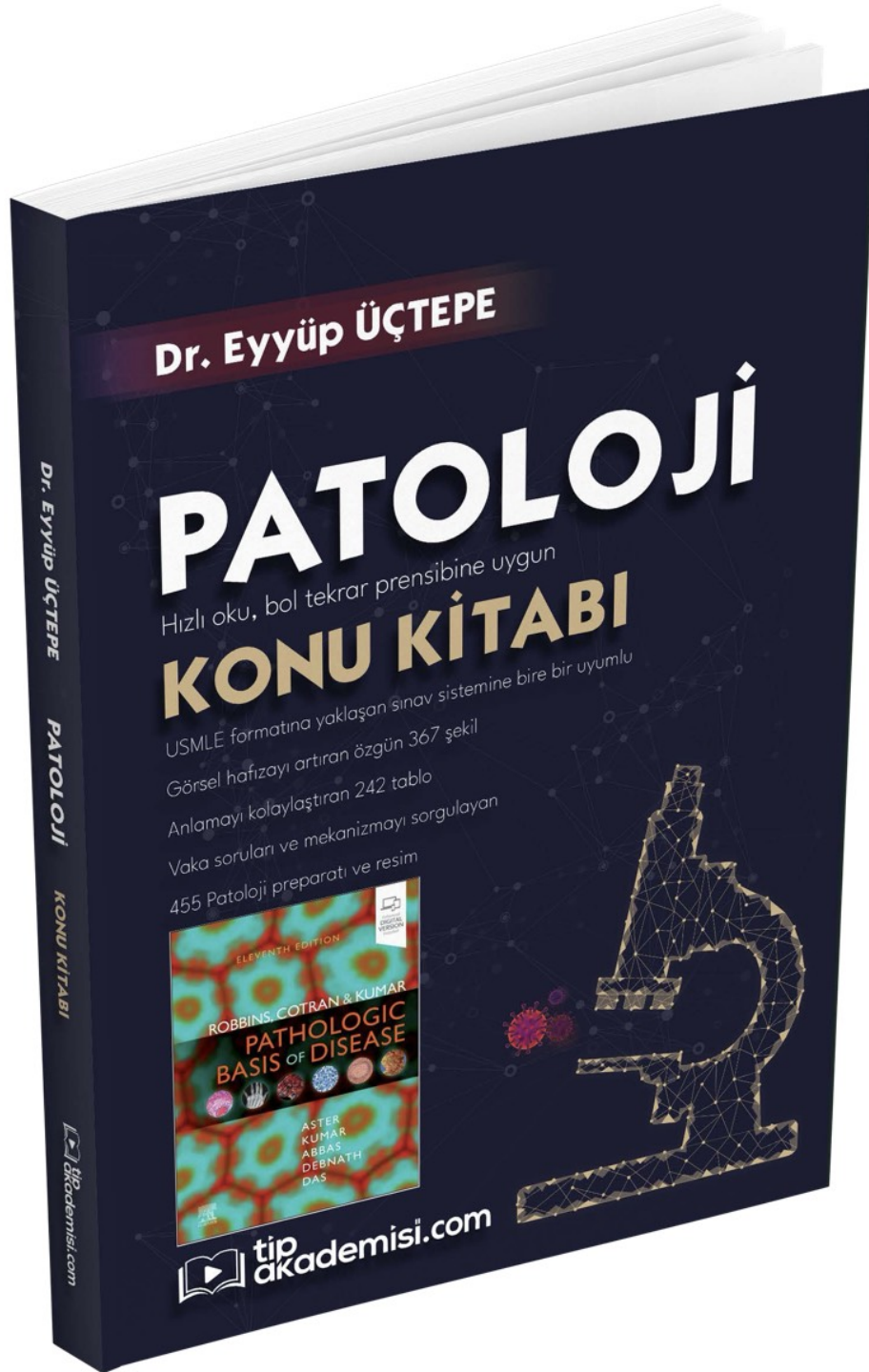


Tıp Akademisi Robbins Patoloji 11. Baskı Güncellemeleri



1-HÜCRE HASARI

	Nekroptosis (Sayfa 17)	Piroptosis
Başlatıcı Faktör	TNFR1 ^a ve Fas uyarılması DNA-RNA Virüsleri	Bakteriyel toksinler, patojenle ilişkili moleküler paternler (PAMP) veya İntraselüler lipopolisakkarit (LPS)
Hücre içi aktivasyon mekanizması	TNFR1 ve RIP1 ^a ve RIP3 etkileşimi (programlı nekroz) → MLKL aktivasyonu → plazma membranı ve organellerde porlar oluşması ^a	- Hücre içi patojen moleküller → İnflamazomu (NLRP3-Prokaspaz-1) aktiveleştirir → Kaspaz-1 akt. → IL-1 oluşumu ve Gasdermin molekülünün aktiv. > membranda por oluşur. - LPS > Kaspaz-4 ve 5 akt. > Gasdermin akt. > membranda por oluşması (non-kanonik yolak)

Entegre Stres Yanıtı (Sayfa 20)

Hücrel stres (hipoksi, aminoasit açlığı, viral infeksiyon, hem/demir eksikliği vb.) → PERK (ER stresi), GCN2 (aminoasit açlığı), PKR (viral infeksiyon), HRI (hem/demir eksikliği) kinaz aktivasyonu → eIF2α fosforilasyonu > genel protein sentezi ↓ (enerji tasarrufu ve toparlanmak için zaman) fakat ATF4 sentezi ↑ (antioksidan yanıt, otofaji, protein katlanmasının düzenlenmesi ve yanlış katlanmış protein yanıtının (UPR) aktive edilmesi) > hücre stresle başa çıkabilirse adaptasyon ve homeostaz; başaramazsa apoptoz gelişir.

4- İMMÜN SİSTEM HASTALIKLARI

Tip I aşırı duyarlılık Reaksiyonu (Anafilaktik/Hızlı Tip) (Sayfa 53)

	Başlatan olay	Mediatorler	Sonuç
Antijen Spesifik Duyarlılık oluşması	Ekzojen ^a antijenin vücuda girmesi → Dentritik hücreler ile Naif T hücrelere antijen sunulması ve epitel kaynaklı IL-25, IL-33 ve TSLP → Naif T hücrelerinin Th2 ve Thf (Foliküler T Helper hücre)'ye farklılaşması → IL-4, IL-5 ve IL-13 salınımı	IL-4	B hücreleri → antijen spesifik IgE sentezi ^a (İzotip dönüşümü)
		IL-5	Eozinofil aktivasyonu
		IL-13	IgE sentezi ve epitel hücre mukus salgısını ↑

- Tip 1 immün yanıt: Th1 ve ILC1 (Doğal lenfoid hücre 1) > IFN-γ > M1 makrofaj akt. > hücre içi patojenlerin eliminasyonu
- Tip 2 immün yanıt: Th2, Tfh ve ILC2 (Doğal lenfoid hücre 2) > IL-4, IL-5, IL-13 > Eozinofil aktivasyonu, IgE üretimi > Tip 1 ADR

ANA Boyanma Paternleri (Sayfa 60)

ANA Boyanma Tipi	İlişkili Hastalık	ANA Boyanma Tipi	İlişkili Hastalık
Nükleer Homojen	Sistemik lupus eritematozus (dsDNA)	Kümel Nükleolar	Sistemik skleroz
Nükleer Zar	Otoimmün karaciğer hastalıkları	Sentromer	Sistemik skleroz, Primer biliyer kolanjit, Sjögren
Nükleer Kaba Benekli	SLE, Sistemik skleroz, Mikst konnektif doku hastalığı (Anti-Sm ve U1-RNA)	Sitoplazmik retiküler patern	Primer biliyer kolanjit (Anti-Prüvat Dehidrojenaz E2)

Primer İmmün Regülatör Bozukluklar (Sayfa 67)

Patogeneze	• Sitokin sinyal artışı (STAT1, STAT3, JAK1 mutasyonları) • İnhibitör sinyal azalması / aktivasyon sinyal artışı (CTLA-4 eksikliği) • Treg hücre fonksiyon kaybı (FOXP3, STAT5B mutasyonları)
Klinik	Otoimmünite + Enfeksiyona yatkınlık + Lenfoproliferasyon

Aşı ile İndüklenen Trombotik Trombositopeni: Adenoviral vektör aşılı (COVID-19) > anti-PF4 antikorları gelişir (HIT benzeri) > Serebral venöz sinüs, Derin bacak ve Splanknik ven trombozları (Sayfa 81)

Genel	Cilt ve iskelet sisteminin otoinflamatuar tutulumu
Patogen- ez	Dermatomiyozit-spesifik antikorlar (DMSA'lar) Tip I interferon (IFN) sinyal yolak akt. > Kapiller endotel hücrelerinde tubuloretiküler inklüzyonlar ve antiviral prote-in olan MxA'nın aşırı ekspresyonu. Perifasiküler bölge kapillerde C5b-9 birikimi
Klinik	Bilateral progresif proksimal kas güçsüzlüğü G ve miyalji → merdiven çıkma zorluğu Üst göz kapaklarında renk değişikliği (heliotrope rash) A ve periorbital ödem. Talenjektazi. - Diz, dirsek ve parmaklarda eritematöz Gotttron papüller B-C Orafaringeal ve proksimal özafagus tutulumu → disfaji - İnterstisyel Akciğer Hastalığı, Malignite riski (Gastrik kanser, Akciğer ve meme)
Antikorlar	Anti-TIF1-gama Belirgin deri tutulumu ve disfaji eşlik eder. >38 yaş üstü ↑Malignite riski Anti-Mi-2 Belirgin kas nekrozu > Çok yüksek CK Anti-MDA5 Kas tutulumu belirgin değil. Hızla ilerleyen interstisyel akciğer hastalığı ve eklem tutulumu Anti-NXP-2 Kas zayıflığı + sınırlı deri tutulumu. Juvenil dermatomiyozitte sık (Çocuklarda en sık inf. myopati).
Histoloji	Perimisiyal inflamasyon D (CD4 + T hücreleri) → Perifasiküler atrofi (anti-TIF-gama ve anti-Mi-2 antikorları ile ilişkili ; karakteristik fakat %50 vakada pozitif)



Antisentetaz Sendromu	- Myozit (>kas kuvvetsizliği + myalji)+ interstisyel akciğer hastalığı + artrit. Anti-aminoasil tRNA sentetaz (+) (en sık Anti-Jo-1). Perifasiküler atrofi ve nekroza neden olur. "Mekanikçi elleri" :parmakların radyal ve başparmağın ulnar yüzeyinde hiperkeratotik, çatlaklı yamalar
Sporadik İnklüzyon Body Myozit	50 yaş üstü hastalarda yavaş progresif kas güçsüzlüğü. >65 yaş en sık inflamatuvar myopati. - En sık kuadriseps kasi ve distal üst ekstremiteleri tutar G. Disfaji eşlik edebilir. CK ↑ (hafif). Sitosolik 5'-nükleotidaz 1A'ya (cN1A) karşı antikor (+) Endomysial inflamasyon (CD8 + T hücreleri) > Endomysial fibrozis ve yağlı değişim. - Anormal sitoplazmik inklüzyonlar "vakuoller" + F. Filamentöz birikimler veya Beta-amiloid, TDP-43 ve ubikitin gibi nörodejeneratif hastalıklarla ilişkili protein birikimleri.
İmmün Aracılı Nekrotizan Miyopati	Şiddetli kas nekrozu >CK ↑↑ ve subakut kas güçsüzlüğü. HMG-CoA redüktaza karşı otoantikor (+). Miyofiber nekroz ve rejenerasyon alanları vardır. İnflamatuar hücre infiltratları genellikle yok/minimal Anti-SRP: Disfaji ve kalp tutulumu > Daha şiddetli klinik

10- SOLUNUM SİSTEMİ

1-Astım (Sayfa 137)

Tanım	Alerjik uyarılara (atopik astım) bağlı kronik havayolu inflamasyonu ve reversibl bronkokonstriksiyonu.
Patogenez	Tip1 aşırı duyarlılık reaksiyonudur. Alerjen; Genetik yatkınlığı olan bireyde (IL-13,IL-4res, IL-33, TSLP) TH₂'yi indükler (temel hücre CD4 TH₂) TH₂ hücreleri; IL-4 (IgE sentezi), IL-5 (eozinofil kemotaksi ve aktivasyonu), IL-13 (IgE sentez uyarımı ve mukus sekr) salgılar - Alerjene yeniden maruziyet → IgE aracılı mast aktivasyonu → önceden oluşturulmuş histamin granüllerinin salınması ⊕ LTEC4/D4/E4 ⊕ vagal stimülasyon → bronkokonstriksiyon ⊕ inflamasyon ⊕ ödem (erken faz reaksiyonu) - Lökosit toplanması (Eozinofil) α → Major Basic Protein → bronkokonstriksiyonun devamı ⊕ epitel hasarı (geç faz reaksi.) Epitel hasarı → IL-25,IL-33, TSLP → ILC2 (Doğal lenfoid hücre 2) akt. > IL-4, IL-5, IL-13

3- Amfizem (Sayfa 138)

NRF2 geni oksidatif stresi algılayarak **antioksidan yanıtı** tetikler. Bu gendeki varyantlar **sigara ilişkili hastalıkların** gelişmesini neden olur.

Plevral Tümörler

Mezotelyoma (Syf 146)	IHK:Keratin, kalretinin, WT-1, sitokeratin 5/6 ve podoplanin ⊕; Claudin4 ve BerEp4 ⊖ (adenoca ayırtıcı tanı)
--------------------------	---

Nazofaringeal Tümörler (Syf 134)

Sinonazal Anjiyofibroma	○ Nazal mukozanın benign tümörüdür. Yoğun kollojen stroma içerisinde çok sayıda kan damarı → Şiddetli epistaksis
	○ Genellikle adölesan erkeklerde görülür. CTNNB1 (B-katenin) mutasyonu (en sık) ve FAP send. ve sekonder gelişir.
Sinonazal papillom	○ Nazal kavite ve sünüslerde, en sık 30-60 yaşlarda görülen benign tümör.
	○ En sık inverted (endofitik) tipi görülür. En sık EGFR mutasyonu görülür. Ayrıca HPV tip 6 ve 11 ile de ilişkili.

11- KALP HASTALIKLARI

H. MİYOKARDİT (Syf 156)

Etyoloji	- Enfeksiyöz En sık neden viral enfeksiyon; Coxsackie A, B (enterovirüsler), SARS CoV-2: Miyokardit ve mikrotromboz > fokal myokart nekrozu Trişinozis (en sık paraziter etken), Chagas (T.cruzi), Lyme (Borrelia burgdorferi), - İmmün aracılı ARA, SLE, ilaç aşırı duyarlılık/ Hipersensitivite (metildopa, sülfonamid), immün check point inh. - İdiyopatik - Dev hücreli miyokardit, Sarkoidoz
----------	---

B. ATEROSKLEROZ (SAYFA 160)

Tanım	İntimada arter lümenini daraltan yağ ve fibroz doku içeren aterom plakları görülmesi
Majör Risk faktörleri	Değiştirilemeyen: Aile öyküsü (en önemli bağımsız), genetik (LDLR mut.), ileri yaş, erkek cinsiyet - Kadınlarda premenapozal östrojen koruyucu, fakat postmenapozal östrojen koruyucu değil. Değiştirilebilir: HT, DM, hiperlipidemi (↑LDL, ↓ HDL), sigara, inflamasyon (CRP seviyesi vb.),
Diğer Risk Fakt.	Homosistinüri, metabolik sendrom, Lp(a), A tipi kişilik (stres) , obezite, sedanter yaşam

13- HEMATOPEOTİK SİSTEM

Foliküler lenfoma (Sayfa 180)

Klinik	Değişken (artan-azalan) ağrısız generalize lenfadenopati ve splenomegali vardır. - Tanıda Ki tutulumu 85%. Myc translokasyonu kötü prognoz.
--------	---

Diffüz büyük B hücreli lenfoma (Sayfa 180)

Etyoloji	- Erişkinde (60Y), en sık izlenen NHL ve en sık ektranodal lenfoma, AIDS'e en sık eşlik eden lenfoma - HIV'li hastada → EBV > Primer beyin lenfoması (DBBHL), HHV-8 > Primer efüzyon lenfoması (DBBHL)^a İntravasküler büyük B hücreli lenfoma: Küçük venüllerde, otopsi sonrası tanı, SSS bulguları ile gelir. - Primer mediastinal büyük B hücreli lenfoma > Superior V. Cava send. PD-L1 ⊕ Myc ve Bcl-2 ⊕ tipi aşırı derecede agresiftir.
----------	--

PERİFERİK T HÜCRE/NK HÜCRELİ LENFOMALAR ((Sayfa 181)

Nodal T-Foliküler Helper Hücreli Lenfoma	CD4 T-foliküler yardımcı hücreden köken alır > PD-1, CXCR5, CXCL13, CD10, BCL6 (+) - İmmün disregülasyon +, EBV ilişkili B-hücre proliferasyonu > Hipergamaglobulinemi > otoimmün sitopeni TET2, DNMT3A (Klonal hematopoez). Yaşlı erişkinde lenfadenopati
---	--

Klonal Hematopoez (Sayfa 183)

- Normal kan değerlerine sahip bireyde hematopoietik kök hücrelerdeki **TET2 ve DNMT3A** genlerinde somatik mutasyon > Epigenetik yeniden programlanma > **büyüme/yaşam avantajı** > **tek bir klonun baskın hale gelmesidir.**
- Her yıl **yaklaşık %1 oranında hematopoetik neoplazi** gelişme riski
- Klonal hematopoez proinflamatuar bir durum > **ateroskleroz**, karaciğer yağlanması, KOAH riski ↑
- Laboratuvar: Normal kan değerleri; sadece artmış RDW** > mortalite ile ilişkili

Akut Myeloblastik Lösemi (Sayfa 183)

Etyoloji	Tüm yaşlarda görülebilir, > 60 yaş pik yapar.
Patogenez	- Myeloid hücrelerde maturasyon defekti → KI'de Myeloblast sayısı ↑ (>%20) → pansitopeni → Splenomegali. - Spesifik kromozom anomalisi + KI'de myeloblast varlığı da > AML tanısı için yeterli
Histoloji	- CD13, CD33 (immatür myeloid hücre), CD34 (kök hücre markırı), CD117 ⊕, MPO ⊕, TdT ve PAS ⊖ - Myeloblastlarda, lenfoblastlara göre sitoplazma daha geniş ve çok sayıda granül var, kromatin daha ince, Nükleoller daha belirgindir D. - Hastalarda periferik kanda hiç blast hücresi görülmeyebilir (Alösemik lösemi) > Pansitopeni görünce KI biyopsi yap
Klinik	- Yorgunluk (Anemi), Ateş (Nötropeni) ve Kanamalar (Trombositopeni) gibi pansitopeniye semptomları gözlenir. - SSS ve diğer organ tutulumları ALL kadar belirgin ve sık değildir. Subtip ayrımı; flow sitometri, sitogenetik
Farklılaşma durumuna göre AML Sınıflaması - Minimal diferansiye: MPO(-) - Maturasyon göstermeyen : >%3 blast MPO(+) - Matür AML : Myeloid hücrelerde tam olgunlaşma - Myelomonositik olgunlaşma - Monositik olgunlaşma: Esteraz (+) monoblastlar katlanmış, lobüle nükleus. Gingival hiperplazi^a, Lösemi kutis. - Eritroid olgunlaşma: p53 mut. sık - Megakaryositik olgunlaşma: Megakaryositik markırları (GPIIb/IIIa) +, sıklıkla kemik iliği fibrozisi (+) ve Down sendromunda en sık görülen AML Spesifik Genetik Anomalilere göre AML Sınıflaması - t(8;21)/RUNX1-RUNX1T1: Myelositik maturasyon, Auer çubukları (iğne benzeri auzofilik granül) - inv(16)/CBFB-MYH11: Myelositik ve monositik farklılaşma. - t(15;17)/PML-RARA: Çok sayıda Auer çubuğu, DİK sık. A vitamini ve arsenik tedavide kullanılır. - t(11q23;q); KMT2A Yeniden Düzen.: Topoizomeras-2 inh. ilişkili Monositik farklılaşma - NPM1 mutasyonu 5q veya 7q delesyonu ya da myelodisplazi ilişkili genlerde mutasyon	
Prognoz	- En iyi prognoz: t(15;17), İyi prognoz: inv(16), t(8;21), NPM1 mut (+), < 60 Yaş hasta; - Kötü prognoz: KMT2A füzyonu, p53 mut., MDS sonrası (5q-, 7q- del), tedavi sonrası gelişen veya nüks eden AML

KRONİK MYELOPROLİFERATİF HASTALIKLAR (Sayfa 185)

Hastalık ^a	Mutasyon	Sıklık	Hastalık ^a	Mutasyon	Sıklık
Kronik miyeloid lösemi	BCR-ABL füzy.	%100	Sistemik mastositoz	KIT	>%90
Polisitemi vera	JAK2	>%95	Kronik Eozinofilik lösemi	PDGFRA ve PDGFRA füzyon genleri	
Esansiyel trombositemi	JAK2	%50-%60	Trozin Kinaz mut. ve Eozinofilinin eşlik ettiği myeloid/lenfoid neoplazi	FGFR1, PDGFRA ve PDGFRA, JAK	%100
Primer miyelofibrozis	CALR MPL	%25-%35 %5-%10			

14- SİNDİRİM SİSTEMİ

Adenoid kistik Karsinom (Sayfa 192)	- En sık Minör bezlerde (palatin) görülür (%50). MYB::NFIB translokasyonu sıklıkla görülür. Perinöral invazyon siktir → çok ağrılı kitleler ! Rekürrens çok sık (Damakta, ağrılı, hızlı büyüyen kitle !) Kribriform (isveç peyniri) veya solid patern izlenebilir. NOTCH1 gen mutasyonu kötü prognoz (Kc ve kemik met.).
-------------------------------------	---

Pilor Stenoza (Sayfa 195)

Etyoloji	Turner ve trizomi 18'de sıklık ↑. Doğum sonrası ilk iki haftada eritromisin ve azitromisin kullanımı, erkek cinsiyet, ilk çocuk olmak, prematürite, genç anne yaşı
----------	---

Malign Özafagus Tümörleri (Sayfa 188)

Özafagus Skuamöz Hücreli Kanser	Özafagus Adenoca
	Sigara^q, radyasyon
Risk faktörleri	En sık kronik reflü ve Barret 'e sekonder ^q . Obezite > reflü. Bazı H.pylori subtipleri > gastrik atrofi > HCL ve reflü ilişkili hasarda azalma > özefagus adenoca riski ↓
Patogenez	p53 mutasyonu, HPV (yüksek riskli bölgeler), NRF2
	p53 ve CDKN2A mutasyonu

İntestinal Mide Kanseri Altıpleri (Sayfa 200)

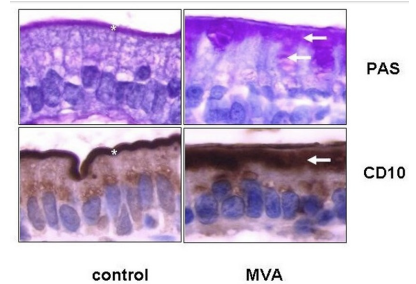
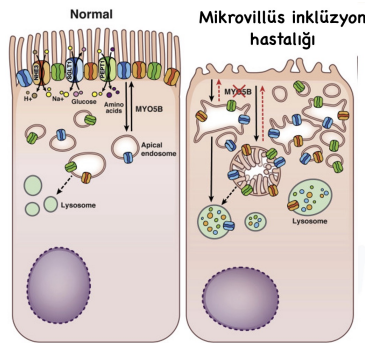
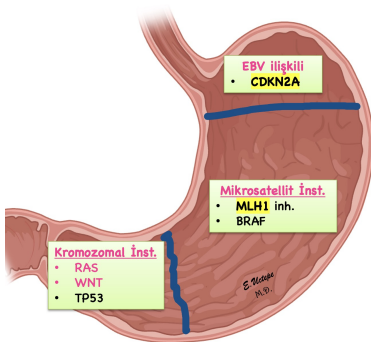
İntestinal Mide Kanseri Altıpleri	Sık Mutasyonlar / Yolaklar	Tipik Yerleşim
Kromozomal İnstabilite ilişkili	- RAS, TGF-β yolu (SMAD2, SMAD4), WNT yolağı (APC, B-katenin) - TP53 mutasyonu	Antrum ve pilorik kanal
Mikrosatellit İnstabilitesi ilişkili	MLH1 inh. - BRAF mutasyonu, CpG adası hipermetilasyonu	Korpus
EBV- ilişkili (%10)	CDKN2A inhibisyonu	Fundus ve proksimal mide
Mikrovillüs İnklüzyon Hastalığı (Sayfa 204)	MYO5B mutasy. > Veziküler transport bozukluğu > fırçamsı kenar oluşumunda defekt > terminal sindirim defekti 3 aydan önce başlayan (genellikle yaşamın ilk günlerinde) şiddetli inatçı diyare. İntraepitelyal lenfosit infiltrasyonu yoktur^q. CD10 ve villin+ anormal apikal veziküller vardır. Tedavi: Total parantal nutrisyon ve ince bağırsak transplantasyonu	

İmmün kontrol nokta inh. ve mikofenolat mofetil > Apoptotik Enterokolit > Enterositlerde apoptoz, enterokolit ve diyare (Syf 204)

Ülseratif Kolit (Syf 206)

Crohn Hastalığı

Patofizyoloji	Genetik yatkınlık, anormal mukozal immün yanıt, epitelyal defekt, mikrobiyaya değişiklikleri. Th17 hücre akt. / IL-23
Postop. Nüks	Th2 hücreler önemli. NOD2 , PTPN22 polimorfizmi riski ↓
	NOD2 , PTPN22 genetik yatkınlık yapar riski ↑.
	Sık



15- HEPATOBİLİYER SİSTEM

METABOLİK DISFONKSİYON İLİŞKİLİ STEATOTİK KARACİĞER HASTALIĞI (ESKİ ADI NONALKOLİK YAĞLI KARACİĞER H.)

- Tanım (Syf 218)**
- Alkol (<20g alkol/hafta) ve başka bir neden olmaksızın hastalarda **hepatik steatoz** olması ve **5 kardiyometabolik risk faktöründe birisine sahip olma** (DM, HT, Santral obezite, dislipidemi, mikroalbüminüri).
 - Hastada **steatohepatit** varsa metabolik disfonksiyon ilişkili steatohepatit (MDİST) denir.

HEMOKROMATOZİS (Syf 219)

- Etyoloji**
- Primer (Hereditör)** • En sık **HFE** (en sık C282Y), **TFR2**, **HAMP**, **SLC40A1**, **HJV** (juvenil hemokromatozis) mut. > hepsidin ↓
 - Sekonder (Hemosiderozis)** • **İnektif eritropoez: Eritroferrone** > Fe emilimi ↑ (Talasemi, sideroblastik anemi, Myelodisplastik s.)
 - Tekrarlayan kan transfüzyonları** (Talasemi, orak hücreli anemi)
 - Alkolik karaciğer hastalığı ve **neonatal hemokromatozis** (intrauterin başlangıç)

Kaybolan Safra Kanalı Sendromu (Vanishing Bile Duct Syndrome) (Syf 223)

- Tanım** Safra kanallarının **edinilmiş** kaybı sonucu gelişen **duktopeni** (portal alanların %50'sinden fazlasında safra kanal kaybı)
- Etiyoloji** En sık **ilaçlara** bağlı. **Primer biliyer kolanjit**, **primer sklerozan kolanjit**, CMV, EBV, **COVID-19**, HIV gibi enfeksiyonlarda, **iskemik** hasar, **sarkoidoz**, **Hodgkin** lenfoma, kemik iliği nakli sonrası **graft versus host** hastalığı

Hepatoselüler Adenom (Syf 225)

- Tipleri**
- HNF1-alfa inaktive, Beta-katenin aktive, İnflamatuvar**
 - Sonic Hedgehog Aktive** • **GLI1** füzyon genleriyle ilişkili. **Yüksek kanama riski**

Fibrolamellar Hepatoselüler Karsinom (Syf 226)

- Hepatoselüler kanserin **iyi prognozlu** bir varyantıdır. **Adolesan ve genç yetişkinlerde** sık (20-40 yaş), **kadın-erkek oranı eşit**.
- Öncesinde kronik bir karaciğer hastalığı olmaksızın gelişir**. Bu kansere siroz, hepatit B ve aflatoksin eşlik etmez.
- DNAJB1::PRKACA translokasyonu** > Protein kinaz A aktivasyonu > **cAMP** aktivasyonu vardır.

Otoimmün Pankreatit (Syf 229)

Tip	Temel Özellik	Histoloji	Diğer Özellik
Tip 1 (IgG4 ilişkili)	Sistemik tutulum IgG4 yüksek	Storiform fibrozis, obliteratif flebit, IgG4+ plazma hücreleri	IgG4 ilişkili hastalıklarla beraber. Steroide iyi yanıt
Tip 2 (İdiyopatik/Granülositik)	Pankreasa sınırlı	Duktal nötrofilik infiltrasyon, granülositik epitelyal lezyon	Ülseratif kolit ile ilişkili Steroide iyi yanıt
Tip 3 (İmmün kontrol noktası ilişkili)	İmmünoterapi sonrası gelişir	Değişken inflamatuvar patern	İlacın kesilmesiyle düzelir

Ailesel pankreas ca en sık neden > BRCA2 ve ATM gen mutasyonları. Pankreas Ca riskini en çok artıran ise STK11 mutasyonu (Syf 230)

16- BÖBREK VE MESANE HASTALIKLARI

Nefrotik Sendrom Yapan Glomerülopatiler (syf 234)

Hastalık

Bulgular

Minimal değişiklik hastalığı

Yaygın Podositopati ile birlikte

Minimal değişiklik hastalığı

EM: Podosit ayakcıklarında tek tip kayıp ve düzleşme^a **A** (yaygın podositopati)

Kollapsing tip FSGS: HIV ilişkili nefropati (HIVAN) ve COVID-19 ilişkili nefropati (COVAN), yüksek riskli APOL1 alleli, pamidronat toksisitesi, vaskülo-oklüzif hastalıklar ve renal infarktüs ile ilişkili. HIVAN ve COVAN'da ayrıca tübüllerde fokal kistik dilatasyon vardır. (Syf 234)

İmmün

Kompleks

Aracılı Memb-

ranoprolifera-

tif glomerülo-

nefrit (MPGN)

(Eski Tip 1)

Klasik ve alternatif kompleman yolak akt.

Primer

Sekonder: SLE, hepatit B/C^a

,endokardit, ventriküloatriyal şant,

HIV enfeksiyonu, alfa-1 antitripsin

eksikliği, KLL ve lenfoma

IM : Endokapiller proliferasyon

GBM duplikasyonu> **tramvay rayı (çift kontür)^a **F****

IF/EM: **Subendotelyal** granüler IgG, C3 ve C1q, C4 birikimi **H**> GBM duplikasyonu

- Mezengioendotel hücrelerde proliferasyon ve lökosit infiltrasyonu.

- Birikimler subendotelyal alanda **ayrık şekilde** aynı zamanda azda olsa mezengiyal ve subepitelyal birikim olabilir.

Dens Depozit Hastalığı

(Eski MPGN

Tip-2)

(Syf 234)

C3 nefritik faktör > labil C3 kon-

vertaz yıkımını engeller > sürekli

alternatif kompleman yolağı

aktivasyonu > sürekli C3a, C3b

üretimi (**İK birikimi 0**).

- Faktör H mut.

C3↓↓↓; C1 ve C4: normal

EM: GBM **lamina densada^a** elektron

yoğun materyal, **kurdela** benzeri (rib-

bon-like) birikim **G**

IM: Mezengiyal prolifere.> Hiperselülerite

GBM'da duplikasyon > kalınlaşma

İF : GBM'in iki tarafında granüler/lineer

C3 birikimi var; IgG birikimi **yok**

- Faktör B ve Properdin ↓

- Çocuk ve genç erişkinde görülür

Renal tx sonrası rekürrens %90'dir !

Kötü prognoz

C3 glomerülopatiler (Syf 234)

1- Dens Depozit Hastalığı: Birikim daha yoğun, homojen ve kurdele benzeri, **ApoE** birikimi ayırıcı tanıda önemli.
2- C3 glomerülopatiler: İntranamembranöz birikim daha az yoğun, mezengiyal ve subendotelyal alanda da **bulutumsu** ve sınırları net olmayan birikim.

Hızlı ilerleyen

glomerülo-

nefrit (Rapidly

Progresif GN)

(Syf 235)

Tip1 (Anti-GBM antikor): -Goodpasture sendromu (Tip-4 kollajen alfa-3 zinciri non-kollajen domainine karşı antikor^a),
- Böbreğe sınırlı Anti-GBM hastalığı

Tip 2 (İmmün kompleks RPGN):-Poststreptokokal GN,Lupus nefriti, HSP, IgA nefropatisi, **fibriler ve C3 glomerülopatiler**

Tip 3 Pauci-immün GN (ANCA+): -Granülopatöz polianjit (c-ANCA) ^a-Mikroskobik polianjit (p-ANCA)

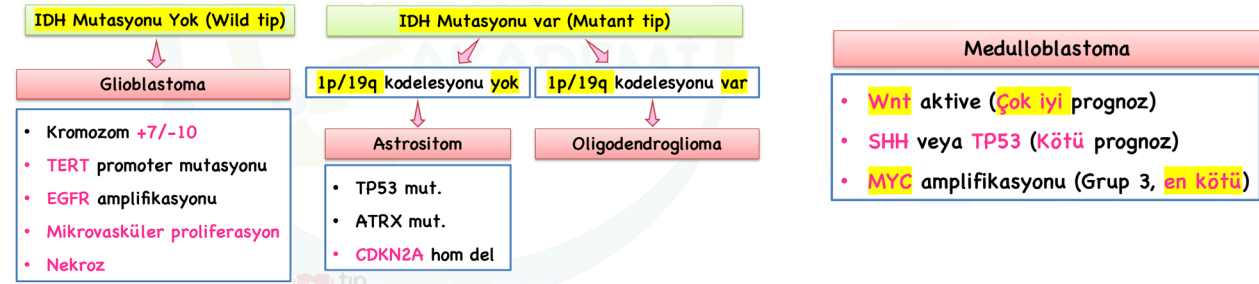
-Eozinofilik granülopatöz polianjit (p-ANCA)

Alport Spektrum Buzuklukları (eski ismi Herediter nefritler, (Syf 235))

- Tekrarlayan Beyin Travması> Hidrosefali,Kronik travmatik ensefalopati (demans),Epilepsi,Enfeksiyon (Syf 253)
- Kronik travmatik ensefalopati: Beyin atrofi >ventrikül genişler > Davranışsal, bilişsel, duygudurum ve motor semptomlar (Demans). **Tau** içeren **nörofibriller yumaklar**, TDP-43 inklüzyonları görülebilir. Beta-amiloid plak **yok**

17- SİNİR SİSTEMİ HASTALIKLARI

Santral sinir sistemi tümörlerinde genetik değişiklikler (Syf 264)



Tümör	Moleküler Değişiklik (İyi prognosis)
Pilositik astrositom	KIAA1549-BRAF gen füzyonu
Ganglioglioma	BRAF V600E
Ependimom, menenjiyom	NF2

Santral Sinir Sistemi Tümörlerinde Grade (Syf 265)

Grade 1	Pilositik Astrositoma, Ganglioglioma, DNET, Menenjiyoma, koroid pleksus papillomu
Grade 2	- IDH mutant Astrositom, Oligodendroglioma, Ependimom - Atipik menenjiyoma (↑ Mitoz, beyin invazyonu ve agresif davranış)
Grade 3	- IDH mutant Astrositoma (Belirgin mitoz ve Artmış sellülarite) - Oligodendroglioma (↑ Mitotik aktivite ve sık nekroz varsa) - Ependimom (Belirgin mitoz, mikrovasküler proliferasyon, nekroz,) - Anaplastik Menenjiyom (TERT mut+ veya CDKN2A homozigot delesyonu)
Grade 4	- Medullablastoma, Glioblastoma multiforme - Atipik teratoid/rabdoit tm - Astrositom (mikrovasküler proliferasyon, nekroz, CDKN2A homozigot delesyonu)

- Aynı grade gliomalar arasında en iyi prognosislu oligodendrogliomadır.

Multipl Skleroz (Syf 256)

Patogenez	- HLA-DRB1, IL-2 ve IL-7 reseptör genleri ile ilişkili. 1. derece akrabada risk 15 kat, tek yumurta ikizinde 150 kat ↑ - Th1^α → IFN-γ → Makrofaj aktivasyonu; Th17^α → Lökosit toplanması → Demyelinizasyon^α. Otoreaktif B hücreler - Adolesan dönemde geçirilen EBV enf. → EBNA1 antikoru ve glia proteini çapraz rxn > risk 40 kat ↑
Bulgular	- Plaklar T hücreleri (başlıca CD4 +, az miktarda CD8 +) ve lipid yüklü PAS + makrofajlardan oluşur. - Aktif plak: Makrofaj zengin, perivenüler lenfosit infiltrasyonu, miyelin yıkımı+, akson korunur. - İnaktif plak: Makrofaj yok, miyelin kayıp, reaktif gliyozis. - Gri cevherde subpial demiyelinizasyon siktir ve MS'e özgüdür.
Nöromiyelitis Optika (Syf 256)	- Bilateral optik nörit (hareketle artan göz ağrısı, görme kaybı) ve transverse myelit > omurilik demiyelinizasyonu (duyu-kuvvet kaybı, mesane disfonksiyonu vb.). Kadınlarda daha sık. - Aquaporin-4 antikoru (+) → astrosit ve kan-beyin bariyeri hasarı demiyelinizasyon alanlarında Aquaporin-4 kaybı (primer inflamatuvar astrositopati) - Daha nadir olarak miyelin oligodendrosit glikoprotein antikoru + (MOGAD ilişkili hastalık)
Akut Dissemine ensefalomyelit (Syf 256)	- Enfeksiyon^α veya aşılama → 1-2 hafta sonra multifokal inflamasyon^α ve demiyelinizasyon^α - Tüm lezyonlar birbirine benzer aynı aşamadır. E=K, çocuk ve genç erişkinlerde daha sık. - Hızla ilerleyen nörolojik semptomlar (baş ağrısı, uyuşukluk ve koma). Tam iyileşme. Progresyon yok. - Miyelin oligodendrosit glikoprotein antikoru ile ilişkili hastalık (MOGAD)'ın en yaygın klinik formu

18- ENDOKRİN SİSTEM HASTALIKLARI

HİPOFİZ NÖROENDOKRİN TÜMÖRLERİ (HNT) (Eski Hipofiz Adenomları)(Syf: 270)

- Laktatrotrofik hücreler: **Estrojen reseptörü alfa** ve **POU1F1** eksp.
- Somatotrofik ve Tirotrofik hücreleri: **POU1F1** eksp.
- Gonadotropin hücreleri: **SF-1** ekspresyonu)
- Kortikotropin hücreleri: **TBX19** ekspresyonu

Metastatik HNT
(Hipofiz ca)

Hipofiz tümörleri metastaz durumuna göre > **Lokalize veya metastatik** olarak ayrılıyor. Karsinom kelimesi artık kullanılmamakta.

○ **Kraniospinal veya sistemik metastazların varlığı hipofiz karsinomunun olmazsa olmazıdır.**

Feokromasitoma

Hereditör Nedenler
(%30-40)

- MEN-2A, MEN-2B (**RET**), Nörofibromatozis Tip-1, **Von-hippel Lindau**
- Carney kompleksi (Pulmoner kondrom,atriyal miksoma, GIST, paraganliyoma)
- **Hereditör Paraganliyoma Sendromu (SDHB/SDHC/SDHD)**, Polisitemi-Paraganliyoma Send. (**EPAS**)

Klinik

- **Extraadrenal** olarak en sık **Zuckerland organı** ve karotis cisminde yerleşir (**paraganliyoma**). **Bu vakalarda metastaz oranı daha yüksek (%20-40).**
- **Familiyal** olgularda **bilateralite %50'ye kadar çıkar.**

- **Benign** lezyonlarda da nükleer ve hücrel **polimorfizm**, dev hücreler, **mitotik figür kapsül ve damar invazyonu** gözlenebilir.
- Tüm Feokromastomalar **potansiyel malign** kabul edilir. **Tek "Malignite" kriteri metastazdır.**

B. TİROİD HASTALIKLARI KANSER (276)

- Papiller-benzeri nükleer özellikler içeren non invaziv foliküler neoplazi (**NIFTP**): **Foliküler mimaride büyüme paterni + Papiller Troid Ca'ya özgü nükleer bulgular.** Kapsül/ damar invazyonu yok> rekürrens ve metastaz riski yok denecek kadar düşük.

- **Yüksek grade diferansiye veya az diferansiye Troid Ca:** İleri yaş görünür. Mitoz ve nekroz sık, mortalite yüksek.
- Sıklıkla iyi diferansiye tümörlerden köken alırlar.

19- KADIN GENİTAL SİSTEM HASTALIKLARI

Vulvar Skuamöz Neoplastik Lezyonlar (Syf 289)

	Keratinize skuamöz hücreli karsinom	Bazaloid ve warty karsinom
HPV	İlişkisiz	HPV16 ile ilişkili.
Histoloji	• P53 mutasyonu ilişkili	

Servikal Kanser (Syf 290)

Tipleri **En sık skuamöz hücreli kanser (%80) ^a**, adenokanser (%15) ve **küçük hücreli** (nöroendokrin) tip (**en kötü** prognozlu) **Gastrik tip diferansiyasyon** gösteren tip: Nadir, **HPV-bağımsız, agresif STK11** (Peutz-Jeghers send.) ve **TP53** ilişkili

Endometriyum Kanseri (Syf 292)

	Endometrioid Tip Endometriyum Kanseri (%85) ^a	Seröz Tip Endometriyum Kanseri (%15)
Prekürsör	Endometriyal hiperplazi ^a	Endometriyal intraepitelyal kanser
Histoloji	Normal endometriyum epitel benzeri Glandüler büyüme paterni ^E Myometriyum invazyonu > komşu yapı ve organların invazyonu Grade 1 (iyi diferansiye): İyi diferansiye bezler. Grade 2: solid alanlar ≤%50; Grade 3'te solid alanlar >%50.	Papiller büyüme paterni. Nükleer atipi, artmış nükleer/sitoplazmik oran ve hiperkromazi.
Genetik	PTEN^a > PI3K/AKT akt., PIK3CA, KRAS, Lynch, POLE, P53 (Kötü differ.)	P53^a (%90), Anöplidi

- Endometrium karsinomları **moleküler sınıflama**: 1- POLE-ultramutasyonlu 2- Mikrosatellit instabil/hipermutasyonlu 3- Düşük kopya sayılı (nonspefisik moleküler tip) 4- Yüksek kopya sayılı/TP53 mutasyonlu

Karsinosarkom (Syf 293)

- P53 ve PTEN mut +> **epitel orijinli**.
- Stromal komponenti uterin (*leiomyosarkom*) veya **ekstrauterin** (*rabdomyosarkom*, *kondrosarkom*) (kötü prognoz) olabilir.
- Prognoz **invazyon derinliği** ve evre ile belirlenir. Metastazları genellikle epitelyal komponent içerir.

Leiomyom (Fibroid) (Syf 293)

- Patogenezi
- HMG1Y- HMGIC gen füzyonu ve %70 oranında gözlenen **MED12** mutasyonu.
 - FH (**fumarat hidrataz**) mut. > herediter leiomyom ve renal hücreli karsinom (HLRCC)

Leiomyosarkom

- Histoloji
- Leiomyom ayırımında kullanılan kriterler **a**: Nekroz, artmış mitoz (10 yüksek büyütme alanında ($\times 400$) ≥ 10 mitoz) ve nükleer atipi "⊕". Veya **nükleer atipi** veya **büyük epitelioid hücre** varlığında (≥ 4 mitoz)

OVER TÜMÖRLERİ (294)

Epitelyal- Stromal (En sık)	Germ Hücreli	Seks Kord Stromal
- Seröz (en sık a)	- Teratom a (en sık) (immatür, matür a)	- Fibrotekoma (en sık)
- Müsinöz a	- Monodermal (struma ovarii a)	- Granüloza hücreli a
- Endometrioid	- Disgerminom a	- Fibroma
- Şeffaf hücreli	- Yolk salk (endodermal sinüs tm) a	- Tekoma a
- Transizyonel hücreli	- Koryokarsinoma a (Trofoblastik hc.)	- Sertoli-leydig a
- Adenosarkom, karsinosarkom	- Mikst germ hc.	- Steroid (lipid) hc.

GERM HÜCRELİ TÜMÖRLER (SYF 295)

- Disgerminom
- OCT3/4 **a**, NANOG, **KIT** mutasyonu "⊕". **İzokromozom 12p ilişkili**. Çok az bir kısmı HCG salgılar. Serum LDH ↑

SEKS KORD STROMAL TÜMÖRLER (SYF 296)

- Granüloza-teka hücreli tümör
- Doku ve serum **inhibin** ↑. Yetişkin tip %97 **FOX12** gen mut "⊕". **Juvenil** tip AKT1 (60%) ve **GNAS** (30%).
 - Ollier ve Mafucci sendromuna eşlik edebilir

Ekstravasküler Trofoblastların Tümörleri (Syf 298)

- Plasental site trofoblastik tümör
- Endomiyometriyum** **a** difüz **intermediate trofoblast** **a** (ekstravillöz trofoblast) **infiltrasyonu**
 - Villus içermeyen** **a**, **hPL** ↑, hCG orta derece artar. **Normal** gebelik, abortus ve mol gebelik sonrası gelişebilir.
 - Hastalar anormal uterin kanama veya amenore ile gelirler.

- Epitelioid trofoblastik tümör
- Gebelikten sonra **amenore** ile ortaya çıkan, çoğunlukla **intrauterin yerleşimli** bir trofoblastik neoplazmdir.
 - Berrak sitoplazmalı **mononükleer trofoblast hücre**lerinden köken alır; **akciğer ve kemik metastazi** yapabilir.
 - hPL artışı ve invazyon belirgin bir özellik değildir**.

20- ERKEK GENİTAL SİSTEM HASTALIKLARI

C. TESTİS TÜMÖRLERİ (Syf 303)

- Germ Hc'li Neoplazi İn Situ** ve **Gonadoblastoma** Non-invaziv germ hücreli neoplaziler gurubunu oluşturur.
- Germ hücreli tümörlerin hemen hepsi **prekürsör Germ Hc'li Neoplazi İn Situ** (GHNİS) zemininde gelişir. (**i12p** duplikasyonu +) **GHNİS ilişkisi Olmayanlar**: 1- Yolk sac tm (pre-pubertal) 2- Teratom (pre-pubertal) 3- Spermatositik tümör **a**

- Spermatositik tümör
- Nadir. Sıklıkla **ileri yaşta** (>65 Y) görülür **a**. "B" seyirlidir. Testis dışı tutulum göstermez.
 - Çok iyi prognozludur, metastaz **a**, Cerrahi > kür. GHNİS zemininden gelişmez. **izokromozom** (**12pX(-)**, **9q(DMRT 1)(+)**)
 - KIT ve SALL4 (+)**. Lenfosit infiltrasyonu ve sinsityotrofoblast **a**. Miks tümör olarak görülmez.
- Yolk Sac tümör
- Primitif **glomerüllere benzeyen** **a** **Schiller-Duval cisimcikleri** **a** B.
 - Sitoplazmada **eozinofilik hyalen globüller**. **AFP** **a** ve Alfa1-Anti-tripsin ↑. **Glypican-3** ve sitokeratin (+)
- Embriyonel karsinoma
- Sito/sinsityotrofoblastik bulunabilir **a** → **hCG** ↑ **a**, **AFP** ↑ **a**. OCT3/4 ve sitokeratin "⊕", c-KIT "⊖", **SALL4 (+)**

21- MEME HASTALIKLARI (Syf 308)

Düşük ve Yüksek Grade Meme Kanseri Yolakları

Özellik	Düşük-grade yolak	Yüksek-grade yolak
Prekürsör lezyonlar	- Düz epitelyal atipi - Kolumnar hücre lezyonları - Atipik Duktal Hiperplazi - Atipik Lobüler Hiperplazi	Belirsiz
İn situ evre	Düşük-grade DCIS LCIS	Yüksek-grade DCIS
İnvaziv kanser tipi	ER+ / HER2- (Luminal A)	Luminal B HER2+, Triple-negatif
Genomik stabilite	Daha stabil	Genomik instabil
Temel genetik olaylar	PIK3CA mutasyonu, 16q kaybı, 1q kazanımı	TP53 mutasyonu, BRCA1/2 inaktivasyonu
Klinik	Yavaş seyirli Hormon reseptör pozitif	Agresif, yüksek Grade

- Kolumnar hücre lezyonu, düz epitelyal atipi ve atipik hiperplazi; Östrojen reseptörü (ER) ⊕ ve proliferasyon hızı düşük prekürsörlerdir.
- Kolumnar Hücre Lezyonları: Sıklıkla mikrokalsifikasyon içeren değişken genişlikteki asinüsleri döşeyen kolumnar epitelyal hücreler
- Düz epitelyal atipi: Sitolojik atipi gösteren kolumnar hücre lezyonu. Atipik hiperplaziden farklı olarak Mimari karmaşık yoktur.
- Düz epitelyal atipi ve Kolumnar Hücre Lezyonları tanımlanabilir en erken klonal meme kanseri öncüleridir. (Syf 307)

Intralobüler Stromal Tümörler (Syf 311)

- İki tümör intralobüler stromal dokudan gelişir: Fibroadenoma ve Filloides tümör^a. MED12 ve RARA mutasyonu sıklıkla pozitifdir.

Interlobüler Stromal Tümörler (Syf 311)

- Lipoma, myofibrolastoma, fibromatozis ve Anjiyosarkom interlobüler stromadan gelişen tümörlerdir.

Anjiyosarkom En sık interlobüler malign stromal tm ! görülme yaşı 35'tir. Kötü prognozludur. Mastektomiye ve radyoterapiye sekonder 5-10 yıl sonra lenfödem zemininde lenfanjiyosarkom gelişimi^a (Stewart Traves Sendromu). >90 MYC gen amplifikasyonu ⊕

İnvaziv Meme Kanserinde Moleküler Sınıflama (309)

	Luminal A (%40-55) Düşük-orta proliferasyon	Luminal B (%10) Yüksek proliferasyon	HER2 (+) (%20)	Triple Negatif Bazal like ^a (%15)
İmmün fenotip	ER(+), PR(+), HER2(-)	ER(+), PR(+), HER2(-)	HER2(+)	ER(-), PR(-), HER2(-)
En sık Somatik mut.	PIK3CA	PIK3CA/p53	p53	p53 ^a
En sık Germline mut.		BRCA2	p53 ^a	BRCA1 ^a
Başlama yaşı/Cins.	Yaşlı Kadın/Erkekler		Genç kadın	Genç kadın
Meme Ca tipleri	Çoğu lobüler Tübüler ^a , Müsinöz ^a , Papiller	Bazı lobüler ve bazı mikropapiller	Apokrin ve bazı mikropapiller	Metaplastik Tükrük bezi benzeri
Diğer Özellik	- Mamografi ile en çok tanı alan - Rekürrensi çok geç >En iyi Prognozu grup^a - Öncü lezyon: Düz epitel atipi, kolumnar hücre lezyonu, atipik duktal hiperplazi - Östrojen maruziyeti ile ilişkili		Kötü prognoz	- Genomik instabilite ⊕ - Agresif tm^a > Tanı anında visseral epitel, beyin met ⊕ - Erken relaps sık - Çok kötü prognoz ! - Ele gelen kitle ile tanı alır.

22- KEMİK VE EKLEM HASTALIKLARI

Osteosarkom (Syf 326)

- Özellik
- En sık primer malign kemik tümörü (Hematolojik maligniteler hariç tutulduğunda)
 - En sık izlenen mutasyonlar: Rb (%70, riski 1000 kat artırır), p53, CDKN2A, MDM2, CDK4, MYC (Kötü prognosis)

Non-ossifiye Fibrom (Syf 327)

- Patogenezi
- KRAS ve FGFR1 mutasyonu görülür. NF1'e eşlik edebilir.
- Histoloji
- Fibroblast hücrelerinin oluşturduğu storiform patern ve köpüksü makrofajlar/dev hücreler ve hemosiderin birikimi
- Klinik
- Sıklıkla < 0.5 cm. Çocuk ve adölesanlarda asemptomatik. Küçük lezyonlar zamanla spontan geriler
- Radyoloji
- Distal femur-proksimal tibia metafizinde sklerotik sınırlarla çevrili radyolüsen kitleler