



**TUSMER ANLATTI,
TUS'TA SORULDU!**

**2025 SONBAHAR TUS
REFERANSLARIMIZ**

PATOLOJİ

Bizimle hazırlan, farkı yaşa!

SoruNo:66

Timus gelişimindeki doğumsal defekte bağlı gelişen immün yetmezlik aşağıdakilerden hangisidir?

- A) Ağır kombine immün yetmezlik
- B) DiGeorge sendromu
- C) X geçişli agamaglobulinemi
- D) Hiper-IgM sendromu
- E) Chediak-Higashi sendromu

•Cevap Anahtarı: B

**REFERANŞ:
PATOLOJİ 59**

TUSMER®	İmmün Sistem Hastalıkları
X'e Bağlı Agamaglobulinemi (Bruton Hastalığı)	• Erkek bebeklerde görülür. Genellikle doğumdan 6 ay sonra kendini belli eder. • B hücrelerinde tirozin kinaz defekti vardır. Bu kinaz bruton kinaz (BTk) olarak adlandırılır. Bu defekte bağlı olarak pre-B hücrelerinin B hücrelerine diferansiasyonunda sorun vardır. • Sonuç olarak prekürsör B vardır, matür B yoktur, plazma hücresi yoktur ve immünglobülin oluşturulamaz. T lenfositler normaldir. • Periferde B hücresi yoktur. Lenf nodları, peyer plakları, apendiks ve tonsiller dahil germinal merkezler boştur. Lenfoid hipoplazi görülür. • Bakteriyel ve viral enfeksiyon sıklığında artış görülür. • Vakaların yaklaşık %35'inin beraberinde otoimmün hastalık vardır (romatoid artrit, dermatomyozit).
Sık Görülen Değişken İmmün Yetmezlik (CVID-Common Variable İmmünodeficiency)	• Her iki cins eşit etkilenir ve 2 veya 3. dekatta sık görülür. • B hücresi normal veya fazla sayıda olup, plazma hücresine dönüşmemesi nedeniyle hipogamaglobulinemi görülür. Bazen sadece IgG düşüklüğü görülebilir. • Lenfoid folikül hiperplazisi izlenir. • Piyojenik ve viral enfeksiyon sıklığında artış görülür. • Vakaların yaklaşık %20'sinde beraberinde otoimmün hastalık vardır (özellikle romatoid artrit). • Lenfoma ve mide kanseri riskinde artış görülür.
İzole IgA Yetmezliği	• En sık görülen primer immün yetmezlik hastalığıdır. • Ailesel veya edinsel olabilir. • IgA mukozal sekresyonların majör immünglobülinidir. • Temel sorun IgA salgılayan B hücrelerinin plazma hücrelerine diferansiasyonundadır. Serumda ve sekresyonlarda IgA yoktur. IgG ve IgM gibi diğer antikor seviyeleri normal veya artmıştır. • Hastaların çoğu asemptomatik olmakla beraber sinopulmoner enfeksiyonlar ve diyareye yatkınlık vardır. • Solunum yolu alerjilerine ve otoimmün hastalıklara (SLE, RA) yatkınlık artmıştır. • Kan transfüzyonlarında anafilaksi riski vardır.
Hiper IgM Sendromu	• X'e bağlı kalıtım gösterir. • CD4+ T hücre yüzey molekülü CD40 ligandı, B hücresinin yüzeyindeki CD40 moleküllerine bağlanarak B hücrelerini aktive eder. En sık görülen genetik anomali CD40 ligandında mutasyondur. • IgM üretimi normal veya fazla iken IgG, IgA, IgE üretimi defektlidir. • IgG yetersizliğine bağlı opsonizasyon yetersizdir. • T hücre aracılı makrofaj aktivasyonunda bozukluk görülür. • Piyojenik enfeksiyonlar ve özellikle Pneumocystis carinii (Pneumocystitis jiroveci) enfeksiyonlarına yatkınlık vardır.
Timik Hipoplazi (Di George Sendromu)	• Üçüncü ve dördüncü faringeal poştan köken alan timus, konjenital olarak hipoplazik veya ageneziktir. Buna bağlı T hücre kaybı söz konusudur. • B hücresi, plazma hücresi ve Ig'ler normaldir. • Bu sendromla doğan bebekler viral, fungal ve protozoal enfeksiyonlara yatkındırlar. • Vakaların yaklaşık %90'ında 22q11 kromozom delesyonu görülür. • Paratiroid hipoplazisi (hipokalsemik tetani) ve gelişim bozuklukları (yüz, kulak, kalp, büyük damar) görülür. • Nezelof sendromu: Hipoparatiroidizm ve doğumsal anomaliler olmaksızın, tek başına timus yetmezliğidir.
Ağır Kombine İmmün Yetmezlik (Severe Combined İmmünodeficiency-SCID)	• Sık görülen iki formu vardır. • Otozomal resesif tip: Adenozin deaminaz (ADA) mutasyonları görülür. • X'e bağlı tip: Sitokin reseptörlerinde γ zincir mutasyonu söz konusudur. Bu sitokinlerden en önemlisi T ve B lenfosit çoğalmasını uyaran IL-7dir. • Hem humoral hem de hücrel immünitede bozukluk vardır. B hücre ve T hücre fonksiyonları yetersizdir. Timus hipoplazik, lenf nodülleri ve lenfoid dokular atrofikdir. • En öldürücü immün yetmezlik hastalığıdır. • İnfantlarda rekürren bakteriyel, viral, mantar enfeksiyonları ve fırsatçı enfeksiyonlar görülür. • Tedavi kemik iliği transplantasyonudur.

- SoruNo:67
- Aşağıdaki inflamasyon mediatörlerinden hangisinin inflamasyonu azaltıcı etkisi yoktur?
- A) IL-8
- B) IL-10
- C) TGF-beta
- D) Lipoksin
- E) Resolvin

Cevap Anahtarı: A

REFERANŞ:
PATOLOJİ 28

TUS PATOLOJİ

Sitokinler

- Sitokinler inflammatuar yanıtı düzenlerler. Genellikle artırırlar fakat azaltadabilirler.
- Bazı sitokinler, lökositler arası iletişim aracı olması nedeniyle interlökin (IL) olarak isimlendirilirler.
- **TNF, IL-1, IL-6 ve kemokinler** akut inflamasyonda önemli sitokinlerdir. Başlıca **makrofaj** kaynaklıdır. IL-6 sedimantasyon hızını artırır.
- **TNF ve IL-1'in etkileri:**
 - **Endotel aktivasyonu:** Endotel adezyon moleküllerinin ekspresyonunda artış, diğer sitokinler ve kemokinlerde artış, prokoagulan aktivitede artışı içerir.
 - Lökositleri, fibroblastları aktive eder.
 - Sistemik etkileri ateş, letarji, akut faz proteinlerinin sentezinde artış, kaşeksi, lökositoz ve hipotansiyondur.
- **Kemokinler dört grupta sınıflandırılır.**
 - **CXC kemokinler:** Lökositler üzerine etkilidirler. Tipik üyesi **IL-8** olan CXC kemokinleri, IL-1 ve TNF uyarır.
 - **CC kemokinler:** Grubun üyeleri MCP-1 (monosit kemoatraktan protein-1), MIP-1α (makrofaj inflammatuar protein-1α), eotaksin (eozinofiller için kemotaktiktir) şeklindedir.
 - **C kemokinler:** Lenfositlere spesifik etki eden lenfotaktin bu gruptadır.
 - **CX3C kemokinler:** Bilinen tek üyesi fraktalkindir.
- **IFN-γ ve IL-12** kronik inflamasyonda önemli sitokinlerdir. Başlıca **lenfosit** kaynaklıdır. IFN-γ makrofajları uyarır.
- **IL-10 ve TGF-β antiinflammatuar** etkili sitokinlerdir. IL-10 aktive makrofajlardan salgılanır ve negatif feedback ile aktive makrofaj yanıtlarını azaltır. TGF-β ise makrofajlardan salgınır ve doku onarımı sırasında fibroziste rol alır.

Sitokin	Kaynak	İnflamasyonda Etkileri
Akut inflamasyon		
TNF	Makrofajlar, mast hücreleri, T lenfositler	Endotel adezyon moleküllerinin ekspresyonu, diğer sitokinlerin sekresyonu, sistemik etkiler
IL-1	Makrofajlar, endotel, bazı epitel hücreleri	TNF benzeri etkiler, önemli etkisi ateş
IL-6	Makrofajlar, diğer hücreler	Sistemik etkiler (akut faz cevabı)
Kemokinler	Makrofajlar, endotel, mast hücreleri, T lenfositler, diğer hücreler	Lökositlerin inflamasyon alanına yönelmesi
IL-17	T lenfositler	Nötrofil ve monosit kemotaksisi
Kronik inflamasyon		
IL-12	Dendritik hücreler, makrofajlar	IFN-γ üretiminde artış
IFN-γ	T lenfositler, NK hücreler	Makrofajların aktivasyonu
IL-17	T lenfositler	Nötrofil ve monosit kemotaksisi

Tablo 2.3. Sitokinlerin inflamasyondaki rolleri

Nitrik Oksit (NO)

- Nitrik oksit kısa ömürlü, gaz şeklinde bir serbest radikaldır.
- **Nitrik oksit sentaz (NOS)** tarafından sentezlenir. Sentezde L-arginin, oksijen ve NADPH kullanılır.
- Nitrik oksitin üç tipi vardır.
 - **Nöronal NOS (nNOS):** Temel olarak nöronlarda bulunur. İnflamasyonda önemli bir rolü yoktur.
 - **İndüklenelene NOS (iNOS):** İnflamasyonda rol oynar. **Makrofajlar**, sitokinler (IL-1, TNF, IFN-γ) ve mikrobiyal ürünler tarafından aktive edildiğinde salgınır ve mikropları öldürmesini sağlar.
 - **Endotelial NOS (eNOS):** Endotelde sentezlenir.
- **Fonksiyonları**
 - İnflamatuar ve antiinflammatuar etkileri vardır.
 - Endotel tarafından sentezlendiğinde **cGMP artışı** üzerinden etki göstererek **vazodilatasyona** neden olur.
 - Trombosit adezyon, agregasyon ve degranülasyonunu azaltır.
 - Lökosit adezyonunu azaltır.
 - Makrofajlar tarafından mikroorganizmalar ve tümör hücrelerine karşı **mikrobisid** (sitotoksik) olarak kullanılır. Nitrik oksit, süperoksitle (O_2^-) reaksiyona girer ve oldukça reaktif bir serbest radikal olan **peroksinitrite** ($ONOO^-$) indirgenir.

•Soru No: 68

- Kırk beş yaşındaki kadın hasta öksürük şikâyetiyle başvuruyor. Hastanın çekilen akciğer tomografisinde ön mediastene yerleşimli 10 cm çapında solid, düzgün sınırlı kitle saptanıyor. Lezyonun eksizyonel biyopsisinde, fibröz bantlar ile ayrılmış nodüller oluşturan tümöral lezyon izleniyor. Tümör, veziküler nükleuslu, belirgin nükleol içeren yuvarlak epitelyal hücreler ve arada çok sayıda lenfositik hücrelerden oluşuyor.
- Bu hasta için **en olası** tanı aşağıdakilerden hangisidir?
- A) Karsinoid tümör
B) Timoma
C) Lenfositik lenfoma
D) Mezotelyoma
E) Soliter fibröz tümör

•Doğru cevap B

REFERANŞ PATOLOJİ 135

TUSMER®		Hematopoetik Sistem Hastalıkları
Pulmoner Langerhans Hücreli Histiositoz		
• Sigara içen erişkinlerde sık görülür ve sigara bırakılmasıyla genellikle geriler. • Gerçek bir neoplazmdan çok reaktif hiperplazi olduğu düşünülür.		
TİMUS HASTALIKLARI		
• Timik hiperplazi • En sık myastenia graviste görülür. • Daha az sıklıkla SLE ve romatoid artritte görülür. • Timik hipoplazi • Di George sendromunda timik hipo/aplazi vardır. • Timoma • Timik epitel hücrelerinin tümörleridir. Çocuklarda nadir görülür ve en sık orta yaşlı erişkinlerde görülür. • Sıklıkla ön mediastende görülür fakat başka bölgelerde de (boyun, tiroid, pulmoner hilus) görülebilir. • Malign veya benign olabilirler. Benign olanlar daha sıktır. Benign olanlar (noninvaziv timoma) medüller timoma olarak adlandırılır. • Malign timomalar iki tiptir. Tip I malign timomalar (invaziv timoma), benign timomalardan farklı olarak kapsülü aşır çevre dokulara invazyon yaparlar. • Tip II malign timomalar (timik karsinom) sıklıkla akciğerlere metastaz yaparlar. Çoğunluğu skuamöz hücreli kanserdir. İkinci sıklıkla ise lenfoepitelyoma benzeri karsinom türü görülür.		
DALAK HASTALIKLARI		
• Masif splenomegali nedenleri: Myeloproliferatif hastalıklar (KML, primer myelofibrozis), bazı lösemiler (KLL, hairy cell lösemi), birçok lenfoma, enfeksiyöz hastalıklar (örneğin sıtma), Gaucher hastalığı. • Orta derecede splenomegali nedenleri: Kronik konjestif splenomegali (portal HT veya splenik ven tıkanıklığı), akut lösemiler, hemolitik anemiler, amiloidoz, Niemann-Pick hastalığı, enfeksiyöz hastalıklar (enfektif endokardit, tüberküloz, tifo), metastatik karsinom ve sarkomlar. • Hafif derecede splenomegali nedenleri: Akut splenit, enfeksiyöz mononükleoz, SLE. • Myeloid ve lenfoid tümörler dışında dalak neoplastik olarak nadiren tutulur. En sık tümörleri kavernoöz tipte lenfanjiyomlar ve hemanjiyomlardır.		
DİSSEMİNE İNTRAVASKÜLER KOAGÜLASYON		
• DIK çeşitli hastalıkların komplikasyonu olarak gelişebilmektedir. DIK ile ilişkili olabilecek bazı bozukluklar şu şekildedir: • Obstetrik komplikasyonlar: Ablasyo plasenta, ölü fetüs retansiyonu, septik abortus, amniyon sıvı embolisi, toksemi. • Enfeksiyonlar: Gram negatif ve gram pozitif sepsis, meningokoksemi, kayalık dağları benekli humması, histoplazmozis, aspergillozis, sıtma. • Neoplazmlar: Pankreas, prostat, akciğer ve mide kanserleri, akut promyelositik lösemi. • Ağır doku hasarı: Travma, yanıklar, majör cerrahi. • Diğer nedenler: Akut intravasküler hemoliz, yılan sokması, dev hemanjiom, şok, sıcak çarpması, vaskülit, aort anevrizması, karaciğer hastalığı. • DIK koagülasyon sisteminin aktivasyonuna bağlı tüm mikrodolaşımda mikrotrombüslerin oluşumuyla karakterizedir. Mikrotrombüslerin etkisiyle doku hipoksisi ve mikroinfarktlar meydana gelir. Mikrodolaşım içinde yaygın fibrin birikimi görülür. • DIK'te görülen diğer bir önemli sorun ise fibrinolitik patolojik aktivasyonu ve koagülasyon faktörlerinin azalmasına bağlı olarak kanama hastalığı (tüketim koagülopatisi) meydana gelmesidir. • Mikrotrombüsler en sık böbrekler, adrenal bezler, beyin ve kalpte yer alan arteriyol ve kapillerleri etkiler. Böbreklerde glomerülonefrite veya bilateral renal kortikal nekroza neden olabilir. Adrenal bezde Waterhouse-Friderichsen sendromuna yol açabilir.		

- Ani ölüm nedeniyle otopsi yapılan 40 yaşındaki erkek hastada, kalp sağ ventrikül duvarında ileri derecede incelme saptanıyor. Histopatolojik incelemede miyokard dokusunun yağ dokusu ile yer değiştirdiği tespit ediliyor.
- Buna göre **en olası** tanı aşağıdakilerden hangisidir?
- A) Aritmojenik sağ ventrikül kardiyomiyopati
- B) Hipertrofik kardiyomiyopati
- C) Endomiyokardiyal fibrozis
- D) Loeffler endomiyokarditi
- E) Hemokromatozis

•Cevap A

REFERANS DAHİLİYE 119

- **Aritmojenik Sağ Ventrikül Displazisi:** Sağ ventrikülde fibrolipomatöz infiltrasyonun izlendiği
- Genetik kardiyomiyopati türüdür. Sol dal bloğu paternli VT atakları ve ani ölüm ile karakterize bir durumdur. Kalp yetmezliğine neden olabilir. Fiziksel efor sırasında ani ölüm görülebilir. EKG'de V2-V3 'de T negatifliği ve geniş QRS vardır. V1-2-3 'de QRS 'in son kısmında epsilon dalgası (sağ ventrikülün gecikmiş aktivasyonu nedeniyle görülür).Aritmi profilaksisi olarak ICD kullanılabilir.

•Soru No: 70

- Seksen yaşındaki erkek hastada proksimal üretra yerleşimli ve histopatolojik olarak malign özellik gösteren tümöral bir kitle saptanıyor.
- Bu tümör ile ilgili aşağıdaki ifadelerden hangisi doğrudur?
- A) Ürotelyal karsinomdur.
- B) HPV ilişkilidir.
- C) Skuamöz hücreli karsinomdur.
- D) Adenokarsinom morfolojisindedir.
- E) Androjen pozitifdir.

•Cevap A

REFERANŞ PATOLOJİ 230

TUS PATOLOJİ

Malakoplaki

- Sıklıkla **E. coli** veya **Proteus** sistiti sonrası görülen malakoplakinin en sık görüldüğü yer mesanedir. Organ transplantasyonu alıcıları gibi immünsüpresif durumlarda sıklığı artar.
- Malakoplaki, **makrofajların fagositik fonksiyon bozukluğu** ile oluşan bir hastalıktır.
- Makroskopik olarak 3-4 cm çaplı, mukozal plaklar tarzında, sarı lezyonlar olarak görülür.
- **Histopatolojik bulgular**
 - **Köpüksü histiositler (von Hansemann hücreleri)**, multinükleer dev hücreler, bol lenfosit izlenir.
 - **Michaelis-Gutman cisimleri**: Geniş sitoplazmalı makrofajların içerisinde kalsiyum tuzlarının birikmesine bağlı oluşan mineralize taşlar siyah cisimcikler şeklinde izlenir. Bu cisimcikler PAS pozitifdir.

Mesane Kanseri

- **Mesane kanseri tipleri**
 - **Transizyonel (ürotelyal) karsinom**: En sık (%90) görülen mesane kanseri tipidir.
 - **Skuamöz hücreli karsinom**: İkinci en sık (%3-7) görülen mesane kanseri tipidir. **Şistozomiazisin endemik olduğu** bölgelerde sık görülür. Kronik mesane irritasyonu ve enfeksiyonu ile birlikteliği sıktır.
 - **Adenokarsinom**: Sıklıkla intestinal epitel içeren urachal kalıntılardan veya ekstrofi vezikaliden gelişir.
- Erkeklerde 3 kat daha sıktır. Vakaların yaklaşık %80'i 50-80 yaş arasındadır.
- **Risk faktörleri**
 - **Sigara**: En önemli risk faktörüdür.
 - Anilin boyaları, β-naftilamin
 - Şistozoma hematobium (Mısır, Sudan)
 - Uzun süreli analjezik kullanımı (fenasetin)
 - Siklofosfamid (hemorajik sistitte yapar)
 - Radyasyon (pelvik malignite tedavisi)
- Ürotelyal karsinomda **9. kromozom delesyonu** sık görülür. Kasa invaziv olmayan yüzeysel tümörlerde **RAS** ve **FGFR3** mutasyonları sık gözlenirken, kas invazyonunda **p53** ve **RB** mutasyonu sık gözlenir.
- Ürotelyal karsinomun iki prekürsör lezyonu vardır.
 - En sık görüleni **noninvaziv papiller tümörlerdir**. Papiller ürotelyal hiperplaziden köken alan noninvaziv papiller tümörlerden, invaziv papiller karsinom gelişir.
 - Diğer prekürsör lezyonu **flat noninvaziv ürotelyal karsinomdan (Karsinoma in situ (CIS))** "flat" (düz) invaziv karsinom gelişir.
- **Noninvaziv papiller ürotelyal neoplazilerde** en önemli prognostik kriter **tümörün derecelendirmesidir**. Tümör derecelendirmesine göre aşağıdaki gruplara ayrılır.
 - **Papillom**: Ekzofitik papillomlar küçük (0,5-2 cm) ve saplı lezyonlardır. Progresyon nadirde olsa gösterebilen ekzofitik papillomların aksine inverted papillomlar tamamen benignedir.
 - **Düşük malignite potansiyelli papiller ürotelyal neoplazi (PUNLMP)**: Histolojik olarak papillomlara benzerler fakat daha yüksek hücre yoğunluğu olan kalın bir epitel tabakaları vardır. İnvazyon görülmezken progresyon gösterebilir (%2).
 - **Düşük dereceli papiller ürotelyal karsinom**: Minimal sitolojik atipi izlenir. Hücreler polaritelerini korurlar ve kohezivdir. İnvazyon görülebilir (<%10) ve progresyon gösterebilir (%8-10).
 - **Yüksek dereceli papiller ürotelyal karsinom**: Ağır sitolojik atipi izlenir. Hücreler diskohezivdir ve **polarite kaybı vardır**. Kas tabakasına invazyon sık görülür. İnvaziv kansere progresyon riski (%30) ve metastaz potansiyeli yüksektir.
- **CIS**, düz ürotelyumda malign hücrelerle karakterizedir. Tam kat sitolojik atipi şeklinde veya pagetoid yayılım (ürotelyumda dağınık malign hücreler) şeklinde izlenebilir. Yüksek dereceli papiller ürotelyal karsinoma benzer şekilde hücrelerde kohezyon kaybı görülebilir ve hücreler idrara dökülebilirler. CIS tedavi edilmezse vakaların yaklaşık %50-75'i **invaziv kansere ilerler**.
- **İnvazyon derinliği ve yayılma (evreleme)** ilk tanı anında en önemli prognostik faktördür.
- Mesane tümörlerinde rekürrens ve progresyon riski, tümör boyutu, evre, derece, multifokalite, önceki nüks ve çevreleyen mukozada CIS varlığı gibi çeşitli faktörlerle ilişkilidir.
- Mesane kanserinde en önemli prognostik parametre **muskularis propria (detrusor kas) invazyonudur**.
- **Klinik bulgular**
 - Mesane kanseri karakteristik bulgusu **ağrısız, pıhtılı hematüri** görülmektedir.
 - En sık ölüm nedeni metastazdan ziyade üreter obstrüksiyonu yaparak üremiye neden olmasıdır.
- Tedavide kullanılan **BCG immünoterapisi** tümör hücrelerinin yıkılmasını sağlar. Bu tedavi granülomatöz sistite neden olabilir.

•Soru No: 71

•Yirmi iki yaşındaki kadın hasta ekstremitelerde simetrik, ülser ve eritematöz nodüller nedeniyle polikliniğe başvuruyor. Deri biyopsisinde subkutan yağ doku içerisinde lobüler paternle nekrotizan granülomatöz inflamasyon ve nekrotizan vaskülit bulguları tespit ediliyor.

•Bu hasta için **en olası tanı** aşağıdakilerden hangisidir?

- A) Eritema nodosum
- B) Lupus pannikülit
- C) Weber-Christian hastalığı
- D) T hücreli lenfoma
- E) Eritema induratum

•Cevap E

REFERANS KÜÇÜK STAJLAR 226

TUS KÜÇÜK STAJLAR



Eritema Nodosum

- En sık görülen pannikülitir*
- Ekstansör bölgelerde ve alt ekstremitelerde yerleşim gösterir
- Akut başlar ama skar bırakmadan iyileşir
- Ağrılı lezyonlardır
- İlaçlar, enfeksiyonlar (tbc), sarkoidoz, inflamatuvar bağırsak hastalıkları ve malignitelerde görülür

Eritema Induratum

- Subkutan yağ dokusunun primer vaskülitidir
- Venöz yetmezlikle ilişkilidir
- İyileşirken skar bırakır

Weber Christian Hastalığı

- Tekrarlayıcı febril nodüler pannikülit



VİTİLİGO

- En sık görülen depigmentasyon bozukluğudur
- Patofizyolojide melanositlerin otoimmün mekanizmalarla yıkımı söz konusudur
- Deri ve kollar beyazlaşmanın olduğu, pigment içermeyen iyi sınırlı maküllerle seyrederek
- Mukoza tutulumu görülebilir
- 3 alt tipe ayrılır
- ✓ Generalize vitiligo: En sık görülen tiptir, çok sayıda simetrik depigmente maküller görülür
- ✓ Üniversal vitiligo: Vücudun tamamına yakını tutulur
- ✓ Fokal (lokalize) vitiligo: Birkaç makül vardır
- Generalize vitiligoya %20-30 oranında otolimmün hastalıklar eşlik eder (En sık tiroid hastalıkları)
- Travmayla lezyonlar görülebilir (Koebner fenomeni)
- Daha çok güneş gören yerler tutulur
- Güneş yanıkları, stres, gebelik lezyonları tetikleyebilir
- Lökotrişi (kollar beyazlama), Koebner pozitif ve mukoz tutulumu olanlar kötü seyrederek

Tedavi

- ✓ Güneşten korunma
- ✓ Fototerapi (PUVA)
- ✓ Topikal, sistemik steroidler
- ✓ Kalsinörin inhibitörleri (takrolimus)
- ✓ D vitamini analogları (calcipotriol)



•Soru No: 72

•Aşağıdaki böbrek patolojilerinden hangisinin monoklonal plazma hücre neoplazilerine bağlı gelişmesi **en az olasıdır**?

- A) Bence-Jones nefropati
- B) Amiloidozis
- C) Hafif zincir birikim hastalığı
- D) Nefrokalsinozis
- E) Papiller nekroz

•Cevap E

REFERANS PATOLOJİ 130

TUS PATOLOJİ

Lenfosit Baskın (predominance) Tip

- Az görülen bir alt tiptir (%5).
- Hastaların çoğunluğu **erkektir** ve genellikle **35 yaş altındadır**. Genç erkekler genellikle **servikal veya aksiller lenfadenopati** ile başvururlar. Mediasten ve kemik iliği tutulumu seyrek görülür.
- Karakteristik olarak **lenfositik varyant (L-H) RS hücreleri** görülür. Bu hücreler **multilobe, patlamış mısır benzeri nükleuslu** hücrelerdir (**popcorn hücreleri**). Klasik RS hücresi nadirdir. Hücrel infiltrasyonda eozinofil, nötrofil, plazma hücresi genellikle görülmezken lenfosit ve makrofajlar sık izlenir.
- Lenfosit baskın tip **EBV ile ilişkili değildir**. Diğer gruplardan farklı olarak RS hücreleri **CD15 ve CD30 negatif, CD20 pozitif**ler. BCL-6 eksprese ederler.
- Vakaların yaklaşık %3-5'i diffüz büyük B hücreli lenfomaya dönüşebilir.
- Prognozu **mükemmeldir**.

Hodgkin Lenfoma Klinik Bulgular

- Hodgkin lenfoma tipik olarak **lenf nodunda ağrısız büyüme** ile kendini gösterir. Tüm tiplerde en sık etkilenen lenf nodu grubu **servikal bölgedir**.
- Hodgkin lenfomaya bağlı **radoterapi ve kemoterapi alan hastalarda sekonder kanser gelişme riski** artmıştır. Radyoterapi alanlarda akciğer kanseri, meme kanseri ve malign melanom, kemoterapi alan hastalarda ise akut myeloid kösemi sıklığı artmıştır.
- Prognoz ve kür olasılığı tümörün histolojik tipinden ziyade evreye bağlıdır.
- **İyi prognoz göstergeleri** genç hasta, evre I-II tümör ve sistemik bulgunun olmamasıdır.
- **Kötü prognoz göstergeleri** evre III-IV tümör, mikst sellüler ve lenfositlen fakir tipler, sistemik bulguların (ateş, gece terlemesi, kilo kaybı gibi) varlığıdır.

PLAZMA HÜCRELİ NEOPLAZİLER

- Plazma hücreli neoplaziler, **immünglobülin yapan hücrelerin monoklonal proliferasyonudur**. Serumda tek bir immünglobülinin (**monoklonal gammopati**) veya onun fragmanlarının artışı ile karakterizedir. Artan immünglobüline **M proteini** denir.
- Plazma hücreli neoplaziler lenfoid neoplazmlar ile ilgili ölümün yaklaşık %15'inden sorumludur. Sıklıkla orta yaşlı ve yaşlı kişilerde görülür.
- Plazma hücreli neoplaziler altı alt gruba ayrılırlar.

Multipl Myelom

- **En sık** görülen malign plazma hücre neoplazisidir.
- **İleri yaşlarda** görülen multipl myelomda tanı sırasında ortalama yaş 70'tir.
- Multipl myelom **kemik iliğindeki neoplastik plazma hücrelerinin monoklonal proliferasyonudur**. Plazma hücre proliferasyonunda etkili olan **IL-6** (kemik iliğinde fibroblastlar ve makrofajlarca yapılır), hastalarda yüksektir ve kötü prognoz göstergesidir.
- Patogeneizde kromozom 14'teki IgH lokusunun, kromozom 11'deki siklin D1 ve kromozom 6'daki siklin D3 gibi onkogenlerle füzyonuna yol açan translokasyonlar vardır.
- **Histopatolojik bulgular**: Sağlam veya kısmi bozulmuş Ig'ler hücre içinde birikebilirler. Bu birikimler sitoplazmada ateş kırmızısı şeklinde **alev (flame) hücrelerini** veya üzüm salkımı benzeri sitoplazmik damlacıklar içeren **Mott hücrelerini** oluşturabilir. Sitoplazmik Ig inklüzyonları şeklinde **Russel cisimciklerini**, nükleusta Ig inklüzyonları şeklindeyse **Dutcher cisimciklerini** oluşturabilir.
- Multipl myelomda karakteristik olarak iskelet sisteminde **multifokal litik lezyonlar** görülür. En sık tutulan kemikler sırasıyla **vertebral kolon, kostalar, kafa kemikleri**, pelvis, femur, klavikula ve skapula şeklindedir. Kemik lezyonları, **radyografik olarak 1-4 cm çaplı, zımba deliği tarzında** lezyonlar şeklinde görülürler. Hastalarda hiperkalsemi ve patolojik fraktür riski artmıştır.
- Multipl myelomda en sık üretilen **M komponenti** olguların yaklaşık %60'ında **IgG** den oluşur. Plazma hücreleri olguların %20-25'inde IgA ve %15-20'sinde ise hafif zincir üretirler. Hafif zincir proteinleri kolayca idrar ile atılırlar ve **Bence-Jones proteinürisi** olarak adlandırılırlar. Vakaların yaklaşık %20'sinde M komponenti olmadan sadece Bence-Jones proteinürisi görülür ve buna hafif zincir hastalığı denir.
- Multipl myelomda en sık ölüm sebebi **enfeksiyonlar ve böbrek yetmezliğidir**. Normal immünglobülin yapımının azalması, rekürren bakteriyel enfeksiyonlara (S. aureus, S. pneumoniae, E. coli) zemin hazırlar. Hastaların yarısından fazlasında görülen böbrek yetmezliği, multifaktöriyel olmakla beraber **en önemli nedeni Bence-Jones proteinürisidir**. Hafif zincirler böbrek tübül epitel hücrelerine toksik etki gösterirler. Ayrıca hafif zincirlerin birikimine bağlı **amiloidozda** görülebilir.
- Tanıda radyografi, elektroforez, serum ve idrar incelemesi kullanılır. Kesin tanı kemik iliği incelemesi ile konur.

•Soru No: 73

•Aşağıdakilerden hangisi vulvanın Human Papilloma Virus (HPV) ilişkili skuamöz lezyonlarının histopatolojik özellikleri arasında **yer almaz?**

- A) Koilositik atipi
- B) Eksofitik papiller büyüme
- C) Epitelde incelme
- D) Tam kat sitolojik atipi
- E) Matürasyon kaybı

•Cevap C

REFERANS PATOLOJİ 243

TUSMER®		Kadın Genital Sistem Hastalıkları
VULVA HASTALIKLARI		
NON-NEOPLASTİK EPİTELYAL HASTALIKLAR		
Liken Sklerozus (Kronik Atrofik Vulvutis)		
- Sıklıkla postmenapozal dönemde görülür ve yaşlı kadınlarda vulvar kaşıntının en sık nedenidir. - Deride düz beyaz plaklar veya parşomenleşme şeklinde görülen lezyonlar şeklindedir. - Liken sklerozus prekanseröz değildir fakat skuamöz hücreli kanser riski artmıştır. Histopatolojik bulgular: Epidermiste incelme, bazal epitel hücrelerinde dejenerasyon, hiperkeratoz, yüzeysel dermiste sklerotik değişiklikler ve derin dermiste bant benzeri lenfositik infiltrasyon önemli histopatolojik bulgulardır.		
Skuamöz Hücre Hiperplazisi (Liken Simpleks Kronikus)		
- Kandida, tinea, kimyasal iritanlara bağlı gelişebilen ve vulvar kaşıntının görüldüğü bir hastalıktır. Beyaz plak şeklinde görülür. - Prekanseröz değildir fakat vulvar kanserlerin sınırlarında görülmesi şüphelidir. Histopatolojik bulgular: Epidermiste kalınlaşma (akantoz), hiperkeratoz ve dermal inflamasyon önemli histopatolojik bulgulardır.		
VULVA TÜMÖRLERİ		
Kondiloma Akuminatum		
- Etkenin sıklıkla HPV tip 6-11 olduğu birkaç mm'den birkaç cm'ye varan lezyonlardır. - Karakteristik olarak siğil benzeri papiller lezyonların görüldüğü benign tümörlerdir. Prekanseröz değildir. - Histopatolojik olarak karakteristik bulgusu koilositlerdir. Koilositlerde tipi olarak perinükleer sitoplazmik vakuolizasyon görülür.		
Vulva Karsinomu		
- Sıklıkla 60 yaş üzeri kişilerde görülen nadir bir tümördür. - En sık skuamöz hücreli karsinom olarak görülür. Diğerleri bazal hücreli karsinom ve adenokarsinom şeklindedir. - Vulvada kaşıntı ve irritasyon en sık görülen semptomlarıdır. - İki farklı tipi vardır. 1-Bazaloid ve siğilimsi (wartly) karsinom - Daha az görülen vulva karsinomu tipidir. - Yüksek riskli HPV tipleri (Özellikle HPV 16) etkindir. - Orta yaş grubu kadınlarda sık görülür. Klasik Vulvar İntraepitelyal Neoplazi (VIN) prekürsör lezyonudur. Klasik VIN bir in situ karsinom olan Bowen hastalığına içerir. VIN epitelyal hücrelerde nükleer atipi, artmış mitoz ve yüzeyde diferansiyasyon kaybıyla karakterizedir. - Sıklıkla multifokal olup, kötü diferansiye skuamöz hücreli karsinom şeklindedir. - Sigara kullanımı ve immünsupresyon risk faktörüdür. 2-Keratinize skuamöz hücreli karsinom En sık izlenen tiptir. - HPV pozitifliği yoktur. - HPV ile ilişkili tipe göre daha yaşlı kişilerde izlenir. Liken sklerozus ve skuamöz hücreli hiperplazi ile birlikteliği sıktır. Diferansiye VIN prekürsör lezyonudur. Diferansiye VIN'da yüzeysel tabaka normal görünümdeyken bazal tabakada belirgin atipi izlenir. Bu zeminden gelişen keratinize skuamöz hücreli karsinomda keratin incileri görülür. - Genellikle unifokal olup, iyi diferansiye skuamöz hücreli karsinom şeklindedir. - Bu grupta p53 mutasyonu görülür. - Metastaz riski tümörün boyutu, invazyon derinliği ve lenfatik invazyon ile ilişkilidir.		
Papiller Hidradenom		
- Papiller hidradenom ve meme dışı paget hastalığı, memede eşdeğerleri olan glandüler neoplastik lezyonlardır. - Papiller hidradenom apokrin ter bezlerinden gelişen benign bir tümördür. - En sık labia majör ve interlabial kıvrımlarda görülür. - Histolojik görünümü memenin intraduktal papillomuna benzer. Karakteristik olarak myoepitelyal hücreler içerirler.		

•Soru No: 74

•Meme kanseri gelişiminde rol alan risk faktörlerinden hangisi diğerlerinden **daha fazla rölatif riske** sahiptir?

- A) Erken menarş
- B) Birinci derece akrabasında meme kanseri olması
- C) Ekzojen hormon tedavisi
- D) Postmenopozal obezite
- E) Nulliparite

•Cevap: B

REFERANS PATOLOJİ 263

Tablo 19.2. Meme kanseri gelişiminde etkili olan risk faktörleri

Risk Faktörleri	Relatif Risk (RR, 1'in üzeri risklidir)
- Kadın cinsiyet, yaş artışı - Meme kanseri riskini yüksek sıklıkta artıran sendromlar - Güçlü aile hikayesi (birden fazla birinci derece akraba, genç yaş, multipl kanser) - Meme kanseri öyküsü olma - Yüksek meme dansitesi	>4
- Meme kanseri riskini orta sıklıkta artıran sendromlar - Aile hikayesi (bir birinci derece akraba) - Genç yaşta göğüs bölgesine yüksek doz radyasyon alma	2,1-4,0
- Erken menarş (<12 yaş), geç menapoz (>55 yaş), geç ilk doğum (>35 yaş), nulliparite (doğum yapmamak), hiç emzirmeme - Dışardan hormon verilmesi, postmenopozal obezite, fiziksel inaktivite, yüksek alkol tüketimi	1,1-2,0

• Genetik faktörler

- **HER2/neu (c-ERB-B2)** protoonkogeninin overekspresyonu **en karakteristik** olan genetik değişikliktir. Kötü prognoz göstergesidir.
- **BRCA1:** Hereditör kanserlerde mutasyonu **en sık** görülen genidir. BRCA1 ilişkili kanserler genellikle kötü diferansiyedir ve p53 mutasyonuna sıklıkla eşlik eder. Triple negatif meme kanserleri ile ilişkisi kuvvetlidir. Over kanseri riski artmıştır.
- **BRCA2:** BRCA1 kanserlere göre daha sık östrojen reseptörü (ER) pozitifdir. Over kanseri riski düşüktür fakat erkek meme kanseri riski daha fazladır.
- **TP53:** Sporadik kanserlerde en sık görülen mutasyondur. TP53 mutasyonları en sık **triple negatif** (östrojen reseptörü negatif, progesteron reseptörü negatif, HER2/neu negatif) meme kanserlerinde görülür.

• Meme kanseri riskinin arttığı sendromlar

- Meme kanseri riskini yüksek sıklıkta (4 kattan fazla) artıran sendromlar: Ailesel meme ve over kanseri (BRCA1, BRCA2), Li-Fraumeni sendromu (p53), Cowden sendromu (PTEN), Peutz-Jeghers sendromu (STK11), hereditör diffüz gastrik kanser (CDH1 (E-cadherin)), hereditör meme kanseri (PALB2).
- Meme kanseri riskini orta sıklıkta (2-4 kat) artıran sendromlar: Ataksi-Telenjiyektazi (ATM), hereditör meme kanseri (CHEK2).

Tablo 19.3. Meme kanseri histolojik sınıflandırılması ve görülme sıklıkları

Histolojik tip	Yüzde
İnsitu Karsinom	15-30
Duktal Karsinoma İnsitu	80
Lobüler Karsinoma İnsitu	20
İnvaziv Karsinom	70-85
Duktal karsinom (Spesifik tip olmayan)	79
Lobüler Karsinom	10
Tübüler Karsinom	6
Müsinöz (Kolloidal) Karsinom	2
Medüller Karsinom	2
Papiller Karsinom	1
Metaplastik Karsinom	1'den az

İNSİTU MEME KARSİNOMU

Duktal Karsinoma İnsitu (İntraduktal Karsinom)

- Duktal bazal membran ve alttaki meme dokusunda invazyona yol açmayan duktal epitelin proliferasyonunun görüldüğü lezyondur. **Bazal membran invazyonunun olmaması** in situ karsinomları invaziv kanserlerden ayıran en önemli özelliktir.
- Genellikle palpe edilebilir kitle oluşturmazlar.
- **Mikrokalsifikasyonlar** sık görülür ve mamografi taramalarında bu kalsifikasyonların görülmesiyle tanı alırlar.
- Hastaların üçte birinde invaziv kanser gelişir ve en sık invaziv duktal karsinoma dönüşür.
- **Beş morfolojik alt tipi** vardır. Bunlar komedokarsinom, solid tip, kribriform tip, papiller tip, mikropapiller tip şeklindedir. Genellikle bu morfolojik tiplerin karışımı izlenir. Ayrıca komedokarsinom ve nonkomedokarsinom (komedokarsinom olmayan gruplar) olmak üzere iki gruba ayrılarda sınıflandırılabilirler.

•Soru No: 75

•Giderek artan egzersiz intoleransı yakınmasıyla doktora başvuran **44 yaşındaki erkek hastanın** fizik muayenesinde ekstremitelerde motor kuvvet **4/5** olarak saptanıyor. Bacaklarında gode bırakan ödem, akciğer grafisinde ise **kardiyomegali, pulmoner ödem ve plevral efüzyon** görülüyor. Çizgili kas biyopsisinin mikroskopik incelemesinde **değişik çapta kas fibrilleri ve bağ dokusu artışı** izleniyor. **Anti-distrofin antikoru** ile yapılan immünohistokimyasal boyamada **soluk boyanma** gözleniyor.

•Bu hasta için **en olası tanı** aşağıdakilerden hangisidir?

- A) Amyotrofik lateral skleroz
- B) Myastenia gravis
- C) Becker musküler distrofisi
- D) Polimiyozi
- E) Werdnig-Hoffmann hastalığı

•Cevap: C (Becker musküler distrofisi)

REFERANS PATOLOJİ 285

• Duchene musküler distrofi (DMD)

- **Distrofin (Xp21) geninin tamamen yokluğu** söz konusudur. Distrofin, distrofin glikoprotein kompleksinin önemli bir komponentidir. Bu kompleks plazma membranını sarar ve **bazal membran ile hücre iskeleti myofibrilleri arasında bağlantı** görevi görür.
- Sıklıkla ilk belirtileri kas güçsüzlüğü nedeniyle yaşlılarından geri kalmaz (Bebeklerde yürüme gecikmesi gibi).
- **Psödohipertrofi** (Kaslar kalınlaşmış fakat güçsüzdür) önemli erken fizik bulgudur.
- Distrofine yönelik immünohistokimyasal boyamada duchenede tamamen bir boyanma kaybı görülürken, **beckerde** boyamada azalma görülmektedir.
- Hastalar ortalama 25-30 yaşlarında solunum yetmezliği, pnömoni ve kalp yetmezliği gibi nedenlerden ölürlü.

• Becker musküler distrofi (BMD)

- Distrofin geni vardır fakat yapısı bozuktur.
- Hastalığın şiddeti distrofin eksikliğinin derecesi ile doğru orantılı olması nedeniyle duchene tipine göre daha hafiftir ve daha nadir görülür.
- Sıklıkla normal yaşam süresine sahiptir.

Myotonik Distrofi

- **İskelet kası zayıflığı, katarakt, endokrinopati ve kardiyomyopati** ile ilişkilidir.
- **Kas gruplarının uzamış, istemsiz kontraksiyonu** ile karakterizedir.
- Otozomal dominant geçişlidir. Vakaların %95'inden fazlasında **distrofia miyotonika protein kinazı (DMPK)** geninde mutasyon vardır. Bu gende **CTG trinükleotid tekrarı** görülür.
- Myotonik distrofi genellikle geç çocukluk döneminde, ayak dorsifleksiyonunun güçsüzlüğüne bağlı olarak yürüme sorunları ile ortaya çıkar.

KANALOPATİLER (İYON KANAL MYOPATİLER)

- **Myotoni ve tekrarlayan hipotonik paralizi atakları** ile karakterizedir.
- İyon kanallarını kodlayan genlerde defektler vardır.
- **Anormal potasyum değerleri** görülür.
- Hiperkalemik, hipokalemik ve normokalemik varyantları vardır.
 - **Hiperkalemik periyodik paralizi:** Sodyum kanallarını kodlayan **SCN4A** geninde mutasyon görülür.
 - **Hipokalemik periyodik paralizi:** Voltaj bağımlı L-tipi kalsiyum kanallarında bozukluk vardır.
 - **Malign hipertermi:** Sıklıkla cerrahi girişim esnasında verilen halojenli anestetik ajanlar veya süksinil kolin nedeniyle gelişir. **Ryanodine reseptörü (RYR1, Kalsiyumu serbestleştiren bir kanal proteini)** mutasyonu sık görülür. **Hipermetabolik durum** (taşikardi, taşipne, kas spazmı, hiperpireksi) ile karakterizedir.

DOĞUŞTAN METABOLİZMA BOZUKLUĞUNA BAĞLI GELİŞEN MYOPATİLER

Lipid Myopati

- Mitokondriyal dehidrogenaz enzim sisteminde veya karnitin transportunda bozukluklar vardır.
- Myositlerde lipid birikimine neden olur.

Mitokondriyal Myopatiler

- Mitokondriyal enzimlerin kodlanmasında etkili olan genlerdeki mutasyonlardan kaynaklanır.
- Erken yetişkin dönemde **proksimal kas güçsüzlüğü ve oküler kasların tutulumu** ile karakterizedir. Nörolojik semptomlar, laktik asidoz ve kardiyomyopati görülebilir.
- Histopatolojik olarak **düzensiz kırmızı lifler (ragged red fibers)** olarak adlandırılan anormal mitokondri kümeleri görülebilir.

İNFLAMATUAR MYOPATİLER

- İskelet kasının edinsel hastalıklarındandır.
- İnflamatuar myopatiler çizgili kasların immünojenik hasarlanmasıdır.
- Üç grup hastalığı içerir.

Dermatomyozit

- Dermatomyozit **kaslardaki küçük arterioller ve arterlerin endoteline karşı otoantikor** gelişimi ile karakterizedir.
- Çocuklarda en sık rastlanan inflamatuvar myopatidir.
- Anti-Jo1 (t-RNA sentetaz'a karşı gelişmiştir), anti-Mi2 ve anti-P155/P140 antikorları pozitifdir.
- İmmünohistokimyasal olarak CD4+ Tlenfosit ve C5-9 birikimi görülebilir.
- **Kas tutulumu ve deri döküntüleri** görülür.

•Soru No: 76

•Patogenezinde patolojik protein birikimi olan nörodejeneratif hastalıklar ve ilişkili olduğu protein eşleştirmelerinden hangisi yanlıştır?

- A) Parkinson hastalığı – Alfa sinüklein
- B) Alzheimer hastalığı – Beta amiloid
- C) Pick hastalığı – Tau protein
- D) Amyotrofik lateral skleroz – Ubikuitin
- E) Huntington hastalığı – Huntington

•Cevap: D (Amyotrofik lateral skleroz – Ubikuitin) ✓

REFERANS PATOLOJİ 298

Tablo 21.2. Nörodejeneratif hastalıklar ve biriken protein ilişkisi

Protein	İlişkili hastalık
Amiloid beta (Aβ)	Alzheimer hastalığı
tau	Alzheimer hastalığı, frontotemporal lobar dejenerasyon, Parkinson hastalığı (LRKK2 mutasyonlu), progresif supranükleer palsi, kortikobazal dejenerasyon, kronik travmatik ensefalopati
TDP-43	Frontotemporal lobar dejenerasyon, amyotrofik lateral skleroz
FUS	Frontotemporal lobar dejenerasyon, amyotrofik lateral skleroz
Alfa-sinüklein	Parkinson hastalığı, multipl sistem atrofi
Poliglutamin agregatları (Her hastalıkta farklı protein)	Huntington hastalığı, spinoserebellar ataksinin bazı formları, spinal bulbar musküler atrofi

Huntington Hastalığı

- **Striatum dejenerasyonu** görülen **herediter, progresif, fatal** bir hastalıktır.
- Huntington hastalığı **istekdişi, düzensiz, koreiform (dans eder gibi) hareketler ve demans** ile karakterizedir. Ekstrapiramidal motor sistemi tutar.
- Otozomal dominant geçişlidir ve genellikle erişkin döneme kadar semptom vermez.
- **Trinükleotid tekrar artımı** görülen hastalıklardandır.
- **Huntingtin proteini** birikimi görülür.
- Makroskopik bulguları: Beyin sıklıkla küçülmüştür. Sıklıkla **kaudat nükleus** ve putamende atrofi görülür. Globus pallidus sekonder olarak atrofiye uğrar. Lateral ve üçüncü ventriküller genişler.

Frontotemporal Lobar Dejenerasyon (FTLD)

- **Frontal ve temporal loblarda dejenerasyon ve atrofi** ile karakterizedir.
- Klinik bulgular genel olarak **frontotemporal demans** olarak tanımlanır. Klinik özellikler yönünden Alzheimer hastalığından farklı olarak hafıza kaybından önce davranışsal ve konuşma bozuklukları görülür. Bu bulgular hafıza kaybına zemin hazırlarlar.
- **İki majör formu vardır.**
 - **FTLD-tau:** Bu formda tau kodlayan gen mutasyonu vardır ve tau içeren inklüzyonlar görülür.
 - **FTLD TDP:** TDP-43 içeren inklüzyonlar görülür.
- **Pick hastalığı**
 - FTLD-tau grubundan bir hastalıktır. Nöronlarda **Pick cisimciği** olarak tanımlanan düz, yuvarlak, intrasitoplazmik inklüzyonlar görülür.
 - Şiddetli frontotemporal atrofi (**biçak sırtı atrofis**) izlenir.

Spinoserebellar Dejenerasyonlar

- Bu hastalık grubu sıklıkla serebellar korteksi, spinal kord ve periferik sinirleri tutar.
- **Spinoserebellar Ataksiler**
 - **Otozomal dominant** geçen ve **trinükleotid tekrarı** sık görülen hastalık grubudur.
- **Friedreich Ataksisi**
 - Otozomal resesif geçen ve frataxini kodlayan gende trinükleotid tekrarı nedeniyle oluşan bir hastalıktır.
 - Hayatın ilk on yılında yürüme ataksisi ile ortaya çıkar.
- **Ataksia Telenjektazi**
 - Otozomal resesif geçer.
 - Hastalık erken çocukluk döneminde **ataksik-diskinetik sendrom** olarak başlar ve takiben **konjunktiva ve deride telenjektaziler** izlenir.
 - **Serebellumda nörodejenerasyon** görülür. Birçok organda hücrelerin çekirdekleri (örneğin schwann hücreleri, endotel hücreleri) normal boyutlarına göre 2-5 kat büyümüştür (**amfisitler**).
 - Hastalarda T hücreli lösemi-lenfoma gelişme sıklığı artar.

Motor Nöron Hastalıkları

- **Amyotrofik lateral skleroz (ALS)**
 - Motor nöron hastalıklarının **en sık** görülenidir.
 - Serebral kortekste **üst motor nöronlar** ile spinal kord ve beyin sapındaki **alt motor nöronların dejenerasyonunun** görüldüğü progresif bir hastalıktır.
 - Kas atrofis, güçsüzlük ve fasikülasyonlar alt motor nöron dejenerasyonu ile ilgili bulgulardır. Parezi, hiperrefleksi, spastisite ve Babinski pozitifliği üst motor dejenerasyonu ile ilgili bulgulardır.
 - Duyu fonksiyonları bozulmaz.
 - Nöronlarda sıklıkla **bunina cisimleri** (PAS pozitif, eozinofilik, sitoplazmik inklüzyonlar) görülür.
- **Spinal musküler atrofi**
- **Bulbospinal atrofi (Kennedy sendromu)**

• **SoruNo:77**

- I. Senil osteoporozda osteoblastların biyosentez aktivitesinin azalması ve büyüme faktörlerine yanıtsızlık nedeniyle kemik oluşumu azalır.
- II. Postmenopozal osteoporozda serum östrojen seviyesinde azalma, osteoblastik aktiviteyi artırarak kemik rezorpsiyonuna yol açar.
- III. Kısıtlı fiziksel aktivite, kalsiyum yetersizliği, artmış PTH seviyesi ve D vitamini yetmezliğinin osteoporoz gelişmesinde önemli rolü vardır.

•Yukarıdaki ifadelerden hangileri osteoporoz patofizyolojisi için doğrudur?

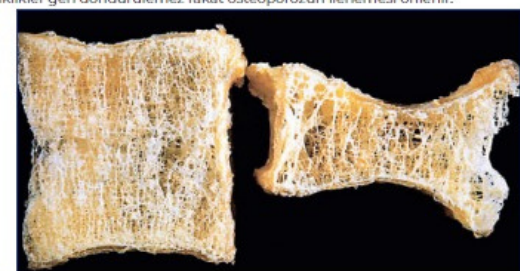
- A) I ve III
- B) Yalnız III
- C) I ve II
- D) Yalnız I
- E) I, II ve III

•**Cevap: A (I ve III)**

REFERANS PATOLOJİ 272-273

KEMİĞİN EDİNSEL HASTALIKLARI	
Osteoporoz (Osteopeni)	
- Osteopeni azalmış kemik kitlesi olarak tanımlanır. Osteoporoz ise kırık riskini ciddi biçimde artıracak şekilde şiddetli osteopenidir. Osteoporozda kemğin genel yapısı korunur. - Osteoporozun temel histolojik bulgusu, trabeküllerde incelleme ve havers kanallarında genişlemedir. - Kadınlarda postmenapozal olarak sık görülürken erkeklerde senil osteoporoz sık görülür.	
Tablo 20.1. Osteoporoz nedenleri	
Primer Osteoporoz	
İdiyopatik	
Postmenapozal	
Senil	
Sekonder Osteoporoz	
Endokrin Hastalıklar	Addison hastalığı, tip 1 DM, hiperparatiroidizm, hipertiroidizm, hipotiroidizm, hipofiz tümörleri, multipl myelom, karsinomatosis
Gastrointestinal Hastalıklar	Hepatik yetmezlik, malabsorpsiyon, malnütrisyon, vitamin C ve D eksikliği
İlaçlar	Alkol, antikoagülanlar, antikonvülsanlar, kortikosteroidler, kemoterapi
Diğer Nedenler	Anemi, homosistinüri, immobilizasyon, osteogenezis imperfekta, akciğer hastalığı
Patogenez - Kemik yapımı ve yıkımı arasındaki dengenin yıkım lehine bozulması ile oluşur. Senil osteoporoz - Yaş arttıkça osteoblastların sentez aktivitesinin azalması - Ekstrasellüler matrikste yer alan büyüme faktörlerinin azalması - Yaşla birlikte fiziksel aktivitenin azalması	

272

TUSMER®		Kas İskelet Sistemi Hastalıkları
Postmenapozal osteoporoz - Postmenapozal dönemde östrojendeki düşüşün kemik hücrelerinde sitokin üretiminde (özellikle IL-1, IL-6 ve TNF) artışa yol açtığı düşünülmektedir. Artan sitokinler RANK-RANK ligand etkinliğini uyarırlar ve osteoprotegerin üretimini baskılayarak osteoklast aktivitesini artırır. Yüksek döngülü (high-turnover) osteoporoz gelişir. - Osteoporoz sıklıkla süngerli kemikten zengin kısımlarda görülür ve süngerli kemik rezorpsiyonuna neden olur. Kemiklerde medüller kavite genişler ve kortikal kemik inceler. Vertebra, pelvis kemikleri ve femur, kırıkların sık görüldüğü yerlerdir ve bu kırıklara bağlı olarak pulmoner emboli ve pnömoni yaygın görülen komplikasyonlardır. - Serum alkalen fosfataz, kalsiyum ve fosfor düzeyleri normaldir. - Tedavi ile değişiklikler geri döndürülemez fakat osteoporozun ilerlemesi önlenir.		
		

Şekil 20.2. Solda normal vertebra korpusu, sağda kompresyon kırıkları ile kısalmış, osteoporotik vertebra korpusu.

•Soru No: 78

Kanser tedavisinde tümörün oluşumunda rol oynayan onkoproteinlere yönelik terapi modellerinin uygulandığı hastalık ve ilişkili mutasyon eşleştirmelerinden hangisi **yanlıştır**?

- A) Malign melanom – BRAF mutasyonu
- B) Endometrium kanseri – Rb mutasyonu
- C) Kronik miyeloid lösemi – BCR-ABL füzyonu
- D) Küçük hücreli dışı akciğer kanseri – EGFR mutasyonu
- E) Akut promiyelositik lösemi – PML-RARA füzyonu

•Cevap Anahtarı: B

REFERANS PATOLOJİ 251

TUSMER		Kadın Genital Sistem Hastalıkları
Seröz Over Tümörleri		
• Çoğunlukla içleri seröz sıvı ile dolu kistik tümörlerdir. Bu nedenle seröz kistadenom veya seröz kistadenokarsinom olarak adlandırılırlar. • Seröz over tümörlerinin %60'ı benign (kistadenom, kistadenofibrom), %15'i borderline ve %25'i maligndir (düşük ve yüksek dereceli seröz adenokarsinom). • Seröz tümörler tüm over tümörlerinin yaklaşık %30'unu ve yüzey epitel hücreli tümörlerin %50'sinden fazlasını oluşturur. • Benign tümörler 30-40 yaş arasında sık görülürken, malign tümörler 45-65 yaş arasında sık görülür. • Seröz kistadenokarsinom en sık malign over tümördür ve bilateralitesi en yüksek olan (%65) over tümördür. • Morfolojik bulgular • Seröz over tümörleri histolojik olarak tuba epiteline benzeyen hücreler içerirler. • Histolojik olarak papiller yapılar ve papiller yapıların uç kısımlarında psammoma cisimcikleri görülür. Papiller yapılarıdaki psammoma cisimcikleri, benign tümörlere göre malign seröz over tümörlerinde daha sık görülür. • Seröz over tümörlerinde malignite kriteri stromal invazyon olmasıdır. Borderline tümörlerde stromal invazyon görülmez. • Seröz over tümörleri implantasyon yoluyla peritona yayılabilirler (peritoneal karsinomatosis). • 2 alt tipi vardır. Bu tiplerin ayrımı nükleer atipinin derecesine göre yapılır. • Düşük dereceli seröz karsinomlar: İnvaziv karsinoma yavaş ilerler. Sıklıkla KRAS, BRAF ve c-ERB-B2 mutasyonu görülür. Benign veya borderline lezyonlardan gelişirler. • Yüksek dereceli seröz karsinomlar: İnvaziv karsinoma hızlı ilerler. Çoğunlukta p53, BRCA1 ve BRCA2 mutasyonu görülürken KRAS ve BRAF mutasyonları izlenmez. Over inklüzyon kistlerinden veya tubanın fimbrial ucundaki seröz tubal intraepitelyal karsinomdan (STIC) gelişirler.		
Müsinöz Over Tümörleri		
• Müsinöz tümörler tüm over tümörlerinin yaklaşık %20-25'ini oluşturur. • Sık görüldüğü yaş aralığı seröz over tümörleri ile benzerdir. • Seröz over tümörlerine büyük oranda benzerler fakat mukus salgılayan hücrelere sahip olmaları ile ayrılırlar. • Müsinöz over tümörlerinin %80'i benign, %10'u borderline ve %10'u maligndir. • K-RAS mutasyonları sık görülür. • Bilateralite seröz over tümörlerine göre daha azdır. Bu özelliği ile krukenberg tümöründen ayrılır. Krukenberg tümörü, overe metastaz yaparak bilateral kiteller oluşturan gastrointestinal kanalın müsinöz karsinomudur. • En büyük boyutlu over tümörleridir. • Kistik kiteller oluştururlar ve seröz over tümörlerine göre multikistik olma sıklıkları daha fazladır. Kistler müsin sekrete eden epitel ile döşelidir. • Müsinöz over tümörleri endoserviks veya kolon epiteline benzer hücreler içerir. • Prognozu seröz over tümörlerine göre daha iyidir. • Peritona implante olarak müsin yayılımı yapmaları psödomiksoma peritonei olarak tanımlanır.		
Endometrioid Tümörler		
• Benign ve borderline tipleride görülmekle beraber sıklıkla maligndir. • Solid veya kistik olabilir ve vakaların %40'ı bilateralidir. • Olguların %15-30'una endometrium karsinomu, %15'ine ise endometriozis eşlik eder. • Özellikle PTEN mutasyonu olmak üzere endometriumun endometrioid karsinomuna benzer mutasyonlar sık izlenir.		
Transizyonel Hücreli Tümörler (Brenner Tümörü)		
• Hastaların çoğu 40 yaşın üzerindeki kişilerdir. • Nadir görülen, solid kiteller yapan, tek taraflı bir tümördür. • Genellikle benign (%90) olmakla beraber nadiren borderline ve malign formlarda görülebilir. • Yoğun stroma içerisinde, mesane epiteline benzer değişici epitel adacıklarıyla karakterize bir tümördür. • Histolojik olarak hücrelerde kahve çekirdeği görünümü (nükleer groove) vardır.		
Berrak Hücreli (Clear Cell) Karsinom		
• Geniş eozinofilik, şeffaf hücrelerden oluşur. Nadir görülürler. • Endometriyozis (endometriyozis ile en ilişkili over tümörü) ve overin endometrioid karsinomu ile birlikteliği vardır. Endometriyozis zemininde gelişebilir. Tipik olarak hipersekretuar gestasyonel endometriyuma benzerler. • Kötü prognozludur.		

REFERANS PATOLOJİ 73

Kategori	Protoonkogen	Mekanizma	İlişkili olduğu tümörler
BÜYÜME FAKTÖRLERİ			
PDGF-β zinciri	PDGF-β	Overekspresyon	Astrositom
Fibroblast Büyüme Faktörleri (FGF)	HST-1 INT-2 (FCF3)	Overekspresyon Amplifikasyon	Osteosarkom, Mide ca, Mesane ca, Meme ca, Malign melanom
TGF-α	TGF-α	Overekspresyon	Astrositom
HGF	HGF	Overekspresyon	Hepatosellüler karsinom, Tiroid kanseri
BÜYÜME FAKTÖRLERİ RESEPTÖRLERİ			
EGF Reseptör Ailesi	ERB-B1 (EGFR)	Mutasyon	Akciğer adenokarsinomu
	ERB-B2 (Her2/Neu)	Amplifikasyon	Meme ca
FMS benzeri tirozin kinaz 3	FLT-3	Nokta mutasyonu	Lösemi
Nörotropik Faktör Reseptörü	RET	Nokta mutasyonu	MEN 2A ve MEN 2B, Familial medüller tiroid ca
BÜYÜME FAKTÖRLERİ RESEPTÖRLERİ			
PDGF Reseptörleri	PDGFRB	Amplifikasyon Translokasyon	Gliom, Lösemi
KIT ligand reseptörü	KIT	Nokta mutasyonu	Gastrointestinal stromal tümörler (GIST), Seminom, Lösemi
ALK reseptörü	ALK	Translokasyon Nokta mutasyonu	Akciğer adenokarsini, bir kısım lenfomalar, Nöroblastom
SİNYAL İLETİ PROTEİNLERİ			
GTP bağlayanlar	K-RAS	Nokta mutasyonu	Kolon, Akciğer, Pankreas ca
	H-RAS	Nokta mutasyonu	Mesane ve Böbrek ca
	N-RAS	Nokta mutasyonu	Malign Melanom, Hematolojik maligniteler
Nonreseptör tirozin kinaz	ABL	Translokasyon	Kronik myeloid lösemi, Akut lenfoblastik lösemi
RAS sinyal iletimi	BRAF	Nokta mutasyonu Translokasyon	Malign Melanom, Lösemi, Kolon ca
Notch sinyal iletimi	NOTCH1	Nokta mutasyonu Translokasyon	Lösemi, Lenfoma, Meme ca
JAK/STAT sinyal yolu	JAK2	Nokta mutasyonu Translokasyon	Myeloproliferatif hastalıklar, Akut lenfoblastik lösemi
Sikline bağımlı kinazlar	CDK4	Amplifikasyon / Nokta mutasyonu	Glioblastom, Malign Melanom, Sarkom

73

Şekil 5.3. Hücre siklus düzenlemesinde siklinlerin, sikline bağımlı kinazların (CDK) ve sikline bağımlı kinaz inhibitörlerinin (CDKI) rolleri.

Tablo 5.5. Bazı tümör süpresör genler

Gen	Protein	Fonksiyon	Familiyal Sendrom	Sporadik Kanserler
Mitojenik Sinyal Yolu İnhibitörleri				
APC	Adenomatöz polipozis geni proteinini	WNT sinyal yolu inhibitörü	Familiyal kolon polipleri ve karsinomları	Kolon, mide ve pankreas ca, melanom
NF1	Nörofibromin-1	RAS/MAPK sinyal inhibitörü	Nörofibromatozis tip 1	Nöroblastom, juvenil myeloid lösemi
NF2	Merlin	Hücre iskelet stabilitesi, Hippo sinyal yolu	Nörofibromatozis tip 2	Schwannom, meningiom
PTCH	Patched	Hedgehog sinyal yolu inhibitörü	Gorlin sendromu	Bazal hücreli ca, medulloblastom
PTEN	Fosfataz ve tensin homoloğu	PI3K/AKT sinyal inhibitörü	Cowden sendromu	Çeşitli kanserler, özellikle karsinomlar ve lenfoid tümörler
SMAD2, SMAD4	SMAD2, SMAD4	TGF-β sinyal yolu bileşeni, MYC ve CDK4 ekspresyon baskılayıcısı, CDK inhibitörü ekspresyonunun uyarıcısı	Juvenil polipozis	Sıklıkla kolon ve pankreas ca
Hücre Siklus İnhibitörleri				
RB	Retinoblastom proteinini	G1/S geçişi inhibitörü	Familiyal retinoblastom sendromu	Retinoblastom, osteosarkom, meme, kolon ve akciğer ca
CDKN2A	p16/INK4a ve p14/ARF	p16 (CDK inhibitörü), p14 (p53 indirekt aktivatörü)	Familiyal melanom	Pankreas, meme ve özofa. ca, melanom, bazı lösemiler

75

REFERANS PATOLOJİ 75

•Soru No: 79

Kırk altı yaşındaki kadın hastanın sağ parotis bezinde lokalize, yavaş büyüyen ve 4 cm çapındaki ağrısız kitle eksize ediliyor. Makroskopik olarak kapsüllü ve yuvarlak görünümlü kitlenin kesit yüzü gri-beyaz renkli, parlak ve yer yer miksoid alanlar içeriyor. Mikroskopik incelemede miksoid stroma içinde irregüler tübüller, duktuslar, asiner yapılar ve tabakalar oluşturan epitel ve miyoepitel hücreleri ile yer yer kondroid adalar izleniyor.

•Bu tümör için **en olası tanı** aşağıdakilerden hangisidir?

- A) Adenoid kistik karsinom
- B) Mukoepidermoid karsinom
- C) Bazal hücreli adenom
- D) Warthin tümörü
- E) Pleomorfik adenom

•Cevap Anahtarı: E

REFERANS PATOLOJİ 160

TUS PATOLOJİ



TÜKRÜK BEZİ HASTALIKLARI

Parotis, submandibuler ve sublingual olmak üzere üç adet major tükürük bezi ile beraber ağız mukozasında sayısız minör tükürük bezi vardır.

SİALADENİT

- **Tükürük bezlerinin inflamasyonu** olan sialadenit travma, viral, bakteriyel veya otoimmün (Sjögren) kaynaklı olabilir.
- **Mukosel:** Sialadenitin en yaygın şekli mukoseldir. Sıklıkla alt dudakta ve travma ile birlikte görülen kistik lezyonlardır. Tükürük bezi kanallarında bir tıkanma ya da rüptüre bağlı gelişir. **Ranula** histolojik olarak mukoselle identik olan sublingual gland mukoselidir.
- Viral sialadenitin en sık etkeni **kabakulaktır**. Viral sialadenitte en sık tutulan tükürük bezi **parotis bezidir**.
- Bakteriyel sialadenitler sıklıkla duktus obstrüksiyonuna bağlı olarak gelişirler ve duktus obstrüksiyonuna genellikle taşlar neden olur (sialolitiazis). Bakteriyel sialadenit en sık **submandibular bezde** görülür ve stafilokokkus aureus ile streptokokkus viridans en sık saptanan etkenlerdir.

TÜKRÜK BEZİ TÜMÖRLERİ

- Tükürük bezi tümörleri **en sık parotis bezinde (%65-80)** görülmektedir. Tümörlerin %10'u submandibüler bezde izlenirken geri kalanı minör tükürük bezlerinden ve sublingual bezden kaynaklanır.
- **Tükürük bezi tümörleri malignite sıklığı:**
 - Parotis bezi tümörleri sıklıkla benignedir, malignite sıklığı daha azdır (%15-30 malign).
 - Submandibuler bez tümörlerinin %40'ı malign.
 - Minör tükürük bezleri tümörlerinin %50'si malign.
 - Sublingual bez tümörlerinin %70-90'ı malign.

Tablo 12.1. Benign ve malign tükürük bezi tümörlerinin görülme sıklıkları

Benign	Malign
• Pleomorfik adenom (%50) • Warthin tümörü (%5) • Onkositom (%2) • Kistadenom (%2) • Bazal hücreli adenom (%2)	• Mukoepidermoid karsinom (%15) • Asinik hücreli karsinom (%6) • Adenokarsinom (%6) • Adenoid kistik karsinom (%4) • Malign mikst tümör (%3)

Pleomorfik Adenom (Miks tümör)

- Tükürük bezlerinin **en sık** görülen tümörü olan pleomorfik adenom, en sık **parotise** yerleşir.
- Kadınlarda ve 20-40 yaş arası kişilerde sık görülür.
- Pleomorfik adenom benign seyirli, yavaş büyüyen ve kapsüllü bir tümördür.
- **İyi sınırlı, yuvarlak, ağrısız, mobil kitle** yaparlar ve genellikle 6 cm'nin altındadırlar.
- PLAI ekspresyonu sık görülür.
- Histopatolojik olarak **epitelyal ve mezenkimal hücrelerin görüldüğü miks bir tümördür**. Bu bağlamda miksoid, hyalin, kondroid hatta kemik dokuları izlenebilir.
- Pleomorfik adenomlarda malign transformasyon görülebilir ve gelişen malign tümör **malign mikst tümör (karsinoma ex pleomorfik adenom)** olarak tanımlanır. Malign mikst tümör tükürük bezlerinden gelişen **en agresif** malignitedir.

Warthin Tümörü

- Diğer isimleri **papiller kistadenolenfomatozum, kistadenolenfoma** şeklindedir.
- **İkinci sıklıkta** görülen benign tükürük bezi tümörüdür.
- Erkeklerde ve 5-7. dekada daha sık görülür.
- **Yalnız parotiste** görülen warthin tümörü 2-5 cm çaplı, kapsüllü, benign bir tümördür.
- Vakaların yaklaşık %10'u multifokal ve %10'u bilateral olan warthin tümörü **bilateral görülme olasılığı en fazla** olan tükürük bezi tümörüdür.
- **Sigara** warthin tümörü gelişme riskini artırır.
- Histolojik olarak **hem epitelyal hem de lenfoid doku** içerirler. Ayrıca lenfoid foliküller içermesi ve çift sıra onkositik epitel ile döşeli olması warthin tümörü için tipiktir. **MALTOMA** gelişebilir.

Mukoepidermoid Karsinom

- Tükürük bezlerinin **en sık malign** tümörüdür. Ayrıca ikinci en sık tükürük bezi tümörüdür.
- Vakaların çoğunluğu (%60-70) **parotis** kaynaklı olan mukoepidermoid karsinom, **radasyona en ilişkili** olan tükürük bezi tümörüdür.
- Ağrı ve fasiyal sinir paralizisi görülebilir.
- Çapları 8 cm'ye kadar ulaşabilir. Sınırlı görümlerde iyi tanımlanmış kapsülleri yoktur ve sıklıkla infiltratiflerdir. Mikroskopik olarak **skuamöz, müköz ve intermedier hücrelerin oluşturduğu tabakalar ve kistler** izlenir.
- **CRTC1-MAML2** füzyon geni ile ilişkili (11;19) translokasyonu tipiktir.

•**Soru No: 80**

Duodenal polipoid lezyon ön tanısı ile endoskopik biyopsi yapılan hastanın hemotoksilen-eozin boyalı kesitlerinde duodenum mukozası yanı sıra iyi sınırlı oksintik tip mide glandları dikkati çekiyor.

•Bu hasta için **en olası tanı** aşağıdakilerden hangisidir?

- A) Gastrik metaplazi
- B) Gastrik hamartom
- C) Gastrik heterotopi
- D) Gastrik karsinom
- E) Gastrik polip

•**Cevap Anahtarı: C**

REFERANS PATOLOJİ 69

Neoplazi

Nonneoplastik lezyonlar

- **Hamartom: Dokuya ait bileşenlerin** doku içerisinde disorganize kitle oluşturmalarıdır. Sıklıkla akciğer ve karaciğerde izlenir.
- **Koristom (Heterotopi):** Bir organda normalde bulunmayan doku bileşenlerinin organize tarzda bulunmasıdır. Örneğin mide mukozasında pankreatik bir nodül bulunması veya böbrek, akciğer, overde kitleler halinde adrenal hücrelerin bulunması.

BENİGN VE MALİGN TÜMÖRLERİN ÖZELLİKLERİ

- Benign ve malign tümörlerin ayırımında **dört temel özellik** vardır:
 - Differansiasyon ve anaplazi
 - Büyüme hızı
 - Lokal invazyon
 - Metastaz
- **Differansiasyon ve Anaplazi**
 - **Differansiasyon (Farklılaşma)**
 - Tümör hücrelerinin köken aldıkları normal hücreye **morfolojik ve fonksiyonel olarak benzeme derecesine** differansiasyon denir.
 - **İyi diferansiye tümörler** köken aldığı hücreye benzeyen tümörlerdir. Benign tümörlerin çoğunluğu iyi diferansiye tümörlerdir. Örneğin bir kondromun, kırık dök matrisi sentezlemeye devam etmesi iyi diferansiye olduğunu gösterir. İyi diferansiye benign tümörlerde mitoz çok nadirdir ve atipik mitoz görülmez.
 - **Kötü diferansiye tümörler** köken aldığı hücreye benzemeyen tümörlerdir. Malign tümörlerin iyi diferansiye olanlarda kötü diferansiye olanlarda vardır.
 - **Anaplazi**
 - Anaplazi **differansiasyonun tamamen kaybedilmesidir** (Indiferansiye, dediferansiye). Anaplazi malignitenin güvenilir bir bulgusudur.
 - Anaplastik hücrelerde oluşan morfolojik değişiklikler:
 - **Pleomorfizm:** Tümör hücrelerinin arasında nükleus, boyut, şekil ve boyanma yönünden farklılıklar olmasıdır. Anaplastik hücrelerde belirgin pleomorfizm görülür.
 - **Nükleus morfolojisi**
 - Hiperkromatik çekirdekler (çekirdeğin daha koyu boyanması).
 - Nükleus sitoplazma oranının artması (nükleusun büyümesi). Normalde 1/4, 1/6 olan oran anaplastik hücrelerde 1/2'e yaklaşmıştır.
 - Beklenmedik ölçüde büyük nükleoller.
 - **Tümör dev hücreleri** görülebilir. Bu hücreler çok büyük bir nükleus veya çok sayıda nükleus içerebilirler.
 - **Mitoz artmış ve atipiktir** (Üç veya dört kutuplu mitotik figürler).
 - **Polarite kaybı** vardır (Hücrelerin daha düzensiz yerleşmesi).
 - **Displazi**
 - **Epitel lezyonlarında** görülür. Epitelde hücrelerin birbirine benzerliği ve yapısal düzenlerinin (oryantasyon) bozulmasıdır. Genellikle metaplazi zemininde gelişir.
 - Sıklıkla serviks, solunum yolları, ağız boşluğu ve safra kesesinde görülürler.
 - Displastik hücrelerde belirgin **pleomorfizm, normalden büyük hiperkromatik nükleus ve anormal mitozlar** görülür.
 - Displaziye yol açan faktörler ortadan kalkarsa **displazi geri dönüşlü** olabilir.
 - Displazi sıklıkla kanser öncüsüdür. Displastik değişiklikler epiteli tam kat tutarsa **karsinoma in situ** olarak tanımlanır.

Büyüme Hızı

- Genellikle **benign** tümörlerin çoğunluğu **yavaş** büyürken, **malign** tümörlerin çoğunluğu **hızlı** büyür.
- Kötü diferansiye malign tümörler iyi diferansiye malign tümörlere göre genellikle daha hızlı büyürler.

Lokal İnvazyon

- Lokal invazyon metastaz ile birlikte **en önemli malignite kriteridir**.
- **Benign tümörler infiltrasyon, invazyon ve metastaz yapmazlar.** Benign tümörlerin çoğunluğunun etrafında **fibröz bir kapsül** vardır. Bu kapsül tümörü çevre normal dokulardan ayırır.
- **Malign tümörler** ise çevrelerindeki dokuyu ilerleyici bir şekilde **infiltrate, invaze ve tahrip ederler**. Malign tümörlerin **kapsülü yoktur**.

•Soru No: 81

Aşağıdakilerden hangisi tiroidin folikül epitel kökenli tümörlerinde **sık görülen mutasyonlardan biri değildir?**

- A) PAX8/PPAR
- B) BRAF
- C) TERT
- D) RAS
- E) RET

•Cevap Anahtarı: C

REFERANS: PATOLOJİ 209 210

TUSMER® Endokrin Sistem Hastalıkları

Foliküler Adenom

- **En sık** görülen benign tiroid tümörüdür.
- Foliküler epiteliden köken alan, **soliter**, yuvarlak ve kapsüllü lezyonlardır.
- Genel olarak tiroid karsinomunun **öncül lezyonu değildir**. Bununla beraber nonfonksiyonel tiroid adenomlarının bir kısmının (RAS ve PPAR γ) foliküler kanserin öncül lezyonu olduğu düşünülmektedir.
- Çevre tiroid dokusundan düzenli bir **kapsülle** ayrılır ve çevre dokuyu basıya uğratır. Multinodüler guatrda ise kapsül yoktur ve çevre dokuya bası daha azdır.
- Büyük çoğunluğu fonksiyonel değildir fakat az bir kısmı tiroid hormonu üreterek (toksik adenom) tirotoksikoya yol açabilir. Toksik adenomlarda ve toksik multinodüler guatrda TSHR ve GNAS mutasyonları sık görülür.
- Foliküler karsinomlarda ise bu mutasyonlar nadirdir.
- Foliküler karsinom, **kapsül invazyonu** ve **damar invazyonu** bulunması ile foliküler adenomdan ayrılır. Ayırım için **ince iğne aspirasyon biyopsisi yeterli değildir** ve kapsül invazyonunun gösterilmesi için cerrahi ekizyon gerekir.
- Hurthle hücre değişikliği nadiren izlenir.

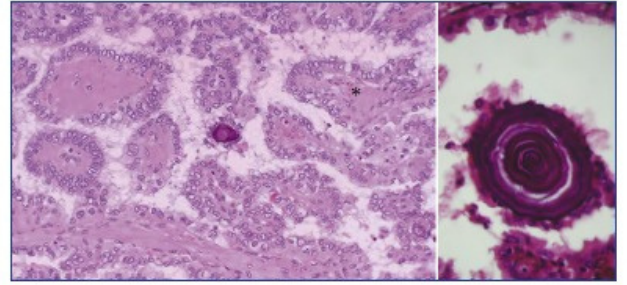
TIROID KANSERLERİ

- Sıklıkla **erişkinlerde** görülürler.
- Medüller karsinom dışında diğer tiroid kanserleri, **folikül epitelinden** gelişirler. Medüller karsinom ise parafoliküler C hücrelerinden gelişir.
- Sıklıkla iyi diferansiye tümörlerdir.
- **Risk faktörleri**
 - Baş ve boyun bölgesine radyasyon
 - Hashimoto tiroiditi
 - Multinodüler guatr varlığı
 - Genetik mutasyonlar
- **Tiroid kanser tipleri görülme sıklıkları:**
 - Papiller karsinom (%85'den fazla)
 - Foliküler karsinom (%5-15)
 - Medüller karsinom (%5)
 - Anaplastik karsinom (<%5)

Papiller Karsinom

- **En sık** görülen tiroid karsinomu tipidir (>%85).
- **Kadınlarda** ve **25-50 yaş** arası kişilerde sık görülür.
- **iyonize radyasyonla en fazla ilişkili** olan tiroid kanseri tipidir.
- Soliter veya multifokal lezyonlar halinde olabilir ve sıklıkla kapsülsüzdür.
- Patogeneze **MAD kinaz yolu aktivasyonu** vakaların çoğunda görülür. MAP kinaz yolu aktivasyonu iki temel mekanizma aracılığıyla olur. Bunlar **RET/PTC** translokasyonları ve **BRAF** mutasyonları şeklindedir.
- **Histopatolojik bulgular**
 - Fibrovasküler gövdeli dallanan **papiller yapılar** yaygın görülür.
 - Papillaların içinde **psammoma cisimcikleri** olarak tanımlanan konsantrik kalsifiye yapılar görülür.
 - **Çekirdek özellikleri** tanı koydurucudur.
 - Berrak boş görünümlü hücreler vardır. Bu özellik **buzlu cam** veya **Orphan Annie Annie (Yetim Annie) gözü** olarak tanımlanır.
 - Kahve çekirdeği şeklinde çentiklenmenin hücre çekirdeğinde oluşturduğu görünüm **intranükleer groove** olarak tanımlanır. Çekirdek içlerinde sitoplazmik invazyonlardan kaynaklanan nükleus içinde inklüzyon (**psödoinklüzyon**) veya intranükleer groove görülebilir.
- **Histolojik varyantları**
 - **Foliküler varyant:** En sık tiptir ve kapsüler invazyon vardır. Papiller kanserin nükleer özelliklerini taşıyan hücrelerle döşeli foliküllerden oluşur. Bu nedenle foliküler adenomlarla karışabilir. Kapsüler invazyon yoksa "papiller benzeri nükleer özelliklere sahip noninvaziv foliküler tiroid neoplazmi" olarak adlandırılır. Prognozu iyidir.
 - **Papiller mikrokarsinom:** Geleneksel papiller karsinom olarak adlandırılır ve papiller kanserin **öncül lezyonu** olarak kabul edilir. İyi prognozlu tiptir.
 - **Tall cell varyant:** Daha yaşlı kişilerde görülür. Metastaz daha siktir ve prognozu daha kötüdür. Hemen her zaman BRAF mutasyonları görülür ve sıklıkla RET/PTC translokasyonları izlenir.
 - **Diffüz sklerozan varyant:** Çocuklarda ve gençlerde sık görülür. Diffüz fibrozis ve Hashimoto tiroiditine benzer lenfosit infiltrasyonu görülür. Kötü prognozludur ve vakaların neredeyse tamamında lenf nodu metastazi vardır. BRAF mutasyonları görülmez fakat vakaların yaklaşık yarısında RET/PTC translokasyonları izlenir.
- İİAB ile yüksek oranda tanı konabilen bir tümördür.
- Karakteristik olarak lenfatiklerle yayılır ve özellikle **servikal lenfatiklere** yayılır. Nadiren hematogen metastaz yapar ve hastaların az bir kısmında tanı anında akciğer metastazi vardır.
- **En iyi prognozlu** tiroid kanseri tipidir. Yavaş ilerler, 10 yıllık sağkalım %95'in üzerindedir. Prognoz yaş (40 yaş üstü kötü), tiroid dışı yayılım ve evreye bağlıdır.

TUS PATOLOJİ **TUSMER®**



Şekil 15.2. Papiller tiroid kanseri ve psammoma cisimciği

Foliküler Karsinom

- İkinci sıklıkta görülen tiroid karsinomu tipidir.
- **Kadınlarda** ve papiller karsinoma göre daha ileri yaşlarda (**40-60 yaş**) görülür.
- Beslenmede iyot eksikliği olan coğrafi bölgelerde sık görülür.
- Vakaların yaklaşık yarısında **RAS** (NRAS, HRAS, KRAS) mutasyonu görülür. RAS mutasyonlarından en sık görüleni NRAS mutasyonudur.
- Foliküler karsinomda görülen diğer genetik değişiklikler **PDI-3K/AKT** sinyal yolağı mutasyonu, **PAX8:PPARG** translokasyonu ve PTEN mutasyonu şeklindedir.
- Papiller kanserde görülen nükleer bulgular ve psammoma cisimcikleri foliküler kanserde izlenmez.
- Foliküler karsinom, **kapsül invazyonu** ve **damar invazyonu** bulunması ile foliküler adenomdan ayrılır (foliküler adenom kısmında bahsedilmişti).
- Hurthle hücreli varyantları izlenebilir.
- Genellikle **hematojen** yolla yayılır ve akciğer, kemik, karaciğer sık metastaz yaptığı organlardır.

Medüller Karsinom

- Folikül epitelinden gelişen diğer tiroid kanserlerinden farklı olarak **parafoliküler C hücrelerinden kaynaklanır**.
- Nöroendokrin bir tümör olan medüller karsinom **kalsitonin** salgılar. Bazı vakalar ise CEA, somatostatin, VIP, serotonininde salgılayabilirler. Kalsitonin hem tanıda hem de postoperatif takipte kullanılan önemli bir parametredir.
- Medüller karsinom vakalarının %70'i sporadik, %30'u aileseldir. Ailesel olanların bir kısmı MEN (**MEN 2A veya MEN 2B**) ile ilişkilidir. MEN ile ilişkili olan olgular daha genç yaşta, sporadik ve diğer aileseller daha ileri yaşlarda görülür. MEN 2B ile ilişkiler daha agresiftirler.
- Hem ailesel hem de sporadik vakalarda **RET** protoonkogen mutasyonu görülebilir.
- Sporadiklerin tek bir nodül şeklinde görülme sıklığı daha fazla iken ailesel olgularda bilateralite ve **multisentrisite** siktir.
- Ailesel medüller kanser olgularında **multisentrik C-hücre hiperplazisi** (öncül lezyon olduğu düşünülüyor) sık görülürken sporadik olgularda görülmez.
- **Histopatolojik bulgular**
 - Tümör stromasında **amiloid** birikimi görülür. Amiloidin kaynağı tümör hücreleri tarafından salgılanan **kalsitonindir**.

Anaplastik Karsinom

- **En az** görülen tiroid kanseri tipidir.
- En agresif insan tümörlerindendir ve **prognozu en kötü** tiroid kanseridir.
- **Yaşlılarda** ve beslenmede iyot eksikliği olan bölgelerde sık görülür.
- **p53** mutasyonu sık görülür.
- Klinik olarak **büyük, ağsız tiroid kitlesi** ve bu kitlenin oluşturduğu bası etkileri görülür.
- Anaplastik karsinomda çeşitli histolojik paternlerden biri görülebilir. Büyük pleomorfik dev hücreler, sarkomatöz iğsi hücreler veya mikst iğsi ve dev hücreler görülebilir.
- Sitokeratin pozitifler fakat tiroglobulin gibi tiroid diferansiasyonunu gösteren markerlar negatiftir.

- Soru No: 82
- Aşağıdakilerden hangisi radyasyon hasarının erken dönem sonuçlarından biri değildir?
- A) Akciğer ödemi
- B) Vasküler subintimal fibrozis
- C) Granülositopeni
- D) Germ hücrelerinde hasar
- E) Kolonda ülserasyon

• Cevap Anahtarı: B

REFERANS: PATOLOJİ 21


İnflamasyon ve Onarım

İNFLAMASYON

- İnflamasyon, konak hücredeki kan damarlarının, proteinlerin ve diğer medyatörlerin, hücre hasarını başlatan nedeni ve ortaya çıkan nekrotik hücre ve dokuları ortadan kaldırmaya çalıştığı, sonrasında onarım ve yara iyileşmesi sürecini başlattığı **koruyucu** bir cevaptır.
- **İnflamatuvar reaksiyon** ve onarım süreci bazı durumlarda **normal dokulara da zarar verebilir**.
 - İnflamatuvar reaksiyon çok güçlüyse (ağır enfeksiyonlar).
 - Uzun sürerse (direnci enfeksiyonlar).
 - İnflamatuvar reaksiyon uygun değilse
 - Otoimmün hastalıklarda kişinin kendi antijenlerini hedef alması,
 - Alerjik hastalıklarda çevredeki zararsız antijenleri hedef alması gibi.
- İnflamasyon akut veya kronik formda olabilir.
- **Akut inflamasyon**
 - **Hızlı** başlar ve **kısa süre** (birkaç dakika ile birkaç gün arasında) devam edip sona erer.
 - Akut inflamasyonun ana hücresi **nötrofillerdir**. Nötrofiller 6-24 saatte inflamasyon bölgesine toplanmaya başlar ve 24-48 saat sonra yerini makrofajlara bırakır.
- **Kronik inflamasyon**
 - İnflamasyon daha **yavaş** başlar ve **uzun süre** (günler, yıllar) devam eder.
 - Kronik inflamasyonun ana hücreleri **lenfositler ve makrofajlardır**.
 - Akut inflamasyondan farklı olarak **fibrozis ve damar proliferasyonu** görülür.
 - Akut inflamasyondan sonra başlayabileceği gibi, başından itibaren kronik inflamasyon şeklinde de olabilir.
- **İnflamasyonun kardinal bulguları:**
 - Isı (calor)
 - Kızarıklık (rubor)
 - Şişme (tumor)
 - Ağrı (dolor)
 - Fonksiyon kaybı (functio laesa)
- **İnflamasyon nedenleri**
 - **Enfeksiyonlar** (bakteriyel, viral, fungal, paraziter) ve mikrobiyal toksinler, **en sık görülen ve tıbbi olarak en fazla önem taşıyan** inflamasyon nedenidir.
 - **Doku nekrozuna yol açan faktörler**
 - İskemi (myokard infarktüsü vb.)
 - Travma
 - Fiziksel veya kimyasal hasar (yanık, donma, radyasyon, bazı kimyasal maddelere maruz kalma vb.)
 - **Yabancı cisimler** (kıymık parçaları, sütürler, toz vb.)
 - **İmmünolojik reaksiyonlar**
- **Tipik bir inflamatuvar reaksiyon** sırasıyla aşağıdaki adımları izleyerek gelişir.
 - Ekstravasküler dokularda yer alan zararlı ajanın konak hücreleri ve molekülleri tarafından tanınması.
 - Lökositler ve plazma proteinlerinin dolaşımdan çıkarak zararlı ajanın bulunduğu bölgede toplanması.
 - Lökositler ve proteinlerin aktive olarak zararlı ajana ortadan kaldırması.
 - İnflamatuvar reaksiyonun kontrol edilmesi ve sonlandırılması.
 - İnflamasyon sırasında hasarlanan dokunun onarılması.

AKUT İNFLAMASYON

- Akut inflamasyonun **3 major komponenti** vardır.
 - Küçük damarların dilatasyonuna bağlı kan akımında artış.
 - Plazma proteinleri ve lökositlerin dolaşımdan çıkmaları için mikrodolaşımda geçirgenlik artışı.
 - Lökositlerin mikrosirkülasyondan dışarı çıkışı, hasar alanında toplanması ve zararlı ajana ortadan kaldırmak için aktive olmaları.

AKUT İNFLAMASYONDA VASKÜLER DEĞİŞİKLİKLER

- İnflamasyonda ilk değişiklik **ani ve kısa süreli vazokonstriksiyondur**.
- Vazokonstriksiyondan sonra çeşitli inflamatuvar medyatörlerin (özellikle histamin) etkisi ile gelişen **arteriyoller vazodilatasyon**, kan akımı artışına ve kapiller yatakların dolmasına bağlı konjesyona neden olur. İnflamasyonun kardinal belirtilerinden olan ısı artışı ve kızarıklık vazodilatasyona bağlıdır.