. Öyküsünden 1 ay önce yolda yürürken ayağının takılıp düştüğü ve kafasını çarptığı ancak bilinç kaybı yaşamadığı öğreniliyor. Muayenesinde sol hemiparezi (4/5), sol hemihipoestezi saptanan hastadan acil bilgisayarlı beyin tomografisi isteniyor.
Bu hastadaki tablonun <u>en olası</u> nedeni aşağıdakilerden hangisidir?

A) Subaraknoid kanama
B) Subdural kanama
C) Oksipital lobda kanama
D) İntraventriküler kanama
E) Epidural kanama

Doğru Cevap: B

KAMP NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

İLGİLİ NOTLAR

Subaraknoid Kanama

- Spontan subaraknoid kanamanın en sık nedeni **sakküler Berry anevrizma** rüptürüdür.
- Çoğunlukla **50 yaş altı kadınlarda** görülür.
- **OD polikistik böbrek hastalığı, Ehlers-Danlos sendromu tip 4,** nörofibromatozis tip-1, **Marfan sendromu**, ekstra-kraniyel arterlerde **fibromusküler displazi**, aort koarktasyonu, beyindeki arterio-venöz malformasyonlar, hipertansiyon ve sigara içimine bağlı ortaya çıkabilir.
- Sakküler anevrizmalar en sık **anterior serebral arter ile anterior komünikan arterin** birleşim noktasında oluşur.
- Subaraknoid hemorajilerde ani başlayan ağır baş ağrısı, kusma, bilinç kaybı ve meningeal irritasyon bulguları ile giden bir tablo izlenir.

VASKÜLER MALFORMASYONLAR

Arteriovenöz Malformasyonlar

- Beyinde **en sık** görülen konjenital vasküler anomalidir.
- En sık **arteria serebri media** dallarının beslediği alanda izlenirler.
- Klinikte **subaraknoid** kanama ve **epilepsiye** neden olabilir. **Kalsifikasyon** gösterebilir.

SANTRAL SİNİR SİSTEMİ TRAVMALARI

EPİDURAL HEMATOM

- En sık nedeni **temporal kemiğin skuamöz parçasında** görülen lineer kırık ve **arteria meningea medianın**

Klinik Bilimler 127. soru
Patoloji Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 099

SUBDURAL HEMATOM

- **En sık** görülen hematom tipidir.
- **Kafanın hızla çevrildiği ya da hareket ettiği durumlarda** (**kamçı hareketi, sarsılmış bebek sendromu**) meydana gelir.
- Beyin yüzeyi ile dural sinüsler arasında yer alan **köprü venlerinin** yırtılmasıyla oluşur.
- **Beyin atrofisi** bulunan yaşlılar (Alzheimer hastalığı) ve beyin gelişimi az olan **çocuklar** özellikle hassastırlar.
- Subdural hematom kliniğinde yavaş progressif nörolojik kötüleşme tipiktir.
- **Akut subdural hematomda** sıklıkla net bir travma hikayesi ile beraberdir ve **frontoparyetal** bölgede oluşur.
- **Kronik subdural hematomda** travma hikayesi daha belirsizdir. Sıklıkla **beyin atrofisi** ile birliktedir. Kan içindeki pıhtının erimesi sonunda, dura materin iç yüzünde sarımsı bir sıvı bulunur, etrafında **neomembran** oluşur.

TRAVMATİK PARANKİMAL HASARLAR

Concussion

- Travma sonrası beyinde bir **anatomik defekt bulunmayan,** kısa süreli hafıza kayıplarına verilen isimdir.

Diffüz Aksonal Hasar

- **Hipoksik-iskemik hasar ile birlikte kalıcı bitkisel hayata giren vakaların da çoğundan sorumludur**.
- **Kafanın kamçı hareketlerinde** oluşur. Bu hareketle serebral beyaz maddededeki nöronların aksonları gerilmeye bağlı olarak kopar.

Klinik Bilimler 127. soru
Küçük Stajlar Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 047

SUBDURAL HEMATOM

- ☑ Dura ile araknoid arasındaki **köprü venlerin yırtılması** sonucu oluşan kanamadır.
- ☑ Ayrıca, serebral kontüzyon ve intraserebral hematom sonunda da gelişebilir.
- ☑ Alkoliklerde, ilaç alışkanlığı olanlarda, nadiren hipertansiyonlu kişilerde de görülebilir.
- ☑ Genellikle venöz kanama olur.
- ☑ En çok temporal, parietal ve frontal bölgede görülür.
- ☑ **Kafa travmalarından sonra en sık** olarak ortaya çıkan kitle etkisi yapan lezyonlardır.
- ☑ Eğer şuur açıksa çok şiddetli baş ağrısı vardır.
- ☑ **Fokal nörolojik defisitler** olabilir.
- ☑ Kusma, epilepsi, çocuklarda subfebril ateş, huzursuzluk ve **meninks irritasyon bulguları** olabilir.
- ☑ **Tedavide** 1 cm'den fazla kalınlıkta kanamalarda cerrahi yaklaşım gerekir.
- ☑ **Akut form:** İlk 24-72 saat içinde görülür.
  - Altta yatan beyin hasarına bağlı olarak akut subdural hematomda mortalite %50-90'lardadır.
- ☑ **Kronik form:** 3-10 gün içinde görülür.
  - **Kronik subdural hematom** genellikle infant dönemde ve yaşlılarda, alkoliklerde görülür.
  - Küçük bir travmadan haftalar, hatta aylar sonra görülebilir.
  - Dura mater'den bir membran gelişir. Bu yapıya **neomembran** (yeni membran) denilir.
  - Bu hastalarda kitle etkisi ile **unutkanlık, demans, kişilik değişiklikleri,** bilinç düzeyinde dalgalanma, KİBAS bulgu ve belirtileri, hemiparezi, hemipleji görülür.



Subdural hematom

HERNİASYON SENDROMLARI

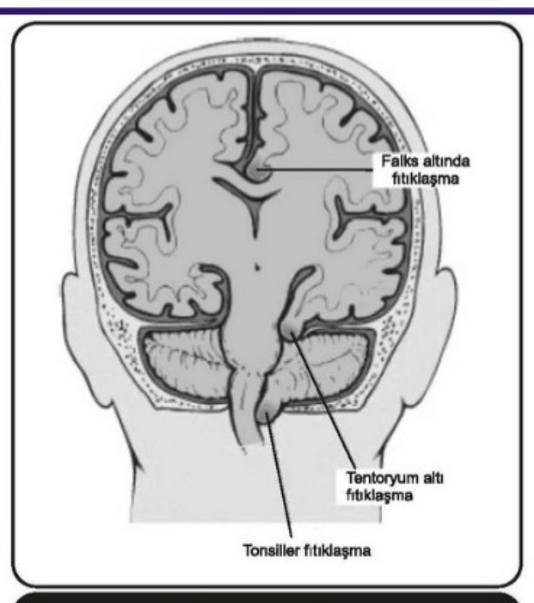
☑ Beyin dokusunun kafa içi bölmeler arasında yer değiştirmesine herniasyon (fıtıklaşma) adı verilir. Kafa içi boşluk, tentorium serebelli tarafından supratentoriyel ve infratentoriyel (posterior fossa) olmak üzere iki ana bölmeye ayrılır.

Subfalksian Herniasyon (Singuler Herniasyon)

- Frontal lobun medialindeki **singulat gyrus** karşıya geçer.
- **Anterior serebral arter** bası altında kalır.
- Kendine özgü klinik bulgusu yoktur.
- **Radyolojik olarak saptanan en sık** herniasyon tipidir.

Transtentorial Herniasyon

- Lateralde yerleşmiş bir supratentorial kitle, tentorium açıklığından **unkus ve hipokampusu** itebilir.
- Aksial (santral) ve uncal herniasyon olarak ikiye ayrılır.



Herniasyonlar

1- Aksial (santral) herniasyon

- ✓ Serebral hemisferlerin üst kısmında yer alan lezyonlarda görülür.
- ✓ İki yanlı yerleşmiş kronik subdural hematom gibi lezyonlarda oluşabilir.
- ✓ İki yanlı myotik pupil, yukarı bakış kısıtlılığı, Cheyne-Stokes solunumu klinik özellikleridir.

2- Unkal herniasyon (lateral transtentorial fıtıklanma)

- ✓ **En sık** semptom oluşturan herniasyon çeşididir.
- ✓ **Supratentorial kitleler** neden olur.
- ✓ **Posterior serebral arter, 3. kraniyal sinir** bası altında kalır.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 128

128. İş yerinde terfi beklentisi içinde olan kişi beklediği terfiyi alamadığını öğrendiği gün büyük bir hayal kırıklığı yaşıyor ve müdürüne karşı öfke hissediyor. Ancak hiçbir şey söyleyemeden kendi odasına geçiyor. O sırada odaya girip işle ilgili soru soran asistanını sertçe azarlıyor.

Bu kişinin başvurduğu ego savunma mekanizması aşağıdakilerden hangisidir?

A) Bastırma (Repression)
B) Baskı (Suppression)
C) Gerileme (Regression)
D) Yer değiştirme
E) İnkâr (Denial)

Doğru Cevap: D

KAMP NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

REM Uykusu Davranış Bozukluğu

- ✓ **REM** uykusu sırasında gerekli kas atonisinin sağlanamamasından kaynaklanır.
- ✓ Bu nedenle kişi rüyalarına uygun şekilde hareketler yapar.
- ✓ Gerçek ortamın farkında olmayıp rüyadaymış gibi hareket ettiklerinden kendilerine ve eşlerine zarar verebilirler.
- ✓ Çoğunlukla **yaşlı erkek** hastalarda görülür. **Parkinson hastalığı, demans ve multi sistem atrofi**

Klinik Bilimler 128. soru
Küçük Stajlar Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 075

BENLİĞİN SAVUNMA DÜZENEKLERİ

Genel Bilgiler

- Savunma düzenekleri, benliğin (egonun) kendisini bilinç dışı çatışmalardan kaynaklanan anksiyeteden korumak için kullandığı bir takım bilişsel süreçlerdir.
- Gerçekliğe uygun olup olmaması ve kişinin çevreyle olan uyumunu etkileme biçimine göre savunma düzenekleri matür (olgun) ya da immatür olabilir.
- Savunma düzenekleri sağlıklı insanlar tarafından kullanıldığı gibi bazı psikiyatrik bozuklukların gelişiminde çeşitli savunma düzeneklerinin uygunsuz biçimde kullanımı rol oynar.
- Bazı savunma düzenekleri aşağıda açıklanmıştır.

Bastırma

- ✓ Benlikte anksiyete oluşturabilecek **anı ve deneyimlerin** bilinç dışına itilmesidir.

Yadsıma (İnkar)

- ✓ Benlik için rahatsızlık oluşturan **nesnel gerçeklerin** varlığını görmezden gelmedir.
- ✓ Bastırmadan farkı kişinin kendisinde bulunan bir anı/deneyimi değil dış dünyada bulunan nesnel bir gerçekliği yok saymasıdır.
- ✓ Oğlu ölen bir annenin oğlu ölmemiş gibi masaya fazladan tabak koyması örnek olarak verilebilir.

Yansıtma

- ✓ Kişinin kendisinde olan olumsuz duygu, dürtü ve düşünceleri **başkalarında varmış gibi** görmesidir.
- ✓ Örnek olarak içinde öfke ve kin olan bir kişinin "bana kızıyorlar, benden nefret ediyorlar" diye düşünmesi verilebilir.

Yer Değiştirme

- ✓ Bir dürtünün ya da duygunun **asıl nesnesinden başka bir nesneye** yöneltilmesidir.
- ✓ Örneğin içinde annesine karşı derin bir öfke olan genç, bu öfkesini başkalarına yöneltebilir. Çalıştığı yerde patronuna kızıp eve gelince çocuklarına kötü davranın bir kişinin yaptığı da yer değiştirmedir.
- ✓ Özgül fobi ve **obsesif kompulsif bozukluk** gelişiminde rol oynayabilir.

Karşıt Tepki Kurma (Reaksiyon- Formasyon)

- ✓ Kişinin kendi içindeki bilinçdışı **yasak dürtü ve eğilimlerin tam karşıtı tepkiler** göstermesidir.
- ✓ Örneğin içindeki kin, nefret ve kabalık eğilimlerine karşın aşırı derecede kibar ve nazik davranmak bir karşıt tepki kurmadır.
- ✓ **Obsesif kompulsif bozukluk** gelişiminde rol oynayabilir.

Yüceltme (Sublimasyon)

- ✓ Cinsel enerjinin ya da başka dürtülerin hedef ve amacının değiştirilmesi, böylece kişi ve toplum için daha yararlı kabul edilen bir şekle dönüştürülmesidir.
- ✓ Örnek olarak agresyon enerjisinin spor faaliyetlerine dönüştürülmesi verilebilir.
- ✓ Olgun bir savunma düzeneğidir.

İLGİLİ NOTLAR

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 129

129. Yirmi bir yaşındaki kadın hasta ailesi tarafından psikiyatri polikliniğine getiriliyor. Öyküsünden, yaklaşık bir hafta önce art arda sınavları olduğu, sınavları bittikten birkaç gün sonra kendi kendine konuşma, uykusuzluk, insanların kendisine zarar vereceğinden şüphelenme, herkesin kendisine baktığı ve ona güldüklerini söyleme gibi şikâyetlerinin başladığı öğreniliyor. Ailesi zaman zaman hastanın konuşmalarının anlaşılmaz olduğunu söylüyor. Herhangi bir madde ya da alkol kullanım öyküsü olmayan hastanın fizik muayenesinde, laboratuvar ve görüntüleme tetkiklerinde patolojik bir bulgu saptanmıyor. Ruhsal muayenesinde duygudurumu ötimik, psikomotor aktivitesi normal sınırlarda olan hastaya risperidon 1 mg/gün başlanıyor. On beş gün sonra kontrole geldiğinde hastanın şikâyetlerinin tamamen düzeldiği, derslerine eskisi gibi devam edebildiği görülüyor.
Bu hasta için <u>en olası</u> tanı aşağıdakilerden hangisidir?

A) Bipolar affektif bozukluk-manik epizod
B) Şizofreni
C) Psikotik depresyon
D) Kısa psikotik bozukluk
E) Deliryum

Doğru Cevap: D

KAMP NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

PSİKİYATRİ

Klinik Bilimler 129. soru
Küçük Stajlar Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 055

SINIFLANDIRMA

Şizofreni
- Semptomların 6 aydan uzun sürer

Şizofreniform Bozukluk
- 1 aydan uzun, 6 aydan kısa sürer

Kısa Psikotik Bozukluk
- 1 günden uzun, 1 aydan kısa sürer

Şizoaffektif Bozukluk
- Şizofreni ve duygudurum bozukluğunun bir arada görülür. Duygudurum belirtileri yokken de psikotik belirtiler devam eder.

Sanrılı Bozukluk
- Önde gelen belirti sanrılardır. Şizofreninin diğer tanı ölçütleri karşılanmaz. İşlevselliği şizofreniden daha iyidir.

Paylaşılmış Psikotik Bozukluk
- Hastanın psikotik semptomlarının uzun süreli başka bir psikotik bozukluğu olan kişi ile ilişkisinden sonra gelişmesidir.

Genel Tıbbi Duruma Bağlı Psikotik Bozukluk
- Sağ parietal lob lezyonları
- Temporal lob epilepsisi → koku halüsinasyonları, işitsel halüsinasyonlar

Madde Kullanımının Yol Açtığı Psikotik Bozukluk
- Deliryum sırasındakiler **DEĞİL.**

ŞİZOFRENİ

Şizofrenide Anatomik Değişiklikler:
- **Kortikal atrofi,** lateral ve 3. ventriküllerde genişleme

Şizofrenide Nörotransmitter Değişiklikleri:
- **Dopamin** etkinliğinde belirgin **artış** vardır
- **Glutamatın** NMDA reseptörlerindeki **hipofonksiyon** teorisi son yıllarda güçlenmiştir.
- **Fensiklidin, ketamin** gibi NMDA blokerleri, şizofreni benzeri belirtilere yol açabilmektedir.

Pozitif Semptomlar:
- **Dezorganizasyon** (düşünce, affekt, davranışta)
- **Sanrı** (delüzyon)
- **Varsanı** (halüsinasyon)
- **Katatoni**

Sanrı: Hastanın kültürel, sosyal yapısı ve eğitimi ile bağdaşmayan, gerçeğe uymayan yanlış inançlardır. Mantıklı açıklamalarla değiştirilemezler. Sanrı bir **düşünce içerik** bozukluğudur.

İLGİLİ NOTLAR

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 130

130.Spinal kord yaralanması sonrasında ortostotik hipotansiyon gelişen bir hastaya ilaç dışı tedavi olarak,

I. Sıvı kısıtlaması
II. Uyurken yatak başını 10-20 derece yükseltmek
III. Ortam sıcaklığını artırmak
IV. Varis çorabı

uygulamalarından hangileri önerilir?

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

Doğru Cevap:D

KAMP NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

Klinik Bilimler 130. soru
Dahiliye Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 320

- ✓ Ortostatik hipotansiyonu provake eden faktörler
  - ➢ Ayakta uzun süre hareketsiz durmak
  - ➢ Uzun süre uzanmak
  - ➢ Aşırı yemek
  - ➢ Sıcak hava, sıcak duş
  - ➢ Dışkılama veya kusma sırasında ıkınmak
  - ➢ İzometrik egzersiz
  - ➢ Hiperventilasyon
  - ➢ Dehidratasyon
- ✓ Ortostatik hipotansiyon tedavisinde kullanılan ilaçlar; Kafein, Fludrokortizon, Midodrin

KIRILGANLIK

Kırılganlığın Karakteristik Özellikleri	
• Azalmış fizyolojik rezerv • Stres etkenlerine azalan direnç • İnternal 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.

ASLA HELAL ETMİYORUZ

Bu eserin tüm hakları TUS-DATA A.Ş.'ye aittir. Yıllar boyunca verilen nice emek, zahmet, güncelleme telif ve yayın harcamaları ile bugünkü haline gelmiştir.

Bu eserin yasal olmayan yollarla (fotokopi, PDF vb.) edinilmesi iki açıdan daha yasak ve ahlak dışıdır.

1. Telif hukuku ve kanunlar açısından yasak ve cezaya tabidir.
2. Bütün inançlar açısından "yasak" ve "haram" dır. Kul hakkıdır ve TUSDATA ya da emeği geçen herhangi bir yazarımız, kul haklarını hiçbir şekilde helal etmeyeceğini ve bir çeşit "hırsızlık" yoluyla elde edilen yayınımızın fayda etmemesini gönülden dilediklerini açıkça deklare etmektedir.

Bu esere gerçekten ihtiyacı olan öğrenci arkadaşlarımızın; şubelerimize yazılı başvurması ve incelememiz durumunda, iyi niyetle ve cömertçe hediye etmeye hazır olduğumuzu da deklare ediyoruz.

Mülkiyet haklarına tecavüz ne kadar çirkinse; mülkiyet haklarına saygı da o kadar asil bir duruştur.

TUSDATA

İLGİLİ NOTLAR

ortostatik hipotansiyonu tetikleyen faktörler ve tedavideki uygulamalar... bizi doğru cevaba götürüyor

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 132

132. Bir kimya laboratuvarında çalışan 5 teknisyen, siyanür içeren tüplerden birinin kırılmasından kısa süre sonra başlayan baş ağrısı, çarpıntı ve nefes darlığı bulgularıyla acil servise başvuruyor. Acil serviste hastalarda huzursuzluk, anksiyete dikkati çekerken bir hastanın EKG'sinde kardiyak disritmi gözleniyor ve aynı hasta nöbet geçiriyor.
İlk değerlendirme sonrası kan gazı alınan bu hastalarda beklenen bulgular aşağıdakilerden hangisinde verilmiştir?

A) Artmış anyon gap, arteriyel-venöz PO2 farkı <10 mmHg, metabolik asidoz
B) Normal anyon gap, arteriyel-venöz PO2 farkı >10 mmHg, metabolik asidoz
C) Normal anyon gap, arteriyel-venöz PO2 farkı >10 mmHg, metabolik alkaloz
D) Artmış anyon gap, arteriyel-venöz PO2 farkı >10 mmHg, metabolik alkaloz
E) Artmış anyon gap, arteriyel-venöz PO2 farkı <10 mmHg, metabolik alkaloz

Doğru Cevap: A

KAMP NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

Klinik Bilimler 132. soru
Pediatri Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 204

- **Metabolik asidoz (MUDPILES):**
  - ✓ **M**etanol
  - ✓ **U**remi
  - ✓ **D**iabetes mellitus
  - ✓ **P**araldehit-phenformin
  - ✓ **I**zoniazid-iron (demir)
  - ✓ **L**aktik asidoz (siyanid, karbonmonoksit)
  - ✓ **E**tanol-etilen glikol
  - ✓ **S**alisilatlar-starvasyon (açlık)-seizures (nöbet)
- **Osmolar gap'de artış (Alkoller ile olan zehirlenmeler):**
  - ✓ Etanol
  - ✓ İzopropil
  - ✓ Methanol
  - ✓ Etilen glikol
- **Hipoglisemi (HOBBIES):**
  - ✓ **H**ipoglisemik ajanlar (sülfonilüre, meglitinid)
  - ✓ **O**ther (diğerleri): kinin, ham tropikal meyve tüketilmesi
  - ✓ **B**eta **B**lokerler
  - ✓ **I**nsülin
  - ✓ **E**tanol
  - ✓ **S**alisilatlar
- **Rabdomiyoliz:**
  - ✓ **Nöroleptik malign sendrom**
  - ✓ Uzamış immobilizasyon
  - ✓ **Difenhidramin**
  - ✓ Doksilamin
  - ✓ **Statinler**
  - ✓ Mantarlar

ZEHİRLENMEDE GÖRÜNTÜLEME VE EKG

- **Radyoopak maddeler (CHIPPED):**
  - ✓ **C**hloral hydrate (kloral hidrat)-calcium carbonate (kalsiyum karbonat)
  - ✓ **H**eavy metals (ağır metaller (kurşun, çinko, baryum, arsenik, lityum, bizmut)
  - ✓ **I**ron (demir)
  - ✓ **P**henothiazines (fenotiazinler), **P**lay-Doh (oyun hamuru)-potasyum klorid
  - ✓ **E**nterik kaplı tabletler
  - ✓ **D**ental dolgu
- **PR mesafesini uzatan ilaçlar:**
  - ✓ Digoksin
  - ✓ Lityum

İLGİLİ NOTLAR

Kamp notuna ufak bir yorum ekleyerek doğru yanıta ulaşabiliriz. Kamp notumuzdaki bilgi ile siyanür zehirlenmesinin metabolik asidoza neden olduğunu görüyoruz. Siyanür zehirlenmesinde mekanizma olarak da laktat birikiminin buna sebep olduğunu da görüyoruz. Laktik asidozun anyon açığını artıracağını düşündüğümüzde buna uyan tek seçeneğin A olduğunu görüyoruz.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 134

134. Birkaç hafta önce viral enfeksiyon geçirme öyküsü olan ve hamile olduğu bilinen 20 yaşındaki bir hasta, boyun ağrısı şikayeti ile başvuruyor. Fizik muayenesinde boynunda hassasiyet tespit ediliyor. Kan tetkiklerinde, eritrosit sedimentasyon hızı yüksek, TSH değeri düşük, serbest T3 ve T4 değerleri yüksek olarak bulunuyor. Boyun ultrasonografisinde tiroidde nodül tespit edilmiyor.
Bu hastaya tedavi yaklaşımında aşağıdaki ifadelerden hangisi doğrudur?

A) Radyoaktif iyot (I-131) ile hemen tedavi edilmelidir.
B) Hamileliğinin hemen bitiminde radyoaktif iyot (I-131) ile tedavi edilmelidir.
C) I-131 ile tiroid "uptake" testi yapıldıktan sonra radyoaktif iyot tedavisi planlanmalıdır.
D) Bu hastada radyoaktif iyot (I-131) tedavisinin yeri yoktur.
E) Daha düşük radyasyon dozu olduğu için I-123 ile tedavi edilmelidir.

Doğru Cevap: D

KAMP NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

- **Radyoaktif iyot:**
  - ✓ Genellikle **tercih edilen** tedavi seçeneğidir.
- **Cerrahi**

TOKSİK MULTİNODÜLER GUATR (TOKSİK MNG)

- ☑ Genellikle **> 50 yaş üzerinde** ve **kadınlarda** daha sık görülür.
- ☑ **Geriatrik popülasyonda** hipertiroidinin en sık nedenidir.
- ☑ sT3, sT4 **yüksek**, TSH **baskılanmıştır.**
- ☑ Tiroid sintigrafisinde **heterojen tutulum** izlenir, **çok sayıda fonksiyonel (sıcak) nodül** ve çevre dokuda baskılanma görülür.
- ☑ **Tedavi:**
  - Hastayı **ötiroid** hale getirmek için **antitiroid ilaç** ve **beta bloker**ler öncelikli olarak verilir. Ancak Graves hastalığının aksine toksik nodül(ler)de antitiroid ilaçlar ile **remisyon sağlanamaz**. Buradaki amaç ise hastayı ötiroid hale getirdikten sonra **kalıcı tedavi için radyoaktif iyot veya cerrahi** uygulanmasıdır.
  - **Radyoaktif iyot** genel olarak daha sık tercih edilmektedir (özellikle cerrahi için riskli **yaşlılarda** tercih edilir).
  - **Cerrahi** daha çok **büyük guatrı olan ve bası bulguları** olanlar hastalarda tercih edilir.

TİROİDİTLER

Tiroiditlerin Nedenleri	
Akut	• **Bakteriyel enfeksiyon:** Stafilokok, Streptokok, vb • **Mantar enfeksiyonları:** Aspergillus, Candida, vb
Subakut	• **Viral (de Quervain) tiroidit - Subakut granülomatöz tiroidit** • **Sessiz tiroidit (postpartum tiroidit) - Subakut lenfositik tiroidit**
Kronik	• **Hashimoto tiroiditi** • **Reidel tiroiditi**

- ☑ **Akut Enfeksiyöz Tiroidit:**
  - Tiroidin **akut bakteriyel/fungal enfeksiyon** tablosudur.
  - Tiroid bezinde; **ağrı, ısı artışı, ciltte eritem** ve disfaji görülebilir.
  - Laboratuvarda sedimentasyon ve beyaz küre artışı görülür.
  - Tiroid fonksiyonları genellikle **normaldir**.
  - Tedavide **antibiyotik** verilir, abse varlığında **drenaj** da yapılır.
- ☑ **Subakut Tiroiditler:**
  - Klinik olarak 3 fazda ilerler:
    - ✓ **Başlangıç dönemi:** Hasar gören folliküllerden hormon deşarjı olur, **tirotoksikoz** (hipertiroidisiz) gelişir, T3-T4 **yüksek** ve TSH **baskılanmıştır**. Radyoaktif iyot uptake **düşüktür**.
    - ✓ Haftalar sonra harabiyete bağlı folliküller boşaldığından **hipotiroid döneme** girer, serbest T4 düşüktür ve

Klinik Bilimler 134. soru
Dahiliye Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 176

Postpartum tiroidit / Sessiz tiroidit (Subakut lenfositik tiroidit)	Viral tiroidit / De Quarvein tiroiditi (Subakut granülomatöz tiroidit)
• Öykü: **Gebelik (genç - orta yaş kadın)** • Tiroid: **Ağrısız** • Akut faz yanıtı: **Genellikle normal** • Otoantikor (Anti TPO, Anti Tg): **Genellikle +** • Biyopsi: **Lenfositik infiltrasyon** • Tedavi: **Propranolol**	• Öykü: **Viral ÜSYE (genç - orta yaş kadın)** • Tiroid: **Ağrılı** • Akut faz yanıtı: ↑↑↑ **(ESH > 100 mm/sn)** • Otoantikor: (Anti TPO, Anti Tg): **Genellikle -** • Biyopsi: **Granülom, dev hücre** • Tedavi: **Propranolol + NSAİD/Steroid**

- Tedavide antitiroid ajanların (PTU/Metimazol), radyoaktif iyot tedavisinin ve cerrahinin yeri **yoktur.**

İLGİLİ NOTLAR

- Fizik muayenede tek tiroid nodülü ele gelir.
- **Sintigrafide tek sıcak nodül görülür. Kalan tiroid dokusu süpresedir.**
- **T3 ve T4 yüksek; TSH baskılanmıştır.**
- Hiperfonksiyon gösteren tek tiroid nodülünün malign olması nadirdir.
- Genç hastalarda ve büyük nodülü olanlarda **lobektomi ve isthmusektomi** tercih edilir.

Hipotiroidizim nedenleri		
Primer (Artmış TSH düzeyi)	**Sekonder (Azalmış TSH düzeyi)**	**Tersiyer**
• Hashimato tiroiditi • Graves hastalığı için radyoaktif iyot tedavisi • Tiroidektomi sonrası • Aşırı iyot alımı • Subakut tiroidit • **İlaçlar:** Antitiroid ilaçlar, lityum • **Nadir:** İyot eksikliği, dishormonogenezis	• Hipofiz tümörü • Hipofiz rezeksiyonu veya ablasyonu	• Hipotalamik yetmezlik • Tiroid hormonuna direnç (Refetoff sendromu)

REFETOFF SENDROMU (TİROİD HORMON REZİSTANS SENDROMU)

- Hipofiz ve periferik dokularda tiroid hormonlarının metabolik etkilerine azalmış yanıt vardır.
- **Büyüme gelişme geriliği, guatr, düşük IQ** ile karakterizdir.

Klinik Bilimler 134. soru
Genel Cerrahi Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 082

TİROİD BEZİNİN İNFLAMATUAR HASTALIKLARI (TİROİDİTLER)

AKUT SÜPÜRATİF TİROİDİT

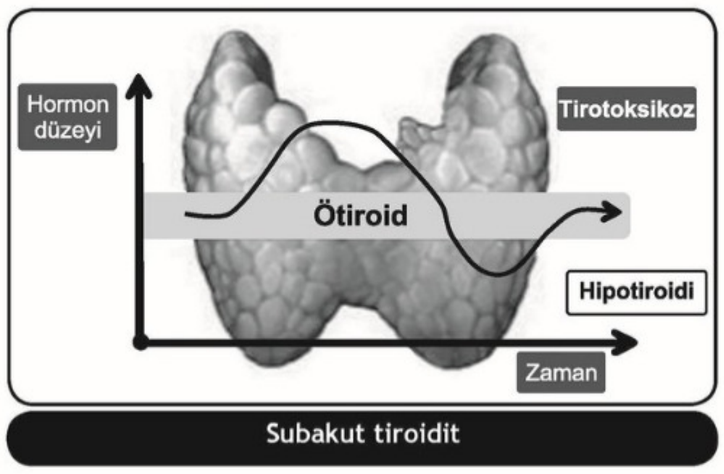
- **Erişkinlerde en nadir** görülen tiroiditir. **Çocuklarda** daha sık görülür.

SUBAKUT TİROİDİT

- **De Quervain, Granülomatöz, Dev Hücreli Tiroidit**

AĞRILI SUBAKUT TİROİDİT

- **30-40 yaş kadınlarda** daha sıktır. Öncesinde sıklıkla **üst solunum yolu enfeksiyonu** öyküsü vardır.
- **Ani ya da kademeli artış gösteren boyun ağrısı** ile karakterizedir.
- Hastalık klasik olarak dört aşamada seyir gösterir.



- **Eritrosit sedimentasyon hızı > 100 mm / saattir**. Tirotoksik ancak RAIU düşüktür.
- **Kendi kendini sınırlar.**
- **Tedavi → Semptomatik tedavi** yapılır. Aspirin ve nonsteroid anti-inflamatuvar, steroid, beta bloker kullanılır.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 135

135.Aşağıdakilerden hangisi romatoid artritin tipik olarak tanımlanan görüntüleme bulgularından <u>değildir</u>?

A) Periartiküler yumuşak doku şişliği
B) Eklem aralığında daralma
C) Ellerde bilateral ve simetrik tutulum
D) Periartiküler osteoporoz
E) Subkutanöz kalsifikasyonlar

Doğru Cevap:E

KAMP NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

- **SLE için otoantikorlar;**
  - ANA **(en sık)**
  - Anti-çift sarmal DNA **(spesifik)**
  - Anti-Smith **(spesifik)**
- **Diskoid Lupus,** SLE'ye benzeyen sıklıkla kutanöz lezyonlar ile sınırlı formdur. **En sık yüzde** görülür.
- **İlaç ile uyarılan lupus: Hidralazin, prokainamid, D-penisilamin ve izoniazid**le SLE'ye benzer tablo oluşabilir. **Anti-histon antikorlar** vardır. Birçok organ tutulabilir, ancak santral sinir sistemi ve böbrek tutulumu nadirdir.

SJÖGREN SENDROMU

- **Kuru göz (keratokonjunktivitis sicca)** ve **kuru ağız (kserostomi)** ile karakterize hastalıktır.
- İzole olabilir veya diğer otoimmün hastalıklara eşlik eder. **En sık romatoid artrit**le birlikteliği vardır.
- **Anti SS-A (Ro)** (daha erken başlangıç, daha uzun süre hastalık daha fazla ekstraglandüler tutulum ile birliktedir), **Anti SS-B (La)** antikorları vardır.
- Duktus epiteline karşı saldırıyı **CD4'ler** başlatır; yaygın lenfosit infiltrasyonu, duktus epitelinde hiperplazi, germinal merkez oluşturan lenfoid foliküller, kronik dönemde lümende fibrozis ve asiner atrofi ortaya çıkar.
- Kuruluğa bağlı keratit, konjonktivit ve larenjit ortaya çıkar. Ayrıca akciğer, böbrek, deri, santral sinir sistemi de etkilenebilir.
- **Maltoma** gelişme riski çok artmıştır.
- Tanı **minör tükürük bezi** incelenmesi için **dudak biyopsisi** konulur.

SİSTEMİK SKLEROZ (SKLERODERMA)

- **Mikrovasküler dolaşım hasarı**na sekonder gelişen aşırı **sistemik fibrozis** ile karakterize bir hastalıktır.
- Mikrovasküler hasarı başlatan hücreler **CD4 (+) hücreler**dir.
- **TGF beta** artışı fibrozisten sorumludur.
- **En çok deri** tutulur. **İlk bulgu** parmakların derisinde simetrik ödem ve kalınlaşma veya Raynaud hastalığıdır. **…üz** görünümü olabilir.
- …tutar.
- **Akciğer tutulumu** (pulmoner hipertansiyon ve interstisyel fibrosis) **en sık ölüm nedeni**dir.
- **Sınırlı skleroderma CREST (calsinozis, …reynaud, özofageal dismotilite, sklerodakti, telenjiektazi) sendromu** olarak bilinir ve **anti-sentromer antikorlar** pozitiftir.
- **Diffüz skleroderma**da **anti-DNA topoizomeraz 1** antikorları pozitiftir.

Klinik Bilimler 135. soru
Patoloji Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 016

IGG4 İLE İLİŞKİLİ HASTALIK

- **IgG4 üreten plazma hücreleri, fibrozis, obliteratif flebit** ile karakterize bir hastalıktır.
- Orta-ileri yaş **erkek**lerde daha sıktır.
- **Mikulicz sendromu, Riedel tiroiditi, idiopatik retroperitoneal fibrozis, otoimmün pankreatit tip 1, orbitanın inflamatuvar psödotümörü** bu grup hastalıklardandır.

İLGİLİ NOTLAR

kalsinozis, romatoid artritte değil; sklerodermada görülür.

Nörolojik tutulum

- En sık nörolojik bulgu **tuzak nöropatileridir** (en sık karpal tünel sendromu).
- **Atlantoaksiyel subluksasyona (C1-C2)** bağlı omurilik basısı görülebilir.

Laboratuvar bulguları

- **Romatoid faktör (RF);**
  - RF, immünglobulin G'nin Fc kısmını antijen olarak tanıyan otoantikorlardır (en sık **IgM** yapıda).
  - Hastaların **% 70-80**'inde pozitiftir. Ancak özgüllüğü düşüktür (sağlıklı yaşlı bireylerde dahi pozitif olabilir).
- **Anti-CCP (siklik sitrülinlenmiş peptid) antikorları;**
  - RA hastalarının yaklaşık **% 70-80'inde** pozitiftir.
  - Romatoid artrite özgüllüğü (% 95) RF'den daha fazladır.

Klinik Bilimler 135. soru
Dahiliye Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 221

Eklem görüntülemesi

- Direkt grafi bulguları, erken dönemde **nadiren** saptanabilirler.

Romatoid artritte radyolojik bulgular

Erken dönem	Geç dönem
• **Periartriküler osteopeni (ilk bulgu)** • Yumuşak doku şişliği • **Marjinal erozyonlar** • Eklem aralığında **simetrik** daralma	• **Generalize osteoporoz** • Subluksasyonlar • Eklem deformiteleri • Ankilozlar

- **MRG ve USG** ile sinovit gibi **yumuşak doku** değişiklikleri daha **sensitif** ve daha **erken** saptanabilir.

Tanı

Romatoid artrit sınıflama kriterleri 2010 (ACR ve EULAR)

		Skor
Eklem tutulumu	1 büyük eklem (omuz, dirsek, kalça, diz, ayak bileği) ----►	0
	2-10 büyük eklem ----►	1
	1-3 küçük eklem (MCP PIP başparmak interfalangiyal, el bileği) ----►	2
	4-10 küçük eklem ----►	3
	> 10 eklem (en az 1 küçük eklem) ----►	5
Seroloji	Negatif RF ve negatif Anti CCP ----►	0
	Düşük titrede pozitif RF veya Anti CCP antikorları ----►	2
	Yüksek titrede pozitif RF veya Anti CCP antikorları ----►	3
Akut faz reaktanları	Normal CRP ve normal ESR ----►	0
	Anormal CRP veya anormal ESR ----►	1
Semptom süresi	< 6 hafta ----►	0
	≥ 6 hafta ----►	1
≥ 6 puan, Romatoid artrit açısından anlamlıdır.		

Tedavi

Non steroid antiinflamatuar ilaçlar (NSAİİ)

- Analjezik ve antiinflamatuar etki sağlarlar. (Dikkat: NSAİİ, **ankilozan spondilitte** ise hastalığı modifiye eder.)

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 136

136. I. Merdiven çıkma
II. Zıplama
III. Uzağa atlama
IV. Üç tekerlekli bisiklet sürme

Yukarıdakilerden hangileri tipik gelişim gösteren 24-36 ay çocukların eriştikleri motor gelişim basamaklarıdır?

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

Doğru Cevap: E

KAMP NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

0-5 Yaş arası gelişme	
10. AY	
Otururken	Tek başına oturma pozisyonuna geçer ve desteksiz oturur
Ayakta	Ayağa bir yerden tutunarak kalkar; emekler ya da mobilyadan tutarak yürür
Motor	Emekler ya da sürünür
Adaptif	Başparmak ve işaret parmağıyla nesneleri kavrar, işaret parmağı ile eşyalara vurur, yardımlı kıskaç hareketiyle bilyeyi yerden alır, gizlenmiş oyuncağı yerinden çıkarır, düşürülmüş eşyayı almaya çalışır, başka bir kişinin kavradığı eşyayı serbestleştirir.
Dil	Tekrarlayıcı birbiri ile uyumlu sesler çıkarır ("mama", "dede")
Sosyal	İsmi seslenince cevap verir, ce-ee oyunu oynar, bay bay yapar
12. AY	
Motor	Bir elinden tutulduğunda yürür (48 hafta); bağımsız olarak kalkar, birkaç adım atar
Adaptif	Işaret parmağı ve başparmağın yardımız hareketiyle bilyeyi yerden alır; istendiğinde ya da jestlerle elindeki nesneyi bir başkasına verir
Dil	"Mama" "dede" dışında birkaç kelime söyler
Sosyal	Basit top oyunu oynar; giyinme sırasında postural ayarlama yapar
15 AY	
Motor:	Bağımsız yürür, merdivenleri emekleyerek çıkabilir
Adaptif:	3 küp ile kule yapar, düz çizgi çizer; üzümü şişeye koyabilir
Dil:	Jargon; basit emirleri alır, tanıdık bir objeyi isimlendirebilir (top gibi); adına yanıt verir
Sosyal:	Bazı ihtiyaçlarını işaret ederek belirtir; ebeveynlerine sarılır
18 AY	
Motor:	Düzgün koşar, küçük sandalyede oturur, bir elinden tutulduğunda merdiven çıkabilir, çekmece ve sepetleri karıştırır.
Adaptif:	4 küp ile kule yapar; karalama yapar; şişeden üzümü çıkarır
Dil:	10 kelime (ortalama); resimleri adlandırır; bir veya birden çok vücut bölümünü tanır

Klinik Bilimler 136. soru
Pediatri Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 060

24 AY	
Motor:	İyi koşar, merdiven inip çıkabilir (birer birer-her seferinde bir adım); kapıları açar; mobilyaları tırmanır; zıplar
Adaptif:	7 küp ile kule yapar (21 aylık iken 6 küp ile); daire şekline karalama yapar; horizontal çizgiyi taklit eder
Dil:	3 kelime ile cümle kurar
Sosyal:	Kaşığı iyi kullanır; yakın zamanda yaşadığı olayları anlatır; soyunmaya yardım eder; resimli öyküleri dinler
30 AY	
Motor:	Alternatif ayaklarla merdiven çıkabilir
Adaptif:	9 küp ile kule yapar.
Dil:	L harfini bilir telaffuz eder.
Sosyal:	Eşyaları yerleştirmeye yardım eder; oyun oynar gibi yapar

İLGİLİ NOTLAR

Klinik Bilimler 136. soru
Pediatri Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 061

36 AY	
Motor:	Üç tekerlekli bisiklete biner; kısa süreli tek ayaküstünde durur
Adaptif:	10 küp ile kule yapar; 3 küp ile köprü yapısını taklit eder; daire çizer; + (haç) taklit eder
Dil:	Yaş ve cinsiyetini bilir; 3 objeyi doğru sayar; 3 rakam veya 6 heceli cümleyi tekrar eder; konuşması yabancılar tarafından anlaşılır
Sosyal:	Basit oyunlar oynar, giyinmeye yardım eder, ellerini yıkar
48 AY	
Motor:	Tek ayaküstünde sekebilir; makas kullanarak resimleri kesebilir; iyi tırmanır
Adaptif:	Köprü modelini taklit eder; 5 küp ile kapı yapmayı taklit eder; + (haç) ve kare yapar; 2-4 parçalı insan resmi çizer; iki çizginin uzun olanını bilir
Dil:	4 parayı doğru olarak sayar; öykü anlatır
Sosyal:	Birçok çocuk ile oynar, tuvalete yalnız gider
60 AY	
Motor:	Atlar
Adaptif:	Üçgen kopyalar; İki cisim arasında ağır olanı tanır
Dil:	4 rengi adlandırır; 10 heceli cümleyi tekrarlar; 10 parayı doğru olarak sayar
Sosyal:	Giyinir ve soyunur; kelimelerin anlamları ile ilgili sorular sorar; evcil rol oynama ilgisini çeker

3 Yaş 3'ler

- **3** tekerlekli bisiklete biner
- **3** sn ayak üstünde durur
- **3** küp ile köprü yapar
- **3** yaşında olduğunu ve cinsiyetini bilir
- **3** objeyi doğru sayar
- **3** rakamı bilir
- **DİKKAT!!!** 3 yaşında olmayan Tek 3 **ÜÇgen**dir. **ÜÇgen 5 yaşında** kopya edilebilir.

4 Yaş 4'ler

- 4 kez tek ayak üstünde sekebilir
- 4 gen çizebilir (kare)
- 4 parçalı insan resmi yapabilir
- 4 parayı doğru sayar

Merdiven çıkma gelişim basamakları

- **15 ay** → Emekleyerek çıkabilir
- **18 ay** → Elinden tutarak çıkar
- **24 ay** → Her seferinde birer birer çıkar iner
- **30 ay** → Alternatif ayakla çıkabilir

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 137

137. Kompleman sisteminde yer alan düzenleyici faktörlerden hangisinin eksikliğinde antipik hemolitik üremik sendrom görülmesi <u>en az olasıdır</u>?

A) Faktör B
B) Faktör H
C) Membran kofaktör protein (MCP)
D) Faktör I
E) Properdin eksikliği

Doğru Cevap: E

KAMP NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

Kronik granülomatöz hastalıkta HLH gelişirse yapılacaklar:

- **Önce** interferon gamma **kesilir**
- **Sonra** yüksek doz steroid **verilir**

CHÉDIAK-HIGASHI SENDROMU

- Otozomal resesif geçişli nadir bir hastalıktır. Bakterisidal aktivite ve kemotaksis bozulmuştur.
- **Nötrofillerde dev sitoplazmik granülasyon,** defektif nötrofil degranülasyonu, **parsiyel okülokutanöz albinizm**, progresif periferal nöropati, **fotofobi** ile karekterizedir.
- **S. aureus** en sık infeksiyon yapan ajandır.
- Hayatı tehdit eden en önemli komplikasyon, EBV ile aktive olan pansitopeni, yüksek ateş, karaciğer, dalak ve lenf nodlarının histiyositik infiltrasyonu ile giden **"hemofagositik sendrom"**dur.

Tedavi

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

LÖKOSİT ADEZYON DEFEKTİ

- OR geçiş gösterir.

Tip I: CD18 eksikliği vardır. B2 integrin eksiktir.

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

Tip-III: (Kindlin eksikliği vardır)

Klinik Bilimler 137. soru
Pediatri Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 202

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)

Tonsil hipoplazisi görülen immün yetmezlikler:

- Bruton
- Hiper IgM tip 1
- SCID

SCID olmasına rağmen tonsillerin hiperplazik olduğu, LAP ve HSM görülebilen durumlar:

- **Omenn sendromu**
- **GVHD** (SCID hastasına kan ürünü ışınlanmadan verilirse gelişecek komplikasyon)

İLGİLİ NOTLAR

HEMOLİTİK ÜREMİK SENDROM (HÜS)

Akut Gastroenterit
⬇
Toksinler
⬇
Kapiller endotel hasarı
⬇
Trombositopeni
⬇
Kapiller Lümen daralması
Mikroanjiyopatik Hemolitik Anemi (Şistosit)
(Hb ve Hct düşük, LDH ve İndirek bilirubin yüksek, Haptoglobülin düşük)
⬇
Renal iskemi (ABY)

Klinik Bilimler 137. soru
Pediatri Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 265

Etiyoloji

Enfeksiyon kökenli HÜS:

- **Shiga toksin (Verotoksin) üreten E.coli** (STEC O157:H7)
- **Shiga toksin üreten E. coli** (STEC 0104:H4)
- **Shigella dysenteriae**

Genetik kökenli ya da Atipik HÜS

- **ADAMTS-13 (vWF proteaz) eksikliği**
- **Kompleman H**, I veya B eksikliği

Ayırıcı tanı:

- **Coombs testi negatiftir.** Ancak pnömokoklara bağlı HÜS'de pozitif olabilir.
- **DİK bulgusu yoktur.** PT ve aPTT normaldir.

Tedavi

- Pnömokok enfeksiyonu dışında **antibiyotikler kullanılmamalıdır.**
- Plazma infüzyonu ya da **plazmaferez**, santral sinir sistemi tutulumu ve rekürrens riski yüksek olan TTP tedavisinde faydalı iken, HÜS'de ancak öncesinde ishali olmayan **genetik kökenli olgular** veya **ciddi nörolojik tutulumu** olan olgularda faydalı olabilir.
- **Anti C5 antikoru eclizumab**'ın atipik ailevi HÜS olgularında etkinliği gösterilmiştir.

GOODPASTURE SENDROMU

- **Pulmoner** alveolar bazal membran ve **glomerülar** bazal membrandaki tip 4 kollajenin spesifik epitoplarına karşı antikor gelişimi ile karakterizedir.
- **Pulmoner kanamaların** ve **glomerülonefritin** olduğu bir hastalık tablosudur.
- **Serum C3 düzeyi normaldir.**
- Böbrek biyopsisinde bazal membranda **lineer IgG birikimi** gözlenir.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 138

138. On üç yaşındaki kız çocuk 15 gündür kesilmeyen ve günde 8-10 pedi bulan menstrüel kanama ile hastaneye getiriliyor. Öyküsünden âdetinin 12 yaşında başladığı, ilk âdetlerinin 25 günde bir düzenli olduğu ve en yoğun gününde 3-4 ped kullandığı öğreniliyor.

Bu çocuk için <u>en olası</u> ön tanı aşağıdakilerden hangisidir?

A) Polikistik over sendromu
B) von Willebrand hastalığı
C) Uterin vasküler malformasyon
D) Hipotalamo-pitüiter-over aks immatürasyonuna bağlı ovulatuvar disfonksiyon
E) Endometriyal adenomiyom

Doğru Cevap: D

KAMP NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

Menstrüel siklus düzensizlikleri:

- **Oligomenore:** 35 günden uzun intervallerle oluşan kanamalardır ve folliküler faz uzamıştır. **(kronik anovulasyon)** *(A-17)*.
- **Polimenore:** 24 günden daha kısa aralıklarla oluşan kanamalardır ve folliküler faz kısalmıştır *(N-05)*.
- **Menoraji:** Miktarı fazla (>80 ml), süresi (> 8 gün) uzun ancak düzenli olan kanamalardır **(adenomiyozis, RİA)** *(N-15)*.
- **Metroraji:** Kanama aralıkları düzensiz ancak miktarı normal olan kanamalardır. **(endometriyal polipler, endometrit)** *(E-11)*.
- **Menometroraji;** Zamanı düzensiz ve sık aralıklarla oluşan fazla miktarda ve uzun süreli kanama
- **Hipomenore:** Miktarı az (<20ml) düzenli kanamalardır.
- **Hipermenore:** Miktarı fazla (> 80 ml) düzenli kanamalardır.
- **İntermenstrüel kanama:** Siklus ortasında görülen kanamalardır **(ovulasyon kanaması)**.

Mesntruel siklus düzensizlikleri için önerilen son terminoloji

	Normal	Anormal
Miktar (volüm)	5-80 ml	**Hafif kanama;** <5 ml **Ağır kanama;** >80 ml
Süre	≤ 8 gün	**Uzamış kanama;** > 8 gün
Sıklık (mensler arasındaki gün)	24-38 gün	**Sık kanama;** < 24 gün **Seyrek kanama;** >38 gün **Amenore;** > 90 gün
Düzen (Sikluslar arası değişkenlik)	≤7-9 gün	**Düzensiz kanama;** ≥ 10 gün

Etiyoloji

Klinik Bilimler 138. soru
Kadın Doğum Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 045

Yaş ve sıklıklarına göre kanama nedenleri

Yenidoğan	Prepubertal *(Ş-18)*	Adölesan	Reproduktif	Perimenapozal	Postmenapozal
Maternal östrojenin çekilmesi	**Vulvovajinitler** *(N-08)*	**Anovulasyon**	**Ekzojen hormon kullanımı**	**Anovulasyon**	Endometriyal atrofi *(A-17)*
	Vajende yabancı cisim	Ekzojen hormon kullanımı	Gebelik	Fibroidler	Endometriyal polip
	Puberte prekoks	Gebelik	Anovulasyon	Servikal ve endometriyal polipler	Endometriyum kanseri
	Tümörler (Rabdomiyosarkom, ovaryan tümörler)	**Koagülopati** - **Hematolojik sebepler** *(E-08)*	Fibroidler	Tiroid disfonksiyonu	Hormon terapisi
	Diğer; Üretral prolapsus, liken sklerozis, travma, ekzojen hormon kullanımı		Servikal ve endometriyal polipler		Endometriyal hiperplazi
			Tiroid disfonksiyonu		Diğer tümörler; vulvar, vajinal, servikal *(N-09)*

İLGİLİ NOTLAR

Adölesan dönemdeki kanamaların en sık nedeni anovulasyondur bilgisinden yola çıkılarak soruda doğru cevaba ulaşabiliriz.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 139

139.Aşağıdaki maternal sorunlardan hangisinde fetal büyüme kısıtlılığı <u>en az olasıdır</u>?

A) Orak hücreli anemi
B) Malnütrisyon
C) Hipertansiyon
D) Gestasyonel diyabet
E) Kronik böbrek yetmezliği

Doğru Cevap:D

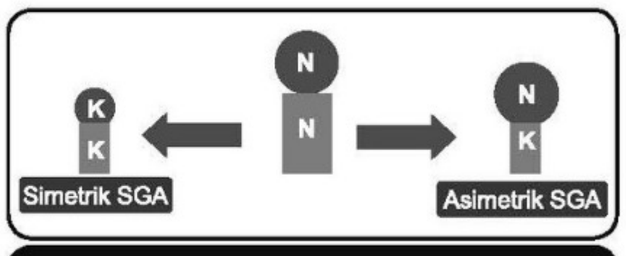
KAMP NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

İLGİLİ NOTLAR

Gestasyon yaşının belirlenmesinde Ballard testi parametreleri	
Fiziksel maturasyon kriterleri - Cilt görünümü - Ayak tabanı çizgilenmesi - Meme dokusu - Göz ve göz kapağı/kulak kepçesi - Genitalya - Lanugo	**Nöromusküler maturasyon kriterleri** - Postür - El bileği kare pencere özelliği - Kol geri kıvrılma özelliği - Popliteal açı - Eşarp bulgusu - Topuk kulak testi

İNTRAUTERİN BÜYÜME DURAKSAMASI (SGA)

- Doğum ağırlığının, gestasyon haftasına göre **10. persentilin altında** olmasıdır.
- **Ponderal indeksi** ve **baş çevresi** kullanılarak SGA bebekler **simetrik** veya **asimetrik** olarak ayrılır. **Asimetrik** gelişme geriliğinin prognozu simetrikten daha iyidir.



- SGA bebeklerin asimetrik simetrik ayrımı daha çok baş çevresine göre yapılmaktadır. Baş çevresi 10 persentilden küçük olan SGA bebekler simetrik, 10 persentilden büyük SGA bebekler asimetrik olarak sınıflandırılır. Fetal nedenlerin

Klinik Bilimler 139. soru
Pediatri Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 013

İntrauterin gelişme geriliği ile ilişkili faktörler		
Fetal nedenler - Kromozomal bozukluklar (Trizomiler vb.) - Kronik fetal enfeksiyonlar (TORCH) - Konjenital anomaliler- Sendromlar - Irradiyasyon - Çoğul gebelikler - Pankreatik hipoplazi - İnsülin eksikliği (üretim veya insülin etkisinde azalma) - IGF-1 eksikliği	**Plasental nedenler** - Plasenta ağırlığı/ hücre sayısında azalma - Yüzey alanında azalma - Villöz plasentit (bakteriyel, viral, parazitik) - İnfarkt - Tümör (koriyoanjiyoma, mol hidatiform) - Plasental ayrılma - İkizden ikize transfüzyon sendromu	**Maternal nedenler** - Toksemi - Hipertansiyon veya renal hastalık - Hipoksemi (yüksek yerde doğum, siyanotik kardiyak veya pulmoner hastalık) - Malnutrisyon - Kronik hastalıklar - Orak hücreli anemi - İlaçlar (narkotikler, alkol, sigara, kokain, antimetabolitler)

SGA bebeklerde görülen bulguların en önemli patofizyolojisi intrauterin hipoksidir. İntrauterin hipoksi;

- **Stresi arttırır,** mekonyumun erken salınmasına ve aspirasyonuna neden olur,
- **Eritropoetini arttırır** polistemiye ve hipervizkoziteye neden olur.
- **Bağırsakların hipoksik kalması** nedeniyle beslenme intoleransı ve spontan perforasyonalara neden olur.
- Pulmoner arterin yeterince olgunlaşamamasına ve pulmoner hipertansiyona neden olur.
- Plasental yetmezlik nedeniyle bebek yeterince glukoz depolayamaz buna ek olarak hipoksi de **glukoz kullanım ihtiyacını arttırır** ve hipoglisemi ortaya çıkar.
- **SGA bebeklerde Stres faktörü nedeniyle RDS sıklığı azalmıştır.**

SGA BEBEKLERDE SIK GÖRÜLEN SORUNLAR

- Hipotermi
- **Hipoglisemi**
- **Mekonyum aspirasyonu**
- Tekrarlayan apne ve pnömoni
- Aspirasyon, pnömomediastinum ve pnömotoraks
- **Pulmoner hipertansiyon** ve persistan fetal dolaşım
- Akciğer kanaması
- Nörolojik sorunlar
- İntrauterin fetal ölüm
- **Polisitemi-**hipervizkozite
- Dismorfoloji

Gestasyonel diyabetin fetal makrozomi yaptığını bilmek soruyu yapmak için fazlasıyla yetiyor.

Klinik bulgular:

- **İVK,** doğum esnasında nadirdir. **%50 oranında yaşamın ilk gününde, %75'den fazlası ise ilk 3 günde** ortaya çıkar. Çok az hastada 14-30. günler arası **geç kanama** görülebilmektedir. **1. ayın sonu**ndan itibaren nadir görülür.
- Kanamalar Papile ve Volpe olmak üzere iki farklı evreleme ile sınıflandırılmaktadır. Papile evrelemesi daha eskidir, tomografiye göre yapılmıştır. Volpe daha güncel sınıflamadır ve ultrasonografiye göre yapılmıştır.
- İntrakraniyal kanamaların tanısı ve evrelemesi **ultrasonografi ile yapılır.**

  Evre I: Kanama germinal matrikste sınırlı ve/veya ventrikülün %10'undan azında var.

  Evre II: Kanama ventrikülün %10-50'sini kapsar.

  Evre III: Kanama ventriküllerin %50'den fazlasını kapsar veya ventriküllerde genişleme var.

  Evre IV: Beyin parankimine kanama var. (Papile sınıflamasına göre Evre IV fakat Volpe sınıflamasına göre Evre IV yoktur, Evre 4 yerine Periventriküler hemorajik infarkt terimi kullanılır.)
- İVK hastalarının bir kısmı **asemptomatiktir.** Gestasyon yaşı 32 hafta veya doğum tartısı 1000 gramın altındaki bebekler riskin en fazla olduğu grup olup bunlarda 3-7 günde bir 36-40 hafta oluncaya kadar usg yapılması önerilir. Periventriküler hasarı **kraniyal MRI** daha iyi görüntüler ve uzun dönem prognoz hakkında daha iyi fikir verir.

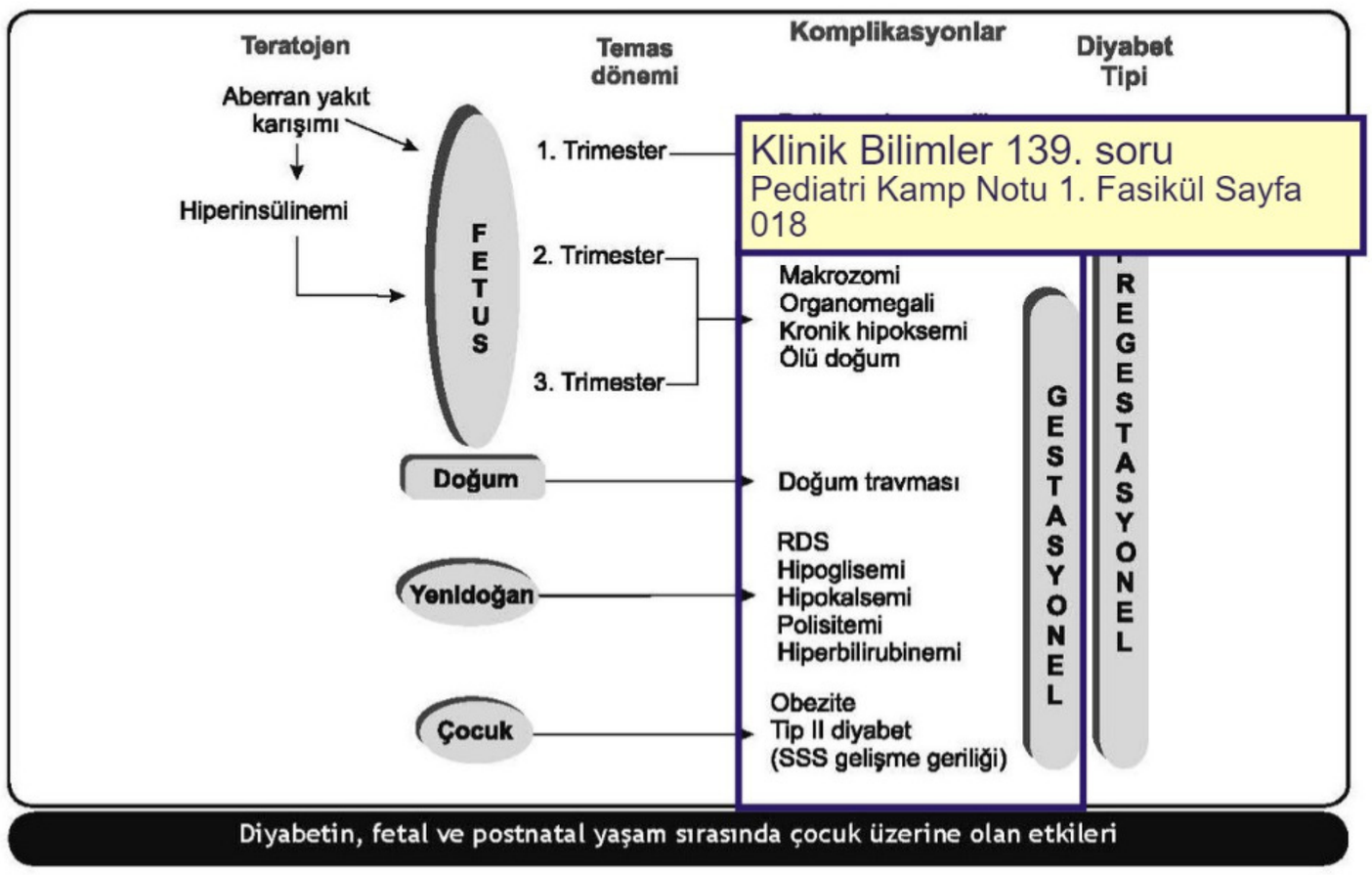
Prognoz

- **Posthemorajik hidrosefali ve periventriküler lökomalazi,** kanamanın en önemli iki komplikasyonudur.

Korunma

- Prematürite doğumları azaltma
- Antenatal steroid kullanımı
  - Ciddi İVK'yı azaltır
  - Mortaliteyi azaltır
- Düşük doz indometazin kullanımı

DİYABETİK ANNE BEBEĞİ (DAB)



Diyabetin, fetal ve postnatal yaşam sırasında çocuk üzerine olan etkileri

Klinik Bilimler 139. soru
Pediatri Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 018

İkinci Trimester

- 16-20. gebelik haftaları arasında anomaliler ve NTD açısından **maternal serum AFP düzeyi ölçülmeli** ve **ultrasonografi** yapılmalı. Kardiyak anomali riski artmış olduğu için **fetal ekokardiyografi** ikinci trimesterde yapılmalıdır.
- **İkinci trimesterde diabet daha stabil seyretmektedir ve 24. haftadan sonra** antiinsülinerjik etkili gebelik hormonlarına bağlı olarak **insülin ihtiyacı artmaya başlar. İnsülin ihtiyacının en yüksek olduğu dönem gebeliğin ikinci yarısıdır.**

Üçüncü Trimester ve Doğum

- 32-34. haftalar arasında fetal iyilik halini belirleyen testlere (fetal hareket sayımı, fetal kalp monitörizasyonu, biyofizik profil ve gerekirse CST) başlanmalıdır.
- **38. haftada doğum planlanmalıdır. Fetus çok büyük değil ve serviks uygunsa doğum indüksiyonu denenebilir. Tahmini doğum ağırlığı ≥4500 gr olan bebeklerde sezaryen tercih edilir.**
- Doğumun olacağı gün uzun süreli insülin dozu azaltılmalı ya da kesilmelidir. Çünkü **doğum sonrası insülin ihtiyacı belirgin azalır.**

Klinik Bilimler 139. soru
Kadın Doğum Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 223

Gestasyonel Diabet

- İlk kez gebelikte tanı alan veya ortaya çıkan değişik derecedeki glukoz intoleransıdır.
- Uygun şekilde tedavi edilmiş gestasyonel diabette ölü doğum olasılığı genel popülasyondan farklı değildir. En önemli perinatal kaygı maternal ve fetal doğum travmasına neden olan **makrozomidir**. Pregestasyonel diabete benzer şekilde **hipertansiyon ve sezaryan oranı** artmıştır.

Pregestasyonel diabetten farklı olarak gestasyonel diabette **fetal anomali insidansında artış yoktur.**

Fetal Komplikasyonları

- **Fetal mortalite riski artmıştır:** Yüksek açlık kan şekeri olan gebelerde pregestasyonel diabete benzer şekilde **açıklanamayan fetal ölüm** oranı artmıştır.
- **Makrozomi:** Doğum ağırlığı **4500 gr üzerindeki** bebekler makrozomiktir.
  - Maternal hiperglisemi, özellikle gebeliğin ikinci yarısında aşırı somatik büyümenin uyarılmasına yol açan fetal insülinemiye neden olur.
  - Makrozomi ile ilişkili faktörler; **insülin (C peptid), IGF I** (doğum ağırlığı ile kuvvetli ilişki bulunmaktadır), **epidermal büyüme faktörü, fibroblast büyüme faktörü, platelet derive büyüme faktörü, leptin** ve **adiponektin**dir.
  - **Maternal obezite, fetal makrozomi için glukoz intoleransından daha önemli ve bağımsız bir risk faktörüdür.**

Tedavi Yaklaşımı

- Gestasyonel diabetli gebeler, kan glukoz hedefinin diyetle sağlanıp sağlanamamasına göre iki fonksiyonel sınıfa ayrılır. Gestasyonel diabette **hedef glukoz değerleri AKŞ < 95 mg/dl ve postprandial 2. saat < 120 mg/dl'dir.**
  - Diyetle hedef sağlanabiliyorsa sınıf A1
  - **Diyetle hedef sağlanamıyorsa sınıf A2; tedavide genellikle insüline geçilir**
- **Diyet:** Günlük kalori alımı 30-35 kkal/kg/gün olmalıdır; ancak BMI>30 olanlarda ise 25 kcal/kg/gün olacak şekilde kısıtlanmalıdır.
- **Egzersiz:** Obez gestasyonel DM'li hastalarda insülin ihtiyacını azaltır.
- **Glukoz izlemi:** Gestasyonel DM için postprandiyal izlem preprandiyalden daha önemlidir. Açlık ve tokluk 1. veya 2. saatte bakılmak üzere günlük 4 kez glukoz izlemi önerilmektedir.

Gestasyonel diyabetin fetal makrozomi yaptığını bilmek soruyu yapmak için fazlasıyla yetiyor.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 140

140 Zamanında 3.200 g ağırlığında, 9/10 Apgar skoru ile doğan bebek yaşamının 12. saatinde konvülsiyon geçiriyor. Transfontanel ultrasonografisinde intrakraniyal kanamasının olduğu saptanıyor. Epilepsi, diyabet ve hipertansiyon tanılarının olduğu bilinen annenin multivitamin, insülin, difenilhidantoin, asetilsalisilik asit ve nifedipin kullandığı öğreniliyor.
Bu bebekteki kraniyal kanama etiyolojisinin annenin kullandığı ilaçların hangisinden kaynaklanmış olması <u>en olasıdır</u>?

A) İnsülin
B) Difenilhidantoin
C) Asetilsalisilik asit
D) Nifedipin
E) Multivitamin

Doğru Cevap: B

KAMP NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

- Strabismus
- Omfalosel veya büyük umbilikal herni vardır.
- Diğer bulgular: Mikrosefali, kulak looplarında çentikler, diyafragmatik evantrasyon, kliteromegali ve asimetri vardır.
- Kalıtım tipi tam bilinmemektedir.

FETAL ALKOL SENDROMU

- **Majör bulgular:** Pre ve postnatal **yavaş büyüme**, **mental retardasyon, mikrosefali**, karakteristik yüz görünümü (geniş burun köprüsü, kısa palpebral fissürler, pitozis ve filtrum anomalisi), **konjenital kalp defektleri**, doğuştan kalça çıkığı, diğer eklem/ekstremite anomalileri, zayıf motor koordinasyon şeklindedir.

F

Klinik Bilimler 140. soru
Pediatri Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 055

- **Fetal hidantoin sendromu,** gebelik sırasında antikonvülsan ilaç fenitoininin maternal kullanımından kaynaklanan karakteristik mental ve fiziksel konjenital defektlerdir. Karakteristik özellikler arasında sendroma özgü kafatası ve yüz özellikleri, büyüme geriliği, el-ayak parmaklarında ve tırnaklarda hipoplazi, yarık damak-dudak, mikrosefali, özellikle parmaklarda veya ellerde olmak üzere iskelet malformasyonları bulunur.

Genetik danışma endikasyonları
İleri ebeveyn yaşı
• Anne yaşı ≥ 35 • Baba yaşı ≥ 40
Önceki çocukta veya ailede
• Konjenital anomali • Mental retardasyon • Metabolik hastalık • Tek gen hastalığı • Dismorfoloji • İzole doğum defekti • Kromozom anomalisi
Erişkin başlangıçlı genetik hastalık (presemptomatik test)
• Kanser • Huntington hastalığı
Akrabalık
Teratojene maruz kalma
Tekrarlayan abortus öyküsü veya infertilite
Gebelikte tarama testlerinde anormallik
• Maternal serum alfa fetoprotein • Üçlü test • Fetal ultrasonografi • Fetal karyotip
Etnik riskle ilişkili heterozigot tarama
• Orak hücreli anemi • Tay-Sachs, Canavan, Gaucher hastalığı • Talasemiler
Anormal neonatal genetik test sonuçlarının izlemi
• Taşıyıcı tarama panelleri • Total genom veya ekzom sekansı öncesinde • Preimplantasyon genetik testler öncesinde

İLGİLİ NOTLAR

buradaki referansımızdan fenitoinin, diğer adının hidantoin olduğunu anlıyoruz.

Neonatal trombositopeni (NOİT & NAİT)		
	NOİT	NAİT
Nedeni	Annenin otoimmün hastalığı	Annenin bebeğin trombositlerine saldırması
En sık neden	Annede İTP	Anne bebek arasındaki HPA1 uyuşmazlığı
Annenin trombositleri	Düşük	Normal
Kanama riski	Düşük	Yüksek
İlk gebelikte	Olur	Olur
Tedavide anneye verilecekler	Doğmdan önce İVİG+steroid	Doğmdan önce İVİG
Tedavide bebeğe verilecekler	İVİG	Annenin trombositlerini bebeğe vermek, bu yapılamazsa İVİG
Kan bankasından temin edilen trombosit süspansiyonu	Trombosit sayısını yükseltebiliri	Trombosit sayısını etkin yükseltemez

Yenidoğanın hemorajik hastalığı

Klinik Bilimler 140. soru
Pediatri Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 035

Klinik Bilimler 140. soru
Pediatri Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 035

		emorajik hastalığı (YDHH)	
		Klasik hastalık	Geç başlangıçlı
Yaş	0-24 saat	2-7 gün	1-6 ay
Kanamanın yeri	Sefalhematom	Gastrointestinal	İntrakraniyal
	Subgaleal	Kulak - burun - boğaz - mukoza	Gastrointestinal
	İntrakraniyal	İntrakraniyal	Kütanöz
	Gastrointestinal	Sünnet yeri	Kulak - burun - boğaz - mukoza
		tanöz	Enjeksiyon bölgeleri
		strointestinal	Torasik
		jeksiyon bölgeleri	
Etiyoloji/ risk faktörler	K vitamini ile etkileşen maternal ilaçlar (fenobarbital, fenitoin, warfarin, rifampin, izoniazid)	Vitamin K eksikliği	Kolestaz— vitamin K malabsorbsiyonu (bilyer atrezi, kistik fibrozis, hepatit)
	Doğumsal koagülopati	Anne sütü	Abetalipoprotein eksikliği Anne sütü ile beslenen Asyalı bebeklerde idiyopatik warfarin alımı
Korunma	K vitamininin doğumda verilmesi veya doğum öncesi anneye (20 mg) verilmesi olasılıkla koruyucu	Doğumda K vitaminin verilmesi ile önlenir. Oral K vitamini uygulamaları doz tekrarları gerektirir	Malabsorbsiyon veya kolestaz süresince parenteral veya yüksek doz oral alım ile önlenebilir
	Yüksek riskli tedavlerden kaçınma		
İnsidans	Çok nadir	K vitamini verilmezse yaklaşık % 2	Primer hastalığa bağlı

burada da hedefe ulaşıyoruz.

Lityumun Yan Etkileri

SSS	KVS	Diğer	Gebelik / Laktasyon
• Tremor • **Ataksi** • **Afazi** • Dizartri • **Hiperrefleksi**	• **Hipotansiyon** • **Ödem, kilo alımı** • EKG bozuklukları (sinus **bradikardisi,** • **AV bloklar)**	• **Hipotiroidi /** Guatr • **Nefrojenik diyabetes insipidus,** • poliüri • **Lökositoz**	• Teratojenite (D kategorisi) • **Ebstein** anomalisine neden olabilir • **Sütle alım:** Gevşek bebek sendromuna **(floppy baby)** neden olabilir.

Lityumun plazma düzeyini artıranlar:
- Dehidratasyon, **hiponatremi**
- **Tiazid grubu diüretikler**
- NSAİİ (**aspirin, asetaminofen** hariç)
- **Renal yetmezlik**

Lityumun plazma düzeyini azaltanlar:
- **Teofilin** ve aminofilin
- Ozmotik diüretikler
- Gebelik
- Karbonik anhidraz inhibitörleri (**asetozolamid**)

Klinik Bilimler 140. soru
Farmakoloji Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 111

FENİTOİN

- Hem **Na** hem de **Ca**$^{+2}$ kanallarını **bloke eder**.
  Parsiyel nöbetlere ve **grand-mal epilepsiye** karşı **en etkili** ilaçtır.
  Absans tipi nöbetlere **etkisizdir** ve hatta durumu **kötüleştirir.**
- Sıfırıncı derece kinetikle elimine olduğu için tedavinin ilerleyen zamanlarında yarılanma ömrü uzar.

Fenitoinin Yan Etkileri

- **Vestibülo-serebellar sistemde disinhibisyon** (denge kaybı, ataksi, dizartri, diplopi, nistagmus), **serebellar atrofi**
- **Gingiva hipertrofisi**
- **Hirsutizm**
- **Osteomalazi**
- **Megaloblastik anemi (folik asid eksikliğine bağlı)**
- **Kanama**: Hipoprotrombinemi (Faktör II) (**Vitamin K eksikliğine** bağlı gelişir)
- **Yaygın LAP** (Hodgkin lenfoma benzeri)
- İnsülin salınımında azalma ve **diyabetojenik** etki (hiperglisemi)
- ADH salınımında azalmaya bağlı **poliüri**
- **Agranülositoz**

Bazı antiepileptikler (fenitoin, karbamazepin, valproik asid, fenobarbital), fetal anomali insidansını arttırır. **En teratojen** olanı **trimetadion**dur. **Gabapentinin** gebelik kategorisi C'dir. **Lamotirigin** ve **levetirasetam** gebelikte konjenital malformasyon ve doğacak bebekte kognitif fonksiyon bozukluğunu diğerler antiepileptiklere göre daha az oluştururlar.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 141

141. Dört yaşındaki kız çocuk akut lenfoblastik lösemi tanısıyla kemoterapi almakta iken gece başlayan titreme, yüksek ateş, 3 kez kusma ve hâlsizlik şikâyetleri ile getiriliyor. Hastanın ilk değerlendirmesinde; vücut sıcaklığı 38,8 °C, nabız 160/dakika, kan basıncı 60/40 mmHg, kapiller geri dolum zamanı 5 saniye, ekstremitelerinin soğuk ve soluk olduğu, uyku halinin olduğu saptanıyor. Hastaya 20 cc/kg'dan iki kez izotonik sıvı yükleniyor ve geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi başlanıyor. Hastanın bulgularında düzelme olmuyor.
Bu aşamada hastaya <u>ilk</u> önerilecek farmakolojik ajan aşağıdakilerden hangisidir?

A) Epinefrin veya norepinefrin
B) Levosimendan
C) Dobutamin
D) Milrinon
E) Vazopressin

Doğru Cevap: A

KAMP NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

- Renal hidrojen ekskresyonunda ve bikarbonat geri emiliminde artış (pH normale getirilir)
- **İntravasküler volümün sağlanması;** renin-anjiotensin aldosteron, ANP, kortizol, katekolamin sentezi ve ADH salınımı

Klinik Bulgular

- Erken dönemde; **taşikardi ve takipne**
- **Hipovolemik şok;** genellikle mental durumda değişiklik, hipotansiyon, zayıf periferik nabızlar, soğuk ekstremiteler ve oligüri ile gelir. Ağız kuruluğu ve turgorda azalma gözlenir.
- **Septik şok,** 2 faza sahiptir:
  1. Erken veya **sıcak şok** (düşük sistemik vasküler direnç, periferik vazodilatasyon, sıçrayıcı nabızlar ile karakterizedir).
  2. Geç veya **soğuk şok** (yüksek sistemik vasküler direnç ile karakterizedir).
- **Kardiyojenik şok;** soğuk ekstremiteler, kapiller dolum zamanında uzama (>2-3 saniye), hipotanisyon, zayıf nabızlar, takipne, bilinç bulanıklığı ve oligüri ile gelir.
- **Dekompanse şok,** etiyolojiden bağımsız olarak geç dönemde ortaya çıkan, hipotansiyon, yüksek vasküler direnç, azalmış kardiyak output, bilinç değişiklikleri ve solunum yetmezliği ile karakterize durumdur.
- **Laktik asit** üretiminde artış ve çok düşük **mikst venöz oksijen satürasyonu** dekompanse şokun tipik özellikleridir (doku hipoksisini gösterir).

Hipovolemik ŞOK
Öykü: İshal, kusma sonrası idrar çıkışında azalma, bilinç bozukluğu + Fizik muayene: turgor tonusu azalmış, taşikardik, takipneik, nabızları zayıf, hipotansif, kapiller dolum zamanı uzun + Laboratuvar: metabolik asidoz, laktik asitte artış, üre/kreatininde yükselme

Tedavi

Klinik Bilimler 141. soru
Pediatri Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 280

- Başlangıçta **20 cc/kg izotonik veya kolloid sıvı** (60 cc/kg'a kadar, yalnız kardiyojenik şokta düşük miktarlar ile), **antibiyotik**
- Yanıt yoksa (**sıvı dirençli şok**): inotrop başla; soğuk şokta **dopamin/epinefrin,** sıcak şokta **norepinefrin**
- Katekolamin dirençli şok: adrenal yetmezlik? **hidrokortizon** başla
- Refrakter şok: **ECMO** (Ekstrakorporal membran oksijenizasyonu)
- Kardiyojenik şokta kardiyak output düzeldiği halde sistemik vasküler direnç nedeni ile perfüzyon bozukluğu ve asidoz devam ediyorsa tedaviye **milrinon** veya **dobutamin** veya **nitroprussid** eklenebilir.

Şokta kullanılan temel ilaçlar;
• Dopamin: kontraksiyonları güçlendirir, düşük/orta dozda renal kan akımını arttırır, yüksek dozda vazokonstriksiyon • Epinefrin: kontraksiyonları güçlendirir, kalp hızını arttırır • Norepinefrin: güçlü vazokonstriktör • Dobutamin: kontraksiyonları güçlendirir, periferik vazodilatör • Fenilefrin: güçlü vazokonstriktör, refleks kardiyak yavaşlama • Milrinon: kontraksiyonları güçlendirir, periferik vazodilatör, diyastolik fonksiyonu iyileştirir. • Diğer vazodilatörler; nitroprussit, nitrogliserin ve prostaglandin E1

İLGİLİ NOTLAR

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 142

142. Uzun süredir öksürüğü olan bir anne nazofarengeal aspirat PCR incelemesinde *Bordetella pertussis* saptanması nedeniyle çocuklarını getiriyor.
Çocuk 1: Üç aylık, sağlıklı, yakınması yok, muayene bulguları normal
Çocuk 2: Beş yaşında, makrolid alerjisi var, öksürük yakınması var, muayene bulguları normal
Çocuk 3: On altı yaşında, öksürük yakınması var, sinüzit tanısı ile sekiz gündür klaritromisin kullanıyor, muayene bulguları normal

Anne, Çocuk 1, Çocuk 2 ve Çocuk 3 için gereken uygun profilaksi ve tedaviler aşağıdakilerin hangisinde birlikte verilmiştir?

A)
Anne : Azitromisin Çocuk 1 : Antibiyotik gerekli değil Çocuk 2 : Trimetoprim-sulfametoksazol Çocuk 3 : Antibiyotik gerekli değil
B) Anne Azitromisin Çocuk 1 : Azitromisin Çocuk 2 : Rifampisin Çocuk 3 : Azitromisin
C) Anne Azitromisin Çocuk 1 : Azitromisin Çocuk 2 : Trimetoprim-sulfametoksazol Çocuk 3 : Antibiyotik gerekli değil
D) Anne Klaritromisin Çocuk 1 : Azitromisin Çocuk 2 : Trimetoprim-sulfametoksazol Çocuk 3 : Azitromisin
E) Anne Klaritromisin Çocuk 1 : Azitromisin Çocuk 2 : Rifampisin Çocuk 3 : Amoksisilin

Doğru Cevap: C

KAMP NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

- **Aşağıdaki durumlarda da ek olarak bir doz aşı yapılır:**
  - <3 aşısı varsa 1 doz aşı yapılır.
  - **DTaB:** <7 yaşta kullanılır.

Klinik Bilimler 142. soru
Pediatri Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 186

Boğmaca profilaksisi

- Ne boğmaca enfeksiyonunu geçirmek ne de aşılanmak boğmacaya karşı tam bir bağışıklık oluşturmaz.
- Bu nedenle boğmaca ile temas etmiş her çocuğa mutlaka 14 gün eritromisin, ya da 5 gün azitromisin ya da 7 gün klaritromisin ya da TMP-SXZ verilir.
- **Aşağıdaki durumlarda da ek olarak bir doz aşı yapılır:**
  - Aşının 3. dozundan **>6 ay**
  - Aşının 4. dozundan **≥ 3 yıl** geçmişse
  - **DTaB:** <7 yaşta kullanılır.
  - **dTaB:** 7-10 yaş arasında kullanılır.
  - dTab: İdeal yaş 11-12 yaş ve erişkin aşılamasında kullanılır. Minimum yapılma zamanı 10 yaştır.

KIZAMIK AŞISI

Kızamık ile teması izleyen 72 saat içinde kızamık aşısının yapılması korumada etkilidir. Bu süreyi geçirenlere teması izleyen 6 gün içinde 0,25 mL/kg standart gamaglobulin verilir.

KKK aşısı genellikle doğurganlık yaşındaki kadınlara, **hamilelikten** en az 1 ay önce yapılmalıdır. Aşı uygulamasından sonraki 28 gün içerisinde gebelik gerçekleşirse, **teratojenite** riski çok yüksektir.

POLİOMİYELİT AŞILARI

İnaktif Poliomiyelit aşısı (IPV, Salk aşısı)

- **Ölü virüs aşısıdır. 3 poliovirüs serotipinin formalin ile inaktive edilmesi ile hazırlanmaktadır.**

  Sadece humoral immüniteyi uyarır. İmmun yetmezlikli veya evlerinde immün yetmezliği olan kişiler bulunanlara, malign hastalığı olanlara, immün süpresif, steroid, sitotoksik ilaç ve radyasyon tedavisi alanlara önerilen tek aşıdır. IPV sonrası nadiren Guillain-Barré sendromu veya anaflaksi olabilir.

Oral Poliomyelit Aşısı (OPV, Sabin aşısı)

- **Canlı virüs aşısıdır. Trivalan aşı (TOPV) her üç polio serotipini içerir.**
- **Orofarenks ve bağırsakta lokal IgA yapımını uyarır. Hem humoral hem de lokal immüniteyi uyarır.**

OPV yerine IPV ugulanması gereken durumlar
• Primer immün yetmezlik hastalıkları • Malign hastalıklar • İmmünsupresif tedavi alanlar • Kortikosteroid kullananlar • Sitotoksik ilaç veya radyoterapi alanlar • İmmün yetmezliği olan çocukların kardeşleri • Primer aşılanması olmayan erişkinler

KAPSÜLLÜ BAKTERİ AŞILARI

- **Konjuge aşılar (PCV-Prevenar 13) ; <2 yaş** altında kullanılır.
  - İmmünolojik belleği uyarır ve daha uzun süreli ve daha büyük bir bağışıklık oluşur.
  - Rapel doz etkisi vardır ve taşıyıcılığı engeller.

İLGİLİ NOTLAR

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

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 143

143.Çocuklarda kullanılan aşağıdaki inotroplardan hangisinin vazokonstriktör etkisi yoktur?

A) Epinefrin
B) Norepinefrin
C) Fenilefrin
D) Milrinon
E) Dopamin

Doğru Cevap:D

KAMP NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

İLGİLİ NOTLAR

- Renal hidrojen ekskresyonunda ve bikarbonat geri emiliminde artış (pH normale getirilir)
- **İntravasküler volümün sağlanması;** renin-anjiotensin aldosteron, ANP, kortizol, katekolamin sentezi ve ADH salınımı

Klinik Bulgular

- Erken dönemde; **taşikardi ve takipne**
- **Hipovolemik şok;** genellikle mental durumda değişiklik, hipotansiyon, zayıf periferik nabızlar, soğuk ekstremiteler ve oligüri ile gelir. Ağız kuruluğu ve turgorda azalma gözlenir.
- **Septik şok,** 2 faza sahiptir:
  1. Erken veya **sıcak şok** (düşük sistemik vasküler direnç, periferik vazodilatasyon, sıçrayıcı nabızlar ile karakterizedir).
  2. Geç veya **soğuk şok** (yüksek sistemik vasküler direnç ile karakterizedir).
- **Kardiyojenik şok;** soğuk ekstremiteler, kapiller dolum zamanında uzama (>2-3 saniye), hipotanisyon, zayıf nabızlar, takipne, bilinç bulanıklığı ve oligüri ile gelir.
- **Dekompanse şok,** etiyolojiden bağımsız olarak geç dönemde ortaya çıkan, hipotansiyon, yüksek vasküler direnç, azalmış kardiyak output, bilinç değişiklikleri ve solunum yetmezliği ile karakterize durumdur.
- **Laktik asit** üretiminde artış ve çok düşük **mikst venöz oksijen satürasyonu** dekompanse şokun tipik özellikleridir (doku hipoksisini gösterir).

Hipovolemik ŞOK
Öykü: İshal, kusma sonrası idrar çıkışında azalma, bilinç bozukluğu + Fizik muayene: turgor tonusu azalmış, taşikardik, takipneik, nabızları zayıf, hipotansif, kapiller dolum zamanı uzun + Laboratuvar: metabolik asidoz, laktik asitte artış, üre/kreatininde yükselme

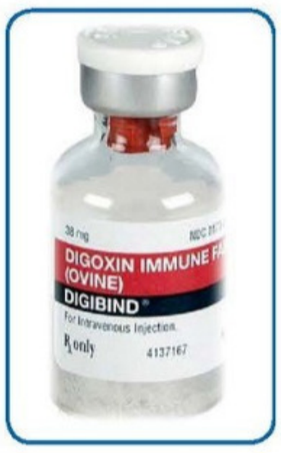
Tedavi

- Resüsitasyon: **ABCD** (D: Dekstroz)
- Oksijen ver (spontan solunumu olan hastada en yüksek O2 konsantrasyonu geri solumasız rezervuarlı maske ile), i.v./i.o. yol aç
- Başlangıçta **20 cc/kg izotonik veya kolloid sıvı** (60 cc/kg'a kadar, yalnız kardiyojenik şokta düşük miktarlar ile), **antibiyotik**
- Yanıt yoksa (**sıvı dirençli şok**): inotrop başla; soğuk şokta **dopamin/epinefrin,** sıcak şokta **norepinefrin**
- Katekolamin dirençli şok: adrenal yetmezlik? **hidrokortizon** başla
- Refrakter şok: **ECMO** (Ekstrakorporal membran oksijenizasyonu)

Klinik Bilimler 143. soru
Pediatri Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 280

Şokta kullanılan temel ilaçlar;
• Dopamin: kontraksiyonları güçlendirir, düşük/orta dozda renal kan akımını arttırır, yüksek dozda vazokonstriksiyon • Epinefrin: kontraksiyonları güçlendirir, kalp hızını arttırır • Norepinefrin: güçlü vazokonstriktör • Dobutamin: kontraksiyonları güçlendirir, periferik vazodilatör • Fenilefrin: güçlü vazokonstriktör, refleks kardiyak yavaşlama • Milrinon: kontraksiyonları güçlendirir, periferik vazodilatör, diyastolik fonksiyonu iyileştirir. • Diğer vazodilatörler; nitroprussit, nitrogliserin ve prostaglandin E1

Digital Zehirlenmesi



- **Sadece GİS ve görme ile** ilgili bulgularda **digital dozunun azaltılması yeterlidir.**
- Kardiyak bulgular oluşunca daha ciddi tedaviler gerekir. (digoksin Fab segmentleri antikoru **digibind** kullanılır.

Tedavi

- Serum digital ve potasyum seviyesi ölçülür. K^+ düzeyi düşükse ve AV blok yoksa düzenli aralıklarla **EKG çekilerek ve kan potasyum düzeyi ölçülerek i.v. yolla KCl verilir.**
- Antiaritmik olarak **i. v. lidokain** uygulanır.
- Sinüs bradikardisi ve AV blok varsa; **atropin** kullanılabilir.
- Dijitoksin zehirlenmesinde **kolestiramin ve aktif kömür** verilir. (Digitoksin enterohepatik sirkülasyona girer.)
- Otomatisite baskılanırsa **geçici kardiyak pacemaker** kateter uygulanır.
- Dijitale bağlı aritmi tedavisinde **elektriksel konversiyon kullanılması kontrendikedir.** Diyaliz etkisizdir.

DİJİTAL DIŞI İNOTROPİK İLAÇLAR

Beta ve dopaminerjik agonistler

- **Dopamin, Dobutamin, İbopamin, Prenalterol, Ksamaterol**

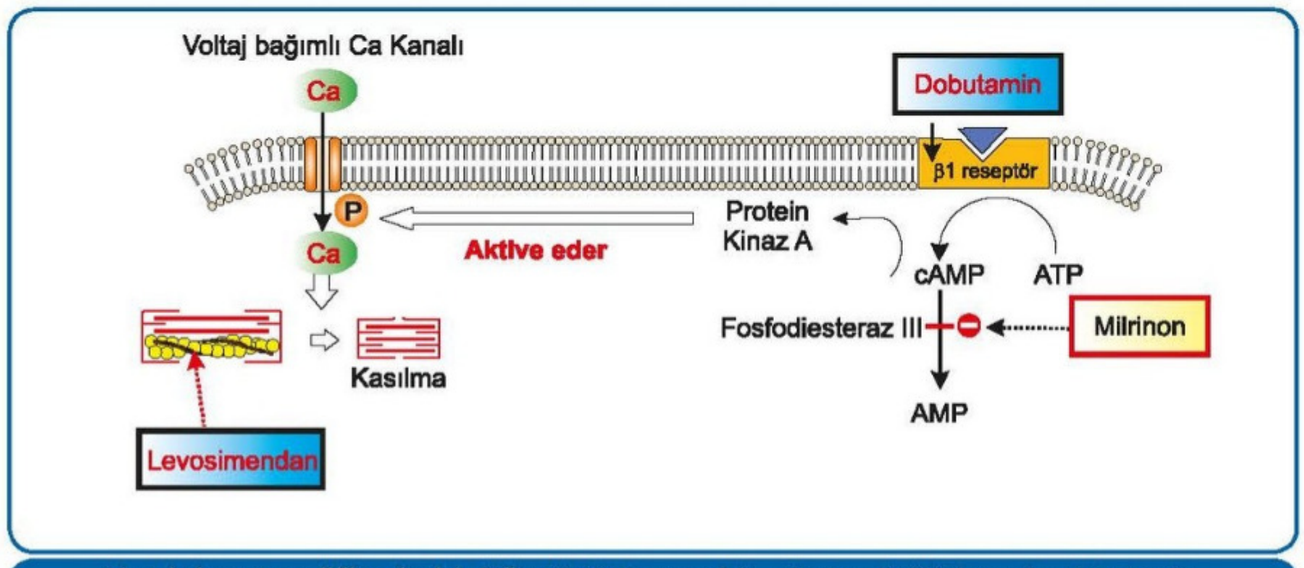
Klinik Bilimler 143. soru
Farmakoloji Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 052

Fosfodiesteraz inhibitörleri (Bipiridin Türevleri)

- **İnamrinon, milniron, vesnarinon...**
- Fosfodiesteraz III enzimini inhibe ederler. Böylece **cAMP,** cGMP düzeyi **artar,** hücre içi kalsiyum düzeyi artar ve pozitif inotrop etki oluşur.

Levosimendan / Pimobendan

- (+) inotropik, vazodilatatör ve fosfodiesteraz inhibitörü etkileri vardır. ATP potasyum bağımlı potasyum kanallarını açarlar ve vazodilatasyon yaparlar. **Troponin C'ye bağlanarak, miyofibrilleri Ca^{+2}'a karşı daha duyarlı hale getirir.**



Akut kalp yetmezliği tedavisi: Diüretik (IV furosemid), + inotropik (IV dopamin, dobutamin, levosimendan, milniron), vazodilatatör (nesiritid, sodyum nitroprussit)

METİLKSANTİNLER (Kafein / Teofilin / Teobromin)

Etki mekanizmaları

- SSS'de inhibisyon yapan **adenozin** reseptörlerini **bloke** ederler.
- **Fosfodiesteraz enzimini (özellikle 4) inhibe** ederler.
- Katekolamin salınımını stimüle ederler (özellikle kafein).
- Sarkoplazmik retikulumdan **kalsiyum salınımını arttırır** (kafein).
- İL-10 sekresyon artışı
- Histon deasetilaz aktivasyonu

Klinik Bilimler 143. soru
Farmakoloji Kamp Notu 1. Fasikül
Sayfa 119

cAMP artışı	cGMP artışı	Adenozin blokajı
• Düz kaslarda gevşeme (+) inotropi, • Kronotropi, • Dromotropi • Lipoliz • Renal su tutulumu	• Düz kaslarda gevşeme	• Bronkodilatasyon (+) dromotropi • SSS aktivasyonu • Epilepsi • Diürez

Metilksantinlerin Etkileri

- Katekolamin salınımını arttırıp kan basıncını hafif yükseltebilirler.
- **Tüm düz kasları** ve **damarları dilate** ederler, istisna olarak **beyin damarlarını kasarlar (BOS basıncını** düşürürler).
- Solunum merkezini güçlü bir şekilde stimüle ederler. **Bronkodilatasyon oluştururlar.**
- SSS'de eksitasyon ve **psikostimülan** etkiler oluştururlar.
- **Çizgili kas kasılmasını stimüle** ederler.
- Mide asid salgısını arttırırlar.
- Lipoliz, Diürez oluştururlar.

DİĞER ANALEPTİKLER

Doksapram: Solunum stimülasyonu yaptığı doz ile konvülsiyon yapıcı dozu arasında 70 kat fark vardır. Bu nedenle **en güvenilir analeptiktir. Hipnosedatif** ilaç zehirlenmelerinin tedavisinde kullanılır.

Bikukulin: GABA A reseptör blokörüdür.

PSİKOSTİMÜLANLAR (PSİKOMİMETİKLER)

AMFETAMİNLER

- **NA, dopamin ve serotoninin salınımını stimüle eder** ve aynı zamanda bu aminlerin re-uptake'lerini de kısmen azaltır.

Amfetaminlerin Etkileri

Sempatik etkiler
- Performans artışı: Fiziksel / Mental
- Hipertansiyon, Hiperglisemi,Bronkodilatasyon

Serotonin Aktivite Artışına Bağlı
- İştah azalışı, anti - obsesyon, anksiyolitik

Dopamin Aktivite Artışına Bağlı
- Öfori, Bağımlılık (psişik), Psikoz

iki referansımızın birleştirilmesi sonucunda milrinonun, vazodilatör etkili olduğunu anlıyoruz.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 144

144 Aşağıdaki akciğer gelişim anomalilerinden hangisinde etkilenmiş akciğer alanını besleyen ve sıklıkla aortadan ayrılan ayrı bir arter vardır?

A) Pulmoner sekestrasyon
B) Konjenital lober amfizem
C) Konjenital kistik adenomatoid malformasyon
D) Pulmoner hipoplazi
E) Bronkojenik kist

Doğru Cevap: A

KAMP NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

KONJENİTAL LOBER AMFİZEM

- Genellikle tek lobu tutar. **En sık sol üst lob tutulur.**
- Amfizematöz lobun basısı ile aynı akciğerdeki diğer loblarda atelektaziye, diyafragma basısına, mediastinal kaymaya ve diğer akciğerde atelektaziye neden olur. Tek taraflı akciğerde hiperlusent görünüm vardır.
- Doğumdan itibaren başlayan solunum sıkıntısına beslenme sırasında artan öksürük, wheezing, takipne, taşikardi, stridor ve siyanoz ilave olur.

Süt Çocuğunun Nöroendokrin Hücre Hiperplazisi (NEHI)

- Daha önce **infantın persistan taşipnesi** olarak adlandırılmış **idiyopatik diffüz akciğer hastalığıdır.**
- Temel patofizyoloji; solunum yollarında normalde de olan, **bombesin ve serotonin üreten nöroendokrin hücrelerin sayısındaki artışa bağlı küçük hava yollarında gelişen obstrüksiyondur.**
- Tipik olarak **diğer yönlerden sağlıklı bebeklerde hayatın ilk bir yılında** gelişen; **persistan taşipne, çekilme, hipoksemi ve büyüme geriliği** ile prezente olurlar.
- Etkilenen infantlarda tipik olarak **prematür doğum öyküsü yoktur** ve **ekokardiyografik incelemeleri**

Klinik Bilimler 144. soru
Pediatri Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 172

PULMONER SEKESTRASYON

- %90 **sol alt akciğer** alanındadır.
- Arterini direkt sistemik dolaşımdan alan, **embriyonik, kistik,** fonksiyon görmeyen **ve normal fonksiyon gören akciğerden ayrı olan bir akciğer dokusudur.**
- **Solunum sıkıntısı, persistan wheezing, tekrarlayan akciğer enfeksiyonları, akciğer apseleri görülebilir.**
- Tanıda bronkografiler ile **normal yolla dolmayan bronş yapısı görülür.**

SCIMITAR SENDROMU TRİADI:
1. Pulmoner venöz dönüş anomalisi (İnfrakardiyak tip)
2. Pulmoner sekestrasyon (Sağ alt lobda)
3. Anjiyografide Türk palası görünümü

PRİMER SİLİYER DİSKİNEZİ

- **Hareketsiz (dismotil) silia sendromu, kalıtsal bir bozukluk olup, silialardaki "dynein" kollarında hiç hareket olmaması ya da hareket bozukluğu nedeniyle oluşur.**
- Sendromun en klasik şekli olan **Kartagener sendromu,** otozomal ressesif geçiş gösteren bir bozukluktur ve triadı **situs inversus, pansinüzit ve bronşektazi** birlikteliğidir.
- **Erkek infertilitesi (hareketsiz sperm nedeniyle) daima** vardır.
- **Kronik enfeksiyonlar, erken erişkinlik yıllarında bronşektazilere neden olur.**
- **Ter testi yapılarak kistik fibrozis ekarte edilmelidir.**
- **Tarama testi: Nazal sakkarin testi ve nazal nitrik oksit (NO) seviyelerinin düşük olması**
- **Kesin tanı burun kazıntısı ile alınan respiratuvar silianın elektron mikroskobik incelemesi ile doğrulanır.**

YABANCI CİSİM ASPİRASYONU

- Hastaların çoğunluğu **dört yaşın altındadır.**
- Sağ ana bronş, sol ana bronşa göre trakeanın daha doğal bir uzantısı olduğu için, **yabancı cisimlerin sağ akciğere** girme eğilimi daha fazladır.

İLGİLİ NOTLAR

SOLUNUM SİSTEMİ HASTALIKLARI ve PATOLOJİSİ

KONJENİTAL ANOMALİLER

Klinik Bilimler 144. soru
Patoloji Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa
038

- **Pulmoner sekestrasyon**
  - Havayolu ile bağlantısı olmayan akciğer lobudur.
  - Pulmoner arterden beslenmez, aorttan beslenir.

ATELEKTAZİ

- Akciğerlerin genişleyememesi, sönmesidir.
- **Rezorpsiyon Atelektazisi**
  - **Obstrüksiyona sekonder** gelişir. Mukus tıkacı, yabancı cisim, tümör buna neden olur.
  - **En sık** görülen atelektazidir. Postoperatif ilk 24 saatteki ateşin **en sık** nedenidir.
- **Kompresyon Atelektazisi:**
  - Akciğerin bası altında kalmasına sekonder gelişir.
  - Sıklıkla plevral aralıkta sıvı (en sık kalp yetmezliğine sekonder) veya hava birikmesine sekonder görülür.
- **Kontraksiyon Atelektazisi:**
  - **Skarların neden olduğu**, dolayısıyla **irreversibl** olan atelektazidir.

AKUT AKCİĞER HASARI

AKCİĞER ÖDEMİ

- Hidrostatik basınç artışı (**en sık** sol kalp yetmezliği), onkotik basınç azalması veya lenfatik tıkanıklığa bağlı oluşabilir. (Bk. hemodinamik hastalıklar).

AKUT AKCIĞER HASARI VE ERİŞKİN RESPİRATUVAR STRES SENDROMU (ARDS, DİFFÜZ ALVEOLER HASAR)

- Ani başlangıçlı dispne, hipoksi ve bilateral pulmoner infitrat ile karakterizedir. Sol kalp yetmezliği yoktur (non-kardiyojenik pulmoner ödem).
- **Ana mekanizma** alveol epitelinde hasara sekonder endotelyal aktivasyonudur.
- **Sık nedenler;** sepsis, pnömoni, gastrik aspirasyon ve şiddetli travmadır.
- Alveol epitelinde hasara sekonder alveoler kapiller endotel aktive olur. IL-8 etkisiyle **nötrofil**ler alveol içine göç eder ve hasar artar. **Diffüz alveoler hasar** karakteristik özelliğidir. Nekroza giden alveol epiteli dolayısıyla gaz alış-verişi bozulur.
- Endotelden sızan fibrinden zengin eksuda, nekrotik alveol hücreleri ve nötrofiller **hyalen membran**ı oluştururlar.
- İyileşme fazında **TGF beta** ve **PDGF** etkisiyle alveollerde **fibrozis** görülür. Tip 2 pnömositler hiperplaziye gider.
- Mortalitesi % 35-46'dır.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 146

146.Serum ferritini ile ilgili aşağıdaki ifadelerden hangisi yanlıştır?

A) Latent demir eksikliğinde serum ferritin düşüktür.
B) Serum ferritin normal ise demir eksikliği tanısı dışlanır.
C) Serum ferritin düşük ise demir eksikliği tanısı konulur.
D) Serum ferritini aynı zamanda akut faz reaktanıdır.
E) Kronik hastalık anemisinde serum ferritini normal veya yüksektir.

Doğru Cevap:B

KAMP NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

İLGİLİ NOTLAR

DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ

Tanım

- Çocukluk çağının **en sık** görülen nütrisyonel eksikliği ve anemisidir.

> ➢ Fitat, Antasit, Tetrasiklin Tannat ve Fosfat demir emilimini inhibe ederken,
> ➢ Aminoasitler, Sitrat, Süksinat ve Askorbik asit (C vitamini) **emilimi arttırır.**

Etiyoloji

- **En sık** neden **yetersiz alımdır.**
- **İnek sütü kullanımı** (>500 ml/gün), kan kaybı, siyanotik konjenital kalp hastalıkları, **parazitozlar** (Özellikle çengelli solucanlar-Necator americanus ve Ankilostoma duodenale), malabsorbsiyon, ihtiyaç arttıran durumlar (düşük doğum ağırlığı, menstruasyon vb) diğer nedenler arasındadır.

Klinik

- **En sık** hayatın **ilk iki yılında** görülür.

Klinik Bilimler 146. soru
Pediatri Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 239

suzluk, takipne, **sistolik üfürüm**,

Laboratuvar

1. Karaciğer ve kemik iliğinde **hemosiderin** ve demir depoları azalır (**ilk bulgu**)
2. Serum **ferritini azalır** ve **serum transferrin reseptör** (sTfR) düzeyi artar (**en erken** bulgulardır).
   Yeni erken parametreler: **Retikülosit Hb kontenti** (Erken Parametre) ve **Hepsidin** düzeyi azalır.
3. Serum demir seviyesi düşer, **demir bağlama kapasitesi artar** ve transferrin satürasyonu 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.

	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 diaredir (**Süt çocuğunda** en sık yan etki ise **kusma**).

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 sürer.
- Mikrositozda tam düzelme 3-4 ay alır.
- **Ferritin en son** düzelen parametredir.

Laboratuvar

- **Normokrom normositer anemi** (daha nadiren hipokrom mikrositer)
- **Retikülosit sayısı normal veya azalmış**
- Serum demir ve **demir bağlama kapasitesi azalmış,** transferrin satürasyonu normal/düşüktür.
- **Ferritin genellikle artmış** veya normaldir.

Klinik Bilimler 146. soru
Pediatri Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 237

MEGALOBLASTİK ANEMİLER

- **En sık** neden **folat (daha sık)** ve **B12 vitamini** eksikliğidir.

Hematolojik tabloda ortak bulgular

- **Megaloblastik** kemik iliği vardır ve hiperselülerdir.
- **MCV** artmıştır, çok loblu nötrofiller vardır (**hipersegmentasyon**)
- Lökosit ve trombosit sayısı azalmıştır.
- **RDW artmıştır** (anizositozu gösterir)
- Serum haptoglobulin ve hemoglobin azalmıştır, **retikülositopeni** vardır.
- Makroovalositler ve poikilositoz, **Howel-Jolly cisimcikleri** görülür.

Folik Asit Eksikliği

- **Düşük doğum ağırlıklı bebekte, keçi sütü ile beslenenlerde, fenilketonüri diyetinde,** malabsorbsiyon veya ilaç kullanımına bağlı gelişebilir. Görülme yaşı **4-7. aylarda** pik yapar.

Tanı:

- Makrositer anemi, retikülositopeni
- Nötropeni ve trombositopeni
- **Hipersegmente nötrofiller (ilk bulgu olabilir)**
- Oral histidin verilmesi sonrası idrarda formiminoglutamatın **(FİGLU) atılımı artar.**
- Nörolojik bulgular beklenmez **(B12 eksikliğinden ayrımda önemli).**

Vitamin B12 Eksikliği

- Çocuklarda eksikliğin **en sık** nedeni **alım yetersizliğidir.**
- Emilim bozukluğu, taşınma bozukluğu ve B12 metabolizma defektleri de diğer nedenleridir.

Konjenital Pernisiyöz Anemi:

- Gastrik sekresyonlarda **intrensek faktör (İF) eksikliğine** bağlı gelişir.

Jüvenil Pernisiyöz Anemi:

- Hastaların %90'ında İF'ye karşı, %10'unda ise parietal hücrelere karşı **antikor** saptanır.

Konjenital pernisiyöz anemide; Midenin asit salgılaması ve histolojik yapısı **normaldir (Antikor yoktur)**

Jüvenil pernisiyöz anemide; Gastrik atrofi ve aklorhidri vardır, **otoimmün endokrin bozukluklar** eşlik eder.

- B12 vitamin eksikliğinde metionin sentezini de etkilediğinden **nörolojik disfonksiyonlar** belirgin olur. Hem **santral sinir sistemi** hem de **periferik sinirler** etkilenir.
- Hiperhomosisteinemiye bağlı tromboz riski artar.

ROMATOLOJİ

Klinik Bilimler 146. soru
Dahiliye Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 208

İnflamasyonun Belirteçleri ve Akut Faz Reaktanları

- İnflamasyonda düzeyi artan proteinlere **pozitif** akut faz reaktanları, düzeyi azalan proteinlere ise **negatif** akut faz reaktanları adı verilir.

Pozitif akut faz reaktanları	Negatif akut faz reaktanları
• Serum amiloid A • Fibrinojen (Eritrosit sedimantasyon hızı) • C- Reaktif protein • Ferritin • Alfa-1 antitripsin • Haptoglobin • Seruloplazmin • Hepsidin	• Prealbümin • Albumin • Retinol bağlayıcı globülin • Transferrin

- **IL-6** başta olmak üzere IL-1 ve TNF alfa gibi proinflamatuar sitokinler, akut faz yanıtından sorumludur

Eklem Tutulumunun Değerlendirilmesi

- Eklem şikayetleri değerlendirilirken aşağıdaki sorular cevaplanmalıdır;
  - **İnflamatuvar mı noninflamatuvar mı?**
    - İnflamatuvar hastalıklarda şu özellikler bulunabilir;
      - İnflamasyonun kardinal bulguları (eritem, ısı artışı, ağrı, şişlik)
      - İnflamasyonun laboratuvar bulguları (akut faz reaktan artışı, anemi...)
      - Sistemik semptomlar (yorgunluk, ateş, döküntü, kilo kaybı, ...)
      - **Uzamış (> 30 dak)** ve **aktivite ile azalan** eklem tutukluğu
  - **Tutulum süresi?**
    - < 6 hafta: Akut
    - > 6 hafta: Kronik
  - **Tutulan eklem sayısı?**
    - 1 eklem: Monoartriküler
    - 2-4 eklem: Oligoartriküler
    - ≥ 5 eklem: Poliartriküler

Artritin özelliği	Örnekler
Akut monoartrit	Septik artrit, Kristal artritler (gut, psödogut)
Asimetrik oligoartrit	Spondiloartropatiler
Gezici artrit	Akut romatizmal ateş, Gonokoksik artrit
Simetrik poliartrit	Romatoid artrit, SLE

İnflamasyonda ferritin düzeyinin artabileceği notumuzda belirtilmiştir. yani hastada demir eksikliği olsa dahi inflamasyon varlığında ferritin düzeyi normal/ yüksektir.
yani ferritinin düşük olmaması, demir eksikliği olmadığını dışlatmaz.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 147

147. Sekiz yaşındaki erkek çocuk, mediastende kitle, hepatosplenomegali ve hiperlökositoz nedeniyle servise yatırılıyor. T hücreli lösemi tanısı ile tedaviye başlanıyor.

Bu hastada tedavinin 48. saatinde aşağıdaki laboratuvar bulgularından hangisinin görülmesi <u>en olasıdır</u>?

A) Hipokalsemi
B) Hipofosfatemi
C) Hipoürisemi
D) Hipopotasemi
E) Hipoglisemi

Doğru Cevap: A

KAMP NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

Non-Hodgkin Lenfoma (NHL) Sınıflaması:

- **Burkitt Lenfoma** (%40) **(en sık)**
- **Lenfoblastik T hücreli NHL** (%30)
- **Diffüz büyük hücreli B hücreli NHL** (DLBCL) (%20)
- **Anaplastik büyük hücreli NHL** (ALCL) (%10)

Burkitt Lenfoma:

- **Burkitt lenfomada t(8;14) tipiktir. C-myc onkojen pozitiftir.**
- **%90'ında abdominal hastalık görülür ve genellikle ileoçekal bölgeden gelişir.** Abdominal kitle, obstrüksiyon veya invajinasyon kliniği oluşturabilir. Asit gelişebilir.
- **Hepatosplenomegali, kemik iliği ve santral sinir sistemi tutulumu sıktır.**
- EBV ile ilişkilidir (özellikle endemik tip).
- **Biyopside yıldızlı gökyüzü (starry sky) görünümü vardır.**

Lenfoblastik (T-hücre kaynaklı) Lenfomalar:

- **Genellikle anterior mediastenden gelişirler.**
- **Çocuklarda vena cava superior sendromunun en sık sebebidir.** Plevral sıvı, solunum sıkıntısı, boyun, yüz ve kollarda şişme görülebilir. Onkolojik acillerden birisidir. Tedavide steroid + radyoterapi + vinkristin verilir.

3. ve 4. Büyük hücreli lenfomalar:

- **Diffüz büyük hücreli B hücreli NHL:** Mediastinal veya abdominal başlayabilir (kemik iliği ve santral sinir sistemi tutulumu nadir). 15-19 yaş arasında en sık görülen non-Hodgkin lenfoma tipidir (Burkitt lenfomadan daha sık).
- **Anaplastik büyük hücreli NHL:** Ekstranodal olarak deri, akciğer, kemik ve yumuşak doku tutulabilir. t (2;5) tipiktir.

Non-Hodgkin Lenfomada Evreleme (St. Jude):

- **Evre I:** Tek bir nodal veya ekstranodal tutulum (mediasten veya karın hariç)
- **Evre II:** Diyafragmanın tek tarafına sınırlı hastalık (bölgesel yayılım) veya rezekte edilebilen sınırlı gastrointestinal kitle
- **Evre III: Diyafragmanın her 2 tarafında hastalık** veya **mediastinal tutulum** veya yaygın intraabdominal kitle
- **Evre IV:** Santral sinir sistemi veya kemik iliği tutulumu

Tanı:

- Hodgkin lenfomadan farklı olarak, tümör dokusunda (biyopsi, kemik iliği, BOS, plevral /perikardiyal/asit sıvısı) [illegible].
- [illegible]ede evre, tümörün rezektabilitesi, LDH yüksekliği,

Klinik Bilimler 147. soru
Pediatri Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 255

Tümör lizis sendromu: En sık nedeni Burkitt lenfomadır;
- **Hiperürisemi (En sık)**
- **Hiperkalemi**
- **Hiperfosfatemi**
- **Hipokalsemi**
- **Akut böbrek yetmezliği görülür.**

Tedavisinde,
- **Acil iv hidrasyon başlanır.**
- **Allopurinol**
- **Rasburicase** (rekombinan ürat oksidaz preparatı)
- Gerekirse **kalsiyum** verilir ve **fosfor bağlayan ilaçlar** eklenebilir.

EBV ile ilişkili maligniteler:
- Nazofarenks karsinomu
- Burkitt lenfoma
- Hodgkin lenfoma (mikst, lenfositten zengin ve fakir)
- X'e bağlı lenfoproliferatif sendrom (Duncan)
- İmmün suprese hastalarda leiomyosarkom ve santral sinir sistemi lenfoması
- B hücreli matür ALL

İLGİLİ NOTLAR

Dermatolojik Paraneoplastik Sendromlar

- **Akantozis nigrikans**
  - ✓ Altta yatan malignitelerin genel olarak %50-60'ını **GİS adenokarsinomları** oluşturur. Bu grupta olguların 2/3'ünden sorumlu olan malignite **mide adenokarsinomlarıdır.**
- **Leser-Trelat belirtisi**
  - ✓ Aniden ortaya çıkan ve hızla büyüyen çok sayıda **seboreik keratoz** lezyonlarıyla karakterizedir.
  - ✓ Leser-Trelat belirtisi en sık **mide adenokarsinomu** ile birlikte görülür.

Romatolojik Paraneoplastik Sendromlar:

- **Dermatomyozit ve Polimiyozit:**
  - ✓ Hem dermatomiyozit hem de polimiyozit malignitelerle ilişkilidir. %70 **adenokarsinom** ile ilişkililerdir.
  - ✓ Dermatomiyozit ve polimiyozit varlığında maligniteler araştırılmalıdır.
    - ➢ **Dermatomiyozit** ile en sık ilişkisi olan maligniteler nazofarenks, meme, akciğer kanseri vb.
    - ➢ **Polimiyozit** ile en sık ilişkisi olan maligniteler Non- Hodgkin lenfoma ve mesane kanseridir.

Böbrek ile İlgili Paraneoplastik Sendromlar:

Klinik Bilimler 147. soru
Dahiliye Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 066

ONKOLOJİK ACİLLER

TÜMÖR LİZİS SENDROMU

☑ **Tümör hücrelerinin aşırı yıkımı** sonucu intrasellüler metabolitlerin **(ürik asit, potasyum, magnezyum ve fosfor)** böbreklerin atma kapasitesini aşacak şekilde ekstrasellüler alanda ve serumda artmasıdır.

☑ Özellikle hızlı prolifere olan tümörlerde görülür. Sıklıkla **Burkitt's lenfoma ve ALL** ile ilişkilidir. Hızlı turnover olan lenfomalarda da görülebilir.

☑ **Klinik ve Laboratuvar**

- Tümör lizis sendromunda en önemli sorun ürik asit ve diğer metabolitlere bağlı oluşan **akut tübüler nekrozdur.**
- Hastalarda **hiperürisemi, hiperpotasemi, hiperfosfatemi** ve **hipokalsemi** (kalsiyum – fosfat kristallerinin çökmesi sonucu) görülür.

☑ **Önleme ve Tedavi**

- Tümör lizis sendromunda en önemli adım bu sendromun gelişme riskini belirlemek ve önlemektir. Bu sebeple önlemede standart yaklaşım **ksantin oksidaz inhibitörleri** (allopurinol ve febuksostat) ve **agresif intravenöz hidrasyon** uygulamasıdır.
- Tedavide ise **hidrasyon ve ksantin oksidaz inhibitörlerine** ek olarak **rasburikaz** (ürat oksidaz) kullanılır.
- Hiperürisemi için sodyum bikarbonat ile idrar alkalizasyonu **önerilmemektedir**.

FEBRİL NÖTROPENİ

☑ Nötropeni, mutlak nötrofil sayısının **< 500 /mm³** olmasıdır.
- Ciddi nötropeni **< 100 hücre / mm³** olmasıdır.

☑ Nötropenik ateş ise nötropenik hastada **1 saati aşan ≥ 38°C ya da tek değer ≥ 38.3°C ateş** saptanmasıdır.

Kanser hastalarında ölümün en sık nedeni **infeksiyonlardır.**

☑ **Febril Nötropenik Hastaya Yaklaşım**

- Gerekli kültürler alınır, odak taraması yapılır.
- Risk durumu belirlenir ve **kültür sonuçlarını beklemeden en kısa zamanda** ampirik antibiyotik başlanır.
- Risk durumunu belirlemede en sık kullanılanı **MASCC (Multinational Association for Supportive Care in Cancer)** risk skorlama sistemidir.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 149

149. Dokuz yaşındaki kız çocuk iki gündür olan sol ayak bileği ağrısı ile getiriliyor. Öyküsünden 3 hafta önce üst solunum yolu enfeksiyonu geçirdiği ve bilinen kronik bir hastalığının olmadığı öğreniliyor. Fizik muayenesinde vücut sıcaklığı 38,7 °C, nabız 120/dakika, en iyi apekste duyulan sol aksillaya yayılan 3/6 şiddetinde pansistolik üfürüm ile sol ayak bileğinde artrit saptanıyor. Laboratuvar incelemesinde lökositoz, akut faz reaktanlarında ve ASO'da yükseklik saptanıyor.
Bu hastada <u>en olası</u> kapak patolojisi aşağıdakilerden hangisidir?

A) Aort kapak yetersizliği
B) Mitrol kapak yetersizliği
C) Aort kapak darlığı
D) Triküspit kapak yetersizliği
E) Mitral kapak darlığı

Doğru Cevap: B

KAMP NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

Patogenez

- Endokarditin patolojik bulgusu: **Mc Callum plakları**dır.
- Miyokarditin patolojik bulgusu: **Aschoff nodülleri**dir.

Klinik Bulgular

- Klinik tablo, streptokoksik boğaz enfeksiyonunu takiben yaklaşık **2-4 hafta sonra** başlar.

Kardit

- Karditin 4 majör bulgusu vardır.
  - Yeni ortaya çıkmış üfürümler
  - Kardiyomegali
  - Konjestif kalp yetmezliği
  - Perikardiyal efüzyon
- **Miyokardit:** Taşikardi (**ateşle uyum göstermeyen taşikardi** en erken bulgudur), **galo ritimi ve kardiyomegali** vardır. Bazen kalp seslerinde değişiklik veya yeni bir üfürüm meydana çıkabilir. Akut

Klinik Bilimler 149. soru
Pediatri Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 163

- **Endokardit:**
  - Akut dönemde **en sık mitral yetersizliği** görülür. Akut dönemde en sık duyulan üfürüm apekste pansistolik- holosistolik üfürüm duyulur ve koltuk altına yayılır. Bazen de middiastolik **Carey-Coombs üfürümü** (akut dönemde mitral kapaktaki ödeme bağlıdır) işitilir.
  - Mitral yetmezlikten yaklaşık 10 yıl sonra **tekrarlayan romatizmal ateş atakları sonrasında mitral stenozu** gelişir.
  - Aort yetersizliği çok defa mitral yetersizlik ile birliktedir. Aort yetersizliğinde sternumun sol alt kenarında **erken diyastolik üfürüm** ve ağır vakalarda apekste mid ve geç diastolik üfürüm **(Austin-Flint üfürümü)** duyulur.

Artrit

- ARA'da **en sık** görülen majör kriterdir. Birkaç ekleme atlar, asimetriktir, **gezici karakterdedir**.
- Diz, ayak bileği, dirsek en sık tutulan eklemlerdir.
- Eklemde şişme, kızarıklık, sıcaklık ve ağrı olur, steril bir artirittir. Vertebralar ve boyun tutulmaz. Noneroziv bir artrittir.
- **Salisilata çok iyi cevap verir,** bu özelliği karakteristiktir.

Romatizmal kore (Syndenham koresi)

- Latent periyodu uzundur (1-3 ay). Tanı için destek bulgu gerekmez, **tek başına tanı koydurucu** bir kriterdir. **Hipotoni,** kişilik değişikliği, istemsiz hareketler, koordinasyon bozuklukları ile birlikte **koreoatetoik haraketler** vardır. Uykuda kaybolur. **İlkin yazı yazmanın bozulması dikkati çeker.** DTR'ler aktiftir.

Deri altı nodülleri

- Sıklıkla kronik kardite eşlik eder. Eklemlerin **ekstensör** yüzünden derinin hemen altında 0,5-1 cm çapında sert, **ağrısız**, kolayca hareket edebilen nodüllerdir.

Eritema marginatum

- Gövde de bazen kollarda, etrafı koyu pembe, ortası beyaz harita çizgilerini andıran, kaşıntısız, çabuk şekil değiştirip, çabuk kaybolan deri döküntüleridir. Yüzde gelişmez.

Laboratuvar bulguları

- **Sedimantasyon hızı artmıştır.** 60-120 mm/saate çıkabilir. Sedimentasyon hem hastalığın tanısında bir minör kriter hem de tedavinin başarısını takipte kullanılır.
- **CRP pozitiftir. Lökositoz** vardır.
- EKG'de **PR mesafesi uzamıştır** (>0,20 sn). **En sık saptanan EKG bulgusudur.**
- Streptokok enfeksiyonunun geçirildiğini destekleyen **antistreptolizin O (ASO)** titresi artmıştır. ASO titresi streptokoksik enfeksiyondan 1 hafta sonra artmaya başlar, 3-5 hafta sonra en yüksek düzeye çıkar. 6-12 ayda infeksiyon öncesi seviyeye döner.

İLGİLİ NOTLAR

Klinik Bilimler 149. soru
Patoloji Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 046

ROMATIZMAL ATEŞ VE KALP HASTALIĞI

- **A grubu (β-hemolitik) streptokok farenjitini** takiben 2-3 hafta sonra ortaya çıkan **tip 2 hipersensitivite** reaksiyonudur. Streptokoklara karşı gelişen antikorlar kalp ile çapraz reaksiyon verir. Kalpte **pankardit** yapar.

Akut Romatizmal Ateş - Jones kriterleri Tanı için: 2 major veya 1 major 2 minör kriter	
Major	**Minör**
• Kardit • Poliartrit • Sydenham koresi • Eritema marginatum • Subkutatöz nodüller	• Ateş • Poliartralji • Sedimentasyon-lökosit sayısında artma • Uzamış PR aralığı

- **Mikroskobide;** ortada bir **fibrinoid nekroz** alanını çevreleyen, ön planda **T lenfositlerinden zengin,** plazma hücreleri, şişkin makrofajlar **(Anitschkow hücreleri)** ve çok çekirdekli dev hücreler **(Aschoff hücreleri)** ile karakterize Aschoff cisimleri görülür.
- Makroskopide fibrinöz perikardite bağlı **tereyağlı ekmek manzarası,** subendokardiyal fibrozise bağlı **MacCallum plakları** (özellikle sol atriyumda) ve endokartta fibrozise bağlı **balık ağzı deformitesi** oluşur.
- **En çok mitral kapak**, sonra aort kapağı tutulur.
- **Akut dönemde mitral yetmezlik, kronik dönemde mitral stenoz yapar** (komissural füzyona sekonder). **Ölüm nedeni miyokarditir.**

ENFEKTİF ENDOKARDIT (EE)

- **Akut enfektif endokardit**
  - Etken yüksek virülanslı bakterilerdir. En sık **Staph. aureus** neden olur
  - **İV ilaç kullananlarda** sıktır.
  - Kalpte ve kapaklarda defekt olmadan oluşur. Kapakların çevresinde **ring abseleri** görülür.
  - Akciğere emboli atabilir.

- **Subakut enfektif endokardit**
  - Daha sık görülür ve etken düşük virülanslı bakterilerdir. En sık **Strep. viridans** neden olur.
  - **Kardiyak veya kapak defekti varsa gelişir.**
  - **Ring absesi beklenmez** ve sistemik emboli riski vardır.
  - Protez kapak endokarditinde en sık etken **Staph. epidermidis'tir.**

NONBAKTERİYEL TROMBOTİK ENDOKARDİT (MARANTİK ENDOKARDİT, NBTE)

- Sağlam kapak ve endokarda steril vejetasyon (pıhtı) görülmesidir. Sistemik emboliye neden olabilir.
- Hiperkoagülobilite durumlarına sekonder görülür. Sıklıkla adenokanserler eşlik eder. Endokardiyal travma ve kateterizastonda buna neden olabilir.

☑ **Klinik:**

- Mitral darlıkta en sık görülen semptom **efor dispnesi**dir. Dilate endobronşiyal venlerin rüptürü sonucunda **hemoptizi** görülebilir. Sol atriyal basınç artışı **atriyal fibrilasyon** gelişmesine neden olabilir. Sol atriyumun büyümesi laringeal sinire bası yaparak **ses kısıklığına** yol açabilir.
- Fizik muayenede **Sert S1, açılma sesi (opening snap) ve middiyastolik üfürüm** duyulur. Diyastolün sonunda atriyumların kasılmasıyla üfürüm şiddetlenir buna **presistolik şiddetlenme** denir.
- Mitral darlık varlığında zamanla **pulmoner hipertansiyon** gelişir. Pulmoner hipertansiyon **pulmoner yetmezliğe** neden olur **(Burada duyulan üfürüme graham-steel üfürümü denir).** Pulmoner hipertansiyon ayrıca **sert S2'** ye neden olur.

☑ **Tedavi:**

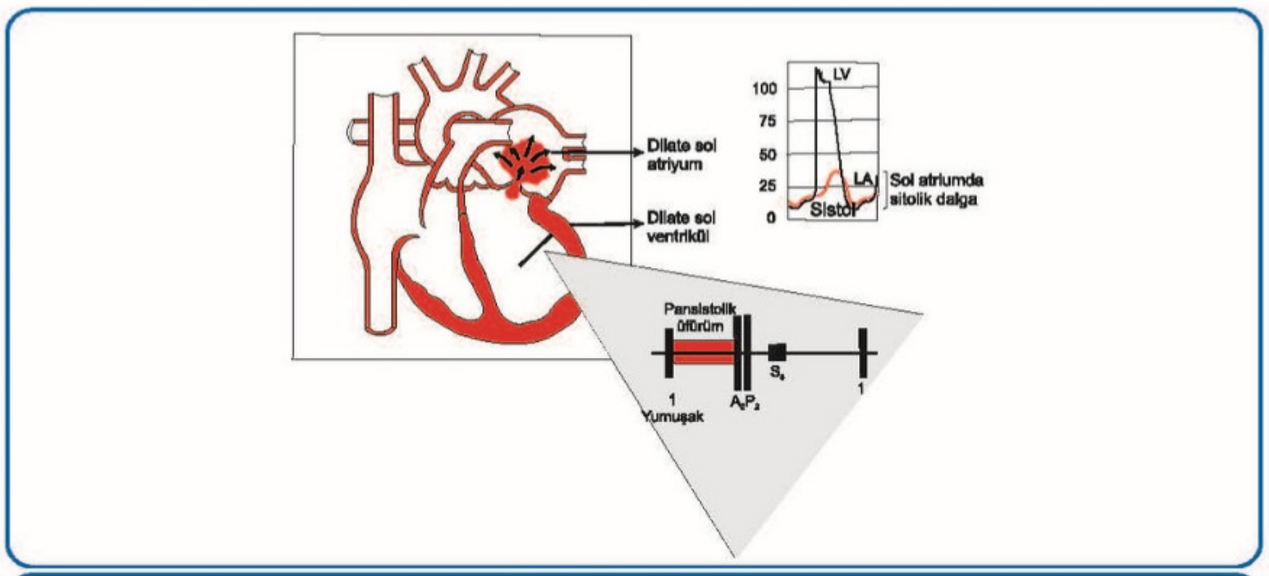
- **Girişimsel tedavi: Ciddi mitral darlığı (Mitral kapak alanı <1,5 cm2)** olan hasta;
  1. **Semptomatikse** (Fonksiyonel kapasitesi 2-4)
  2. **Asemptomatik hastada** kalp yetmezliği riskini gösterecek bir bulgu varsa (İstirahatte pulmoner arter basıncı > 50 mmHg ya da yeni başlangıçlı atriyal fibrilasyon varsa)

Klinik Bilimler 149. soru
Dahiliye Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 128

MİTRAL YETMEZLİĞİ

☑ **Patofizyoloji:**

- **Mitral kapağın sistolde tam kapanamamasıdır.**
- Mitral kapağın tam kapanamaması nedeniyle her sistolde **atım hacminin bir kısmı sol atriyuma kaçar** ve sonuçta önce sol atriyumun volümü artar. Sonrasında artan sol atriyum volümü sol ventriküle dönerek **sol ventrikül volümünü arttırır.** Sol ventrikküldeki bu **volüm artışı (volüm yükü) dilatasyona** ve beraberinde hipertrofiye **(Egzantrik hipertrofi)** neden olur.



Mitral yetmezlik

☑ **Etiyoloji: Mitral valv prolapsusu (En sık)** akut romatizmal ateş, yaşa bağlı kalsifikasyon, sol ventrikül dilatasyonu (sekonder MY), iskemik kalp hastalığı, kordo tendinea rüptürü

☑ **Klinik:**

- Kardiyak debi azaldığından dolayı **en sık görülen semptom egzersiz kapasitesinde azalma** (yorgunluk) tur. Pulmoner konjesyon gelişimi **dispneye** neden olur.
- Fizik muayenede, apeksde **pansistolik üfürüm duyulur. Üfürüm sol koltuk altına** yayılır. Üçüncü kalp sesi (S3) kliniğe eşlik edebilir.

☑ **Tedavi:**

- **Girişimsel tedavi: Kronik ciddi mitral yetersizliği** (EKO'da sol atriyuma kaçan kan akımı >8 cm^2 ya da > 60 ml) olan hasta;
  1. **Semptomatikse** (Fonksiyonel kapasitesi 2-4) ve EF>%30
  2. **Asemptomatik hastada** kalp yetmezliği riskini gösterecek bir bulgu varsa (Ejeksiyon fraksiyonu <%60 ise veya sistol sonu ventrikül çapı ≥ 40 mm)
- Mitral yetmezliğinde girişimsel tedavide **ilk tercih cerrahi** (Kapak replasmanı ya da onarım)

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 150

150. Akraba evliliğinden zamanında 2.800 g doğan 4 ayık bebek sarılık nedeniyle getiriliyor. Doğduğu günden beri sarılığı olan hastanın son bir ay içinde aralıklı olarak beyaz renkli dışkıladığı belirtiliyor. Vücut ağırlığı 3 persentilin altında olan, sarılık ve hepatomegali dışında anormal fizik muayene bulgusu olmayan hastanın laboratuvar incelemelerinde direkt bilirubin ve transaminazlarında yükseklik olduğu, GGT düzeyinin ise normal olduğu saptanıyor.
Bu hastada <u>en olası</u> tanı aşağıdakilerden hangisidir?

A) 3-beta hidroksi steroid oksido-redüktaz eksikliği
B) Biliyer atrezi
C) Progresif familyal intrahepatik kolestaz tip III
D) Alagille sendromu
E) Dubin Johnson sendromu

Doğru Cevap: A

KAMP NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

Neonatal kolestazın metabolik ve genetik nedenleri

Hastalık	Metabolik bozukluk	Karaciğer patolojisi
Galaktozemi	Galaktoz-1-P-üridil transferaz	Kolestaz, steatoz, nekroz, psödoasini, fibrozis
Fruktoz intoleransı	Fruktoz-1-P-aldolaz	Steatoz, nekroz, psödoasini, fibrozis
Tirozinemi	Fumaril asetoasetat hidrolaz	Nekroz, steatoz, psödoasini, portal fibrozis
Kistik fibrozis	Kistik fibrozis transmembran regülatuvar gen bozukluğu	Kolestaz, yeni duktal proliferasyon, safra kanalında mukus üretiminde artış, portal fibrozis
Hipopituitarizm	Pituiter hormonların üretiminde yetersizlik	Kolestaz, dev hücreler
Alfa-1 antitripsin eksikliği	Anormal alfa-1 antitripsin molekülü	Dev hücreler, kolestaz, steatoz, yeni dustus proliferasyonu, fibrozis, sitoplazmik granüller
Gaucher hastalığı	Beta-glukozidaz	Kolestaz, Kupffer hücrelerinde stoplazmik inklüzyon cisimcikleri (köpük hücreleri)
Niemann-Pick hastalığı	Lizozomal sfingomiyelinaz	Kolestaz, Kupffer hücrelerinde stoplazmik inklüzyonlar
Glikojen depo hastalığı tip IV	Branching enzim	Fibrozis, siroz, stoplazmik inklüzyonlar
Neonatal hemokromatozis	Maternal antikorların fetal karaciğer hücrelerini antikor olarak algılaması (alloimmün)	Dev hücreler, portal fibrozis, hemosiderozis, siroz
Peroksizomal hastalıklar (ör. Zellweger sendromu)	Peroksizomal enzimlerde eksiklik	Kolestaz, nekroz, fibrozis, siroz, hemosiderozis
Safra asit metabolizması bozuklukları	Çok sayıda enzim eksikliği tanımlanmıştır	Kolestaz, nekroz, dev hücreler
Byler hastalığı (familyal progresif intrahepatik kolestaz)	Safra asidi transport bozukluğu	Kolestaz, nekroz, dev hücreler, fibrozis
Allagille sendromu	Bilinmiyor	Kolestaz, interl

Klinik Bilimler 150. soru
Pediatri Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 102

Klinik Bilimler 150. soru
Pediatri Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 102

	PFIC 1	PFIC 2	PFIC 3
GGT	Normal	Normal	Yüksek
Kromozom	18q21-22	2q24	7q21
Gen	ATP8B1/F1C1	ABCB11/BSEP	ABCB4/MDR3
Protein	FIC1	BSEP	MDR3
Fonksiyon	ATP bağımlı aminofosfolipid tranferas / hücre içi etkileri bilinmiyor	ATP-bağımlı safra asit transportu	ATP bağımlı fosfotidilkolin translokasyon
Fenotip	Progresif kolestaz, ishal, steatore, büyüme geriliği, şiddetli kaşıntı	Hızlı progresyon gösteren kolestatik dev hücreli hepatit, büyüme geriliği, kaşıntı	Geç başlangıçlı kolestaz, portal hipertansiyon, hafif kaşıntı, intraduktal ve safra kesesi taşı
Histoloji	Elektron mikroskopisinde kaba granüler safra	Neonatal dev hücreli hepatit, amorföz kanaliküler safra	Safra kanallarında proliferasyon, eriportal fibrozis, biliyer siroz
Biyokimyasal özellikler	Yüksek serum, düşük biliyer safra asit düzeyleri	Yüksek serum, düşük biliyer safra asit düzeyleri	Düşük veya tamamen kaybolmuş biliyer fosfatidilkolin, serum lipoptotein X olmaması, normal biliyer safra asit konsantrasyonları
Tedavi	Biliyer diversiyon, ileal eksklüzyon, KC transplantasyonu	Biliyer diversiyon, KC transplantasyonu	Ursodeoksikolik asit, KC transplantasyonu

Nelson Textbook of Pediatrics, 21. edition, page 2096, table 383.5 kaynağından faydalanılmıştır.

İLGİLİ NOTLAR

Kamp notumuzla da soruya tam referans oluyoruz daha ne olsun :)

Klinik Bilimler 150. soru
Pediatri Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 103

GGT normal kolestaz yapan hastalıklar

- PFIC Tip 1 ve 2
- 3p-hydroxy-steroid oxidoredüktaz (3p-HSD) eksikliği
- Familyal hiperkolanemi (BAAT/TJP-2/ZO-2 mutasyonları)
- ARC sendromu
- Safra asiti biyosentez bozuklukları

EMBRİYOGENEZ BOZUKLUKLARI

Alagille Sendromu (Arteriyohepatik Displazi)

- Jagget 1 (JAG1) gen mutasyonu ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.
- İntrahepatik safra kanalı azlığı ile giden sendromlar içerisinde **en sık görülendir.** Karaciğer biyopsisinde, portal ven dalları ve hepatik arteriyollerin sayı ve yapısı normalken, **10 portal alandan 6'sında,** interlobüler safra kanallarının olmaması durumudur. Takibeden biyopsilerde, safra kanallarında progresif kayıp görülür **(kaybolan safra kanalları hastalığı)**.
- **Özel yüz görünümü: Üçgen yüz, alın ve burun kökü belirgin, hipertelorizm, uzun ve düz burun yapısı, küçük çene.**
- **Oküler anomaliler:** Posteriyor embriyotokson, mikrokornea, optik disk lekelenmeleri, ön kamera bozuklukları.
- **Kalp-damar anomalileri: Periferik pulmoner stenoz (en sık)**, bazen Fallot tetralojisi, pulmoner atrezi, ASD, VSD, Aort koarktasyonu saptanır.
- **Vertebra anomalileri:** Vertebra korpusu ve arkusunun inkomplet füzyonu **(kelebek vertebra),** spina bifida anomalisi, kosta anomalileri.
- **Tübülointerstisyel nefropati**
- **Diğer:** Kısa boy, pankreatik yetmezlik, spermatogenez bozukluğu.

EKSTRAHEPATİK KOLESTAZ

BİLİYER ATREZİ (NON-KİSTİK OBLİTERATİF KOLANJİYOPATİ)

- **Hayatın ilk yılında en sık rastlanan kolestatik karaciğer hastalığıdır.**
- Biliyer atrezisi olan vakaların büyük kısmı (%85-90) **doğumda normaldir (perinatal form) ve doğumdan sonra safra kanallarında progresif tıkanıklık gelişir.**
- **2-3. haftalarda sarılık ortaya çıkar ve 2 ay gibi kısa sürede siroz gelişir.**
- Biliyer atrezide abdominal heterotaksi sendromu-polisplenia, malrotasyon, levokardia, intraabdominal vasküler anomalilerin eşlik etme riski artmıştır.
- **Karaciğer iğne biyopsisi: Neonatal hepatiti ekstrahepatik biliyer atreziden ayırmada en kesin yöntemdir.**
- **Hepatoportoenterostomi (Kasai) operasyonu yapılmalıdır.** Hayatın ilk 1 ayında akım sağlanmaz ise progresif tıkanıklık ve siroz gelişir. 8 haftadan önce opere edilenlerde başarı %90'dır.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 151

151 Zamanında 3.600 g doğan 20 günlük kız bebek bir haftadır devam eden sarılık ve beyaz renkli dışkılama nedeniyle getiriliyor. Anne baba arasında akrabalık bulunmayan, kilo alımı normal olan hastanın fizik muayenesinde sarılık ve hepatomegali saptanıyor.

Karın ultrasonografisinde triangular kord bulgusu olan hasta için <u>öncelikli</u> olarak aşağıdaki tanılardan hangisi düşünülmelidir?

A) Galaktozemi
B) Kistik fibrozis
C) Alagille sendromu
D) Sitrin eksikliği
E) Biliyer atrezi

Doğru Cevap: E

KAMP NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

GGT normal kolestaz yapan hastalıklar
• PFIC Tip 1 ve 2 • 3p-hydroxy-steroid oxidoredüktaz (3p-HSD) eksikliği • Familyal hiperkolanemi (BAAT/TJP-2/ZO-2 mutasyonları) • ARC sendromu • Safra asiti biyosentez bozuklukları

EMBRİYOGENEZ BOZUKLUKLARI

Alagille Sendromu (Arteriyohepatik Displazi)

- Jagget 1 (JAG1) gen mutasyonu ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.
- İntrahepatik safra kanalı azlığı ile giden sendromlar içerisinde **en sık görülendir.** Karaciğer biyopsisinde, portal ven dalları ve hepatik arteriyollerin sayı ve yapısı normalken, **10 portal alandan 6'sında,** interlobüler safra kanallarının olmaması durumudur. Takibeden biyopsilerde, safra kanallarında progresif kayıp görülür **(kaybolan safra kanalları hastalığı)**.
- **Özel yüz görünümü: Üçgen yüz, alın ve burun kökü belirgin, hipertelorizm, uzun ve düz burun yapısı, küçük çene.**
- **Oküler anomaliler:** Posteriyor embriyotokson, mikrokornea, optik disk lekelenmeleri, ön kamera bozuklukları.
- **Kalp-damar anomalileri: Periferik pulmoner stenoz (en sık)**, bazen Fallot tetralojisi, pulmoner atrezi, ASD, VSD, Aort koarktasyonu saptanır.
- **Vertebra anomalileri:** Vertebra korpusu ve arkusunun inkomplet füzyonu **(kelebek vertebra),** spina bifida anomalisi, kosta anomalileri.
- **Tübülointerstisyel nefropati**
- **Diğer:** Kısa boy, pankreatik yetmezlik, spermatogenez bozukluğu.

Klinik Bilimler 151. soru
Pediatri Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 103

BİLİYER ATREZİ (NON-KİSTİK OBLİTERATİF KOLANJİYOPATİ)

- **Hayatın ilk yılında en sık rastlanan kolestatik karaciğer hastalığıdır.**
- Biliyer atrezisi olan vakaların büyük kısmı (%85-90) **doğumda normaldir (perinatal form) ve doğumdan sonra safra kanallarında progresif tıkanıklık gelişir.**
- **2-3. haftalarda sarılık ortaya çıkar ve 2 ay gibi kısa sürede siroz gelişir.**
- Biliyer atrezide abdominal heterotaksi sendromu-polisplenia, malrotasyon, levokardia, intraabdominal vasküler anomalilerin eşlik etme riski artmıştır.
- **Karaciğer iğne biyopsisi: Neonatal hepatiti ekstrahepatik biliyer atreziden ayırmada en kesin yöntemdir.**
- **Hepatoportoenterostomi (Kasai) operasyonu yapılmalıdır.** Hayatın ilk 1 ayında akım sağlanmaz ise progresif tıkanıklık ve siroz gelişir. 8 haftadan önce opere edilenlerde başarı %90'dır.

İLGİLİ NOTLAR

Klinik Bilimler 151. soru
Küçük Stajlar Kamp Notu 1. Fasikül
Sayfa 229

- İki majör komplikasyonu vardır (kanama, perforasyon)
- İki inc (5 cm) uzunluktadır.

TİPİK VAKA
- ✓ **AĞRISIZ** REKTAL KANAMA
- ✓ **Jöle** kıvamında dışkılama

- En sık komplikasyonu **kanama**

Tanı: Tc99m sintigrafisi

İNVAJİNASYON (İNTUSSUSEPTİON)

- **3-24 ay** arasında bebeklerde en sık bağırsak **tıkanıklık** sebebi
- İki yaşından küçük çocuklarda en sık **acil cerrahi** tedavi gerektiren durum
- Sıklıkla terminal ileumdan başlayarak kolona ilerler

TİPİK VAKA
- ✓ **AĞRILI** REKTAL KANAMA
- ✓ **Jöle** kıvamında dışkılama
- ✓ Karında **sucuk** şeklinde ele gelen kitle

- Sağ alt kadranın normal elemanlarının yerinde olmaması ve bu kadranın boş olmasına **"dance işareti"**

Tanı: Ultrason. (Öküzgözü, hedef işareti, yalancı böbrek), olon grafisinde **kadeh görünümü**

Tedavi: Önce **nazogastrik** sonda takılır. Hava ya da baryumla redüksiyon denenir.

DUPLİKASYONLAR

- En sık **terminel ileumda**
- En sık gözüken **kistik** duplikasyonlar
- Duplikasyonlarla birlikte en sık görülen anomali **hemivertebra**
- Erişkin yaşlarda **adenokarsinoma** dönüşebilirler

KOYULAŞMIŞ SÜT SENDROMU (SÜT TIKACI SENDROMU)

- %80'i **SGA'lı** ve **prematüre** bebeklerdir.
- **Anne sütüyle** beslenen bebeklerde **görülmez.**
- İlk hafta dışkılama normalken, daha sonradan ince bağırsak belirti ve bulguları ile ortaya çıkar.
- Hızlı kilo alımı için **yüksek kalorili proteinli** ve **yağlı mamalar** ile beslenen bebeklerde **ortaya çıkabilir.**
- Direkt grafide **buzlu cam görünümü** vardır.
- **Tedavide** lavman denenir, olmazsa enterostomi ile pıhtı çıkarılır.

SAFRA YOLLARI ATREZİSİ

- **Ekstrahepatik** safra kanalları atrezik
- Safra bağırsağa geçemez

Tip I: Ana safra kanalı seviyesinde atrezi

Tip II: Hepatik kanal seviyesinde atrezi

Tip III: Porta hepatis seviyesinde atrezi

TİPİK VAKA
- ✓ Yenidoğanda sarılık (deri ve skleralar ikterik)
- ✓ **Akolik** gayta
- ✓ Hepatomegali
- ✓ Koyu renkli idrar

- **Yağda** eriyen vitaminlerin emilememesi
- Karaciğerde **sirotik** değişiklikler
- Malnutrisyon
- **K** vitamini eksikliği nedeniyle **intrakraniyal** kanamalar
- Direkt hiperbilirubinemi
- Tanıda en etkin yöntemler; **biyopsi** ve hepatobiliyer sintigrafidir
- Biyopside en belirgin bulgu **Kolestaz**

Tedavi: **Kasai** hepatik portoenterostomisi

SAFRA YOLLARININ KONJENİTAL DİLATASYONLARI

Tip I: Ekstrahepatik safra yollarının **fuziform** veya sakküler dilatasyonu

Tip II: Ekstrahepatik safra kanallarının **divertiküler** dilatasyonu

Tip III: **Koledokosel** (duodenum içinde kalan koledokta dilatasyon)

Tip IVa: **Ekstrahepatik** ve **intrahepatik** safra kanallarında multipl kistler

TipIVb: **Ekstrahepatik** safra kanallarında multipl kistler

Tip V: Tek veya multipl **intrahepatik** kistler

Tip V'te intrahepatik safra kanalı kistleri ile birlikte hepatik fibrozis de varsa **"Caroli hastalığı"**

Tip I Caroli Hastalığı: İntrahepatik kanalların lokalize dilatasyonları intrahepatik safra yolları ile ilişkide olduğundan yeterli miktarda drene olsalar da; kolanjit, apse ve taş insidansı yüksektir.

Tip II Caroli Hastalığı, Caroli sendromu: Kolanjitle birlikte hepatik fibrozis, portal hipertansiyon ve böbrek hastalığı vardır.

- ✓ Safra kanallarıyla ilişkisi olmayan intrahepatik safra kistlerine **Meyenberg** hastalığı denir.
- ✓ Kistlerin %75'i Tip I'dir.
- ✓ **İlk yapılması gereken** görüntüleme yöntemi safra yollarının **ultrasonografisidir**.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 152

152.Çocuklarda aşağıdaki durumlardan hangisinin glomerül kaynaklı hematüriye yol açması <u>en olasıdır</u>?

A) Kistik böbrek hastalığı
B) Papiller nekroz
C) Renal hücreli karsinom
D) Nekrotizan vaskülit
E) Nutcracker sendromu

Doğru Cevap:D

KAMP NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

İLGİLİ NOTLAR

RESPİRATUVAR ASİDOZ

☑ Temel sorun **pCO_2'daki artıştır**, buna bağlı olarak **pH düşer**; kompansatuvar olarak **HCO_3 artar.**

☑ **Etiyoloji**

- Santral sinir sistemi depresyonu (Narkotikler, anestezikler, serebrovasküler olaylar vb)
- Hava yolları ve akciğer parenkimini etkileyen hastalıklar (Astım, KOAH, pnömoni vb)
- Göğüs duvarı ve solunum kaslarını etkileyen hastalıklar (Miyoziter, müsküler distrofiler, myastenia gravis, kifoskolyoz, obezite vb)

RESPİRATUVAR ALKALOZ

☑ Temel sorun **pCO_2'daki azalmadır**, buna bağlı olarak **pH artar**; kompansatuvar olarak **HCO_3 düşer.**

☑ **Hipokalemi** eşlik edebilir, alkaloza bağlı serum **iyonize kalsiyumu düşebilir.**

☑ **Etiyoloji (Takipne yapan her durum neden olabilir)**

- Santral: Anksiyete (en sık sebep), psikoz, ağrı, ateş, menenjit, tümör vb.
- **İlaçlar**
  - ✓ **Salisilat intoksikasyonu** (ilaca bağlı respiratuvar alkalozun en sık nedeni): medüller kemoreseptörler direkt olarak aktive edilir.
  - ✓ **Metilksantinler (teofilin ve aminofilin)**
- **Hipoksemiye sekonder takipne:** Pulmoner emboli, pnömoni, yüksek rakım, dağ hastalığı, derin anemi
- Konjestif kalp yetmezliği
- Mekanik ventilasyon (solunum frekansı ve/veya tidal volümün yüksek ayarlanması)
- Gebelik (progesterona bağlı kronik respiratuvar alkaloz)

Klinik Bilimler 152. soru
Dahiliye Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 083

İDRAR ANALİZİ VE BULGULARI

Hematüri

- Her büyük büyütmeli mikroskop sahasında ≥**3 eritrosit** olması **hematüridir.**
- Hematüriyi değerlendirme için idrardaki **eritrositin şekli**ne bakmak gerekir:
  - ✓ Eritrositlerlerin şekli normal **(izomorfik)** ise öncelikle pelvikalisyel, üreteral, mesane vb **üriner sistem orijinli** patolojiler düşünülmelidir.
  - ✓ **Dismorfik** eritrositler ve **eritrosit silendirleri** ise **glomerüler orjinli** hematüriyi düşündürür.
- İzole glomerüler hematürinin en sık nedeni **IgA nefropatisi**dir.
- Toplumda genel olarak hematürinin **en sık** nedeni **üriner enfeksiyonlardır.**
- İdrar kırmızı olmasına rağmen eritrosit görülemiyorsa; **intravasküler hemoliz (hemoglobinüri), miyoglobinüri, ilaç (rifampin)** akla gelmelidir.
- Üriner kaynaklı olduğu düşünülen hematüride en önemli tetkik **bilgisayarlı tomografi**dir.
  - ✓ Normal bulunur ise **idrar sitolojisi** ve/veya **sistoskopi** yapılır.

Hematüride bazı ipuçları

- **Renal kolik + hematüri:** Böbrek taşı
- **Lomber kitle + hematüri:** RCC
- **Ağrısız pıhtılı hematüri:** Mesane kanseri
- **Aile öyküsü + hematüri:** Polikistik böbrek hastalığı, Alport sendromu

Klinik Bilimler 152. soru
Dahiliye Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 099

NEFRİTİK SENDROMLAR

☑ **Nefritik Sendromun Komponentleri:**

- Hematüri (dismorfik eritrositler ve/veya eritrosit silendirleri)
- GFR'de azalma
  - ✓ Azotemi
  - ✓ Oligüri
  - ✓ Ödem (nefrotik sendroma göre daha lokal; yüz, el ve ayak)
  - ✓ Hipertansiyon
- Steril piyüri ve subnefrotik düzeyde proteinüri

☑ **Etiyoloji**

- Akut poststreptokokal glomerülonefrit
- IgA nefropatisi, IgA vasküliti (Henoch Schönlein purpurası)
- **Enfeksiyonlar:** Subakut bakteriyel endokardit, visseral abse, şant nefriti
- Lupus nefriti (SLE)
- Goodpasture sendromu
- ANCA pozitif vaskülitler
  - ✓ Granülomatöz polianjit (Wegener granülomatozu)
  - ✓ Mikroskopik polianjit
  - ✓ Eozinofilik granülomatöz polianjit (Churg Strauss sendromu)
- Herediter nefrit (Alport sendromu)
- Membranoproliferatif glomerülonefrit (nefrotik, nefritik, miks olabilir)
- Hızlı ilerleyen glomerülonefrit (kresentik glomerülonefrit)

Serum kompleman düzeyini düşüren glomerülonefritler

- Akut poststreptoKOkkal glomerülonefrit
- MembranoProliferatif glomerülonefrit
- Lupus nefriti
- Subakut bakteriyel Endokardite bağlı glomerülonefrit
- ŞAnt nefriti
- Mikst KİRyoglobulinemi

Akut Poststreptokokal Glomerülonefrit (APSGN)

- **Grup A beta-hemolitik streptokokların nefritojenik M tipleri** (boğaz; farenjit, tip 12 ve cilt; impetigo, tip 49) ile olur.
- **Boğaz enfeksiyonlarından 1-3, cilt enfeksiyonlarından 2-6 hafta sonra** glomerülonefrit gelişir.
- Genelde çocuklar ve yaşlılarda görülür.

Boğaz enfeksiyonu ve hematüri arasındaki süre

- Birkaç hafta: **APSGN**
- Birkaç gün: **IgA nefropatisi**

- **Klinik Bulgular ve Laboratuvar**
  - ✓ Tipik **nefritik sendrom kliniği** vardır (azotemi, hematüri, eritrosit silendiri, oligüri, ödem, hipertansiyon vb).
  - ✓ Laboratuarda kompleman seviyeleri **(C3, CH50) düşüktür.**
  - ✓ **Antistreptolizin-O (ASO), anti-DNAaz** ve **anti-hyaluronidaz** antikorları pozitif beklenir.
- **Tanı**
  - ✓ **Klinik** ve **serolojik** olarak konur.
  - ✓ Başlangıçta böbrek biyopsisine **gerek yoktur.**
- **Tedavi ve Prognoz**
  - ✓ Destek tedavisi verilir (diüretik, antihipertansif vb).
  - ✓ Prognozu en iyi olan glomerülonefrittir (çocuklarda); sadece % 1 vakada KBH gelişir. Yaşlılarda ise prognoz daha kötüdür.

- En iyi prognozlu glomerülonefrit: **Akut post-streptokokkal glomerülonefrit**
- Steroide en iyi yanıt veren glomerülonefrit: **Minimal değişiklik hastalığı**

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 153

153. Dokuz aylık erkek bebek iştahsızlık ve solukluk nedeniyle getiriliyor. Öyküsünden, ağırlıklı olarak anne sütüyle beslendiği, sebze çorbası ve meyve püresi yediği öğreniliyor. Fizik muayenesinde, hipotonik olduğu izleniyor. Tam kan sayımında hemoglobin 6,6 g/dL, ortalama eritrosit hacmi 105 fL, beyaz küre sayısı 3.400/mm^3, mutlak nötrofil sayısı 1.000/mm^3, trombosit sayısı 150.000/mm^3 ve retikülosit %1,2 saptanıyor.
Bu hastada <u>en olası</u> tanı aşağıdakilerden hangisidir?

A) Süt çocuğunun geçici eritroblastopenisi
B) Demir eksikliği anemisi
C) Çinko eksikliği
D) Pirüvat kinaz eksikliği
E) Vitamin B12 eksikliği

Doğru Cevap: E

KAMP NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

Laboratuvar

- **Normokrom normositer anemi** (daha nadiren hipokrom mikrositer)
- **Retikülosit sayısı normal veya azalmış**
- Serum demir ve **demir bağlama kapasitesi azalmış,** transferrin satürasyonu normal/düşüktür.
- **Ferritin genellikle artmış** veya normaldir.
- **Solubl transferrin reseptör düzeyi** demir eksikliği anemisinin aksine artmamıştır.
- Kemik iliğinde normoselüler görünüm vardır, **hemosiderin artmıştır.**

MEGALOBLASTİK ANEMİLER

- **En sık** neden **folat (daha sık)** ve **B12 vitamini** eksikliğidir.

Hematolojik tabloda ortak bulgular

- **Megaloblastik** kemik iliği vardır ve hiperselülerdir.
- **MCV** artmıştır, çok loblu nötrofiller vardır (**hipersegmentasyon**)
- Lökosit ve trombosit sayısı azalmıştır.
- **RDW artmıştır** (anizositozu gösterir)
- Serum haptoglobulin ve hemoglobin azalmıştır, **retikülositopeni** vardır.
- Makroovalositler ve poikilositoz, **Howel-Jolly cisimcikleri** görülür.

Folik Asit Eksikliği

- **Düşük doğum ağırlıklı bebekte, keçi sütü ile beslenenlerde, fenilketonüri diyetinde,** malabsorbsiyon veya ilaç kullanımına bağlı gelişebilir. Görülme yaşı **4-7. aylarda** pik yapar.

Tanı:

- Makrositer anemi, retikülositopeni
- Nötropeni ve trombositopeni
- **Hipersegmente nötrofiller (ilk bulgu olabilir)**

Klinik Bilimler 153. soru
Pediatri Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 237

Vitamin B12 Eksikliği

- Çocuklarda eksikliğin **en sık** nedeni **alım yetersizliğidir.**
- Emilim bozukluğu, taşınma bozukluğu ve B12 metabolizma defektleri de diğer nedenleridir.

Konjenital Pernisiyöz Anemi:

- Gastrik sekresyonlarda **intrensek faktör (İF) eksikliğine** bağlı gelişir.

Jüvenil Pernisiyöz Anemi:

- Hastaların %90'ında İF'ye karşı, %10'unda ise parietal hücrelere karşı **antikor** saptanır.

Konjenital pernisiyöz anemide; Midenin asit salgılaması ve histolojik yapısı **normaldir (Antikor <u>yoktur</u>)**

Jüvenil pernisiyöz anemide; Gastrik atrofi ve aklorhidri vardır, **otoimmün endokrin bozukluklar** eşlik eder.

- B12 vitamin eksikliğinde metionin sentezini de etkilediğinden **nörolojik disfonksiyonlar** belirgin olur. Hem **santral sinir sistemi** hem de **periferik sinirler** etkilenir.
- Hiperhomosisteinemiye bağlı tromboz riski artar.

İLGİLİ NOTLAR

Klinik Bilimler 153. soru
Pediatri Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 238

5 P belirtisi:

- Pansitopeni
- Periferal nöropati
- Piramidal bölge belirtileri
- Papiller atrofi
- Posterior ve lateral spinal kord nöropatisi (ataksi, vibrasyon/pozisyon duyu kaybı)

- B12 vitamini eksikliğindeki anemide **MCV artar**, kemik iliğinde inefektif eritropoez olur ve buna bağlı bulgular vardır (**LDH, indirekt bilirubin artar**). Vakalarda zamanla **pansitopeni** gelişir.

B12 eksikliğinde tedavi

- Siyanokobalamin tedavisi ile **serum demiri 24 saat içinde %50 azalır.**
- Retikülosit artışı görülür (5-10. günlerde pik).
- Tedavide folat verilirse nörolojik bulgular ağırlaşır.

İmerslund – Grasbeck sendromu

- Cubilin ve Amnnionless gen defekti sonucu Vit-B12 eksikliği vardır (**emilim bozuk**).
- Hastalıkta tipik olarak **proteinüri** de bulunur.

KOBALAMİN METABOLİZMASINDA GENETİK DEFEKTLER

- **Adenozil Kobalamin Eksikliği** (Metilmalonik Asidüri): Anemi yoktur.
- **Kombine Adenozil Kobalamin ve Metilkobalamin Eksikliği:** Metilmalonik asidüri + anemi vardır.
- **Metil Kobalamin Eksikliği (Homosistinüri):** Metilmalonik asidüri yok, anemi vardır.

HEREDİTER FOLAT MALABSORBSİYONU

- Megaloblastik aneminin yanısıra **diare**, sık enfeksiyonlar ve **motor gelişim geriliği**, **konvülsiyonlar** vardır.

FOLAT METABOLİZMASINDAKİ GENETİK ENZİM EKSİKLİKLERİ

Megaloblastik anemi yapanlar:

- Metionin sentetaz redüktaz
- Metionin sentaz
- Dihidrofolat redüktaz eksiklikleri

Megaloblastik anemi yapmayan:

- Metilentetrahidrofolat redüktaz eksikliği **(En sık)**

DİĞER MEGALOBLASTİK ANEMİ NEDENLERİ

Lesch-Nyhan sendromu

- Azalmış pürin sentezi (HGPRTaz eksikliği)
- Kendine zarar verme (otomutilizm)
- Mental retardasyon
- Adenin tedavisi ile düzelebilen anemi

Orotik asidüri

Üridin tedavisine yanıtlı.

Tiamine cevap veren anemi (Rogers sendromu):

Diabetes mellitus, kardiyomyopati, optik atrofi ve sağırlıkla birliktedir.

Klinik Bilimler 153. soru
Dahiliye Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 010

☑ **Klinik**

- Anemiye bağlı **halsizlik** ve **yorgunluk** sıktır.
- **Hafif sarılık** saptanabilir (inefektif hematopoeze bağlı kemik iliğinde hemoliz ve indirekt bilirubin yüksekliği).
- Vitamin B12 eksikliğinde demiyelinizasyon sonucunda **nörolojik bulgular** (periferik nöropatiden medulla spinalis tutulumuna, derin duyu kaybından demansa kadar pek çok farklı biçimde) görülür.

☑ **Laboratuvar**

- Makrositer anemi, **MCV > 100 fl** beklenir.
- LDH ve indirekt bilirubin **yüksektir** (kemik iliğinde gelişen yıkıma bağlı; inefektif hematopoez).
- Normoblastlar retikülosite dönüşemeden yıkıldığı için **retikülosit düşüktür.**
- **Pansitopeni** ilerleyen dönemlerde gelişir.
- Periferik yaymada **nötrofillerde hipersegmentasyon** görülür.
- Eritrositlerde; **Howell Jolly cisimleri,** makrositer değişiklikler, ovalositler, anizositoz ve poiklositoz beklenir.
  - ✓ **Howell Jolly cisimcikleri:** Eritrosit içerisinde bazofilik boyanan çekirdek (DNA) kalıntılarıdır.
- **Anemi** ve **pansitopeniye rağmen,** kemik iliğinde olgunlaşamayan öncüller megaloblastik görünüme neden olur ve biriktikleri için kemik iliği **hipersellüler**dir (**mavi ilik** görünümü).

☑ **Tanı**

- Serum **vitamin B12 düşüktür** (genelde < 200 pg/ml).
- Serumda **metil-malonik asit** ve **homosistein** düzeyleri **yüksektir**.

☑ **Tedavi**

- **Vit B12 preparatları** (siyanokobalamin-hidroksikobalamin) kullanılır.
- **Tedaviye cevap:**
  - ✓ **İlk düzelen** kemik iliğidir, **retikülositoz** ilk hafta içinde ortaya çıkar ve tedavi cevabı için kullanılabilir.
  - ✓ **En geç** düzelen ise **nörolojik bulgulardır** (12-18 ay); tam düzelmeyebilir.
  - ✓ Folat ve vitamin B12 düzeyi beraber ölçülmelidir, çünkü vitamin B12 eksikliği olan kişide de folat verilmesi **anemiyi düzeltebilir** ama tedavi edilmediği için **nörolojik bulgular ilerler.**

Folat (Folik asit) Eksikliği

- ✓ Folat, yeşil sebzelerde bulunur, **en çok duodenum** ve **jejunumdan** emilir.
- ✓ **Etiyoloji**
  - ➢ **En sık** neden **diyetle alım eksikliğidir** (3-4 ayda gelişir).

Folat eksikliğinin nedenleri	
Alım azlığı	**Beslenme yetersizliği ve alkolizm**
Absorbsiyon bozukluğu	Çölyak hastalığı gibi proksimal GİS'i tutan durumlar
Folat tüketiminin artması	**Gebelik**, emzirme, **kronik hemoliz* (retikülositoz nedeni ile);** hızlı prolifere olan tümörler
İlaçlar	**Dihidrofolat redüktaz inhibisyonu:** Metotreksat, trimetoprim-sülfometaksazol, primetamin **Diğer:** Antikonvülzanlar (fenitoin, primidon, barbitüratlar)
** Bu nedenle kronik hemolizi olan bir hastaya folat replasmanı yapılmazsa, megaloblastik anemi de gelişir.*	

- ✓ **Klinik ve laboratuvar:** Bulgular vitamin B12 eksikliği ile oldukça benzerdir.
  - ➢ Folik asit eksikliği **nörolojik bulgu yapmaz (psikiyatrik bulgular görülebilir)**
  - ➢ Sadece homosistein **yükselir,** metil-malonik asit **yükselmez.**

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 154

154. Üç yaşındaki kız çocuk karın ağrısı nedeniyle getiriliyor. Öyküsünden 10 gün önce burun akıntısı ve öksürük şikâyetlerinin olduğu öğreniliyor. Fizik muayenesinde genel durumu iyi, vücut sıcaklığı 36,7 °C, nabız 120/dakika, solunum sayısı 20/dakika ve kan basıncı 110/60 mmHg bulunuyor; kalça üzeri ve bacaklarda 3-5 mm çapında ciltten kabarık, basmakla solmayan döküntüler saptanıyor. Karın muayenesinde hassasiyet, defans rebound saptanmıyor. Bağırsak sesleri normal alınıyor. Laboratuvar tetkiklerinde hemoglobin 12,3 g/dL, lökosit sayısı 9.800/mm^3, trombosit sayısı 554.000/mm^3, eritrosit sedimentasyon hızı 42 mm/saat, CRP 23 mg/dL bulunuyor.
Bu hasta için <u>en olası</u> tanı aşağıdakilerden hangisidir?

A) Akut apandisit
B) Meningokoksemi
C) Henoch-Schönlein purpurası
D) Ailevi Akdeniz ateşi
E) Hemolitik üremik sendrom

Doğru Cevap: C

KAMP NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

JUVENİL DERMATOMİYOZİT (JDM)

TANI KRİTERLERİ

Deri bulguları olan **heliotropik döküntü (karakteristik)** veya **Gottron papüllerine** ek olarak, aşağıdakilerden **üçünün** pozitif bulunmasıyla tanı konur.

1. **Simetrik proksimal kas güçsüzlüğü (**Gowers arazı (+)**)**
2. **Yükselmiş kas enzimleri** (CPK, LDH, AST, Aldolaz)
3. **Anormal EMG** (miyopati ve denervasyon)
4. **Kas biyopsisinde enflamasyon, vaskülit veya nekroz.**

- Uzun süreli ve iyi tedavi edilmeyen hastalıkta **lipodistrofi** ve **kalsinozis** görülür.
- **RF** negatiftir. **ANA** pozitif olabilir. **Anti Jo antikorlar** akciğer tutulumu için önemli bir göstergedir.
- Tedavide ilk tercih steroidtir.

Dermatomyozitte üç nokta çok önemlidir.

1. Erişkinde dermatomiyozitlerin malignitelerle beraberliği araştırılır, ancak bu ilişki çocuklarda nadirdir.
2. JDM tablosunda subkutan kalsifikasyonlar ve kalsinozis erişkine göre daha sıktır.
3. Bu hastalarda proksimal miyopati ve yutma güçlüğü sonucu oluşabilecek aspirasyon pnömonileri, en önemli majör komplikasyondur.

Klinik Bilimler 154. soru
Pediatri Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 272

HENOCH-SCHÖNLEİN PURPURASI (HSP)

- **Çocukluk çağında en sık rastlanan vaskülittir.**
- **Non-trombositpenik purpura vardır.**
- Küçük çaplı damarları tutan, **IgA depolanması** ile seyreden bir **lökoklastik vaskülittir**. Serum IgA yüksekliği görülebilir.
- ANA ve RF negatiftir.

Klinik

1. **Deri döküntüleri (%100): HSP'de en sık klinik bulgudur.** Peteşi, ekimoz ya da palpabl purpura (özellikle gluteal bölge ve alt ekstremitelerde); subkutan ödem (el ve ayak sırtı, periorbital bölge, skrotum) görülür.
2. **Artralji, artrit (%50-75):** Oligoartiküler, daha çok alt ekstremiteleri tutar. Genellikle iki hafta içinde deformite bırakmadan iyileşir.
3. **Gastrointestinal belirtiler (%50-85): HSP'de en sık iç organ tutulumudur.** Karın ağrısı, kusma, invaginasyon, gaitada gizli kan görülebilir.
4. **Renal tutulum (%50): HSP'de en ciddi organ tutulumu ve mortalitenin en sık nedenidir. IgA nefropatisine benzer. En sık bulgu mikroskobik hematüridir.** Böbrek tutulumu 1-6 ay sonra gelişebildiği için, aktif hastalık döneminde haftada bir, sonrasında ayda bir idrar analizi ile hasta izlenmelidir.

Tedavi

- **Sadece cilt tutulumunda izlenebilir, eklem tutulumu varsa non-steroid antienflamatuvar tedavi verilebilir.**
- **Steroid** tedavisi **ciddi böbrek ve gastrointestinal hastalık** için kullanılır.

İLGİLİ NOTLAR

EGPA sınıflandırma kriterleri	
• Doku biyopsisinde granülomlar ve ekstravasküler eozinofiller • Mononöritis multipleks/periferal nöropati • Bronşiyal astım	• Periferal eozinofili (>%10) • Fikse olmayan pulmoner infiltratlar • Paranazal sinüs anormallikleri
6 kriterden 4 ya da daha fazlası tanısaldır.	

Laboratuvar Bulguları

- Hastaların büyük kısmında **eozinofili** ve **IgE yüksekliği** saptanır.
- **pANCA** (anti-miyeloperoksidaz) pozitifliği beklenir.

Tedavi

- Çoğu hastada tek başına **steroid** yeterlidir. Ağır vakalarda (kardiyak vb) **siklofosfamid** eklenmelidir.
- **Mepolizumab** (anti-IL5 monoklonal antikoru) tedavide onay almıştır.

ANCA pozitif hastalıklar	
pANCA	cANCA
• Eozinofilik granülomatöz polianjit • Mikroskopik polianjit • Ülseratif kolit • Primer sklerozan kolanjit	• Granülomatöz polianjit

KUTANÖZ LÖKOSİTOKLASTİK VASKÜLİT

- Kutanöz vaskülitler spesifik bir hastalık olmayıp, çoğunlukla altta yatan bir hastalığa (enfeksiyon, malignite vb.) veya ilaca bağlı **sekonder vaskülit** olarak gelişir.
- Klinik pratikte **en sık** görülen vaskülit türüdür.
- Genel olarak cilt tutulumu görülür, sistemik organ tutulumu **beklenmez**.
- Etkilenen damardan eritrositlerin ekstravaze olması sonucunda **palpabl purpura** görülür. (Primer hemostaz

Klinik Bilimler 154. soru
Dahiliye Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 213

İMMÜNGLOBULİN A (IGA) VASKÜLİTİ (HENOCH-SCHÖNLEIN PURPURASI)

- Sıklıkla çocuk ve genç erişkinleri etkiler.

Klinik bulgular

- **Cilt tutulumu;** klasik bulgu, **palpabl purpura**dır. Döküntüler alt ekstremitede daha yoğundur.
- **Eklem tutulumu;** en sık diz ve ayak bileklerini tutar (artrit/artralji).
- **GİS tutulumu;** kolik tarzı karın ağrısı, intusisepsiyon, alt GİS kanama görülebilir.
- **Renal tutulum;** IgA nefropatisi (hematüri, nefritik sendrom).

Laboratuvar bulguları

- Serum IgA düzeyleri artabilir.

IgA ilişkili bazı hastalıklar
✓ IgA nefriti ✓ IgA vasküliti (Henoch Schönlein purpurası) ✓ Çölyak hastalığı ✓ Dermatitis herpetiformis

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 156

156.Aşağıdakilerden hangisi nöronal migrasyon anomalisi <u>değildir</u>?

A) Lizensefali
B) Anensefali
C) Polimikrogri
D) Şizensefali
E) Heterotopiler

Doğru Cevap:B

KAMP NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

İLGİLİ NOTLAR

KAFA KAİDESİ GELİŞİM ANOMALİLERİ

Klippel-Feil Sendromu

- **Birkaç servikal vertebra korpusunun yokluğu veya füzyonu sonucu oluşur.** Semptomlar platibaside görülenlere benzer. Çoğunlukla genitoüriner anomaliler, spina bifida, syringomiyeli, sensorinöral işitme kaybı, skolyoz, sprengel deformitesi ve konjenital kalp hastalığı

Servikal vertebra füzyonu

Spina bifida
Syringomiyeli
Sensörinöral işitme kaybı
Skolyaz
Sprengel deformitesi

Klinik Bilimler 156. soru
Pediatri Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 108

HÜCRESEL MİGRASYON VE PROLİFERASYON BOZUKLUKLARI

Korpus Kallosum Agenezisi (KKA)

- Klinikte kendini nöbetlerle ve şiddetli mental retardasyonla gösterebildiği gibi, tamamen semptomsuz da olabilir. Aicardi sendromu (KKA, koriyoretinal lakun, infantil spasm, mental retardasyon) ya da Meckel Gruber sendromu (KKA, ensefalosel, polidaktili, polikistik böbrek) ile olabilir.

Hidranensefali

Megalensefali:

Beyin volümünün yaşa göre >%98 ya da >2 standard sapmanın üstünde olduğu anatomik gelişimsel beyin anomalisidir. Depo hastalıkları ve dejeneratif hastalıklar ile yakın ilişkilidir. En sık görülen formu benign ailesel megalensefali'dir. **Sotos, Simpson-Golabl-Behmel, frajil X, Weaver, makrosefali-kutis marmorata telengiektatika konjenita** gibi birçok prenatal postnatal somatik aşırı büyüme sendromları ile ilişkilidir. Bunlara ek olarak Alexander, Canavan, Tay-Sachs, Gangliosidoz, MSUD ve MLD gibi metabolik hastalıklarda da görülebilir.

En sık rastlanan megalensefalik sendrom **Sotos sendromudur** (serebral jigatizm). Erken postanatal aşırı büyüme erişkinliğe doğru normalleşir. Frontal bossing, hipertelorizm, palpebral fissurlerde aşağı yönlü yerleşim, uzun düz yüz tipi ve malar bölgede flushing ile karakterizedir. Ayrıca bu hastalarda sıklıkla hipotoni, konuşma, zeka ve nöral gelişim geriliği de görülür.

Lizensefali (Miller Dieker sendromu ve Walker Warburg sendromu)

Şizensefali

Porensefali (COL4A1 mutasyonu)

Holoprozensefali: **Diyabetik anne bebeği, Trizomi 13 ve 18'de sık görülür.**

KRANİYOSİNOSTOZLAR

- Kraniyal sütürlerin erken kapanmasıdır.

Sık
Skafosefali
Sagital sutürün erken kapanması
Sıkışmış gibidir

Sık görülen kraniyosinostoslar

Sütur	Deformite	Klinik
Sagital	Dolikosefali veya skafosefali (en sık)	Frontal bossing, belirgin oksiput, oksipital frontal ölçüm normal ve azalmış biparietal çap
Koronal	Unilateral: Plagiosefali Bilateral: brakisefali, akrosefali	Bilateralse Apert ve Crouzon sendromu
Lambdoid	Lambdoid/occipital plagiosefali	Bilateralàalt yerleşimli kulakar
Metopik	Trigonosefali	Hipotelorizm
Multiple	Oksisefali	Kule kafa, artmış intrakraniyel basınç

PEDİATRİK NÖROLOJİ

Klinik Bilimler 156. soru
Pediatri Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 107

NÖRAL TÜP DEFEKTLERİ

Gebeliğin 3-4. haftalarında oluşurlar.

- Bu defektler sıklıkla multifaktöriyel kalıtım tipi ile geçiş gösterirler.
- Bilinen en iyi risk faktörü folat eksikliği olduğu için, gebelerde konsepsiyon öncesi başlanarak konsepsiyon [illegible] **riski azaltır.** İlave risk faktörleri varlığında (aile öyküsü/valproik

Klinik Bilimler 156. soru
Pediatri Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 107

Anensefali

İniensefali

Spina Bifida Okkulta

Meningosel

Meningomiyelosel

Diastometamiyeli

Tethered Kord (Gergin Omurilik Sendromu)

Syringomiyeli

Sakral Disgenezi

Nörodermal Sinüs

NÖRAL TÜP DEFEKTLERİNE EŞLİK EDEBİLEN EK ANOMALİLER

Arnold-Chiari Malformasyonu

- Medüller ve serebellar dokunun, foramen magnumdan servikal vertebralara doğru uzanıp, aşağı herniye olmasıdır. Bu duruma sıklıkla meningomiyelosel **eşlik eder.**

  Chiari Tip-1, serebellar dokunun izole protrüzyonudur. Chiari Tip-2'de Tip-1'e ek olarak meningomiyelosel vardır ve hidrosefali de oluşur. Chiari Tip-3'te bu defektlere ek olarak "kranium bifidum anomalisi" bulunur.

Dandy-Walker Malformasyonu

- Foramen Magendi ve foramen Luschka'nın bloğu ve atrezisine sekonder, obstrüktif hidrosefaliyle birlikte, 4. ventrikülün kistik **genişlemesidir.**

Joubert Sendromu

- Serebellar vermis hipoplazisi, pontomezensefalik bölgede beyin MR'da **azı dişi bulgusu** ile karakterizedir. Hipotoni, süt çocukluğundan başlayan ataksi, epizodik apne ve hiperpne, nöromotor gelişim geriliği, nistagmus, şaşılık, okulomotor apraksi diğer klinik bulgulardır.

HERNİASYON VE HİDROSEFALİ

HERNİASYON

Transtentoriyal

- ✓ **En sık** görülen tiptir. **Temporal lobun uncus'u** herniye olur.
- ✓ **Okülomotor sinir basısına** bağlı olarak pupilde dilatasyonda ve göz hareketlerinde bozulma izlenir.
- ✓ **Posterior serebral arter basısına** bağlı olarak primer vizüel kortekste iskemi gelişebilir.

Subfalksiyan

- ✓ **Gyrus cinguli** herniye olur.
- ✓ **Anterior serebral arter dallarına bası** görülür.

Tonsiller

- ✓ **Serebellar tonsilin**, foramen magnum içine doğru yer değiştirmesidir. **Solunum arresti** görülebilir.

HİDROSEFALİ

Komünikan

- ✓ BOS dolaşımında problem yoktur. **Menenjit, subaraknoid kanama** veya **koroid pleksus tümörlerinde görülebilir.**

Non-komunikan

- ✓ BOS dolaşımında problem vardır. **Tümörler** nedeniyle ya da **posterior fossa anomalileri (Arnold-Chiari ve Dandy-Walker)** nedeniyle gelişebilir.

Hidrosefali ex-vacuo

Klinik Bilimler 156. soru
Patoloji Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 097

KONJENİTAL MALFORMASYONLAR

NÖRAL TÜP DEFEKTLERİ

Anensefali

- Sık görülen, kraniyal kubbenin hipoplastik olması ve **orbitanın ileri çıkık** olması (kurbağa görünümü) ile karakterize konjenital anomalidir.
- Amniyon sıvısında **alfa-fetaprotein ve asetilkolinesteraz** konsantrasyonları artmıştır.

Ensefalosel, Kraniyal Meningosel

- Ensefalosel en sık **oksipital** bölgede veya posterior fossada görülür.

Spina Bifida

- **En sık** görülen nöral tüp defektidir. En sık **lumbosakral** bölgede görülür.

Miyelosel

- **En ağır** formdur. Spinal kord tamamen dışardadır.

Spinal Meningosel

- Duvarında sadece meninksler bulunan kistik kitledir.

Meningomiyelosel

- Posterior vertebral defekt sonucu **meninks ve spinal kord** bir arada herniye olmuştur.
- Meningomiyelosel sıklıkla hidrosefali ile ya da **Arnold-Chiari malformasyonu** ile beraberdir.
- En sık **lumbosakral** bölgede olur.

Spina Bifida Occulta

- **En hafif** anomalidir.
- Sadece vertebral kapanma defekti mevcuttur, meninksler ve spinal kord intakttır.

anensefali, bir migrasyon anomalisi değil; nöral tüp defektidir.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 159

159. Boy kısalığı şikâyetiyle getirilen 5 yaşındaki kız çocuğunun fizik muayenesinde hafif kaba yüz görünümü ve kemik grafilerinde dizostozis multipleks bulguları saptanıyor. Hastanın idrar glikozaminoglikan incelemesinde keratan sülfat ve kondroitin sülfat atılımı tespit ediliyor.
Bu hasta için <u>en olası</u> tanı aşağıdakilerden hangisidir?

A) Hurler sendromu (Mukopolisakkaridoz tip IH)
B) Scheie sendromu (Mukopolisakkaridoz tip IS)
C) Morquio A sendromu (Mukopolisakkaridoz tip IVA)
D) Sanfilippo sendromu (Mukopolisakkaridoz tip III)
E) Sly sendromu (Mukopolisakkaridoz tip VII)

Doğru Cevap: C

KAMP NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

- **En sık görülen** yağ asidi oksidasyon defekti **MCAD** (orta zincirli açil KoA dehidrogenaz) **eksikliğidir.**
- **LCHAD (uzun zincirli hidroksi açil KoA dehidrogenaz)** ve CPT-1 eksikliği olan bebeklerin annelerinin gebeliğinde yağ asitlerinin toksik etkisi nedeni ile akut yağlı karaciğer ya da preeklempsili HELLP sendromu (hemoliz, karaciğer enizlerinde yükseklik, trombositopeni) görülebilir.
- **SCHAD (kısa zincirli hidroksi açil KoA dehidrogenaz)** eksiliği olan olgularda glutamat dehidrogenaz aktivitesinin artışına bağlı **hiperinsülinizm** de görüldüğünden hipoglisemilerin tedavilerinde diazoksit te kullanılır.

LİZOZOMAL DEPO HASTALIKLARI

MUKOPOLİSAKKARİDOZLAR

- Doğumda normal görünen çocukta, **süt çocukluğu döneminde;**
  - **Gelişme geriliği, kaba yüz görünümü, makrosefali, makroglossi, karın şişliği**
  - **İskelet deformiteleri** (dizostozis multipleks),
  - **Hepatosplenomegali ile klinik tablo belirginleşir.**
- **En sık tip III** gözlenirken, bunu tip I ve tip II izler.

Klinik Bilimler 159. soru
Pediatri Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 226

Mukopolisakkaridoz	Hurler Tip-I	Hunter Tip-II	Sanfilippo Tip-III	Morquio Tip-IV	Moroteaux Lamy Tip-VI
Genetik geçiş	OR	XR	OR	OR	OR
Enzim	L-iduronidaz	L-iduronat sulfataz	Sülfamidaz (tip-A)	N-Asetil-gal-6- S (Tip-A) ß-Galaktozidaz (Tip-B)	Aril sülfataz-B
Biriken madde	HS, DS	HS, DS	HS	KS, Keratan S	DS
Mental Retardasyon	+	±	++++	-	-
Kaba yüz	+	+	+	-	+
Viseromegali	+	+	-	-	+
Kemik	+	+	+	++++	+
Kornea bulanıklığı	+	-	-	+	+
Enzim tedavisi	+	+		+	+

- Periferik kan yaymasında mononükleer hücrelerde **Alder-Reilly Cisimcikleri** diye adlandırılan **metakromatik granülasyon** gözlenir.
- Nadir görülen bir MPS olan tip VII'de (Sly), yenidoğan döneminde **hidrops fetalis** görülebilir.

İLGİLİ NOTLAR

KLİNİK KORELASYON !!!

MUKOPOLİSAKKARİDOZLAR

- Glikozaminoglikanlar **lizozomlarda** yıkılır. Lizozomlar pH 5'te en aktif olan **hidrolitik enzimleri (asit hidrolazlar)** içerirler.
- Mukopolisakkaridozlar, klinik olarak progresif ilerleme gösteren, değişik dokularda **GAG birikimi** ile karekterize, **iskelet** ve **hücre dışı matriks deformiteleriyle** sonuçlanan **kalıtsal** bir bozukluktur (Şekil 2-41) (Tablo 2-15).
- Bu hastalıklarda genel olarak **kaba yüz görünümü, eklem deformitesi** ve **zeka geriliği** mevcuttur. Glikozaminoglikanların yıkımından sorumlu olan lizozomal hidrolazların eksikliğinden kaynaklanır.
- **Lizozomal veziküller** tam yıkılamamış **polisakkaritlerle şişerler**.
- **Tanı:** Hastanın **lizozomal hidrolazlarının** düzeyini **ölçmekle** konur. Ciddi vakalarda çocukluk döneminde ölüm görülür.
- **X'e bağımlı Hunter** sendromu **hariç** hepsi **otozomal resesiftir.**
- Şu anda **etkin** bir **tedavi yoktur**, ancak **prenatal tanı** konabilir.

MUKOLİPİDOZLAR

- Hem **mukopolisakkaridoz** hem de **sfingolipidozlar** için ortak özellikleri içeren hastalıklardır (**Sialidoz, I-hücre hastalığı, Yalancı-Hurler polidistrofisi**).

Tablo 2-15 Mukopolisakkaridozlar

Adı	Enzim kusuru	İdrar metabolitleri	Semptomlar
Hurler, Scheie sendromu (MPS-I)	α-L-idüronidaz	✓ Dermatan sülfat ✓ Heparan sülfat	✓ Mental retardasyon ✓ Kaba yüz ✓ hepatosplenomegali ✓ Korneal bulanıklık
Hunter (MPS-II)	İdüronat sülfataz	✓ Dermatan sülfat ✓ Heparan sülfat	✓ Mental retardasyon
Sanflippo A (MPS-IIIA)	Heparan sülfat-N-sülfataz	✓ Heparan sülfat	✓ Gelişme geriliği ✓ Motor disfonksiyon
Sanflippo B (MPS-IIIB)	α-N-asetilglukozaminidaz		
Sanflippo C (MPS-IIIC)	α-Glukozaminit N-asetiltransferaz	✓ Heparan sülfat	
Morquio sendromu A (MPS-IV A)	Galaktozamin-6-sülfataz	✓ Keratan sülfat ✓ Kondroitin sülfat	✓ İskelet displazisi ✓ Kısa boy
Morquio sendromu B (MPS-IV B)	β-Galaktozidaz	✓ Keratan sülfat	
Morateaux-lamy (MPS-VI)	N-asetilgalaktozamin 4-sülfataz (Arilsülfataz B)	✓ Dermatan sülfat	✓ Omurga eğriliği ✓ Kısa boy ✓ İskelet displazisi ✓ Kardiyak defektler
Sly sendromu (MPS-VII)	β-glukuronidaz	✓ Dermatan sülfat ✓ Heparan sülfat ✓ Kondroitin sülfat	✓ İskelet displazisi ✓ Kısa boy ✓ Hepatomegali ✓ Korneal bulanıklık
Natowicz sendromu (MPS-IX)	Hiyalüronidaz	✓ Hiyalüronik asit	✓ Eklem ağrısı ✓ Kısa boy
Mukolipidozlar			
Siyalidoz (ML-I)	Siyalidaz (nöraminidaz)	Glikoprotein parçaları	
I-hücre hastalığı (ML-II)	Mannozu fosforilleme yeteneği bozuk	Glikoprotein parçaları	
Yalancı hurler polidistrofisi (ML-H1)		Glikoprotein parçaları	

Klinik Bilimler 159. soru
Biyokimya Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 057

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 160

160. Depremde 56 saat göçük altında kalan ve sağ bacağı ampute olan 12 yaşındaki erkek çocuk yoğun bakımda yatarken ajitasyon, korku, kendi kendine konuşma, duygudurumunda dalgalanma ve oryantasyon bozukluğu belirtileri nedeniyle çocuk psikiyatrisine konsülte edilmiştir.

Bu hastanın <u>en olası</u> tanısı aşağıdakilerden hangisidir?

A) Panik bozukluk
B) Travma sonrası stres bozukluğu
C) Yaygın kaygı bozukluğu
D) Yıkıcı duygudurum düzenleyememe bozukluğu
E) Deliryum

Doğru Cevap: E

KAMP NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

Klinik Bilimler 160. soru
Dahiliye Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 316

DELİRYUM

- Hazırlayıcı faktör (kırılganlık, demans vb)
- Tetikleyici faktör (enfeksiyon, ilaç, cerrahi vb)
- Kognitif fonksiyon, dikkat, oryantasyon, bilinç vb bozukluğu
- Akut gelişen bir tablo
- Dalgalı seyir
- Genellikle geri dönüşümlü

	Deliryum	Demans
Başlangıç	Akut	Sinsi
Süre	Günler-Haftalar	Aylar-Yıllar
Seyir	Dalgalı	Progresif
Bilinç	Bozuk	İleri evrelere kadar normal
Dikkat	Bozuk	İleri evrelere kadar normal
Halüsinasyon	Var	Orta evrede

Klinik Bilimler 160. soru
Dahiliye Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 316

- ✓ **Deliryum üç ayrı klinik tipe ayrılır:**
  - ➢ Hiperaktif form: Ajitasyon, aşırı uyanıklık, uyumama, halüsinasyonlarla karakterizedir.
  - ➢ Hipoaktif form: Letarji ve psikomotor yavaşlama görülür. Aşırı uyku görülebilir.
  - ➢ Mikst form: Hiperaktif ve hipoaktif form arasında dalgalanmalar gösterir. Yaşlıda en sık formdur.

Tanı

- ✓ Deliryum tanısı için özel laboratuvar testi yoktur. Altta yatan nedeni bulmaya yönelik tetkikler yapılmalıdır.
- ✓ Öykü ve fizik muayene doğrultusunda laboratuar testleri (Tam kan sayımı, BFT, KCFT, idrar/gaita tetkikleri vb) şekillendirilmelidir.
- ✓ Kafa travması, yeni gelişen fokal nörolojik defisit vb olmadıkça kraniyal görüntülemeye gerek yoktur.

Tedavi

- ✓ Altta yatan neden bulunup tedavi edilmelidir.
- ✓ Bunun dışında eğer hasta kendisi ve çevresi için tehlike oluşturuyorsa ya da alması gereken tedavileri engelleyecek derecede ajite ise antipsikotikler kullanılmalıdır.
  - ➢ Bu amaçla ilk tercih: **Haloperidol**
  - ➢ Benzodiazepinler ise kullanılmamalıdır
- ✓ Hipoaktif deliryumda farmakolojik tedavinin yeri yoktur

Depresyon

- ✓ Yaşlı hastalarda depresyon, genç hastalardan farklı bulgu ve belirtilerle ortaya çıkar.
  - ➢ Yaşlı hasta depresyonu bulguları = Genç hasta depresyon bulguları + Nörodejeneratif bulgular, somatik yakınmalar, kuvvetsizlik, unutkanlık vb
- ✓ Depresyon ve demans mutlaka ayırt edilmelidir.
  - ➢ Depresyon hastaları kognitif bozulmayı net bir süre vererek hatırlarlar, unutkanlıklarının farkındadırlar ve kognitif testlerde isteksizlik ve dikkatsizlik fark edilir.
  - ➢ Demansta ise klinik seyir sinsidir, hastalar genelde unutkanlıklarının farkında değildir ve kabul etmezler.

İLGİLİ NOTLAR

Dissosiyatif Kimlik Bozukluğu

- Aynı kişide iki veya daha fazla kişilik olmasıdır.

Depersonalizasyon / Derealizasyon Bozukluğu

- Kendi bedeninde veya ruhsal süreçlerden ayrılma
- **Depersonalizasyonda** kişi kendi benliğini ya da bedenini yabancı bir varlık olarak görür.
- **Derealizasyonda** ise kişi çevreyi olduğundan farklı, gerçek değilmiş gibi algılar.
- Olayları dışarıdan 3. kişi gibi izleme, rüyadaymış gibi hissetme olabilir.
- Gerçeği değerlendirme sağlamdır.

ORGANİK BOZUKLUKLAR VE YEME BOZUKLUKLARI

ORGANİK BOZUKLUKLAR

- ☑ Demans
- ☑ Deliryum
- ☑ Deliryum tremens
- ☑ Wernicke – Korsakoff sendromu

Klinik Bilimler 160. soru
Küçük Stajlar Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 068

Deliryum

- **Organik bir nedene bağlı** olarak bilişsel işlevlerin bozulmasıdır.
- Bilinç, algılama, düşünce, uyku-uyanıklık döngüsü değişimlerinin eşlik ettiği ani başlangıçlı ve **dalgalı** gidiş gösteren bir klinik sendromdur.
- Ön planda bozulan işlev, **dikkattir**.

Deliryumda belirtilerin görülme sıklığı

- ✓ **Dikkat bozukluğu**
- ✓ Bilinç bulanıklığı
- ✓ Yönelim bozukluğu
- ✓ Yaygın bilişsel bozulma
- ✓ Bellek zayıflığı
- ✓ Sanrılar
- ✓ Görsel varsanılar
- ✓ İşitsel varsanılar
- ✓ Dil bozukluğu
- ✓ Dezorganize düşünce
- ✓ Değişken duygudurum
- ✓ Uyku bozuklukları
- ✓ Psikomotor değişimler

Klinik Tipler

- ✓ Deliryum hastalarının alt tiplere dağılımı yaklaşık % 15 hiperaktif, % 19 hipoaktif ve % 52 karma tip biçimindedir.
- ✓ En yaygın karşılaşılan deliryum tipi **karma tip** deliryumdur.
- ✓ Halüsinasyonlar sıktır ve **tipik olarak görseldir. **TUS****

Hiperaktif Tip:

- ➢ Hipervijilans, huzursuzluk, hızlı ve baskılı konuşma, kolay uyarılma gibi deliryum belirtileri

Hipoaktif Tip:

- ➢ Uyarılmanın azalması, uykuya eğilim, hareketlerde yavaşlama, apati, farkındalığın azalması gibi belirtiler

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 161

161. Altmış iki yaşındaki kadın hastanın yanak bölgesindeki şüpheli nevüs için eksizyon planlanıyor.
Aşağıdakilerden hangisinin bu hastada maligniteyi işaret eden bir kriter olarak kullanılması <u>en az olasıdır</u>?

A) Düzensiz sınırların varlığı
B) Lezyonun renginin koyulaşması
C) Lezyonun kalınlığının/derinliğinin artması
D) Aynı alanda tek bir lezyon olması
E) Zamanla lezyonun boyutunda artış olması

Doğru Cevap: D

KAMP NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

3. **Pigmentli tip BHK:** Tümör içinde ve çevresinde bol miktarda melanin bulunması bu siyah görünüme neden olur.
4. **Morfea benzer BHK (sikatris yapan) BHK:** Genellikle sert, bronz veya sarı renkte, atrofik lastiksi bir yama şeklinde görülür. Sınırları hemen her zaman klinik olarak görüldüğünden daha geniştir. Saf formlarında, lezyonlar yüzeyel olarak laterallere ilerleme eğilimindedir ve dermise çok az penetrasyon gösterirler.
5. **Yüzeyel tip BHK:** Muayenede, egzematöz dermatite benzeyebilirler.

Klinik Bilimler 161. soru
Küçük Stajlar Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 094

Malign Melanom:

En sık tutulan bölgeler:
- ✓ Genç erkekte sırtın üst tarafı en sık
- ✓ Genç kadınlarda alt ekstremite en sık
- ✓ Yaşlılarda en sık yüzde

Klinik görünüm
- ✓ **ABCDE kriterleri:**
  - ➢ A: Asimetri
  - ➢ B: İrregüler borders (düzensiz sınırlar)
  - ➢ C: Color variegation (renk değişikliği)
  - ➢ D: Diameter > 6 mm
  - ➢ E: Evolving over time (giderek değişim göstermek)
- ✓ Çirkin ördek **yavrusu işareti (ugly-duckling sign):** Bir kişide diğer pigmente lezyonlardan belirgin olarak farklı görünümde bir pigmente lezyon varsa, malignite açısından şüphelenilmelidir.

Cilt melanomu için risk faktörleri
- ✓ UV radyasyona maruz kalma
  - ➢ Güneşe kronik maruz kalma
  - ➢ Büllü güneş yanıkları
- ✓ **Fenotipik karakteristikler**
  - ➢ Açık tenli olmak
  - ➢ Mavi ve yeşil göz
  - ➢ Kızıl ve sarı saç rengi
  - ➢ Erişkinde 100'den fazla tipik nevüs
  - ➢ Çocukta 50'den fazla tipik nevüs
  - ➢ Atipik / displastik
  - ➢ Büyük (20 cm) konjenital nevüs
- ✓ **Daha önce melanom hikayesi**
- ✓ **Ailede melanom hikayesi**
- ✓ **p16, BRAF veya MC1R mutasyonları**
- ✓ **Xeroderma pigmentosum**
- ✓ İmmün süpresif olmak
- ✓ PUVA tedavisi
- ✓ Mikroftalmi geninde amplifikasyon

Malign Melanom Alt Tipleri

A. Süperfisyal yayılan melanom:
- ✓ **En sık tipidir (% 70).**
- ✓ İyi prognozludur.
- ✓ **Kadında en sık alt ekstremitede, erkekte sırtın üst tarafında en sık.**
- ✓ Sıklıkla daha önce olan bir nevüsle ilişkilidir.
- ✓ ABCD kriterlerine çok iyi uyar

B. Nodüler melanom:
- ✓ İkinci en sık tipidir (% 15-30).
- ✓ **En kötü prognozludur.**
- ✓ En sık gövdede yerleşir.

İLGİLİ NOTLAR

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 163

163. Aşağıdakilerden hangisi cerrahi alan enfeksiyonlarına neden olan Gram-pozitif bakterilerden biri değildir?

A) Staphylococcus aureus
B) Clostridium perfingens
C) Streptococcus pyogenes
D) Enterococcus faecalis
E) Escherichia coli

Doğru Cevap: E

KAMP NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

İLGİLİ NOTLAR

CERRAHİ ENFEKSİYONLAR

CERRAHİ ALAN ENFEKSİYONLARI (CAE)

- **Ürogenital, biliyer, pankreatik** ve **distal solunum yolları** sağlıklı bireylerde yerleşik floraya sahip değildir yani sterildir.
- **Ameliyat sonrasında 30 gün içinde** veya bir **implantasyon** ya da **yabancı cisim uygulaması** (mesh, damar grefti veya eklem protezi gibi) varsa, **1 yıl içinde ameliyat sahasında gelişen enfeksiyonlar** CAE olarak adlandırılır.

SINIFLAMA

- **Yüzeyel İnsizyonel →** Sadece deri ve deri altı enfeksiyonları
- **Derin İnsizyonel→** Fasya ve kas enfeksiyonları
- **Organ / Boşluk →** Ameliyat sırasında açılan / manipule edilen herhangi bir bölgeyi ilgilendiren enfeksiyonlar, Postoperatif intraabdominal apseler, ampiyem ve mediastinit gibi

Klinik Bilimler 163. soru
Genel Cerrahi Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 036

- Cerrahi hastalarda sıklıkla enfeksiyona neden olan **gram pozitif bakteriler**; cilt florasında bulunan, **Staphylococcus aureus**, Staphylococcus epidermidis, Streptococcus pyogenes ve Enterococcus faecalis, Enterococcus faecium gibi kolonik bakterilerdir.

- **Genelde cerrahi alan enfeksiyonlarında en çok karşılaşılan patojen Staphylococcus aureus'dur.**
- **Bir organ açıldığında,** o organın içerdiği **floradaki mikroorganizmalar potansiyel patojenlerdir**.
- Cerrahi alan enfeksiyonları genellikle **ameliyat sonrası 5. günden itibaren ortaya çıkar.**
- Streptokok ve Clostridium türlerinin neden olduğu nekrotizan enfeksiyonlar ilk 24 saatte gelişebilir.

CERRAHİ ENFEKSİYONLARIN ÖNLENMESİ VE TEDAVİSİ

Kaynak Kontrolü

- **Enfeksiyon kaynağının kontrolü,** cerrahi ile ilişkili enfeksiyonların tedavisinde **kilit öneme** sahiptir. Cerrahi enfeksiyonun tedavisinin öncelikli kuralı, **pürülan materyalin (apse) drenajı, enfekte, ölü dokuların ve enfeksiyon yerindeki yabancı cisimlerin çıkarılmasıdır**.

Ampirik Antibiyotik Tedavisi

- Altta yatan hastalığa bağlı olarak enfeksiyon riski yüksek olduğunda (ör; perfore apandisit), ameliyatta ciddi boyutta kontaminasyon olduğunda (ör; kolon içeriğinin karın içine saçılması), potansiyel enfeksiyon kaynağı belirlenmiş sepsis / septik şok hastalarında antibiyotik kullanılması ampirik kullanı uygundur.
- **Ameliyat sırasında enfeksiyon riski belirgin olarak arttığı zaman profilaksiden ampirik tedaviye geçilir.**
- **Erkenden kültür alınmalı** ve **antibiyotiğin kültür sonucuna göre değiştirilmesi** seçeneği de akılda tutulmalı. Ne var ki cerrahi enfeksiyonlarda hastanın kliniği kültür sonuçlarından daha önemlidir.
- 3-5 gün sonunda enfeksiyon tanımlanamaz ise hastanın klinik seyrine göre tedavi kesilmelidir.
- **Ampirik tedavi; hastalarda cerrahi enfeksiyon geliştiği zaman tedaviye dönüşür.**
- **Standart tedavi prosedürlerine göre süreleri;** üriner yol enfeksiyonlarında 3-5 gün, pnömonide 7-8 gün, bakteriyemide 7-14 gündür.
- Ameliyat sonrası, **yüksek beyaz küre olmaması, ateş olmaması (< 38.6), periferik yaymada PMN'lerin olmaması** enfeksiyonun yok edildiğini düşündürür. Bu koşullar altında **antibiyotik kesilebilir.**

GRAM NEGATİF ENTERİK BAKTERİLER

Klinik Bilimler 163. soru
Mikrobiyoloji Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 056

GRAM NEGATİF BASİL

Oksidaz negatif

- **ENTEROBACTERIACEAE (Fermentatif)**
  - E. coli (Laktoz, indol (+), **metalik refle**)
  - Salmonella (Laktoz negatif, **H_2S (+), hareketli**)
  - Shigella (Laktoz negatif, **H_2S (-), hareketsiz**)
  - Klebsiella (**Kapsüllü, laktoz (+) hareketsiz**)
  - Proteus (Laktoz neg, **üreaz (+), swarming**)
  - Serratia (**Kırmızı,** dezenfektan direnci)
  - Yersinia (hücre içi, zoonoz, 37 °C'de hareketsiz)
- **ACINETOBACTER BAUMANNII (Nonfermentatif)**
  - Hareketsiz, kokobasil, SAM'a duyarlı
- **STENOTROPHOMONAS MALTOPHILIA (Nonfermentatif)**
  - Hareketli, **imipeneme dirençli, TMP-SXT** duyarlı

Oksidaz pozitif

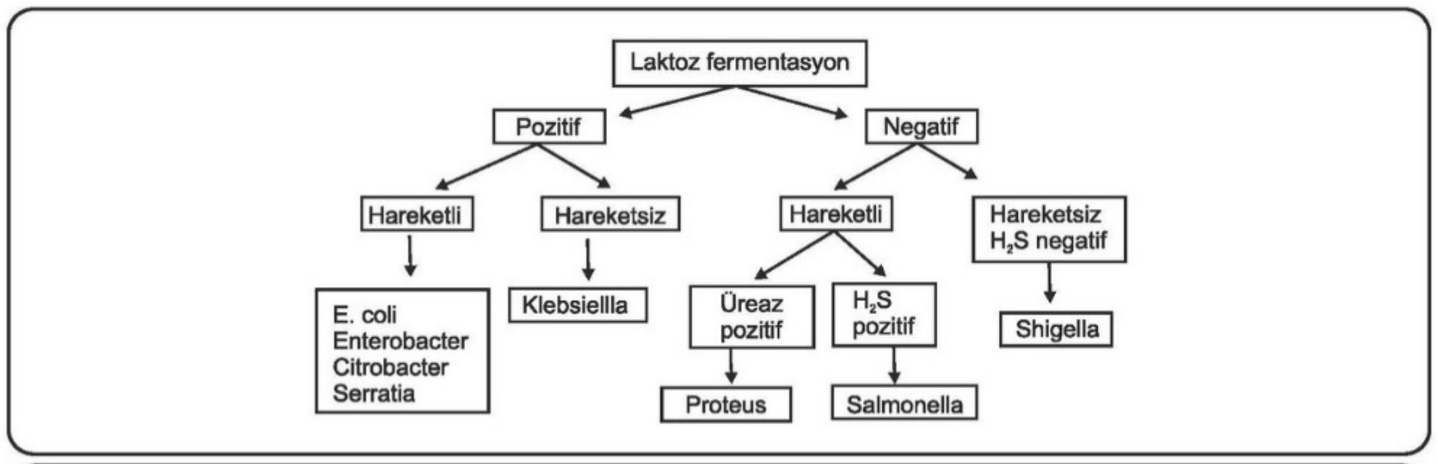
- **PSEUDOMONAS AERUGINOSA (Nonfermentatif)**
  - **Mavi - yeşil pigment,** yanık, kistik fibrozis, otitis eksterna, lens keratiti, ventilatör ilişkili pnomoni
- **BURKHOLDERIA CEPACIA (Nonfermentatif)**
  - Kistik fibrozis terminal dönemde pnömoni
- **CAMPYLOBACTER JEJUNI**
  - **Martı kanadı görünümü,** mikroaerofil, **42° C de üreme,** bakteri filtresi ile tanı, ishal, tavuk, **Guillain- Barré sendromu**
- **HELICOBACTER PYLORI (üreaz)**

Vibrio, Aeromonas, Plesiomonas — **Halofil, su ürünlerine bağlı ishal**

Gram (-) çomak identifikasyonu

ENTEROBACTERIACEAE

- Bunlara Gram negatif enterik basiller de denir. Hepsinin dört önemli ortak özellikleri vardır:
  - Hepsi fakültatif anaeroptur.
  - Hepsi glikozu fermente eder, laktoza etkileri bakteriden bakteriye değişir.
  - Sitokrom oksidazları yoktur. Bu nedenle hepsi oksidaz negatiftir.
  - Nitratları nitritlere indirgerler.



Enterobacteriaceae tanı

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 164

164. **Majör travmaya cevap olarak serum düzeylerinde değişiklik görülen akut faz proteinleri ve serum düzeylerindeki değişikliklerle ilgili aşağıdaki eşleştirmelerden hangisi <u>yanlıştır</u>?**

A) Albümin – Azalır
B) C-reaktif protein – Artar
C) Fibrinojen – Artar
D) Prealbümin – Azalır
E) Transferrin – Artar

Doğru Cevap: E

KAMP NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

- **Serum** antikoagülan kullanılmadan alınan düz kan örneğinden elde edildiği için **fibrinojen** gibi pıhtılaşma faktörleri **bulunmaz**.
- **Plazma** ise antikoagülanlı tüpten elde edildiği için **fibrinojen içerir.**
- Kanı alırken hemoliz olmaması için azami dikkat gereklidir. Hemoliz, serumda **potasyum, fosfat, magnezyum, LDH, AST, ALT, aldolaz** gibi parametrelerin **yüksek** çıkmasına ve başka hatalara neden olabilir.
- Şekil 4-43'da **normal protein elektroforezi** ve tipik elektroforez bulgusu veren **monoklonal gamopati** ila **siroza** ait karakteristik elektroforez şekilleri görülmektedir.

Albümin

- ✓ Tek bir polipeptit zincirinden oluşan albüminin yapısında 585 amino asit vardır.
- ✓ **Plazma proteinlerinin** yaklaşık **%40-60'**ını oluşturur ve plazma değeri 3.5 -5.0 gr/dL arasında değişir.
- ✓ **%40'ı plazma**da **%60'ı** diğer **hücre dışı** alanlarda yer alır.
- ✓ Albümin bir glikoprotein olmadığı için, **karbonhidrat yan zinciri yok**tur. Fakat fizyolojik pH'da **yüksek net negatif yükü** nedeniyle suda fazla çözünür.
- ✓ 1 gr albümin 18 gr su tuttuğu için vücudumuzun **onkotik basıncını** sağlamada en önemli protein albümindir.
- ✓ Plazma proteinlerinin azalmasına bağlı olarak damar içi sıvısının doku aralıklarına kaçmasına **ödem** denir.
- ✓ Albümin, vücudumuzda çeşitli moleküllerin **transportunda** rol oynayan en önemli proteindir. Bu protein; bakır, kalsiyum, magnezyum ve çinko gibi **iyonları**, **bilirubini, hem** grubunu, **hormonları** (steroit hormonlar, kortizol, aldosteron, T 3 ve T 4 vb), **yağ asitlerini** (oleat ve palmitat) ve çeşitli **hidrofobik ilaçları** (salisilat, warfarin, sülfonamitleri) taşır.
- ✓ Plazma albümin düzeyi nadiren artar. **Dehidratasyon,** albümin **artışına** neden olan **tek durum**dur. Bu durum sentezin artmasına bağlı değil, daha çok sıvı kaybı nedeniyle ortaya çıkan rölatif bir artıştır.
- ✓ **Hipoalbüminemi;** deri, gastrointestinal sistem ve böbrek yolu ile kayıplara bağlı olabildiği gibi; karaciğer hasarı, malabsorbsiyon ve malnütrisyon bağlı sentezin azaldığı durumlarda görülür.
- ✓ **Karaciğer hastalıklarında** plazmada **albümin/globulin** oranı **azalır.**
- ✓ Nefrotik sendrom, kronik glomerülonefrit, diyabet, sistemik lupus eritematoz, yanıklar ve neoplastik hastalıklara bağlı olarak feçes ile protein kaybı sık olarak görülen **hipoalbüminemi** nedenleridir.
- ✓ Ayrıca doku harabiyetine yol açan inflamatuar hastalıklar da **negatif akut faz reaktanı** olan albümin azaltır.

Klinik Bilimler 164. soru
Biyokimya Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 171

AKUT FAZ PROTEİNLERİ

- Akut bir inflamasyona veya doku harabiyetine bağlı olarak bazı proteinlerin plazma düzeyleri kısa bir süre içerisinde değişir. Bu proteinlere akut faz proteinleri veya akut faz reaktanları denilir.
- Bu proteinlerden;
  - ✓ **C-reaktif protein (CRP)** 4-6 saat
  - ✓ Alfa-1 antikimotripsin düzeyleri 24-48 saat
  - ✓ Alfa-1 asit glikoprotein (orosomukoit)
  - ✓ Haptoglobülin, C4 ve fibrinojen düzeyleri 1-4 günde
  - ✓ Serüloplazmin düzeyleri 4-20 günde yükselir.
- Akut bir inflamasyonun **karakteristik elektroforez** bulguları, **alfa-2** bandında **artış, albüminde azalma** ve bazen **alfa-1 bantında artışın** eşlik ettiği bir tablodur.

- Akut inflamasyonda düzeyleri **azalan;**
  - ✓ **Prealbümin**
  - ✓ **Albümin**
  - ✓ **Retinol bağlayıcı protein (RBP)**
  - ✓ **Transferrin** negatif akut faz reaktanları olarak adlandırılmaktadır.

İLGİLİ NOTLAR

ROMATOLOJİ

Klinik Bilimler 164. soru
Dahiliye Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 208

İnflamasyonun Belirteçleri ve Akut Faz Reaktanları

- İnflamasyonda düzeyi artan proteinlere **pozitif** akut faz reaktanları, düzeyi azalan proteinlere ise **negatif** akut faz reaktanları adı verilir.

Pozitif akut faz reaktanları	Negatif akut faz reaktanları
• Serum amiloid A • Fibrinojen (Eritrosit sedimantasyon hızı) • C- Reaktif protein • Ferritin • Alfa-1 antitripsin • Haptoglobin • Seruloplazmin • Hepsidin	• Prealbümin • Albumin • Retinol bağlayıcı globülin • Transferrin

- **IL-6** başta olmak üzere IL-1 ve TNF alfa gibi proinflamatuar sitokinler, akut faz yanıtından sorumludur.

Eklem Tutulumunun Değerlendirilmesi

- Eklem şikayetleri değerlendirilirken aşağıdaki sorular cevaplanmalıdır;
  - **İnflamatuvar mı noninflamatuvar mı?**
    - İnflamatuvar hastalıklarda şu özellikler bulunabilir;
      - İnflamasyonun kardinal bulguları (eritem, ısı artışı, ağrı, şişlik)
      - İnflamasyonun laboratuvar bulguları (akut faz reaktan artışı, anemi...)
      - Sistemik semptomlar (yorgunluk, ateş, döküntü, kilo kaybı, ...)
      - **Uzamış (> 30 dak)** ve **aktivite ile azalan** eklem tutukluğu
  - **Tutulum süresi?**
    - < 6 hafta: Akut
    - > 6 hafta: Kronik
  - **Tutulan eklem sayısı?**
    - 1 eklem: Monoartriküler
    - 2-4 eklem: Oligoartriküler
    - ≥ 5 eklem: Poliartriküler

Artritin özelliği	Örnekler
Akut monoartrit	Septik artrit, Kristal artritler (gut, psödogut)
Asimetrik oligoartrit	Spondiloartropatiler
Gezici artrit	Akut romatizmal ateş, Gonokoksik artrit
Simetrik poliartrit	Romatoid artrit, SLE

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 165

165.Yanık hastalarının yönetimiyle ilgili aşağıdaki ifadelerden hangisi yanlıştır?

A) İnhalasyon hasarı sonrası akut solunum yetmezliği gelişebilir.
B) Ekstremitelerin tam kat çevresel yanıklarında eskaratomi gerekebilir.
C) Sıvı resüsitasyonu genellikle yanık yüzey alanı hesaplanarak uygulanır.
D) Hastanede yatış gerektiren en sık yanık türü elektrik yanıklarıdır.
E) Majör yanıklarda hastanın metabolik gereksinimi belirgin şekilde artar.

Doğru Cevap:D

KAMP NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

İLGİLİ NOTLAR

KARBONMONOKSİT VE SİYANÜR ZEHİRLENMESİ TANILARI

- Duman inhalasyonu varlığında mortaliteyi artıran en önemli faktör eşlik eden karbonmonoksit intoksikasyonudur.
- **Karbonmonoksit zehirlenmesi →** Karbonmonoksit hemoglobuline yüksek affinite ile bağlanır. Tanısında en güvenilir yöntem karboksihemoglobin düzeyidir. Tedavide %100 O_2 ve hiperbarik oksijen tedavisi yapılmalıdır.
- **Siyanür zehirlenmesi →** Duman inhalasyon yaralanmalarında görülür. Dirençli laktik asidoz varlığı veya EKG'de ST elevasyonu tanıyı destekler. Tedavisinde sodyum tiyosülfat, hidroksikobalamin ve %100 oksijen kullanılır.

Klinik Bilimler 165. soru
Genel Cerrahi Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 060

- Termal, elektrik ve kimyasal yanıklar olmak üzere 3 ana grupta toplanır.

TERMAL YANIKLARI

- **En sık yanıktır.** Alev, temas, haşlanma (sıcak sıvı ile) Mortalitesi en yüksek yanıklardır.

KİMYASAL YANIKLAR

- **Başlangıç tedavisi toksik maddenin uzaklaştırılması ve bölgenin en az 30 dakika boyunca su ile yıkanmasıdır**. Bunun istisnası **kireç su ile yıkanırsa aktive olur.** Bu nedenle silinerek uzaklaştırılmalıdır.

YANIK HASTASINDA PROGNOZ

- Yanıkta mortaliteyi belirleyen faktörler; yaş, genişlik (vücut yüzey alanı), inhalasyon hasarı, eşlik eden travma varlığı, pnömoni olarak sayılabilir.
- **Yaşın mortaliteyi belirlemede daha önemli olduğu vurgulanmaktadır.**

YANIK HASTASINDA RESÜSİTASYON

- En sık kullanılan formül **Parkland** veya Baxter formülüdür.
- Parkland formülüne göre **ilk 24 saatte verilmesi gereken sıvı miktarı** = 3 - 4 x Vücut ağırlığı x Yanık yüzdesi (çocukta: 6 x yanık yüzdesi x vücut ağırlığı)
- Bu formülle hesaplanan miktarın **yarısı ilk sekiz saatte**, **ikinci yarısı sonraki on altı saatte** verilir. İlk 24 saatte kullanılacak sıvı genellikle **Ringer laktattır.**
- **Kolloidler erken dönemde kontraendikedir.** Kapiller geçirgenlik azaldıktan sonra **geç dönemde** fayda sağlayabilir.
- **Yüksek doz C vitamini uygulanması** gerekli olan sıvı replasmanını ve solunum sıkıntısını azaltır.
- **Resüsitasyonun yeterliliğinin takibinde en yararlı parametreler, ortalama arter basıncı (OAB) ve idrar çıkışıdır.** Arzulanan idrar çıkışı yetişkinlerde **30 mL/saat**... Çocuklarda 1-1.5 mL/kg/ saat...
- Özel bir endikasyon olmadığı sürece yanıklı çocuklarda **hemoglobin değerinin 7 gr/ dL üzerinde tutulması resüsitasyon açısından yeterlidir** ve olumsuz bir sonuca yol açmamaktadır.

İNHALASYON HASARI VE VENTİLASYON

- Yanık hastalarının yaklaşık üçte birinde inhalasyon hasarı eşlik edebilir. **İnhalasyon hasarı varlığı ARDS gelişme riskini ve mortaliteyi arttırır.**

YANIK YARASININ TEDAVİSİ

TOPİKAL ANTİMİKROBİYAL KEMOTERAPİ

- **Gümüş sulfadiazin → Eskarda** kullanılır. Deri greftlerini tahrip ettiği için **yeni greftli alanlarda kullanılmaz**. Ayrıca kısmi kalınlıkta yanıklarda **epitel migrasyonunu geciktirebilir.**
- **Mafenid asetat → Ağrı** nedeniyle sınırlı kullanıma sahiptir.
- Küçük ve yüzeyel yanıklarda **basitrasin, neomisin veya polimiksin B** içeren pomadlar kullanılabilir.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 166

166. I. Sıklıkla asemptomatiktir.
II. Premalign lezyon olarak kabul edilir.
III. Görüntüleme yöntemleri yetersiz kaldığından sıklıkla biyopsi gerekir.

Karaciğerin hemanjiyomlarıyla ilgili yukarıdaki ifadelerden hangileri doğrudur?

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

Doğru Cevap: A

KAMP NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

- Hidatik kistler çok iyi kapsüllü olduklarından ateş, halsizlik, kilo kaybı gibi sistemik belirti vermez.
- **En sık komplikasyon safra yollarına rüptürdür.** İkinci sık komplikasyon Sekonder enfeksiyondur.
- ELISA (**İndirekt hemaglutinasyon testi - İHA**) taramalar veya epidemiyolojik çalışmalarda kullanılabilecek en yararlı testtir.
- En çok kullanılan USG'dir. BT eşdeğerdir. (%90 tanı koydurucu)
- Karaciğer kist hidatiğinin **primer tedavisi cerrahidir**.
- **Yaşlı hastalarda bulunan küçük, asemptomatik, yoğun kalsifiye kistler için konservatif yaklaşım uygundur.**
- **Perkütan drenaj seçilmiş olgularda** uygulanır. **PAİR (puncture, aspiration, injection, reaspiration)** olarak bilinen yöntem uygulanır. Kiste perkütan aspirasyon yapıldıktan sonra kist içine alkol, %30'luk sodyum klorür çözeltisi vb verilir ve sonra tekrar aspire edilir. Etkinliği %75'ten fazladır. Ameliyat sırasında da PAİR işlemi yapılır. **Parsiyel kistektomi + omentopeksi** en sık kullanılan cerrahi yöntemdir.
- Ameliyatın tolere edilemeyeceği durumlarda ya da ameliyat öncesi profilaktik olarak **albendazol** veya **mebendazol** kullanılabilir.

ALVEOLAR KİST HİDATİK

- **E. multilocularis** tarafından ortaya çıkan kist hidatik çok daha ağır seyreder.
- Komplike vakalarda **tek loba sınırlı ise lobektomi** yapılabilir, yaygın tutulumda son çare **karaciğer transplantasyonudur.**

KARACİĞERİN BENİGN TÜMÖRLERİ

- İnsanların %10-20 kadarında karaciğerde benign kitleler bulunur. Malign kitlelere göre çok daha sık görülür.
- **Benign kitleler arasında en sık görülen hemanjiyomdur.**

Klinik Bilimler 166. soru
Genel Cerrahi Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 173

Hemanjiyom

- **Karaciğerin en sık görülen solid benign tümörüdür.** Sağ ve sol lobda eşit olarak gelişir. **Malign transformasyon riski yoktur.** Çoğu **küçük ve asemptomatiktir.** Benign karaciğer tümörleri içinde **trombositopeni** görülme olasılığı en yüksek olan lezyondur. Spontan rüptür riski çok düşüktür. Perkütan biyopsi tavsiye edilmez. **Asemptomatik hastalarda** kanama riskinin çok düşük olması nedeni ile ameliyat gerekmez. **Takip önerilmektedir**. En önemli ameliyat endikasyonu **ağrıdır**. Büyüme ve komplikasyon gelişmesi diğer sebeplerdir.

Hepatik Adenom

- **Oral kontraseptif kullanan,** 20-40 yaşları arasında premenapozal kadınlarda 11 kat sıktır. Oral kontraseptif kullananlarda **daha büyük, intratümöral veya intraperitoneal kanama riski** daha fazladır. Adenomların %50-75'i tanı anında **semptomatik** ve **en sık semptom ağrıdır.** Karaciğer adenomunun iki ana hayati tehlike riski, intraperitoneal kanamaya yol açan **rüptür** ve **malign transformasyondur.** Perkütan biyopsi kontrendikedir. Malign transformasyon ve rüptür riski nedeniyle genellikle tanı konduğu **zaman >4-5 cm hepatik adenomlarda eksizyon planlanır.** Kanama acil cerrahi endikasyon oluşturur. Adenomatozis varlığında ise **transplantasyon endikasyonu** vardır.

Fokal Nodüler Hiperplazi (FNH)

- Çoğunlukla genç kadınlarda görülür. Karaciğerin ikinci sık benign tümörüdür. FNH tipik olarak **asemptomatik, rüptür ve malign dejenerasyon riski yoktur.** Makroskopik ve mikroskopik olarak **yıldızsı, santral bir skar** vardır. Bu özelliğiyle **hepatoselüler karsinomun alt tipi olan fibrolamellar HCC ile karışabilir.** Konzervatif tedavi tercih edilir. Tanısal şüphe varsa histolojik doğrulama için rezeksiyon gerekebilir. Komplikasyon varlığında rezeksiyon yapılır. Oral kontraseptif ve östrojen kullanımının da durdurulması önerilir.

İLGİLİ NOTLAR

Referansımız **yanlış şıkları eletmekle** kalmıyor, doğru şeçeneği de **nokta atış** gösteriyor.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 167

167. Yirmi yedi yaşındaki kadın hasta ani başlayan karın ağrısı nedeniyle acil servise başvuruyor. Fizik muayenesinde karında yaygın hassasiyet ve distansiyon tespit ediliyor; bu arada hastada hipotansiyon gelişiyor. Karına odaklı travma ultrasonografisi (FAST) ile karaciğerde bir kitle olduğu ve kitlenin rüptüre olduğu saptanıyor. Yakınlarından hastanın âdet düzensizliği için uzun süre oral kontraseptif ilaç kullandığı ve karaciğerde kitle nedeniyle takipte olduğu öğreniliyor.

Bu hastada karaciğerdeki kitle için en olası tanı aşağıdakilerden hangisidir?

A) Kavernöz hemanjiyom
B) Fokal nodüler hiperplazi
C) Hepatik adenom
D) Karaciğer kist hidatik hastalığı
E) Hepatoselüler karsinom

Doğru Cevap: C

KAMP NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

- Hidatik kistler çok iyi kapsüllü olduklarından ateş, halsizlik, kilo kaybı gibi sistemik belirti vermez.
- **En sık komplikasyon safra yollarına rüptürdür.** İkinci sık komplikasyon Sekonder enfeksiyondur.
- ELISA (**İndirekt hemaglutinasyon testi - İHA**) taramalar veya epidemiyolojik çalışmalarda kullanılabilecek en yararlı testtir.
- En çok kullanılan USG'dir. BT eşdeğerdir. (%90 tanı koydurucu)
- Karaciğer kist hidatiğinin **primer tedavisi cerrahidir**.
- **Yaşlı hastalarda bulunan küçük, asemptomatik, yoğun kalsifiye kistler için konservatif yaklaşım uygundur.**
- **Perkütan drenaj seçilmiş olgularda** uygulanır. **PAİR (puncture, aspiration, injection, reaspiration)** olarak bilinen yöntem uygulanır. Kiste perkütan aspirasyon yapıldıktan sonra kist içine alkol, %30'luk sodyum klorür çözeltisi vb verilir ve sonra tekrar aspire edilir. Etkinliği %75'ten fazladır. Ameliyat sırasında da PAİR işlemi yapılır. **Parsiyel kistektomi + omentopeksi** en sık kullanılan cerrahi yöntemdir.
- Ameliyatın tolere edilemeyeceği durumlarda ya da ameliyat öncesi profilaktik olarak **albendazol** veya **mebendazol** kullanılabilir.

ALVEOLAR KİST HİDATİK

- **E. multilocularis** tarafından ortaya çıkan kist hidatik çok daha ağır seyreder.
- Komplike vakalarda **tek loba sınırlı ise lobektomi** yapılabilir, yaygın tutulumda son çare **karaciğer transplantasyonudur.**

KARACİĞERİN BENİGN TÜMÖRLERİ

- İnsanların %10-20 kadarında karaciğerde benign kitleler bulunur. Malign kitlelere göre çok daha sık görülür.
- **Benign kitleler arasında en sık görülen hemanjiyomdur.**
- En sık primer malign tümör Hepatosellüler karsinomdur.
- En sık malign tümörü Metastatik tümörlerdir. En sık kolorektal kanser metastazlarıdır.

Hemanjiyom

- **Karaciğerin en sık görülen solid benign tümörüdür.** Sağ ve sol lobda eşit olarak gelişir. **Malign transformasyon riski yoktur.** Çoğu **küçük ve asemptomatiktir.** Benign karaciğer tümörleri içinde **trombositopeni** görülme olasılığı en yüksek olan lezyondur. Spontan rüptür riski çok düşüktür. Perkütan

Klinik Bilimler 167. soru
Genel Cerrahi Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 173

Hepatik Adenom

- **Oral kontraseptif kullanan,** 20-40 yaşları arasında premenapozal kadınlarda 11 kat sıktır. Oral kontraseptif kullananlarda **daha büyük, intratümöral veya intraperitoneal kanama riski** daha fazladır. Adenomların %50-75'i tanı anında **semptomatik** ve **en sık semptom ağrıdır.** Karaciğer adenomunun iki ana hayati tehlike riski, intraperitoneal kanamaya yol açan **rüptür** ve **malign transformasyondur.** Perkütan biyopsi kontrendikedir. Malign transformasyon ve rüptür riski nedeniyle genellikle tanı konduğu **zaman >4-5 cm hepatik adenomlarda eksizyon planlanır.** Kanama acil cerrahi endikasyon oluşturur. Adenomatozis varlığında ise **transplantasyon endikasyonu** vardır.

Fokal Nodüler Hiperplazi (FNH)

- Çoğunlukla genç kadınlarda görülür. Karaciğerin ikinci sık benign tümörüdür. FNH tipik olarak **asemptomatik, rüptür ve malign dejenerasyon riski yoktur.** Makroskopik ve mikroskopik olarak **yıldızsı, santral bir skar** vardır. Bu özelliğiyle **hepatoselüler karsinomun alt tipi olan fibrolamellar HCC ile karışabilir.** Konzervatif tedavi tercih edilir. Tanısal şüphe varsa histolojik doğrulama için rezeksiyon gerekebilir. Komplikasyon varlığında rezeksiyon yapılır. Oral kontraseptif ve östrojen kullanımının da durdurulması önerilir.

İLGİLİ NOTLAR

ÖSYM, bu soruyu **bizim notlarımızdan** hazırlamış olabilir mi???

KARACİĞERİN NODÜL VE TÜMÖRLERİ

FOKAL NODÜLER HİPERPLAZİ

- Histopatolojik olarak ortasında **yıldız şeklinde santral skar** bulunan, malign potansiyel taşımayan lezyonlardır. OKS ile ilişkili değildir.

BENİGN TÜMÖRLER

Klinik Bilimler 167. soru
Patoloji Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 083

Hepatoselüler Adenom

- **Yüksek östrojen içerikli OKS** ve **anabolik steroid** kullanımı ile ilişkilidir. Ayrıca obezite ve metabolik sendrom ile de riski artar.
- Histolojide arteryel kan akımı olan **hepatosit kordonları görülür ama portal alan izlenmez.**

HNF1-Alfa inaktivasyonlu Hepatoselüler Adenom

- OD geçişli **MODY-3** kişilerde görülür. Kadınlarda sıktır. Atipi içermez, nadiren malignleşebilir. **LFABP** kaybı vardır.

Beta-catenin mutasyonlu Hepatoselüler Adenom

- **Malignite riski çok yüksek** olan, **OKS ve anabolik steroid** kullanan kişilerde görülebilen, kadın ve erkekleri etkileyebilen tümörlerdir.

İnflamatuvar Hepatoselüler Adenom

- Karaciğer adenomlarının %40-50'sini oluşturur. **Metabolik sendrom** ve **obesite** ile ilişkilidir.
- %10 oranında Beta-catenin mutasyonu içerirler ve bu grubun malignleşme riski yüksektir.

MALİGN TÜMÖRLER

- Karaciğerde **en sık** görülen tümörler **metastatik karsinomlardır**. En sık kolon, akciğer ve memeden kaynaklanır.

Hepatoselüler Karsinom (HCC)

- Hepatoselüler karsinomların **en önemli** etyolojik faktörleri **hepatit B (X proteini) ve C virüsleri, aflatoksin (p53 mutasyonu), alkol dışı karaciğer yağlanması ve alkoldür.**
- **Beta-catenin** ve **TERT** genlerinde aktivasyon, **TP53** geninde inaktivasyon saptanabilir.
- **Histolojik prekürsörler:**
  - **Hücresel displazi:** Küçük hücre değişimi direkt premalign iken, büyük hücre değişimi hepatit B ile birlikteyse premalignidir.
  - **Displastik nodüller:** Yüksek dereceli nodüller viral hepatit ve alkolik karaciğer hastalığında görülen en önemli patolojidir.
- Kanda **α-fetoprotein** yükselmiştir.
- Geç dönemde bölgesel **lenf nodları,** uzak organlardan **akciğer (en sık),** kemik, adrenal metastazları yapar.
- Bölgenin diğer malignitelerinden ayrımında tümör hücrelerinin **safra salgılaması tipiktir.**
- **Fibrolamellar karsinom: 35 yaş altı**, K=E, risk faktörleri bilinmeyen, kısmen iyi prognozlu, tek odaklı, skiröz tümördür.

- **Faktör V Leiden mutasyonu olan kadınlarda östrojen içeren KOK, transdermal yama veya vajinal halkalar kullanılmamalıdır.**
- **KOK kullananlarda arteryel tromboembolizm (miyokard infarktüsü ve inme) riski de artmıştır.** Ancak bu riskler özellikle **yüksek doz östrojen içeren KOK kullanan, ileri yaş grubunda olanlar (>35 yaş), hipertansif** ve **sigara içenlerde** artmıştır.

> Düşük doz östrojen içeren KOK kullanan ve sigara içmeyenlerde MI ve inme riskinde artış yoktur.

- **35 yaş üstü kadınlarda kardiyovasküler hastalık risk faktörü yoksa ve sigara içmiyorsa KOK verilebilir.**

Hipertansiyon

- KOK'lar kan basıncında yükselmeye yol açabilirler. Bu etkiden sorumlu mekanizmanın östrojenin

Klinik Bilimler 167. soru
Kadın Doğum Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 065

Karaciğer

- Östrojenler, **hepatik DNA ve RNA sentezini ve bağlayıcı globülinleri (başta SHBG) arttırırlar.**
- Safranın aktif transportu yüksek doz KOK kullanan kadınlarda bozulurken, bu etki düşük doz kullananlarda izlenmez. KOK'lar yatkın bireylerde safra kesesi hastalıklarının gelişimine neden olabilir, fakat genel olarak uzun dönemde risk artışı yoktur. Ancak **karaciğerin akut veya kronik kolestatik hastalıkları KOK'lar için mutlak bir kontrendikasyondur.**
- KOK kullanım süresine bağlı olarak **benign karaciğer adenomları, fokal nodüler hiperplazi** gelişebilir. Bu tümörlerin klinik önemi **ciddi kanama potansiyeline** sahip olmasıdır. İlacın kesilmesini takiben tablo gerileyebilir. Risk uzamış yüksek dozlu KOK kullanım ile ilişkili olup düşük dozlu yeni KOK'larda risk daha düşüktür.

Lipid paneli

- KOK'lar genel olarak **trigliseridleri ve total kolesterolü arttırırlar.** İçeriğindeki östrojenler **HDL'yi arttırıp, LDL'yi azaltarak ateroskleroz riskini azaltırlar;** öte yandan progestinler (özellikle androjenik potensli olanlar) HDL'yi azaltıp, LDL'yi arttırırlar ve bu pozitif etkiyi kısmen antagonize ederler. Oral östrojenler trigliserdileri de arttırırlar *(N-07)*. Düşük dozlu KOK'larda lipid profili üzerine minimal yan etki vardır.

Karbonhidrat metabolizması

- Yüksek doz KOK'lar **glukoz intoleransı** meydana getirirler ve bu etki **periferik insülin rezistansına** bağlıdır *(E-11)*.Bu kadınlarda **plazma glukoz ve insülin düzeyleri artar.** Anormal glukoz tolerans testine neden olabilmektedir. Bu etkiler tipik KOK içeriğindeki **progestinlere bağlıdır.**
- KOK, **iyi kontrollü diyabeti olanlarda kullanılabilir.** Retinopati ve nefropati üzerine etkisi yoktur.

Endokrin etkileri

- **Östrojenler kortizol bağlayıcı globülini (transkortin) ve kortizol düzeylerini yükseltirler** *(E-09)*.
- Östrojenler, **tiroid bağlayıcı globülin** sentezini ve dolaşımdaki düzeylerini artırırlar. Plazma **total tiroksin (T4) düzeyleri artar** ancak **serbest T4 düzeyi normal** kalır. **T3 resin alımı ise azalır**.

Metabolik etkileri

- **Bulantı, göğüslerde hassasiyet ve kilo alımı** düşük doz preparatlarda daha az izlenir.
- KOK içindeki östrojenler **kloazma** meydana getirebilirler.
- KOK kullanımı sırasında **sedimantasyon hızı artar.**

Karaciğer enfeksiyonlarında en sık komplikasyonlar

- Amebik apse → Plöropulmoner tutulum
- Kist hidatik → Safra yollarına rüptür (ürtiker, anaflaksi)

KARACİĞER TÜMÖRLERİ

Genel bilgiler

- ✓ En sık malign tümör → **Metastaz** (en sık kolon kanseri)
- ✓ En sık primer malign tümör → **HCC**
- ✓ En sık benign tümör → **Hemanjiyom**

Benign tümörler

- ✓ **Hemanjiyom**
  - ➢ Genellikle asemptomatiktir
- Klinik Bilimler 167. soru
- Dahiliye Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 266
- ✓ **Hepatik adenom**
  - ➢ Sıklıkla kadınlarda görülür ve **OKS kullanımı** ile ilişkilidir.
  - ➢ Kontrastlı BT/MR → Kenarları düzgün, homojen kontrastlı kitle şeklinde görülür.
  - ➢ Komplikasyonları: Rüptür, malignite
- ✓ **Fokal nodüler hiperplazi**
  - ➢ Santral skarı olan kitle şeklinde görülür.

HEPATOSELLÜLER KARSİNOM (HCC)

Genel bilgiler

- ✓ HCC'nin en sık nedeni: **Siroz**
- ✓ HCC'nin **siroz dışı** bazı nedenleri
  - ➢ Alkol
  - ➢ NASH
  - ➢ Hepatit B virüsü (sorumlu antijen HbxAg)
  - ➢ Aflatoksin

Klinik tablo

- ✓ En sık semptom: **Karın ağrısı**
- ✓ En sık bulgu: **Hepatomegali**
- ✓ Bazı paraneoplastik sendromlar
  - ➢ **Hipoglisemi** (IGF2 üretimi)
  - ➢ **Polisitemi** (Eritropoetin üretimi)
  - ➢ **Hiperkalsemi**

Sirozlu bir hastanın klinik tablosu kötüleşirse HCC akla gelmelidir.

Tanı

- ✓ Laboratuvarda **alfa-fetoprotein yüksekliği** özellikle > 200 ng/ml olması anlamlıdır.
- ✓ **Radyolojik inceleme**
  - ➢ **Ultrasonografi**
    - Risk altındaki popülasyon HCC açısından **6 ay** ara ile taranır
    - **< 1 cm** nodüller **3 ay** ara ile izlenir. Büyüme olursa dinamik görüntüleme yapılır.
    - **> 1 cm** nodüllerde **dinamik görüntüleme** yapılır.
  - ➢ **Dinamik görüntüleme (BT/MR)**
    - Erken arteriyel fazda **kontrast tutulumu**, geç fazda **"wash-out" (temizlenme)** → HCC

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 168

168.Meme başı akıntısıyla ilgili aşağıdaki ifadelerden hangisi yanlıştır?

A) Tek duktustan spontan akıntının en sık nedeni soliter intraduktal papillomdur.
B) Akıntı nedeni meme başına uzak olan papillomların kanser riski daha yüksektir.
C) Bilaretal ve birden fazla kanaldan olanlarda kanser riski yüksektir.
D) Tek kanaldan kanlı olanlarda sıklıkla cerrahi eksizyon gerekir.
E) Laktasyon dönemi dışı premenopozal süt rengindeki bilateral akıntının nedeni hiperprolaktinemi olabilir.

Doğru Cevap:C

KAMP NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

İLGİLİ NOTLAR

MEME HASTALIKLARI

MASTALJİ (MASTODİNİ)

Klinik Bilimler 168. soru
Genel Cerrahi Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 064

MEME BAŞI AKINTISI

- **Spontan** meme başı akıntısının en sık nedeni **intraduktal papillomdur.**
- **Kanlı** meme başı akıntısının en sık nedeni **intraduktal papillomdur.**
- Meme başı akıntısının meme kanserine bağlı olma olasılığı düşüktür.

Kansere Bağlı Olabilecek Meme Başı Akıntısının Özellikleri

- Spontan
- Tek taraflı
- Tek bir kanala lokalize
- > 40 yaş kadınlarda
- Kanlı
- Kitle ile beraber

BENİGN MEME HASTALIKLARI

Benign meme hastalıkları sınıflaması

Non-proliferatif meme lezyonları (%70)
- Kistler ve apokrin metaplazi
- Duktal ektazi
- **Hafif duktal epitelyal hiperplazi**
- Kalsifikasyonlar
- **Fibroadenom** ve ilişkili lezyonlar

Atipi içermeyen proliferatif meme lezyonları
- Sklerozan adenozis
- Radyal skar ve kompleks sklerozan lezyonlar
- Duktal epitelyal hiperplazi
- İntraduktal papillomlar

Atipik proliferatif lezyonlar
- Atipik lobüler hiperplazi
- Atipik duktal hiperplazi

FİBROADENOM

- **Memenin en sık görülen benign tümörüdür.** Adölesan ve genç kadınlarda en sık görülen meme tümörüdür. **İyi sınırlı, mobil, ağrısız kitlelerdir.** Ultrasonografide tanı daha net konabilir. **Eksizyon şart değildir. Genç kadında (<25)** USG sonucu karakteristik fibroadenom ise; takip edilir. İğne biyopsisi de şart değildir. **Fibroadenom <3 cm** ise takip edilir. Fibroadenomlarda kanser gelişecekse en sık **lobüler karsinoma in situ** gelişir.

FİBROKİSTİK HASTALIK (FİBROKİSTİK DEĞİŞİKLİKLER)

- Sadece makrokist varsa aspire edilebilir veya eksize edilebilir. Kanser gelişme riskinde artış söz konusu değildir.

KİSTLER

- Meme kistleri % 50 multipl veya rekürrendir. Meme kistleri genellikle **35 yaş üzerindedir**. **Menapozdan sonra azalır. Kist ultrasonografi ile değerlendirilip aspire edilir**. Solid komponent varsa kalın iğne biyopsisi yapılır.

YAĞ NEKROZU

- **Mamografisi meme kanserine** benzer. **Memeye travma sonrası, meme ameliyatı** veya **radyoterapiden** sonra gelişebilir. **Kalsifikasyonlar** yağ nekrozunun karakteristik bulgusudur. Bazan USG'de de görülür. Patolojik olarak içinde yağ olan makrofajlar ve büyük yabancı cisim hücreleri karakteristiktir. **Malign potansiyeli yoktur.**

DUKTAL EKTAZİ

- Palpe edilebilen **dilate subareolar kanallar** ve **kıvamlı meme başı akıntısı** ile bulgu verir. Küratif tedavisi **subareolar duktal eksizyondur**.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 169

169. Altmış beş yaşındaki kadın hasta sağ memesinde ağrı şikâyetiyle başvuruyor. Halasının meme kanseri nedeniyle ameliyat olduğu öğreniliyor. Menopoz nedeniyle hormon replesman tedavisi alan hastanın fizik muayenesinde sağ memede saat 10-11 hizasında areolaya yaklaşık 2 cm uzaklıkta nodüler tarzda bir lezyon palpe ediliyor. Sol meme ve her iki aksilla muayenesi normal değerlendiriliyor.
Bu aşamadan sonra hastadan istenmesi gereken <u>ilk</u> tetkik aşağıdakilerden hangisidir?

A) Toraks bilgisayarlı tomografi
B) Bilateral meme ultrasonografisi
C) Bilateral mamografi
D) Bilateral meme manyetik rezonans görüntüleme
E) Bilateral meme dijital tomosentez

Doğru Cevap: C

KAMP NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

- Elektrik yanıklarında kastan açığa çıkan miyoglobine bağlı **böbrek yetmezliği riski y**üksektir. Bunu önlemek için verilecek sıvı miktarı arttırılmalıdır. **İdrar akımı saatlik 100-150 mL üzerinde** tutulmalıdır.
- Elektrik yanıklarının diğer bir komplikasyonu da **katarakt** gelişmesidir.
- Yanık yüzdesine bakılmaksızın yatış endikasyonu vardır.
- **Elektrik yanığı olan hastalarda, miyoglobinüri** geliştiği için ve serbest miyoglobin böbrek tübüllerine toksik etki yaparak **akut tübüler nekroza ve anüriye** yol açar. Bu toksik pigmentin hızlıca atılmasını sağlamak için **idrar çıkışını 100-150 mL/saat hızına** getirecek şekilde intravenöz hidrasyon arttırılır.

DONMAYA BAĞLI YANIK

- Donuk yanıklarında tedavide **hızlıca ısıtma**, yakın takip, elevasyon ve atel ve günlük hidroterapi yapılır.
- Gerektiğinde ardışık olarak **sınırlı geciktirilmiş debridmanı** yapılmalıdır (**nekroz olsa bile**).

MEME HASTALIKLARI VE CERRAHİSİ

MEME ANATOMİSİ VE ANOMALİLER

MEME ANATOMİSİ

- **Arterleri a.mammaria interna'nın perforan dalları, a.torasika lateralis** besler.
- **Venleri** internal torasik venin perforan dallar, aksiller vene dökülen dallar, posterior interkostal venlerin perforan dallarıdır.
- Kafa tabanından sakruma kadar devam eden **perivertebral ven pleksusu** (**Batson pleksusu**) ile **posterior 3., 4., 5. interkostal venler** arasında anastomozlar vardır. Bu kanalların içinde kapakçıklar yoktur. Böylece **meme karsinomu akciğerlere uğramadan vertebralara, kafatasına, pelvis kemiklerine ve merkezi sinir sistemine metastaz** yapabilir.
- Meme lenf akımının **%75'i aksillaya, %25'i de internal mammaria lenf nodüllerine** olur.

MEMENİN ANOMALİLERİ

- **Politeli →** Aksesuvar meme başı demektir. Memenin en sık görülen konjenital anomalisidir.
- **Amasti →** Meme yokluğu demektir. **Poland Sendromu →** Unilateral hipoplazi veya amasti, kostal kartilaj ve kosta anomalileri, göğüs duvarında subkutanöz dokuların hipoplazisi (kas yokluğu), brakisindaktili
- **Amazi →** Glandüler meme dokusu yok ama meme başı var demektir.
- **Simmasti →** Her iki memenin medial kenarlarının birleşik olmasıdır.
- **Aksesuvar (Aksiller) Meme Dokusu →** Sıklıkla bilateraldir, asimetrik olabilir. Süt çizgilerinde yerleşir. En sık aksilladadır.

MEME YAKINMALARI VE DEĞERLENDİRME

MEME YAKINMALARI

Öykü

- **Sorgulanması gerekenler →** Yakınma, menstrüel sikluslar, menopozal durum, laktasyon ve gebelik öyküsü, hormonal tedavi, ailede meme hastalığı öyküsü

Fizik Muayene

Klinik Bilimler 169. soru
Genel Cerrahi Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 062

- **Mamografi 40 yaşın üstünde, USG ise her yaşta yapılabilir.**
- **Manyetik rezonans (MRI)** ve **pozitron emisyon tomografisi (PET)** özel endikasyonlar ile yapılır.

İLGİLİ NOTLAR

4. Ekspiryum filminde hilus ve kalp boyutu normalden büyük görülür, diyafragma normalden yüksek görülür.

Apikolordotik grafi

- Amaç klavikula ve 1. kostayı yukarı alarak apeksi daha iyi görmektir.

Toraks BT

Yüksek Rezolüsyonlu BT (YRBT-HRCT)

- Kontrast madde kullanılmaz.

Toraks Ultrasonografisi

- Temel endikasyonu **plevral sıvıyı** göstermek

Soliter Pulmoner Nodül

- Boyutu 3 cm'den küçük olan, düzgün kenarlı ve küresel şekilli **tek** akciğer lezyonu
- Nedenlerinin büyük kısmını maligniteler (sıklıkla primer), granülomlar (sıklıkla tbc) ve benign tümörler (sıklıkla hamartomlar) oluşturur.

Benign-Malign pulmoner nodül özelliklerinin karşılaştırılması

	Benign pulmoner nodül	Malign pulmoner nodül
Yaş	<35	>35
Cinsiyet	Kadın daha sık	Erkekte daha sık
Semptom	Yok	Var
Boyut	<2 cm	>2 cm
Yerleşim	Özel bir yerleşim yok	Sıklıkla üst loblar
Kenar	İyi sınırlı	Düzensiz / spiküle / lobüle
Kalsifikasyon	Santral, patlamış mısır	Çok nadir, periferik
Kavitasyon	Duvarı ince (< 4mm)	Duvarı kalın (>4 mm)
Boyut değişikliği göstermemesi	Patognomonik	Boyutu artar

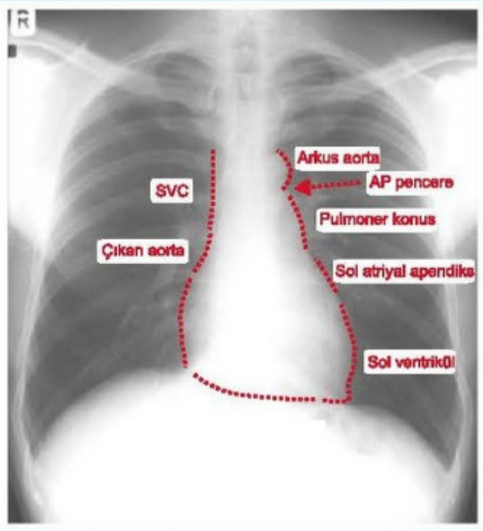
Soliter pulmoner nodülde takip

<6 mm	Düşük risk	Takibe gerek yok
	Yüksek risk	12. ay opsiyonel BT kontrolü
6-8 mm	Düşük risk	6-12. ay BT kontrolü, sonrasında 18-24. ay BT kontrolü için değerlendir
	Yüksek risk	6-12. ay BT kontrolü, sonrasında 18-24. ay BT kontrolü
>8 mm	Tüm popülasyon	3.ay BT kontrolü, PET-CT ya da biyopsi

KARDİYAK GÖRÜNTÜLEME

Telekardiogram

- PA akciğer grafisinden farkı 180 cm uzaklıktan çekilmesi
- Röntgenogramda kalbin sağ alt kenarını sağ atrium yapar.
- Yukarıda çıkan aort vardır.
- Diyafragma üzerine oturan sağ ventrikül arka-ön röntgenogramda görülmez.



Perikardiyal Sıvı

- Röntgen bulgusu vermesi için sıvının **en az 200 mL** olması gerekir.
- Belirgin perikardial sıvı kalpte **çadır görünümü** oluşturur.

Perikardiyal sıvının direkt grafi bulguları

1) Kalpte simetrik büyüme
2) Kalp kenarlarındaki girinti ve çıkıntılarda kayıp
3) Kalp kenarlarının keskinliğinin artması
4) Kalbin en büyük transvers çapının kardiyofrenik açının

Klinik Bilimler 169. soru
Küçük Stajlar Kamp Notu 1. Fasikül
Sayfa 205

MEME GÖRÜNTÜLEME VE GİRİŞİMSEL İŞLEMLER

Mamografi

- 40 yaş üzeri kadınlarda yılda 1
- **Mikrokalsifikasyonları** güvenilir olarak gösteren tek yöntem

BI-RADS (Breast Imaging Reporting and Data System) Sınıflaması

- **BI-RADS 0: Ek inceleme gerekli:** Mevcut mamografiler ve/veya US tanı koymak için yetersiz

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 170

170 Adrenal bezlerle ilgili aşağıdaki ifadelerden hangisi <u>yanlıştır</u>?

A) Sağ ve sol adrenal venler "inferior vena cava"ya drene olur.
B) Retroperitoneal bölgede bulunurlar.
C) Superior adrenal arterler, inferior frenik arterden dallanır.
D) Adrenal korteks yoğun lipid içeriği nedeniyle sarı renkli olarak görünür.
E) Sol adrenal ven sağ adrenal venden daha uzundur.

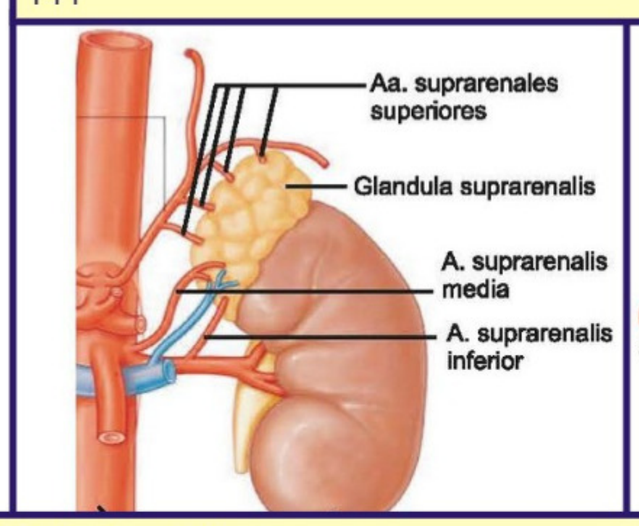
Doğru Cevap: A

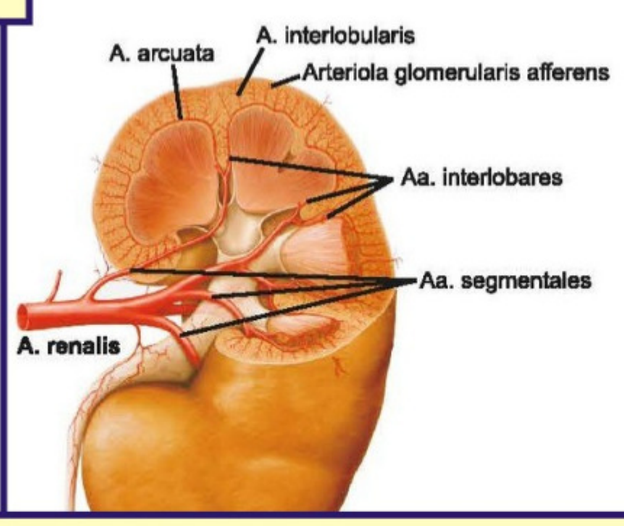
KAMP NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

A. RENALIS

- A. mesenterica superior'un tam altında, L_2 vertebra üst kenarı seviyesinde aorta abdominalis'ten ayrılır.
- **erior**'u verir.
- u dallar da toplam **5** tane **segmental** artere ayrılır. İlk ayrılan

Klinik Bilimler 170. soru
Anatomi Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 141





Klinik Bilimler 170. soru
Anatomi Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 141

Suprarenal arterler

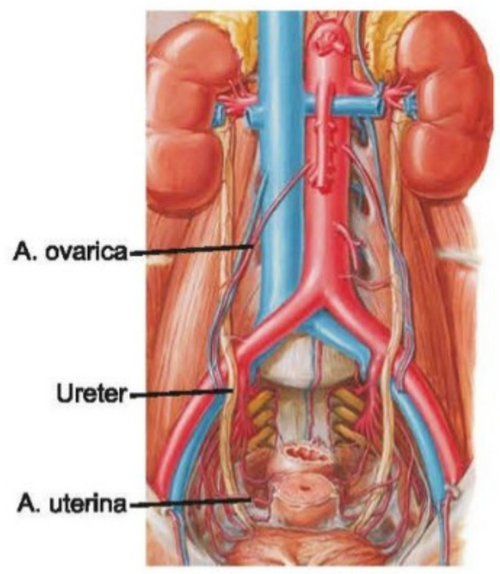
- **Aa.suprarenales superiores** (a.phrenica inferior)
- **A. suprarenalis media** (aorta abdominalis)
- **A. suprarenalis inferior** (a.renalis)

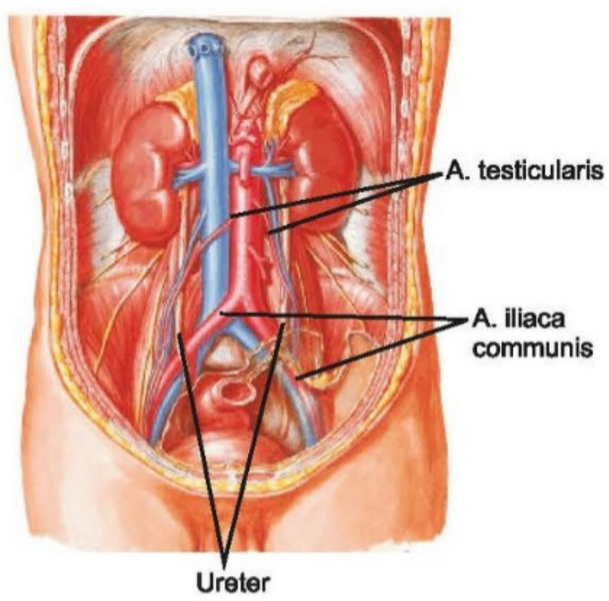
Suprarenal venler

- Gl. suprarenalis'in 3 arteri, **1 tane veni** vardır.
- V. suprarenalis **dextra** VCI'ya dökülürken, v. suprarenalis **sinistra** v. renalis sinistra'ya açılır.

A. OVARICA (TESTICULARIS)

- A. renalis'lerin biraz altında, aorta abdominalis'ten ayrılırlar.
- Her iki tarafın arteri; m. psoas major, ureter, n. genitofemoralis ve a. iliaca externa'yı **önden** çaprazlar.
- **Sağ** tarafın arteri ek olarak v. cava inferior'u da önden çaprazlar.
- **A. testicularis**'ler, anulus inguinalis profundus'tan geçip, funiculus spermaticus'a girer.
- **A. ovarica**'lar ise küçük pelvise geçip **ligamentum suspensorium ovarii** içinde hilum ovarii'ye gelirler.





İLGİLİ NOTLAR

Tek bir seçenek hariç diğer tüm seçenekleri açıklayan bir bilgi var burada. Bu bilgi zaten sizi çoktan doğru cevaba götürdü bile...

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 171

171.MEN I sendromunda aşağıdakilerden hangisinin görülmesi <u>en az olasıdır</u>?

A) Paratiroid adenomu
B) Gastrointestinal nöroendokrin tümör
C) İnsülinoma
D) Pitüiter adenom
E) Medüller tiroid kanseri

Doğru Cevap:E

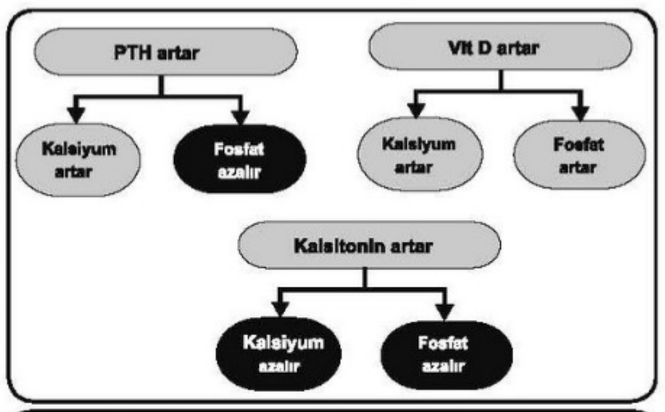
KAMP NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

İLGİLİ NOTLAR

PARATİROİD BEZİ HASTALIKLARI VE CERRAHİSİ

PARATİROİD BEZİ EMBRİYOLOJİSİ VE ANATOMİSİ

- **Süperior paratiroid bezleri 4. brankial kesecikten,inferior paratiroid bezleri ise, 3. brankial kesecikten** köken alır.
- **Paratiroid bezleri genellikle (% 80) 4 tanedir**; % 13 oranında 4'ten fazla, % 5 oranında 3 veya daha az, % 5 oranında ise 6 tanedir.
- Hücre yapısında ise, **PTH (parathormon) salgılayan esas hücreler (chief cells),** asidofilik hücreler ve fazla glikojen içeren berrak hücreler (clear cells) vardır.



Kalsiyum ve Fosfat metabolizması

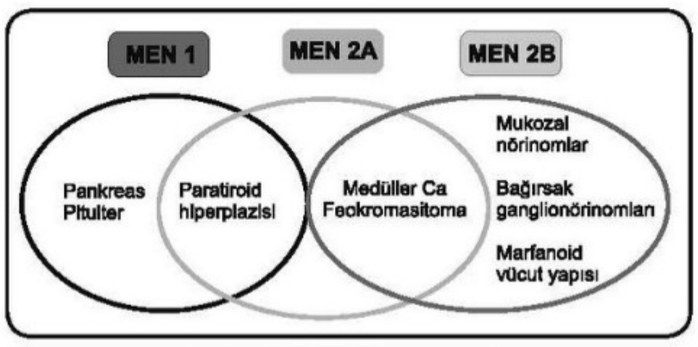
PRİMER HİPERPARATİROİDİ

- **Patolojik paratiroid bezlerinden PTH salgısı** artmıştır. **Yüksek PTH ve kalsiyum, düşük fosfat düzeyleri** ile karakterize klinik tablodur.
- Genel popülasyonda **hiperkalseminin en sık nedenidir.**
- **Hastanede yatmakta olan hastalar için ise kanserlerden sonra** hiperkalseminin ikinci sık nedenidir
- **Kadınlarda** 4 kat sıktır.
- **Yaşla birlikte görülme sıklığı** artar; özellikle postmenapozal kadınlarda sıktır.

Klinik Bilimler 171. soru
Genel Cerrahi Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 093

MEN1 (WERMER SENDROMU, PPP)

- **Hiperparatiroidi** MEN 1'in en erken ve en yaygın kendini gösterme biçimidir. (40 yaşına kadar ortaya çıkar).
- **Hipofiz adenomu (en sık prolaktinoma) Pankreas adacık hücreli tümörü (en sık gastrinoma)**
- Primer hiperparatiroidi yaklaşık **%80 olguda tek bez hastalığına** (paratiroid adenomu) bağlı gelişirken, **%15-20 olguda birden çok bez hastalığına** (hiperplazi veya birden fazla adenom) bağlı gelişir. Yaklaşık %1 olguda ise paratiroid kanserine bağlıdır.



Multipl Endokrin Neoplaziler

KLİNİK

- Hastaların çoğu **minimal semptomatik veya asemptomatiktir.**

Renal Komplikasyonlar

- Primer hiperparatiroidinin **en ciddi klinik sonuçları** sıklıkla böbrekle ilgili komplikasyonlardır. **Böbrek taşları** yaklaşık %25-30 görülür. **Nefrokalsinozis, poliüri, polidipsi** ve **noktüri** diğer renal yakınmalardır.

PARATİROİD BEZİ

HİPERPARATİROİDİZM

Primer Hiperparatiroidizm

- Primer hiperparatiroidizm kadınlarda ve erişkinlerde daha sıktır ve **en sık sebebi adenomdur.**
- Asemptomatik hiperkalseminin **en sık** nedenidir.
- En sık bulgusu serum serbest kalsiyumunun artmasıdır.

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.
- Paratiroid kanserinde kriter invazyon veya metastazdır.
- Normal paratiroid yağ dokusu içerir. Adenom, hiperplazi veya kanserde yağ dokusu azalmıştır.

HİPOPARATROİDİZM

- En sık sebebi **tiroidlerin cerrahi olarak çıkarılmasıdır.**
- Konjenital tipleri **DiGeorge** sendromu ile birlikte görülür.
- Majör klinik bulgular **hipokalsemi** nedeniyle olur.

Klinik Bilimler 171. soru
Patoloji Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 112

	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		Mukokütanöz 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 **gastrinoma** en sık duodenumda ortaya çıkar.
- 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.

DİĞER ENDOKRİN HASTALIKLAR

Klinik Bilimler 171. soru
Dahiliye Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 205

Multiple Endokrin Neoplaziler

Tip (kromozomal lokasyon)	Tümörler	Gen
MEN 1 (11q13) (Wermer Sendromu)	• **Paratiroid adenomu (%90)** • **Enteropankreatik tümörler (%30-70)** ✓ Gastrinoma (>%50) ✓ İnsülinoma (%10-30) ✓ Nonfonksiyonel ve PPoma (%20-55) ✓ Glukagonoma (<%3) ✓ VIPoma (<%1) • **Hipofiz adenomları (%15-50)** ✓ Prolaktinoma (%60) ✓ Somatotropioma (%25) ✓ Kortikotropinoma (<%5) ✓ Nonfonksiyonel (<%5) • **İlişkili tümörler** ✓ Adrenal kortikal tümör (%20-70) ✓ Feokromasitoma (<%1) ✓ Bronkopulmoner NET (%2) ✓ Timik NET (%2) ✓ Gastrik NET (%10) ✓ Lipom (>%33) ✓ Anjiofibrom (%85) ✓ Kollajenom (%70) ✓ Menenjiom (%8)	MEN1 (menin)
MEN 2A (10q11.2) (Sipple Sendromu)	• Medüller tiroid karsinomu (%90) • Feokromasitoma (>%50) • Paratiroid adenomu (%10-25)	RET
MEN 2B (10q11.2) (MEN 3)	• Medüller tiroid karsinomu (>%90) • Feokromasitoma (>%50) • İlişkili anormallikler (%40-50) ✓ Mukozal nörinomlar ✓ Marfanoid görünüm ✓ Megakolon	RET
MEN 4 (12p13)	• Paratiroid adenomu • Hipofiz adenomu • Reprodüktif organ tümörleri (testis kanseri, nöroendokrin serviks kanseri) • Adrenal + renal tümör	CDKN1B
MEN5	• Feokromasitoma/Paraganglionoma • Hipofiz tümörleri • Kondrosarkom • Akciğer adenokanser	MAX

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 172

172.Aşağıdakilerden hangisinin morbid obezite için uygulanan metabolik cerrahinin etkilerinden biri olması <u>en az olasıdır</u>?

A) Kilo kaybı sağlaması
B) İnsülin direncini azaltarak glukoz regülasyonunu kolaylaştırması
C) Uzun dönemde sağ kalım avantajı sağlaması
D) Obezite ilişkili kronik hastalıkların gerilemesinin sağlanması
E) Tip 1 diyabet için insülin kullanım ihtiyacını ortadan kaldırması

Doğru Cevap:E

KAMP NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

İLGİLİ NOTLAR

MORBİD OBEZİTE ve CERRAHİSİ

- **Vücut kitle indeksi vücut ağırlığının boyun karesine oranıdır (kg/m2).**

Vücut Kütle İndeksine Göre Sınıflama	
Sınıf	VKİ değeri
Normal	►18.5-24.9
Preobez	►25.0-29.9
Obez sınıf 1	►30.0-34.9
Obez sınıf 2	►35.0-39.9
Obez sınıf 3	►> 40.0

- Obezite ile ilgili en sık görülen problem, morbid obezite için cerrahi girişim isteyen hastaların **en az %50'sinde bulunan artrit ve dejeneratif eklem hastalıklarının** kombinasyonudur.
- **Medikal tedavi endikasyonları** VKİ 30 üstünde olması ya da 27 üstü olması ve obezite ilişkili hastalık olması durumunda endikedir. **Medikal tedavide kullanılan yöntemler** kalori kısıtlaması, egzersiz, davranış modifikasyonu ve ilaç tedavisidir. İlaç tedavisinde en sık kullanılan ilaçlar **sibutramin** (iştah kesici, serotonin reuptake inhibitörü) ve **orlistattır** (intestinal lipaz inhibitörü).
- **Orlistat, lorcaserin** (Sabistona göre daha etkili), ve liraglutide tekli tedavi ve **fentermin-topiramat** (Schwartza göre en fazla kilo kaybı) ve naltrexon-bupropion kombine tedavi olarak kullanılmaktadır. 1 yıllık tedavi sonrasında yaklaşık %3-9'luk kilo kaybı sağlar.

Onkolojik
• Over, serviks, uterus (endometrium)
• Meme
• Kolon, rektum
• Böbrek
• Prostat
• Karaciğer
• Safra kesesi
• Pankreas
• Özofagus
• Tiroid
• Mide

MORBİD OBEZİTE AMELİYATLARI

Ameliyat tipleri
Gastrik Restriksiyon Prosedürleri
• LVBG (Laparoskopik vertikal bantlı gastroplasti) • LAGB (laparoskopik ayarlanabilir gastrik bant uygulama) • SG (Sleeve Gastrektomi)
Büyük oranda MALABSORBTİF, orta restriktif
• Biliyopankreatik diversion (BPD, Scopinaro ameliyatı) • Biliyopankreatik diversiyon + duodenal switch (BPD-DS)
Büyük oranda RESTRİKTİF, orta malabsorbtif
• Roux'n-Y gastrik bypass (RYGB)

AMELİYAT ENDİKASYONLARI

Klinik Bilimler 172. soru
Genel Cerrahi Kamp Notu 1. Fasikül
Sayfa 134

kg/m²

- Kan şekeri kontrolü kötü olan Tip 2 diyabetes mellitus + BMI 30-35 kg/m²

Hastalarda aranan ek koşullar

- Medikal olarak verilen diyet programlarında başarı sağlayamamış olma
- Psikiyatrik olarak sağlıklı olma

AMELİYAT KONTRENDİKASYONLARI

- Genel anestezi alamayacak olma (kardiyak, pulmoner veya hepatik bozukluk) ASA 4
- Cerrahi yöntemi zihinsel olarak algılayamama
- Ameliyat sonrası hayat değişikliğine yetersiz ve isteksiz olma
- İlaç, alkol ve madde bağımlısı olma
- Aktif bulimia ve öteki yeme problemleri olma
- Psikolojik olarak nonstabil olma
- Yürüyemeyecek durumda olma
- Çevresel ev desteğinden yoksun olma

DIABETES MELLITUS

GENEL BİLGİLER VE ETİYOLOJİ

Diabetes Mellitus'un Etiyolojik Sınıflandırması

1) **Tip-1 DM**
   - Genellikle immün aracılı β hücre yıkımı sonucu **mutlak insülin eksikliği** gelişir.
2) **Tip-2 DM**
   - İnsülin direnci sonucu **kısmi insülin eksikliği** görülür.
3) **Spesifik diyabet tipleri**
   a) **Beta hücre gelişimi veya fonksiyonunda genetik defekte yol açan mutasyonlar**
      1. Hepatosit nükleer faktör 4 alfa (MODY1)
      2. **Glukokinaz (MODY-2)**
      3. **HNF-1alfa (MODY-3, en sık görülen tip)**
      4. İnsülin promoter faktör-1 (MODY-4)
      5. HNF-1beta (MODY-5)
      6. Neuro D1 (MODY-6)
      7. Mitokondriyal DNA
   b) **İnsülin etkinliğinde genetik mutasyon olması**
      1. Tip-A insülin rezistansı
      2. Leprechaunizm
      3. Rabson Mendenhall sendromu
      4. Lipodistrofi sendromu
   c) **Ekzokrin pankreas hastalıkları:** Pankreatit, pankreotektomi, neoplazi, kistik fibrozis, hemokromatozis vb.
   d) **Endokrinopatiler:** Akromegali, Cushing sendromu, Glukagonoma, Feokromasitoma, Hipertiroidizm, Somatostatinoma, Aldosteronoma
   e) **İlaç ya da kimyasal ajana bağlı:** Glukokortikoid, nikotinik asit, diazoksid, beta adrenerjik agonist, tiyazid,

Klinik Bilimler 172. soru
Dahiliye Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 188

☑ **Tip 1 Diabetes Mellitus**

- Genetik, çevresel ve immünolojik faktörlerin etkileşimi sonucu pankreas beta hücrelerinin immün-aracılı yıkılması sonucu gelişen mutlak insülin eksikliğidir.
- Genellikle **< 20 yaşta** gelişir.
- Genetik predispozisyon azdır
- **Adacık hücre antikorları:** Hastaların > %85 'inde pozitiftir. (Anti glutamik asit dekarbokilaz, anti insülin vb.)

☑ **Tip 2 Diabetes Mellitus**

- **İnsülin direnci** ve anormal insülin sekresyonu Tip 2 diyabet gelişiminde merkezi öneme sahipitir.
  - ✓ Kuvvetli genetik predispozisyon vardır.
  - ✓ **Obezite (santral veya viseral)** vakaların >%80'inde görülür.
  - ✓ Hedef organlarda (kas, yağ doku ve karaciğer) insülin duyarlılığı azalır (insülin direnci).
  - ✓ Buna bağlı olarak hastalık başlangıcında insülin sekresyonu **artmıştır**.
  - ✓ İlerleyen dönemde pankreas beta hücre yorgunluğu ve apoptozis nedeniyle insülin sekresyonu **azalır**.

Tip 2 Diabetes mellitus için risk faktörleri

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

Doğası ve patofizyolojisi gereği tip 1 diyabette mutlak insülin eksikliği vardır. Bu nedenle hastalar insülin bağımlıdır ve tek tedavisi insülindir.

☑ Diabetes Mellitus Tanısı:

Diabetes Mellitus Tanı Kriterleri

- Aşağıdakilerden **herhangi birisi** varsa diyabet tanısı konur.
  - ✓ **Açlık kan şekeri ≥ 126 mg/dl** olması
  - ✓ **Günün herhangi bir saatinde ölçülen kan şekeri ≥ 200 mg/dl + diyabet semptomları** (poliüri, polidipsi kilo kaybı gibi) olması
  - ✓ **OGTT 2. saat kan şekerinin ≥ 200 mg/dl** olması
  - ✓ **HbA1c ≥ % 6,5** olması

Klinik Bilimler 172. soru
Dahiliye Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 190

☑ Anti Hiperglisemik İlaçlar

- Tip 1 diyabet tedavisinde **sadece insülin** kullanılır (± pramlintid).
- Bahsedilecek tüm ilaçlar ve insülin ise tip 2 diyabet tedavisinde kullanılır.

- **İnsülin sekresyon ve düzeyini artıranlar:**
  - ✓ **Sülfonilüreler:**
    - ➢ **Gliburid, glipizid, gliklazid, glibenklamid vb.**
    - ➢ ATP bağımlı potasyum kanalını kapatarak (hücreden potasyum çıkışını engeller) pankreas beta hücrelerinden insülin salınımını arttırırlar (**en önemli etkileri**).
    - ➢ Uzun etkili oldukları için **hem açlık hem de tokluk kan şekeri** üzerine etki gösterirler.
    - ➢ Genel olarak en önemli yan etkileri **hipoglisemidir**.
    - ➢ **Kilo artışına** neden olabilirler.
    - ➢ Böbrek yetmezliğinde ve/veya karaciğer yetmezliğinde kullanılmazlar.
  - ✓ **Meglitidinler:**
    - ➢ **Repaglinid, Nateglinid, Mitiglinid**
    - ➢ Etki mekanizmaları sülfonilürelere benzerler.
    - ➢ Kısa etkili oldukları için **tokluk kan şekeri** üzerine etki gösterirler.

- **Alfa-glukozidaz inhibitörleri:**
  - ✓ **Akarboz ve miglitol**
  - ✓ Glukozun bağırsaktan emilimini azaltırlar.
  - ✓ **GİS yakınmalarına** yol açarlar: İshal, gaz, distansiyon vb.
  - ✓ **Tokluk kan şekeri** üzerine etkilidirler.

- **İnsülin rezistansını azaltan ve insülin etkilerini artıranlar:**
  - ✓ **Biguanidler (Metformin)**
    - ➢ Herhangi bir kontrendikasyonu yoksa tip 2 DM tedavisinde **ilk tercih** ajandır.
    - ➢ Karaciğer'de glukoneogenezi **inhibe eder** (en önemli etkisi), insülin duyarlılığını **artırır**. Sonuç olarak karaciğerde **glukoz üretimini azaltır.**
    - ➢ Kilo açısından nötr olmakla birlikte GİS yan etkileri nedeni ile kilo kaybı sağlayabilir.
    - ➢ **Yan etkileri:**
      - En sık gastrointestinal yakınmalar görülür.
      - **Laktik asidoz** ise en önemli yan etkisidir.
      - **Vitamin B12 eksikliği** de görülebilir.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 173

173. İnce bağırsak tıkanıklığı ön tanısı düşünülen hastalarda tanıyı desteklemek amacıyla çekilen yatarak (supin) düz karın grafilerinde aşağıdakilerden hangisi diğerlerine göre daha sık saptanır?

A) Çok sayıda genişlemiş bağırsak ansı
B) Bağırsaklarda pnömatozis intestinalis varlığı
C) Bağırsaklarda kahve çekirdeği görünümü
D) Bağırsaklarda kuş gagası görünümü
E) Diyafragma altında serbest hava görünümü

Doğru Cevap:A

KAMP NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

İLGİLİ NOTLAR

AKUT KOLESİSTİT

- **Taşlara bağlı obstrüksiyon en sık nedendir.** Kadınlar daha çok etkilenir, genelde 40 yaştan sonra görülür. Akut semptomlar sıklıkla **ağır ve yağlı bir yemeği** takiben ortaya çıkar.
- **Sağ üst kadran ağrısı, sırta** ve **sağ omza vuran tarzda biliyer kolik** ağrıları vardır, ancak bu ağrılar geçmez. Fizik incelemede sağ üst kadran hassastır, **Murphy bulgusu (+)** olabilir. Lökositoz vardır, bilirubin ve ALP yüksekliği eşlik edebilir. Amilaz da yükselebilir. Bilirubin seviyesinde yükseklik hafiftir, 4 mg/mL'yi geçmez.
- **USG ilk yapılması** gerekli tanısal araçtır.
- **Akut kolesistit tanısında USG bulguları →** Safra kesesi boynunda impakte taş, Duvarda kalınlaşma (>4 mm), Perikolesistik sıvı, Hidropik safra kesesi, Sonografik Murphy bulgusu, Safra kesesi duvarının kalınaştığını ve perikolisistik mayiyi gösterebilir.
- Akut kolesistit tanısında **biliyer sintigrafi** (HIDA veya PIPIDA) çok sık uygulanmasa da **en güvenilir tanı yöntemidir.**
- Akut kolesistitin kesin tedavisi **kolesistektomidir**. Semptomlar ortaya çıktıktan sonra 48-72 saat içinde hasta ameliyat edilir. Genel anestezi alamayacak hastalarda **lokal anestezi ile kolesistostomi** yapılabilir.
- **Perikolesistik apse →** En sık görülen komplikasyondur. **Diğer komplikasyonlar** Safra kesesi ampiyemi, Safra kesesi gangreni, İnternal biliyer fistül, Safra Kesesi Hidropsu

MİRİZZİ SENDROMU

- Bazen safra kesesi içindeki taş veya taşlar **koledok veya safra yollarına düşmeden bası** ile obstrüksiyon yapabilirler. İnfundibuluma oturmuş bir taş **mekanik veya inflamatuar etki ile tıkanma sarılığına yol açtığı duruma Mirizzi sendromu denir.**

BİLİYOENTERİK FİSTÜL / SAFRA TAŞI İLEUSU

Klinik Bilimler 173. soru
Genel Cerrahi Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 184

- İlk yapılması gereken hasta intestinal tıkanık bulugları ile geleceği için **ayakta direkt karın grafisidir.** ADBG'de karında hava sıvı seviyeleri ve safra yollarında hava (pnömobilia) tanıyı düşündürmelidir.
- **Bouveret sendromu →** Kolesistogastrik fistül ile mideye geçen safra taşının mide çıkışı obstrüksiyonuna neden olmasıdır.

AKALKÜLOZ KOLESİSTİT

- Safra kesesinin **taş olmaksızın inflamasyonudur.** Akut akalkülöz kolesistit sıklıkla **yoğun bakımda yatan bir hastada sistemik ağır bir hastalığa bağlıdır.** Akut form genelde parenteral beslenme yapılan yanık, sepsis, travma, kollajen vasküler hastalık, çoklu organ yetmezliği veya debil, oral beslenemeyen hastalarda ortaya çıkar. USG duvar kalınlaşmasını gösterir.
- **Tedavi →** Kolesistektomi veya genel durumu uygun değilse kolesistostomi yapılır.

AMFİZEMATÖZ KOLESİSTİT

- **Sıklıkla hastalar diyabetiktir.** Nadir görülen, akut ve sıklıkla **gangrene bir kolesistit tipitir**. Erkeklerde daha sıktır. **Safra kesesi içinde ve duvarında submukozal hava** görülür. BT'de hava daha iyi görülür. Klinik akut kolesistit ile aynıdır. **Perforasyon riski yüksek (%40-60)** olduğu için acil ameliyat gerekir.

KRONİK KOLESİSTİT

- Kolelityazis zemininde tekrarlayan kolesistit atakları ile karakterizedir. **Hücresel infiltrasyon** ve **duvarda fibrozis** vardır. Kese kontraktedir ve duvarı kalınlaşmıştır.
- **Tanı →** USG en güvenilir tanısal yöntemdir.
- **Tedavi →** Laparoskopik kolesistektomidir.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 174

174. I. Ağızdan anüse kadar gastrointestinal sistemin tüm bölümlerini tutabilir.
II. Hastalıklı bağırsak segmentlerinde kronik fibrozise bağlı striktürler görülebilir.
III. Total proktokolektomi + ileal poş-anal anastomoz altın standart cerrahi tedavidir.

Crohn hastalığı ile ilgili yukarıdaki ifadelerden hangileri doğrudur?

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

Doğru Cevap: B

KAMP NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

CROHN HASTALIĞI

- **Crohn hastalığının diğer isimleri →** Terminal ileit, Rejyonel ileit, Transmural enterit, Granülomatöz enterit
- **Akut alevlenmeler ve spontan düzelmeler gösteren, gastrointestinal sistemin (GİS) herhangi bir yerinde veya tümünde görülebilen transmural kronik inflamatuvar bir hastalıktır.**

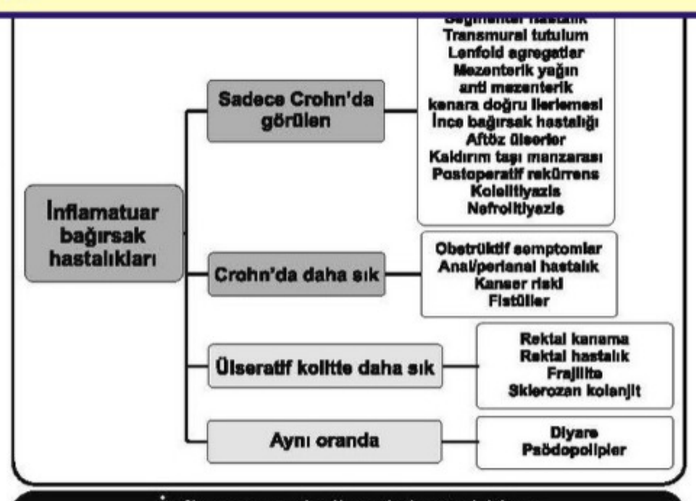
Patoloji

- Crohn hastalığında görülen **en erken lezyon aftöz ülserlerdir.** Zamanla **lineer ülserler** gelişir. İlerleyen aşamalarda da tüm bağırsak duvarı tutulur.
- En belirgin ve patolojik bulgu, **submukozal ve subserozal fibrozis** ve bunun neden olduğu darlıklardır. **Darlığa bağlı proksimaldeki anslarda dilatasyon** gelişir. Crohn hastalığı, tüm katları ile bağırsağı tutan **transmural** bir hastalıktır.
- **Crohn hastalığında makroskopik bulgular →** Skip lezyonlar (tutulmadan atlanmış alanlar), Duvar kalınlaşması, Konglomere bağırsak kitleleri, İnternal fistüller, Kısa ve kalın mezenter, İri, 3-4 cm çaplı mezenterik lenfadenopatiler, Mezenterik yağ dokusunun bağırsak duvarı üzerine ilerlemesi, Obstrüksiyona bağlı proksimal dilatasyon, Mezenter damarlarının bağırsağa yaklaştıkça kıvrımlı bir hal alması (tirbüşon görüntüsü)

Klinik Bilimler 174. soru
Genel Cerrahi Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 138

genç erişkin olup **2. ya da 3. dekaddadır**.

- **Karın ağrı en sık** semptomdur. Aralıklı ve kolik tarzda, en sık alt kadranda yerleşir. **Remisyonlarla dönüşümlü, tekrarlayan ağrı ve ishal atakları** tipiktir ve kronik süreci vurgular.
- **En sık görülen intestinal komplikasyon obstrüksiyon**, sonra perforasyondur. Perforasyona bağlı yaygın peritonit gelişebilir ama daha sık olarak internal fistül ve apseler gözlenir. İnce bağırsak hastalığı olanların büyük kısmında hastalık **ileoçekal bölgededir.**
- **İzole perineal ve anorektal hastalık** %5-10 kadardır.
- **Tanı →** Hikaye, endoskopi bulguları ile biyopsi ve radyolojik tetkiklerle tanı konur.
- **Crohn hastalarının %92'si ASCA (+), pANCA (-)**, Ülseratif kolit hastalarının %98'i ASCA (-), pANCA (+)
- **Lokal Komplikasyonlar (GİS İle İlgili Olan Komplikasyonlar) → Obstrüksiyon** (En sık), İntraabdominal apse, İnternal fistül, Perforasyon, Kanama, Perianal apse ve fistül
- **Sistemik Komplikasyonlar →** Malnütrisyon, Büyüme ve gelişme geriliği, Anemi, Küçük eklemleri tutan gezici tipte poliartrit
- **En sık ekstraintestinal semptom cilt lezyonlarıdır. Eritema nodozum, pyoderma gangrenozum**



İnflamatuar bağırsak hastalıkları

Crohn hastalığının ekstraintestinal bulguları	
Dermatolojik	Eritema nodozum, pyoderma gangrenozum
Romatolojik	Periferal artrit, ankilozan spondilit, sakroileit
Oküler	Konjunktivit, uveit, iritis, episklerit
Hepatobilier	Hepatik steatoz, kolelitiazis, primer sklerozan kolanjit, perikolanjit
Ürolojik	Nefrolityazis, üreteral tıkanıklık (en sık ürolojik komplikasyon)
Diğer	Tromboembolik hastalık, vaskülit, osteoporoz, endokardit, miyokardit, plevraperikardit, interstisyel akciğer hastalığı, amiloidoz, pankreatit

İLGİLİ NOTLAR

Tedavi

- **Küratif bir tedavisi yoktur.** Başlangıçta tüm hastalar **medikal tedaviye alınmalıdır.**
- **Sindirimi kolay, posasız ve nütrisyonel ekleri** olan diyet önerilir. **Elemental diyetlerin** kullanılmasının özellikle ince bağırsağa lokalize hastalığı olanlarda, hastalığın aktivitesinin azaltılmasında etkili olduğu bulunmuştur. Diyete ek olarak **sülfasalazin** başlanır.
- Hafif vakalarda **mesalazamin** başlangıç tedavisidir. Orta şiddette vakalarda tedaviye **oral steroid** eklemek gerekebilir. **Budenosid** lokalize hafif orta ileal hastalığı olanlarda ilk tercihtir. Ciddi aktif hastalara iv **steroid** verilmelidir.

  Azatiyoprin (AZT), metotreksat (MTX) ve 6-merkaptopurin (6-MP) gibi immünosüpresif ajanlar orta ciddi Crohn hastalığının tedavisinde ve idame tedavisinde etkilidir. İmmün modülatör olarak **azatiyoprin** ve aktif metaboliti 6 **merkaptopürin** kullanılabilir. **Siklosporin, takrolimus** (FK-506) kullanılabilir. TNF-alfa antikoru olan **infliksimab (Remicade), Adalimumab (Humira) ve Sertolizumab pegol (Cimzia)** kullanılabilir.
- **Perianal hastalığı olanlarda** ilk basamak tedavi **antibiyotik** tedavisidir (**siprofloksasin** veya **metronidazoldur**). 2- 4 haftalık tedavi sonrasında düzelme olmazsa veya tekrarlarsa **azatiyoprin** kullanılmalıdır. Fistülü olan hastalarda **azatiyoprin ve infliksimab** endikasyonu vardır.
- **Crohn hastalığı batı toplumlarında ince bağırsakların en sık cerrahi hastalığıdır.**

Crohn hastalığında cerrahi girişim endikasyonları
Akut başlayan ciddi hastalık
• Crohn'a bağlı kolit +/- toksik megakolon (nadir)
Medikal tedaviye yanıtsızlık
• Uzun dönem steroid kullanımına rağmen semptomların devamı • Yüksek doz steroid dozu azaltıldığında semptomların tekrarlanması • **İlaç-bağımlı komplikasyonlar** (Cushing hastalığı, aseptik femur başı nekrozu, diyabet, hipertansiyon)
Hastalığa bağlı komplikasyonlar
• **Obstrüksiyon (en sık cerrahi endikasyondur)** • Perforasyon • Komplike fistüller • Kanama • Malignite riski • Büyüme geriliği gibi sistemik semptomları olan çocuklar

Klinik Bilimler 174. soru
Genel Cerrahi Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 139

- **Tam obstruksiyon varlığındarezeksiyon** ve uç uca anastomoz yapılır. **Rezeksiyonlar ile hastalık tamamen ortadan kaldırılamaz**. Yeni ameliyatlar gerekebilir. Bu nedenle rezeksiyon sınırlı tutulur. Son yıllarda darlıkların rezeksiyon yapılmaksızın özellikle parsiyel obstrüksiyonlarda **striktüroplastiler** ile düzeltilebileceği gösterilmiştir. **Striktüroplasti** intraabdominal apse veya fistül varlığında kontrendikedir.

DİĞER İNCE BAĞIRSAK HASTALIKLARI

TİFO ENTERİTİ

- **Tifo Salmonella typhi ve paratyphinin** neden olabileceği akut, ateşli hastalıktır. **Kanama** veya **perforasyon** gibi komplikasyonlar gelişebilir. **Antibiyotik** ile tedavi edilir. Perforasyonda primer onarım yeterlidir.

İMMÜNSÜPRESE HASTALARDA ENTERİT

- **CMV**, immünsüprese hastalarda ishalin en sık viral nedenidir. **Mukozal iskemik ülserasyonlara** neden olur. CMV enteritine bağlı yüksek perforasyon oranının nedeni de bu ülserasyonlardır.

Bizim notlarımızın **tek bir amacı** var… Konuların **püf noktalarını** size sunmak ve size **maksimum soruyu** yaptırmak…**Buyrun bir örnek daha…**

İNFLAMATUVAR BAĞIRSAK HASTALIKLARI (İB

Klinik Bilimler 174. soru
Dahiliye Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 289

Genel bilgiler

	Ülseratif kolit (ÜK)	Crohn hastalığı (CH)
Sigara	Riski azaltır	Riski arttırır
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 (haustrasyon kaybı, kolon kısalması)	Segmenter tutulum (Sosis bulgusu), Fistül, 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-okzalat 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 KOLİT

İBH aktivitesinden bağımsız ekstraintestinal bulgular

- ✓ **P**rimer sklerozan kolanjit
- ✓ **Ü**veit
- ✓ **S**akroileit
- ✓ **A**nkilozan spondilit
- ✓ **P**iyoderma gangrenozum

Toksik megakolon

- ÜK olan hasta
- Genel durum bozukluğu ve karın ağrısı
- Karında distansiyon
- Direkt grafi → Transvers kolonda genişleme (> 6 cm)

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 175

175.Familyal adenomatöz polipozis (FAP) ile ilgili aşağıdaki ifadelerden hangisi doğrudur?

A) Otozomal resesif geçişli genetik bir hastalıktır.
B) 13. kromozomun p kolunda bulunan APC geninde anomali vardır.
C) Hastalarda 50 yaşına kadar kolorektal kanser gelişme riski %100'e yakındır.
D) Taramalarda yalnızca alt gastrointestinal sistem endoskopisi yeterlidir.
E) Cerrahi tedavide ilk seçenek segmenter kolon rezeksiyonudur.

Doğru Cevap:C

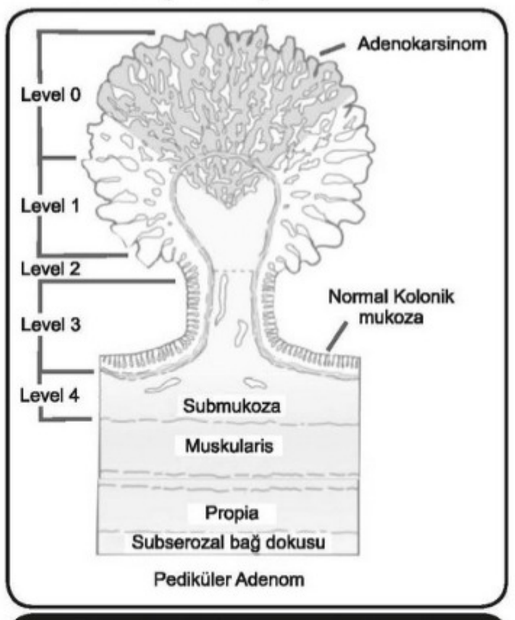
KAMP NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

NEOPLASTİK POLİPLER

Adenomatöz polipler

- Tübüler adenom (% 65-80), Tübülovillöz adenom (% 10-25), Villöz adenom (% 5-10)
- **Adenomatöz polipler kanser öncüsüdür**.
- **Polip tipi →** Tübüler: %5, tübülövillöz %22, villöz %40
- **Boyut (>2 cm) →** Tübüler: %35, tübülövillöz, villöz %50)
- **Sayı,** ülserasyon, kanama varlığı, epitelial atipi
- **Polipte invaziv kanser** Malign hücrelerin, muskularis mukoza tabakasını aşması olarak tanımlanır.

Kolon polibinde Haggit sınıflandırması	
Seviye 0	Tümör **mukozaya** sınırlı, muskularis mukozaya invaze değil
Seviye 1	Tümör **muskularis mukozaya** invaze
Seviye 2	Tümör polipin **boyun** kısmına invaze
Seviye 3	Tümör polipin **sap** kısmına invaze
Seviye 4	Tümör polipin sap kısmının altındaki **submukozaya invaze** (alttaki muskularis propriaya invaze değil)



Kolorektal karsinomda Haggitt evrelemesi

- **Saplı polip →** Polipin baş kısmında yer alan kanserler de (in situ) kolonoskopik polipektomi ile tedavi edilebilir. **Haggit 0,1,2 ve 3 polipektomi ile** tedavi edilip takip edilir. **Haggit 4 kolon rezeksiyonuna** ihtiyaç duyar.

Klinik Bilimler 175. soru
Genel Cerrahi Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 153

ADENOMATÖZ POLİPOZİSLER

Familyal Adenomatöz Polipozis (FAP)

- FAP 5. kromozomda yer alan **APC geninde bir mutasyon** sonucunda gelişir. Hastaların %75'inde APC mutasyonu vardır. FAP hastalarında 50 yaşına gelene kadar kolon kanseri gelişme olasılığı %100'dür. **Tiroid papiller kanseri**, medulloblastoma, ve irisin pigmente retinal epitelinin konjenital hipertrofisi (CHRPE), duodenum adenomları, desmoid tümör görülür.
- **FAP'lı hastalar için en uygun tedavi** tüm kolon ve rektum mukozasının çıkarılmasıdır, **ileal rezervuarlı total proktokolektomi ve ileoanal anastomoz** en sık önerilen operasyondur. Bu girişimde dentate çizgi düzeyine kadar **mukozektomi yapılarak risk altındaki tüm mukoza** çıkarılır.

FAP ilişkili diğer kanserler

- Üst GİS neoplazmlar (mide ve duodenum polipleri, duodenum ve periampüller kanser)
- Hepatobiliyer tümörler (hepatoblastom, pankreas kanseri, kolanjiyokarsinom)
- Tiroid kanserleri (cribriform büyüme paternli)
- Desmoid tümörler
- Medulloblastomlar

Gardner Sendromu

- FAP + **osteom, epidermoid kist, desmoid tümör, diş anomalileri, deri lezyonları** bulunabilir.

Turcot Sendromu

- FAP + **MSS tümörleri (glioma, medulloblastoma)**

Atenüe (Zayıflamış) FAP

- Genellikle **MYH geninde** defekt vardır. FAP'ın daha hafif hali olarak tanımlanabilir. Polipler genellikle **sağ kolonda ve sayıları 100'den azdır**. Kolorektal kanser daha geç (50 yaş) ortaya çıkar.

İLGİLİ NOTLAR

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

Tübüler Adenom

- **En sık** görülen ama malignite **potansiyeli en düşük** olan neoplastik poliptir.
- Sıklıkla tek sayıdadır ve **rektosigmoid** bölgede görülür.

Villöz Adenom

- En az görülen, **en yüksek** malignite riskine sahip, büyük tabanlı ve sapsız poliplerdir.
- Kanama, büyük miktarlarda protein ve potasyumdan zengin mukus sekresyonu ile karakterizedir.

Tübülovillöz Adenom

- Tübüler ve villöz adenom arası özellik taşır.

Klinik Bilimler 175. soru
Patoloji Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 073

- **OD geçişli, APC gen mutasyonu** ile ilişkili, çoğunluğu **tübüler adenomlardan** oluşan 100'den fazla poliple karakterizedir.
- **Çocukluk ve erken erişkin** yaşlarda görülür.
- Kolon kanseri riski 30 yaş altında başlar, 50 yaşa kadar **tüm hastalarda kolon kanseri** gelişir. Bu nedenle **profilaktik kolektomi** endikasyonu vardır.
- Kolektomi sonrasında **ampulla vateri ve mide tümörü** riski devam eder.
- Midede **fundik gland polibi** izlenir.
- APC mutasyonu **Familyal Adenomatöz Polipozis**, **Gardner Sendromu** ve **Turcot Sendromu**nda görülür.
- APC mutasyonlu hastalarda **retina pigment epitel hipertrofisi** görülebilir.

Gardner Sendromu

- **Multipl kolon polipleri, multipl osteomlar**, epidermal kistler, fibromatozis **(Desmoid tümör),** diş anomalileri ile karakterizedir.
- Tiroid ve duodenum kanseri riski artar.

Turcot Sendromu

- Kolon poliplerine **santral sinir sistemi tümörleri** eşlik eder.
- APC mutasyonu varsa **medulloblastom (en sık),** DNA tamir genleri bozukluğu varsa **glioblastom** izlenir.

MYH ile İlişkili Polip

- **OR geçişlidir.** 100'den az polip görülür. DNA tamirinden sorumlu MYH gen bozukluğu ile karakterizedir.
- Sesil serrated adenomlar ve hiperplastik polipler eşlik edebilir.

Herediter Non-polipozis Kolorektak Kanser (Lynch) Sendromu

- **OD geçişlidir**. **DNA tamirinden** sorumlu **MSH2 ve MLH1 genlerinde mutasyon** görülür.
- Kolon kanserinin **en sık sendromik** formudur.
- Bu sendromda görülen müsinöz adenokarsinomlar, DNA onarım genlerindeki mutasyonlar sonucu geliştiğinden **poliplerle ilişkisizdir.**
- Kolon kanserleri daha **genç yaşlarda ve sıklıkla sağ kolonda** görülür.
- Kolorektum, **endometriyum, mide, over,** üreter, beyin, ince bağırsak, hepatobiliyer sistem, pankreas ve deri kanserleri eşlik eder.

KOLON TÜMÖRLERİ

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 (arttıkça risk artar)
- Boyut (arttıkça risk artar)
- Displazi (arttıkça risk artar)

POLIPOZIS SENDROMLARI

Genel bilgiler

Polipozis Sendromları	
Adenomatöz	**Hamartomatöz (J-C)**
• Familyal adenomatöz polipozis (FAP) • Gardner sendromu • Turcot sendromu • MUTHY (MYH) polipozis	• Peutz-Jeghers sendromu • Juvenil polipozis sendromu • Cowden sendromu • Cronkite- Canada sendromu

Klinik Bilimler 175. soru
Dahiliye Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 294

Familyal 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 tümörler**dir.

Atenue (Hafif) FAP

- Mutasyon: APC (özel bölge)
- Kalıtım: OD
- Polip sayısı: < 100
- Kanser gelişme yaşı: > 50
- Kanser yerleşimi: Sağ kolon

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 176

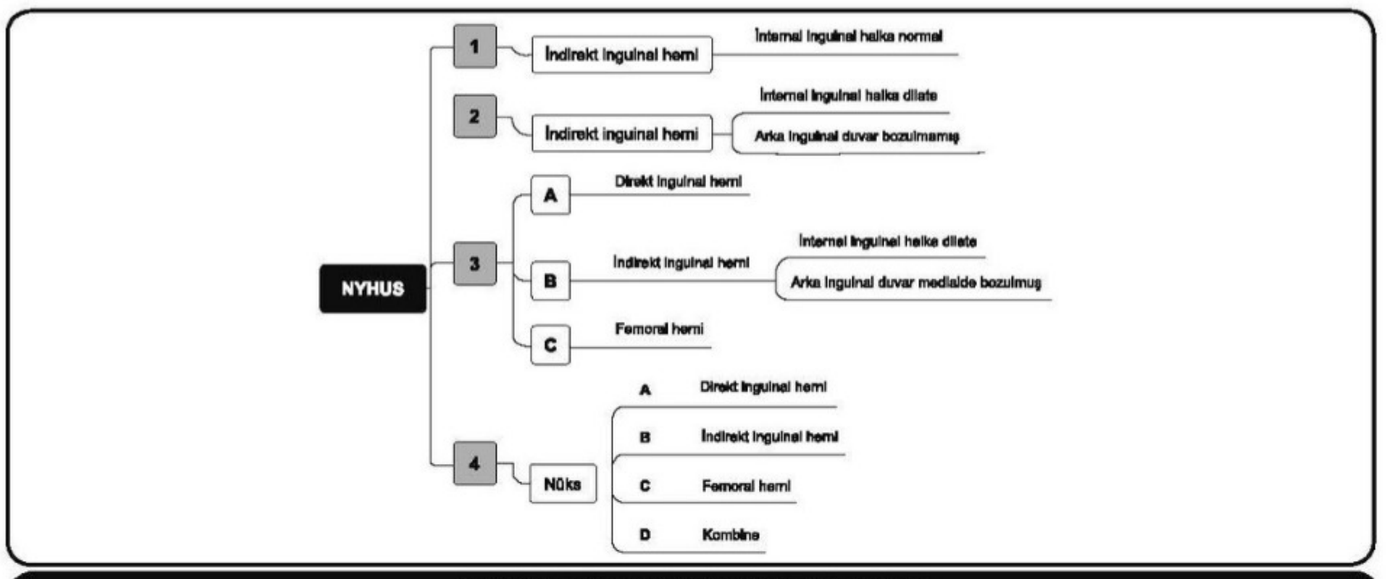
176. Altmış üç yaşındaki erkek hasta, ayakta duruduğu zaman sağ kasığında şişlik olduğunu ve şişliğin skrotuma indiğini ifade ediyor.
Nyhus sınıflamasına göre yukarıda tariflenen kasık fıtığının tipi nedir?

A) Tip II
B) Tip IIIA
C) Tip IIIB
D) Tip IIIC
E) Tip IV

Doğru Cevap: C

KAMP NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

Klinik Bilimler 176. soru
Genel Cerrahi Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 211



Inguinal hernilerde NYHUS sınıflaması

PANTOLON HERNİ

- **Aynı tarafta direkt + indirekt hernidir.** İnferior epigastrik damarların **medial ve lateralinden aynı** anda herniasyon olur.

FEMORAL HERNİ

- **İnguinal ligamanın inferior / posteriorundan femoral kanala** doğru fıtıklaşmadır. Femoral damarların medialindedir. Fizik egzersiz ve gebelikle ilişkilidir. **Yaşlı kadınlarda daha sıktır.** Sağ tarafta terminal ileum yakalanır. İnguinal ligaman altında inkarsere kitle şeklinde görülür.

LİTTRE FITIĞI

- Fıtık kesesinin içinde **Meckel divertikülünün** bulunmasıdır.

RICHTER FITIĞI (PINCEMENT LATERAL)

- Kese içerisinde bağırsağın yan duvarında bir parçasının bulunmasıdır. **Obstrüksiyon olmadan strangülasyon gelişebilir. Sağ tarafta terminal ileum yakalanır.**

SLIDING HERNİ

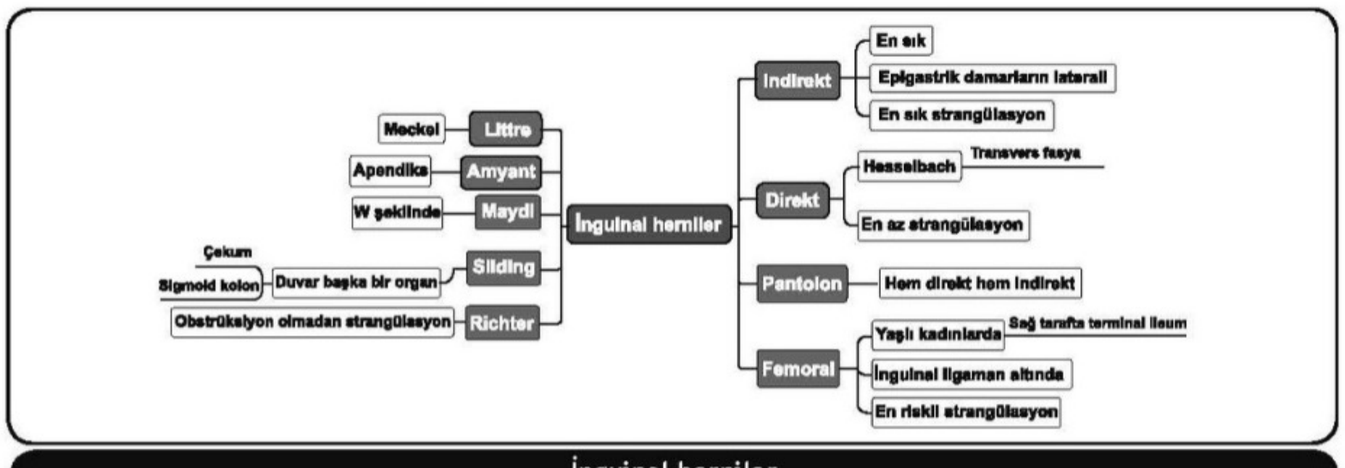
- Fıtık kesesinin duvarının tamamen pariyetal peritonla değil, kısmen kayarak fıtık kesesine eşlik eden kolon veya mesane gibi batın içi organlarca oluşturulmasıdır. Sağda en sık çekum, solda en sık sigmoid kolon fıtık kesesine eşlik eder. En sık indirekt inguinal hernilerde görülür.

MAYDL FITIĞI

- Kesenin içine bağırsağın "W" şeklinde girdiği fıtıklardır.

AMYANT FITIĞI

- Fıtık kesesinin içinde apendiksin bulunmasıdır.



İnguinal herniler

İLGİLİ NOTLAR

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 178

178.Safra kesesinin "Hartmann poşu" **olarak da bilinen anatomik bölümü aşağıdakilerden hangisidir?**

A) İnfundibulum
B) Fundus
C) Gövde
D) Boyun
E) Sistik kanal

Doğru Cevap:A

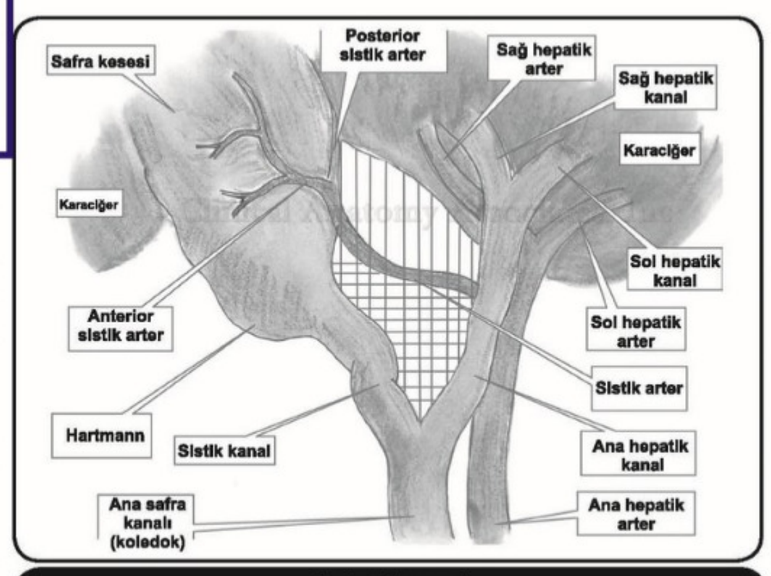
KAMP NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

SAFRA KESESİ- SAFRA YOLLARI HASTALIKLARI VE CERRAHİSİ

Klinik Bilimler 178. soru
Genel Cerrahi Kamp Notu 1. Fasikül
Sayfa 181

E YOLLARI ANATOMİ

- Safra kesesi fundus, korpus, boyun ve infundibulum olmak üzere 4 kısımdan oluşur. Safra kesesinin infundibulumuna Hartmann poşu da denir ve taş en çok burada olur.
- Safra kesesi karaciğere yatmış durumdadır; arada mezo yoktur. Burada **Lushka kanalları** karaciğerden direkt safra kesesine akıtabilir. Safra kesesinin karaciğer segmentleri 4b ve 5 ile komşuluğu vardır. Safra kesesinin diğer gastrointestinal sistemden farklı olarak **muskularis mukoza ve submukoza tabakası yoktur.**
- **Sistik arter Sağ hepatik arterden çıkar.** (%90 vakada) Fakat sistik arter sol hepatik, ortak hepatik, gastroduodenal ve superior mezenter arterlerden de çıkabilir.
- Sistik arter hepatosistik veya **Calot üçgeni** içinde yer alır. Bu üçgenin sınırları **sistik kanal, ana hepatik kanal ve karaciğer alt sınırıdır.**



Calot üçgeni

- Ana hepatik kanal sistik kanal ile birleşip ana safra yolu (**koledoku)** oluşturur. Koledok duodenumun 1. parçasının arkasından geçip duodenumun 2. parçasına açılır. Koledok, üç kısımdır; **suprapankreatik, infrapankreatik ve intrapankreatik**... Ekstrapankreatik de olabilir.

SAFRA KESESİ VE SAFRA YOLLARI HASTALIKLARINDA TANI YÖNTEMLERİ

ULTRASONOGRAFİ (USG)

- **Günümüzde safra yolları hastalıklarında ilk görüntüleme USG'dir.** Safra taşı (kolelityazis) tanısında en güvenilir yöntemdir. **Sarılık varlığında genelde ilk tercih edilen yöntemdir.**
- **Akut kolesistit lehine;** ödem, duvar kalınlaşması, perikolesistik sıvı, hidrops keseyi görüntüler. Ayrıca porselen safra kesesi, polip ve kanserleri gösterebilir.

BİLİYER SİNTİGRAFİ (HIDA / PIPIDA)

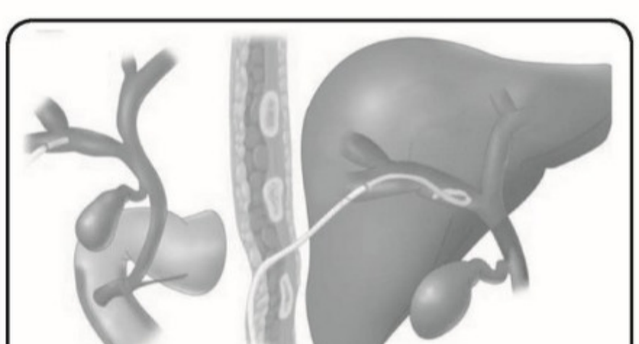
- **Akut kolesistit tanısında** % 95 güvenilirdir. Enjeksiyondan 2 saat sonra safra kesesinin dolmaması sistik kanal obstrüksiyonunu gösterir ve akut kolesistit lehinedir.

BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİ (BT)

- Sarılıkların ayırıcı tanısında ve **kitle lezyonlarında üstündür.**

PERKÜTAN TRANSHEPATİK KOLANJİYOGRAFİ (PTK)

- **İntrahepatik kanallardan birinin içine** girip radyopoak madde verilir. Lezyonun yerini tespit etme, lezyondan biyopsi yapma, taşları çıkarma ve internal veya eksternal biliyer drenaj yapma imkanı vardır. **Mekanik biliyer obstrüksiyonlarda intrahepatik kanallar genişlemiş olduğundan**, giriş kolay olur.


Perkütan transhepatik kolanjiyografi (PTK)

İLGİLİ NOTLAR

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

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 179

179.Pankreasın ekzokrin fonksiyonlarıyla ilgili aşağıdaki ifadelerden hangisi yanlıştır?

A) Sentroasiner hücreler sıvı ve elektrolit salgılar.
B) Alkali ve izoozmotik bir salgıya sahiptir.
C) Asiner hücrelerin her biri, sadece bir tip enzim salgılayacak şekilde özelleşmiştir.
D) Asiner hücreler proteazları inaktif proenzimler olarak salgılar.
E) Tripsin ve kimotripsin proteolizden sorumludur.

Doğru Cevap:C

KAMP NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

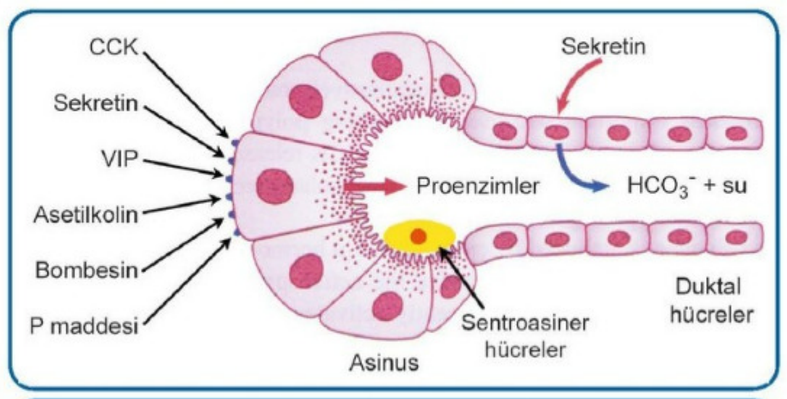
Safra kanal sistemi:

- İki hepatositin birleştiği yerde, hücrelerin arasında **safra kanalikülü** olarak bilinen tübüler bir aralık bulunur.
  - ✓ Safra, bu kanallardan portal alanın yanında ancak hala lobülün içindeki **Hering kanalına**, onunla da **portal alandaki safra kanallarına** aktarılır. Safra, **lobülün merkezinden çevresine** doğru ilerler.

Klinik Bilimler 179. soru
Fizyoloji, Histoloji, Emriyoloji Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 075

PANKREAS

- Sindirim kanalının ikinci büyük bezidir, yapı olarak **parotis bezine çok benzer**.
  - ✓ **Ancak çizgili kanalı yoktur. Bu nedenle salgısı izotoniktir.**
  - ✓ Ayrıca tükürük bezlerinden farklı olarak pankreasın intralobüler kanalları kısadır.
- **Retroperitoneal yerleşimlidir.**
- İntrauterin hayatın 6. haftasında, ön bağırsaktan gelişen dorsal ve ventral divertikülden oluşur.
- Daha sonra divertiküller rotasyonla birleşerek pankreası yapar.
  - ✓ İki divertikülün iki ayrı kanalı vardır. **Wirsung (duktus pankreatikus)** ve **Santori (dorsal tomurcuk – aksesuar kanalı)**
- **Ekzokrin pankreas** birleşik seröz bir bezdir ve **alkali yapıda enzimden zengin salgı** yapar.



Pankreasta sentroasiner hücre

  - ✓ Enzimleri asinüsler halinde düzenlenmiş dış salgı hücreleri tarafından depolanır ve salınır.

Sindirim enzimlerini salgılayan **asiner hücreleri** ve asinüsün içinde yer alan duktus hücreleri olan **sentroasiner hücreleri** içerir.

Pankreas Sekresyonu

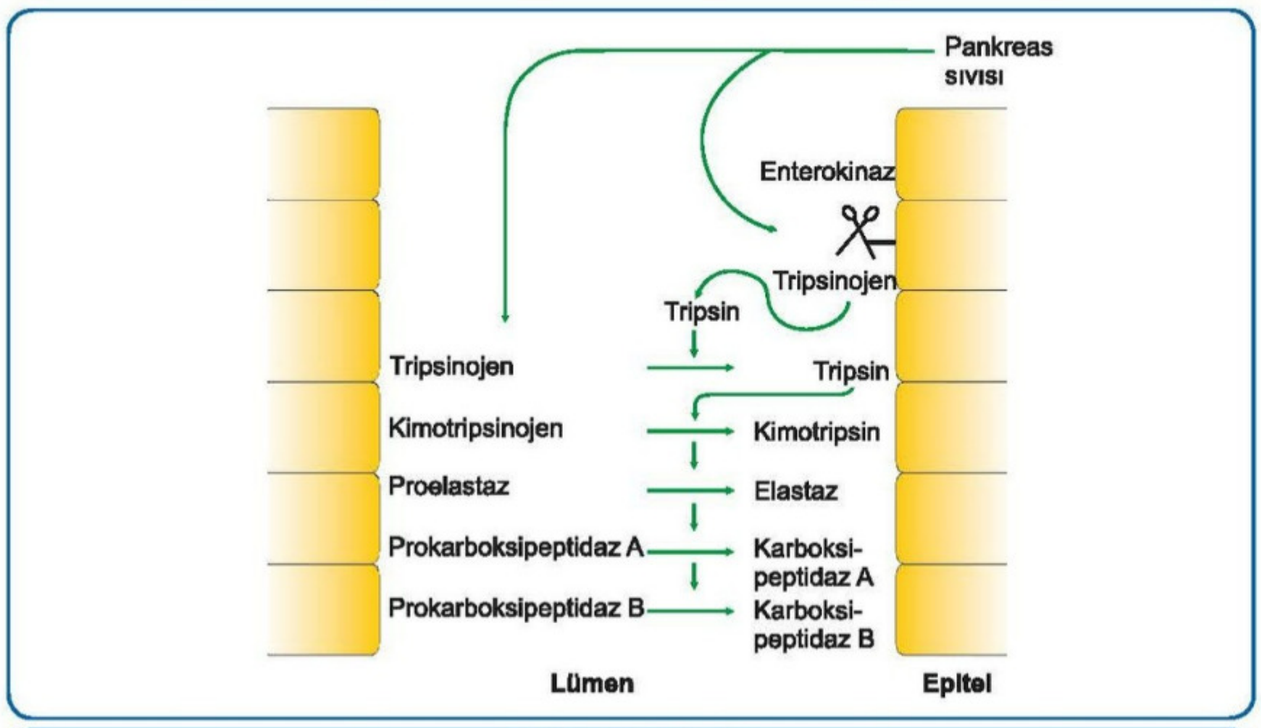
- Pankreas yiyeceklerin çoğunu sinirebilen inaktif enzimler sentezler.
  - ✓ **Proteolitik endopeptidazlar;**
    - Tripsinojen
    - Kimotripsinojen
  - ✓ **Proteolitik ekzopeptidazlar;**
    - Prokarboksipolipeptidaz
  - ✓ **Amilolitik enzimler**
    - Alfa-amilaz
  - ✓ **Lipazlar**
    - Pankreatik lipaz
    - Kolesterol esteraz
    - Fosfolipaz
  - ✓ **Nükleolitik enzimler**
    - Deoskiribonükleaz
    - Ribonükleaz
- Bunlar içinde en fazla bulunanı **tripsindir.**
  - ✓ **Tripsin ve kemotripsin**
    - Sindirilmiş olan proteinleri çeşitli büyüklükteki peptidlere parçalarlar. Ancak tek tek amino asitlere kadar parçalayamazlar.

İLGİLİ NOTLAR

Bu soruda **verdiğimiz referansların birleştirilmesi** ve **basit bir analiz yapılması** sonucunda doğru cevaba rahatlıkla ulaşılmaktadır.

Klinik Bilimler 179. soru
Fizyoloji, Histoloji, Emriyoloji Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 076

- Kimus bağırsak mukozasına temas edince, bağırsak mukozasından **enterokinaz enzimi** salgılanır. **Enterokinaz (enteropeptidaz) da tripsinojeni, aktif tripsine dönüştürür.**
  - ✓ Tripsin de aktifleşmemiş proenzimleri ve hem de otokatalizle diğer tripsinojenleri aktifler.
  - ✓ Dolayısıyla enterokinazın doğumsal eksikliğinde **malabsorbsiyon oluşur.**
  - ✓ **Jelatinaz**, etlerde bulunan proteoglikanların bazılarının sıvılaştırılmasına yardımcı olur.
- Asiner hücreler aynı zamanda **Tripsin inhibitörü** salgılar. Bu sayede pankreasın kendisini sindirmesi önlenir.



Pankreas Sekresyonunun Başlıca Uyaranları

- Kolinerjik sinirlerden salgılanan **asetilkolin**,
- Duodenum ve jejunum mukozasının üst bölümlerinden salgılanan **kolesistokinin, VİP, bombesin, P maddesi.**
- Duodenum ve jejunumun mukozal bölgelerinden salgılanan **sekretin**'dir.
  - ✓ **Asetilkolin ve kolesistokinin,** pankreasın asiner hücrelerini kanal hücrelerinden daha fazla uyarırlar. Bol miktarda **sindirim enzimlerinin** yapımına yol açarken, daha az miktarda sıvı salgılanmasına yol açarlar.
  - ✓ **Sekretin,** kanal epitel hücrelerinden büyük miktarda sıvı ve sodyum **bikarbonat salgılanmasına** yol açar, enzim salgılanmasına yol açmaz.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 180

180.Dalağın arteriyel kanlanması ile ilgili aşağıdaki ifadelerden hangisi yanlıştır?

A) Ana beslenmesini splenik arter sağlar.
B) Kısa gastrik arterlerden dallar alır.
C) Sol gastroepiploik arterden dallar alır.
D) Dalağın arteriyel beslenmesini sağlayan dallar çölyak trunkus kaynaklıdır.
E) Magistral tip splenik arter, distribütif splenik arter tipinden daha fazla görülür.

Doğru Cevap:E

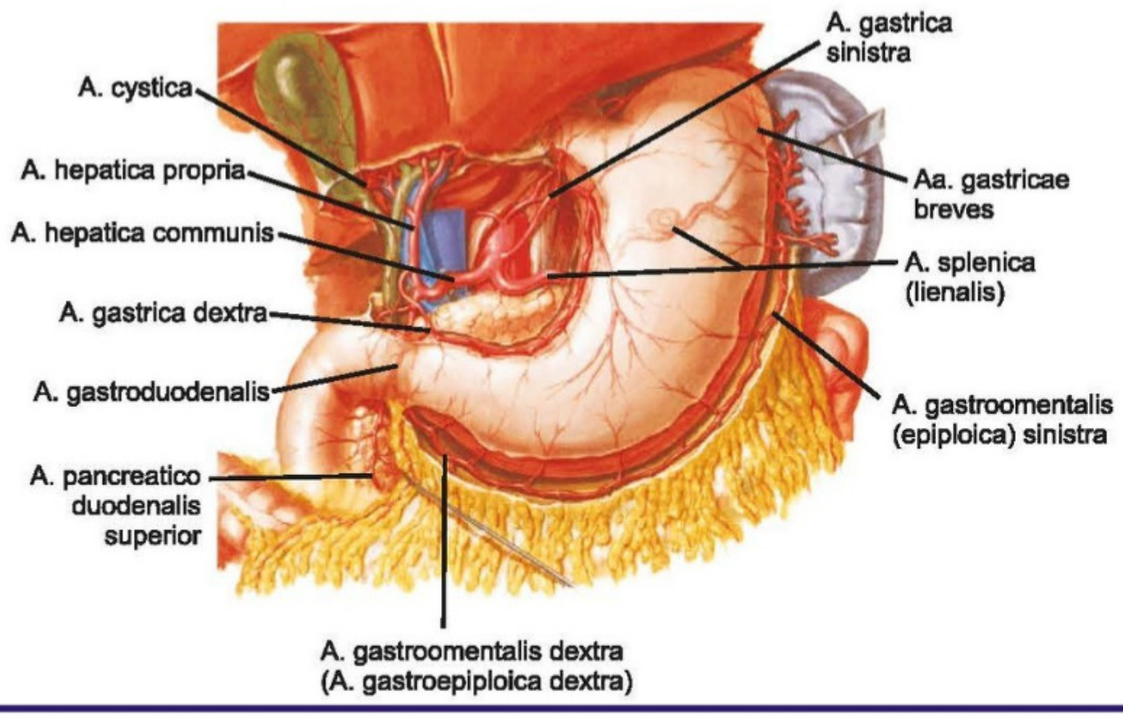
KAMP NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

Klinik Bilimler 180. soru
Anatomi Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 139

139

TRUNCUS COELIACUS

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



Dalları

- **A. gastrica sinistra;** midenin küçük kurvaturunda seyreder. Oesophagus alt ucunu besleyen dallar verir.
- **A. hepatica communis;** 2 uç dalına ayrılır.
  - **A. hepatica propria; a. gastrica dextra**'yı verdikten sonra, **lig. hepatoduodenale'**nin yaprakları arasında, **ductus choledochus** ve **v. portae hepatis'**le birlikte karaciğer'e doğru yükselir. Porta hepatis'te, karaciğer'in sağ ve sol lobuna giden iki dalına ayrılır. Sağ loba giden dalı, safra kesesini besleyen **a. cystica**'yı verir.
  - **A. gastroduodenalis**; duodenum ile pancreas arasında aşağıya doğru seyreder ve iki dala ayrılır.
    - **A. gastroomentalis (gastroepiploica) dextra;** omentum majus'un yaprakları arasında, mide'nin büyük kurvaturu boyunca seyreder. Mide'yi ve omentum majus'u besler.
    - **A. pancreaticoduodenalis superior** (anterior ve posterior)
- **A. splenica (a. lienalis);** v. splenica ile birlikte, pancreas'ın üst kenarı boyunca dalak hilumuna doğru seyreder. Cauda pancreatis ve v. splenica ile birlikte **lig. splenorenale (lig. lienorenale)** içindedir. Dalları;
  - **Rr. pancreatici (A. pancreatica magna)**
  - **Aa. gastricae breves**; terminal bölümünden ayrılan 5-7 tane arterdir. Lig. gastrosplenicum'un yaprakları arasındadır. Mide'nin fundus bölümünü beslerler.
  - **A. gastrica posterior;** her zaman bulunmaz.
  - **A. gastroomentalis (gastroepiploica) sinistra;** omentum majus'un yaprakları arasında, mide'nin büyük kurvaturunda seyreder. Burada a. gastroomentalis dextra ile anastomoz yapar. Mide'yi ve omentum majus'u besler.

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

İLGİLİ NOTLAR

Doğrudan referans olarak kabul edilmeyebilir ama biraz da yorum lazım. İşaretlenmesi gereken seçenek Genel Cerrahi bilgisi ama ilk dört seçenek Anatomi bilgisiyle elenebilir. Resim üzerinde arteria splenica'nın truncus coeliacus'un dalı olduğu belli, arteria splenica'nın diğer iki dalının (gastricae breves ve gastroomentalis sinistra) dalağa çok yakın ayrıldığı belli. Bu bilgileri toplayıp yorumlarsak ilk 4 seçeneği eleyip "E" seçeneğine varabiliriz.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 181

181 Acil serviste akut anterior miyokard enfarktüsü tanısı konmuş bir hastada, fizik muayene sırasında aşağıdaki durumlardan hangisinin varlığının çok acil kalp ve damar cerrahisi konsültasyonu gerektirmesi <u>en olasıdır</u>?

A) Kalp oskültasyonunda S3 duyulması
B) Nabız muayenesinde nabzın aritmik olması
C) Pansistolik üfürüm
D) Midsistolik üfürüm
E) Erken diyastolik üfürüm

Doğru Cevap: C

KAMP NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

İLGİLİ NOTLAR

Klinik Bilimler 181. soru
Dahiliye Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 127

AMİ'nün mekanik komplikasyonları (4-10. günlerde görülür)

Patoloji	Klinik	Eşlik eden bulgu	Tanı	Tedavi
Serbest	Sol ventrikül serbest duvarının **nekroz**	**Tamponat kliniği** • Akut sağ kalp yetmezliği • Hipotansiyon, taşikardi		Acil

Klinik Bilimler 181. soru
Dahiliye Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 127

Septum rüptürü	Septum nekroz bölgesinden delinir **(VSD gelişir)**	**VSD kliniği** • Mezokardiyak odakta pansistolik üfürüm	EKO	Acil Cerrahi
Papiller kas rüptürü	Papiller kasın nekroz nedeniyle yırtılması **(Akut mitral yetmezliğine neden olur)**	**Akut Mitral yetmezliği** • Apikal odakta erken sistolik üfürüm • Akciğer ödemi bulguları (üst zonlara kadar raller)	EKO	Acil Cerrahi
Sol ventrikül anevrizması	Ventrikülün balonlaşması (Remodelling nedeniyle) **2 haftadan daha uzun süren ST yüksekliği** varsa şüphelenilir.	**Anevrizmanın komplikasyonları** • Aritmi • Tromboemboli • Kalp yetmezliği • Rüptür	EKO	Cerrahi

KAPAK HASTALIKLARI

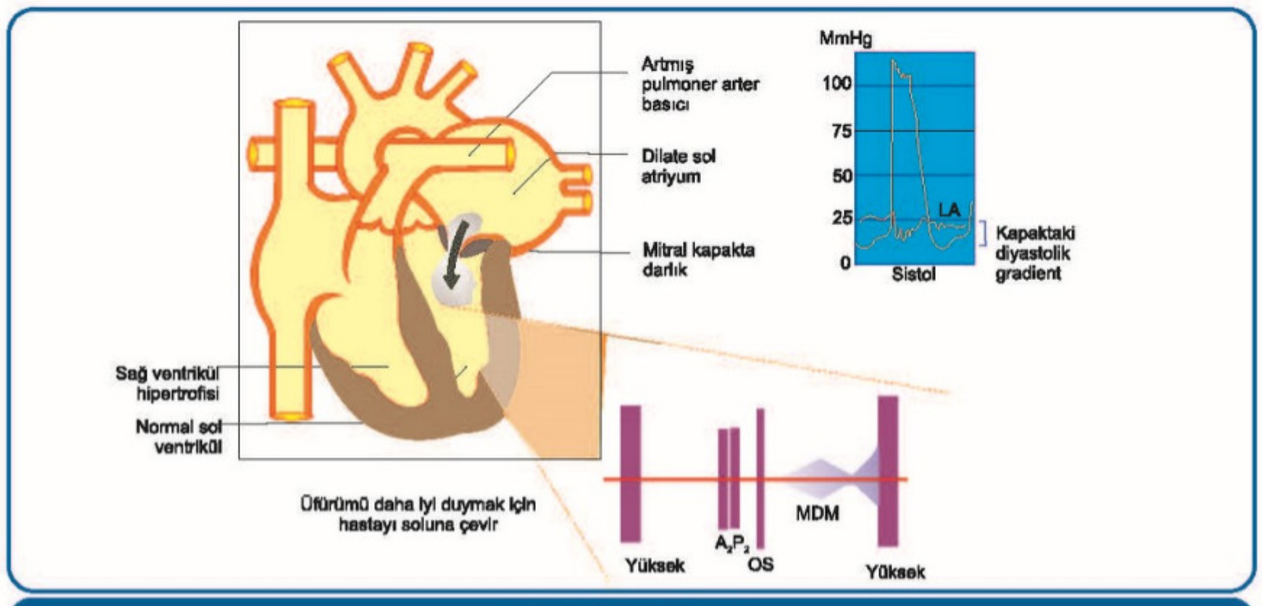
☑ Kalp kapak hastalıkları en sık **romatizmal ateş**e bağlı olarak gelişir. Akut romatizmal ateş'te erken dönemde en sık mitral yetmezliği, kronik dönemde ise en sık mitral darlığı görülür.

MİTRAL DARLIĞI

☑ **Etiyoloji: Akut romatizmal ateş (En sık),** sol atriyal miksoma, yaşa bağlı dejenerasyon (Kalsifikasyon), konjenital

☑ **Patofizyoloji:**

- Mitral darlığında sol atriyumdan sol ventriküle geçebilen kan miktarı azalır bu nedenle **sol atriyal basınç artar.** Sol atriyal basınç artışı, **akciğer kapillerinde basınç artışına** ve alveol ödemine neden olur. Akciğer kapillerindeki basınç artışı geriye doğru iletilerek **pulmoner arter basınç artışına** ve bu durumda uzun dönemde **sağ kalp yetmezliğine** yol açar.
- Mitral darlığı sol ventrikül diyastolik basıncını artırmaz. Bu nedenle **sol kalp yetmezliği beklenmez.**



Mitral kapak darlığı

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 182

182.Aşağıdakilerden hangisi spinal anestezi uygularken geçilen yapılar arasında değildir?

A) Supraspinöz ligament
B) İnterspinöz ligament
C) Ligamentum flavum
D) Posterior longitudinal ligament
E) Epidural boşluk

Doğru Cevap:D

KAMP NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

Klinik Bilimler 182. soru
Küçük Stajlar Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 037

LUMBAL PONKSİYON (LP)

İki amaçla yapılır:

1. Analiz için BOS örneği alınması
2. BOS drenaj ve basınç azaltılması

☑ Erişkinlerde en sık **L3-L4** aralığından alınır. Bu seviye **iliak çıkıntı** hizasındadır.
☑ İkinci en sık L4-L5 aralığından yapılır.
☑ Medulla spinalis L1'de bittiği için L2/L3'ten L5/S1'e kadar tüm aralıklar daha güvenlidir.
☑ Deri - yağ dokusu -supraspinöz ligament - interspinöz ligament - epidural boşluk -dura mater - araknoid meter - subaraknoid boşluğa ulaşılır.

Endikasyonları

✓ BOS basıncı ölçülmesi
✓ Hücre, kimyasal ve bakteriyolojik incelemeler (subaraknoid kanamalar, menenjit, ensefalit)
✓ Miyelografi, sisternografi için radyoopak madde verilmesi
✓ **Tedavi amacıyla:** Kemoterapi (örneğin; sitozin arabinozid enjeksiyonu)

Kontrendikasyonları

✓ İntrakraniyal kitle şüphesi ****TUS****
✓ LP yerinde lokal enfeksiyon (işlem mutlaka steril yapılmalıdır)
✓ Trombositopeni ve PT-PTT uzaması
✓ Kafa içi basınç artışı şüphesi

İntrakraniyal hipertansiyon olup LP'nin kontrendike olmadığı hastalıklar:

➢ **Menenjit**
➢ **Subaraknoid kanama**
➢ **Benign intrakraniyal hipertansiyon**

Birçok durumda BT ile yer kaplayan lezyon ekarte edildikten sonra LP yapılmalıdır.

Komplikasyonları

✓ **En sık** komplikasyonu baş ağrısı **(% 33)**
✓ Tonsiller herniasyon
✓ Epidural kanama

LP Sonuçları: Basınç: 180 - 200 mm H O (Subaraknoid aralıkta), görünüm: berrak, hücre: Yok (5 mononükleer lenfosit/mL, 0 eritrosit/mL), protein: 15 - 40 mg/dl, glukoz: Değerlendirirken eş zamanlı olarak kan şekeri alınmalıdır. Kan değerinin 2/3'ünden daha azsa patolojiktir.

MSS İnfeksiyonlarında görülen klinik tablolar

1- **Menenjit:** Meninkslerin iltihabıdır. Ense sertliği, ateş görülür. **Kontrastlı BT'de meningeal kalınlaşma ve kontrastlanma olur**.
2- **Ensefalit:** Beyin parenkiminin iltihabıdır. Nöbet, bilinç değişiklikleri, ateş görülür. **BT erken dönemde normaldir. **TUS****
3- **Apse:** Beyin parenkiminin çevresi sınırlandırılmış iltihabıdır.
   ➢ **Erişkinde en sık neden:** Kronik otit komşuluk yoluyla en sık temporal lobda
   ➢ Çocukta **en sık neden:** Siyanotik konjenital kalp hastalıkları; en sık yerleşim orta serebral arter dağılımı
4- **Vaskülit:** Vasküler yapıların iltihabıdır.

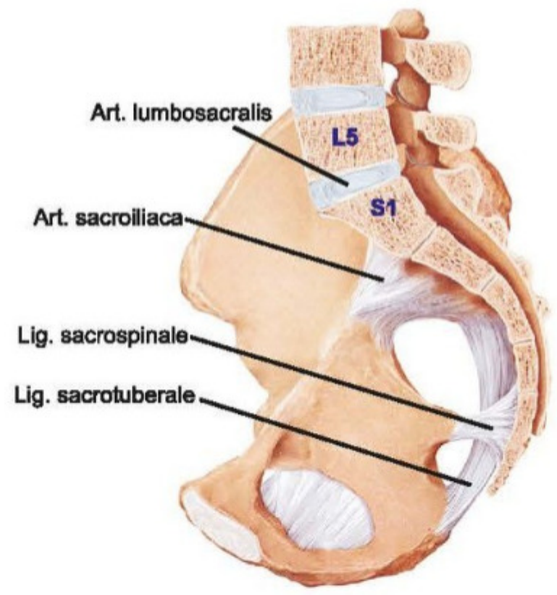
	Artan Hücre	Protein	Glukoz
Bakteriyel	Nötrofil	Artar	Azalır
TBC	Lenfosit	Artar	Azalır
Viral	Lenfosit	Çok Hafif Artar veya Normal Menenjit BOS bulguları	Normal

İLGİLİ NOTLAR

Biz yazsak bu kadar olurdu. Spinal anestezi bile yazılmış...

ARTICULATIO LUMBOSACRALIS

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

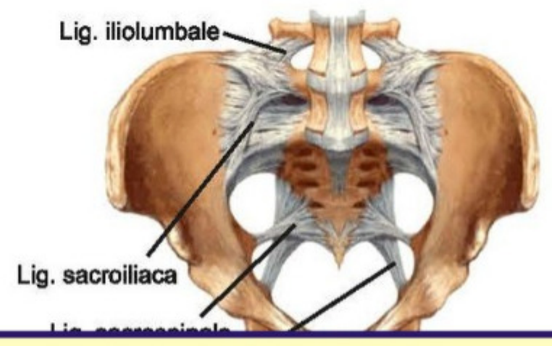


ARTICULATIO SACROILIACA

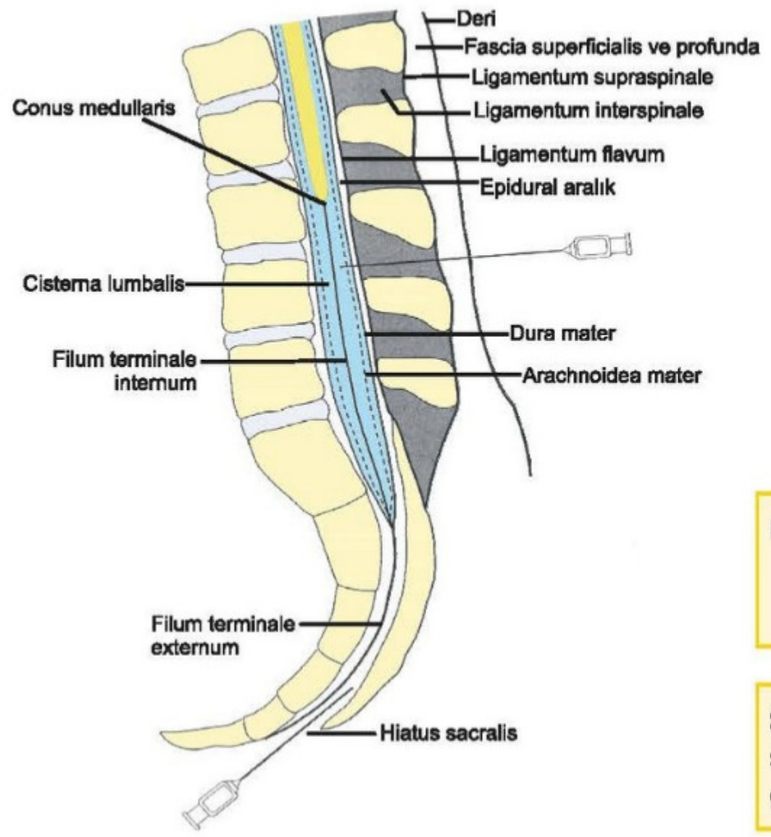
- Sakrum ile ilyum arasında **plana** tipi eklemdir.
- Her iki kemikteki **facies auricularis**'ler arasında yer alır.
- Esas fonksiyonu, vücut ağırlığını columna vertebralis'ten alt ekstremitelere aktarmaktır.
- Sakroilyak ligamentleri vardır.

Vertebropelvik ligamentler

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



Klinik Bilimler 182. soru
Anatomi Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 047



Lumbal ponksiyon'da sırasıyla geçilen yapılar;

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

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

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

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 183

183.Toraks travması olan bir hastada aşağıdaki durumların hangisinde <u>mutlaka</u> acil cerrahi girişim yapılmalıdır?

A) Sol 7 ve 8. kotlarda kırık olması
B) Tansiyon pnömotoraksının saptanması
C) Sağ hemitoraks alt zonda akciğer kontüzyonu ile uyumlu alan izlenmesi
D) Sağ hemitoraksta yaygın cilt altı amfizem palpe edilmesi
E) Sternumda kırık tespit edilmesi

Doğru Cevap:B

KAMP NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

Tedavi:

- ✓ Anaerobik enfeksiyonlar için klindamisin birinci tercih
- ✓ Psödomonas gibi gram negatif organizmalar için aminoglikozidler, kinolonlar ve sefalosporinler
- ✓ Nafsilin, oksasilin ve sefaleksin 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
- ➢ Kanser ile birliktelik

TORAKS TRAVMALARI

Kot Fraktürü

- ✓ Altta yatan bir patoloji yoksa kot kırıklarında ağrı kontrolü, insentif spirometri ve agresif pulmoner tuvalet yapılır.
- ✓ Endotrakeal entübasyon ve mekanik ventilasyon endikasyonları; **solunum hızı >30/dk, PaO2<60 mmHg, PaCO2>45mmHg**
- ✓ Komplike kırık: Flail Chest (yelken göğüs) birkaç kosta birden ya da bir kostanın birçok yerinde kırık varsa oluşur. Paradoks hareket ortaya çıkar.
- ✓ Eksternal veya internal fiksasyon yapılmalıdı

Sternum Fraktürü

- ✓ Çoğunlukla sternum gövdesi ile manibrumun birleşme yerinde fraktür izlenir

Pnömotoraks

- ✓ Plevral boşlukta hava bulunmasıdır. İntraplevral basınç pozitifleşir ve akciğerler kollabe olur.
- ✓ Toraks travmalı hastalarda görülen 2nci en sık belirtidir.

Kapalı pnömotoraks

- ✓ Hava girmiş, sonra yırtık kapanmıştır.
- ✓ Akciğerde kollaps yoktur. Birkaç günde hava absorbe olur.
- ✓ Göğüs duvarının bütünlüğünün korunduğu pnömotoraks tipidir.

Açık pnömatoraks

- ✓ Dışarıya bağlantı olmuştur ve açıklıktan gelen hava trakeadan geleni bastırır.
- ✓ Kollaps meydana gelir ve CO2 temizlenemez.
- ✓ Hipoksi oluşur, açıklık kapatılıp göğüs tüpü takılmalıdır.

Klinik Bilimler 183. soru
Küçük Stajlar Kamp Notu 1. Fasikül
Sayfa 222

Tansiyon pnömotoraks

- ✓ Akciğerde laserasyon olur.
- ✓ Bir valv mekanizması oluşur ve hava açıklıktan girer ama çıkamaz.
- ✓ Plevral basınç gittikçe artar ve kollaps meydana gelir.
- ✓ İntraplevral basınç pozitifleşir. Venöz dönüş düşer. CVP yükselir.

Tanı

- ✓ Pnömotorakslı hastada hemitoraks solunuma az katılır.
- ✓ Solunum sesleri azalmış ya da kaybolmuş
- ✓ Hipersonorite vardır. Vibrasyon torasik azalır.
- ✓ Trakea karşı tarafa itilmiştir.
- ✓ PA AC grafisinde homojen siyah görünüm vardır. Akciğer işaretleri izlenemez.
- ✓ Visseral plevraya ait dik hat izlenir.

Tedavi

- ✓ Hemen göğüs tüpü takılıp su altı drenajına bağlanmalıdır

Hemotoraks

- ✓ Ayakta çekilen grafide hemotoraksın görülebilmesi için en az 300-500 ml kanın plevral boşlukta toplanmış olması gerekir
- ✓ Künt travmada sıklıkla interkostal arterler, penetre travmada ise internal mamaryal arterlerden köken alır.
- ✓ Tedavi, erken dönemde beklemeden drenaj uygulamak şeklindedir.
- ✓ 4-5. interkostal aralıktan tüp takılıp su altı drenajına bağlanır

Hemotoraksta torakotomi endikasyonları

- ✓ İlk anda boşaltılan kanın 1500 mL ya da 29 mL/kg'ı aşması
- ✓ Kanamanın saatte 150 mL yada 2 mL/kg olarak 4 saatten fazla sürmesi
- ✓ Toraks tüpünün sık tıkanması neticesinde yeterli drenaj yapılamaması

Trakeobronşiyal Ayrılma

- ✓ Genellikle karinaya (distal ya da proksimalden) 2 cm'lik bölgede olur

Akciğer Kontüzyonu

- ✓ Göğüs travmasıyla birlikte en sık görülen yaralanma

Diyafragma Yırtığı

- ✓ Karın veya göğüse olan bir künt travma neticesinde diyafragmada özefagial hiatustan başlayan radyal bir yırtıktır.
- ✓ Tanı, akciğer grafisinde göğüs boşluğunda kolon veya midenin görülmesi ile konulur.

İLGİLİ NOTLAR

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 185

185. Otuz altı yaşındaki kadın hasta arabasının bagajından çantasını almak için eğildiği sırada başlayan şiddetli bel ve sağ bacak ağrısı şikayetleriyle başvuruyor. Nörolojik muayenede; sağ bacakta Laségue testi 20 derecede pozitif, sağ ayak bileği plantar fleksiyonu 4/5 kas gücünde, ayak dış malleolunda his kaybı ve aşil refleksi hipoaktif olarak bulunuyor.

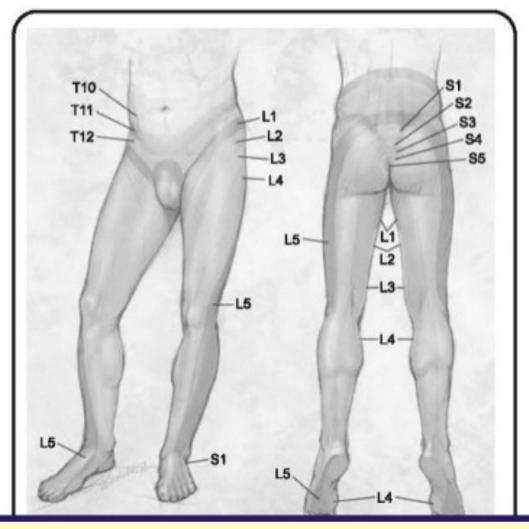
Bu hasta için <u>en olası</u> tanı aşağıdakilerden hangisidir?

A) L3-4 spondilolistezis
B) L4-5 kompresyon franktürü
C) L5-S1 disk hernisi
D) Meralgia parestetika
E) Anterior tibial sinir tuzaklanması

Doğru Cevap: C

KAMP NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

LOMBER DİSK HERNİASYONU



- ☑ Vertikal kolon 33 vertebradan oluşmuştur. C2 ve S1 vertebralar arasında 23 adet disk bulunur.
- ☑ Disk hernisi; annulus fibrozisin yırtılması ve nucleus pulposus'un dışarıya doğru çıkmasıdır.
- ☑ Genellikle orta yaşlarda (40-50 yaş) görülür.
- ☑ **En sık L5-S1** ve daha sonra L4-L5'te görülür.
- ☑ Anterior ve posterior longitudinal ligamentler, diske sıkıca yapışarak destek sağlarlar.
- ☑ Anterior, longitudinal ligament çok güçlüdür.
- ☑ Posterior longitudinal ligament ise, ortada biraz güçlüdür,
- ☑

Klinik Bilimler 185. soru
Küçük Stajlar Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 052

Disk hernileri genel özellikleri			
	Seviye		
	L3-L4	**L4-L5**	**L5-S1**
Sıklığı (%)	%5	%40	%40-45
Bası	L4	L5	S1
Refleks kaybı	**Patella**	Medial hamstring	**Aşil**
Etkilenen kas	Kuadriceps femoris	Tibialis anterior	Gastrokinemius
Motor güç azlığı	Diz ekstansiyonunda	**Düşük ayak, 1. parmak dorsofleksiyonunda azalma**	**Plantar fleksiyonda**
Ağrı yayılımı	Uyluk ön yüzü	Bacak yan yüzü	Bacak arkası

Semptomlar

1. **Bel ve bacak ağrısı:**
   - İlk semptom, lokalize bel ağrısıdır. 2-3 hafta sürer.
   - Çok uzun süre herhangi bir pozisyonda kalmak, öksürmek, hapşırmak, defekasyon ve ıkınmakla ağrı şiddetlenir.
   - Diz ve kalçayı fleksiyona getirmekle ağrı azalır.
   - **L5-S1 (N.ischiadicus):** Belden kalçaya ve uyluk arkasına vuran ağrı olur.
   - **L2-L4 (N. femoralis):** Belden kalçaya, buradan inguinal bölgeye ve uyluk anteromedialine yayılan ağrı olur.
2. **Motor ve refleks değişiklikleri:**
3. **Duyu değişiklikleri ve uyuşukluk:**
   - **L3**: Diz kapağı üzerinde, medialde yuvarlak bir alan
   - **L4**: Diz kapağı altı, medialde
   - **L5:** Diz kapağı altı, lateralde, ayak dorsali
   - **S1**: Ayak altı ve laterali
   - **S2**: Bacak arkası
4. **Nörojenik kladikasyon:**
   - Sıklıkla 5. dekaddan sonra başlar.
   - Yürüme ile unilateral veya bilateral, kalça, uyluk veya bacakta ağrı, karıncalanma ve uyuşmanın artması, bazen kuvvet kaybı, oturma, çömelme veya yatma ile semptomların hafiflemesi görülür.

İLGİLİ NOTLAR

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 188

188. Sol testisinde şişlik şikâyetiyle başvuran 21 yaşındaki erkek hastanın skrotal ultrasonografisinde, testiste 4 cm çapında kitle raporlanıyor. Tümör belirteçlerinden beta-hCG normalden çok yüksek, prolaktin yüksek ve AFP normal değerlerinde ölçülüyor.

Bu hastada tespit edilen testis kanseri hücre tipinin aşağıdakilerden hangisinin olması <u>daha olasıdır</u>?

A) Koryokarsinom
B) Teratom
C) Teratokarsinom
D) Embriyonal karsinom
E) Yolk sak tümörü

Doğru Cevap: A

KAMP NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

- ☑ Erkeklerde 20-40 yaş arasında en sık görülen malignite
- ☑ Germ hücreli tümörlerin bilateral olma ihtimali %2
- ☑ Testis tümörleri için 5 temel risk faktörü vardır:
  - Beyaz ırk
  - Kriptorşidizm
  - Ailede testis kanseri öyküsü
  - Kendisinde testis kanseri öyküsü
  - **İntratübüler germ hücre neoplazisi:** Herhangibir nedenle yapılan testis biyopsisi (germ hücreli tümörü olan hastada karşı testis biyopsisi, infertilite araştırması yapılan hastada alınan testis biyopsisi ve nadir de olsa yapılan testis koruyucu cerrahi sonucunda) sonucunda tanı konulur. 5 sene içerisinde germ hücreli tümör gelişme riski %50'lerdedir. Bu nedenle radikal orşiektomi düşük doz radyoterapi önerilir.

TESTİSİN GERM HÜCRELİ TÜMÖRLERİ

Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri

- ✓ Tüm primer tümörlerden **%90-95'i germ hücreli** tümörlerdir.

Patoloji

Seminom

- ➢ **En sık** gözüken germ hücreli testis tümörüdür.
- ➢ Saf seminomun iki histolojik alt tipi tanımlanmıştır.
- ➢ Tüm seminomların **%85'i klasik seminom**lardır.
- ➢ En büyük sıklıkla yaşamın dördüncü on yılında görülür.
- ➢ Erken evre seminomlarda tedavi tartışmalıdır. Yakın takip, primer radyoterapi veya karboplatin ile primer kemoterapi eş tedavi oranlarına sahiptirler.
- ➢ İleri evre seminomlarda kemoradyoterapi genellikle beraber kullanılır.

Spermatositik tümör

- ➢ Diğer germ hücre neoplazilerinden farklı olarak, spermatositik tümör intratubuler germ hücre neoplazisinden kaynaklanmaz.
- ➢ Kriptorşidizm ve bilateralite ile ilişkili değildir, i(12p) gösterir ve mikst germ hücreli tümörlerin bir komponenti olarak yer almaz.
- ➢ En sık 6.dekatta gözükür, benign bir tümördür ve orşiektomi tedavi için yeterlidir.

Embriyonal Hücreli Karsinom

- ➢ **Primitif epiteli andıran andifferansiye malign hücrelerden oluşurlar.**
- ➢ Makroskopik olarak sarı kahverengi renktedir; hemoraji ve nekroz alanları içerir.
- ➢ Embriyonal karsinom en az diferansiye olmuş germ hücreli testis tümörüdür ve diğer germ hücreli tümörlere dönüşüm gösterebilir.

Yolk kesesi tümörü

- ➢ Bazen **endodermal sinüs tümörü** olarak da adlandırılırlar. Yetişkin çağda nadir olmakla beraber **çocukluk çağında daha sık**tırlar.
- ➢ Hyalin globülleri vakaların % 84'ünde **Schiller Duval cisimcikleri** yarısında mevcuttur.
- ➢ Yolk kesesi tümörleri, beta hCG değil, **hemen her zaman alfa fetoprotein salgılar**lar.

Teratom

- ➢ Teratomlar hem çocuk hem de yetişkinlerde görülebilir.
- ➢ Farklı farklılaşma ve olgunlaşma evrelerinde bulunan birden fazla germ hücre tabakası içerirler.
- ➢ Olgun teratom **ektoderm, mezoderm** ve **endodermden** türeyen selim oluşumlardan elementler içerebilir.

Klinik Bilimler 188. soru
Küçük Stajlar Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 162

Koriyokarsinom

- ➢ Saf koriyokarsinom nadirdir.
- ➢ Klinik açıdan koriyokarsinomlar **erken hematojen yayılımla** karakterize **agresif** davranırlar.**TUS**

İLGİLİ NOTLAR

Mikst hücre tipi

- ➢ Mikst hücre tipleri kategorisi içinde çoğu (tüm testis tümörlerinin %25 kadarı) **teratom ve embriyonal hücreli karsinom** karışımı olan teratokarsinomlardır.

Metastatik Yayılım Yolları

- ✓ **Erken hematojen yayılım gösteren koriyokarsinom dışında testisin germ hücreli tümörleri tipik olarak aşamalı bir biçimde lenfatik yolla yayılırlar.**
- ✓ Giderek azalan sırayla **akciğer**, karaciğer, beyin, kemik, böbrek, böbrek üstü bezi, gastrointestinal yol ve dalak en sık tutulan bölgelerdir.

Klinik Bulgular

- ✓ Testis kanserinin en sık görülen semptomu **testisin ağrısız büyümesi**dir.
- ✓ Olguların çoğunda testiküler bir kitle veya yaygın bir büyüme saptanır. Testis tümörüyle birlikte, onu **maskeleyen bir hidrosel** saptanabilir.

Klinik Bilimler 188. soru
Küçük Stajlar Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 163

Testis kanserinin histolojik tiplerinde tümör belirteçlerinin artışı(%)

	hCG (%)	AFP (%)
Seminom	7	0
Teratom	25	38
Teratokarsinom	57	64
Embriyonal karsinom	60	70
Koriyokarsinom	100	0

Ayırıcı Tanı

- ✓ Testis kanserli hastalara en çok **epididimit veya epididimoorşit** tanısı konur.
- ✓ En sık görülen ikinci hatalı tanı nedeni **hidrosel**dir.

Tanı

- ✓ Testis tümörü düşünülen hastalarda **tanı amaçlı yapılacak işlem radikal orşiektomi** ve internal inguinal halkaya kadar spermatik kordun eksizyonudur. Daha az her türlü rezeksiyon lenfatik drenajı bozup lokal nüks ve nodal metastaz riskini arttırır.

- **20-40 yaş arası erkeklerde solid en sık malign tümör germ hücre tümörleridir.**
- İnmemiş testis tedavisinde **puberte öncesi yapılan orşiopeksi germ hücre tümör riskini azaltır.**
- Germ hücre tümörlerinin %70 inde 12. kromozom anomalisi vardır. Bu özellikle teratomlar malign transformasyonunda germ hücre non germ hücre kaynaklı tümörler ayırımında histopatolojik tanıda kullanılabilir.
- Germ hücre tümörlerinin **%5'i ekstragonadal** yerleşir. En sık yerleştikleri yer **mediasten ve retroperitoneal** bölgedir.

Testisin Germ Hücreli Olmayan Tümörleri

Leydig Hücreli Tümörler

- ✓ **Epidemiyoloji ve Patoloji:**
  - ➢ **Testisin germ hücreli olmayan tümörlerinin en sık görüleni** olup tüm testis tümörlerinin %1-3'ünü oluşturur.
  - ➢ Germ hücreli tümörlerin aksine **kriptorşidizm ile ilişkili değil**lerdir. **(Bu bilgi Robbins Patolojide ilişkili olarak geçmektedir.)**
  - ➢ Leydig hücreleri için patognomonik olan **Reinke kristalleri** armudumsu sitoplazmik inklüzyonlardır.

Embriyonel Karsinom

- **α-FP ve βHCG'yi yükselten**, mikroskopide undiferansiye glandüler, alveoler, irregüler papiller yapılar içeren **malign** bir tümördür.
- OCT 3/4 (+), PLAP (+), sitokeratin (+), CD 30 (+) ve c KİT (-) tir ve podoplanin negatiftir.

Yolk Sac Tümör (Endodermal Sinüs Tümörü-infantil Embriyonel Karsinom)

- **3 yaş altında en sık** görülen testis tümörüdür ve bu yaşlarda **çok iyi prognoza** sahiptir.

Klinik Bilimler 188. soru
Patoloji Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 123

Koryokarsinom

- **βHCG salgısı** ile karakterize ve **en kötü prognozlu** olan testis tümörüdür.
- Sitotrofoblast ve sinsityotrofoblastların birlikteliğinden oluşur.

Teratom

- Germ hücresinin somatik hücre yönünde farklılaşması sonucu oluşur.
- **Matür kistik teratomlar** puberteden önce **genellikle benign** iken puberteden sonra matür ve immatür teratomlar maligndir.
- Testis dermoid ve epidermoid kisti her zaman benigndir ve çok nadirdir.

Seks-Kord Stromal Tümörler

Leydig Hücreli Tümör (Hilus Hücreli Tümör)

- Klinefelter sendromu, kriptorşidizm ve herediter leiyomiyomatozis-renal hücreli karsinom sendromu ile ilişkilidir.
- **Genellikle benign** olan, **testosteron** (puberte prekoks) ve/veya **östrojen** (jinekomasti) salgılayabilen tümörlerdir.
- **Reinke kristalleri** içerir. Ayrıca **lipid** ve **lipofuscin** içerebilir.

Sertoli Hücreli Tümör

- Leydig hücreli tümörlere göre daha az oranda androjen üreten, çoğunlukla benign olan tümörlerdir.
- Carney kompleksi, Peutz-Jeghers sendromu ve Ailevi Adenomatöz Polipozis sendromları ile ilişkilidir.

Gonadoblastom

- Germ hücreleri ve gonadal stromal koponentlerden oluşan nadir bir tümördür.

Lenfoma

- **60 yaş üstü** en sık testis tümörüdür.
- Sıklıkla **diffüz büyük hücreli lenfoma** subtipindedir.

PROSTAT

BENİGN PROSTAT HİPERPLAZİSİ (BPH)

- Santral bölgedeki **transizyonel zondan geliştiği** için öncelikle **bası semptomları** yaparlar.
- Prostatı **en fazla büyüten** hastalıktır.
- **Tip 2 5-α redüktaz** enzimi (prostat stromal hücrelerinden salınır) ile oluşan **dihidrotestesteronun (DHT)** proliferasyon için majör stimülandır.
- BPH **premalign değildir.**

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 189

189.Çocuklarda, <u>en sık</u> krup (laringotrakeobronşit) nedeni olan viral etken aşağıdakilerden hangisidir?

A) Adenovirus
B) Parainfluenza virus
C) İnfluenza A virus
D) İnfluenza B virus
E) Respiratuvar sinsityal virus

Doğru Cevap:B

KAMP NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

İLGİLİ NOTLAR

SOLUNUM YOLU ENFEKSİYONLARI

Akut tonsillofarenjit etyolojisi	
Virüsler (daha sık)	Bakteriler
✓ **Adenovirüs (Eksüdatif)** ✓ Rhinovirüs **(Non-Eksüdatif)** ✓ Parainfluenza **(Non-Eksüdatif)** ✓ RSV **(Non-Eksüdatif)** ✓ Enterovirüsler **(Veziküloülseratif)** ✓ EBV **(Veziküloülseratif)** ✓ HSV **(Veziküloülseratif)**	✓ **S.pyogenes** ✓ M. pneumoniae ✓ Klamidya ✓ Arcanobacterium haemolyticum ✓ N. gonorrhoeae ✓ C.diphtheriae ✓ Vincentanjini

Otitis media etyolojisi	
Akut otitis media	Kronik süpüratif otitis media
1. S.pneumoniae **(en sık)**	1. P.aureginosa **(en sık)**

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 posteriyor 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)

Klinik Bilimler 189. soru
Pediatri Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 177

KRUP SENDROMLARI

Krup sendromlarının genel özellikleri				
	Viral krup	Epiglottit	Bakteriyel trakeit	Spazmodik krup
Yaş	6 ay - 3 yaş	2 - 4 yaş	5 - 7 yaş	1 - 3 yaş
En sık etken	Parainfluenza Tip I	H.İnfluenzae tip b	S.aureus	?
Başlangıç hikayesi	**Viral prodrom, ÜSYE**	**Akut, ani (prodrom yok)**	**Viral prodrom ardından hızlı gelişen solunum zorluğu**	**Akut, gece**
Ateş	Hafif	**> 39°C**	**> 39°C**	Ateş yok
Respiratuvar Distres	Orta, Toksik görünüm yok	**Ciddi** **Toksik görünüm var** **Stridor, retraksiyon** **Tripod pozisyonu**	Ciddi **Toksik görünüm var** **Pozisyonla rahatlamaz**	Orta
Öksürük	**Var**	**Yok**	Var	Var
Ses	Havlar tarzı, kaba	**Boğuk**	Havlar tarzı kaba **(metalik öksürük)**	Havlar tarzda öksürük
Disfaji	Yok	**Var**	Yok	Yok
Lökosit sayısı	Normal	Lökositoz	Lökositoz	Normal
Tedavi	**İlk: Deksametazon** Nemli O2 Rasemik epinefrin	- Havayolu stabilizasyonu (Entübasyon) - Antibiyotik - Evdeki kardeşe profilaksi (1 yaş altı veya 4 yaş altı aşıları eksik olanlara)	- Havayolu aspirasyonu - Antibiyotik	- Nemli oksijen - Buhar

KABAKULAK VİRÜSÜ (MUMPS, EPİDEMİK PAROTİTİS)

- Zarf üzerinde hem hemaglütinin hem nöraminidaz aktivitesi gösteren çıkıntılar ve **füzyon** glikoproteini bulunur. Hemaglütinin **tutunmadan**, füzyon proteini **hücre içine girişten** ve **dev hücre** oluşumundan sorumludur.
- **Damlacık,** direkt temas, tükrük ve idrarla kontamine eşyalardan bulaşır. Kızamığa göre bulaştırıcılığı düşüktür.
- Anneden geçen antikorlar **6 ay** koruyucudur.
- Yaklaşık 15-20 günlük inkübasyon sonrası viremi sonrası ulaştığı bölgelerde klinik bulgular ortaya çıkar. En sık bulgu **parotitt**ir. Submandibuler ve submaksiller bezler de tutulabilir. Muayenede şişlikler, **Stenon kanalının** ağza açıldığı bölgede **kızarıklık** en belirgin bulgulardır. **Döküntü görülmez**.
- Genelde viremi ile **pankreas, testis/overler, MSS, göz, iç kulak, periferik sinirler** tutulabilir.
- En sık komplikasyon puberte öncesinde selim seyirli aseptik **menenjit**, puberte sonrasında ise **orşittir**. **Orşit iki taraflı olursa steriliteye** neden olabilir.

Korunma

Klinik Bilimler 189. soru
Mikrobiyoloji Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 174

PARAINFLUENZA VİRÜS

- **Hemaglütinin** ve **nöraminidazları** aynı dikende (peplomer) bulunur. **Füzyon (F)** proteini ayrı dikende bulunur; virüsün füzyon yoluyla hücre içine girmesinden ve dev hücre oluşumundan sorumludur.
- Virüs solunum **damlacıkları** ile bulaşır. Kış aylarında yaygın solunum sistemi enfeksiyonları yapar.
- İnkübasyon süresi 2-6 gündür ve virüs yaklaşık bir hafta boyunca saçılmaya devam eder.
- **Krupun (laringotrakeobronşit) en sık** etkenidir. Subglottik daralma, **havlama tarzında öksürük**, taşipne, taşikardi görülür.
- **Viremi** ve **sistemik enfeksiyon yapmaz.**
- **Tip 1, 2** daha çok alt solunum yolu enfeksiyonları **(krup), Tip 3** özellikle **bronşiolit, pnömoni, Tip 4** soğuk algınlığına neden olur.
- Hastalıktan iyileşmede **salgısal IgA'nın** önemi vardır.
- En sık görülen komplikasyon **otitis media**'dır.
- Antiviral tedavisi ve aşısı yoktur.

RESPİRATUVAR SİNSİTYAL VİRÜS

- **A** ve **B serotipleri** vardır.
- **Hemaglütinin** ve **nöraminidaz** aktiviteleri yoktur. **Füzyon (F)** proteini ile hem hücre içine füzyon yoluyla girer hem de **sinsityum (çok çekirdekli dev hücre)** oluşturur. **G proteini** ile hedef hücreye tutunur.
- **Doğal konağı insandır.**
- Solunum yolu salgılarının solunum yoluyla alınması sonucu bulaşır. Kuluçka dönem 2-4 gündür. Sadece solunum yolu enfeksiyonları yapar. **Viremi yapmaz.**
- Yenidoğan ve süt çocuklarında akut, ağır solunum sistemi enfeksiyonları oluşturur. Bebeklerde **bronşiyolit** ve **pnömoninin en sık** etkenidir. 3 yaşına kadar herkes enfekte olur. **Otitis media** yapabilir.
- Anneden geçen antikorlarla immün kompleks yapması nedeniyle **6 aydan küçük çocuklarda daha mortal** seyreder. Aynı nedenle daha önce kullanılan ölü aşı yapılan bebeklerde daha ağır seyrettiği için aşısı geri çekilmiştir.
- Çocuk servislerinde **hastane salgınları** bildirilmiştir. El yıkama ve eldiven kullanımı ile salgınlar kontrol altına alınır.
- Ig G ve **salgısal Ig A** yanıtı oluşur ancak **bağışıklık zayıf** ve geçicidir. Hem aynı yıl hem de sonraki yıllarda tekrarlayan enfeksiyonlar görülür ancak giderek daha hafif geçirilir.

Tanı

➢ **Nazal/nazofaringeal örnekten** DFA, ELISA ile viral antijenler gösterilebilir. Hücre kültürü, antikor titresinde dört kat artışla da tanı konulabilir.

Tedavi

➢ **Ribavirin**in oral ve inhaler formu var. Sadece kemik iliği ve akciğer nakli alıcılarında önerilmektedir.

➢ **Profilakside, füzyon proteinine** karşı geliştirilmiş monoklonal antikor (**palivizumab)** kullanılır.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 190

190.Şalazyon ile ilgili aşağıdaki ifadelerden hangisi <u>yanlıştır</u>?

A) Kronik granülomatoz türde inflamasyonlar sonucu oluşur.
B) Enfeksiyöz bir olaydır.
C) Meibomian veya Zeis bezi kanalı tıkanır.
D) Blefarit veya akne rozasea hastalarında sık görülür.
E) Histopatolojik incelemede lipid yüklü epiteloid hücreler görülür.

Doğru Cevap:B

KAMP NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

İLGİLİ NOTLAR

Bilateral ametropik ambliyopi:

- ✓ İki taraflı kırılma kusuru **hipermetroplarda 5.00 diyoptri, miyoplarda 10.00 diyoptrinin** üzerindeyse her iki gözde de ambliyopi gelişir.

Deprivasyon ambliyopisi:

- ✓ Net bir görüntünün retina fotoreseptörlerine ulaşmasını fiziksel olarak engelleyen faktörlerle oluşur. **Konjenital ptozis, doğuştan kornea opasiteleri, konjenital katarakt ve kapak tümörü** gibi patolojiler örnek olarak verilebilir.

DİPLOPİ (ÇİFT GÖRME)

- ✓ Gözün ekseninde herhangi bir nedenle bir kayma olduğu takdirde görüntülerin beyindeki kaydı üst üste olmaz ve çift görme ortaya çıkar.

Sınıflandırma

Binoküler diplopi:

- ✓ **Gözlerden sağlam olan kapatıldığında çift görme kaybolur**. Nedenleri şu şekilde sıralanabilir:
  1. Kearns Sayre sendromu, okülofaringeal miyopati, miyotonik distrofi gibi **miyopatiler**
  2. Göz kaslarının hareketini sağlayan **3, 4 ve 6. sinirleri etkileyen diyabet**, **ateroskleroz** gibi hastalıklar
  3. Tiroid oftalmopati, orbital psödotümör, orbital kitle, travma gibi **restriktif şaşılıklar**
  4. **Beyin tümörü**, beyin damarlarında **anevrizma** gibi göz sinirlerine baskı yapan durumlar
  5. **Konverjans paralizisi** gibi supranükleer bozukluklar
  6. Beyin sapındaki çekirdekleri ve kontrol merkezlerini etkileyen tümör, damar tıkanıklığı, **multipl skleroz** gibi hastalıklar

Monooküler diplopi:

- ✓ **Sağlam göz kapatıldığında dahi devam eden çift görmeyi tanımlamaktadır**. Nedenleri:
  1. Göz merceğinin yerinden oynaması
  2. Astigmatizma
  3. Katarakt gibi ön segment patolojileri
  4. Retina problemleri
  5. Psikojenik

GÖZ KAPAĞI VE ORBİTA HASTALIKLARI

GÖZ KAPAĞININ İLTİHABI HASTALIKLARI

Hordeolum (Arpacık)

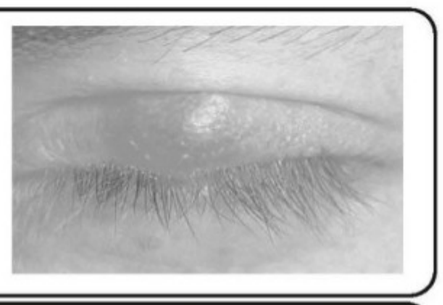
- **En sık etken stafilokoktur** (S.aureus).
- Meibomius bezlerinin iltihabına **iç arpacık** denir.
- Zeis ve Moll bezlerinin iltihabına **dış arpacık** denir.

damla ve göz

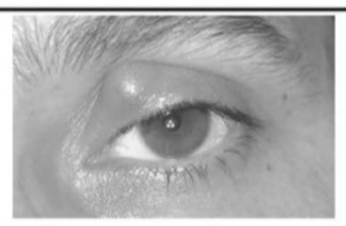
Klinik Bilimler 190. soru
Küçük Stajlar Kamp Notu 1. Fasikül
Sayfa 131

Şalazyon

- Meibomius bezlerinin **lipogranülomudur**.
- Göz kapaklarında şişlikler meydana gelir.
- Cerrahi olarak eksize edilir.



Hordeloum görünümü



Şalazyon

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 191

191.Normal bir gebelikte yolk sak aşağıdaki yapılardan hangisinin içinde bulunur?

A) Amniyotik kavite
B) Koryonik kavite
C) Desidua kapsülaris
D) Desidua pariyetalis
E) Desidua bazalis

Doğru Cevap:B

KAMP NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

Anne ve fetus arasındaki antijenik uyumsuzluğa karşı (semiallojenik fetal graft) bunun immünolojik olarak kabulüne ekstravillöz sitotrofoblastlarda bulunan **HLA-G** (HLA-G2 izoformu) izin verir.

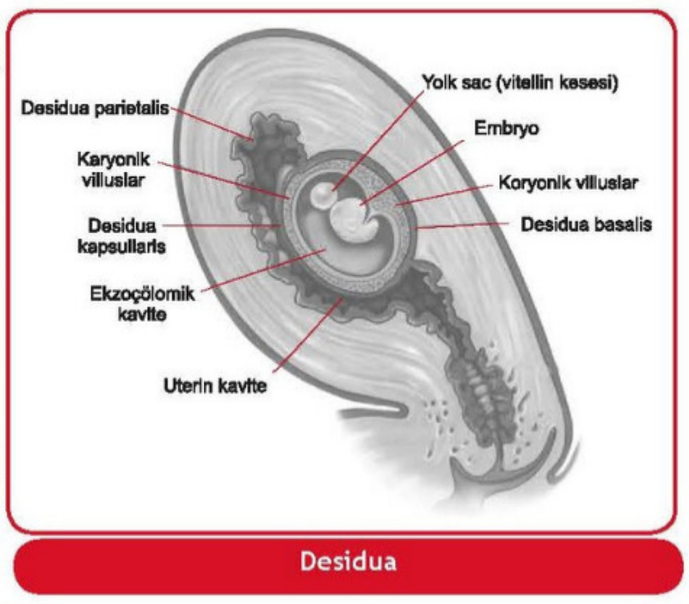
- Fertilizasyondan sonraki **6-7. gün blastokist endometriyuma implante olur** *(E-87, N- 05)*.

İmplantasyon için endometriyal reseptivitenin en uygun olduğu dönem siklusun **20-24. günleri** arasıdır.

Klinik Bilimler 191. soru
Kadın Doğum Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 141

Desidua

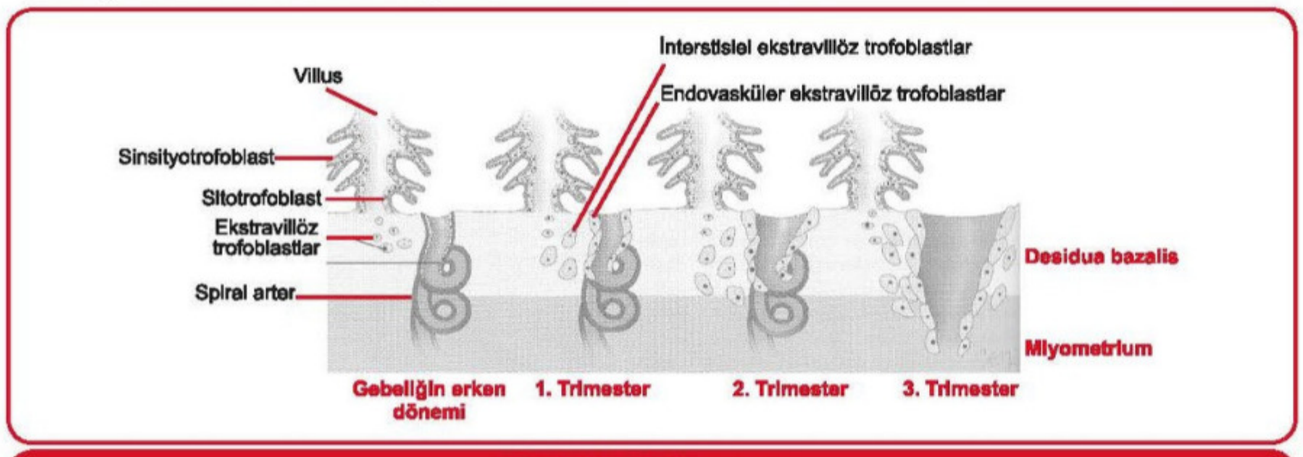
- **Desidua** gebeliğin özel ve yüksek oranda modifiye olmuş endometriyum dokusudur. Desidua yüksek miktarda **prolaktin** salgılamaktadır.
- Desidua anatomik olarak üç parçadan oluşur.
  - ✓ Blastokist implantasyonunun hemen altındaki bölüme **desidua bazalis,**
  - ✓ Gelişen blastokisti çevreleyip onu uterin boşluktan ayıran bölüme **desidua kapsullaris,**
  - ✓ Geri kalan tüm endometriyumu kaplayan bölüme de **desidua parietalis** adı verilir.
- Gebeliğin 14-16. haftalarında büyüyen kese uterin kaviteyi doldurur ve desidua kapsullaris ile desidua parietalisin füzyonu sonucu uterin kavite tamamen oblitere olur. Birleşen iki desiduanın oluşturduğu yapıya **desidua vera** adı verilir.



Desidua

Trofoblastlar

- Fertilizasyondan sonraki 8. günde trofoblastlar dışta multinükleer sinsityotrofoblastlara ve içte ise mononükleer sitotrofoblastlara farklılaşırlar.
- İmplantasyonun tamamlanması ile birlikte bu trofoblastlar, villöz ve ekstravillöz trofoblastlara farklılaşırlar.
  - ✓ **Villöz trofoblastlar**, plasentadaki korionik villusları oluştururlar ve primer görevleri, anne ile fetus arasındaki oksijen ile besin maddelerinin transportudur**.**
  - ✓ **Ekstravillöz trofoblastlar** ise maternal desiduayı ve miyometriumu invaze ederek, spiral arteriyolleri penetre ederler. Ekstravillöz trofoblastlar da kendi içinde iki gruba ayrılırlar.
    - ➢ **İnterstisiel trofoblastlar** desiduayı invaze ederek miyometriuma penetre olurlar ve plasenta yatağındaki dev hücreleri oluşturarak spiral arteriyollerin çevresini sararlar.
    - ➢ **Endovasküler trofoblastlar** ise spiral arteriyollerin lümenine penetre olurlar.
- Endometriyum epitelinin erozyonundan sonra blastokist derinlere doğru invaze olur ve fertilizasyondan sonraki **10. günde** tamamen endometriyumla örtülür.

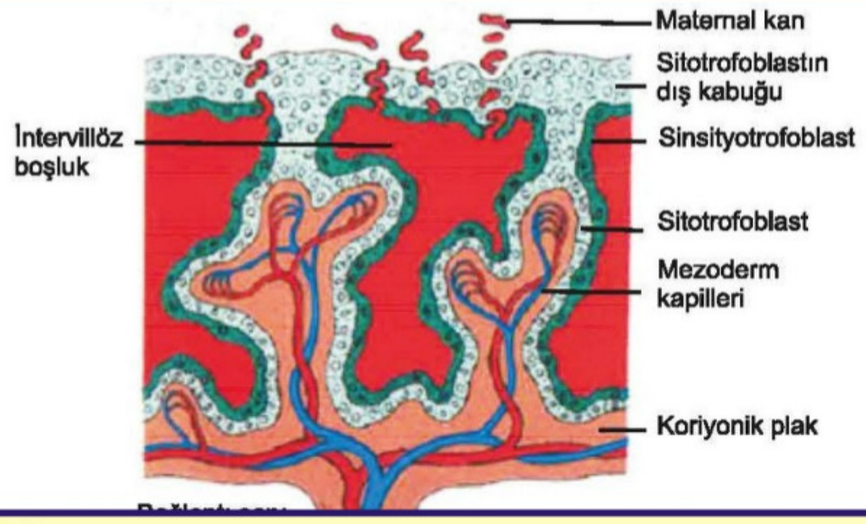


Trofoblastik invazyon

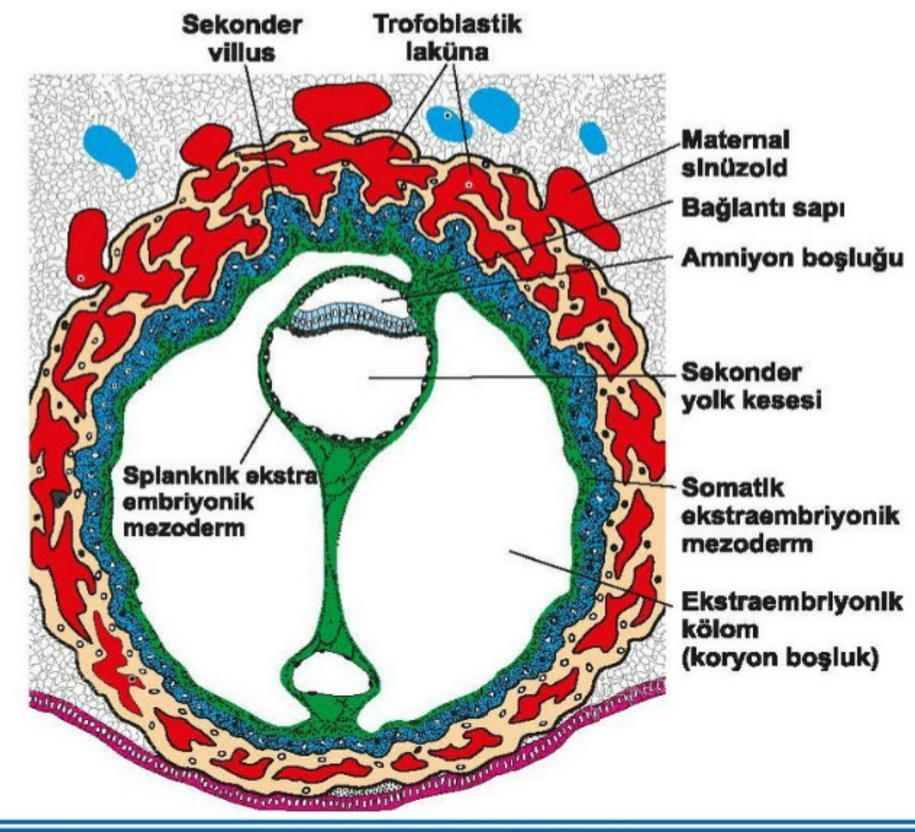
İLGİLİ NOTLAR

Yolk sakın koryonik kavitede olduğunu görmekteyiz.

- Bu sırada, koryon villuslarının sitotrofoblast hücreleri prolifere olur ve sinsityotrofoblastların içine doğru genişleyerek **sitotrofoblastik kabuğu** oluşturur. Bu kabuk giderek koryon kesesini sarar ve endometriyuma bağlar.



Klinik Bilimler 191. soru
Fizyoloji, Histoloji, Emriyoloji Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 048



Ekstraembriyonik kölom boşluğu

İNSAN EMBRİYOSUNUN 3 - 8. HAFTASINDAKİ GELİŞMELER (EMBRİYONİK DÖNEM)

- **Bu dönem teratojenlere en duyarlı olunan dönemdir.**
- **Doğumsal anomalilere en duyarlı olunan hafta 5.haftadır.**
  - ✓ Bu dönemde oluşanlar;
- Gastrulasyon
- Endoderm, Ektoderm ve Mezoderm oluşumu
- Notokord oluşumu
- Allantois oluşumu
- Nörülasyon
- Nöral krest gelişimi

Şekile bakan birisi, dersteki vuruguyla beraber soruyu kaçırması imkansız...

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 192

192.Aşağıdakilerden hangisi preeklampsi gelişimi için <u>en yüksek</u> risk faktörüdür?

A) Nulliparite
B) Çoğul gebelikler
C) Maternal yaşın 40'ın üstünde olması
D) Daha önceki gebelikte preeklampsi öyküsü
E) Diabetes mellitus varlığı

Doğru Cevap:D

KAMP NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

Preeklampsi

Tanı kriterleri; *(N-15)*

- ✓ 20. gebelik haftasından sonra ilk kez kan basıncının ≥ 140 / 90 mmHg olması ve
- ✓ Aşağıdaki kriterlerden **herhangi birinin hipertansiyona eşlik etmesi**
  - ➢ **Yeni başlayan patolojik proteinürinin saptanması** (≥300 mg/gün veya spot idrarda ≥1+ dipstik veya spot idrarda protein/kreatinin ≥0,3)
  - ➢ Trombosit sayısının 100.000/μL'den az olması
  - ➢ **Kreatininin 1,1 mg/dL'nin üzerine çıkması**
  - ➢ **Serum transaminazların normalin 2 katını aşması**
  - ➢ **Baş ağrısı, görme bozuklukları, konvülziyon**
  - ➢ **Pulmoner ödem**

Periferik ödem bir tanı kriteri değildir.

Eklampsi

- Preeklamptik bir gebede **başka bir nedenle açıklanamayan konvülziyonların** eşlik etmesidir.

Kronik Hipertansiyon Zemininde Gelişen Preeklampsi

Klinik Bilimler 192. soru
Kadın Doğum Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 215

PREEKLAMPSİ

Risk Faktörleri

- Koryon villuslarına ilk defa maruz kalanlar **(nulliparite)** ve koryon villuslarına normalden fazla maruz kalanlarda(**çoğul gebelik, molar gebelik**) risk artmıştır.

Preeklampsi risk faktörleri	Rölatif Risk
Preeklampsi öyküsü (Özellikle HELLP sendromu öyküsü)	8.4
Kronik hipertansiyon	5.1
Diabet	3.7
Çoğul gebelik	2.9
Antifosfolipid antikor sendromu	2.8
Obezite (BMI>30)	2.8
SLE	2.5
Ölüdoğum öyküsü	2.4
Nulliparite	2.1
Dekolman (ablasyo) plasenta öyküsü	2.0
Yardımcı üreme teknikleri	1.8
Kronik böbrek hastalığı	1.8
İleri yaş (>35 yaş)	1.2
Irk ve etnisite (Siyah ırkta risk daha fazla)	
Genetik yatkınlık ve aile öyküsünün olması	
Metabolik sendrom	
Hiperhomosisteinemi	
Molar gebelik	
Diğer düşük riskli faktörler; HIV seropozitifliği, uyku bozuklukları, erkek fetus	

Sigara preeklampsi riskini azaltmaktadır. (Plasental adrenomedüllin ekspresyonunu arttırır) *(N-14)*

Trizomi 13, preeklampsi riskinin artmış olduğu gösterilmiş tek anöploididir.

Preeklampsi fetal kardiyak anomali riskinde artışa neden olmaz *(E-11)* .

İLGİLİ NOTLAR

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 194

194 Aşağıdaki mesafelerden hangisi diagonal konjugatayı tarif eder?

A) Simfizis pubis alt kenarı ile promontoryum arasındaki mesafe
B) İskial çıkıntılar arasındaki transvers mesafe
C) Simfizis pubis üst kenarı ile koksiks arasındaki mesafe
D) Simfizis pubis alt kenarı ile iskial çıkıntı arasındaki mesafe
E) Simfizis pubis üst kenarı ile promontoryum arasındaki mesafe

Doğru Cevap: A

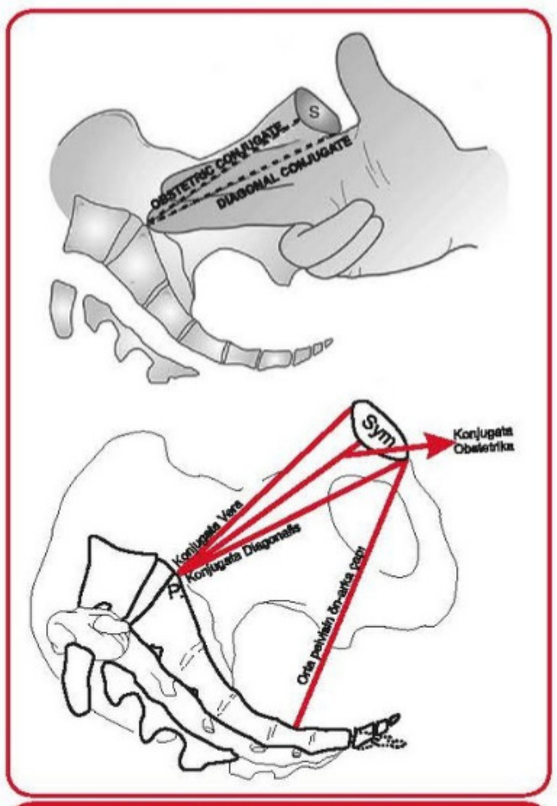
KAMP NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

Klinik Bilimler 194. soru
Kadın Doğum Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 179

PELVİS ÇAPLARI

Pelvis Girimi Çapları *(E-15)*

- ✓ **Transvers çap (13.5 cm):** Linea terminalisler arası mesafedir.
- ✓ **Conjugata vera diagonalis (12.5 cm):** Promontorium ile simfiz alt kenarı arasındaki çaptır. **Klinik olarak ölçülebilir.** *(N-90)*.
- ✓ **Conjugata vera anatomica (11 cm):** Promontorium ile simfiz üst kenarı arasındaki çaptır. Klinik olarak ölçülemez. Conjugata vera diagonalis'ten 1.5 cm çıkarılarak hesaplanır.
- ✓ **Conjugata vera obstetrica (10.5 cm):** Promontorium ile symphisin en çıkıntılı iç yüzü arasındaki çaptır. Yaklaşık olarak 10.5 cm'dir. Klinik olarak ölçülemez; ancak conjugata vera diagonalis'ten 2 cm çıkarılarak hesaplanır *(N- 05)*. **Pelvik girimin en dar çapıdır.**



Pelvik girimin ön-arka çapları

Orta Pelvis Çapları

- ✓ **Transvers çap (10 cm):** İnterspinöz mesafedir. **Orta pelvisin en dar çapıdır.**
- ✓ **Ön-arka çap (11.5 cm)**

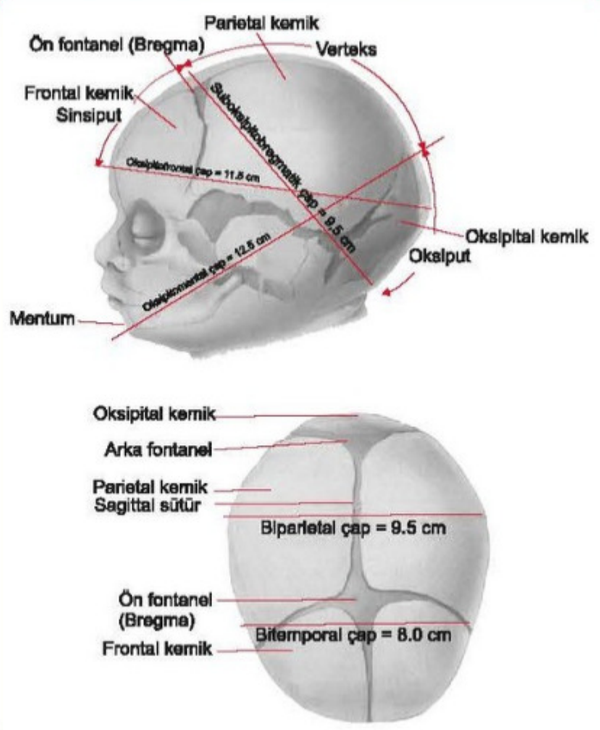
Orta pelvisin transvers çapı (interspinöz mesafe) kemik pelvisin en dar yeridir. *(E-11)*

Pelvis Çıkımı Çapları

- ✓ **Transvers çap (11 cm):** Tuber iskiadikumlar arası mesafedir.
- ✓ **Ön-arka çap (9.5-11.5 cm):** Simfiz pubis ile sakrum arasındaki mesafedir.

FETAL BAŞ ÇAPLARI

- **Bitemporal çap (8 cm):** İki temporal sütür arasındaki en uzun mesafedir. **Fetal başın en küçük çapıdır** *(E-88, N-10)*.
- **Biparietal çap (9.5 cm):** İki parietal kemik arasındaki en uzun mesafedir. **Fetal başın en büyük transvers çapıdır.** *(N-12)*
- **Suboksipitobregmatik çap (9.5 cm):** Büyük fontanel ile oksipital kemik arasındaki mesafedir. **Başın en küçük çevresini oluşturan çaptır (32 cm).**
- **Oksipitofrontal çap (11.5 cm):** Burun kökü üstü ile oksipital kemiğin en çıkıntılı kısmı arasıdır. **Başın en büyük çevresini oluşturan çaptır (34.5 cm).**
- **Oksipitomental çap (12.5 cm):** Çeneyle oksiputun en çıkıntılı noktası arasındaki mesafedir. **Fetal başın en büyük çapıdır.** *(N-92,E-98)*.



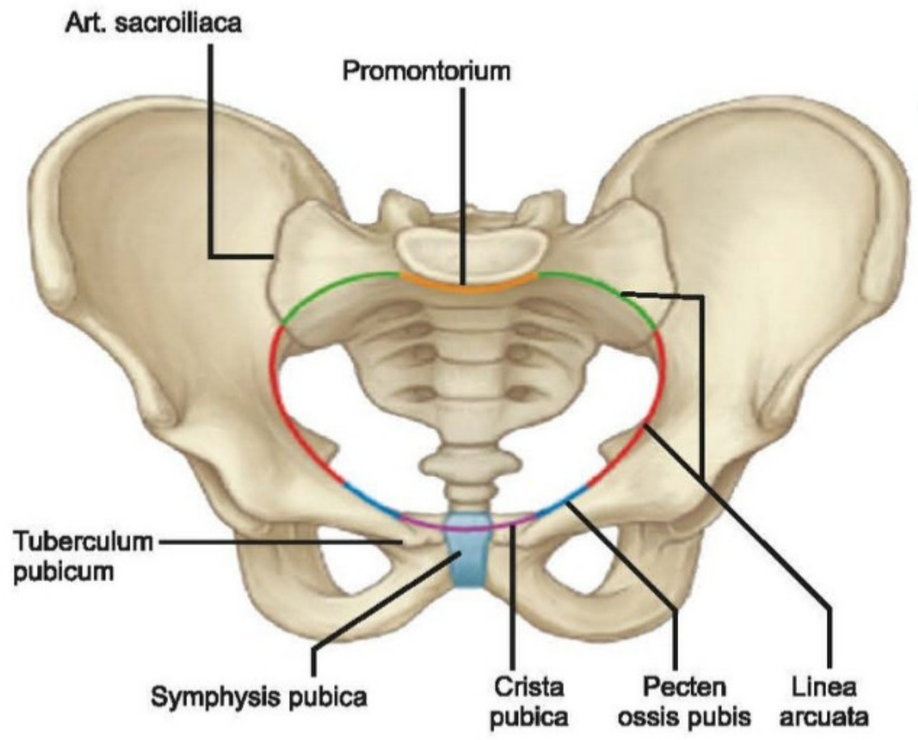
Fetal baş çapları

Williams Obstetrics, 25. edition, page 554, figure 29.1 kaynağından faydalanılmıştır.

İLGİLİ NOTLAR

PELVIS

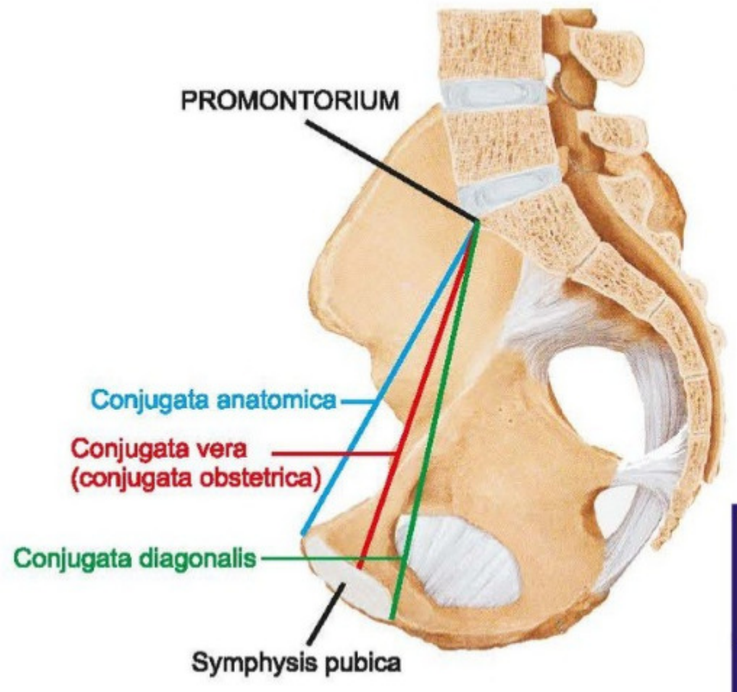
- Yanlarda ve önde iki os coxae, arkada sacrum ve os coccygis'in birleşmesi ile meydana gelir.
- **Pelvis major (yalancı pelvis);** arkada beşinci lumbal vertebra ve basis ossis sacri, yanlarda fossa iliaca'lar ve önde de karın ön duvarının alt bölümüyle sınırlanır. Pelvis major'da; caecum, ileum ve colon sigmoideum bulunur.
- **Pelvis minor (gerçek pelvis, doğum pelvisi);** arkada os sacrum ve os coccygis, önde ve yanlarda da ischium ve pubis'le sınırlanır. Mesane, rektum, üreter'lerin son bölümleri ve iç genital organları içerir.



- **Linea terminalis;** pelvis minor'un üst girişinin (apertura pelvis superior) sınırını yapar. Arkada S_1 vertebradaki promontorium'dan başlayıp, önde symphysis pubica üzerinde birleşen hayali bir çizgidir. Linea terminalis'in üstünde kalan pelvis bölümüne pelvis major, altında kalana ise pelvis minor denir.

Linea terminalis'in geçtiği anatomik yapılar;

- Promontorium
- Linea arcuata
- Pecten ossis pubis
- Crista pubica
- Symphysis pubica



Apertura pelvis superior çapları

- **Diameter transversa;** linea terminalis üzerinde en uzak iki noktayı birleştirir. En geniş pelvis çapıdır. Ortalama **13 - 13,5 cm**'dir.
- **Diameter obliqua;** art. sacroiliaca ile eminentia iliopubica arasındaki çaptır. Sağ ve sol olarak iki tanedir. Ortalama **12-12,5 cm**'dir.
- **Conjugata vera anatomica;** promontorium ile symphysis pubica'nın üst kenarı arasındaki mesafedir **(11 cm)**.
- **Conjugata vera obstetrica;** promontorium ile

Klinik Bilimler 194. soru
Anatomi Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 011

- **Conjugata diagonalis;** promontorium ile symphysis pubica'nın alt kenarı arasındaki mesafedir. Vaginal tuşe ile ölçülebilen **tek** mesafedir **(12-12,5 cm)**.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 195

195. I. Küretaj
II. Postpartum endometrit
III. Endometriozis

Yukarıdakilerden hangileri Asherman sendromuna yol açabilen nedenlerden değildir?

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

Doğru Cevap: C

KAMP NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

Normogonadotropik Amenore (FSH 5-20 IU/ML): *(N-94)*

Müller Agenezi (Rokitansky-Küster-Mayer-Hauser Sendromu) (A-18)

- Olguların karyotipi 46,XX'dir ve ovaryan fonksiyonları normaldir. Ancak primer amenoreli olan bu hastalarda **tuba, uterus ve vajen üst kısmı gelişmemiş** olup ince bant şeklindedir. Pubik kıllanma, meme gelişimi ve hormonal profil ise normaldir.
- İzole veya diğer anomalilerle birlikte olabilir. Hastaların %40'ında **çift toplayıcı kanal**, %15'inde **pelvik**

Klinik Bilimler 195. soru
Kadın Doğum Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 043

Asherman Sendromu *(N-14, A-18)*

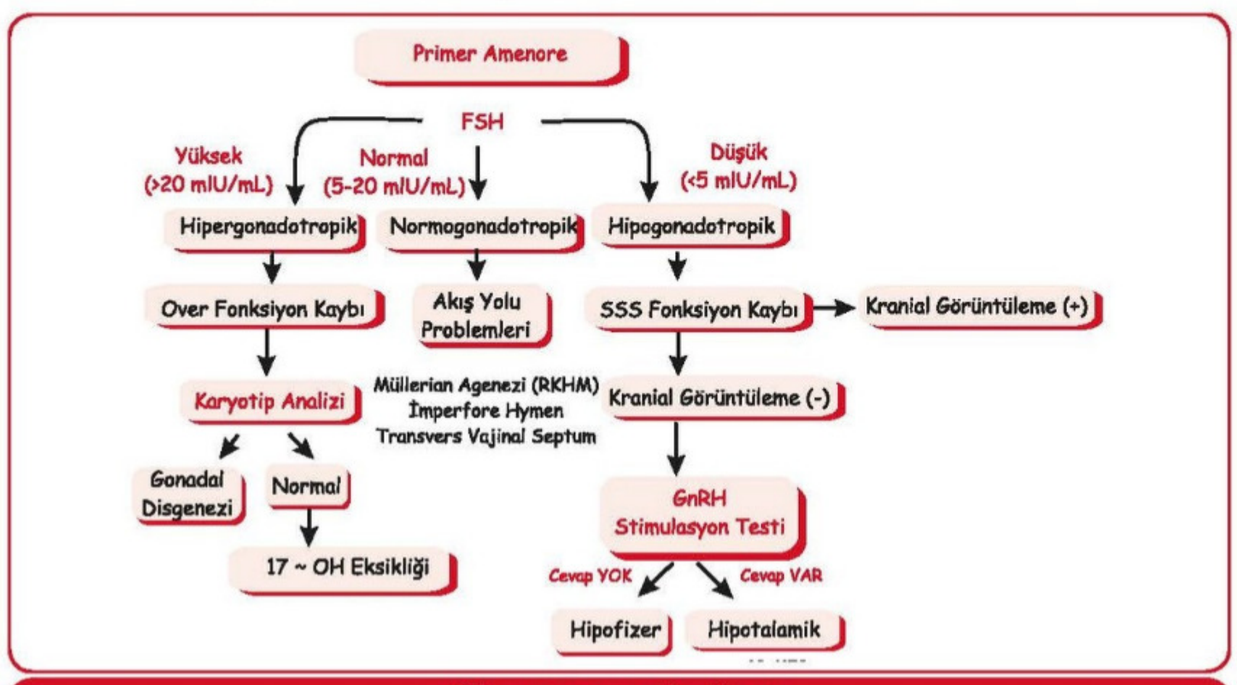
- Endometriyal küretaj, sezaryen, miyomektomi ve metroplasti operasyonları sonrasında **bazal endometriyumun zarar görmesi** neticesinde gelişen tablodur. **Genital tüberkülozda** ve **uterin şistozomiasis'**te de benzer tablo oluşabilir.
- Amenore en belirgin kliniği olmakla beraber, gebelik kayıpları, dismenore ve hipomenore de görülmektedir.
- **Histerosalpingografi (HSG) ile tanısı konabilse de histeroskopi tanıda en hassas yöntemdir.**
- **Histereskopi ile yapışıklar açılabilir ve tedavi tamamlanabilir.**

Transvers Blokaj Yapan Durumlar

- **İmperfore himen, transvers vajinal septum** ve **serviks veya vajen yokluğuna** bağlı olarak ortaya çıkar.
- İmperfore hymen ve transvers vajinal septum olgularında **puberteye girişten itibaren siklik pelvik ağrı, hematokolpos, hematometra veya hemoperitoneum** görülebilir. Ultrasonografide uterus ve overler normal izlenmesine karşın douglasa uzanım gösteren yoğun içerikli kistik kistik izlenir (hemtokolpos) *(Ş-20)*. Bu hastalarda **endometriozis riski** de artmıştır.

Amenorelere Yaklaşım

- **Tüm amenore olgularında öncelikle gebelik ekarte edilmelidir.**



Primer amenore algoritması

İLGİLİ NOTLAR

Bazal endometriyumun zarar görmesi sonucu ortaya çıkan Ashermanda geçirilmiş küretaj ya da enfeksiyonların bu duruma neden olabileceği yorumlanarak yapılabilmektedir

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 196

196.Aşağıdakilerden hangisi mikst tip üriner inkontinans için risk faktörü <u>değildir</u>?

A) Doğum yapmış olmak
B) Sigara kullanımı
C) Düşük vücut kitle indeksi
D) Kronik konstipasyon
E) Menopoz

Doğru Cevap:C

KAMP NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

ÜROJİNEKOLOJİ

ÜRİNER İNKONTİNANS

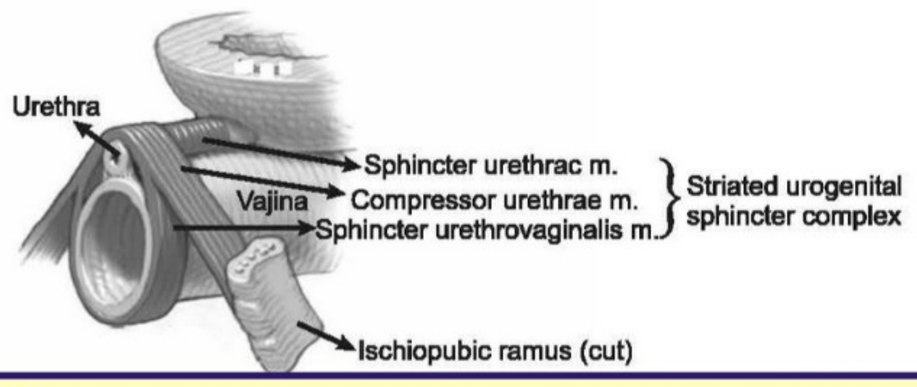
Genel Bilgiler

- Üriner inkontinans temel olarak **istemsiz idrar kaçırma şikayeti** olarak tarif edilebilir.
- **Mesane dolumunu sempatik sinir sistemi** kontrol **işeme fonksiyonu parasempatik sinir sistemi** tarafından kontrol edilir.
- **Ürogenital sfinkter kompleksi; Sfinkter üretra, üretrovajinal sfinkter** ve **kompresör üretra** kasları oluşturur. Her üçü de çizgili kas yapısındadır. Kompresör üretra ve üretrovajinal sfinkter kasları intraabdominal basınç artışında ani kontinans sağlar. Sfinkter üretra ağırlıklı olarak yavaş kasılan liflerden oluşur. Sfinkter üretra istirahatte kontinansa önemli ölçüde katkıda bulunur.

A) Sempatik Sinir Sistemi (T11-L3; norepinefrin) = Mesane dolumu
- α adrenerjik sistem; üretra ve mesane boynunda kapanma tonusunu arttırır.
- β adrenerjik sistem; mesane gövdesinin tonusunu azaltır.

B) Parasempatik sinir sistemi (S2-S4-asetilkolin) = Mesane boşalması
- Mesane kontraksiyonunu ve mesane boşalmasını kontrol eder.

C) Somatik inervasyon (S2-4);Eksternal üretral sfinkter



Klinik Bilimler 196. soru
Kadın Doğum Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 098

Etiyoloji *(E-08)*

- ✓ Yaş (ileri yaşla risk artar)
- ✓ Gebelik
- ✓ Doğum **(genç yaşta doğum yapma)**
- ✓ Forseps ile müdahaleli doğum
- ✓ Obezite
- ✓ Fonksiyonel bozukluk
- ✓ Kognitif yetersizlik
- ✓ Medikal hastalıklar; inme, diyabet, medulla spinalis zedelenmeleri, parkinson
- ✓ Menopoz
- ✓ Histerektomi öyküsü
- ✓ Sigara
- ✓ Üriner semptomların varlığı
- ✓ Kronik karın içi basınç artışı; kronik öksürük, konstipasyon, mesleki nedenler
- ✓ Irk; Beyaz ırkta stress üriner inkontinas, siyah ırkta ise urge inkontinans daha fazla görülmektedir.
- ✓ Medikasyonlar; Benzodiazepinler, alkol, antikolinerjikler, α-agonistler, α-blokerler (prozosin, terazosin), kalsiyum kanal blokerleri, ACE inhibitörleri, Diüretikler, COX-2 inhibitörleri, tiazolidindionlar ve narkotik analjezikler.
  - Vajinal doğumu takiben stres ürinerin kontinansa (SÜİ) yol açacak bir takım değişiklikler meydana gelir. Bunlardan bir tanesi **m.levator ani adalesindeki güç kaybıdır. Pubokoksigeus** kısmındaki laserasyona bağlı olarak ürinerin kontinans ortaya çıkabilir.

İLGİLİ NOTLAR

Düşük vücut kitle indeksi değil, obezite üriner inkontinans riskini arttırmaktadır.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 197

197. Yirmi dört yaşındaki kadın 2-3 ayda bir âdet görme ve aşırı kıllanma yakınmaları ile polikliniğe başvuruyor.
Bu hastanın değerlendirilmesinde aşağıdaki laboratuvar testlerinden hangisi <u>en az önceliklidir</u>?

A) TSH
B) Progesteron
C) Prolaktin
D) Total testosteron
E) 17-hidroksiprogesteron

Doğru Cevap: B

KAMP NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

İatrojenik Nedenler (ilaçlar)

Diğer Nedenler

✓ Hiperprolaktinemi

Klinik Bilimler 197. soru
Kadın Doğum Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 050

Tanı

- Hirsutizmde kullanılan skorlama sistemi **Ferriman-Gallway'dir.**
- Hirsutizm tanısı konan hastalarda öncelikle **serbest testosteron** ölçümü yapılmalıdır. Total testosteron düzeyi biyoaktif testosteronun güvenilir bir göstergesi değildir ancak ciddi hiperandrojenizm (virilizasyon gibi) ve androjen üreten neoplazmlarda total testosteron ölçümü önerilebilir.
- Ayrıca geç başlangıçlı adrenal hiperplazi için gerektiğinde sabah folliküler fazda **17-OH progesteron** düzeyi artmıştır *(N-92).*
- **DHEA-S** ölçümünün sınırlı bir tanısal değeri vardır ve androjen salgılayan adrenokortikal tümör taramasında kullanılabilir (> 800 µg/dL.)
- Amenore veya menstrüel düzensizlikleri olanlarda **TSH** ve **prolaktin** bakılması anlamlıdır.
- Cushing sendromundan şüphelenildiğinde 24 saatlik idrarda kortizol düzeyi ölçümü (en spesifik ve sensitif test) veya deksametazon supresyon testi yapılmalıdır.

Tedavi *(N-93, E-01)*

- Hirsutizm yakınması ile gelen hastalarda, uygun tedavinin başlanabilmesi için hastadaki artmış androjen yükünün kaynağının doğru tespit edilebilmesi gerekmektedir. Verilen tedavi androjen kaynağına yönelik olacaktır.
- Bütün antiandrojenik ilaçlar teratojendir ve erkek fetüsün dış genitalinde feminizasyona neden olabilirler. Bu nedenle genellikle OKS ile birlikte kombine edilirler.

Hiperandrojenizmin tedavisi

Tedavi Şekli	Spesifik Ajanlar
Hormonal supresyon	- Kombine oral kontraseptifler - Medroksiprogesteron asetat - GnRH-analogları - Glukokortikoidler
Antiandrojenler	- Spironolakton - Siproteron asetat - Flutamid
Steroidogenez enzim inhibitörleri	- Ketokonazol
5 alfa redüktaz enzim inhibitörleri	- Finasterid *(N-08)*
Eflornitin hidroklorid (difluorometilornitin)	- Ornitin dekarboksilaz irreversible inhibitörü

Kombine oral kontraseptifler

Etki mekanizmaları *(N-07)*

1. İçerdikleri progesteron ile **LH'yi baskılayarak** overden androjen yapımını azaltırlar.
2. İçerdikleri östrojen ile **SHBG düzeyini arttırarak** serbest testosteronu azaltırlar.
3. **DHEA-S dahil olmak üzere dolaşımdaki androjen düzeylerini azaltırlar.**
4. **5 alfa redüktazı inhibe ederek** T'nin periferde DHT'ye dönüşümünü engeller.

Hirsutizmin tedavisinde KOK'ların tek başına kullanımında etkinlik oldukça düşüktür (<%10). Bu nedenle etkin bir tedavi için KOK'lara antiandrojenik bir ajanın da eklenmesi gerekir. **En etkili hirşutizm ise tedavisi KOK + spiranolakton kombinasyonudur.**

İLGİLİ NOTLAR

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 199

199 Aşağıdakilerden hangisinin varlığı, uzun süreli kontrasepsiyon amacıyla uygulanacak progestin implantların kullanımı için kesin kontrendikasyon oluşturmaz?

A) Aktif tromboembolik hastalıklar
B) Etiyolojisi bilinmeyen genital kanama
C) Akut karaciğer hastalığı
D) Benign karaciğer tümörleri
E) 35 yaş üstü 10 adet/gün sigara kullanımı

Doğru Cevap:E

KAMP NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

Östrojen ve Progesteron İçeren Enjektable Kontraseptifler

- Medroksiprogesteron asetat (25 mg) ve estradiol cypionate (5 mg) içeren preparatlar ile norethindrone enanthate (50 mg) ve estradiol valerate (5 mg) içeren preparatlar bulunmaktadır.
- **Ayda bir intramuskuler** uygulanmaktadır.

Sadece Progesteron içeren Enjektable Kontraseptifler

Norethindrone enanthate

✓ **Norethindrone enanthate** (200 mg) **2 ayda bir intramusküler** uygulanabilir.

Depo MPA;

✓ **Depo medroksiprogesteron asetat (MPA) 3 ayda bir intramusküler** (150mg) veya **subkutan** (104 mg) olarak uygulanabilir. Tek bir depo MPA dozu ovulasyonu 14 hafta veya daha fazla baskılar. *(N-10)*

✓ **Çok yüksek dozda olduğundan, karaciğerde enzim indüksiyonu yapan ilaçların kullanılmasından da etkinlikleri azalmaz.**

✓ Etkinlikleri vücut ağırlığı ile de ilişkili değildir ve **obez kadınlarda etkinliği azalmaz.** Yöntemi bırakanlarda bazen **fertilitenin geri gelmesi 18 ay sürebilir.**

Temel Etki Mekanizmaları

1. İçerdikleri progesteron ile LH'yi baskılarlar ve ovulasyon oluşmaz.
2. Servikal mukusu kalınlaştırırlar.
3. Endometriyumu incelterek implantasyonu önlerler.
4. Tubal motiliteyi bozarlar.

Klinik Bilimler 199. soru
Kadın Doğum Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 069

bağlı urogenital sistem ve meme atrofisi oluşmaz, ancak kemik dansitesi azalır (osteopeni).

Endikasyonları

✓ **Etkili ve uzun süreli kontrasepsiyon istemi**
✓ KOK kullanımının kontrendike olduğu durumlar
✓ Emzirme
✓ Orak hücreli anemi
✓ Epilepsi

Kontrasepsiyon Dışı Avantajları *(N-99, N-01, A-18)*

Kontrasepsiyon dışı avantajları

1. Endometriyum kanserini azaltır.
2. **Demir eksikliği anemisini belirgin oranda azaltır.**
3. Ektopik gebelik insidansını azaltır.
4. Pelvik enfeksiyon riskini azaltır.
5. Dismenore oluşumunu azaltır.
6. Premenstrüel sendromu önler.
7. **Epilepside konvülsiyon ataklarını azaltır** (konvülsiyon eşiğini yükseltirler).
8. **Endometriozisi etkin olarak tedavi edicidir.**
9. **Orak hücreli anemide oraklaşmayı azaltır.**
10. Laktasyonda süt miktarını arttırır; postpartum 6. haftadan sonra başlanabilir.

Klinik Bilimler 199. soru
Kadın Doğum Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 069

Kesin Kontrendikasyonları

✓ Bilinen veya şüphelenilen gebelik
✓ Bilinen veya şüphelenilen meme kanseri
✓ Aktif ciddi karaciğer hastalıkları
✓ Karaciğer tümörü
✓ Tanısı konmamış genital kanama

Yan Etki ve Komplikasyonları *(E-07)*

✓ İrregüler kanamalar (progesteron kırılma kanaması); **yöntemin en sık bırakılma nedenlerinden biridir.**
✓ Oligomenore, amenore
✓ Baş ağrısı; **yöntemin en sık bırakılma nedenlerinden biridir.**

İLGİLİ NOTLAR

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 200

200 **Aşağıdakilerden hangisi, dokuzlu Human papilloma virüs (HPV) aşısı ile koruyuculuk hedeflenen HPV tipleri arasında yer alır?**

A) HPV Tip 6
B) HPV Tip 25
C) HPV Tip 35
D) HPV Tip 48
E) HPV Tip 55

Doğru Cevap: A

KAMP NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

HPV Enfeksiyonu ve Tümörogenezis

- **Skuamöz** serviks kanserlerinin %99'dan fazlasında HPV DNA'sı bulunur.
  - **Düşük Riskli** (kondilom) : **6, 11**, 26, 42, 43, 44, 54, 55, 70, 73 *(E-08)*
  - **Yüksek Riskli** (HSIL / Serviks kanseri) : **16, 18, 31, 33**, **35**, 39, **45**, 51, **52**, 56, **58**, 59, 68
- Onkojenik HPV serotipleri, konakçı DNA'sına entegre olarak onkoproteinlerin üretilmesine neden olmaktadır. Onkojenik HPV subtiplerinin **E6** ve **E7** adlı genetik bölümünce kodlanan onkoproteinler, konakçının sırasıyla **p53** ve **pRB (retinoblastom proteini)** adlı anti-onkojenleriyle kompleks oluşturarak bunları inaktive ederler *(E- 13)*.
- Sadece **persiste HPV enfeksiyonları** neoplastik süreçleri tetikler. **Birçok HPV enfeksiyonu 9-15. ayda kendiliğinden kaybolur** *(N-09)*

Klinik Bilimler 200. soru
Kadın Doğum Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 108

Proflaktik HPV Aşıları *(Ş-19)*

- HPV aşıları **kapsid proteinlerine (özellikle L1)** karşı oluşturulmuş olup virüs benzeri partikül teknolojisi kullanılmaktadır. Bu partiküller **viral DNA içermeyen boş kapsidler** olup onkojenik antijen veya bulaşıcı mataryal içermemektedir. HPV aşısı **humoral immüniteyi** tetikler.
- Mevcut üç aşı bulunmaktadır; **Bivalan aşılarda HPV16 ve 18'e ait virus benzeri partiküller bulunmakta iken; kuadrivalan aşılarda HPV 16 ve 18'e ek olarak HPV 6 ve 11'e ait virus benzeri partiküller bulunmaktadır. Nonavalan aşıda ise HPV 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 ve 58'e ait virus benzeri partiküller yer almaktadır.**
- HPV aşılarının potansiyel faydası cinsel aktiviteye başlamadan yapılması durumunda en yüksektir ve **11-12 yaş arası kızlarda (9 yaş kadar erken) rutin aşılama** önerilmektedir. 13-26 yaş arası kadınlarda daha önce aşılama yapılmadı ise aşılama yapılması önerilir. Artık 27-45 yaş arası kadınlarda da aşılama önerilmeye başlanmıştır. Daha önce ikili veya dörtlü aşı yapılan kadınlarda dokuzlu aşı yapılması önerilmemektedir.
- **Laktasyon sırasında uygulanabilir ancak gebelerde kullanılmamalıdır.** İmmun yetmezliği olan hastalarda da kullanılabilir. Daha önce cinsel aktivitesinin, HPV ile ilişkili hastalık öyküsünün ve HPV test pozitifliğinin olması aşı için kontrendikasyon değildir.
- **Aşılamayı takiben servikal kanser taramasına devam edilmelidir.**

Tarama ve Tanı

- 21-30 yaş arası kadınlarda **3 yılda bir servikal sitoloji (smear)** ile; 30-65 yaş arasında ise **5 yılda bir HPV DNA ve servikal sitolojinin birlikte** bakıldığı **ko-test** ya da **5 yılda bir yüksek riskli HPV DNA testi** ile tarama önerilmektedir. 30-65 yaş arasında alternatif olarak **3 yılda bir sitoloji** ile tarama kabul edilebilir. Smear bir tarama testi olup tanı koydurmadığı için, anormal servikovajinal (PAP) smear sonucu olan hastalarda **tanı kolposkopik muayene eşliğinde alınan servikal biyopsi ile konulur.**

Sınıflandırma

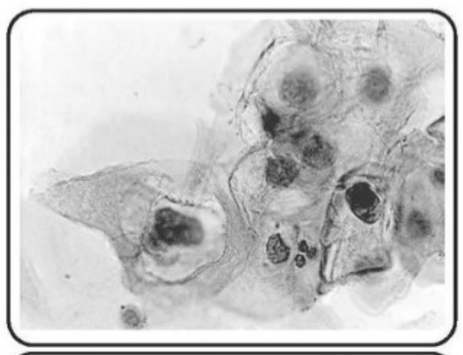
- Smearlar, sitolojik olarak **Bethesda sistemine** göre değerlendirilmektedir.

İLGİLİ NOTLAR

- İnkübasyon dönemi bir kaç ay ile 1-2 yıl arasında değişir.
- **Deri ve mukozalarda** lokalize enfeksiyon yapar. **Viremi yapmaz**
- Enfekte olmuş yassı epitel hücrelerinde, **perinükleer sitoplazmik vakuoller** oluşur. Bu vakuollü hücrelere **koilosit** denir.
- Selim ve habis tümöral lezyonlara neden olur. Servikste **intraepiteliyal neoplazi** (CIN) ve **invazif serviks kanserine** neden olur.

Klinik tablolar

- **Deri siğilleri: En sık** yaptığı lezyondur ve genelde kendiliğinden iyileşme eğilimindedir. **Tip 1'den tip 4'e kadar olan tipler** neden olur.
- **Kondiloma aküminatum: Anogenital bölgede** gelişen siğillere verilen isimdir. Bu tablodan **tip 6 ve 11** sorumludur. **Cinsel ilişki** ile bulaşan **en sık** viral hastalıktır.
- **Serviks kanseri: HPV tip 16 (en karsinojen)** ve **18** ile ilişkili bulunmuştur. AIDS gibi immün süprese edici faktörler kanser gelişimini kolaylaştırır.
- **Laringeal papillom:** HPV **tip 6** ve **11** ile ilişkili bulunmuştur. Özellikle 5 yaş altı çocuklarda görülen larinksin en sık benign tümörüdür. Ağız boşluğu, konjuktivada da papillomlar oluşabilir.



Koilostatik hücre / HPV

- **Epidermodisplazia verrüsiformis:** Deride yaygın ve uzun süreler izlenen siğil öbekleridir. Konjenital veya HIV enfeksiyonu gibi edinsel **T hücre yetmezliği** olanlarda, **HPV'ye karşı duyarlılık artışı** söz konusudur. Derinin **güneş gören** bölgelerinde **malign** dönüşümlere **(skuamoz hücreli Ca)** rastlanabilir (HPV 5 ve 8).

Tanı

- **İnsitu hibridizasyon** (hücre içinde nükleik asit gösterme), **PCR** ile virüsün DNA'sı gösterilir.
- **Sitolojik** olarak **Papanicolau** yaymasında (Pap-smear) tipik perinükleer vaukollü ve nükleer genişleme gösteren yassı epitel hücreleri **(koilositler)** görülür.
- Tanıda **hücre kültürü** ve **serolojinin yeri yoktur.**

Tedavi

Klinik Bilimler 200. soru
Mikrobiyoloji Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 168

Korunma

- HPV nedenli genital kanser profilaksisi için, cinsel aktif yaşta önce yapılır.
- **L1 antijenlerinden** hazırlanan **rekombinant,** ikili (**16** ve **18**), dörtlü (**6, 11, 16** ve **18**) ve dokuzlu (**6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52** ve **58**) aşıları vardır.
- Aşının mevcut papillom üzerinde etkisi yoktur.

Papillomavirüsün neden olduğu hastalıklar

- Deri siğilleri
- Anogenital siğil
- Laringeal papillom
- Epidermodysplasia verruciformis iyi huylu lezyonlar
- Epidermodysplasia verruciformis skuamoz hücreli karsinom
- Periungual skuamoz hücreli karsinom
- Oral fokal epitelyal hiperplazi
- Skuamoz hücreli karsinom (tonsil)
- Anogenital intraepitelyal neoplazi
- Skuamoz hücreli karsinom (sıklıkla serviks)
- Adenokarsinom (serviks) Tip 16 ve 18