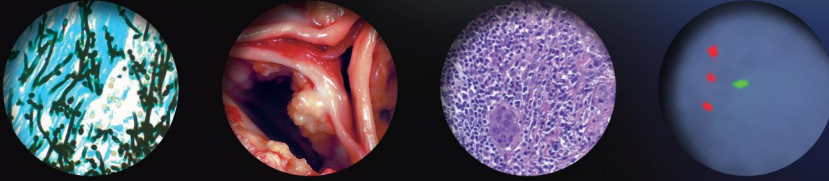


Robbins TEMEL PATOLOJİ

ONUNCU BASKI

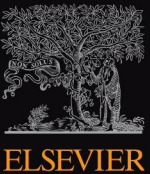


KUMAR
ABBAS
ASTER

Çeviri Editörleri

Prof. Dr. Sıtkı Tuzlalı

Prof. Dr. Mine Güllüoğlu



GÜNEŞ TIP
KİTABEVLERİ

Robbins

TEMEL PATOLOJİ

Robbins

TEMEL PATOLOJİ

ONUNCU BASKI

Vinay Kumar, MBBS, MD, FRCPath

Alice Hogge and Arthur A. Baer Distinguished Service Professor of Pathology
Biological Sciences Division and The Pritzker Medical School
University of Chicago
Chicago, Illinois

Abul K. Abbas, MBBS

Distinguished Professor and Chair
Department of Pathology
University of California, San Francisco
San Francisco, California

Jon C. Aster, MD, PhD

Professor of Pathology
Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical School
Boston, Massachusetts

ARTIST James A. Perkins, MS, MFA

Çeviri Editörleri

Prof. Dr. Sıtkı Tuzlalı

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, Emekli Öğretim Üyesi

Prof. Dr. Mine Güllüoğlu

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı



**GÜNEŞ TIP
KİTABEVLERİ**

© 2020 Elsevier Limited

Robbins Temel Patoloji, Onuncu Baskı

978-975-277-822-1

Türkçe 1. Baskı

Vinay Kumar, MBBS, MD, FRCPath, Abul K. Abbas, MBBS, Jon C. Aster, MD, PhD tarafından hazırlanan "Robbins Basic Pathology, 10th Edition" kitabının bu Türkçe yayını, Elsevier Limited tarafından üstlenilmiş ve Elsevier Inc. ile anlaşmalı olarak yayınlanmıştır.

Tüm hakları saklıdır. 5846 ve 2936 sayılı Fikir ve Sanat Eserleri yasası gereği herhangi bir bölümü, resmi veya yazısı, yazarların ve yayıncısının yazılı izni alınmadan tekrarlanamaz, basılamaz, kopyası çıkarılamaz, fotokopisi alınamaz veya kopya anlamı taşıyabilecek elektronik ve mekanik hiçbir işlem yapılamaz.

ROBBINS BASIC PATHOLOGY, TENTH EDITION

Copyright © 2018 by Elsevier, Inc. All rights reserved.

ISBN: 978-0-323-35317-5



Previous editions copyrighted © 2013, 2007, 2003, 1997, 1992, 1987, 1981, 1976, and 1971

This translated edition of the Robbins Basic Pathology, 10th Edition by Vinay Kumar, MBBS, MD, FRCPath, Abul K. Abbas, MBBS Jon C. Aster, MD, PhD is undertaken by Elsevier Limited and is published by arrangement with Elsevier Inc.

Çeviri Güneş Tıp Kitabevi'nin tek sorumluluğunda yapılmaktadır. Uygulayıcılar ve araştırmacıların, burada açıklanan her türlü bilgi, yöntem, bileşik veya deneyin değerlendirilmesinde ve kullanımında her zaman kendi deneyim ve bilgilerine dayanmaları gerekmektedir. Tıp bilimindeki hızlı gelişmeler nedeniyle, özellikle teşhis ve ilaç dozajlarının bağımsız olarak doğrulanması yapılmalıdır. Yasalar ölçüsünde Elsevier, yazarlar, editörler veya katkıda bulunanlar, tercümeden veya burada yer alan herhangi bir yöntem, ürün, talimat veya fikirlerin kullanımı veya işletilmesinden veya ürünlerin yükümlülüğü, ihmali veya başka bir sebeple kişilerde veya mülkte oluşabilecek herhangi bir yaralanma ve/veya zarardan ötürü sorumluluk kabul etmez.

Yayıncı ve Genel Yayın Yönetmeni: Murat Yılmaz

Genel Yayın Yönetmeni Yardımcısı: Polat Yılmaz

Yayın Danışmanı ve Tıbbi Koordinatör: Dr. Ufuk Akçıl

Yayına Hazırlama: Güneş Dizgi-Grafik Tasarım Birimi

Baskı: Ayrıntı Basım Yayın ve Matbaacılık Hiz. San. Tic. Ltd. Şti.

İvedik Organize Sanayi Bölgesi 28. Cad. 770 Sok. No: 105-A - Ostim/ANKARA

Telefon: (0312) 394 55 90 - 91 - 92 • Faks: (0312) 394 55 94

Sertifika No: 13987

GENEL DAĞITIM GÜNEŞ TIP KİTABEVLERİ

ANKARA

M. Rauf İnan Sokak No: 3
06410 Sıhhiye / Ankara
Tel: (0312) 431 14 85 • 435 11 91-92
Faks: (0312) 435 84 23

İSTANBUL

Gazeteciler Sitesi Sağlam Fikir Sokak
No: 7 / 2 Esentepe / İstanbul
Tel: (0212) 356 87 43
Faks: (0212) 356 87 44

KADIKÖY

Rasimpaşa Mah. İskele Sokak
No: 4 / A Kadıköy / İstanbul
Tel: (0216) 546 03 47

www.guneskitabevi.com
info@guneskitabevi.com



www.guneskitabevi.com
www.mea.elsevierhealth.com

İTHAF

Torunlarımız

Kiera, Nikhil ve Kavi

ve Çocuklarımız

Jonathan ve Rehana Abbas

Michael ve Meghan Aster'e

İthaf edilmiştir.

Katkıda Bulunanlar

Anthony Chang, MD

Professor
Department of Pathology
The University of Chicago
Chicago, Illinois

Lora Hedrick Ellenson, MD

Professor and Chief of Gynecologic Pathology
Department of Pathology and Laboratory Medicine
Weill Cornell Medicine–New York Presbyterian Hospital
New York, New York

Jonathan I. Epstein, MD

Professor
Departments of Pathology, Urology, and Oncology
The Johns Hopkins Medical Institutions
Baltimore, Maryland

Karen M. Frank, MD, PhD, D(ABMM)

Chief of Microbiology Service
Department of Laboratory Medicine
Clinical Center
National Institutes of Health
Bethesda, Maryland

Matthew P. Frosch, MD, PhD

Lawrence J. Henderson Associate Professor
Department of Pathology
Massachusetts General Hospital and Harvard Medical School
Boston, Massachusetts

Andrew Horvai, MD, PhD

Clinical Professor
Department of Pathology
University of California, San Francisco
San Francisco, California

Aliya N. Husain, MBBS

Professor
Department of Pathology
The University of Chicago
Chicago, Illinois

Zoltan G. Laszik, MD, PhD

Professor of Pathology
University of California, San Francisco
San Francisco, California

Alexander J. Lazar, MD, PhD

Professor
Departments of Pathology, Genomic Medicine, and
Translational Molecular Pathology
The University of Texas MD Anderson Cancer Center
Houston, Texas

Susan C. Lester, MD, PhD

Assistant Professor and Chief of Breast Pathology
Services
Department of Pathology
Harvard Medical School
Brigham and Women's Hospital
Boston, Massachusetts

Mark W. Lingen, DDS, PhD, FRCPath

Professor
Department of Pathology
The University of Chicago
Chicago, Illinois

Tamara L. Lotan, MD

Associate Professor of Pathology
The Johns Hopkins Hospital
Baltimore, Maryland

Anirban Maitra, MBBS

Professor
Pathology and Translational Molecular Pathology
University of Texas MD Anderson Cancer Center
Houston, Texas

Alexander J. McAdam, MD, PhD

Associate Professor of Pathology
Department of Pathology
Harvard Medical School
Medical Director
Clinical Microbiology Laboratory
Boston Children's Hospital
Boston, Massachusetts

Richard N. Mitchell, MD, PhD

Lawrence J. Henderson Professor of Pathology
Member of the Harvard/MIT Health Sciences and
Technology Faculty
Department of Pathology
Brigham and Women's Hospital
Harvard Medical School
Boston, Massachusetts

Peter Pytel, MD

Professor
Department of Pathology
University of Chicago
Chicago, Illinois

Jerrold R. Turner, MD, PhD

Departments of Pathology and Medicine (GI)
Brigham and Women's Hospital
Harvard Medical School
Boston, Massachusetts

Neil D. Theise, MD

Professor
Department of Pathology
Icahn School of Medicine at Mount Sinai
New York, New York

Klinik Danışmanlar

Harold J. Burstein, MD

Dana-Farber Cancer Institute and Harvard Medical School
Boston, Massachusetts
Diseases of the Breast

Vanja Douglas, MD

University of California, San Francisco
San Francisco, California
Diseases of the Central Nervous System

Hilary J. Goldberg, MD

Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School
Boston, Massachusetts
Diseases of the Lung

Ira Hanan, MD

University of Chicago
Chicago, Illinois
Diseases of the Gastrointestinal Tract

Cadence Kim, MD

Urologic Associates
Philadelphia, Pennsylvania
Diseases of the Male Genital System

Anne LaCase, MD

Dana Farber Cancer Institute and Harvard Medical School
Boston, Massachusetts
Diseases of Hematopoietic and Lymphoid Systems

Joyce Liu, MD, MPH

Dana-Farber Cancer Institute and Harvard Medical School
Boston, Massachusetts
Diseases of the Female Genital Tract

Graham McMahon, MD, MMSC

Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical School
Boston, Massachusetts
Diseases of the Endocrine System

Meyeon Park, MD

University of California, San Francisco
San Francisco, California
Disease of the Kidney

Anna E. Rutherford, MD, MPH

Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical School
Boston, Massachusetts
Diseases of the Liver

Matthew J. Sorrentino, MD

University of Chicago
Chicago, Illinois
Diseases of the Blood Vessels and Diseases of the Heart

Çeviriye Katkıda Bulunanlar

Dr. Öğr. Üyesi Anıl Aysal Ağalar
Dokuz Eylül Üniversitesi
Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı

Öğr. Üyesi Dr. Eda Yılmaz Akçay
Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi
Patoloji Anabilim Dalı

Dr. Öğr. Üyesi Alev Ok Atılğan
Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi
Patoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Sancar Barış
Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi
Patoloji Anabilim Dalı

Dr. Öğr. Üyesi Büşra Yaprak Bayrak
Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi
Patoloji Anabilim Dalı

Uzm. Dr. Aysel Bilgiç Bayram
İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi
Patoloji Anabilim Dalı

Uzm. Dr. Neslihan Kayışoğlu Berker
İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi
Patoloji Anabilim Dalı

Öğr. Üyesi Dr. Pelin Börcek
Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi
Patoloji Anabilim Dalı

Uzm. Dr. Melek Büyük
İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi
Patoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Nesimi Büyükbabani
İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi
Patoloji Anabilim Dalı

Doç. Dr. Ayça Erşen Danyeli
Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Reyhan Eğilmez
Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi
Patoloji Anabilim Dalı

Doç. Dr. Özgür Ekinci
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Patoloji Anabilim Dalı

Dr. Öğr. Üyesi Kıvılcım Eren Erdoğan
Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi
Patoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Gülfiliz Gönülüşen
Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi
Patoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. İpek Işık Gönül
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Patoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Mine Güllüoğlu
İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi
Patoloji Anabilim Dalı

Uzm. Dr. Güneş Güner
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Patoloji Anabilim Dalı

Öğr. Gör. Dr. Arda İnan
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Patoloji Anabilim Dalı

Doç. Dr. Duygu Enneli Kankaya
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Patoloji Anabilim Dalı

Uzm. Dr. İbrahim Kulaç
Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi
Patoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Işinsu Kuzu
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Patoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Deniz Nart

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Patoloji Anabilim Dalı

Doç. Dr. Semen Yeşil Önder

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi
Patoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Sevgen Önder

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Patoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Erdener Özer

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi
Patoloji Anabilim Dalı

Uzm. Dr. Fadime Gül Salman

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Patoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Figen Söylemezoğlu

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Patoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Sıtkı Tuzlalı

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi
Patoloji Anabilim Dalı, Emekli Öğretim Üyesi

Doç. Dr. Banu Yaman

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Patoloji Anabilim Dalı

Doç. Dr. Gülçin Yegen

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi
Patoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Kürşat Yıldız

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi
Patoloji Anabilim Dalı (Emekli)

Prof. Dr. Osman Zekioğlu

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Patoloji Anabilim Dalı

Onuncu baskı bir kitabın yaşamında önemli bir kilometre taşıdır. Bu, geriye Temel Patoloji'nin kökenine dönüp Stanley Robbins'in birinci baskıdaki (1971) önsözünden aşağıdaki alıntıyı yapmak için uygun bir vesiledir:

"Tıpkı insanlarda olduğu gibi, kitaplarda da şişman olanların içinde dışarıya çıkmak için çabalayan zayıflar mevcuttur. Bu kitabın da çok daha kapsamlı olan öncülü Robbins Patoloji ile bu tür bir ilişkisi vardır. Bu kitap modern tıp öğrencisinin ikilemine duyulan saygıdan kaynaklanmıştır. Müfredat klinik deneyime daha fazla yer verecek şekilde yeniden yapılandırılırken, okumaya ayrılan süre kısalmış oldu. Bu kitap yazılırken, çok nadir görülen olağan dışı lezyonlar herhangi bir mazeret gösterilmeksizin kapsam dışı bırakıldı, seyrek ya da önemsiz olanlardan ise kısaca bahsedildi. Ancak, ana hastalık antitelerinin nispeten tümüyle ele alınmasının önemli olduğu görüşündeyiz."

"Bebek Robbins'in bu baskısının amaçlarında da Stanley Robbins'in bu vizyonuna sadık kalınmakla birlikte, bu basım birkaç ek ilke temel alınarak yenilenmiştir.

- Birincisi, hastalık mekanizmaları anlayışının, her zamankinden daha fazla temel bilimler esasına dayalı olduğu açıktır. Buna sadık kalarak, temel hücresel ve moleküler biyolojiyi ilişkili patofizyoloji kısımlarıyla iç içe anlatmaya çalışmıştık. *Bu baskıda bir adım daha ileri giderek, "Sağlık ve Hastalık Durumlarında Hücre" başlığı altında, kitabın en başında yeni bir bölüm sunuyoruz.* Bu bölümde, okuyucuyu spesifik hastalıklar konusundaki tartışmalara hazırlamak açısından yararlı olacağına inandığımız konuların hücresel ve moleküler biyoloji yönlerine de değinmeye çalıştık. Özetle, bu hücre biyolojisinde bilgi tazeleme kursu oldu.
- İkincisi, öğreticiler olarak bizler, hastalıkların moleküler esası konusundaki bilginin hızla artışı nedeniyle tıp öğrencilerinin kendilerini kaybolmuş hissettiklerinin de farkındayız. Bu nedenle, hasta başına henüz ulaşmayan laboratuvar "gelişmelerini" dahil etmedik. Böylece, örneğin kanser mutasyonlarını hedefleyen ve klinik çalışmaları hala devam eden ilaçlar tartışma dışı bırakıldı, sadece etkinlikleri konusundaki kanıtların belirgin olduğu seyrek durumlara yer verildi. Benzer biçimde, genetik olarak heterojen hastalıklarda, etkilenen tüm genler ve polimorfizmlerin listesini vermektense, en sık görülen mutasyonlara odaklandık. Böylece, bilimsel gelişmelerdeki tartışmaları kariyerlerinin erken aşamasındaki öğrencilerin gereksinimleriyle dengelemeye çalıştık. Bu çaba nedeniyle her bölümü yeni baştan yazılmış gibi okumamız ve

çoğu kez, önceki baskıda bulunan bazı kısımları metinlerden çıkartmamız gerekti. Bu değişikliklerin öğrencileri ferahlatacağını ve onuncu basımın güncel, ancak kolay anlaşılır bir kitap olarak görüleceğini umut ediyoruz.

- Üçüncüsü, çizimler hücre döngüsünün kontrolü ve kanser genlerinin etkileri gibi zor konuların anlaşılmasını kolaylaştırdığından, sanatsal kısım büyük ölçüde yeniden gözden geçirildi ve derinlik eklenerek zenginleştirildi, böylece dört renkli çizimler üç boyutlu görünüm kazandılar.
- Son olarak, klinik içeriğin doğru ve güncel olmasını sağlamamız için bizlere yardımcı olmak üzere bir klinik konsültan kurulu ekledik.

Öğrencilerin esas üzerinde odaklanmalarına yardımcı olan ve anahtar "eve götürülecek mesajları" sağlayacak şekilde tasarlanan ek bir "araç" olan Özet kutucuklarını kullanmaya devam ettik. Bunlar, öğrencilerin tümünün yararlı bulduklarını söylemeleri nedeniyle, kitaba birkaç ek sayfa ekleme riskine rağmen, korundular.

Genomik çağa girmiş olmamıza rağmen, hiç eskimeyen araçlar olan makroskopik ve mikroskopik inceleme yöntemleri yararlılıklarını korumaya devam etmektedir. Morfolojik değişikliklere de referanslarıyla birlikte dikkat çekilmiştir. Klinikopatolojik korelasyonlara güçlü atıf korunmuş ve anlaşılmış olduğu alanlarda moleküler patolojinin, tıp pratiğine katkısı da vurgulanmıştır. Bütün bunlar metnin "göbeğini şişirmeden" başarılabilirdiği için mutluyuz.

Metnin anlaşılabilir olmasının ve dilin doğru kullanımının kavramayı arttırdığına ve öğrenme sürecini kolaylaştırdığına kuvvetle inanmaya devam ediyoruz. Önceki baskılara aşina olanlar, bilgi akışını iyileştirmek ve daha mantıklı hale getirmek üzere, birçok bölümün metinlerinin yeniden organize edildiğini fark edeceklerdir. Artık dijital çağdayız, dolayısı ile metin online olarak da elde edilecektir. Ek olarak, elektronik versiyonda birimiz tarafından (VK) oluşturulan, güncellenmiş ve gözden geçirilmiş 100'ü aşkın olguya da ulaşmak mümkün olacaktır. Bu interaktif olguların, patolojinin klinikteki uygulamaları nedeniyle, patoloji öğrenimini kolaylaştıracağını ve pekiştireceğini umuyoruz.

Bu kitabın editörlüğünü ayrıcalığımız olarak görüyoruz ve gerek öğrenciler gerekse patoloji eğitimcilerinin bizlere olan hatırı sayılır güveninin de farkındayız. Bu sorumluluğumuzun bilincini üst düzeyde taşıyor ve bu basımın, kendisinden öncekilere layık olacağını ve muhtemelen onların geleneğini geliştireceğini umuyoruz.

Teşekkür

Bu türdeki hiçbir büyük girişim, birçok kişinin yardımı olmaksızın sonuçlandırılmaz. Birçok bölümde katkısı olanlara teşekkür ederiz. Bunların çoğu, bu metnin “Büyük Robbins” olarak adlandırdığımız ağabeyinin kıdemli yazarları olup, adları içerik tablosunda sıralanmıştır. Her birine özel teşekkürler. Çizimleri ile soyut fikirleri yaşama geçiren ve güç kavramları açıklığa kavuşturan Jim Perkins ile iş birliğimizi sürdürdüğümüz için şanslıyız. Birçok bölümü, klinik içeriğin doğruluğu ve uygunluğu açısından gözden geçiren ve adları ayrı bir sayfada verilen klinik danışma kurumumuza hoş geldiniz diyoruz. Asistanlarımız, Chicago’dan Thelma Wright, San Fransisko’ndan Ana Narvaez ve Boston’ndan Muriel Goutas görevleri koordine ettikleri için teşekkürü hak ettiler.

Birçok meslektaşımız, ilgi alanlarındaki değerli eleştirileri ile metni zenginleştirdiler. Bunlar içerisinde yer alan Rick Aster iklim değişikliği bilim alanından “son dakika haberlerini” sağladı. Diğerleri de birçok bölümle ilgili eleştiride bulundular. Bunlar Chicago Üniversitesi’nden Dr. Jerry Turner, Dr. Jeremy Segal, Dr. Nicole Cipriani ve Alex Gallan’dır. Alex Gallan tek başına, online ulaşım sağlanan 100’ün üzerinde olguyu gözden geçirmiş ve güncellemiştir. Kişisel koleksiyonlarındaki mücevher niteliğindeki fotoğrafları sağlayan diğerlerine de katkıları için ilgili bölümlerdeki alt yazılarda tek tek teşekkür edilmiştir. İstmeden oluşan ihmaller için özürlerimizin kabulünü dileriz.

Bu kitabın ortaya çıkarılmasında rolü olan birçok Elsevier çalışanı da teşekkürü hak ediyor. Bu metin, birkaç basımdır bizimle birlikte olan Rebecca Gruliow’un (Direktör, İçerik Geliştirme) ellerinde olduğu için çok şanslıydı. Teşekkürü hak eden bir diğer kişi de, arkadaşımız ve son birkaç basımda destekçimiz olan Yürütücü İçerik Stratejisti Bill Schmitt’dır. Çoğtan hak etmiş olduğu emekliliği nedeniyle, sorumluluğu-

nu Jim Merritt’e devretti. Jim Merritt, yazarlığını bizden birinin (AKA) yaptığı immünoloji metinleri üzerinde çalışmıştı. Mükemmel bir profesyonel olan Jim, “kitabı” kolayca devraldı. Kimi zaman “imkansız” yakın taleplerimizi tolere ettikleri, bitmez tükenmez gibi gözüken bir görevi kabullenen tüm yazarları sarsan aşırı tükenmişlik dönemlerindeki hassasiyetlerimize katlandıkları için, başta Kitap Üretim Uzmanı Clay Broeker olmak üzere, tüm üretim ekibine özellikle minnettarız. Karen Giacomucci, Brian Salisbury, Tim Santner, Kristine McKercher ve Melissa Darling’in de içinde bulunduğu tüm Elsevier ekibine mükemmeliyet konusundaki azmimizi paylaştıkları için müteşekkirimiz. Ayrıca, içeriğin anlaşılabilirliğini sorgulayan ve son “kopya editörü” görevi yapan, tüm dünyadaki, sayısız öğrenci ve öğretmene teşekkür ederiz. Onların çabaları sayesinde kitabın ciddi biçimde okunduğundan emin olduk.

Bu tür girişimler yazarların ailelerine de ağır bedeller ödetir. Fiziksel ve ruhsal yokluğumuzu tolere ettikleri için onlara teşekkür ediyoruz. Onların koşulsuz destek ve sevgileriyle ve çabalarımızın zahmete değer ve yararlı olduğu inancını bizlerle paylaştıkları için kutsandık ve güçlendik. Özellikle de eşlerimiz Raminder Kumar, Ann Abbas ve Erin Malone’a sarsılmaz desteklerini sağlamayı sürdürdükleri için minnettarız.

Ve son olarak yazarlar birbirlerini selamlar; görüşlerimizdeki ve bireysel tarzlarımızdaki farklılıklara rağmen, öğretmedeki mükemmeliyetçi bakış açılarımız sayesinde ortaklığımız güçlendi.

VK
AKA
JCA

Çeviri Editörlerinin Önsözü

Dünya üzerinde hemen her tıp öğrencisinin yararlandığı temel bir kitap olan Robbins Temel Patoloji, artık üzerinde fazla söze gerek olmayan bir klasik haline gelmiştir. Yazarlar, hastalıkların etiyolojileri, mekanizmaları, makroskopik ve mikroskopik bulguları konusunda hekimlik yaşamı boyunca da bir başvuru kitabı niteliğindeki bu eserin onuncu baskısını da tıp dünyasına kazandırmışlardır. Bilginin hızla arttığı bir dönemde bu tür eserlerin hızla güncellenmesinin gerekliliği kaçınılmazdır. Bazı bürokratik nedenlerle biraz gecikerek de olsa bu baskının da dilimize çevrilmiş halinin ülkemiz tıp öğrencileri ve hekimlerinin hizmetine sunulmasının mutluluğunu yaşamaktayız.

Bu baskının Türkçeye çevrilmiş halinin ülkemiz öğrencilerine de yararlı, en önemli kaynak olacağı şüphe götürmez bir gerçektir. Hücre düzeyindeki bilginin hızla artışı ve ön plana geçmesi, bir önceki baskıda 23 olan bölüm sayısının 24'e çıkarılmasına neden olmuştur. Bizler de yine geniş bir çevirmen grubu ile eseri en anlaşılır biçimde dilimize kazandırmaya çalıştık. Her zaman olduğu gibi yabancı dilden Türkçeye giren terimlerdeki yazılış ve söyleniş farklılıkları terminoloji birliği açısından zorluklar getirirse de bazı ilkeler çerçevesinde bunu aşmaya çalıştık. Öncelikle, bizler tarafından tüm metinlerin her satırı okundu ve bölümler arasında -olabildiğince- standart sözcük ve deyimlere yer verilmeye çalışıldı. Türkçemizde daha ağırlıklı olarak yer bulmuş sözcükler tercih edildi. Türkçe gramere aykırı "bire bir" çevirilerden kaçınılmaya çalışıldı. Bazı sözcüklerin kullanımında

Türk Dil Kurumu sözlüğü esas alındı (tükrük yerine tükürük, barsak yerine bağırsak gibi).

Genetik bölümünde, yabancı dilden Türkçeye aktarılan kimi sözcüklerin karşılığı konusunda kısmen karmaşık bir durum söz konusu olduğundan bazen sadece sözcük olduğu gibi kullanıldı (promoter gibi). Türkçe karşılığı nispeten kabul görmüş bazı sözcükler, İngilizcesi metnin giriş kısımlarında parantez içinde verilerek kullanıldı (dizileme=sequencing gibi). Türkçeye de kısaltmaları ile girmiş olan bazı deyimlerde İngilizce karşılıkları ve o kısaltmalar parantez içinde verildi.

Kitabın hazırlanmasındaki özverili çalışmaları nedeniyle çevirilere katkıda bulunan meslektaşlarımıza, gerçekleştirdikleri hızlı ve son derece kaliteli baskı nedeniyle, başta sayın Murat Yılmaz, sayın Ebru Çirakoğlu ve sayın İhsan Ağın olmak üzere Güneş Tıp Kitabevleri çalışanlarına teşekkürü borç biliriz.

Evvelce Robbins baskılarının kendi dilimize kazandırılmasına öncülük eden değerli hocamız Prof. Dr. Uğur Çevik-baş'a şükranlarımızı iletirken, önceki baskıların emektarı, geçen yıl kaybettiğimiz değerli yayıncı Fahri Savaşçı'yı da rahmetle anıyoruz.

Bugünün öğrencilerine ve yarının hekimlerine yararlı olması dileğiyle.

ST-MG

İçindekiler

BÖLÜM 1	Sağlık ve Hastalık Durumlarında Hücre	1
	<i>Richard N. Mitchell</i> <i>Çeviri: Dr. Mine Güllüoğlu ve Dr. Melek Büyük</i>	
BÖLÜM 2	Hücre Hasarı, Hücre Ölümü ve Adaptasyonlar	31
	<i>Çeviri: Dr. Mine Güllüoğlu ve Dr. Sıtkı Tuzlalı</i>	
BÖLÜM 3	İnflamasyon ve Onarım	57
	<i>Çeviri: Dr. Duygu Enneli Kankaya</i>	
BÖLÜM 4	Hemodinamik Bozukluklar, Tromboembolizm ve Şok	97
	<i>Çeviri: Dr. Semen Yeşil Önder ve Dr. Aysel Bilgiç Bayram</i>	
BÖLÜM 5	İmmün Sistem Hastalıkları	121
	<i>Çeviri: Dr. Fadime Gül Salman ve Dr. Işın Kuzu</i>	
BÖLÜM 6	Neoplazi	189
	<i>Çeviri: Dr. İbrahim Kulaç</i>	
BÖLÜM 7	Genetik ve Pediatrik Hastalıklar	243
	<i>Anirban Maitra</i> <i>Çeviri: Dr. Erdener Özer ve Dr. Anıl Aysal Ağalar</i>	
BÖLÜM 8	Çevresel ve Beslenme ile İlgili Hastalıklar	299
	<i>Çeviri: Dr. Deniz Nart ve Dr. Banu Yaman</i>	
BÖLÜM 9	Enfeksiyon Hastalıklarının Genel Patolojisi	341
	<i>Alexander J. McAdam, Karen M. Frank</i> <i>Çeviri: Dr. Mine Güllüoğlu ve Dr. Sıtkı Tuzlalı</i>	
BÖLÜM 10	Kan Damarları	361
	<i>Richard N. Mitchell</i> <i>Çeviri: Dr. İpek Işık Gönül, Dr. Özgür Ekinci ve Dr. Arda İnan</i>	
BÖLÜM 11	Kalp	399
	<i>Richard N. Mitchell</i> <i>Çeviri: Dr. Reyhan Eğilmez</i>	
BÖLÜM 12	Hematopoietik ve Lenfoid Sistemler	441
	<i>Çeviri: Dr. Gülçin Yegen</i>	

BÖLÜM 13	Akciğer	495
	<i>Aliya N. Husain</i> Çeviri: Dr. Sevgen Önder	
BÖLÜM 14	Böbrek ve Toplayıcı Sistemi	549
	<i>Anthony Chang, Zoltan G. Laszik</i> Çeviri: Dr. Gülfiliz Gönluşen ve Dr. Kivılcım Eren Erdoğan	
BÖLÜM 15	Ağız Boşluğu ve Gastrointestinal Kanal	583
	<i>Jerrold R. Turner, Mark W. Lingen</i> Çeviri: Dr. Mine Güllüoğlu ve Dr. Neslihan Kayışoğlu Berker	
BÖLÜM 16	Karaciğer ve Safra Kesesi	637
	<i>Neil D. Theise</i> Çeviri: Dr. Mine Güllüoğlu ve Dr. Melek Büyük	
BÖLÜM 17	Pankreas	679
	<i>Anirban Maitra</i> Çeviri: Dr. Sıtkı Tuzlalı	
BÖLÜM 18	Erkek Genital Sistemi ve Alt Üriner Traktus	691
	<i>Jonathan I. Epstein, Tamara L. Lotan</i> Çeviri: Dr. Alev Ok Atılğan, Dr. Eda Yılmaz Akçay ve Dr. Pelin Börcek	
BÖLÜM 19	Kadın Genital Sistemi ve Meme	713
	<i>Lora Hedrick Ellenson, Susan C. Lester</i> Çeviri: Dr. Osman Zekioglu	
BÖLÜM 20	Endokrin Sistem	749
	<i>Anirban Maitra</i> Çeviri: Dr. Büşra Yaprak Bayrak ve Dr. Kürşat Yıldız	
BÖLÜM 21	Kemikler, Eklemler ve Yumuşak Doku Tümörleri	797
	<i>Andrew Horvai</i> Çeviri: Dr. Sancar Barış	
BÖLÜM 22	Periferik Sinirler ve Kaslar	835
	<i>Peter Pytel</i> Çeviri: Dr. Ayça Erşen Danyeli	
BÖLÜM 23	Merkezi Sinir Sistemi	849
	<i>Matthew P. Frosch</i> Çeviri: Dr. Figen Söylemezoğlu ve Dr. Güneş Güner	
BÖLÜM 24	Deri	889
	<i>Alexander J. Lazar</i> Çeviri: Dr. Nesimi Büyükbabani	
	İndeks	909

durumlarda SNPlar bir hastalığa karşı olan duyarlılıkta direkt etkin olabilirler.

- SNPlar, gen fonksiyonunda hiç etkisi olmayan “nötral” varyasyonlar ya da taşıyıcılık fenotipi olabilirler.
- “Nötral” SNPlar bile, hastalıkla ilişkili bir gene fiziksel yakınlıkları nedeniyle eşlikçi olarak kalıtsal olurlarsa yararlı hastalık belirteçleri olarak kullanılabilirler. Diğer bir deyişle, SNP ve hastalık nedeni olan genetik faktör bir *bağlantı dengesizliği* (*linkage disequilibrium*) içindedir.
- Çoğu SNP’nin hastalıklara karşı duyarlılıktaki etkisi azdır. Ancak, varyantların tanımlanması, tek başına ya da kombine halde, hastalıkların öngörülmesi ya da önlenmesi için etkin stratejilerin geliştirilmesinde yararlı olabilir.
- CNVler, farklı sayılarda geniş DNA dizilerinden oluşan bir tür genetik varyasyonlardır. Bunlar 1000 baz çiftinden milyonlarca baz çiftine kadar farklı uzunluklarda olabilirler. Bazen bu odaklar SNPlar gibi biallelliktirler ve popülasyonun bir bölümünde fazladan kopyalanmış (duplike) ya da silinmiş (delete) olabilirler. Hatta bazen, genomik materyalde kompleks yeniden düzenlenmeleri olabilir. Bunlar insan popülasyonlarında multipl allellerde gerçekleşebilir. CNVler herhangi iki birey arasında görülen ve birkaç milyon baz çiftinden oluşan dizi farklılıklarından sorumludur. CNVlerin yaklaşık %50’si gen

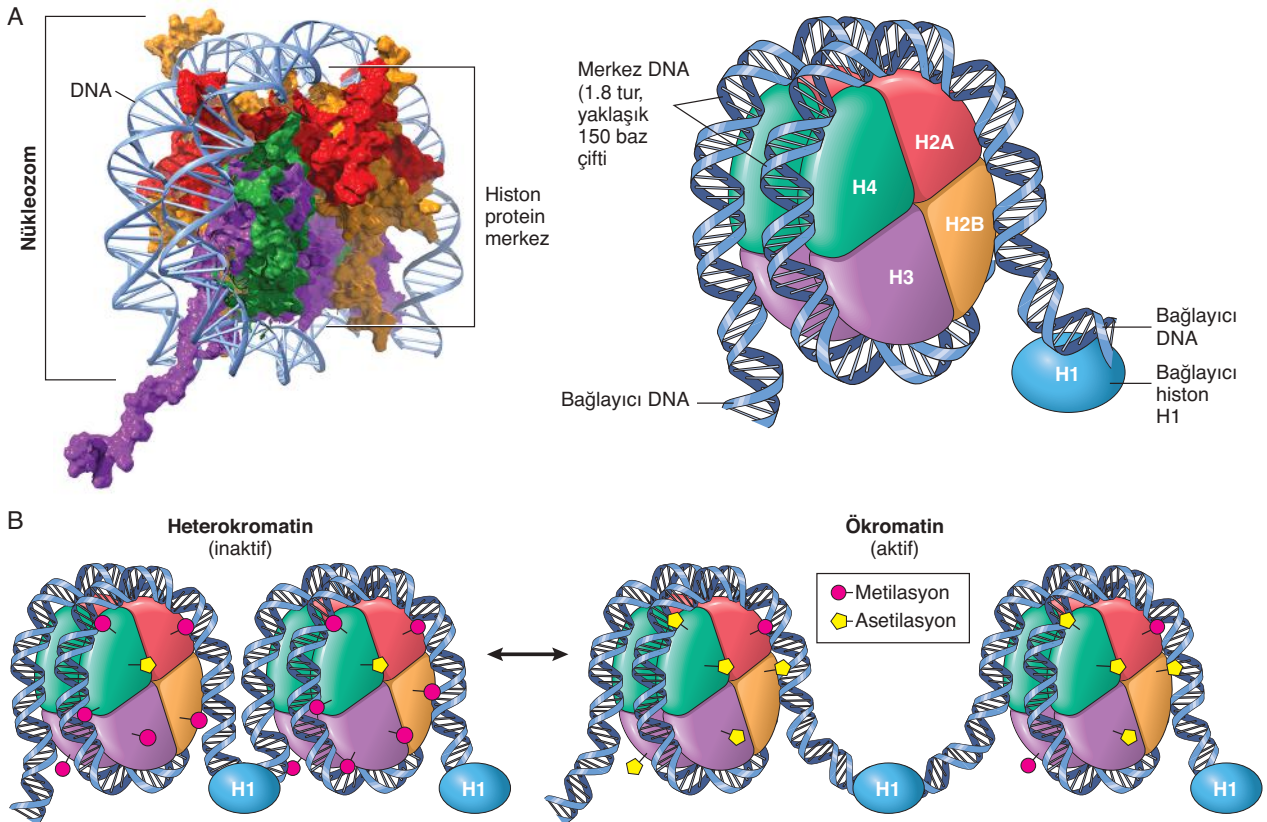
kodlayan dizilerden oluşur ve bu nedenle insanlardaki fenotipik çeşitliliğin önemli bir bölümü CNVlerden kaynaklanıyor olabilir.

DNA dizilerindeki değişikliklerin insan popülasyonlarındaki fenotipik farklılıkları açıklamak için tek başına yeterli olmadığı bilinmelidir. Ayrıca, klasik genetik kalıtım da monozigotik ikizlerdeki farklı fenotipleri açıklayamamaktadır. Bu bilinmeyenler belki de *epigenetik* ile, yani gen ekspresyonlarındaki DNA dizilim değişikliklerinden bağımsız olarak gelişen kalıtsal değişiklikler ile açıklanabilir (daha sonra bahsedilecek).

Histon Organizasyonu

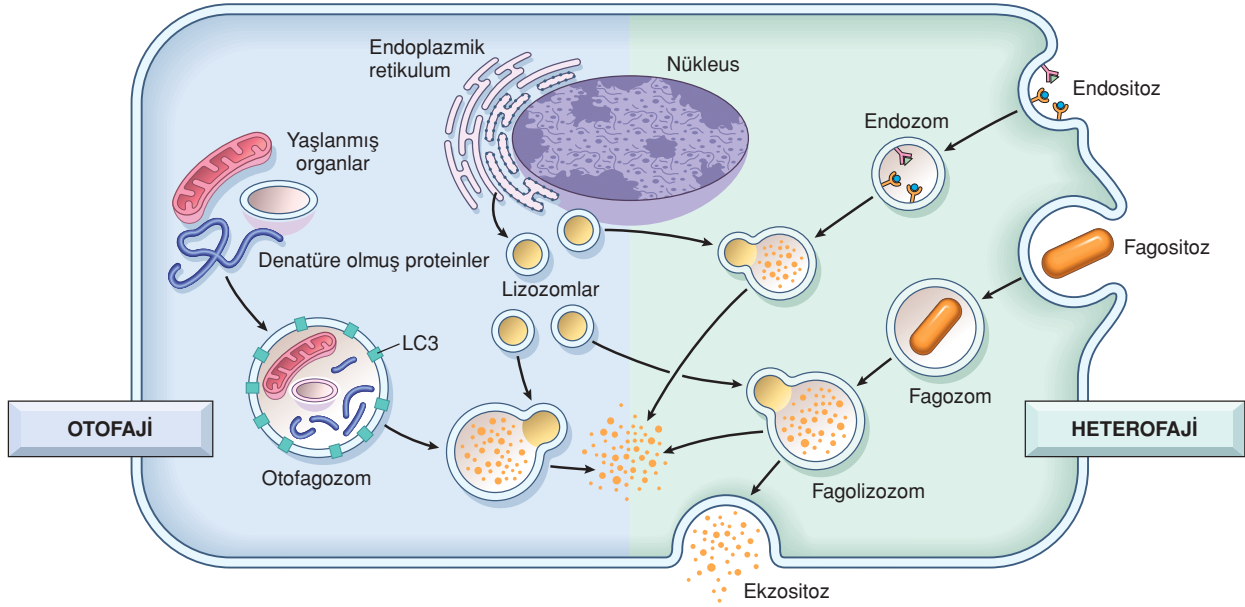
Vücuttaki tüm hücreler aynı genetik yapıya sahip olsalar da diferansiye hücrelerin spesifik gen ekspresyonu programlarından kaynaklanan farklı yapıları ve fonksiyonları vardır. DNA transkripsiyonu ve translasyonundaki hücre tipine spesifik bu tür farklılıklar gen ekspresyonunu etkileyen *epigenetik* değişiklikler ile düzenlenirler. Bunlar:

- *Kromatin organizasyonu* (Resim 1.2). Genomik DNA, nükleozomlar şeklinde paketlenmiştir. Nükleozomlar, santralinde *histon* adı verilen proteinlerden ve bunların çevresinde 147 baz çiftlik DNA segmentlerinden oluşurlar. Histonlar kısa DNA bağlantıları ile birbirlerine tutunan boncuklara benzerler. Bütün bu yapılanmaya *kroma-*

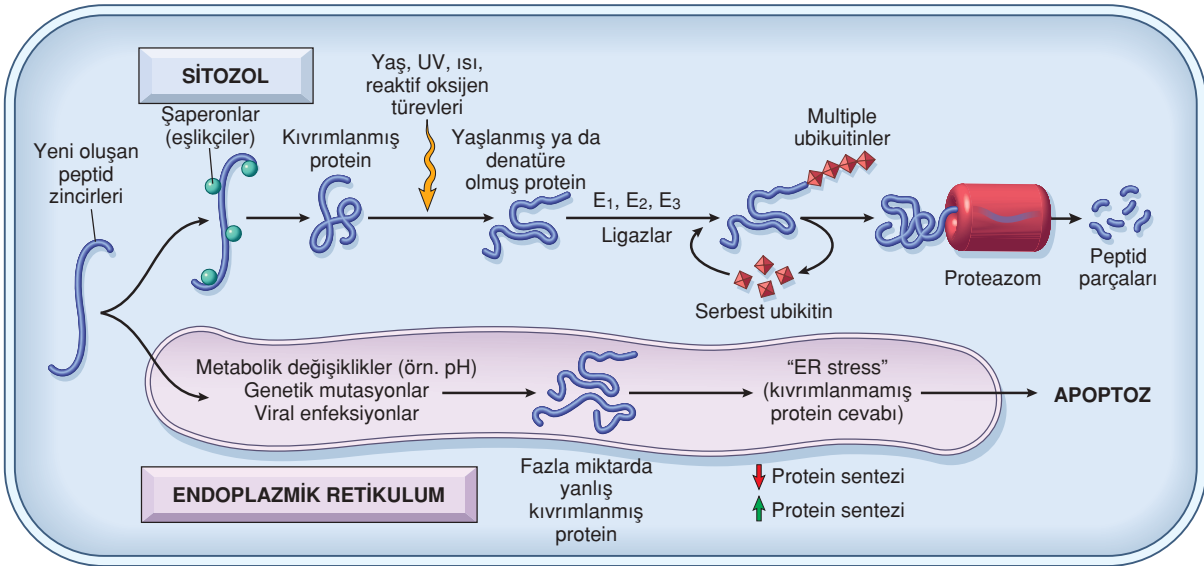


Resim 1.2 Kromatin organizasyonu. (A) Nükleozomlar, histon proteinleri oktamelerinden (her histon alt biriminden (H2A, H2B, H3 ve H4) iki adet) ve bunlar etrafında 1.8 kez dönmüş olan 147 baz çiftlik DNA'dan meydana gelir. Histon H1, nükleozomlar arasındaki 70-80 nükleotid bağlayıcı DNA'nın üzerinde durur ve tüm kromatin yapısını sağlamlaştıran bir role sahiptir. Histon alt birimleri pozitif şarjlıdır, bu sayede negatif şarjlı olan DNA'nın sıkı durmasını sağlarlar. (B) DNA sarmalının çözülmesi (böylece transkripsiyon faktörlerine fırsat vermesi) histonların asetilasyon, metilasyon ve/veya fosforilasyon ("işaret" olarak isimlendirilir) yoluyla biçimlendirilmesi ile düzenlenir. İşaretler dinamik olarak yazılır ve silinirler. Histon asetilasyonu gibi belirli işaretler kromatin yapısını "açar"ken, belirli histon rezidülerinin metilasyonu gibi diğer işaretler DNA'yı yoğunlaştırmaya, dolayısıyla geni sessizleştirmeye eğilimlidir. DNA'nın kendisinde de metilasyon olabilir. Bu, DNA'nın transkripsiyonel olarak inaktive olmasına neden olur.

A LİZOMAL YIKIM



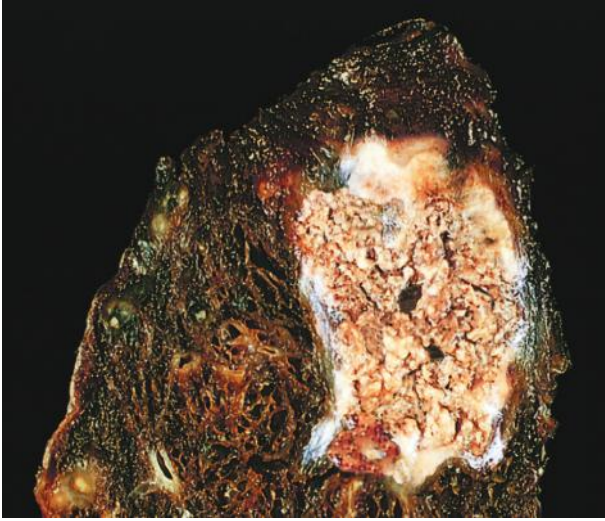
B PROTEAZOMAL YIKIM



Resim 1.10 Hücre içi katabolizma. (A) Lizozomdaki yıkım. *Heterofajide* (sağ taraf) lizozomlar, endozomlar ya da fagozomlar ile birleşerek hücre içine alınan materyalin yıkımını gerçekleştirir (Bkz Resim 1.8). Sonuçta ortaya çıkan ürünler, ya sitozole salınır ve nütrasyon için kullanılır ya da ekstrasellüler boşluğa bırakılır (ekzositoz). *Otofajide* (sol taraf), yaşlanmış organeller ya da denatüre olmuş proteinler lizozomların hedefi olur. Bunlar ER'dan kaynaklanan çift tabakalı membran tarafından çevrelenirler ve LC3 proteinleri (mikrotübüller ve ilişkili protein 1A/1B-hafif zincir 3) tarafından işaretlenirler. Besinlerin yetersiz olması ya da belirli intrasellüler enfeksiyonlar gibi hücreye stres kaynağı olan etkenler de otofagositik yolları tetikleyebilirler. (B) Proteazomlardaki yıkım. Geri dönüşümü yapılacak olan sitozolik proteinler (örn. transkripsiyon faktörleri ya da düzenleyici proteinler), yaşlanmış proteinler ya da ekstrinsik mekanik ya da kimyasal stresler nedeniyle denatüre olmuş proteinler multipl ubiquitin proteinleri ile işaretlenirler (E1, E2 ve E3 ubiquitin ligazların aktivitesiyle). Böylece proteinler, proteazomlar ve proteinleri küçük peptid parçalarına ayıran sitozolik multialtıbirim (multisubunit) kompleksleri tarafından yıkıma hedef olmuş olurlar. ER'da fazla miktarda yanlış kıvrılmış protein varlığı, koruyucu kıvrılmanmamış protein cevabını tetikler. Bu cevap, protein sentezinin büyük ölçüde azalmasına, ancak eşlikçi proteinlerde spesifik artışlara yol açar. Bu artışlar, proteinlerin yeniden kıvrılmasını sağlar. Bu yol, yanlış kıvrılmış proteinlerle başa çıkmada yetersiz kalırsa apoptoz başlar.

talıklar ya da serbest oksijen radikalleri nedeniyle meydana gelebilecek dejeneratif değişiklikleri geciktirerek düzenli olarak yenilenirler. Mitokondri döngüsü hızlıdır. Mitokondri-lerin 1 gün ile 10 gün arasında değişen tahmini yarılanma ömrü, dokuya, beslenme durumuna, metabolik taleplere ve araya giren hasarlara bağlı olarak değişir. Sitoplazmik

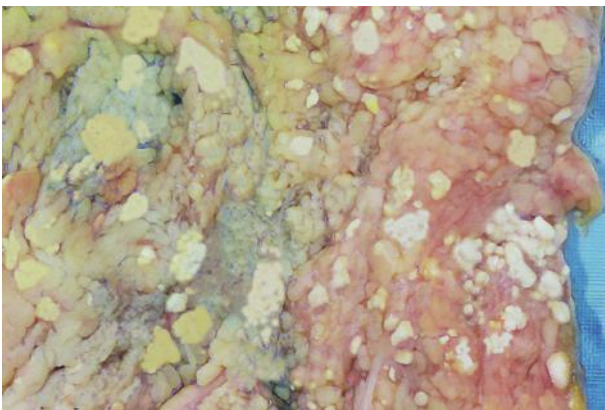
organellerin büyük bir bölümü, fertilize olmuş olan zigota ovumdan geçer. Bu nedenle, mitokondriyal DNA'nın neredeyse tamamı *anne tarafından gelir*. Ancak, mitokondriyal protein içeriği hem nükleer hem de mitokondriyal genetik transkripsiyon sonucu oluştuğundan, mitokondriyal hastalıklar X'e bağlı, otozomal geçişli ya da anneden geçişli olabilir.



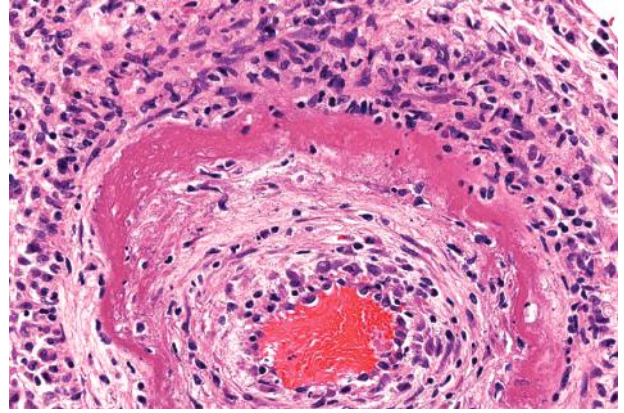
Resim 2.8 Kazeifikasyon nekrozu. Akciğer tüberkülozunda, sarı-beyaz (peynirimsi) debris içeren, büyük bir infarktüs alanı.

amorf pembe, granüler birikimi şeklinde gözlemlenir. Koagülasyon nekrozundakinin aksine doku yapısı tamamen silinmiştir ve hücreler ayırt edilemez. Nekroz alanı çoğu zaman makrofajlar ve diğer inflammatuar hücrelerin oluşturduğu topluluklar ile sınırlanmıştır; bu görünüm, granülom adı verilen nodüler inflammatuar lezyon için karakteristiktir (Bölüm 3).

- **Yağ nekrozu**, tipik olarak aktive olmuş pankreas lipazlarının pankreas dokusu ve periton boşluğuna yayılması sonucunda gelişen odaksal yağ yıkımı alanlarının görüldüğü bir nekrozdur. Son derece ağır bir tablo olan ve akut pankreatit olarak adlandırılan acil batin sorunu geliştiğinde görülür (Bölüm 17). Bu tabloda pankreas enzimleri, asiner hücrelerden ve kanallardan dışarıya çıkar, peritondaki yağ hücrelerinin membranlarını sindirir ve pankreas lipazları yağ hücrelerindeki trigliserid esterlerini parçalar. Serbest kalan yağ asitleri kalsiyumla birleşerek; cerrahın ve patologun lezyonları makroskopik olarak tanınmasına olanak veren, tebeşirimsi beyaz bölgeler oluşturur (Resim 2.9). Histolojik incelemede nekroz odaklarında inflammatuar bir reaksiyonla kuşatılmış olan ve sınırları belli belirsiz olarak seçilen nekrotik yağ hücreleri ile bazofilik kalsiyum birikimleri görülür.



Resim 2.9 Akut pankreatitte yağ nekrozu. Beyaz renkte, tebeşirimsi birikimlerin bulunduğu alanlar, mezenterdeki lipid yıkım alanlarında kalsiyum sabunu oluşumuyla (saponifikasyon) ile birlikte giden yağ nekrozu odaklarını temsil etmektedir.



Resim 2.10 Poliarteritis nodosa hastasına ait bir arterdeki fibrinoid nekroz. Arter duvarında, protein birikimi ve inflamasyonla birlikte, çember şeklindeki parlak pembe renkte nekroz alanı görülmektedir.

- **Fibrinoid nekroz** özel bir nekroz tipidir. Genellikle anti-jen-antikor komplekslerinin arter duvarlarında biriktiği, bağışıklık reaksiyonlarında gelişir, ancak ağır hipertansiyonda da görülebilir. Hasarlı damar duvarına sızan immün kompleksler ve plazma proteinleri, HE preparatlarında patologların fibrinoid (fibrinimsi, fibrin-benzeri) adını verdiği, parlak pembe renkteki, şekilsiz görünümü oluşturur (Resim 2.10). Bu tip nekrozun görüldüğü, immun-aracılı hastalıklar (örn. poliarteritis nodosa) Bölüm 5'te anlatılmaktadır.

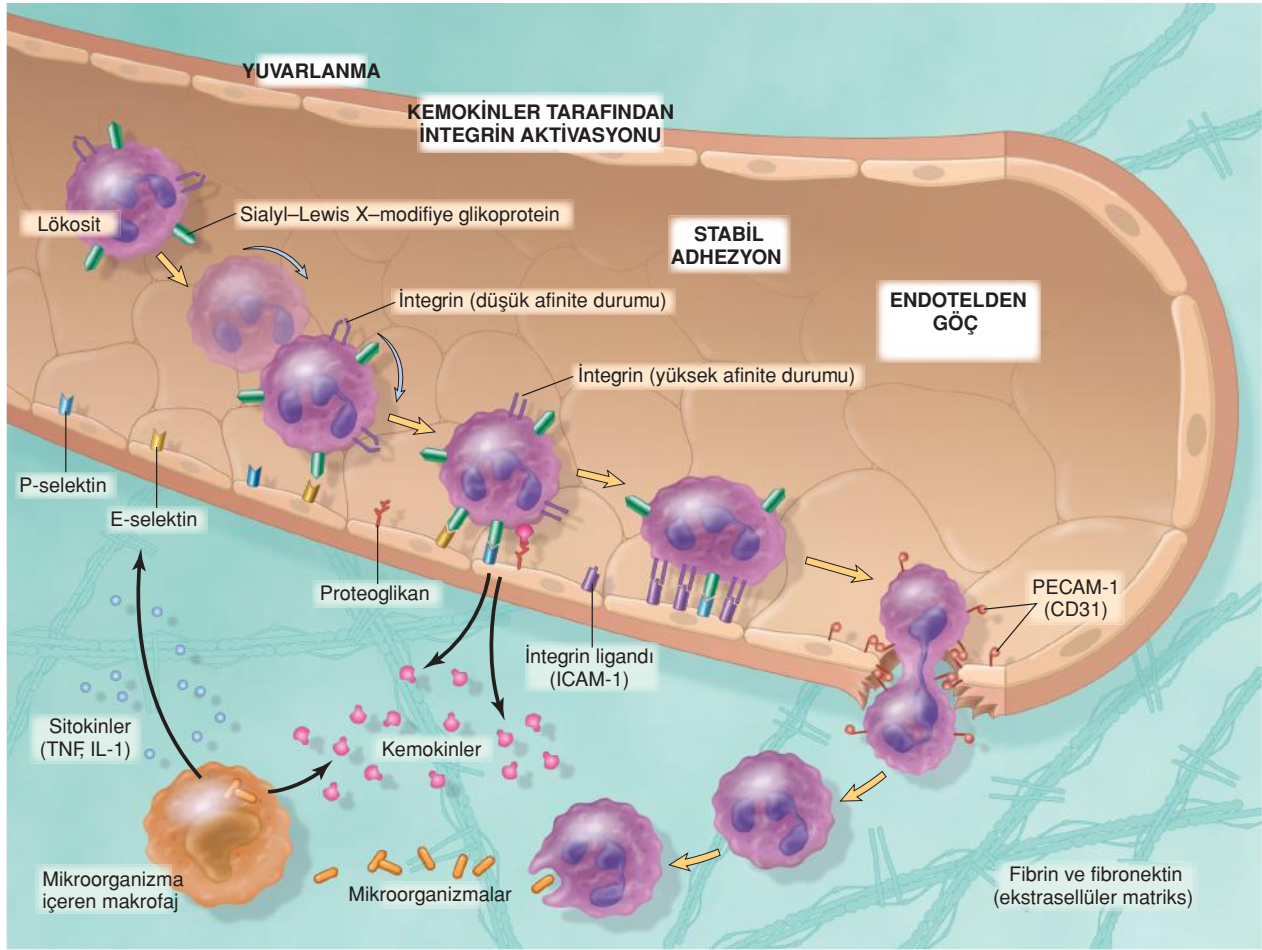
Hücre-içi proteinlerinin hasarlı hücre membranından ve daha sonra da dolaşıma sızması, nekrozun hangi dokuda geliştiğinin kan veya serum örnekleriyle ortaya konulmasına olanak tanır. Örneğin kalp kasında, kreatin kinaz enziminin ve kontraktıl protein olan troponinin benzersiz bir izoformu; karaciğerdeki safra kanalı epitelinde alkalin fosfataz enzimi, hepatositlerde ise transaminazlar bulunur. Bu dokulardaki geri dönüşsüz hücre hasarı ve ölümü, adı geçen proteinlerin serum düzeylerini yükselttiğinden bunların serum düzeylerinin ölçülmesi, söz konusu dokulardaki hasarın klinik olarak değerlendirilmesinde kullanılır.

Apoptoz

Apoptoz hücrenin kendi çekirdek DNA'sının, nükleer ve sitoplazmik proteinlerinin yıkımına neden olacak enzimleri aktive etmesiyle gerçekleşen bir hücre ölümü yolağıdır (Resim 2.11). Apoptotik hücre parçalarının birbirinden kopması ile ortaya çıkan görünüm (*apoptosis*, "dağılma") teriminin kaynağıdır. Apoptotik hücrelerin plazma membranı sağlam kalır, ancak hücre membranındaki değişiklikler apoptotik cisimcikler adı verilen parçacıkları, fagositler tarafından yutularak tüketilmesine uygun hale getirir. Ölen hücre ve parçaları, çok az hücre içeriğinin dışarıya sızmasıyla ortadan kaldırıldığından apoptotik hücre ölümü inflammatuar yanıtı neden olmaz. Bu nedenle apoptoz birçok yönüyle nekrozdan farklıdır (Tablo 2-1).

Apoptoz Nedenleri

Apoptoz birçok normal durumda gelişir ve potansiyel olarak zararlı olabilecek hücrelerle, artık işe yaramayacak hücrele-

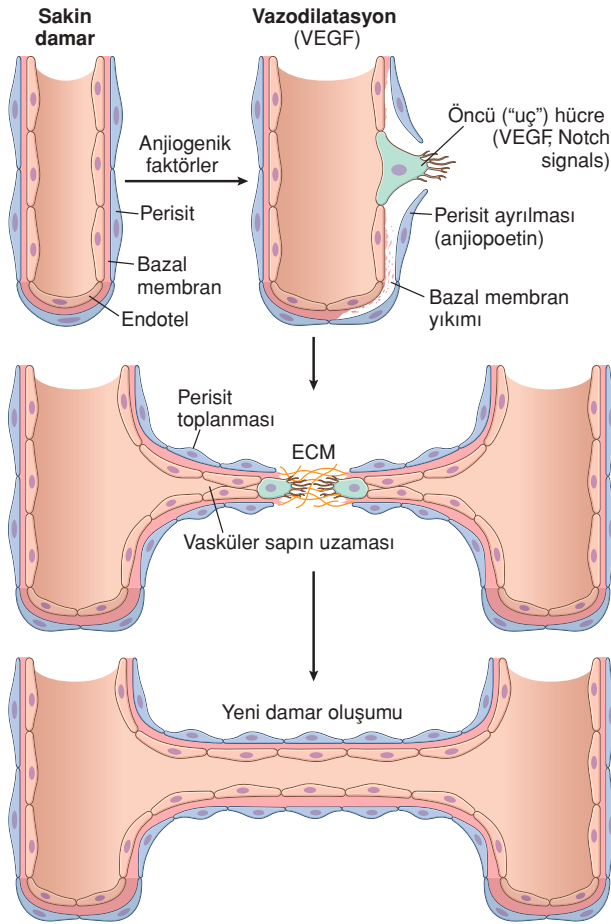


Resim 3.4 Kan damarları boyunca çok aşamalı lökosit göçü, burada nötrofiller için gösterilmiştir. Lökositler önce yuvarlanır, sonra aktive olur ve endotele yapışır, ardından endotel boyunca göç eder, bazal membranı deler ve hasarın kaynağından çıkan kemoatraktanlar doğru hareket eder. Farklı moleküller, bu sürecin her bir aşamasında baskın roller oynarlar: selektinler yuvarlanmada; kemokinler (çoğunlukla proteoglikanlara bağlıdır) integrinlere artmış afinitiyi sağlamak için nötrofillerin aktivasyonunda; integrinler sıkı adhezyonda ve CD31 (PECAM-1) transmigras-yonda. *ICAM-1*, Inter-sellüler adezyon molekülü-1; *PECAM-1* (CD31), platelet (trombosit) endotelial hücre adezyon molekülü-1; *TNF*, tümör nekroz faktörü.

Tablo 3.4 Endotel ve Lökosit Adhezyon Molekülleri

Aile	Molekül	Dağılım	Ligand
Selektin	L-selektin (CD62L)	Nötrofiller, monositler T hücreleri (naif ve santral bellek) B hücreleri (naif)	Sialyl-Lewis X/PNAd (GlyCAM-1 üzerinde), CD34, MAdCAM-1 ve diğerleri; Endotelde eksprese olur (HEV)
	E-selektin (CD62E)	Endotel (TNF, IL1 sitokinleri ile aktive olur)	Sialyl-Lewis X (örn. CLA) (glikoproteinler üzerinde); nötrofiller, monositler ve T hücreleri (efektör, bellek) üzerinde eksprese olur
	P-selektin (CD62P)	Endotel (TNF, IL-1 gibi sitokinler, histamin veya trombin ile aktive olur), plateletler	Sialyl-Lewis X (PSGL-1 ve diğer glikoproteinler üzerindeki); nötrofiller, monositler ve T hücreleri (efektör, bellek) üzerinde eksprese olur
İntegrin	LFA-1 (CD11aCD18)	Nötrofiller, monositler, T hücreler (naif, efektör, bellek)	ICAM-1 (CD54), ICAM-2 (CD102); endotelde eksprese olur (aktive endotelde ekspresyonu artar)
	MAC-1 (CD11bCD18)	Monositler, Dendritik hücreler	ICAM-1 (CD54), ICAM-2 (CD102); endotelde eksprese olur (aktive endotelde ekspresyonu artar)
	VLA-4 (CD49aCD29)	Monositler T hücreleri (naif, efektör, bellek)	VCAM-1 (CD106); endotelde eksprese olur (aktive endotelde ekspresyonu artar)
	$\alpha 4\beta 7$ (CD49DCD29)	Monositler T hücreleri (gut homing naif efektör, bellek)	VCAM-1 (CD106), MAdCAM-1; gut ve gut ilişkili lenfoid dokularda endotelde eksprese edilir
Ig	CD31	Endotelial hücreler, lökositler	CD31 (homotipik etkileşim)

CLA, "Cutaneous lymphocyte antigen-1"; GlyCAM-1, "glycan-bearing cell adhesion molecule-1"; HEV, high endothelial venule; ICAM, intercellular adhesion molecule; Ig, immunoglobulin; IL-1, interleukin-1; MAdCAM-1, "mucosal adhesion cell adhesion molecule-1"; PSGL-1, "P-selectin glycoprotein ligand-1"; TNF, tumor necrosis factor; VCAM, "vascular cell adhesion" molecule.



Resim 3.25 Anjiogenez. Doku onarımında, anjiogenez ana olarak yeni damarların filizlenmesiyle olur. Bu süreçteki adımlar ve dahil olan ana sinyaller gösterilmiştir. Yeni oluşan damar, yeni vasküler yatak oluşturmak için, diğer damarlara (gösterilmemiştir) katılır.

Anjiogenez süreci çeşitli sinyal yollarını içermektedir; hücre- hücre etkileşimleri, ECM proteinleri ve doku enzimleri.

- **Büyüme faktörleri.** VEGF'ler, özellikle VEGF-A (Bölüm 1), endotelial hücrelerin hem göçünü hem de çoğalmasını uyarır, böylece anjiogenezdaki kapiller filizlenme sürecini başlatır. NO üretimini uyarak vazodilatasyonu sağlar ve vasküler lümen oluşumuna katkıda bulunur. *Fibroblast büyüme faktörleri* (FGF'ler), özellikle FGF-2, endotel hücrelerinin proliferasyonunu uyarır. Ayrıca, hasarlı bölgeye makrofajlar ve fibroblastların göçünü sağlar, epidermal yaraları örtmek için epitelyal hücre göçünü uyarır. Yeni oluşan damarların, perisitler ve düz kas hücrelerinin toplanması ve bağ dokusu birikimi ile stabilize edilmesi gerekmektedir. PDGF ve TGF- β 'yı da içerecek şekilde pek çok büyüme faktörü stabilizasyon işlemine katılır: PDGF düz kas hücrelerini toplar ve TGF- β , endotelial proliferasyon ve migrasyonu baskılar ve ECM proteinlerinin üretimini sağlar.

- **Notch sinyalizasyonu.** Notch sinyal yolağı, VEGF ile "cross talk" yoluyla, yeni damarların filizlenmesi ve dalanmasını düzenler ve böylece oluşan yeni damarların iyileşen dokuya efektif bir şekilde kan desteği sağlayabileceği uygun mesafede olmasını temin eder.
- **ECM proteinleri,** anjiogenezdaki damar filizlenmesi sürecine, büyük oranda endotel hücreleri integrin reseptörleri ile etkileşime girerek ve damar çoğalması için iskelet yapısı sağlayarak katılır.
- ECM'de yer alan **enzimler**, özellikle de matris metalloproteinazları (MMPler), "remodelling (yeniden biçimlenme)" için ECM'yi parçalar ve vasküler tüpün genişlemesini sağlar.

Yeni oluşan damarlar, interendotelial bileşkelerin tam olmaması ve anjiogenezi yöneten büyüme faktörü olan VEGF'nin, vasküler geçirgenliği artırması nedeniyle sızıntıya eğilimlidir. Bu sızıntı, iyileşen yarada, akut inflamatuvar yanıt çözüldükten uzun süre sonra da devam eden ödemden kısmen sorumludur.

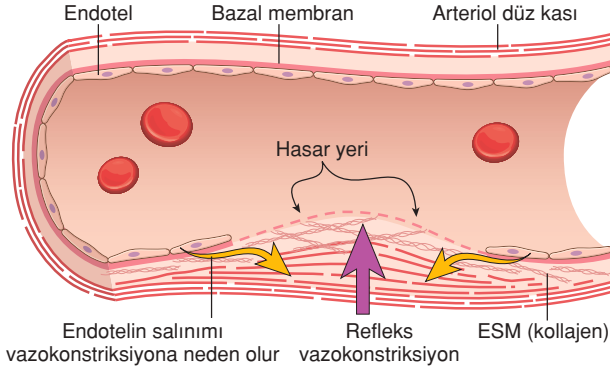
Fibroblastların Aktivasyonu ve Bağ Dokusu Birikimi

Bağ dokusu birikimi iki adımda gerçekleşir: (1) **hasar bölgesine fibroblastların göçü ve proliferasyonu** ve (2) **bu hücreler tarafından yapılan ECM proteinlerinin birikimi**. Bu işlemler PDGF, FGF-2, ve TGF- β 'nın da içinde olduğu, lokal üretilen sitokinler ve büyüme faktörleri tarafından yönetilir. Bu faktörlerin majör kaynakları, hasar bölgesini infiltre eden, özellikle alternatif yoldan aktive makrofajlar (M2) olmak üzere inflamatuvar hücrelerdir.

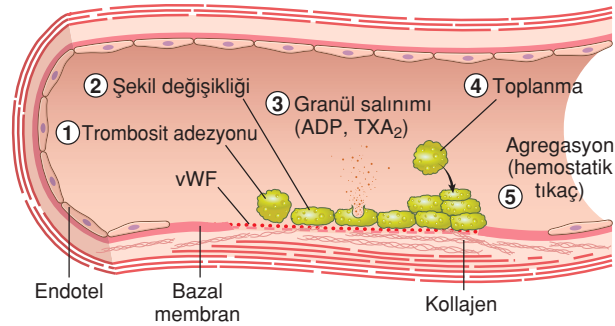
Fibroblastlar, sitokinlere ve büyüme faktörlerine yanıt olarak, yaraya kenarlardan girer ve yaranın merkezine doğru göç eder. Bu hücrelerin bazıları düz kas aktin içeren, *myofibroblastlar* olarak isimlendirilen hücrelere farklılaşabilir, artmış kontraktil aktiviteye sahiptir ve yara kenarlarını merkeze doğru çekerek yarası kapatmaya çalışır. Aktive fibroblastlar ve myofibroblastlar da ayrıca sentetik aktivitesini artırır ve özellikle tam olarak gelişmiş skarın majör komponenti olan kollajen olmak üzere bağ dokusu proteinleri üretir.

TGF- β bağ dokusu proteinlerinin sentezi ve birikimi için en önemli sitokindir. Alternatif yoldan aktive makrofajlar da dahil, granülasyon dokusundaki hücrelerin çoğu tarafından üretilir. Dokulardaki TGF- β seviyeleri primer olarak genin transkripsiyonu ile değil, latent TGF- β 'nın post-transkripsiyonel aktivasyonu ile, aktif molekülün ve integrinler başta olmak üzere, TGF- β aktivitesini arttıran veya azaltan ECM faktörlerinin salgılanma hızı ile düzenlenir. Ek olarak, fibrillinden oluşan mikrofibriller de TGF- β biyoyararlanımını düzenler (Bölüm 6). TGF- β fibroblast göçünü ve proliferasyonunu uyarır, kollajen ve fibronektin sentezini artırır ve metalloproteinazları inhibe ederek ECM yıkımını azaltır. TGF- β sadece hasar sonrası skar oluşumunda değil, aynı zamanda kronik inflamasyonu takiben akciğer, karaciğer ve böbreklerde fibrozis gelişiminde de rol oynar. TGF- β ayrıca inflamatuvar yanıtları sınırlamak ve sonlandırmak üzere anti-inflamatuvar etki gösterir. Bunu lenfosit proliferasyonunu ve diğer lökositlerin aktivitesini inhibe ederek gerçekleştirir.

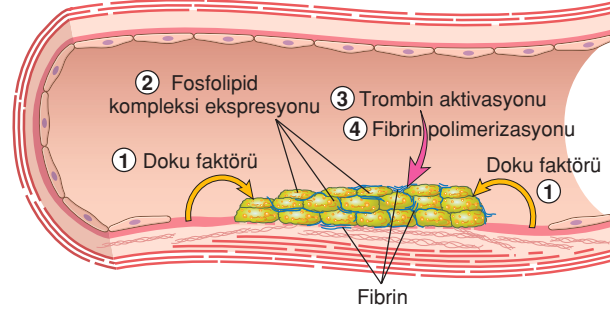
A. VAZOKONSTRİKSİYON



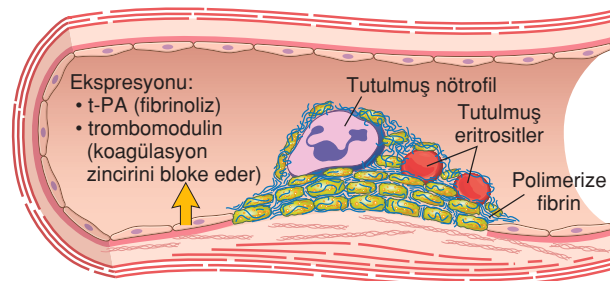
B. TROMBOSİT AKTİVASYONU VE AGREGASYONU



C. PIHTILAŞMA FAKTÖRLERİNİN AKTİVASYONU VE FİBRİN OLUŞUMU



D. PIHTI REZORPSİYONU



Resim 4.5 Normal hemostaz. (A) Damar hasarı sonrası lokal nörohumoral faktörler geçici bir vazokonstriksiyon oluştururlar. (B) Trombositler glikoprotein 1b (GpIb) reseptörleri aracılığı ile açığa çıkmış olan ekstrasellüler matriksteki von Willebrand Faktörü (vWF) bağlanırlar ve aktive olurlar. Aktive trombositler şekil değişikliğine uğrar ve granülleri serbestleşir. Serbestleşen adenosin difosfat (ADP) ve tromboksan A₂ (TXA₂), trombositler üzerindeki GpIIb-IIIa reseptörlerinin fibronektine bağlanmasıyla, daha çok trombosit agregasyonuna yol açar. Trombosit agregasyonu vasküler defekt alanını doldurur, böylece **primer** hemostatik tıkaç oluşur. (C) Pıhtılaşma zincirinin (doku faktörü ve trombosit fosfolipidlerini de içeren) lokal aktivasyonu fibrin polimerizasyonuna yol açar. Trombositler "sıkıca" bir araya gelerek kalıcı **sekonder** hemostatik tıkaçı oluşturur. Bu primer tıkaçtan daha büyük ve daha sağlamdır ve eritrositler ve lökositler de içerir. (D) t-PA (doku plazminojen aktivatörü, bir fibrinoliz ürünü) ve trombositin salınımı gibi zıt düzenleyici mekanizmalar, hemostatik süreci hasar alanında sınırlandırır.

Endotel hücrelerinin, hemostazın asıl düzenleyicileri olduğu vurgulanmalıdır. **Trombüsün oluşumu, yayılması veya çözünmesinin meydana gelip gelmeyeceğini, endotelin anti-trombik ve protrombotik aktiviteleri arasındaki denge belirler.** Normal endotel hücreleri, trombosit agregasyonunu ve pıhtılaşmasını önleyen ve fibrinolizi destekleyen çeşitli *antikoagülan* faktörleri eksprese eder. Ancak, yaralanma veya aktivasyondan sonra, bu denge değişir ve endotel hücreleri sayısız *prokoagülan* faktörü aktive eder (yukarıda açıklanan trombositlerin aktivasyonu ve pıhtılaşma faktörü yukarıda anlatıldı, ayrıca Resim 4.11'e bakınız). Endotel, travmanın yanı sıra, mikrobik patojenler, hemodinamik güçler ve bir dizi proinflamatuvar aracı (medyator) tarafından aktive edilebilir. Endotel, trombositlerin işlevlerini modüle ettiği ve pıhtılaşmayı tetikleyebildiği için, hemostazda trombositlerin ve pıhtılaşma faktörlerinin rolünün ayrıntılı bir anlatımından sonra, endotelin prokoagülan ve antikoagülan rollerine geri döneceğiz.

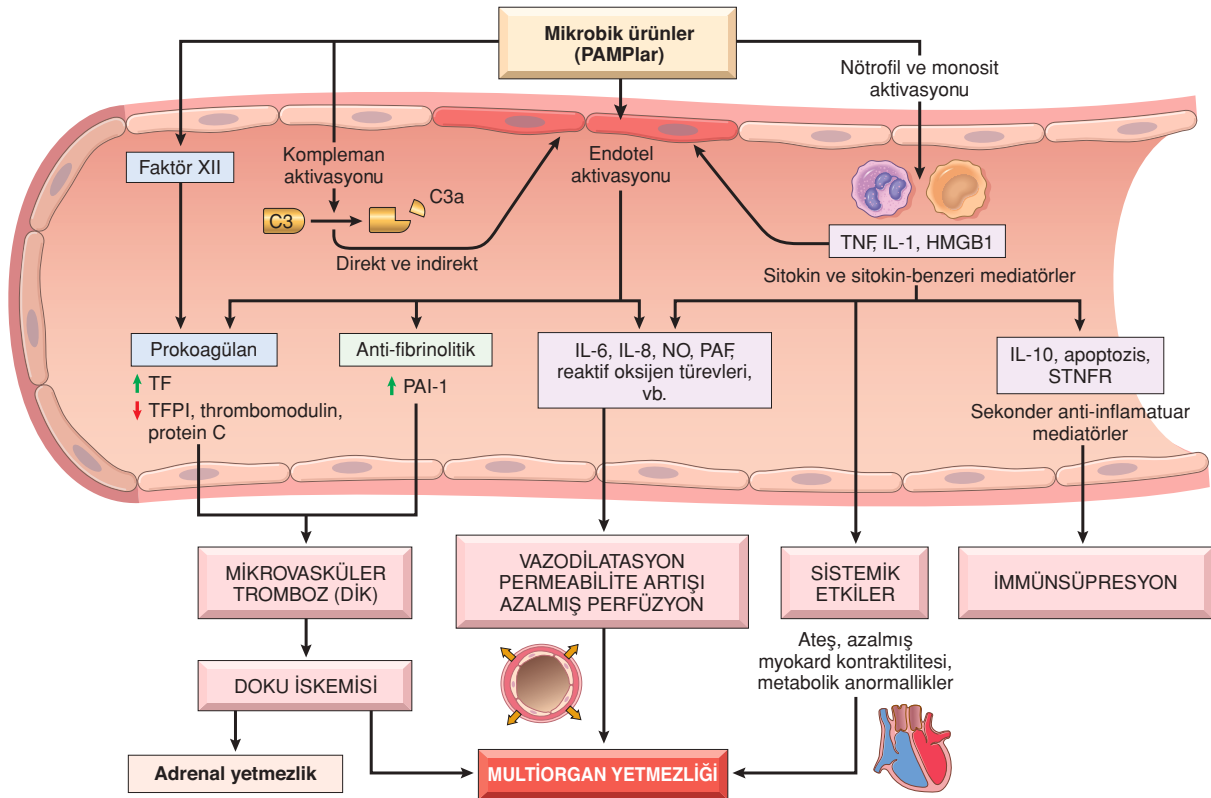
Aşağıdaki bölümlerde, trombositlerin, koagülasyon faktörlerinin ve endotelin hemostazdaki rolü, Resim 4.5'te gösterilen şemaya bağlı kalınarak, daha ayrıntılı olarak anlatılmaktadır.

Trombositler

Trombositler hemostazda, başlangıçtaki vasküler defektleri kapatan primer tıkaçı oluşturarak ve aktif pıhtılaşma faktörlerini bağlayan ve yoğunlaştıran bir yüzey sağlayarak kritik bir rol oynar. Trombositler, kemik iliğindeki megakaryositlerden kan dolaşımına geçen, disk şeklindeki nükleussuz hücre parçalarıdır. Fonksiyonları birkaç glikoprotein reseptörüne, kasılabilen hücre iskeletine ve iki tip sitoplazmik granüle bağlıdır. α-Granüllerin membranları üzerinde, yapışma molekülü P-selektin vardır (Bölüm 3) ve fibrinojen gibi pıhtılaşma ile ilişkili proteinleri, pıhtılaşma faktörü V ve vWF ve ayrıca, fibronektin, trombosit faktörü 4 (heparin bağlayıcı bir kemokin), trombosit kaynaklı büyüme faktörü ("platelet derived growth factor", PDGF) ve transforme edici büyüme faktörü-β gibi, yara iyileşmesinde rol oynayabilecek protein faktörleri içerir. *Yoğun* (veya δ) *granüller*, adenosin difosfat (ADP) ve adenosin trifosfat, iyonize kalsiyum, serotonin ve epinefrin içerir.

Trombositler, travmatik vasküler bir hasardan sonra, vWF ve kollajen gibi subendotelial bağ dokusunun bileşenleriyle karşılaşılır. Bu proteinlerle temas ettiklerinde, trombosit tıkaçının oluşumuyla sonuçlanan bir dizi reaksiyona girerler (Resim 4.5B).

- **Trombosit adhezyonuna** (yapışmasına) büyük ölçüde, trombosit yüzey reseptörü glikoprotein 1b (GpIb) ile açıkta kalan kollajen arasında bir köprü görevi gören

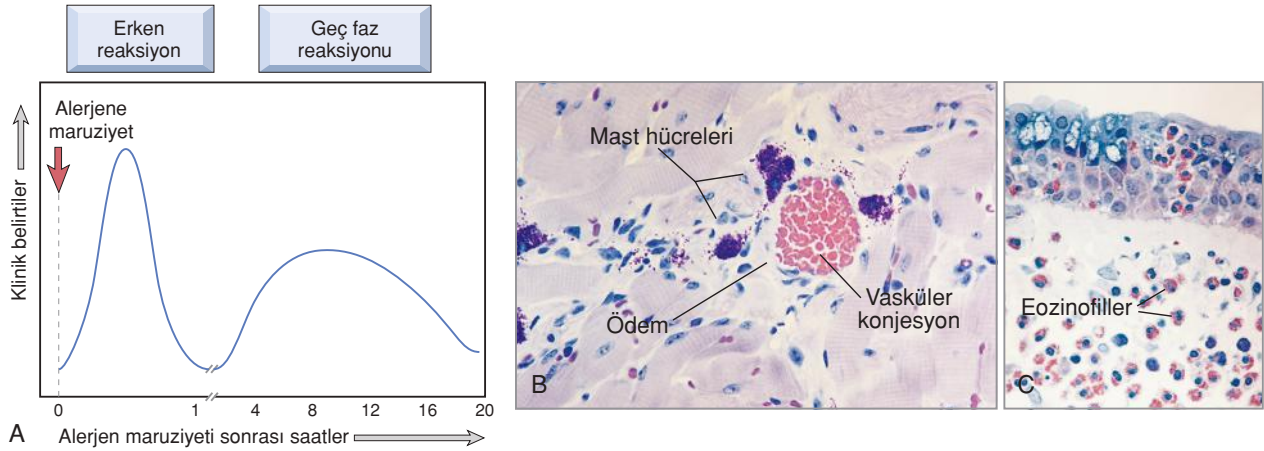


Resim 4.19 Septik şoktaki ana patojenik yollar. Mikrobik ürünler endotel hücreleri ve doğal immün sistemin hücreleri aktive eder ve son dönem multiorgan yetmezliğine kadar gidecek olaylar zincirini başlatır. Ayrıntılar metinde anlatılmıştır. *DİK*, dissemine intravasküler koagülasyon; *HMGB1*, highly-mobility group box 1 protein; *NO*, nitrik oksit; *PAF*, trombosit aktive edici faktör; *PAI-1*, plazminojen aktivatör inhibitörü-1; *PAMP*, patojen ilişkili moleküler patern; *STNFR*, solübl tümör nekroz faktör reseptörü; *TF*, doku faktörü; *TFPI*, doku faktör yolak inhibitörü.

de mikrobik bileşenler tarafından, hem doğrudan hem de plazmin proteolitik aktivitesi (Bölüm 3) yoluyla aktive edilir. Bu da anafilatoksinlerin (C3a, C5a), kemotaktik fragmanların (C5a) ve opsoninlerin (C3b) üretilmesine neden olur ve tüm bunlar proinflamatuvar duruma katkıda bulunur. Ek olarak, mikrobik bileşenler pıhtılaşmayı doğrudan faktör XII üzerinden ve dolaylı olarak da değişen endotel fonksiyonu yoluyla aktive edebilir (daha sonra anlatılacaktır). Buna eşlik eden yaygın trombin aktivasyonu, inflamatuvar hücreler üzerindeki proteaz aktive edici reseptörleri tetikleyerek, inflamasyonu daha da arttırabilir.

Sepsisin başlattığı hiperinflamatuvar durum, hem doğal hem de adaptif bağışıklık hücrelerini içerebilen, karşı regüle edici immünsüpresif mekanizmaları da tetikler. Sonuç olarak, septik hastalar klinik seyirlerinde hiperinflamatuvar ve immünsüprese durumlar arasında gidip gelebilirler. Önerilen immün baskılanma mekanizmaları proinflamatuvar (T_H1)'den anti-inflamatuvar (T_H2) sitokinlere (Bölüm 5) geçiş, antiinflamatuvar araçların (örn. çözünür TNF reseptörü, IL-1 reseptör antagonisti ve IL-10) üretimi, lenfosit apoptozu, apoptotik hücrelerin immünsüpresif etkileri ve hücreler anergi indüksiyonu olarak özetlenebilir. Bazı hastalarda karşı düzenleyici mekanizmalar, inflamatuvar yanıtları aşar ve sonuçta meydana gelen immünsüpresyon, bu hastaları süperinfeksiyonlara duyarlı hale getirir.

- **Endotel aktivasyonu ve hasarı.** Sepsis ile ilişkili proinflamatuvar durum ve endotel hücre aktivasyonu, hem besinlerin iletimi hem de atıkların uzaklaştırılması üzerinde zararlı etkileri olan yaygın vasküler sızıntıya ve doku ödeme yol açar. İnflamatuvar sitokinlerin bir etkisi, damarları geçirgen hale getiren ve vücutta protein açısından zengin ödem sıvısı birikmesine neden olan endotel hücre bağlantılarını gevşetmektir. Bu değişiklik doku perfüzyonunu engeller ve hastanın intravenöz sıvılarla desteklenmesiyle daha da kötüleşebilir. Aktive endotel, vasküler düz kas gevşemesine ve sistemik hipotansiyona neden olabilecek nitrik oksit (NO) ve diğer vazodilatör ilaçların (örn. C3a, C5a ve PAF) üretimini de düzenler.
- **Prokoagülan durumun indüksiyonu.** Pıhtılaşmadaki düzensizlik, septik hastaların yarısından fazlasında, *dissemine intravasküler koagülasyon* komplikasyonunu ortaya çıkarmak için yeterlidir. Sepsis, koagülasyonu desteklemek için birçok faktörü değiştirir. Proinflamatuvar sitokinler, monositler ve muhtemelen endotel hücreler tarafından üretilen doku faktörünü artırır ve doku faktörü yolu inhibitörü, trombomodulin ve protein C gibi endotel hücreleri tarafından üretilen doku faktörünün üretimini azaltır (bkz. Resim 4.11). Plazminojen aktivatör inhibitörü-1 ekspresyonunu arttırarak fibrinolizi de azaltır (bkz. Resim 4.10). Vasküler sızıntı ve doku ödemi, küçük damarlar düzeyinde kan akışını azaltır, staz oluşturur ve



Resim 5.13 Erken aşırı duyarlılık reaksiyonunun aşamaları. (A) Erken ve geç-faz reaksiyonları kinetiği. Allerjene erken vasküler ve düz kas reaksiyonu karşılaşmadan (önceden sensitize bireyde allerjenle karşılaşma) sonra dakikalar içinde gelişir ve 2-24 saat sonra geç faz reaksiyonu gelişir. Erken reaksiyon (B) vazodilatasyon, konjesyon ve ödemle karakterlidir ve geç-faz reaksiyonu (C) eozinofil, nötrofil ve T hücrelerinden zengin bir inflamatuvar infiltrasyonla karakterlidir. (Dr. Daniel Friend izni ile, Department of Pathology, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts.)

çocukluk ve hatta doğum öncesi mikrobiyal antijenlere maruz kalmanın, yaygın olan çevresel allerjenlere karşı patolojik yanıt gelişmesini önleyecek şekilde immün sistemi eğittiği fikrine yol açmıştır. Bu durum *hijyen hipotezi* olarak da adlandırılabilir. Bu nedenle, çocuklukta hijyenin çok fazla olması, yaşamın ilerleyen dönemlerinde allerjileri artırabilir. Erken çocukluk döneminde antijenlere maruziyetin bu antijenlere karşı ileride allerji gelişme riskini azaltabileceği fikri, yenidoğan döneminde yer fıstığı tüketenlerin ilerki yaşamlarında yer fıstığı allerjisi görülme oranının azaldığını gösteren klinik çalışmalarla desteklenmiştir.

Klinik ve Patolojik Belirtiler

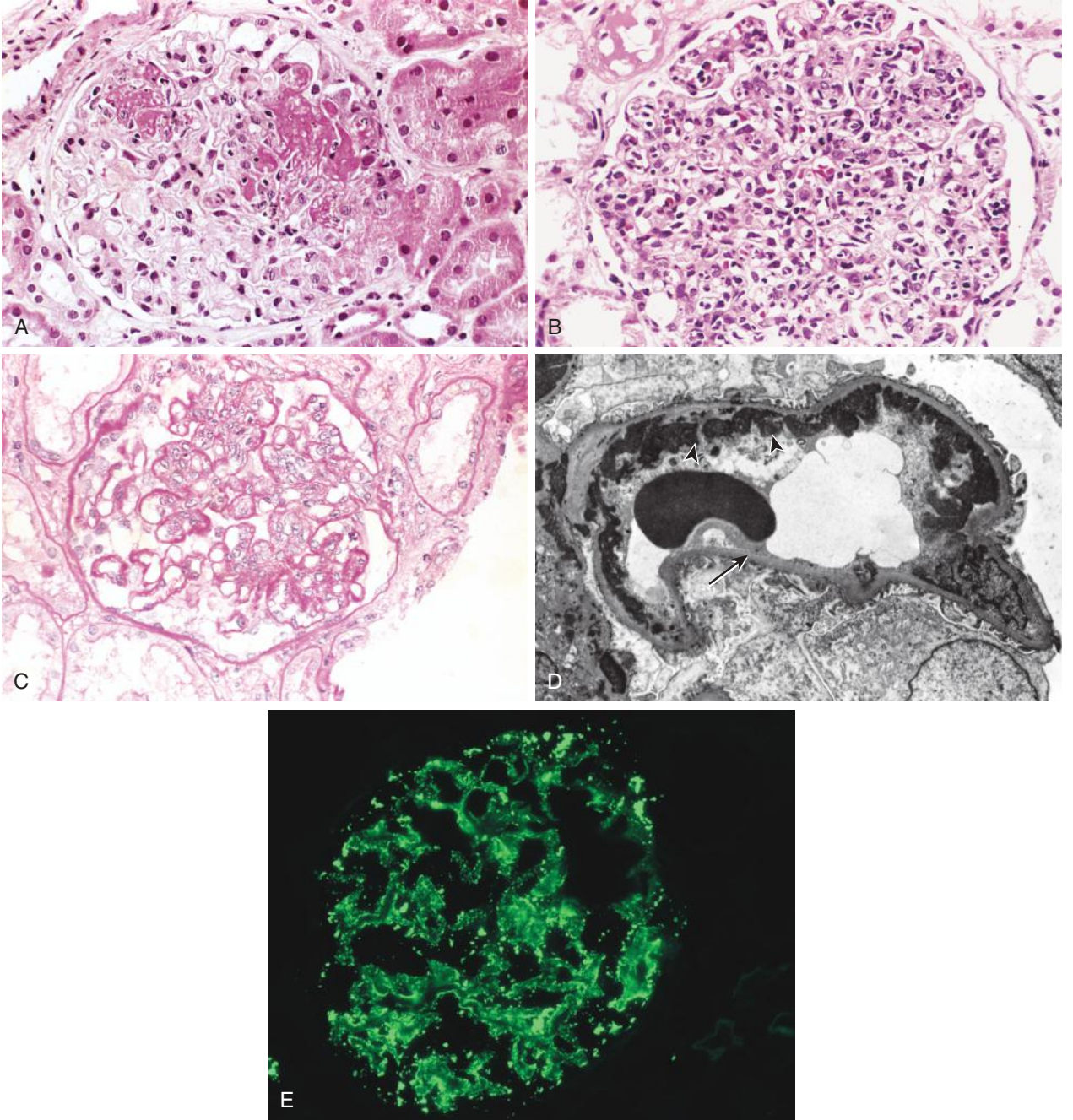
IgE ile tetiklenen reaksiyon sıklıkla iyi tanımlanmış iki aşamaya sahiptir (Resim 5.13): (1) çoğu kez bir allerjene maruz kalındığında 5-30 dakika içinde gelişen, 60 dakikada yatışan, vazodilatasyon, vasküler sızıntı ve düz kas spazmı ile karakterli *erken yanıt* ve (2) çoğu kez 2-8 saat sonra olan birkaç gün sürebilen ve inflamasyon, mukozal epitelyal hasar gibi doku tahribatı ile karakterli *ikinci bir geç faz reaksiyonu*. Geç faz reaksiyonunda baskın inflamatuvar hücreler nötrofiller, eozinofiller ve lenfositler, özellikle T_H2 hücrelerdir. Nötrofiller çeşitli kemokinlerle çağırılır; bunların inflamasyondaki rolleri Bölüm 3'te açıklanmıştır. Eozinofiller, eotaksin ve epitelden salınan diğer kemokinlerle bölgeye toplanır ve geç faz yanıtındaki doku hasarının önemli oyuncularıdır. Eozinofiller, epitel hücreleri için toksik olan major bazik protein, eozinofil katyonik protein, LTC_4 ve inflamasyonu arttıran trombosit-aktive eden faktörü üretir. T_H2 hücreleri, daha önce açıklandığı gibi, birden çok etkiye sahip sitokinler meydana getirir. Toplanan bu lökositler, allerjene maruz kalmaya devam etmediğinde bile, inflamatuvar yanıtı sürdürebilir veya arttırabilir. Ek olarak, inflamatuvar lökositler, erken aşırı duyarlılıkta epitelyal hücre hasarının çoğundan sorumludur.

İnflamasyon, özellikle astım ve atopik dermatit gibi allerjik hastalıkların çoğunda ana bir komponent olduğundan, tedavi kortikosteroidler gibi anti-inflamatuvar ilaçları içerir.

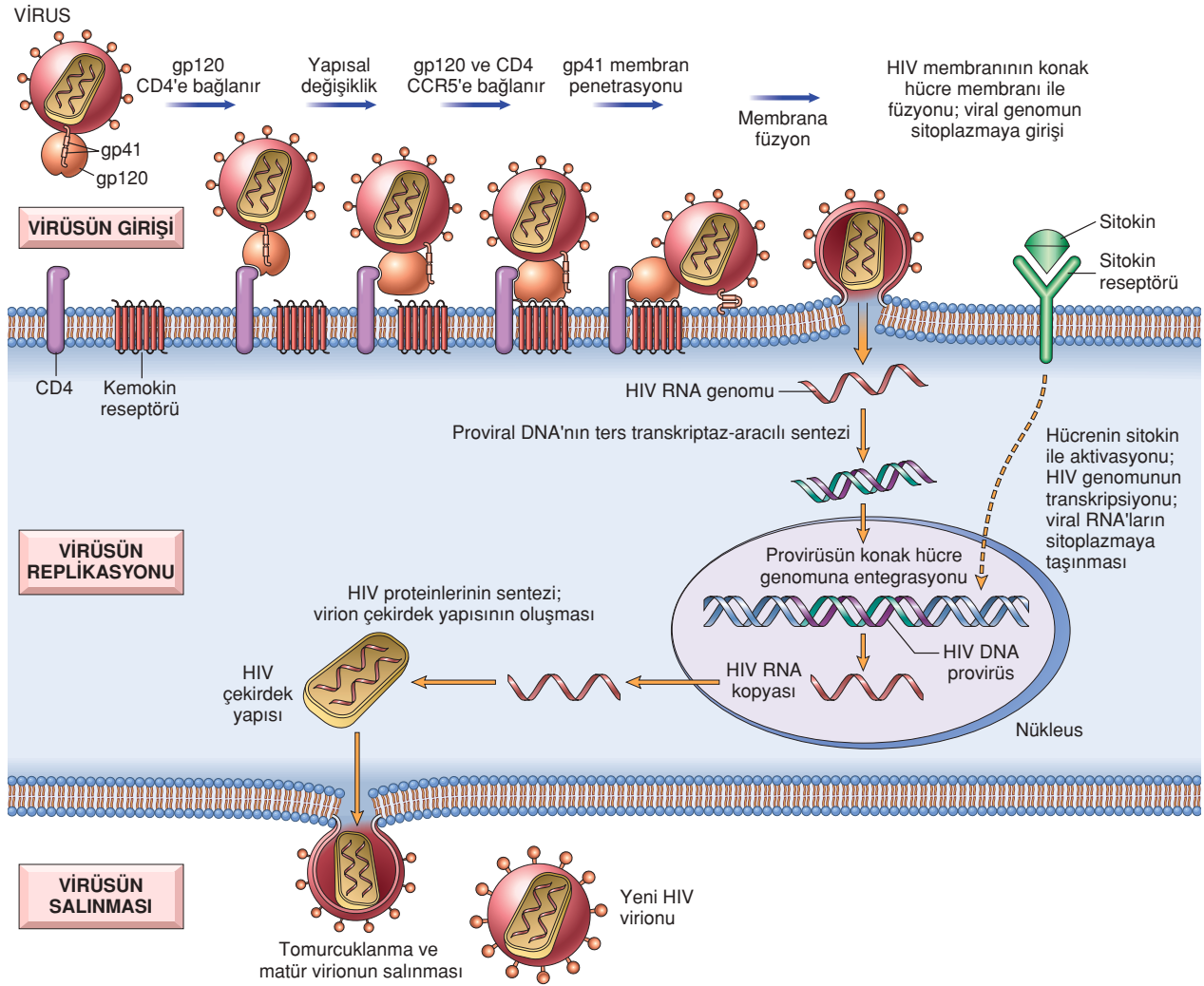
Bir erken aşırı duyarlılık reaksiyonu, sistemik bir bozukluk veya bölgesel bir reaksiyon olarak ortaya çıkabilir (Tablo 5.3). Antijene maruz kalma yolu genellikle reaksiyonun niteliğini belirler. Protein antijenlere (arı zehiri gibi) veya ilaçlara (penisilin gibi) sistemik maruz kalma sistemik *anafilaksi* ile sonuçlanabilir. Duyarlı konakta, maruziyetten birkaç dakika sonra kaşıntı, ürtiker (kurdeşen) ve deri eritemi ortaya çıkar, ardından kısa sürede pulmoner bronko-konstriksiyonun neden olduğu ve mukus aşırı sekresyonu ile artan derin solunum güçlüğü bunu izler. Laringeal ödem üst solunum yolu tıkanıklığına neden olarak olayları şiddetlendirebilir. Ek olarak, kusma, abdominal kramplar ve diare ile sonuçlanmak üzere tüm gastrointestinal sistemin kasları

Tablo 5.3 Erken Aşırı Duyarlılığın Neden Olduğu Bozukluklara Örnekler

Klinik Sendrom	Klinik ve Patolojik Özellikler
Anafilaksi (ilaçlar, arı sokması ve yiyecekler neden olabilir)	Vasküler dilatasyonun neden olduğu kan basıncında düşme (şok); laringeal ödem nedeniyle hava yolu obstrüksiyonu.
Bronşiyal astım	Bronşiyal düz kas hiperaktivitesinin neden olduğu hava yolu obstrüksiyonu; geç faz reaksiyonunun neden olduğu inflamasyon ve doku hasarı.
Allerjik rinit, sinüzit (bahar nezlesi)	Artmış mukus sekresyonu; üst solunum yolları ve sinüslerin inflamasyonu
Yemek allerjileri	Bağırsak kaslarının kasılmasına bağlı artan peristaltizm, kusma ve diareye neden olur.



Resim 5.24 Lupus nefriti. (A) Fokal proliferatif glomerülonefrit; saat 11 ve saat 2 hizalarında iki fokal nekrotizan lezyon (H&E boyası). Ekstra-kapiller proliferasyon bu olguda belirgin değildir. (B) Diffüz proliferatif glomerülonefrit. Glomerül boyunca sellüleritede belirgin artışa dikkat edin (H&E boyası). (C) Yoğun subendotelial immün kompleks depolanmasını temsil eden birçok "wire loop" (tel-halka) lezyonlu bir glomerül gösteren lupus nefriti (periodic acid-Schiff boyası). (D) SLE nefritli bir hastadan renal glomerüler kapiller halkayı gösteren elektron mikrogramı. Işık mikroskobisi ile görülen "tel-halka"lara uyan bazal membran üzerindeki (ok) subendotelial dens (ok uçları) depolanmalar. (E) İmmünofluoresan ile tesbit edilen granüler tarzda IgG antikor depolanması. (A–C, Dr. Helmut Rennke izniyle, Department of Pathology, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts. D, Dr. Edwin Eigenbrodt izniyle, Department of Pathology, University of Texas, Southwestern Medical School, Dallas. E, Dr. Jean Olson lütfü ile, Department of Pathology, University of California, San Francisco, California.)



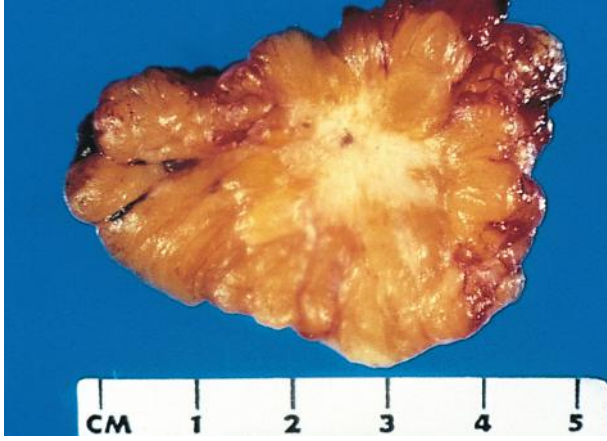
Resim 5.38 Virüsün girişinden enfeksiyöz viryonların üretimine kadar olan adımları gösteren HIV'in yaşam döngüsü. ("Wain-Hobson S: HIV. One on one meets two. Nature 384:117, 1996" makalesinden uyarlanmıştır.)

NF- κ B dahil olmak üzere, sitozolden nükleusa doğru hareket eden çeşitli transkripsiyon faktörlerinin "upregülasyonu" sağlar. Nükleusta, NF- κ B, sitokinler ve diğer immün medyatörler için genler de dahil olmak üzere, transkripsiyonlarını destekleyen çeşitli genler içindeki düzenleyici sekanslara bağlanır. HIV genomunu çevreleyen uzun terminal-tekrar dizileri de NF- κ B-bağlanma bölgeleri içerir, bu nedenle transkripsiyon faktörünün bağlanması viral gen ekspresyonunu aktive eder. Şimdi çevresel bir antijene rastlayan, latent kalan enfekte bir CD4+ hücre düşünün. Böyle bir hücrede NF- κ B'nin indüksiyonu (fizyolojik bir yanıt) HIV proviral DNA'sının transkripsiyonunu (patolojik bir sonuç) aktive eder ve sonuçta virionların üretimine ve hücre ölümüne yol açar. Ayrıca, aktif makrofajlar tarafından üretilen TNF ve diğer sitokinler de NF- κ B aktivitesini uyarır ve böylece HIV RNA üretimine yol açar. Bu nedenle, "içeriden yıkılma" olarak tanımlanabilecek bir durum olan konak T hücreleri ve makrofajların fizyolojik olarak aktive edilmesi sonucunda HIV'in geliştiği görülmektedir. Bu tür "in vivo" aktivasyon, HIV veya diğer enfekte mikroorganizmalar tarafından an-

tijenik stimülasyondan kaynaklanabilir. HIV pozitif kişiler, tekrarlayan enfeksiyonlar için artmış risk altındadır, bu da lenfosit aktivasyonunun artmasına ve proinflatuar sitokinlerin üretimine yol açar. Bunlar da daha fazla HIV üretimini, ek CD4+ T hücresi kaybını ve daha fazla enfeksiyonu uyarır. Bu nedenle, HIV enfeksiyonunun kaçınılmaz olarak immün sistemin yok edilmesiyle sonuçlanan bir kısır döngüyü nasıl oluşturduğunu görmek kolaydır.

HIV Enfeksiyonunda T Hücre Azalma Mekanizmaları

CD4+ T hücrelerinin kaybına esas olarak replikasyon yapan virüsün doğrudan sitopatik etkileri neden olur. Enfekte bireylerde yaklaşık 100 milyar yeni viral partikül üretilir ve her gün 1-2 milyar CD4+ T hücresi ölür. Bu hücrelerin ölümü, sürekli devam eden ve sonuç olarak derinleşen T hücresi immün yetmezliğinin önemli bir nedenidir. Bir noktaya kadar, immün sistem ölen T hücrelerinin yerini doldurabilir, ancak hastalık ilerledikçe CD4+ T hücrelerinin yenilenmesi, CD4+ T hücre kaybıyla başa çıkamaz. Virüsün enfekte olmuş hücreleri doğrudan öldürdüğü olası mekanizmalar ara-



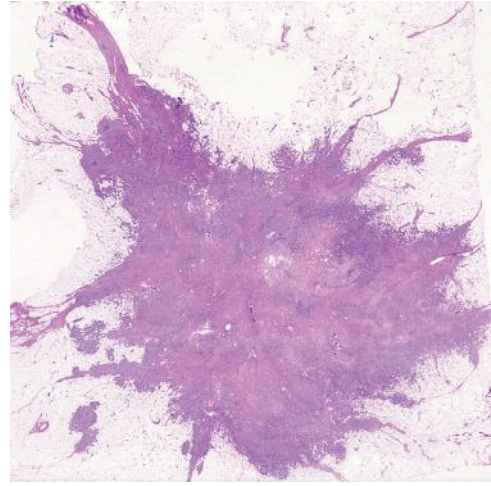
Resim 6.9 Memenin invaziv duktal karsinomunun kesit yüzü. Lezyon retrakte görünümündedir, çevre meme dokusunu infiltrate etmektedir ve taş sertliğinde palpe edilmektedir.

kas dokusundan, basık ve ince normal myometrium tabakası ile keskin bir şekilde ayrılır, ancak kapsüllü değildir. Az sayıda benign tümör ise kapsüllü olmadıkları gibi iyi sınırlı da değildirler. Keskin sınırlı olmamak hemanjiom gibi vasküler neoplazilerde görülen bir durumdur ve bu da eksizyonlarını güçleştirir. Bu istisnalara yer vererek işaret etmek istenilen şudur: Enkapsülasyon benign tümörler için bir kural olsa da, bir tümörün kapsülsüz olması onun malign olduğu anlamına gelmemektedir. Ne yazık ki, tümörler hiç de uygar olmayan doğaları nedeniyle, insanlar tarafından konulan kurallara uymazlar. Bu bölüm boyunca, bu gibi sapmaları sık sık göreceğiz.

Metastaz yapmalarının yanı sıra, invaziv olmaları kanserleri benign tümörlerden ayıran en güvenilir özelliktir (Resim 6.9 ve 6.10). Kanserler iyi gelişmiş bir kapsüle sahip değildirler. Bazı durumlarda, yavaş büyüyen malign bir tümörün, onu çevreleyen dokunun stroması tarafından sarmalandığı izlenimi alınabilir. Ancak, mikroskopik inceleme sırasında kanserin yengeçvari uzantılarla penetrasyona sebep olduğu ve çevre yapıları infiltrate olduğu görülebilir. Bu infiltratif büyüme paterni sebebiyle malign tümörleri eksize ederken çevre normal dokudan da geniş bir alan çıkartmak gerekir. Rezeke edilen tümörlerin cerrahi sınırlarında tümör olup olmadığı cerrahi patoloji uzmanları tarafından detaylıca incelenir (*temiz cerrahi sınırlar*).

Metastaz

Metastaz, tümörlerin ana tümör kitlesiyle fiziksel olarak bağlantısı olmayan uzak bölgelere yayılımı anlamına gelmektedir ve bir tümörün tartışmasız olarak malign olduğunu gösterir. Çünkü tanımı gereği benign tümörler metastaz yapmazlar. Kanserlerin invaziv karakteri onların kan damarlarına, lenfatiklere ve vücut boşluklarına penetrasyonuna olanak tanır ve yayılmaları için fırsat yaratır. (Resim 6.11). Yeni tanı almış solid tümörü olan hastaların (melanom dışı deri kanserleri hariç tutulduğunda) yaklaşık %30'unda klinik



Resim 6.10 Resim 6.9'da görülen meme karsinomunun mikroskopik görünümü. Yuvalanmalar ve kordonlar halindeki tümör hücrelerinin meme stromasını ve yağ dokusunu infiltrate ettiği görülebilmektedir (Resim 6.8 ile karşılaştırınız) Belirgin bir kapsül olmadığına dikkat ediniz. (Dr. Susan Lester'in izniyle, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts.)

olarak saptanabilen metastaz vardır. Ayrıca %20 hastada ise tanı anında okkült (gizli) metastaz mevcuttur.

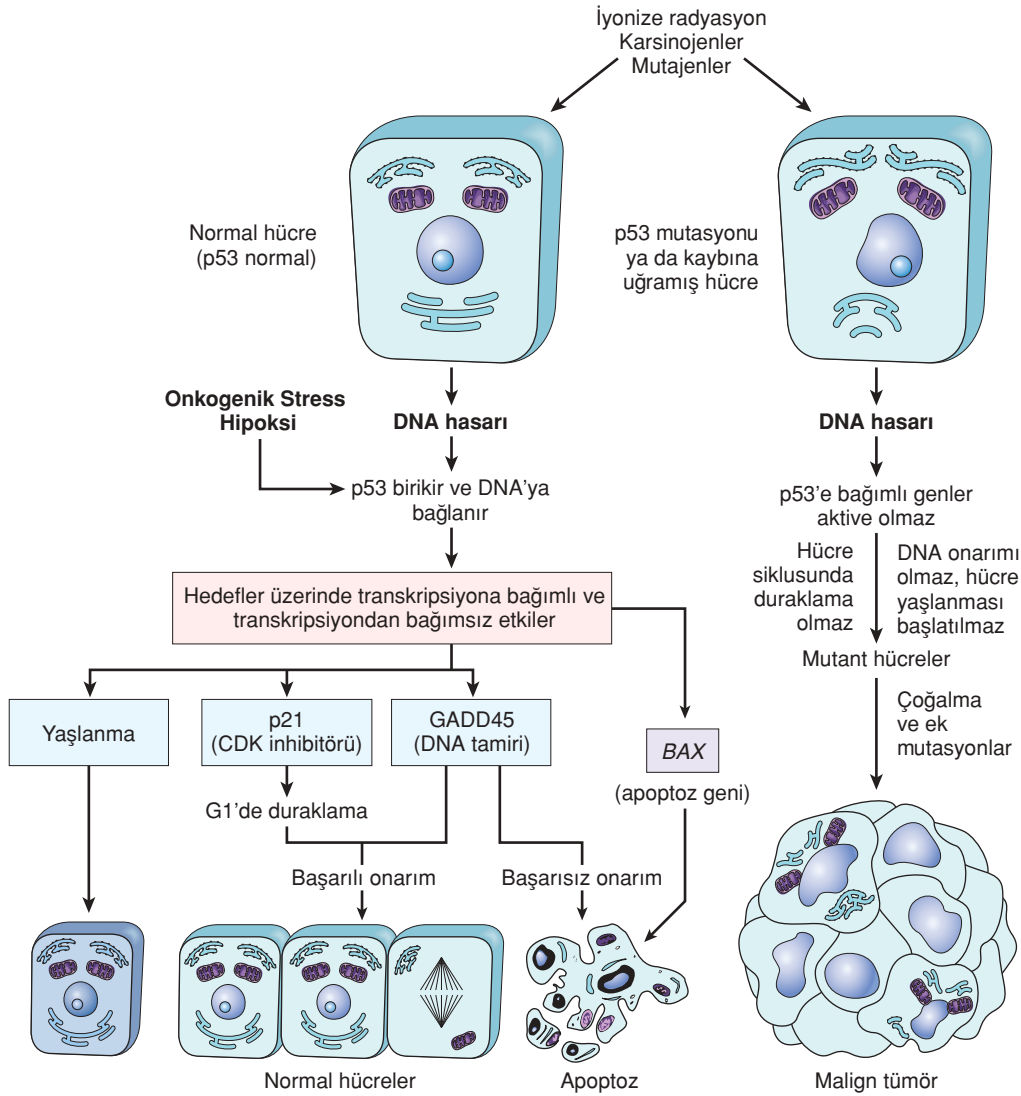
Genel olarak bir primer tümör ne kadar anaplastik ve ne kadar büyük ise metastatik yayılım olasılığı da o kadar yüksektir. Ancak tabi ki, birçok kuralda olduğu gibi bu kuralda da istisnalar mevcuttur. Son derece küçük kanserlerin de metastaz yapabildikleri bilindiği gibi, kaygı verici büyüklükteki lezyonlar metastaz yapmayabilirler. Bütün malign tümörler metastaz yapabilirler, ancak bazılarının metastazı çok nadirdir. Örneğin, derinin bazal hücreli karsinomu ve merkezi sinir sisteminin primer tümörlerinin büyük kısmı, lokal olarak oldukça invaziv olmalarına karşın, çok nadiren metastaz yaparlar. Lokal invazyon ve metastaz özelliklerini bazen ayrı düşünmek gerekmektedir.

"Kan kanserleri" denen lenfoma ve lösemi için özel bir durumdan söz edilebilir. Bu tümörler kanı oluşturan hücrelerden gelişirler ve kan akımına karışıp kanın gittiği her yere ulaşabilirler. Bu nedenle bazı istisnalar dışında lenfoma ve lösemiler tanı anında yaygın hastalık ve her zaman malign kabul edilirler.

Malign neoplaziler şu üç yoldan biriyle yayılım gösterirler: (1) vücut boşluklarına ekilerek (2) lenfatik yayılım-



Resim 6.11 Metastatik kanser ile dolu bir karaciğer



Resim 6.21 p53'ün genomun bütünlüğünün sürdürülmesindeki rolü. DNA'ya hasar veren etkenler veya hipoksi ile normal p53'ün aktivasyonu, sikline bağımlı kinaz inhibitörü CDKN1A (p21) ve GADD45 genlerinin transkripsiyonel upregülasyonu ile hücre siklusunun G1 fazında durmasına ve DNA onarımının indüklenmesine yol açar. DNA'nın başarılı bir şekilde onarılması, hücrelerin hücre siklusuna doğru ilerlemesini sağlar; DNA onarımı başarısız olursa, p53 apoptozu veya hücre yaşlanmasını tetikler. TP53 kaybı veya mutasyonu olan hücrelerde, DNA hasarı hücre döngüsünün durdurulmasını veya DNA onarımını indükleyemez ve genetik olarak hasar görmüş hücreler sonunda malign neoplazilere neden olur.

talık Li-Fraumeni Sendromu olarak adlandırılır. Ailesel retinoblastom hastalarında olduğu gibi TP53'ün bir allelinde mutasyon taşıyan bireyler malign tümör gelişimi için risk altındadır. Çünkü normal olan ikinci alleli inaktive edecek tek bir ek darbe yeterli olacaktır. Li-Fraumeni sendromu hastaları, 50 yaşına kadar malign tümör geliştirme bakımından normal popülasyona kıyasla 25 kat daha büyük risk altındadır. Retinoblastomdan farklı olarak, Li-Fraumeni sendromu hastalarında gelişen tümörlerin spektrumu çok daha geniştir. En sık olarak sarkomlar, meme kanseri, lösemi, beyin tümörleri ve adrenal korteks karsinomu saptanır. Sporadik tümörlü hastalar ile karşılaştırıldığında, Li-Fraumeni sendromu olan hastalarda tümörler daha genç yaşta izlenir ve birden fazla primer tümör görülebilir.

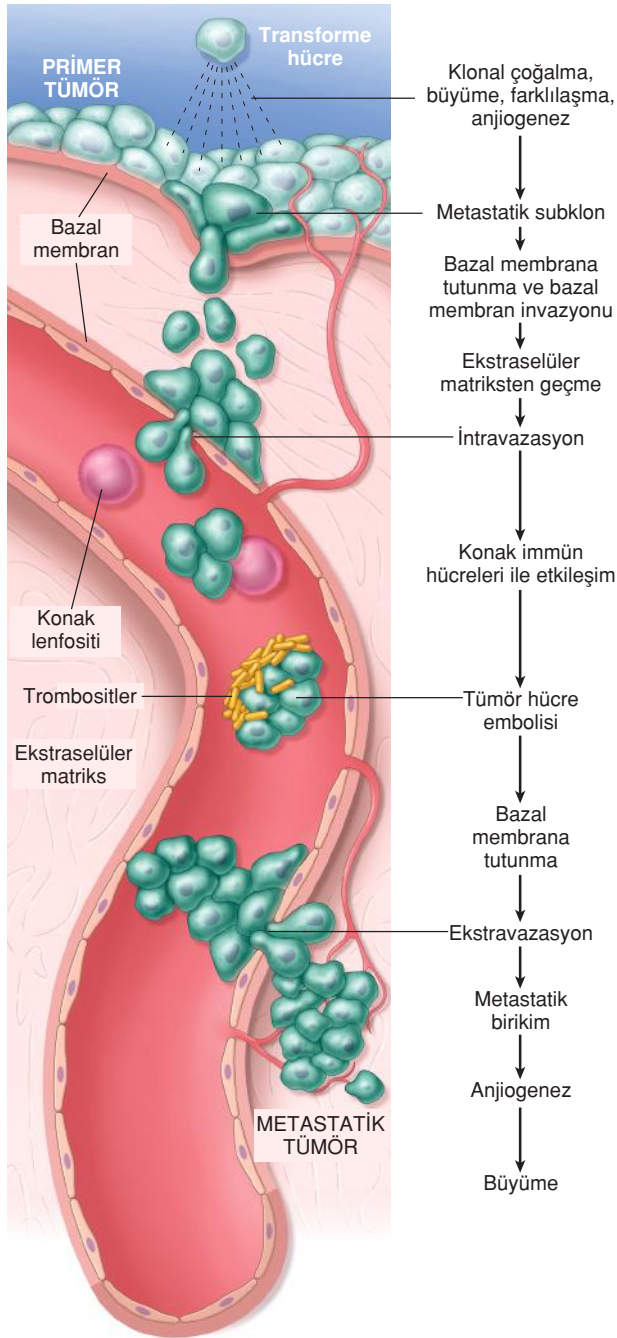
RB'de olduğu gibi normal p53 de belli başlı onkogenik virüsler tarafından non-fonksiyonel hale getirilebilir. Onkoge-

nik HPV tipleri, bazı polyoma virüsleri ve hepatit B virüsü tarafından kodlanan proteinler p53'e bağlanırlar ve onun koruyucu fonksiyonunu ortadan kaldırırlar. Bu sayede, bu transforme edici DNA virüsleri en iyi bilinen tümör baskılayıcılarından ikisini (RB ve p53) altüst eder.

ÖZET

TP53: GENOMUN MUHAFAZASI

- TP53 hücre içi stresin merkezi monitörü olan p53 proteinini kodlar. Bu protein anoksi, uygunsuz onkogen sinyali ya da DNA hasarı ile aktive olur. Aktif p53 hücre siklusu arrest, DNA hasarı, hücre yaşlanma ve apoptozda görev alan genlerin aktivitesini ve ekspresyonunu kontrol eder.
- DNA hasarı fosforilasyon ile p53 aktivasyonuna yol açar. Aktif p53, RB'yi fosforilleyip G₁-S blokajına neden olan CDK-

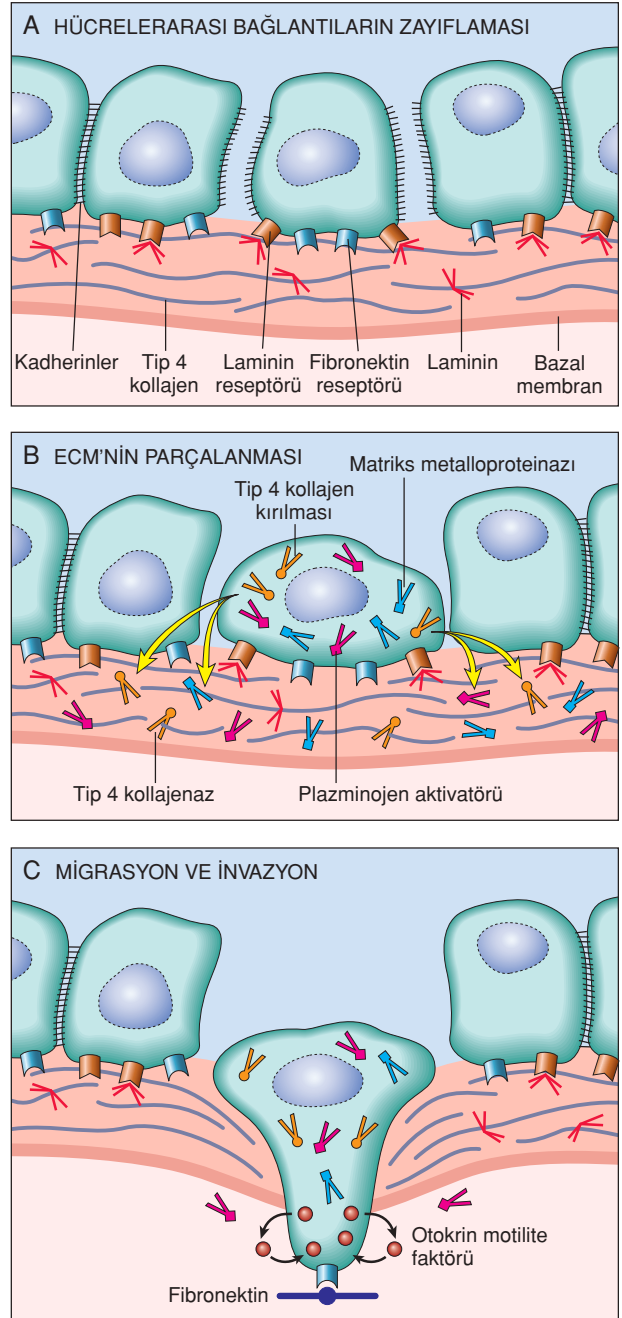


Resim 6.27 Metastazla sonlanan olaylar dizisi. Bir tümörün hematojen yolla yayılımının sıralı basamakları.

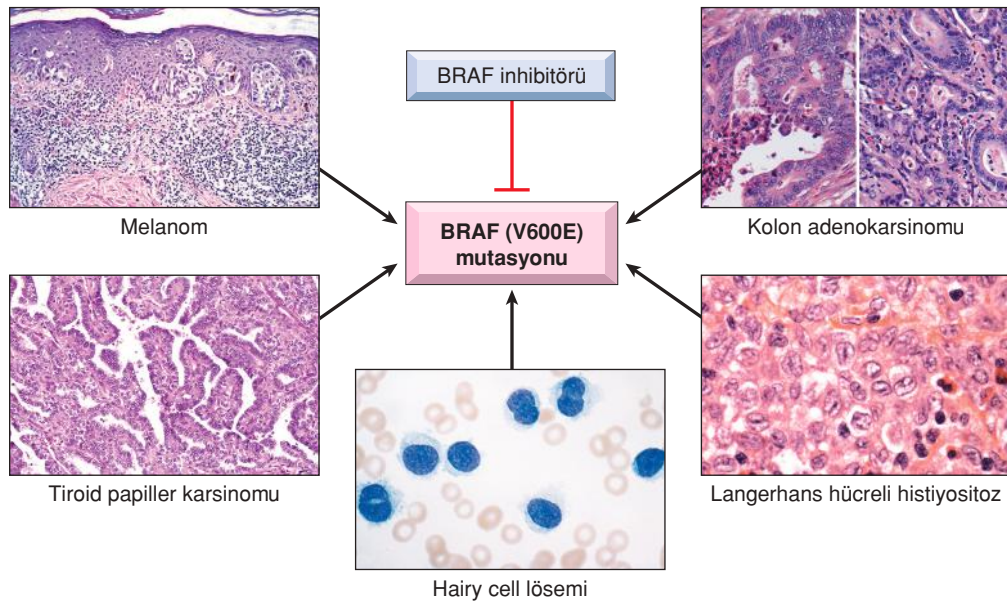
inaktivasyonu ya β -katenin genlerinin aktivasyonu ya da e-kadherin ekspresyonunu baskılayan SNAIL ve TWIST gibi transkripsiyon faktörlerinin uygunsuz ekspresyonu ile gerçekleşir.

- Bazal membranın ve interstisyel bağ dokunun lokal olarak parçalanması.** Tümör hücreleri ya proteolitik enzimler sekrete ederler ya da stromal hücreleri (örneğin fibroblastlar ve inflammatuar hücreler) proteazları salmaları için uyarırlar. Matriks metalloproteinazları (MMPlar), katepsin D ve ürokinaz plazminojen aktivatörü gibi farklı proteazlar, tümör hücrelerinin invazyonunda görev almaktadır. MMPlar sadece bazal membranın ve interstisyel

matriksin çözünemeyen komponentlerini yeniden şekillendirerek değil, aynı zamanda ECM'den sekestre edilen ve kemotaktik, büyümeyi uyarıcı ve anjiogenik özelliklere sahip büyüme faktörlerinin de salınmasıyla tümör invazyonunu düzenler. Örneğin, bir jelatinaz olan MMP-9, epitelyal bazal membran ve vasküler bazal membrandaki tip IV kollajenin yıkımından sorumlu olup, aynı zamanda ECM'den sekestre edilen molekül havuzundan VEGF salınımını uyarır. Meme, kolon ve mide gibi organlarda



Resim 6.28 Epitel bazal membranının tümör hücreleri tarafından invazyonundaki olaylar dizisi. Tümör hücreleri, adhezyon yeteneklerinin azalması nedeniyle birbirlerinden ayrılırlar ve inflammatuar hücreleri çekerler. Tümör hücreleri ve inflammatuar hücrelerden salgılanan proteazlar bazal membranı yıkar. Tümör hücrelerinin proteolitik olarak oluşturulan bağlanma bölgelerine bağlanmasını tümör hücre migrasyonu izler.



Resim 6.36 Aynı mutasyon tipini, BRAF (V600E) mutasyonunu, taşıyan farklı tümörler aynı BRAF inhibitör tedavisi için aday olabilirler.

fikasyonları araştırmaya (epigenom); bir hücrede eksprese edilen tüm RNA'ları belirlemeye (transkriptom); çok sayıda proteini aynı anda incelemeye (proteom) ve hücrenin metabolitlerinin anlık görüntüsünü almaya (metabolom) yarayan devrimsel teknolojiler ortaya çıkmıştır. Böylelikle kanserin tanısı, yönetimi ve araştırması “omik”ler çağına girmiştir denilebilir.

Araştırma laboratuvarlarında en sık kullanılan geniş ölçekli RNA ekspresyon analizi DNA mikrodizileridir (“microarrays”). Ancak eski yöntemlerin geride bırakılmasını sağlayan ve daha kapsamlı sonuçlar alınabilen RNA'nın kantitatif değerlendirmesini yapabilen yeni yöntemler geliştirilmektedir. RNA degradasyona çok eğilimlidir ve bu özelliği nedeniyle klinik pratikte çalışmak için, DNA'ya kıyasla daha zor bir moleküldür. Ayrıca DNA sekanslamak (dizilemek) teknik olarak RNA sekanslamaya (dizilemeye) göre daha kolaydır ve bu özelliği hemen her doku tipine uygulanabilen masif paralel sekanslamaya (dizilemeye) (yeni nesil sekanslama [next generation sequencing-NextGen]) dayanan yöntemlerin geliştirilmesine olanak vermiştir (Bölüm 7). Bu yeni yöntemlerin sunduğu DNA sekanslama (dizileme) kapasitesindeki ve hızındaki artış nefes kesicidir ve masrafta da ciddi bir düşüşe sebep olmuştur. 2003 yılında biten ve 12 yıl süren genomun ilk tam sekans (dizi) taslağı 2.700.000.000 dolara mal olmuştur. Bugün için genomun tamamının sekanslanması (dizilenme) bazı laboratuvarlarda 5000 doların bile altına düşmüştür. Bugün NextGen sekanslama (dizileme) kullanılarak bir bireyin tüm genomunun sekanslanması (dizilenme) birkaç hafta kadar kısa sürer ve bu süreye inanılmaz derecede kompleks olan veri birleştirme ve analizi de dahildir.

Bu gelişmeler çeşitli tümörlerin sistematik olarak sekanslanması (dizilenme) ve kataloglanmasına da olanak vermiştir. Kanser Genom Atlası (The Cancer Genome Atlas) (TCGA) ismini alan bu girişim Ulusal Kanser Enstitüsü (National Cancer Institute) (NCI) tarafından da desteklenmektedir. Kanser genomunun sekanslanmasının (dizilenmesinin) bu

güne kadarki en önemli etkisi, çeşitli kanser tiplerinde yeni mutasyonların tanımlanması, bir tümördeki tüm genetik lezyonların bir arada gösterilmesi ve tümörün içerisindeki farklı alanların genetik olarak heterojen yapıda olabileceği bilgilerini öğrenmemiz olmuştur. Hastaların tedavisini belirlemek için tüm genom sekanslama (dizileme) yapılabilirken, klinik çabaların çoğu, terapötik olarak hedeflenebilir genetik lezyonların makul bir maliyetle ve zamanında tanımlanmasına izin veren sekanslama (dizileme) yöntemleri geliştirmeye odaklanmaktadır. Bu tür yaklaşımlar, genetik olarak farklı olan ve hedeflenen tedavinin başarılı olması için “kişiselleştirilmiş” bir yaklaşım gerektiren akciğer kansinomları gibi tümörler için özellikle uygulanabilir görünmektedir (Resim 6.37). Bu nedenle, moleküler tanı laboratuvarlarındaki eğilim, yüzlerce anahtar genin ekzonunun, mevcut olabilecek mutasyonları güvenilir bir şekilde saptamak için yeterli “derinlikte” (söz konusu sekansın kapsamının katı), aynı anda dizilenmesine ve bu mutasyonların tümörün sadece %5'inde bile var olduğu durumda dahi saptanabilmesine izin veren yöntemler geliştirmektir. Klinik pratiğe geçen ikinci bir yöntem, amplifikasyonlar ve delesyonlar gibi DNA kopya sayısındaki değişiklikleri belirlemek için DNA dizilerinin kullanılmasını içerir. Tüm genomu standart aralıklarla tarayan problemler içeren diziler, en küçük kopya sayısı sapmaları dışındaki tüm değişiklikleri saptayabilir ve böylece hedeflenen DNA dizisinden elde edilenin dışında da bilgi sağlayabilir. Proteomik ve epigenomik gibi diğer “omikler” şu anda esas olarak araştırma alanında kullanılmaktadır. Ancak kanser epigenomunu hedefleyen birçok ilacın kliniğe girmesiyle, bu tür ajanlara yanıtı öngörebilecek epigenom durumunu analiz eden testlerin kullanıma girmesi yakındır.

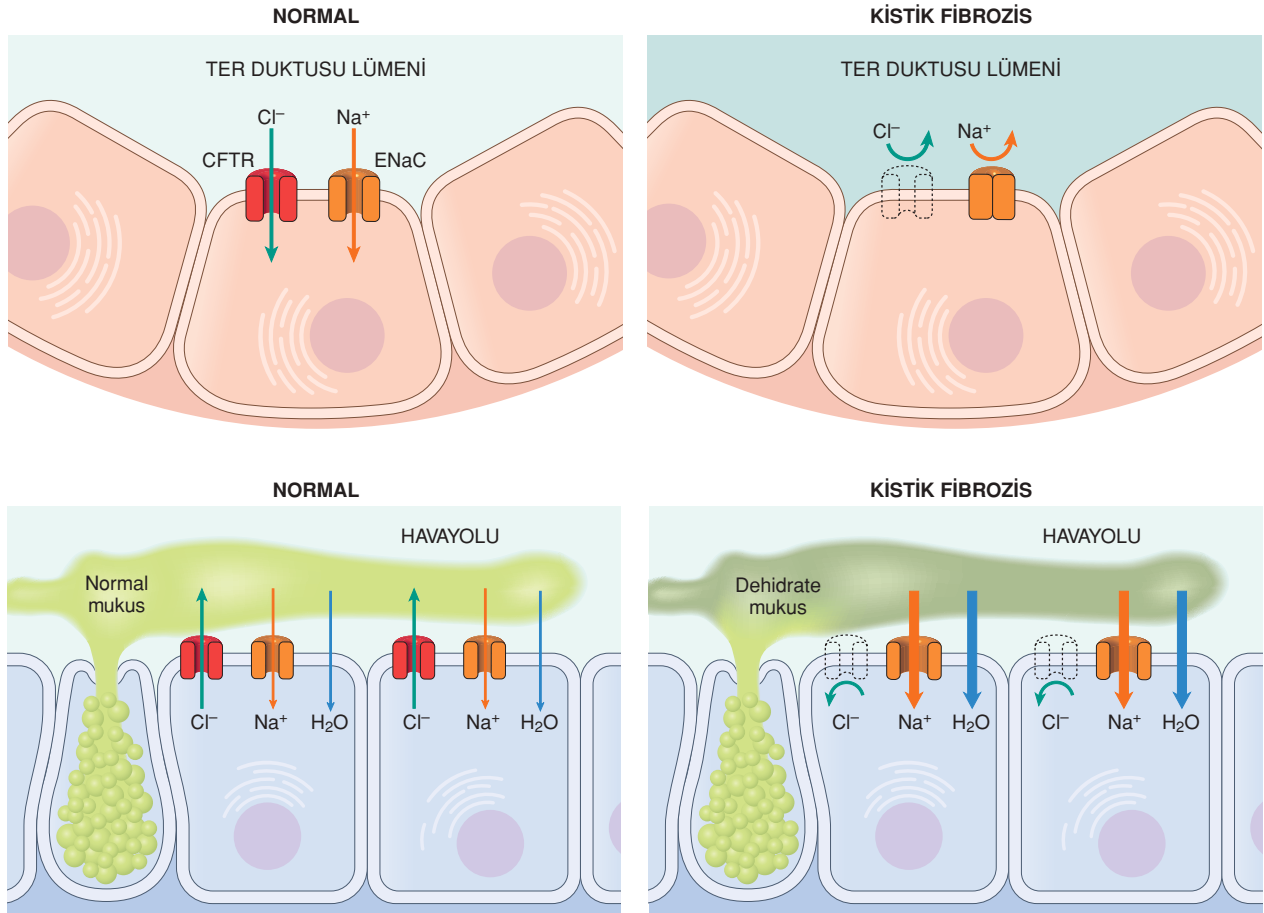
Tümörlerin global moleküler analizi için yeni tekniklerin geliştirilmesinin yarattığı heyecan, bazı bilim adamlarının histopatolojinin sonunun yakın olduğunu düşünmesine yol açmıştır. Bununla birlikte, tümörlerin histopatolojik incelenmesi, anaplazi, invazivlik ve tümör heterojenitesi gibi önemli kanser özellikleri hakkında DNA dizilerinden sağlanamayan

solunum yollarını ve pankreas duktuslarını tıkayan anormal yapışkan mukus sekresyonlarına neden olur. Bu durum, hastalığın iki önemli klinik bulgusundan sorumludur: Tekrarlayıcı kronik pulmoner enfeksiyonlar ve pankreas yetmezliği. Ayrıca, ekzokrin ter bezleri yapısal olarak normal olmalarına (ve hastalığın seyri boyunca öyle kalmalarına) karşın, *terde yüksek sodyum klorür düzeyi KF için sabit ve karakteristik bir biyokimyasal anormalliktir*. Aynı zamanda, KF'nin şaşırtıcı derecede farklı klinik bulgularla kendini gösterebileceği unutulmamalıdır. Bu klinik farklılıklar, KF ile ilişkili gendeki çeşitli mutasyonlar, KF geni fonksiyon kaybının dokuya özgü etkileri ve hastalık modifiye edici genlerin etkisinden kaynaklanır.

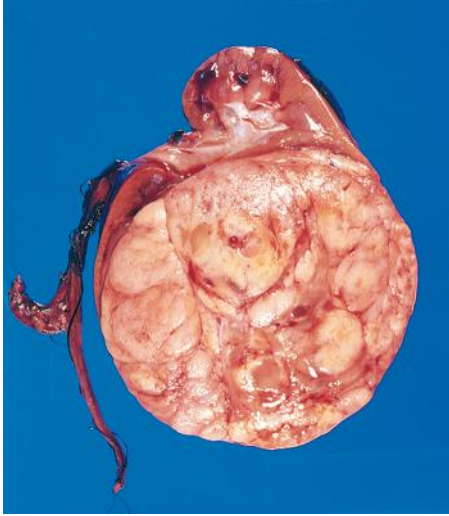
Amerika Birleşik Devletleri'ndeki 2500 canlı doğumda 1 görülme sıklığı ile beyaz ırkta görülen en sık ölümcül genetik hastalıktır. Amerika Birleşik Devletleri'ndeki hastalığın taşıyıcılık sıklığı beyaz ırkta 20'de 1'dir. Ancak bu sıklık Afrika kökenli Amerikalılar, Asyalılar ve İspanyollar arasında belirgin olarak düşüktür. KF, basit otozomal resesif geçişlidir, ancak heterozigot taşıyıcıların bile genel popülasyondan daha yüksek oranlarda akciğer ve pankreas hastalığı yatkınlığı vardır.

Patogenez

KF'deki **primer bozukluk**, **kistik fibrozis transmembran regülatörü (cystic fibrosis transmembrane regulator) (CFTR) geni tarafından kodlanan epitelyal klor kanalı proteininin azalmış üretimi ya da anormal fonksiyonudur**. CFTR genindeki mutasyonlar epitelyal membranların klor iyonlarına olan geçirgenliğini göreceli olarak olanaksız kılar (Resim 7.3). Ancak bu bozukluğun transport fonksiyonu üzerine etkisi dokuya özgüdür. CFTR proteininin ter bezi kanallarındaki başlıca görevi, lümendeki klor iyonlarının emiliminin yanı sıra epitelyal sodyum kanalı (epithelial Na channel) (ENaC) vasıtasıyla sodyum emiliminin artırılmasıdır. Bu nedenle, CFTR fonksiyonu bozulduğunda ter kanallarında sodyum klorür emilimi azalır ve ter hipertonic ("tuzlu") olur (Resim 7.3, *üst*). CFTR solunum ve bağırsak epiteline, ter bezlerinden farklı olarak, klorun aktif lümenal sekresyonundan sorumludur. Bu bölgelerde, CFTR mutasyonları lümene klor sekresyonunun olmamasına veya azalmasına neden olur (Resim 7.3, *alt*). ENaC ile gerçekleşen aktif lümenal sodyum emilimi de aynı şekilde artar. Her iki iyon değişimi de lümen pasif su emilimini artırır ve mukozal hücreleri kaplayan yüzeyel sıvı tabakasının su içeriğini azaltır. Böylelikle, normal



Resim 7.3 (Üst) Kistik fibroziste (KF) ter duktuslarındaki klor kanalı defekti, terde klor ve sodyum konsantrasyonunun artmasına neden olur. (Alt) KF'li hastaların havayollarında klor sekresyonu azalır, sodyum ve su emilimi artar. Sonuçta epitel hücrelerini örten mukus tabakasında dehidratasyona, mukosilyer fonksiyonda bozulmaya ve mukus plaklarının oluşmasına neden olur. CFTR, kistik fibrozis transmembran iletim regülatörü; ENaC, intrasellüler sodyum iletiminden sorumlu epitelyal sodyum kanalı.



Resim 7.36 Wilms tümörü. Böbreğin alt kutbunda yerleşmiş, karakteristik olarak rengi sarımtıraktan kahverengi-griye değişen, iyi sınırlı tümör izlenmektedir.

rumda histolojik özellikler gösterebilir. Rezeksiyon materyalinde nefrojenik artıkların varlığını göstermek önemlidir, çünkü bu hastalarda karşı böbrekte de Wilms tümörü gelişme riski artmıştır.

Klinik Gidiş

Hastalar tipik olarak palpe edilebilen, bazen orta hattı geçip, pelvise kadar uzanım gösteren abdominal kitle ile baş vurur. Daha az sıklıkla yüksek ateş ve karın ağrısı, hematüri ya da nadiren tümör basısına bağlı olarak gelişen intestinal obstrüksiyon şikayetleri olur. Wilms tümörünün prognozu genellikle çok iyidir, nefrektomi ve kemoterapi kombinasyonu ile çok iyi sonuçlar elde edilmektedir. Anaplazi, eğer diffüz ise, kötü prognoz işaretidir. Buna karşın, anaplazinin

ÖZET

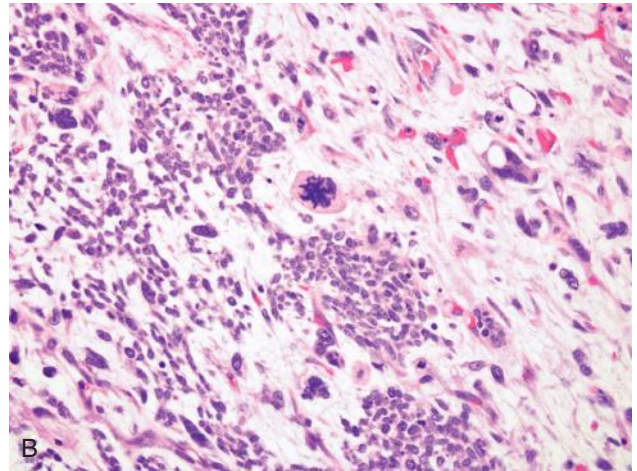
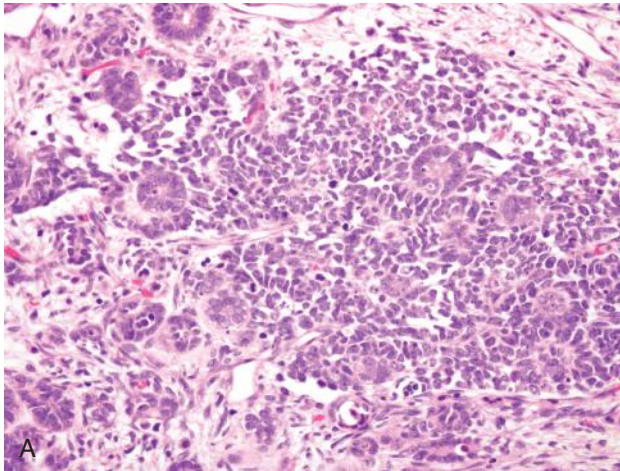
WILMS TÜMÖRÜ

- Wilms tümörü çocukluk çağındaki en sık renal neoplazidir.
- Hastalarda Wilms tümörü gelişme riski üç sendromda artmıştır: Denys-Drash, Beckwith-Wiedemann ve Wilms tümörü, aniridi, genital anomaliler ve mental retardasyon (WGAR) sendromu.
- WAGR sendromu ve DDS, *WT1* geninin inaktivasyonu ile ilişkili iken, Beckwith-Wiedemann sendromu *WT2* lokusunda, özellikle *IGF2* genini tutan imprintlenme anomalileri sonucu ortaya çıkar.
- Wilms tümörünün morfolojik komponentleri, blastema (küçük yuvarlak mavi hücreler), epitelyal ve stromal elemanlardır.
- Nefrojenik kalıntılar Wilms tümörünün öncül lezyonudur.

fokal ve rezeksiyon materyaline (nefektomi) sınırlı kaldığı durumda, prognoz anaplazi olmayan tümörlerinkinden farklı değildir.

MENDELİAN VE KOMPLEKS HASTALIKLARIN MOLEKÜLER TANISI

Kullanıma hazır moleküler tanı yöntemlerinin elimizin altında bulunduğu günümüz öncesinde, genetik bozuklukların tanısı anormal gen ürünlerinin (örn. mutant hemoglobin veya anormal metabolitler) ve mental retardasyon (örn. FKÜ'de) gibi bunların klinik etkilerinin belirlenmesine dayanmaktaydı. O zamandan bu yana birçok faktör, moleküler tanı yöntemlerinin araştırma alanından akademik ve ticari patoloji laboratuvarlarının neredeyse hepsine hızlı bir şekilde yayılmasını sağlamıştır. Bu faktörler; (1) insan genomunun dizilenmesi ve bu verilerin halka açık veri tabanlarında biriktirilmesi; (2) spesifik genetik bozuklukların tanımlanması için özel olarak hazırlanmış çok sayıda hazır ticari polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) kitinin bulunması; (3) tek bir platform kullanarak hem DNA'yı hem de RNA'yı tüm



Resim 7.37 (A) Wilms tümörü içerisinde sıkışık biçimde yer almış mavi hücrelerden oluşan blastemal komponent ve arada dağınık halde primitif tubullerden oluşan epitelyal komponent. (B) Wilms tümörü içerisindeki diğer alanlarda hiperkromatik, pleomorfik nükleuslu ve anormal mitoz içeren hücreler ile karakterize fokal anaplazi vardır (görüntünün merkezinde). Blastemal morfolojinin baskın olması ve diffüz anaplazinin varlığı spesifik moleküler değişiklikler (metne bakınız) ile ilişkilidir.

Tablo 8.4 Tütün Dumanındaki Organa Spesifik Karsinojenler

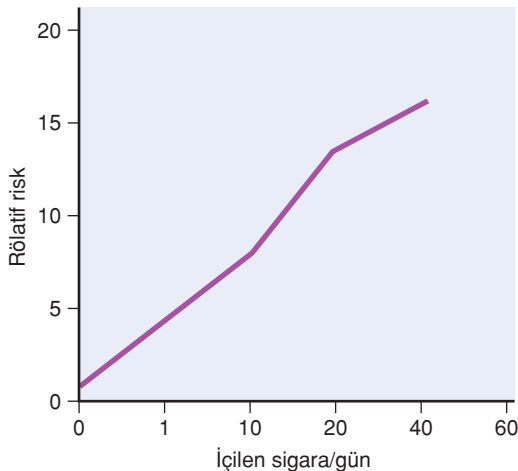
Organ	Karsinojen(ler)
Akciğer, larinks	Polisiklik aromatik hidrokarbonlar 4-(metilnitrozamino)-1-(3-piridil)-1-butanone (NNK) ²¹⁰ Polonyum
Özofagus	N'-Nitrozonornikotin (NNN)
Pankreas	NNK (?)
Mesane	4-Aminobifenil, 2-naftilamin
Oral Kavite (sigara içenler)	Polisiklik aromatik hidrokarbonlar, NNK, NNN
Oral kavite (enfiye)	NNK, NNN, ²¹⁰ Polonyum

Veriler Szczeny LB, Holbrook JH: Cigarette smoking. In Rom WH, editor: Environmental and occupational medicine, ed 2, Boston, 1992, Little, Brown, pp 1211'den alınmıştır.

hızı ve kan basıncının artmış ile kalp kasılma gücü ve atım miktarının artması gibi sigara içiminin akut etkilerinden sorumludur.

Sigara içiminin neden olduğu en yaygın hastalıklar akciğeri etkiler ve Bölüm 13'te anlatılan amfizem, kronik bronşit ve akciğer kanserini içerir: Tütün ile ilişkili bazı hastalıklardan sorumlu mekanizmalar şunlardır:

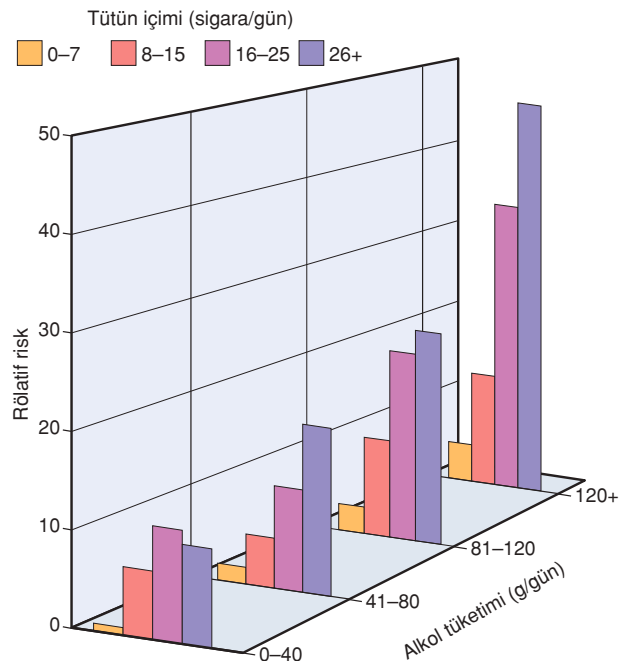
- *Trakeobronşiyal mukoza üzerinde doğrudan iritan etki*, inflamasyon ve artmış mukus üretimi (bronşit). Sigara dumanı ayrıca lökositlerin akciğerde birikimine neden olur, lokal elastaz üretimini artırarak akciğer dokusunda hasara ve daha sonra amfizeme yol açar.
- *Karsinogenez*. Sigara dumanı bileşenleri, özellikle polisiklik hidrokarbonlar ve nitrozaminler (Tablo 8.4), hayvanlarda güçlü karsinojenlerdir ve muhtemelen insanlarda akciğer kanserlerinin oluşmasında rol oynarlar (Bölüm 13'e bakınız). Akciğer kanseri gelişme riski, sıklıkla "paket yılı" (örn. 20 yıl boyunca günde bir paket 20 paket yılına eşittir) veya günlük içilen sigara miktarı cinsinden ifade edilen maruziyet yoğunluğu ile ilişkilidir



Resim 8.8 Akciğer kanseri riskini, içilen sigara sayısı belirlemektedir. (Veriler Stewart BW, Kleihues P, editors: World cancer report, Lyon, 2003, IARC Press'dendir.)

(Resim 8.8). Akciğer kanserlerine ek olarak, tütün dumanı ağız boşluğu, yemek borusu, pankreas ve mesane kanserlerinin gelişimine de katkıda bulunur. Tablo 8.4'te, tütün dumanında bulunan organa özgü karsinojenler listelenmektedir. Ayrıca, sigara içmek diğer karsinojenlerle ilişkili hastalık riskini de artırır. Sigara içen asbest işçileri ve uranyum madencilerinde sigara içmeyenlere göre akciğer kanserinin 10 kat daha yüksek olması iyi bilinen örneklerdendir. Tütün (çiğnenmiş veya tütülenmiş çiğnenen ya da dumanı solunan) ve alkol, birlikte tüketildiğinde oral, laringeal ve özofagus kanseri risklerini katlayarak artırır. Bu çok yaygın kötü alışkanlıkların karsinojenik etkileşiminin bir örneği laringeal kanser için gösterilmiştir (Resim 8.9).

- *Ateroskleroz* ve başlıca komplikasyonu olan miyokard infarktüsünün, sigara içimi ile güçlü bir ilişkisi vardır. Bunun nedenleri arasında muhtemelen artmış trombosit agregasyonu, azalmış miyokardiyal oksijenizasyona (sigara dumanındaki CO ile gelişen hipoksiye bağlı akciğer hastalığı nedeniyle) eşlik eden artmış oksijen ihtiyacı ve ventriküler fibrilasyon eşliğinin düşmesi gibi çeşitli faktörler yer alır. Kalp krizlerinin neredeyse üçte biri sigara içimi ile ilişkilidir. Sigara içmek hipertansiyon ve hiperkolesterolemi ile birlikte olduğunda risk üzerindeki etkileri katlanmaktadır.
- *Maternal sigara kullanımı* spontan düşük ve erken doğum riskini artırır ve intrauterin gelişme geriliği ile sonuçlanır (Bölüm 7); bununla birlikte, gebelik öncesi sigara içmeyi bırakan annelerden doğan bebekler normal doğum ağırlıklarına sahiptir.



Resim 8.9 Sigara içimi ve alkol tüketimi arasındaki etkileşim sonucu, larinks kanseri riskinin katlanarak artışı. (Veriler Stewart BW, Kleihues P, editors: World cancer report, Lyon, 2003, IARC Press'dendir.)

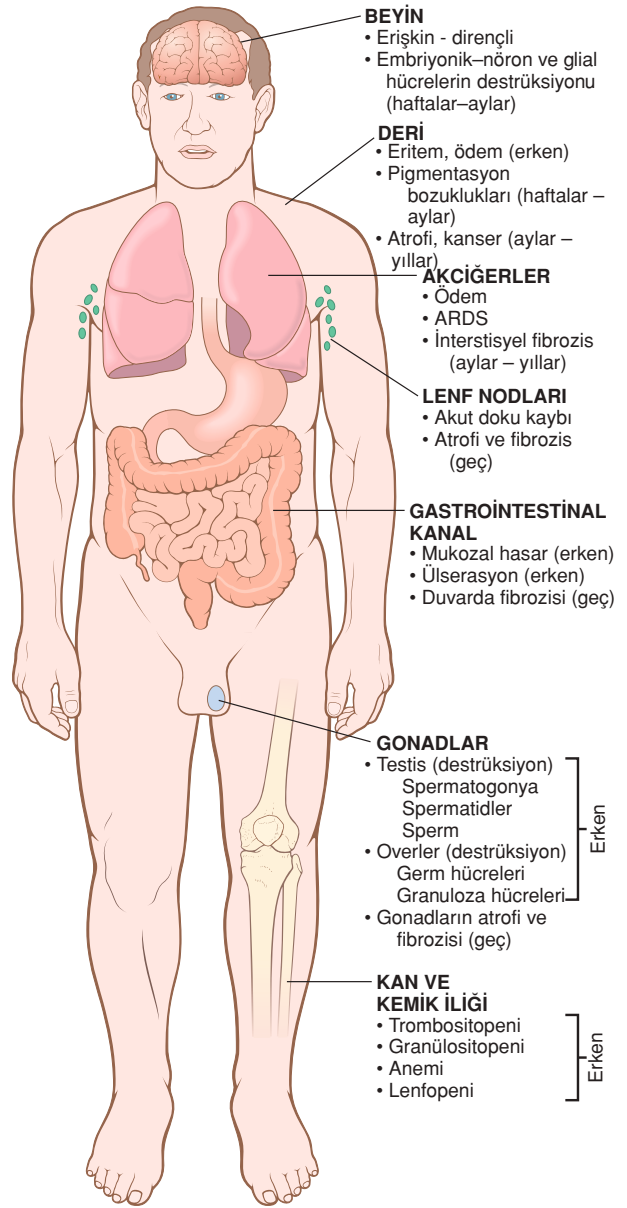
skar dokusu ve adezyonların oluşumuna yol açar (Bölüm 3'e bakınız). Daha önce de belirtildiği gibi, iyonizan radyasyon vasküler hasara ve buna bağlı olarak doku iskemisine neden olur. Vasküler hasar, iyonizan radyasyon ile doku kök hücrelerinin öldürülmesi ve inflamatuvar reaksiyonu tetikleyen sitokinlerin ve kemokinlerin salınması, fibroblast aktivasyonuna ve radyasyon kaynaklı fibrozis gelişimine katkıda bulunur.

MORFOLOJİ

Radyant (ışıyan) enerji hasarından ölmeden kurtulan hücreler, delesyon, kırılma, translokasyon ve parçalanma (fragmentasyon) dahil olmak üzere **kromozomlarda çok çeşitli yapısal değişiklikler** gösterir. Mitotik ipkikler düzensizleşebilir. Anöploidi ve poliploidi görülebilir. **Nükleer şişme** ve kromatinde yoğunlaşma ve kümelenme izlenebilir. Nükleer membranda kopmalar olabilir. **Apoptoz** görülebilir. Birden fazla nükleuslu veya pleomorfik nükleuslu dev hücreleri içeren anormal nükleer morfolojili hücreler oluşabilir ve yıllarca görülmeye devam edebilir. Aşırı yüksek radyant enerji doz seviyelerinde, nükleer piknoz gibi hücre ölümünün göstergesi olan özellikler hızla ortaya çıkar.

Radyant enerji, DNA ve nükleusları etkilemesinin yanı sıra sitoplazmik şişme, mitokondrial bozulma ve ER dejenerasyonu dahil olmak üzere, çeşitli **sitoplazmik değişikliklere** neden olabilir. Plazma membranında kopmalar ve fokal defektler görülebilir. Hücre pleomorfizmi, dev hücre oluşumu, nükleer değişiklikler ve mitotik figürler, radyasyon hasarı olan hücreler ve kanser hücreleri arasında histolojik benzerlikler, kanser rekürrensi veya devamlılığını araştıran patologlar için oldukça zorlayıcı bir problem yaratır.

Radyasyona maruz kalmış dokularda, ışık mikroskopik düzeyde vasküler değişiklikler ve fibrozis belirgindir (Resim 8.15). Işınlama sürecinin hemen sonrasında damarlarda dilatasyon görülebilir. Bir süre geçtikten sonra veya daha yüksek dozlar da, endotel hücrelerinde şişme ve vakuolizasyon gibi dejeneratif değişiklikler veya kapillerler ve venüller gibi küçük damar duvarlarında nekroz bile görülebilir. Etkilenen damarlar rüptüre olabilir ya da trombozis gelişebilir. Daha geç dönemde ise ışınlanmış damarlarda endotel hücre proliferasyonu ve media tabakasının kalınlaşması ile kollagende hyalinizasyon görülür ve bu da vasküler lümende belirgin daralma veya obliterasyona neden olur. Bu süreçte ışınlanan alanda genellikle skar ve kontraksiyona neden olan interstisyel kollagen artışı belirginleşir.



Resim 8.16 Radyasyon hasarının başlıca morfolojik sonuçlarına genel bakış. Erken değişiklikler saatler ila haftalar arasında ortaya çıkar; geç değişiklikler aylar veya yıllar içinde ortaya çıkar. ARDS, Akut respiratuar distres sendromu.

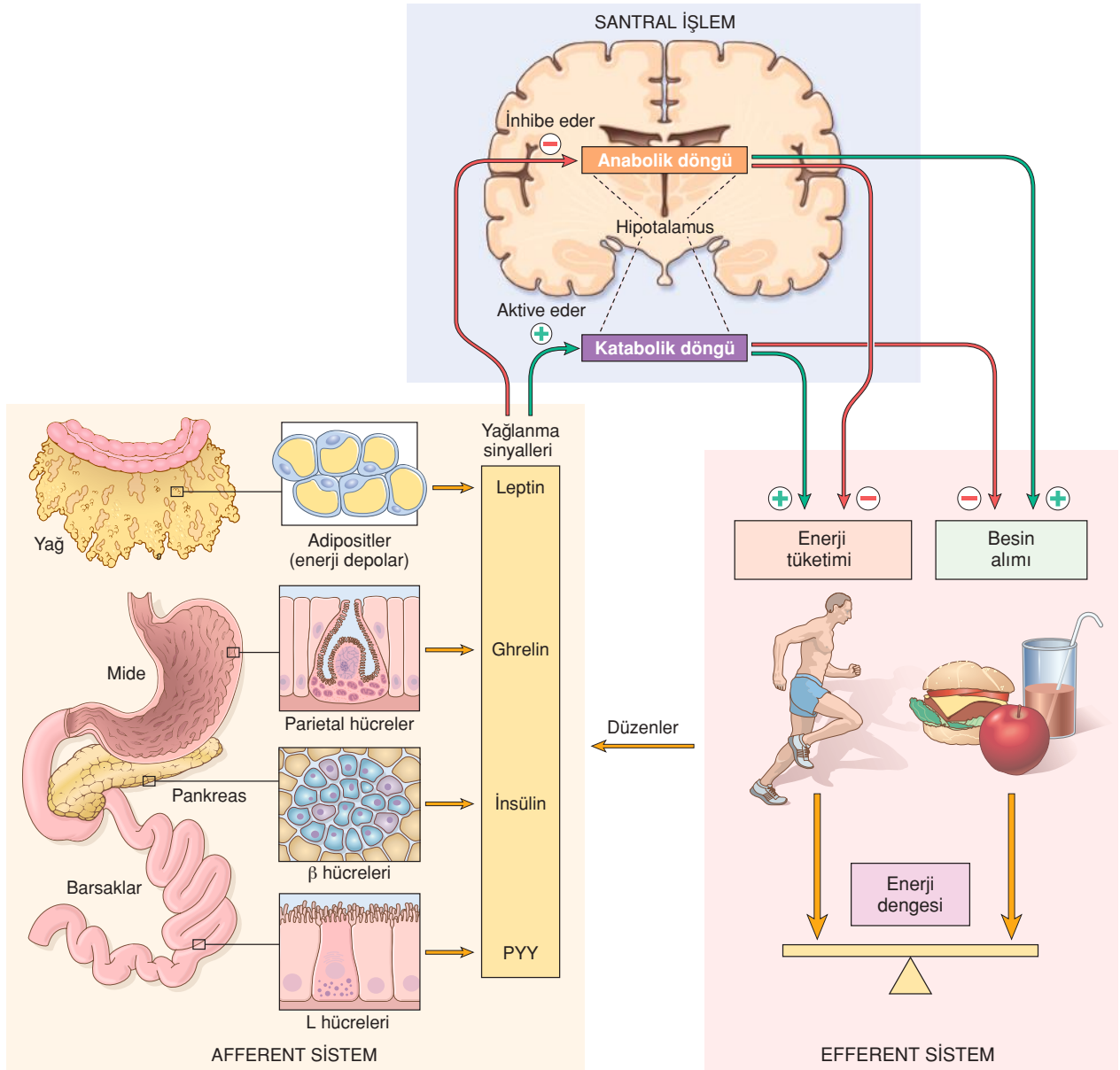
Organ Sistemlerine Etkiler

Resim 8.16 radyasyon hasarının ana sonuçlarını göstermektedir. Daha önce de belirtildiği gibi *en hassas organlar ve dokular gonadlar, hematopoetik ve lenfoid sistem ile Gİ kanal mukozasıdır*. Çeşitli organlarda akut radyasyona maruz kalmanın etkileri için tahmini eşik dozları Tablo 8.7'de gösterilmiştir. Hematopoetik ve lenfoid sistemlerde meydana gelen değişiklikler, iyonizan radyasyona çevresel veya mesleki maruziyetin neden olduğu kanserler ile birlikte aşağıda özetlenmiştir:

- **Hematopoetik ve lenfoid sistem.** Hematopoetik ve lenfoid sistemler radyasyon hasarına son derece duyarlıdır ve bu nedenle, özellikle değinilecektir. Yüksek dozlarda ve geniş alanlara uygulanan radyasyondan saatler sonra lenfo-

Tablo 8.7 Spesifik Organlar Üzerindeki Akut Radyasyon Etkilerinin Tahmini Eşik Dozları

Sağlığa Etkileri	Organ/ Yapı	Doz (Sv)
Geçici sterilite	Testisler	0.15
Hematopoezin baskılanması	Kemik iliği	0.50
Geri dönüşlü deri etkileri (örn. eritem)	Deri	1.0-2.0
Kalıcı sterilite	Overler	2.5-6.0
Geçici saç kaybı	Deri	3.0-5.0
Kalıcı sterilite	Testis	3.5
Katarakt	Lens (göz)	5.0

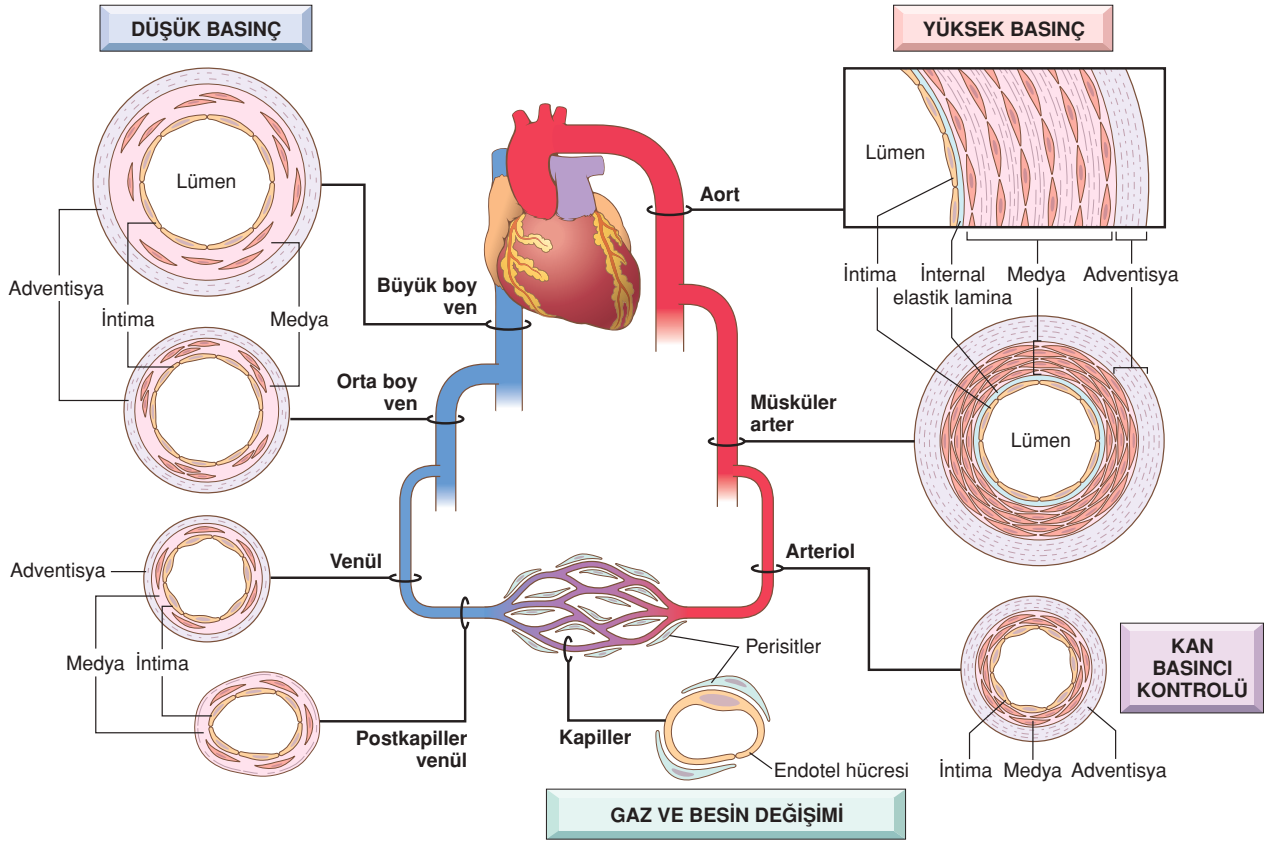


Resim 8.23 Enerji dengesini düzenleme devresi. Yağ dokusunda yeterli enerji depolandığında ve birey iyi beslendiğinde hipotalamusta santral nöronal işlem birimlerine afferent yağlanma sinyalleri (insülin, leptin, grelin, peptit YY) iletilir. Burada yağlanma sinyalleri anabolik döngüyü inhibe eder ve katabolik döngüyü aktive eder. Bu santral döngünün efektör kolları gıda alımını engelleyip enerji harcamasını teşvik ederek enerji dengesini etkiler. Bu da enerji depolarını azaltır ve yağlanma yönündeki sinyaller kesilir. Aksine enerji depoları düşük olduğunda mevcut anabolik döngü etkinleşir, katabolik döngünün yavaşlaması pahasına yağ dokusu şeklinde enerji depoları üretilir.

Leptin

Leptin yağ hücreleri tarafından salgılanır ve yağ depolarının yeterliliği ile düzenlenir. BMI ve vücut yağ depoları, leptin sekresyonu ile direkt ilişkilidir. Yağ dokusunun fazlalığında leptin sekresyonu stimüle olur ve hormon kan-beyin bariyerini geçer ve hipotalamusa gider. Burada POMC/CART nöronlarını uyararak ve NPY/AgRP nöronlarını inhibe ederek gıda alımını azaltır. Bunun tam aksi, yetersiz vücut yağı depoları olduğunda ortaya çıkar: Leptin salgısı azalır ve gıda alımı artar. Sabit kilosu olan kişilerde bu yolların aktiviteleri dengelenir. Leptin ayrıca fiziksel aktiviteyi, enerji

tüketimini ve termogenezi uyarak enerji tüketimini artırır ve bunlar hipotalamus yoluyla leptinin aracılık ettiği en önemli katabolik etkileridir. Her ne kadar leptinin gıda alımı ve enerji tüketimi üzerindeki etkileri obez olmayan farelerde ve insanlarda kolayca gösterilebilse de dolaşımdaki yüksek leptin seviyelerine rağmen leptinin anoreksijenik yanıtı obezite durumlarında azalmıştır. Obez farelerde bu tür leptin direnci, intraventriküler leptin enjeksiyonu ile atlanabilir. Bu gözlemle uyumlu olarak, obez insanlarda leptin enjeksiyonları yiyecek alımını ve enerji tüketimini etkilememekte ve obezite için leptin tedavisine ilgi azalmaktadır.



Resim 10.1 Damarların bölgesel özellikleri. Tüm damarlar aynı genel bileşenlere sahip olsa da çeşitli tabakaların kalınlıkları ve içerikleri hemodinamik kuvvetlerin ve doku gereksinimlerinin bir fonksiyonuna bağlı olarak değişiklik gösterir.

yük ve orta çaptaki damarlarda adventisyadaki küçük arterioller (bunlara *vasa vasorum* denir – tam anlamıyla “damarların damarları”) medyanın dış yarısı ile üçte ikisini besler.

Damar Organizasyonu

Çapları ve yapılarına göre *arterler* üç tipe ayrılır:

- **Büyük elastik arterler** (örn. aort, arkus damarları, iliak ve pulmoner arterler). Bu damarlarda medya tabakası boyunca elastik lifler ile düz kas hücreleri bir arada bulunur; medya sistol sırasında genişler (her bir kalp kasılmasının bir kısım enerjisini depolayarak) ve kanı daha aşağı yöne göndermek için diyastolde geri çekilime uğrar. Yaş ilerledikçe ve/veya diyabet ve hipertansiyon gibi hastalıklara bağlı olarak, elastikiyet kaybedilir; damarlar distal organlara yüksek arteriel basınçları aktaran “sert borulara” dönüşür ya da dilate ve yırtılmaya uygun genişlemiş (ektatik) hale gelir.
- **Orta çaplı müsküler arterler** (örn. koroner ve renal arterler). Bu damarlarda medya tabakası esas olarak düz kas hücrelerinden oluşur, elastin sadece internal ve eksternal elastik laminada bulunur. Medyadaki düz kas hücreleri lümen etrafında dairesel ya da spiral tarzda yerleşmiştir ve bölgesel kan akımı, otonom sinir sistemi ve yerel metabolik etmenlerin (örn. asidoz) denetimi ile sağlanan düz kas kontraksiyonu (*vazokonstriksiyon*) ve gevşemesi (*vazodilatasyon*) ile düzenlenir. Endotel hücreleri de örneğin, nitrik oksit (NO, vazodilatasyona neden olur) ya

da endotelin (vazokonstriksiyona neden olur) salgılayarak arterin düz kas hücre tonusunu ayarlar.

- **Küçük arterler** (2 mm ya da daha küçük çaptakiler) ve **arterioller** (20 ila 100 μ m çaptakiler); organların bağ dokusu içindeki damarlardır. Bu damarlardaki medya tabakası başlıca düz kas hücrelerinden oluşur. Arterioller kan akımı direncinin düzenlendiği alanlardır. Arteriollerden geçiş esnasında basınç düştüğünden, kan akım hızı keskin olarak azalır ve akım pulsatil halden çıkarak sabit bir hal alır. Sıvı akımına karşı direnç, çapın dördüncü kuvvetiyle ters orantılı olduğundan (yani, çapın yarıya düşürülmesi direnci 16 kat artırır) arteriol lümen çapındaki küçük değişikliklerin kan basıncına büyük etkisi vardır.

Kapillerlerin lümen çapları eritrositlerinkinden (7-8 μ m) biraz daha küçüktür. Bu damarlar endotelial hücreler ile döşelidir ve düz kas hücreleri benzeri hücreler olan *perisitler* ile kısmen çevrilidir. Toplu halde kapiller yataklar çok büyük bir toplam kesit alanına ve düşük kan akım hızına sahiptir. İnce duvarları ve yavaş akımları ile kapillerler kan ve dokular arasında diffüzyona uğrayabilen maddelerin hızlı değişimi için çok uygundur. Pek çok dokunun kapiller ağı, zorunlu olarak çok zengindir, çünkü oksijen ve besin maddelerinin diffüzyonu 100 μ m'nin ötesinde etkili değildir; metabolik olarak aktif olan dokular ise (örn. kalp) en yüksek kapiller yoğunluğa sahiptir.

Venler kapiller yataklardan kanı post-kapiller venüller olarak alır, bunlar da toplayıcı venülleri oluşturmak için anastomozlaşır ve giderek daha büyük venleri oluştururlar. İnfla-

Tablo 10.4 Primer Vaskülit Tipleri

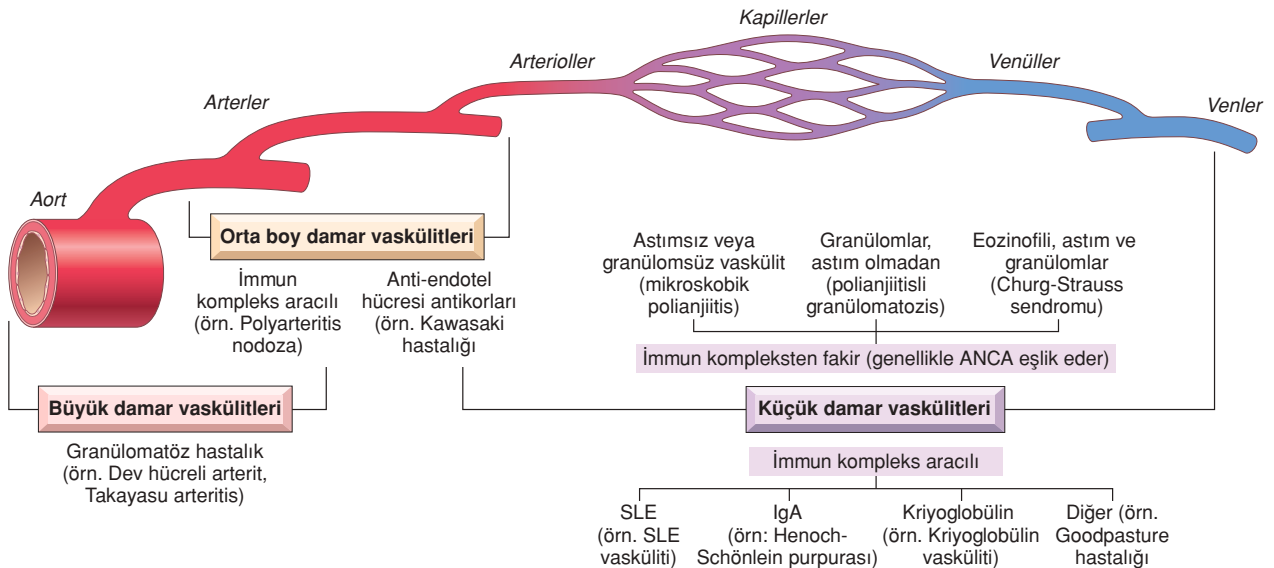
	Dev Hücreli Arterit	Polianjitisli Granüloatozis	Churg-Strauss Sendromu	Poliarteritis Nodoza	Lökositoklastik Vaskülit	Buerger Hastalığı	Behçet Hastalığı
Tutulum Alanları							
Aort	+	-	-	-	-	-	-
Orta çaplı arterler	+	+	+	+	-	+	+
Küçük çaplı arterler	-	+	+	+	+	+	+
Kapillerler	-	-	-	-	+	-	+
Venler	-	-	-	-	+	+	+
Mevcut Olan İnflamatuvar Hücreler							
Lenfositler	+	+	+	±	±	±	±
Makrofajlar	+	+	+	±	±	±	±
Nötrofiller	Nadir	+	+	±	±	±	Gerekli
Eozinofiller	Çok nadir	±	Gerekli	±	±	±	±
Diğer Özellikler							
Granülomlar	±*	Gerekli*	±	-	-	-	-
Dev hücreler	Sık; gerekli değil	±	-	-	-	-	-
Tromboz	±	±	±	±	±	Gerekli	±
Serumda ANCA pozitifliği	-	+	+	±	-	-	-
Klinik öykü	40 yaş sonrası, ± polymyalgia rheumatica	Özellik yok	Astım, atopi	Özellik yok	Özellik yok	Genç, sigara içen erkek	Ağızda ve genital bölgede ülserler

*Dev hücreli arteritin granülomları, vaskülitte neden olan inflamasyonun bir parçası olarak damar duvarında bulunur. Ancak tanıyı koymak için var olmaları gerekli değildir.

Polianjitisli granüloatoziste, damarlar arasında uzanan granülomlar daha geniş ve doku nekrozu alanları ile ilişkilidir.

ANCA, anti-nötrofil sitoplazmik antikörler.

Seidman MA, Mitchell RN den alıntı: Surgical pathology of small-and medium sized vessels. Winters GL, ed., *Current concepts in cardiovascular pathology*, Philadelphia, 2012, Saunders.

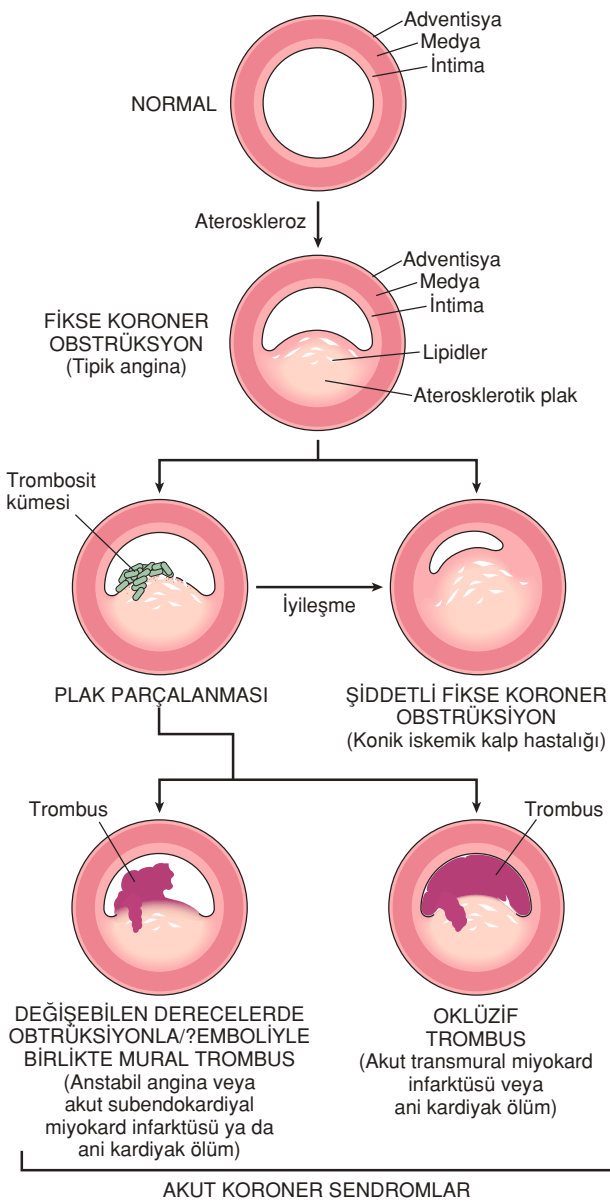


Resim 10.22 Daha sık görülen vaskülitlerde, tutulan damar bölgeleri ve olası nedenleri. Dağılımda dikkate değer bir örtüşme olduğuna dikkat edin. ANCA, anti-nötrofil sitoplazmik antikör; IgA, immunoglobulin A; SLE, sistemik lupus eritematozus (Veriler: Jennette JC, Falk RJ: *Nosology of primary vasculitis*, *Curr Opin Rheumatol* 19:17;2007)

Akut Plak Değişikliği

Miyokardiyal iske mi, sabit aterosklerotik hastalığın şiddetinin yanı sıra koroner plak morfolojisindeki dinamik değişikliklere de bağlıdır. Çoğu **hastada, anstabil angina, infarktüs ve ani kardiyak ölüm, ani plak değişikliği ve bunu izleyen trombozis nedeniyle gelişir. Bu nedenle akut koroner sendrom olarak tanımlanır** (Resim 11.7).

Başlatıcı olay, tipik olarak parsiyel tıkaçıcı plağın ani disrupsiyonudur (erozyondan rüptüre kadar olan değişikendir). Hasar mekanizmaları birden fazla olabilir. Plaktaki *rüptür, fissürleşme veya ülserasyon* trombojenik plak içeriğinin ya



Resim 11.7 Koroner arterdeki aterosklerotik lezyonlarda, çeşitli akut koroner sendromlarla sonuçlanan ardışık değişiklikler. (Schoen FJ: *Interventional and Surgical Cardiovascular Pathology: Clinical Correlations and Basic Principles*. Philadelphia, WB Saunders, 1989, p 63'ten değiştirilerek ve yeniden çizilerek)

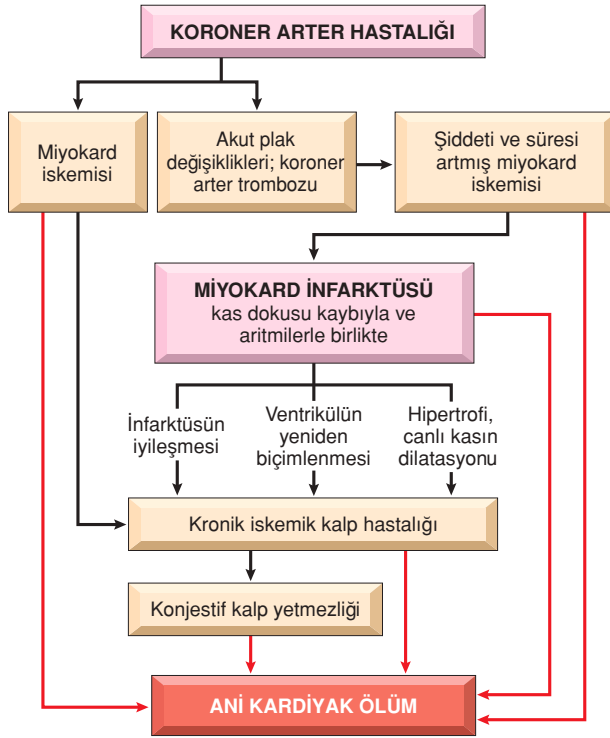
da altındaki subendotelial bazal membranın açığa çıkmasını neden olur ve hızla trombozise yol açar. Ek olarak, plakların merkezine olan kanama plak volümünü genişletebilir. Bu durum lümen tıkanmasının derecesinin akut olarak artmasına neden olur.

Plak erozyonunda tetiği çeken faktörler endotel hasarını ve apoptozunu da içeren bazı inflamatuvar ve toksik etkiler ile birlikte olabilir. Diğer taraftan, akut plak rüptürü ise plağın mekanik strese bağlı olarak parçalanmaya karşı duyarlılığını etkileyen faktörler ile ilişkilidir. Bunlar plak kompozisyonu ve yapısı gibi intrinsek ve kan basıncı ile trombosit reaktivitesi gibi ekstrinsek faktörleri içerir (Bölüm 10).

- *Geniş ateromatöz merkeze (kor) veya üzerinde ince fibröz bir başlığa sahip plaklar rüptüre oamaya daha eğilimlidir. Bu plaklar hassas plak olarak isimlendirilir. Fissürler, sıklıkla mekanik streslerin en fazla ve fibröz başlığın en ince olduğu bölge olan fibröz başlık ile komşu normal plaksız arteryel segment bileşkesinde oluşur. Ayrıca, fibröz başlıklar devamlı yeniden biçimlenme (remodeling) gösterir. Plağın mekanik dayanıklılığını ve stabilitesini kollajen sentezi ile degradasyonu arasındaki denge belirler. Kollajen düz kas hücreleri tarafından sentezlenir ve plaktaki makrofajlar tarafından salınan metalloproteazlar ile parçalanır. Sonuç olarak, düz kas hücrelerinin az olduğu ya da inflamatuvar hücrelerin fazla olduğu aterosklerotik lezyonlar rüptüre daha eğilimlidir. İlginçtir ki, statinler (kolesterol sentezindeki anahtar enzim olan hidroksimetilgluteril Co-A redüktazın inhibitörleri) kolesterol düşürücü etkilerine ek olarak, plak inflamasyonunu azaltarak ve plak dayanıklılığını artırarak KAH ve İKH'da ek yarar sağlarlar.*
- *Ayrıca plağa ekstrinsek (dış) etkiler de önemlidir. Adrenerjik uyarı, hipertansiyon veya lokal vazospazma yol açarak plak üzerine fiziksel stres binmesine neden olur. Aslında adrenerjik stimülasyonun en fazla olduğu saatler olan sabah 6 ile öğle 12 arası Mİ insidansının en sık olduğu zamandır. Deprem ve sel gibi doğal afetler yoğun emosyonel stres oluşturarak adrenerjik stimülasyona ve duyarlı kişilerde Mİ'a neden olur.*

MI olan hastaların çoğunda "suçlu lezyon" rüptüre olmadan önce kritik stenotik veya semptomatik değildir. Daha önce de anlatıldığı gibi, tipik olarak anginal semptomlar %70'ten fazla kronik sabit tıkanıklık durumunda görülür. Patolojik ve klinik çalışmalar plakların rüptürden önce 2/3'ünün %50 veya daha az stenotik, %85'inin ise %70 veya daha az stenotik olduğunu göstermiştir. Bu durumda, çok sayıda asemptomatik erişkinin katastrofik koroner olay riski altında olması endişe verici bir sonuçtur. Günümüzde, herhangi bir hastada ne zaman plak rüptürü gelişebileceğini öngörmek mümkün değildir.

Plak parçalanması ve ardından gelişen nonoklüziv trombozis sıkıdır, tekrarlayıcıdır ve genellikle klinik olarak sessiz olan ateromların komplikasyonlarıdır. Bu subklinik plak parçalanmasının ve trombozisin iyileşmesi, aterosklerotik lezyonların giderek genişlemesini sağlayan önemli bir mekanizmadır (Resim 11.7).



Resim 11.15 İskemik kalp hastalığının ilerleme yolları, koroner arter hastalığıyla majör sekelleri arasındaki ilişkiler.

siyonun başlıca kardiyak komplikasyonları tanımlanacaktır. Hipertansiyonun ana kardiyak komplikasyonu basınç yüklenmesine bağlı ventriküler hipertrofidir. Miyosit hipertrofi yüksek basınca karşı adaptif bir yanıttır. Miyokardiyal adaptif kapasitenin sınırları vardır. Sebatiyen hipertansiyon sonunda fonksiyon bozukluğu, kalp dilatasyonu, KHY ve hatta ani ölüme neden olabilir. Hipertansif kalp hastalığı en

sık olarak, sistemik hipertansiyon nedeniyle kalbin sol tarafını etkilese de sağ tarafta da “kor pulmonale” olarak adlandırılan hipertansif değişikliklere yol açabilir.

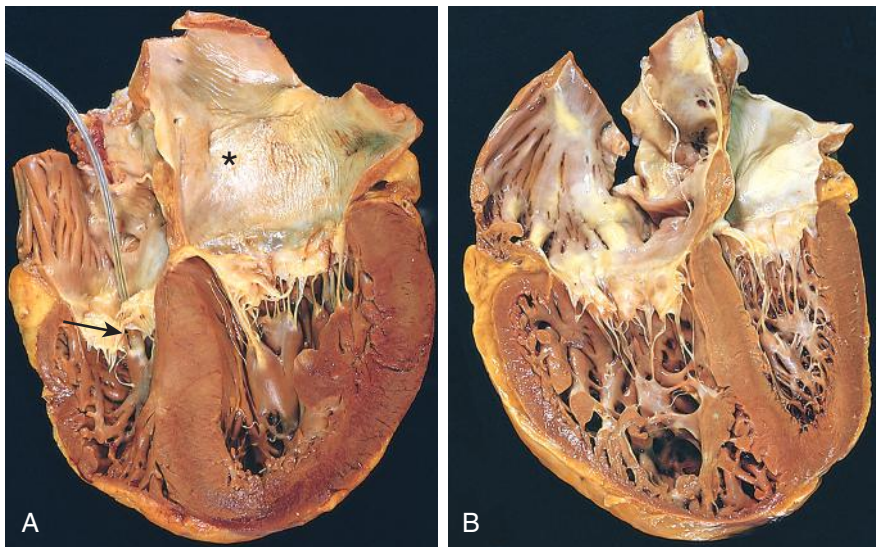
Sistemik (Sol) Hipertansif Kalp Hastalığı

Sistemik hipertansif kalp hastalığının tanı kriterleri; (1) Başka bir kardiyovasküler patoloji (örn. kapak stenozu) olmadan sol ventrikül hipertrofisi ve (2) hipertansiyon öyküsünün ya da patolojik bulgularının olmasıdır. Framingham Kalp Çalışması'na göre, hafif hipertansiyon (140/90 mm Hg'nin üzerinde) bile eğer uzun süreli ise sol ventrikül hipertrofisine yol açar. Birleşik Devletler'de popülasyonun %25'inde en azından bu derecede hipertansiyon bulunmaktadır.

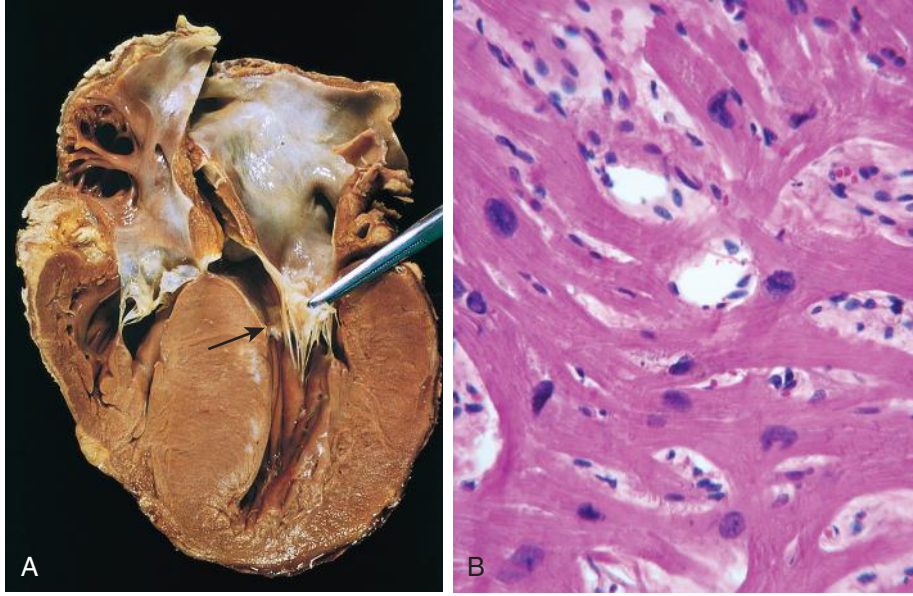
MORFOLOJİ

Daha önce anlatıldığı gibi, sistemik hipertansiyon kalpte basınç yüklenmesine ve buna bağlı olarak makroskopik ve mikroskopik değişikliklere neden olur. Bu değişiklikler, hacim yüklenmesinin neden olduklarından farklıdır. Hipertansif kalp hastalığının temel özelliği sol ventrikül hipertrofisidir. Tipik olarak, geç evreye kadar buna ventriküler dilatasyon eşlik etmez. (Resim 11.16A). Kalbin ağırlığı 500 gr'ı (60-70 kg ağırlığındaki bireylerde normal kalp ağırlığı 320-360 gr'dır) ve sol ventrikül duvar kalınlığı 2 cm'yi (normali 1.2-1.4 cm) aşabilir. Sol ventrikül duvar kalınlığı artışı, zamanla duvar esnekliğini azaltarak diastolik dolumu aksatır ve sonucunda sol atriyal dilatasyona neden olur. Konjestif yetmezliğe neden olan uzun süreli sistemik hipertansif kalp hastalığında hipertrofik sol ventrikül tipik olarak dilat edilir.

Mikroskopik olarak, miyositlerde transvers çap artışı, belirgin nükleer büyüme ve hiperkromazinin (“yük vagonu nükleus”) yanı sıra intersellüler fibrozis vardır (Resim 11.1D'ye bakınız).



Resim 11.16 Hipertansif kalp hastalığı. (A) Sistemik (sol kalbi tutan) hipertansif kalp hastalığı. Sol ventrikül duvarında, ventrikül lumeninin küçülmesine neden olan, belirgin konsantrik kalınlaşma vardır. Kalbin dört odacığını da gösteren bu fotoğraflarda sol ventrikül ve sol atriyum, sağ taraftadır. Sağ ventrikülden rastlantısal olarak, bir uyaran kaynağı (pacemaker) saptanmaktadır (ok). Sol ventrikül esnekliğindeki kayba ve diastol sırasındaki gevşemenin bozulmasına bağlı sol atriyumdaki dilatasyona (yıldız) dikkat edin. (B) Kronik kor pulmonale. Sağ ventrikül (bu fotoğrafın sol tarafında gösterilmektedir) önemli ölçüde genişlemiş ve hipertrofiye uğramıştır; serbest duvarında kalınlaşma ve trabeküllerde hipertrofi vardır. Sol ventrikülün biçimi ve hacmi, büyümüş olan sağ ventrikül tarafından itilerek bozulmuştur.



Resim 11.27 Asimetrik septum hipertrofiyle birlikte hipertrofik kardiyomiyopati. (A) Ventriküler septuma ait kas dokusu, sol ventrikül çıkış yoluna doğru oluşturduğu tümsekle sol ventrikülün "muz biçimi" almasına neden olmuştur; sol atriyum genişlemiştir. Sağ ön mitral kapakçık, fibröz endokard plağının ortaya konulması amacıyla septumdan alınmıştır (ok) (metne bkz.). (B) Düzensiz, aşırı hipertrofiyi ve karakteristik, dalan miyositleri, ayrıca interstisyel fibrozisi gösteren histolojik görünüm.

rülür. Hastaların ventrikül endokardında ve subendokardında, çoğu zaman triküspid ve mitral kapakları da tutan yoğun fibrozis ile karakterizedir. Fibröz dokunun hastalıklı odacıkların hacmini ve kompliyansını önemli ölçüde azaltması, restriktif fizyolojiyle sonuçlanır. Endomiyokardial fibrozis ile, beslenme eksiklikleri ve/veya helmint enfeksiyonları nedenli inflamasyon (örn. hipereozinofili) arasında bağlantı kurulmuştur. Tüm dünyada, restriktif kardiyomiyopatinin en yaygın sebebidir.

- *Loeffler endomiyokarditinde*, endokardda fibrozis vardır ve tipik olarak, büyük mural trombüslerin oluşumu eşlik eder. Coğrafyalar ya da toplumlar arasında görülme sıklığı farkı yoktur. Periferik hipereozinofili ve dokularda eozinofil infiltrasyonu ile karakterizedir. Eozinofil granül içeriğinin, özellikle de majör bazik proteinin, serbest kalması, endokardial ve miyokardial nekroz riski yaratır. Bunu, nedbeleşme, endokardda trombüs oluşumu ve sonunda trombüs organizasyonu izler. Bazı hastalarda, tirozin kinazların sürekli aktif kalmasına yol açan gen yeniden düzenlenmeleri nedenli hipereozinofilik myeloproliferatif neoplazilerin olması ilginçtir (Bölüm 12). Bu hastaların tirozin kinaz inhibitörleri ile tedavisi, hematolojik remisyon ve endomiyokardial lezyonlarda geri dönüş sağlar.

MORFOLOJİ

Restriktif miyokardiopatide ventrikül boyutları normale yakındır ya da hafifçe artmıştır, kaviterlerde dilatasyon yoktur ve miyokard serttir. Ancak, her iki atriyum, veritülüler dolumun sınırlandırılması ve basınç yüklenmesi nedeniyle, tipik olarak dilatedir. Mikroskopik incelemede değişken derecelerde interstisyel fibrozis görülür. Makroskopik bulgular, farklı nedenlerle gelişen restriktif miyokardiopati ile benzer olsa da endomiyokard biyopsileri genellikle spesifik bir etiyolojinin saptanmasını sağlar.

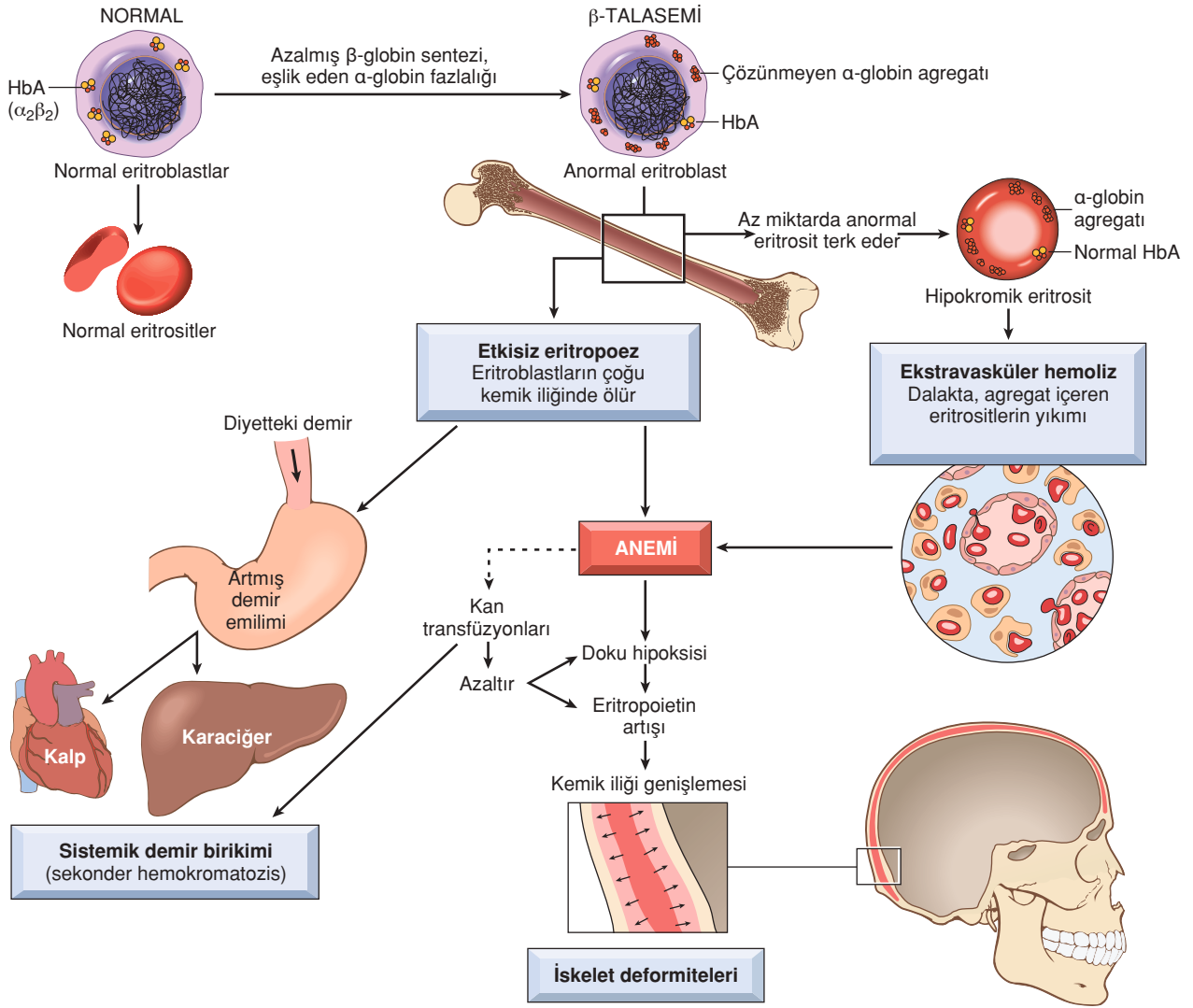
Miyokardit

Miyokardit, enfeksiyöz ajanların ve/veya inflammatuar süreçlerin miyokardı hedef aldığı farklı klinik antiteleri kapsayan bir terimdir. Miyokardit, İKH gibi inflammatuar olayın miyokard hasarına sekonder olarak geliştiği durumlardan ayırd edilmelidir.

Patogenez

Birleşik Devletler’de, miyokarditin en sık karşılaşılan nedeni viral enfeksiyonlardır. Olguların büyük bir bölümünden coxsackievirus A ve B ile diğer enterovirüsler sorumludur. Sitomegalovirüs, insan immun yetmezlik virüsü (HIV), influenza virüsü ve diğer virüsler daha seyrek rastlanan patojenlerdir. Enfeksiyon ajanı, antikor titrelerinin yükseldiğini gösteren serolojik incelemeler ile ya da enfekte dokuların kullanıldığı moleküler diagnostik teknikler ile tanımlanabilir. Bazı virüsler direkt hücre ölümüne neden olurken, olguların çoğunda hasar nedeni virüsle enfekte hücrelere karşı gelişen bir bağışıklık yanıtıdır. Bu durum, hepatit virüsüyle enfekte karaciğer hücrelerinde virüse spesifik T hücrelerinin yaptığı hasarın bir benzeridir (Bölüm 16). Bazı olgularda, virüsler, miyozin ağır zinciri gibi çapraz reaksiyona giren proteinlere karşı reaksiyona neden olur.

Virüsler dışındaki enfeksiyöz miyokardit nedenleri, mikroorganizmalar dünyasının tamamı olabilir. Bir protozoan olan *Trypanosoma cruzi*, Chagas hastalığına yol açan etkenidir. Bu hastalık, Kuzey yarım kürede seyrek görülmesine rağmen, Güney Amerika’daki endemi bölgelerinde yaşayanların neredeyse yarısını etkiler. Bunların büyük bir bölümünde miyokard tutulumu vardır. Chagas hastalarının %10 kadarı akut bir atak sırasında ölür. Diğerleri ise, kronik immun aracı evreye girer ve 10-20 yıl içerisinde KKY ve aritmiler belirtileri progresif şekilde gelişir. *Toxoplasma gondii* (ev kedileri en sık taşıyıcıdır) de, özellikle bağışıklık sistemi bas-



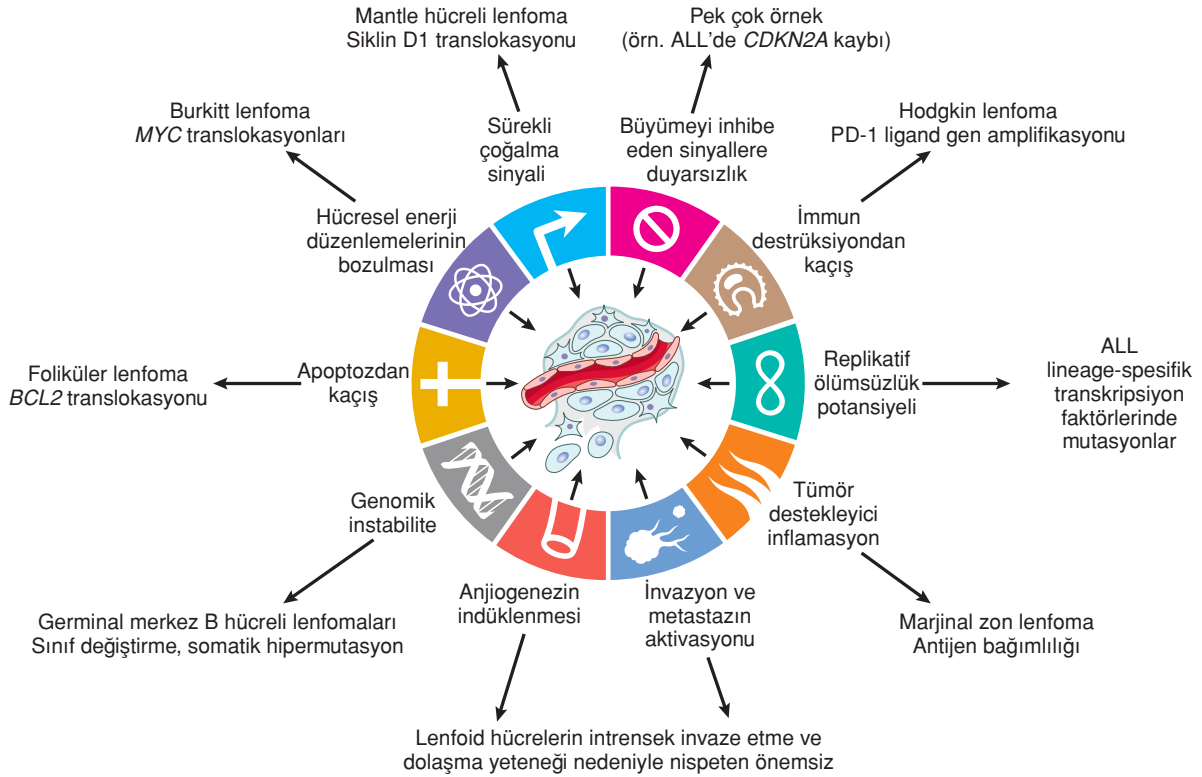
Resim 12.5 β -talasemi majörün patogenezi. Rutin kan yaymalarında görülen fazla α -globin agregatlarına dikkat edin. Kan transfüzyonları, anemi düzeltirken bir taraftan da sistemik demir yüklenmesine neden olduğundan iki ucu keskin bıçaktır.

değişkenlik) ve anizositoz (hücre şeklinde değişkenlik) vardır. Altta yatan eritropoetik uyarıyı yansıtan nükleuslu eritrositler (normoblastlar) de görülürler. β -talasemi intermedia ve HbH hastalığında ise periferik yaymalarda bu iki uç arasında yer alan bulgular saptanır.

β -talasemi majördeki anatomik değişiklikler tür olarak diğer hemolitik anemilerde görülenlere benzer, fakat daha şiddetli olur. Etkisiz eritropoez ve hemoliz, eritroid öncüllerin belirgin hiperplazisine ve sola kaymaya yol açar. Genişlemiş olan eritropoetik kemik iliği iskeletin intramedüller boşluğunu tamamen doldurabilir, kemik korteksine ilerleyebilir, kemik büyümesini engelleyebilir ve **iskelet deformitelerine** neden olabilir. Ekstramedüller hematopoez ve mononükleer fagositik sistemdeki hiperplazi nedeniyle belirgin **splenomegali**, hepatomegali ve lenfadenopati meydana gelir. Etkisiz eritropoetik öncüller bütün besin maddelerini tüketerek büyüme geriliğine ve kanser hastalarında görülene benzer türde bir **kaşeksiye** neden olur. Demir birikimini engellemek amaçlı girişimler yapılmazsa yıllar ilerledikçe şiddetli **hemosiderozis** ortaya çıkar (Resim 12.5). HbH hastalığı ve β -talasemi intermedia de splenomegali, eritroid hiperplazi ve anemiye bağlı gelişme geriliği görülür, ancak bunlar β -talasemi majöre göre daha hafiftir.

Klinik Özellikler. β -Talasemi taşıyıcılığı ve α -talasemi taşıyıcılığı tipik olarak asemptomatiktir. Sıklıkla, hafif bir hipokromik mikrositer anemi vardır. Genellikle bu hastalarda yaşam beklentisi normal sınırlardadır. Demir eksikliği anemisinde de benzer bir eritrosit görünümü vardır ve uygun laboratuvar testleri ile bu olasılık dışlanmalıdır (ileride anlatılmaktadır).

β -Talasemi major, doğumdan sonra HbF sentezi sona erdiğinde kendini gösterir. Etkilenen çocuklarda, bebeklik döneminde başlayan gelişme geriliği olur. Yinelenen kan transfüzyonları ile idame ettirilirler. Bu transfüzyonlar anemi düzelttiği gibi, aşırı eritropoezin neden olduğu iskelet deformitelerinin de azalmasını sağlar. Sadece transfüzyonlar ile ikinci ya da üçüncü dekada kadar yaşam mümkündür, ancak zamanla, gerek bağırsaktan aşırı demir alımına bağlı, gerekse transfüze edilen eritrositlerdeki demir yükü nedeniyle, demir birikimi meydana gelir. Eğer hasta demir çeliciler ile tedavi edilmezse, **sekonder hemokromatozis** sonucu kardiyak disfonksiyon kaçınılmazdır ve bu durum genelde ikinci ya da üçüncü dekadlarda ölüm ile sonuçlanır. Tedavi, eğer şartlar uygun ise, erken yaşta kemik iliği transplantasyonudur. HbH



Resim 12.25 Kanserle özgü mekanizmaların belli lenfoid neoplazilerle örneklenmesi. Lenfoid malignitelere, Burkitt lenfomadaki MYC disregülasyonu (Warburg metabolizmasına ve hızlı hücre çoğalmasına neden olur); foliküler lenfomadaki BCL2 disregülasyonu (apoptozu dirence neden olur); Hodgkin lenfomadaki PD-1 ligandı gen amplifikasyonu (konak immunitésinden kaçışı sağlar); hücre siklusu kontrolünde kayba neden olan olaylar (mantle hücreli lenfomada siklin D1 yeniden düzenlenmeleri ve akut lenfoblastik lösemide [ALL] CDKN2A geni kaybı); özellikle ALL'deki diferansiasyonu bloke eden ve "lösemi kök hücresi"ne kendi kendini yenileme özelliği kazandıranlar gibi çeşitli transkripsiyon faktörü mutasyonları ve marjinal zon lenfomadaki kronik immün uyarı gibi bazı en iyi karakterize edilmiş patojenik mekanizmalar burada özetlenmiştir. Aksine, lenfoid hücreler normal olarak tüm vücutta dolaştıkları için, lenfoid malignitelere anjiyogenezini arttıran ya da invazyon ve metastazı aktive eden değişiklikler için nispeten az selektif baskı vardır.

Mantle Hücreli Lenfoma

- Matür B hücrelerinin bu tümörü genellikle lenf nodları, kemik iliği ve gastrointestinal kanal gibi ektranodal bölgelerin tutulumu ile giden ileri evre bir hastalık olarak kendini gösterir
- Hücre siklusunun ilerlemesinde düzenleyici rol oynayan siklin D1'in aşırı ekspresyonu ile sonuçlanan (11;14) translokasyonu ile ilişkilidir

Ektranodal Marjinal Zon Lenfoma

- Otoimmünite ya da enfeksiyondan (örn. *H. pylori*) kaynaklanan kronik inflamasyon olan ektranodal bölgelerin matür B hücreli tümörüdür
- Uzun süre lokalize kalır ve inflamatuvar uyarı ortadan kalkınca regrese olabilir

Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma

- Büyük hücre morfolojisine ve agresif klinik davranışa sahip heterojen bir grup matür B hücreli tümörleri olup, en sık görülen lenfoma tipidir
- Tümörle ilişkili BCL6 geninde yeniden düzenlenmeler ya da mutasyonlar belirlenmiştir. Üçte birinde BCL2 ile ilişkili (14;18) translokasyonu mevcuttur

Burkitt Lenfoma

- Son derece agresif olan bu matür B hücreli tümör genellikle ektranodal bölgelerden kaynaklanır

- Hemen daima MYC proto-onkogenini ilgilendiren translokasyonlarla ilişkilidir
- Tümör hücreleri sıklıkla Epstein-Barr virüsü (EBV) ile latent olarak enfektidir

Multipl Myelom

- Sıklıkla patolojik kırıklara ve hiperkalsemiye yol açan multipl litik kemik lezyonlarıyla kendini gösteren plazma hücresi tümörüdür
- Neoplastik plazma hücreleri normal humoral bağışıklığı baskılar ve nefrotoksik olan parsiyel immunglobülinler (Bence Jones proteinleri) salgılar

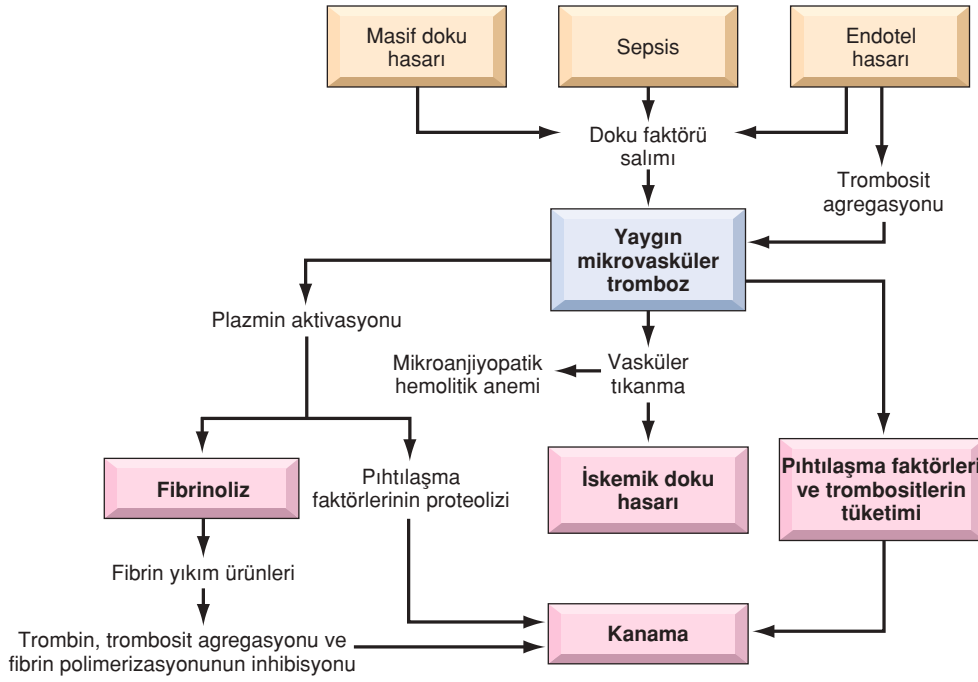
Hodgkin Lenfoma

- Çoğunlukla reaktif lenfositler, makrofajlar ve stromal hücrelerden oluşan sıra dışı bir B hücre tümörüdür
- Malign RS hücreleri ise tümör kitlesinin küçük bir kısmını oluşturur

Miyeloid Neoplaziler

Miyeloid neoplaziler hematopoietik öncüllerden kaynaklanırlar ve tipik olarak normal kemik iliğini tutan ve kemik iliği hücrelerinin yerini alan proliferasyonlara neden olurlar. Miyeloid neoplaziler üç ana kategoride toplanırlar:

- **Akut miyeloid lösemide (AML)**, neoplastik hücreler miyeloid hücre gelişiminin erken bir evresinde kalmıştır.



Resim 12.30 Dissemine intravasküler koagülasyonun patogenezi.

ve plazminojen aktivatörleri salındığından kanama diyatezi meydana gelir. Plazmin sadece fibrini (fibrinoliz) değil, faktör V ve VIII'i de parçalar. Böylece, bunların konsantrasyonlarını daha da azaltır. Buna ek olarak, fibrinoliz fibrin yıkım ürünlerini ortaya çıkartır. Bunlar trombosit agregasyonunu inhibe ederler, antitrombin etkileri vardır ve fibrin polimerizasyonunu bozarlar. Bütün bu etkiler hemostatik yetmezlikte rol oynayan faktörlerdir (Resim 12.30).

Tablo 12.12 Dissemine İnvasküler Koagülasyonla İlişkili Majör Bozukluklar

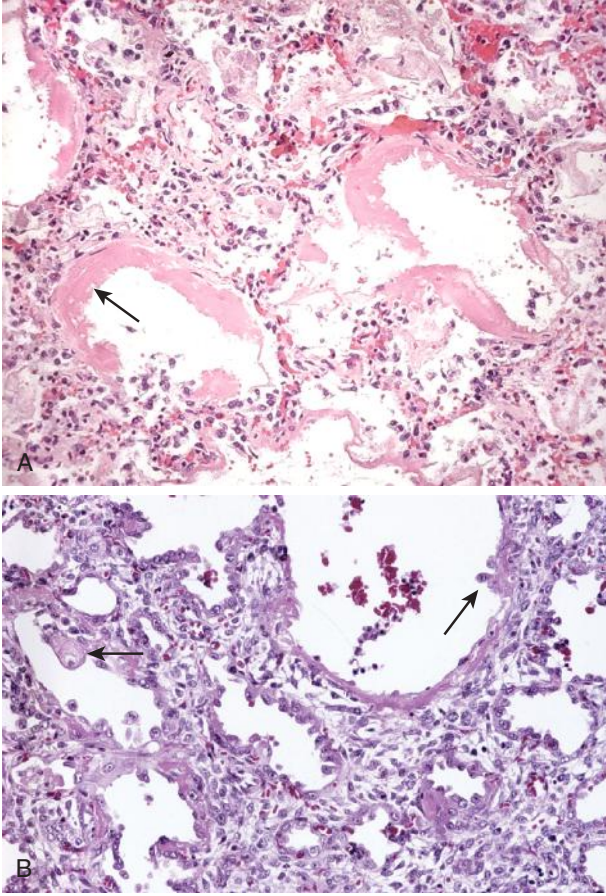
Obstetrik Komplikasyonlar
Ablasio placentae
In utero mort fetalis
Septik abort
Amniotik sıvı embolisi
Toksemi
Enfeksiyonlar
Sepsis (gram-negatif ve gram-pozitif)
Meningokoksemi
Kayaklık dağlar benekli humması
Histoplazmoz
Aspergilloz
Sıtma
Neoplaziler
Pankreas, prostat, akciğer ve mide kanseri
Akut promiyelositik lösemi
Masif Doku Hasarı
Travma
Yanık
Geniş Cerrahi
Diğer
Akut intravasküler hemoliz, yılan sokması, dev hemanjiyom, şok, sıcak çarpması, vaskülit, aort anevrizması, karaciğer hastalığı

MORFOLOJİ

DİK'te **mikrotrombüsler** en sık olarak böbreklerin, adrenal bezlerin, beynin ve kalbin arteriollerinde ve kapillerlerinde gözlenir; ancak bunlar her organda olabilirler. Glomerüllerde küçük fibrin trombüsleri vardır. Bunlar endotel hücrelerinde sadece hafif reaktif bir şişmeye neden olabilecekleri gibi, değişken şiddette fokal glomerülo nefrite de yol açabilirler. Mikrovasküler tıkanmalar nedeniyle renal kortekste küçük infarktlar oluşur. Ağır olgularda, iske mi tüm korteksi harap eder ve bilateral renal kortikal nekroza yol açar. Adrenal bezlerin tutulumu **Waterhouse-Friderichsen sendromu** ile sonuçlanır (Bölüm 20). Mikroinfarktlar beyinde de sık görülür. Bunlar genellikle mikroskopik ya da makroskopik kanama odakları ile çevrelenmiştir. Bunlar garip nörolojik belirtilere neden olabilirler. Kalpte ve anterior hipofizde de benzer değişiklikler görülür. DİK, Sheehan postpartum hipofiz nekrozu gelişiminde de rol oynayabilir (Bölüm 19). DİK nedenli kanamaya eğilim infarktus odakları çevresinde beklenenden daha geniş kanamalara neden olmakla kalmaz; deride, vücut kavitelerinin serozal yüzeylerinde, epikardda, endokardda, akciğerlerde ve üriner traktın mukozal yüzeyinde diffüz peteşi ve ekimozlara da yol açar.

Klinik Özellikler

Tahmin edilebileceği gibi, pıhtılaşma ve kanama eğilimleri arasındaki dengeye bağlı olarak olası klinik sonuçlar çok çeşitlidir. Genelde, akut DİK'te (örn. obstetrik komplikasyonlar ile ilişkili olan) kanama diyatezi daha baskınken, kronik DİK (örn. kanser ile ilişkili olan) daha çok tromboza bağlı bulgu ve belirtiler ile kendini gösterir. Anormal pıhtılaşma genellikle mikrodolaşımda sınırlıdır, ancak bazen büyük damarlar da tutulabilir. Belirtiler minimal olabilir ya da şok, akut böbrek yetmezliği, dispne, siyanoz, konvülsiyonlar ve koma gelişebilir. Çoğu zaman DİK, uzamış ve şiddetli



Resim 13.3 Akut akciğer hasarı ve akut respiratuar distres sendromu. (A) Akut fazda diffüz alveoler hasar. Bazı alveoller kollabe olmuş; bazıları ise genişlemiştir. Çoğu parlak pembe renkli hyalen membranlar ile döşelidir (ok). (B) İyileşme evresi, hyalen membranların rezorpsiyonu, alveoler septumlarda kalınlaşma, inflamatuvar hücreler, fibroblastlar ve kollajen ile karakterizedir. Bu evrede ayrıca çok sayıda reaktif tip II pnömosit ile beraber rejenerasyon ve tamir bulguları görülür (oklar).

OBSTRÜKTİF VE RESTRİKTİF AKCİĞER HASTALIKLARI

Diffüz akciğer hastalıkları iki kategoride sınıflandırılabilir: (1) hava yollarının herhangi bir seviyesinde tam ya da kısmi tıkanıklık sonucu direncin artması ve hava akımının buna bağlı sınırlanması ile karakterize obstrüktif (hava yolu) hastalıkları ve (2) akciğer parenkim ekspansiyonunun ve sonuçta total akciğer kapasitesinin azalması ile karakterize restriktif hastalıklar.

Obstrüktif hastalıklar başlıca amfizem, kronik bronşit, bronşiektazi ve astımdır. Bu hastalarda zorlu vital kapasite ("forced vital capacity") (FVC) normal ya da hafif azalmış iken, 1 saniyedeki zorlu ekspiratuar hacim ("forced expiratory volume") (FEV₁) olarak ölçülen ekspiratuar akım hızı belirgin azalmıştır. Bu nedenle, karakteristik olarak FEV'in FVC'ye oranı azalmıştır. Ekspiratuar tıkanıklık hava yolunun anatomik olarak daralması (klasik olarak astımda görülür) ya da elastik geri-çekmenin (*recoil*) kaybı sonucu (amfizemin karakteristik özelliğidir) meydana gelebilir.

Bunun tersine, diffüz restriktif hastalıklarda FVC azalmıştır, ekspiratuar akım hızı ise normaldir ya da aynı oranda azalmıştır. Bu nedenle, FEV'in FVC'ye oranı normale yakındır. Restriktif bozukluklar iki genel durumda oluşur: (1) akciğerlerin normal olduğu göğüs duvarı hastalıkları (örn. aşırı obezite, plevra hastalıkları ve solunum kaslarını etkileyen Guillain-Barré sendromu [Bölüm 22] gibi nöromusküler hastalıklar) ve (2) akut ya da kronik interstisyel akciğer hastalıkları. Klasik akut restriktif hastalık daha önce bahsedilmiş olan ARDS'dir. Kronik restriktif hastalıklar ise (daha sonra anlatılacaktır) pnömokonyozlar, nedeni bilinmeyen interstisyel fibrozis ve sarkoidoz gibi infiltratif hastalıklardır.

OBSTRÜKTİF AKCİĞER (HAVA YOLU) HASTALIKLARI

Bu gruptaki dört hastalık—amfizem, kronik bronşit, astım ve bronşiektazi—klasik formlarında kendilerine özgü klinik ve anatomik özelliklere sahip olmakla birlikte (Tablo 13.1), amfizem, bronşit ve astım sıklıkla birbirleriyle örtüşen özellikler gösterir.

Amfizemin morfolojik ve radyolojik, kronik bronşitin ise klinik özelliklerine (daha ileride açıklanmıştır) göre tanımlandığını belirtmek gerekir. Bu hastalıkların anatomik dağılımları da kısmen farklıdır; kronik bronşit başlangıçta büyük hava yollarını ilgilendirirken, amfizem asinüsleri etkiler. Her iki hastalığın da ağır ya da ilerlemiş durumlarında küçük hava yolu hastalığı (kronik bronşiolit) da mevcuttur. Kronik bronşit olmadan amfizem (özellikle kalıtsal α_1 -antitripsin eksikliği olanlarda; ileride anlatılmaktadır) ya da amfizem olmadan kronik bronşit olabilmekle birlikte, bu iki hastalık genellikle bir aradadır. Bu durum sürpriz değildir, çünkü her iki hastalıkta da en önemli etken sigara içiciliğidir. Birlikte görülme eğilimleri nedeniyle amfizem ve kronik bronşit, klinik olarak genellikle *kronik obstrüktif akciğer hastalığı* (KOAH) başlığı altında gruplanır. KOAH Birleşik Devletler'de erişkin nüfusun %10'undan fazlasını etkilemektedir ve bu ülkedeki ölüm nedenlerinin dördüncü sırasında yer alır. KOAH'taki hava akımı obstrüksiyonunun çoğunlukla irreversibl oluşu, daha sonra da bahsedileceği gibi, *reversibl* hava akımı tıkanıklığı ile karakterize astımdan ayırt ettirici bir özelliktir (Resim 13.4).

Amfizem

Amfizem terminal bronşiollerin distalindeki hava boşluklarında kalıcı olarak genişleme ve duvarlarında belirgin fibrozis olmadan parçalanma ile karakterizedir. Amfizem anatomik dağılımına göre sınıflandırılır. Daha önce de belirtildiği gibi terminal bronşiollerin distalindeki yapıya asinüs, üç ile beş asinüs grubuna da *lobül* adı verilir (Resim 13.5A). Amfizemin dört ana tipi vardır: (1) sentriasiner, (2) panasiner, (3) distal asiner ve (4) irregüler. Bunlardan sadece ilk iki tipi klinik olarak anlamlı hava yolu obstrüksiyonuna yol açmakta olup, sentriasiner amfizem panasiner tipten yaklaşık 20 kat daha sık görülür.

- *Sentriasiner (sentrilobüler) amfizem. Sentriasiner amfizemin ayırt ettirici özelliği, asinüslerin respiratuar*

Tablo 13.5 Pnömoni Sendromları ve Sorumlu Patojenler

Toplum Kökenli Bakteriyel Pnömoni
<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Legionella pneumophila</i> Enterobakterler (<i>Klebsiella pneumoniae</i>) ve <i>Psödomonas</i> türleri <i>Mycoplasma pneumoniae</i> <i>Chlamydia pneumoniae</i> <i>Coxiella burnetii</i> (Q ateşi)
Toplum Kökenli Viral Pnömoni
Respiratuar sinsizyal virüs, insan metapnömovirüs, parainfluenza virüs (çocuklar); influenza A ve B (erişkinler); adenovirüs (askeri birlikler)
Nozokomiyal Pnömoni
Enterobakter grubundan gram negatif basiller (<i>Klebsiella</i> türleri, <i>Serratia marcescens</i> , <i>Escherichia coli</i>) ve <i>Psödomonas</i> türleri. <i>S. aureus</i> (genellikle metisiline dirençli)
Aspirasyon Pnömonisi
Anaerobik oral flora (<i>Bacteroides</i> , <i>Prevotella</i> , <i>Fusobacterium</i> , <i>Peptostreptococcus</i>) ve beraberinde aerobik bakteriler (<i>S. pneumoniae</i> , <i>S. aureus</i> , <i>H. influenzae</i> , and <i>Pseudomonas aeruginosa</i>)
Kronik Pnömoni
<i>Nocardia</i> <i>Actinomyces</i> Granulomatöz: <i>Mycobacterium tuberculosis</i> ve atipik mikobakteriler, <i>Histoplasma capsulatum</i> , <i>Coccidioides immitis</i> , <i>Blastomyces dermatitidis</i>
Nekrotizan Pnömoni ve Akciğer Apsesi
Anaerobik bakteriler (son derece sık), beraberinde aerobik enfeksiyon olabilir ya da olmayabilir <i>S. aureus</i> , <i>K. pneumoniae</i> , <i>Streptococcus pyogenes</i> , ve tip 3 pnömokok (nadir)
İmmünyetmezlikli Konakta Pnömoni
Sitomegalovirüs <i>Pneumocystis jirovecii</i> <i>Mycobacterium avium</i> kompleksi (MAK) İnvaziv aspergillozis İnvaziv kandidiyazis "Olağan" bakteriyel, viral ve fungal organizmalar (yukarıda listelenmiştir)

zamanda kapsüllü bakterilere karşı esas koruyucu antikorlar olan ve polisakkaridlere karşı oluşturulan antikorların üretiminde de önemli bir organdır.

Balgamda tipik gram pozitif, bistüri şeklindeki çok sayıda diplokok varlığı pnömokoksik pnömoni tanısını destekler, ancak unutulmamalıdır ki, *S. pneumoniae* erişkinlerin %20'sinde endojen floranın bir parçasıdır ve yalancı pozitif sonuçlar ortaya çıkabilir. Kan kültürlerinde pnömokok izolasyonu daha spesifik, ancak daha az sensitiftir (hastalığın erken döneminde hastaların sadece %20 ile %30'unda kan kültürü pozitifdir). Pnömokok sepsisi riski yüksek olan hastalarda, bakterilerin sık görülen serotiplerinden elde edilen kapsül polisakkaridlerini içeren pnömokok aşılı kullanılmaktadır.

Haemophilus influenzae

H. influenzae'nin hem kapsüllü, hem de kapsülsüz formları toplum kökenli pnömoninin önemli nedenleridir. Kapsüllü formlar, genellikle viral respiratuar enfeksiyonlardan sonra,

çocuklarda özellikle hayatı tehdit eden pnömoniyi neden olabilir. Enfeksiyon gelişme riski bulunan erişkinler kronik bronşit, kistik fibrozis ve bronşiektazi gibi kronik akciğer hastalığı olanlardır. KOAH'taki akut alevlenmenin en sık bakteriyel nedeni *H. influenzae*'dir. Kapsüllü *H. influenzae* tip b daha önceleri çocuklarda epiglottit ve süpüratif menenjitin önemli bir nedeni idi, ancak bu organizmaya karşı aşılama bu riski artık oldukça azaltmıştır.

Moraxella catarrhalis

M. catarrhalis özellikle yaşlılarda bakteriyel pnömoninin gittikçe daha sık karşılaşılan bir etkenidir. Erişkinlerde KOAH'taki akut alevlenmenin, ikinci en sık bakteriyel nedeni *M. catarrhalis*, *S. pneumoniae* ve *H. influenzae* ile birlikte çocuklarda otitis medyaya (orta kulak iltihabı) neden olan en sık üç etkenden birisidir.

Staphylococcus aureus

S. aureus çocuklarda ve sağlıklı erişkinlerde viral solunum yolu hastalıklarından (örn. çocuklarda kızamık, çocuk ve erişkinlerde influenza) sonra meydana gelen sekonder bakteriyel pnömoninin önemli bir nedenidir. Stafilokoksik pnömonide akciğer apsesi ve ampiyem gibi komplikasyonlar sıktır. Sağ taraflı stafilokok endokarditi ile birlikte meydana gelen stafilokoksik pnömoni intravenöz ilaç bağımlılarında görülen ciddi bir komplikasyondur. Aynı zamanda nozokomiyal pnömoninin önemli bir nedenidir (daha ileride anlatılmıştır).

Klebsiella pneumoniae

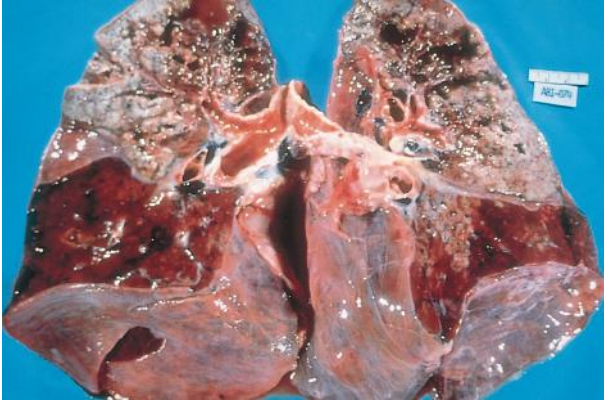
K. pneumoniae gram negatif bakteriyel pnömoninin en sık nedenidir. *Klebsiella* ile ilişkili pnömoni en sık olarak zayıf düşmüş ve kötü beslenen kişilerde, özellikle kronik alkoliklerde görülür. Organizma bol, yoğun kapsüller polisakkarid ürettiğinden kalın, jelatinöz ve hastaların öksürükle çıkarmakta zorlandığı balgam karakteristiktir.

Pseudomonas aeruginosa

Burada toplum kökenli patojenlerle arasında anlatılmakla birlikte, *P. aeruginosa* enfeksiyonu kistik fibrozisteki enfeksiyonlarla ilişkili olduğundan en sık nozokomiyal olarak görülür (daha ileride bahsedilmektedir). *Pseudomonas* pnömonisi ayrıca kemoterapiye sekonder nötropeni gelişen kişilerde, ağır yanık hastalarında ve mekanik ventilasyon desteği alanlarda sıktır. *P. aeruginosa*, enfeksiyon odağındaki kan damarlarını invaze etme ve böylece akciğer dışına yayılma eğilimine sahiptir. *Pseudomonas* bakteriyemisi fulminan bir hastalık olup, genellikle günler içinde ölüme sonuçlanır. Histolojik incelemede, nekrotik damar duvarlarını infiltre eden organizmalar (*Pseudomonas* vaskülit) ve akciğer parenkiminde buna sekonder koagülasyon nekrozu görülür.

Legionella pneumophila

L. pneumophila Lejyoner hastalığının etkenidir. Lejyoner hastalığı, epidemik ve sporadik formları olan bir pnömoni olup, organizma adını bu hastalıktan alır. Pontiac ateşi *L. pneumophila* tarafından meydana getirilen ve kendi kendini sınırlayan bir üst solunum yolu enfeksiyonudur; pnömoni semptomları yoktur. *L. pneumophila* suyla soğutma kuleleri



Resim 13.36 Sekonder pulmoner tüberküloz. Her iki akciğerin de üst kısımları gri-beyaz kazeifikasyon, yaygın yumuşama ve kavitasyonlarla delik deşik olmuştur.

ve periferik fibrozis içeren keskin sınırlı, sert, gri-beyaz-sarı renkli alanlardan oluşur. İyi seyirli olgularda, başlangıçtaki parenkimal odak fibröz doku ile sarılır ve geride sadece fibrokalsifik skar (nedbe) kalır. Histolojik olarak, aktif lezyonlarda karakteristik birbirleriyle birleşen ve santralleri nekrotik granülomlar görülür. Erken eksudatif ve kazeöz fazlarda, uygun yöntemlerle tüberküloz basilleri gösterilebilmekle birlikte, sonraki fibrokalsifik fazlarda basilleri bulmak genellikle imkansızdır.

Lokalize, apikal sekonder pulmoner tüberküloz, fibrozis ile kendiliğinden veya tedaviyle iyileşebilir ya da progresyon göstererek çeşitli farklı yollarla genişleyebilir. **Progresif pulmoner tüberkülozda** apikal lezyon büyür ve kazeifikasyon alanı genişler. Bronş erozyonu sonucu, santraldeki kazeöz materyal bronş içine boşalır ve zayıf bir fibröz doku ile sarılı **kazeöz materyal ile dolu düzensiz bir kavite** meydana gelir (Resim 13.36). Kan damarlarının erozyonu sonucu hemoptizi oluşur. Uygun tedavi ile bu süreç durdurulabilir ancak fibrozis ile iyileşme akciğerin yapısını sıklıkla bozar. Kazeifikasyon nekrozundan artık arınmış olan irregüler kaviteler intakt kalabilir ya da kollabe olup, fibrotikleşebilir. Tedavi yeterli değil ise ya da konak savunması bozuk ise enfeksiyon direkt uzanım şeklinde ya da hava yolları, lenfatik kanallar veya vasküler sistem aracılığıyla yayılabilir. Organizmaların lenfatikler aracılığıyla sağ kalbin venöz dönüşüne, buradan da pulmoner arterlere geçmesiyle **miliyer akciğer hastalığı** meydana gelir. Bu lezyonlar akciğer parenkimine saçılmış küçük (2 mm) sarı-beyaz konsolidasyon odakları şeklinde görülür (miliyer terimi bu odakların darıya benzerliğinden kaynaklanmaktadır). Progresif pulmoner tüberkülozda plevral kavitenin tutulumu değişmez bir bulgudur. Buna bağlı seröz **plevral effüzyonlar, tüberküloz ampiyemi ya da obliteratif fibröz plörit** gelişebilir.

Enfekte materyal lenfatik kanallar aracılığıyla ya da ekspektorasyon sonucu yayıldığında **endobronşial, endotraheal ve laringeal tüberküloz** meydana gelebilir. Mukozal tabakada küçük granümatöz lezyonlar nedeniyle kabarıklıklar ortaya çıkabilir; bunlar bazen sadece mikroskopik incelemede farkedilir.

Organizmalar hematojen yolla tüm vücuda yayıldığında **sistemik miliyer tüberküloz** meydana gelir. Sistemik mili-

yer tüberkülozda, tüberkülozun en belirgin olduğu organlar karaciğer, kemik iliği, dalak, adrenal bezler, meninksler, böbrekler, tubalar ve epididimdir (Resim 13.37).

Hematojen yayılımın olduğu herhangi bir organ ya da dokuda **izole organ tüberkülozu** görülebilir ve bu durum tüberkülozun klinik prezantasyonunun bulgusu olabilir. Tutulan organlar tipik olarak meninksler (tüberküloz menenjit), böbrekler (renal tüberküloz), adrenal bezler, kemikler (osteomyelit) ve tubalardır (salpenjit). Vertebraların tutulmasına **Pott hastalığı** denir. Nekrotik dokular içeren paraspinal “soğuk” apseler doku planları arasında yayılabilir ve intraabdominal ya da pelvik bir kitle şeklinde kendini gösterebilir.

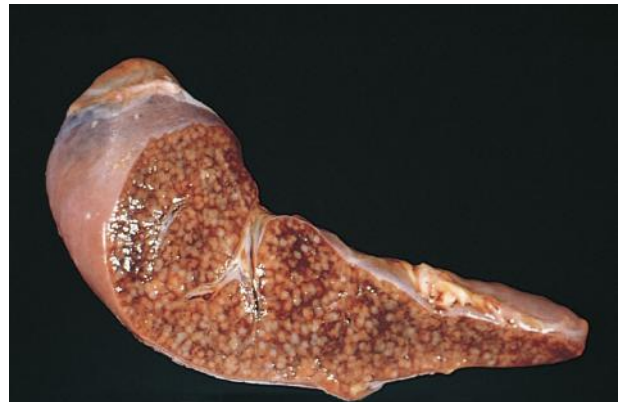
Lenfadenit, ekstrapulmoner tüberkülozun en sık formudur ve sıklıkla servikal bölgede meydana gelir (“skrofula”). Lenfadenopati daha çok tek taraflı olma eğiliminde olup, hastaların çoğunda başka ektranodal hastalık yoktur. Öte yandan, HIV pozitif hastalarda her zaman multifokal hastalık, sistemik semptomlar ve akciğer ya da başka bir organda aktif tüberküloz vardır.

Geçmiş yıllarda kontamine sütler nedeniyle meydana gelen **intestinal tüberküloz** oldukça sık bir primer tüberküloz odağıydı. Bugün gelişmiş ülkelerde intestinal tüberküloz daha çok uzamış ve ilerlemiş sekonder tüberkülozda, öksürük ile yutulan enfekte materyale sekonder olarak gelişen bir komplikasyonudur. Tipik olarak organizmalar ince ve kalın bağırsaklardaki mukozal lenfoid agregatların içinde hapsolür ve ardından inflamatuvar odak büyüyerek yüzeydeki mukozada özellikle ileumda ülserasyona yol açar.

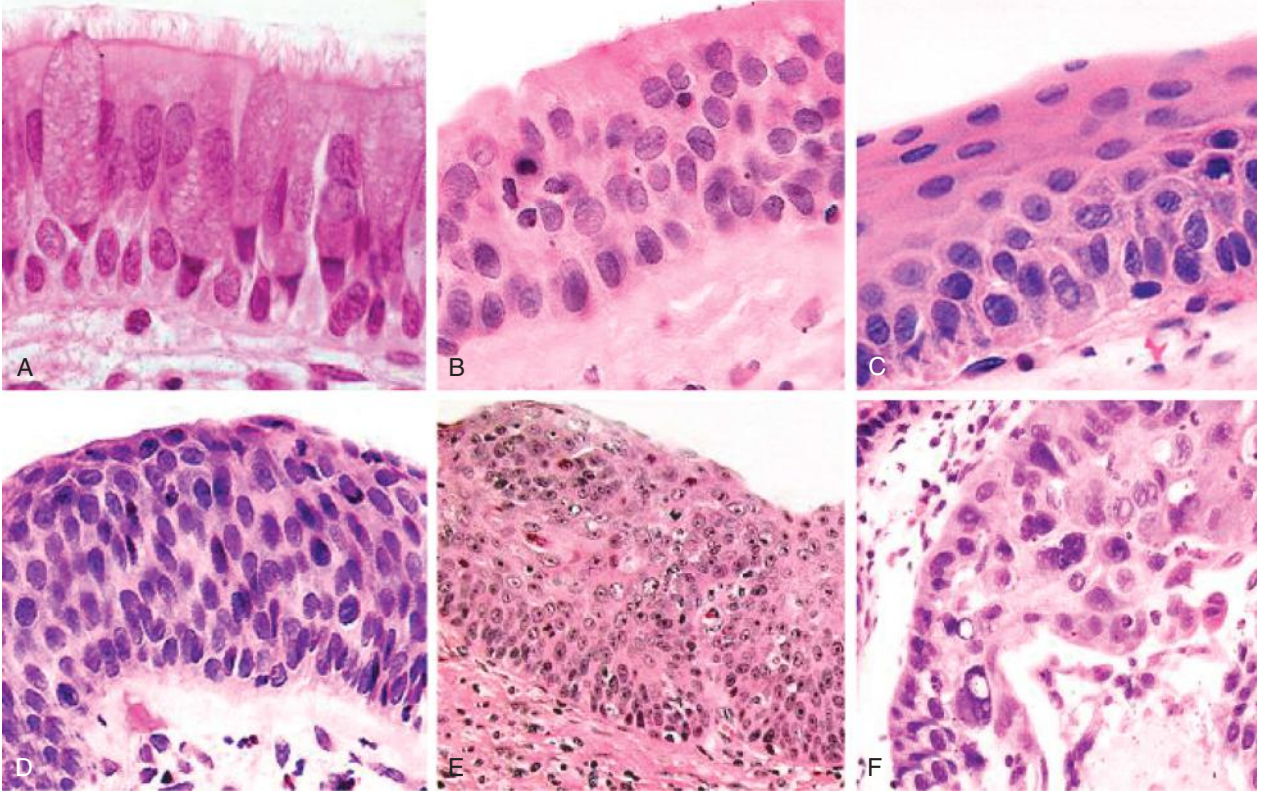
Tüberkülozun çeşitli şekilleri Resim 13.38’de gösterilmiştir.

Klinik Özellikler

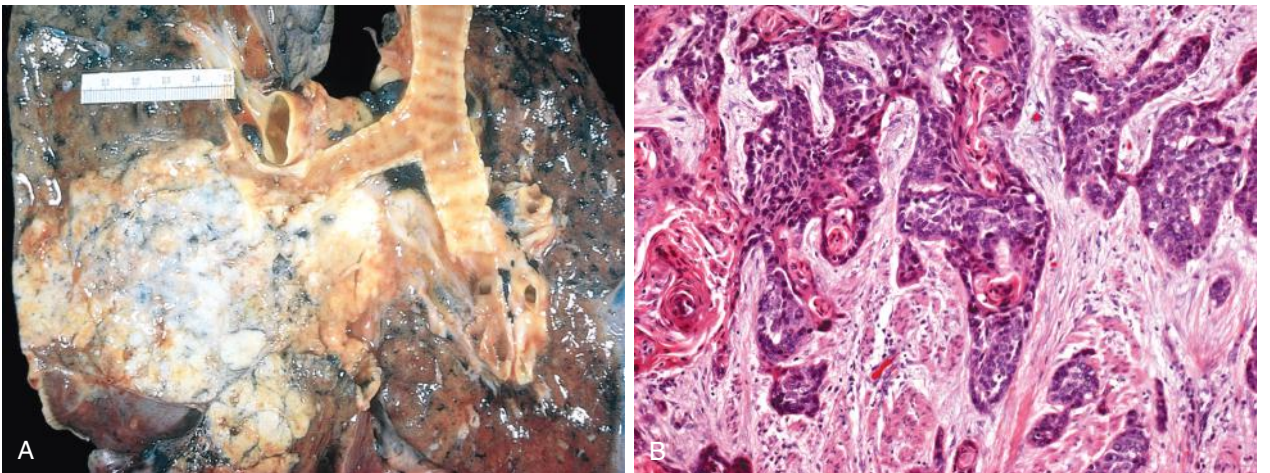
Lokalize sekonder tüberküloz asemptomatik olabilir. Bulguların ortaya çıkışı genellikle sinsidir; gerek sistemik, gerek lokalize semptom ve bulgular yavaş yavaş gelişir. Halsizlik, iştahsızlık, kilo kaybı ve ateş gibi sistemik bulgular muhtemelen aktive makrofajlar tarafından salınan sitokinlere (örn. TNF ve IL-1) bağlıdır ve genellikle hastalığın erken evrelerinde görülür. Ateş genellikle çok yüksek değildir, tekrarlayıcıdır (her akşam üstü ortaya çıkar ve ardından dinlenir) ve gece terlemeleri vardır. Progresif pulmoner tutulumda artan miktarlarda ve başlangıçta mukoid, daha sonra pürülan olan



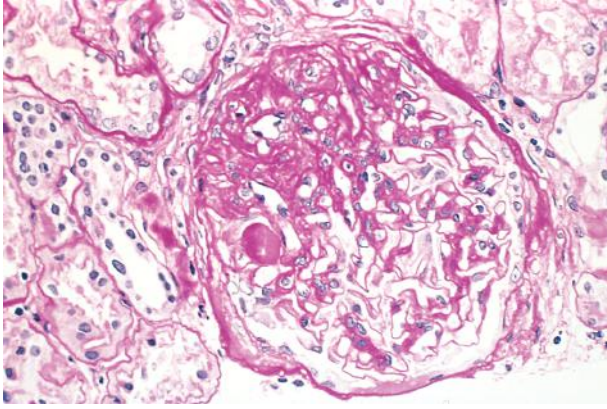
Resim 13.37 Dalakta miliyer tüberküloz. Kesit yüzeyinde çok sayıda gri-beyaz granülomlar görülüyor.



Resim 13.44 Skuamöz hücreli karsinomların öncül lezyonları. (A-C) Sigaraya bağlı hasar içeren respiratuar epiteldeki en erken (ve "hafif") değişikliklerin bazıları şunlardır: goblet hücre hiperplazisi (A), bazal hücre (veya rezerv hücre) hiperplazisi (B) ve skuamöz metaplazi (C). (D) Skuamöz epitelin düzensiz dizilimi, nükleer polarite kaybı, nükleer hiperkromazi, pleomorfizm ve mitotik figürler ile karakterize skuamöz displazi daha ciddi bir bulgudur. (E ve F) Skuamöz displazi hafif, orta ve şiddetli displazi evrelerini takip ederek progresyon gösterebilir. Karsinoma in situ (CIS) (E) hızla invaziv skuamöz karsinoma ilerler (F). CIS'de bazal membranın parçalanmaması dışında, sitolojik bulgular invaziv karsinom ile benzerdir. (A-E, Dr. Adi Gazdar'ın izniyle, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas. F, Travis WD, Colby TV, Corrin B, et al [eds]: World Health Organization Histological Typing of Lung and Pleural Tumours. Heidelberg, Springer, 1999)



Resim 13.45 Skuamöz hücreli karsinom. (A) Santral (hiler) kitle olarak başlayan ve komşu parenkimi invaze eden skuamöz hücreli karsinom. (B) Keratinizasyon ve keratin incileri içeren iyi diferansiye skuamöz hücreli karsinom.



Resim 14.6 Fokal ve segmental glomerüloskleroz, büyük büyütme (periodic acid-schiff boyası), tutulan glomerülün bir bölümünde matriks materyalinin birikimi ile kapiller lümeni oblitere eden nedbeleşmiş bir kitle olarak görülür. (Dr. H. Rennke'nin izniyle, Patoloji Departmanı, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts.)

Kalanlar (sekonder membranöz nefropati) aşağıda belirtilen diğer bozukluklara sekonder olarak gelişir:

- *Enfeksiyonlar* (kronik hepatit B, sifiliz, şistozomiyazis, malarya)
- *Malign tümörler*, özellikle akciğer, kolon karsinomları ve melanomlar
- *Otoimmün hastalıklar*, özellikle *sistemik lupus eritematozus*
- *İnorganik tuzlara maruz kalma* (altın, civa)
- *İlaçlar* (penisilamin, kaptopril, non-steroid anti-inflamatuar ajanlar)

Patogenez

Membranöz nefropati endojen ya da ekilmiş glomerül antijenlerine in-situ reaksiyon veren antikörler tarafından oluşturulan kronik immün kompleks glomerülofritinin bir formudur. Podosit antijeni olan fosfolipaz A₂ reseptörüne (PLA₂R) karşı antikörler sıklıkla bulunur, ancak bu antikörlerin membranöz nefropatinin nedeni olduğu tam olarak kanıtlanamamıştır. Subepitelyal immün birikimlerin oluşumu, podosit yüzeyinde kompleman aktivasyonuna yol açar ve membran atak kompleksini (C5-C9) oluşturur; bu da sırasıyla podosit hasarına ve proteinüriye sebep olur.

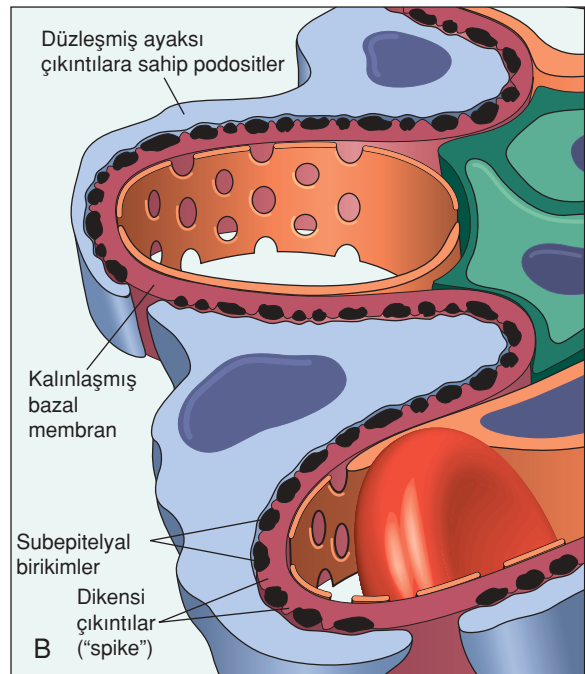
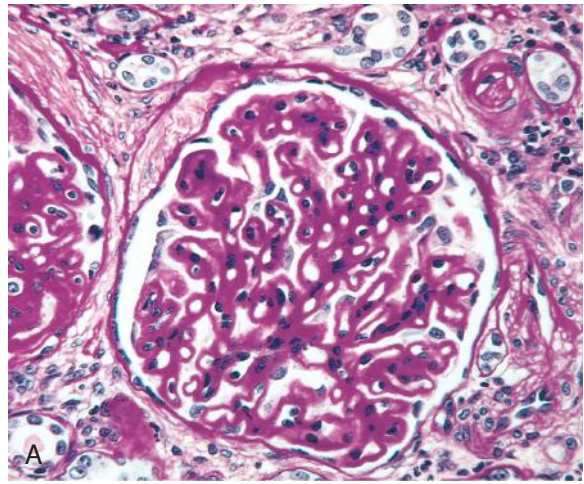
MORFOLOJİ

Membranöz nefropatide, rutin H&E boyası ile görülen temel değişiklik, **kapiller duvarının diffüz kalınlaşmasıdır** (Resim 14.7A). Elektron mikroskopisi ile bu belirgin kalınlaşmanın; GBM ara maddesinin ufak dikensi çıkıntıları ile birbirlerinden ayrılmış, **subepitelyal birikimler** tarafından oluşturulduğu ("**diken ve kubbe görünümü**") görülür (Resim 14.7B). Hastalık ilerledikçe bu dikensi çıkıntılar, immün birikimlerin üstüne doğru kapanarak onları GBM ile kaynaştırırlar. Ayrıca nefrotik sendromun diğer sebeplerindeki gibi podositler **ayaksı çıkıntılarını kaybederler**. Hastalığın daha ileri döneminde birleşen birikimler yıkılır ve sonuçta kaybolarak GBM içinde boşluklar oluştururlar. Bu boşluklar daha sonra bazal mem-

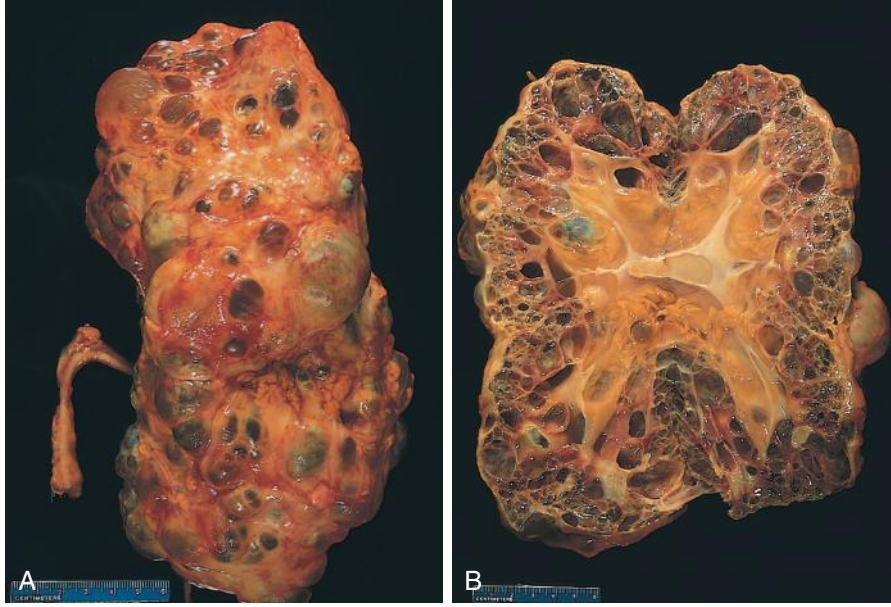
bran matriksinin birikimi ile doldurularak bazal membranların ilerleyici kalınlaşmasına yol açar. Hastalık ilerledikçe glomerüller skleroza gider. İmmüno Floresan mikroskop, GBM boyunca immünglobulinlerin ve komplemanın tipik **granüler birikimi** gösterir (Resim 14.4A).

Klinik Bulgular

Membranöz nefropati olgularının çoğu daha önceden herhangi bir hastalıkları olmadan ani başlangıçlı ve genellikle *tam gelişmiş nefrotik sendrom* şeklinde bulgu verir. Diğer bireylerde ise daha düşük düzeyde proteinüri görülür. Minimal değişiklik hastalığının aksine proteinüri seçici değildir ve kortikosteroid tedavisine genellikle yanıt vermez. Membranöz nefropatinin sekonder nedenleri dışlanmalıdır.



Resim 14.7 Membranöz nefropati. (A) Glomerül bazal membranında diffüz kalınlaşma (periodic acid-Schiff boyası). (B) Ayaksı çıkıntıların düzleşmesi, subepitelyal birikimler ve immün birikimler arasında bazal membran materyalinin dikensi çıkıntılar şeklinde ("spike") olduğu gösteren şematik diagram.



Resim 14.22 Otomozal dominant erişkin tip polikistik böbrek. Dış yüzün görünümü (A) ve kesit yüzeyi (B). Böbrek çok sayıda dilate kistlerle belirgin olarak büyümüştür (santimetrelili cetvel ile gösterilmektedir).

sakküler anevrizma (Bölüm 23) vardır ve bu durumda subaraknoid kanama insidansı yüksektir.

Her ne kadar hastalık sonunda ölümle sonuçlansa da prognozu birçok kronik böbrek hastalığına göre daha iyidir. Hastalık oldukça yavaş ilerler. Son evre böbrek hastalığı 50 yaş civarında görülür, ancak hastalığın seyrinde büyük farklılıklar vardır ve normale yakın hayat yaşayanlar bildirilmiştir. Böbrek yetmezliğine ilerleyen hastalara böbrek transplantasyonu yapılabilir. Ölüm, genellikle üremi ya da hipertansif komplikasyonlar sonucudur.

Otomozal Resesif (Çocukluk Çağı) Polikistik Böbrek Hastalığı

Polikistik böbrek hastalığının bu çocukluk çağı formu nadir, otomozal resesif bir bozukluk olup, erişkin polikistik böbrek hastalığından genetik olarak farklıdır. Yaklaşık 20.000 canlı doğumda bir görülür. Ortaya çıkış yaşına ve beraberinde hepatik lezyonların varlığına göre perinatal, neonatal, infantil ve juvenil alt tipleri tanımlanmıştır. Tüm tipler *fibrosistin* olarak adlandırılan bir membran reseptör proteinini kodlayan *PKHD-1* genindeki mutasyonların sonucudur. Fibrosistin tubuler epitel hücrelerinde silyada bulunur, fakat fonksiyonu bilinmemektedir.

MORFOLOJİ

Otomozal resesif polikistik böbrek hastalığında, korteks ve medullada bulunan **çok sayıda küçük kistler** böbreğe sünger görünümü verir. Kortikal yüzeyle dik açı yapan genişlemiş, kıvrımlı kanallar, tümüyle medulla ve korteksin yerini alır. Kistler toplayıcı duktus kökenini yansıtır şekilde tek tip kübik epitel ile döşelidir. Hastalık daima çift taraflıdır. Hemen tüm olgularda, epitel ile döşeli çok sayıda **karaciğer kistleri** ve portal safra duktuslarında proliferasyon bulgular arasında yer alır.

Klinik Özellikler

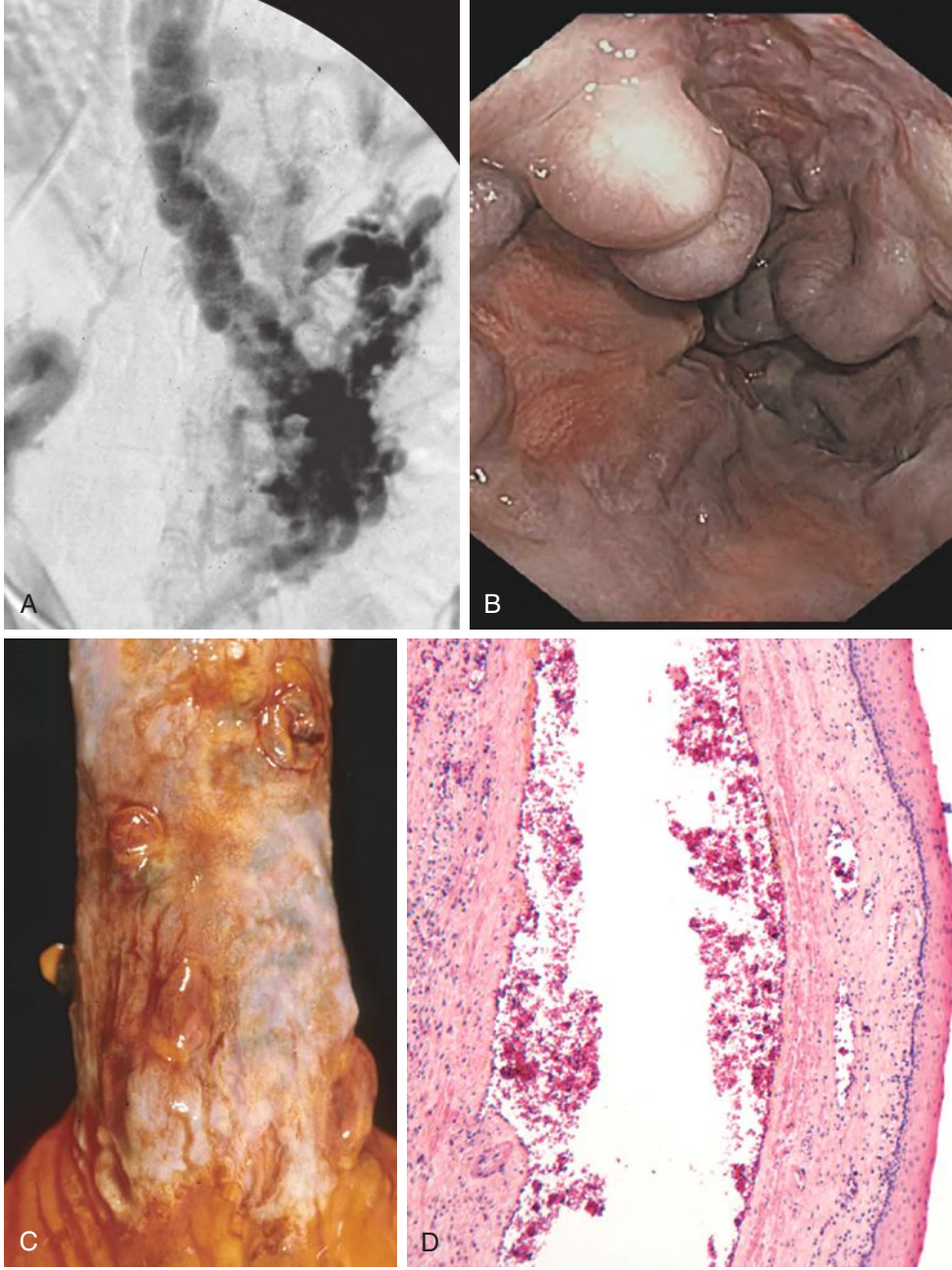
Perinatal ve neonatal formlar en sık görülenlerdir. Genellikle doğum sırasında ağır bulgular mevcuttur ve genç infantlar hepatik ya da renal yetmezlik nedeniyle hızlı bir şekilde kaybedilirler. İnfant dönemi atlatan hastalarda karaciğer sirozu gelişir (konjenital hepatik fibrozis).

Kist içeren Medüller Hastalıklar

Medullayı etkileyen kistik hastalığın iki temel tipi vardır: *Medüller sünger böbrek*, nispeten daha yaygındır ve genellikle masum bir durumdur. Bazen nefrolitiazis ile birlikte olabilir. Bu durumdan burada daha fazla bahsedilmeyecektir. *Nefronofitizis-medüller kistik hastalık kompleksi* ise hemen daima renal fonksiyon bozukluğu ile birliktedir.

Nefronofitizis-medüller kistik hastalık kompleksi genellikle çocukluk çağına başlayan kronik böbrek hastalığının yeterince önemsenmeyen bir nedenidir. Başlangıç zamanı esas alınarak dört tipi tanımlanmıştır: infantil, juvenil, adolesan nefronofitizis, erişkin hayatta geç dönemde gelişen medüller kistik hastalık. Juvenil form en yaygın olanıdır. Juvenil nefronofitizisli çocukların yaklaşık %15-20'sinde ekstrarenal bulgular olarak sıklıkla retinitis pigmentosa gibi retinal anormallikler ortaya çıkar ve hatta çok şiddetli formlarda erken başlangıçlı körlük bile görülür. Bazı bireylerde görülen diğer anormallikler, oküomotor apraksi, mental retardasyon, serebellar malformasyonlar ve karaciğer fibrozisidir. Bütün olarak değerlendirildiğinde, nefronofitizis çeşitli formları, çocuklarda ve genç erişkinlerde son evre böbrek hastalığının en sık genetik nedeni olarak kabul edilmektedir.

Nefronofitizis kompleksinin otomozal resesif formları için en az dokuz gen lokusu (NHP1 ile NHP9) tanımlanmıştır. Bu genlerin çoğu, diğer polikistik hastalık tiplerinde olduğu gibi, epitelyal silyanın bileşenleri olan proteinlerini



Resim 15.7 Özofagus varisleri. (A) Anjiyografide tortüöz yapıda birkaç özofagus varisi gözlenmekte, (B) Anjiyografi çarpıcı görünüşe de varisleri saptamada endoskopi daha yaygın olarak kullanılır. (C) Resim (A)'da gösterilen anjiyografideki varislerin postmortem görünümü. Varisler kollabe olmuş görünüyor. Polipoid alanlar band ligasyonu uygulanan varis kanaması bölgeleri. (D) Sağlam skuamöz epitel altında dilate varisler.

nedenlerle hasar görebilir. İlaçlar (haplar) direkt olarak mideye geçmek yerine özofagusta takılıp, burada çözünür. Bu durum hap nedenli özofajite neden olur. Kimyasal hasara bağlı özofajit genellikle kendiliğinden geçen ağrıya, özellikle de odinofajiye (ağrılı yutma) neden olur. Şiddetli olgularda, kanama, striktür ya da perforasyon meydana gelebilir. İatrojenik özofagus hasarı ise sitotoksik kemoterapi, radyasyon tedavisi ya da graft-versus-host hastalığı nedenli olabilir. Morfolojik değişiklikler ülserasyon ve nötrofil toplulukları olup, bunlar nonspesifiktir. Radyasyona maruz kalma, kan damarı harabiyetine neden olduğundan, olaya iskemik hasar da eklenir.

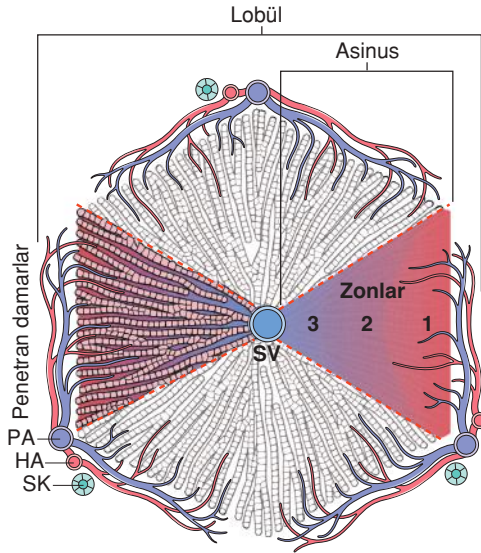
İnfeksiyöz özofajit tamamen sağlıklı olan kişilerde görülebilir, ancak en sık olarak ağır hasta, güçten düşmüş ya da immünsüprese kişilerde görülür. Bu hastalarda, herpes simpleks virüsleri, sitomegalovirüs (CMV) ve mantar (fungal) enfeksiyonları sıktır. Mantarlar arasında Candida en sık görüleni olup, mukormikozis ve aspergillozise de rastlanabilir. Bullöz pemfigoid ve epidermolizis bülloza gibi bazı deskuamatif deri hastalıklarında ve nadiren Crohn hastalığında da özofagus tutulumu olabilir.

Mantar ve bakteri enfeksiyonları primer olabilecekleri gibi, daha önceden var olan bir ülserin üzerinde de gelişebilir. Ülser tabanında genellikle, patojenik olmayan ağız

Tablo 15.4 Bakteriyal Enterokolitlerin Özellikleri

Enfeksiyon Tipi	Coğrafya	Rezervuar	Geçiş	Epidemiyoloji	Etkilenen Gi Bölgeler	Semptomlar	Komplikasyonlar
Kolera	Hindistan, Afrika	Kabuklu deniz hayvanları	Fekal-oral, su	Sporadik, endemik, epidemik	İnce bağırsak	Şiddetli sulu ishal	Dehidrasyon, elektrolit dengesizlikleri
<i>Campylobacter spp.</i>	Gelişmiş ülkeler	Tavuk, koyun, domuz, siğir	Kümes hayvanları, süt, diğer gıdalar	Sporadik; çocuklar, turistler	Kolon	Sulu ya da kanlı ishal	Artrit, Guillain-Barré sendromu
Shigellozis	Gelişmekte olan ülkeler	İnsanlar	Fekal-oral, yiyecekler, su	Çocuklar	Sol kolon, ileum	Kanlı ishal	Reaktif artrit hemolitik-üremik sendrom
Salmonellozis	Tüm dünya	Kümes hayvanları, çiftlik hayvanları, sürüngenler	Kırmızı et, tavuk eti, yumurta, süt	Çocuklar, yaşlılar	Kolon ve ince bağırsak	Sulu ya da kanlı ishal	Sepsis, apse
Enterik ateş (tifo)	Hindistan, Meksika, Filipinler	İnsanlar	Fekal-oral, su	Çocuklar, adolesanlar, turistler	İnce bağırsak	Kanlı ishal, ateş	Kronik enfeksiyon, taşıyıcılık, ensefalopati, myokardit, intestinal perforasyon
<i>Yersinia spp.</i>	Kuzey ve Orta Avrupa	Domuz	Domuz eti, süt, su	Küçük hasta grupları	İleum, apendiks, sağ kolon	Karın ağrısı, ateş, ishal	Otoimmün, örn, reaktif artrit
<i>Escherichia coli</i>							
Enterotoksijenik (ETEC)	Gelişmekte olan ülkeler	Bilinmiyor	Yiyecekler, fekal-oral	İnfantlar, adolesanlar, turistler	İnce bağırsak	Şiddetli sulu ishal	Dehidrasyon, elektrolit dengesizlikleri
Enteropatogenik (EPEC)	Tüm dünya	İnsanlar	Fekal-oral	İnfantlar	İnce bağırsak	Sulu ishal	Dehidrasyon, elektrolit dengesizlikleri
Enterohemorajik (EHEC)	Tüm dünya	Yaygın, siğirler dahil	Kırmızı et, süt,	Sporadik ve epidemik	Kolon	Kanlı ishal	Hemolitik üremik sendrom
Enteroinvasif (EIEC)	Gelişmekte olan ülkeler	Bilinmiyor	Peynir, diğer yiyecekler, su	Küçük çocuklar	Kolon	Kanlı ishal	Bilinmiyor
Enteroagregatif (EAEC)	Tüm dünya	Bilinmiyor	Bilinmiyor	Çocuklar, erişkinler, turistler	Kolon	Kanamasız ishal, ateş	Tam tanımlanmamış
Psödomembranöz kolit (<i>C. difficile</i>)	Tüm dünya	İnsanlar, hastaneler	Antibiyotikler ortaya çıkmasına sebep olur	İmmünoşüprese kişiler, antibiyotik tedavisi alanlar	Kolon	Sulu ishal, ateş	Nüks, toksik megakolon
Whipple hastalığı	Kırsal > şehir	Bilinmiyor	Bilinmiyor	Nadir	İnce bağırsak	Malabsorpsiyon	Artrit, MSS hastalığı
Mikobakteriyal enfeksiyon	Tüm dünya	Bilinmiyor	Bilinmiyor	İmmünoşüprese kişiler	İnce bağırsak	Malabsorpsiyon, ishal, ateş	Prömoni, diğer bölgelerde enfeksiyon

MSS, merkezi sinir sistemi; GI, gastrointestinal.



Resim 16.1 Karaciğer anatomisi modelleri. Lobüler modelde, terminal hepatik ven bir "lobül"ün santralindedir, portal bölgeler ise periferdedir. Patologlar genellikle parenkim bölgelerini "periportal ve sentrilobüler" olarak adlandırırlar. Asiner modelde, kan akımının yönü temel alınarak üç zon tanımlanmıştır. Zon 1 kanın kaynağına en yakın olandır, zon 3 ise en uzaktadır. SK, Safra Kanalı; SV, Santral Hepatik Ven; HA, Hepatik Arter; PA, Portal Bölge

KARACİĞER HASTALIKLARININ GENEL ÖZELLİKLERİ

Karaciğerin başlıca primer hastalıkları viral hepatit, alkolik karaciğer hastalığı, nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı (non-alcoholic fatty liver disease - NAFLD) ve hepatosellüler karsinomdur (hepatocellular carcinoma - HCC). Karaciğer ayrıca, kalp hastalıkları, yaygın kanser ve ekstrahepatik enfeksiyonlar gibi yaygın görülen çok çeşitli hastalıklardan sıklıkla etkilenir. Karaciğerin fonksiyonel rezervi, hafif karaciğer hasarının klinik etkilerini maskeler. Ancak, şiddetli ve diffüz karaciğer hasarının sıklıkla yaşamı tehdit eden sonuçları vardır.

Nadir olarak görülen fulminan karaciğer yetmezliği istisnası dışında, karaciğer hasarının sinsi bir ilerleyişi vardır. Karaciğer dekompanseasyonunun belirti ve bulgularının ortaya çıkışı haftalar, aylar, hatta yıllar alabilir. Karaciğer hasarı hasta tarafından hissedilemeyebilir ve sadece laboratuvar test anormallikleri ile kendini gösterebilir (Tablo 16.1), hem hasar hem de iyileşme subklinik olabilir. Karaciğer anormallikleri olduğu için hepatoloğa gönderilen hastalar genellikle kronik karaciğer hastalığı olan kişilerdir.

Hasar ve Tamir Mekanizmaları

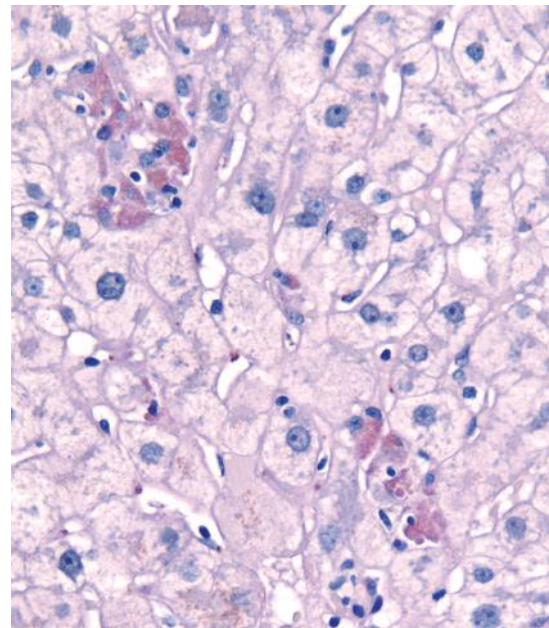
Hasar gören hepatositlerde, yağ birikimi ya da bilirubin birikimi (kolestaz) geri dönüşlü olma potansiyeli taşıyan çok çeşitli değişiklikler görülebilir. Hasar geri dönüşlü değil ise, hepatositler nekroz ya da apoptoz ile ölürler. Nekroz (Resim 16.2), hipoksi ve iske mi nedeniyle gelişen karaciğer hasarında sık görülür. Apoptotik hücre ölümü (Resim 16.3) ise viral, otoimmün ve ilaç ya da toksin nedenli hepatitlerde daha siktir.

Tablo 16.1 Karaciğer Hastalıklarında Laboratuvar İncelemeleri

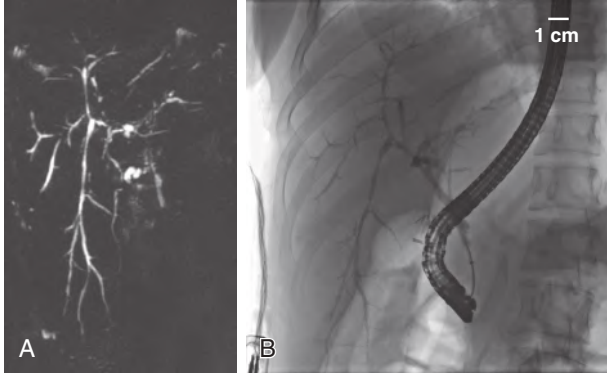
Test Kategorisi	Kanda Ölçüm*
Hepatosit bütünlüğü	Sitozolik hepatosellüler enzimler [†] Serum aspartat aminotransferaz (AST) Serum alanin aminotransferaz (ALT) Serum laktat dehidrogenaz (LDH)
Safra atımı fonksiyonu	Normalde safra ile atılan maddeler Serum bilirubin Total: konjuge edilmemiş artı konjuge edilmiş Direkt: sadece konjuge edilmiş İdrar bilirubini Serum safra asitleri Plazma membran enzimleri (hasardan safra kanalikülüne) [†] Serum alkalin fosfataz Serum γ-glutamyl transpeptidase (GGT)
Hepatosit fonksiyonu	Kana salgılanan proteinler Serum albumin [‡] Protrombin zamanı (PT) [†] Parsiyel tromboplastin zamanı (PTT) [†] Hepatosit metabolizması Serumda amonyak [‡] Aminopirin nefes testi (hepatik demetilasyon) [‡]

*En sık kullanılan testler italik yazılmıştır; [†]yüksek olması karaciğer hastalığını işaret eder; [‡]düşük olması karaciğer hastalığını işaret eder.

Hepatositlerin yaygın ölümü *konfluen nekroz* ile sonuçlanır. Bu, akut toksik ya da iskemik hasarlarda, şiddetli kronik viral ya da otoimmün hepatitlerde görülebilir. Konfluen nekroz, santral ven çevresinde bir hepatosit eksilmesi (dropout) odağı olarak başlar. Olayın şiddeti arttıkça nekroz, santral ven ile portal bölgeler arasında ya da birbirlerine komşu portal bölgeler arasında "köprüleşmeler" oluşturur.



Resim 16.2 Hepatosit nekrozu. Akut hepatit B'li bir hastadan alınan bu PAS-D boyalı biyopside, eozinofilik sitoplazmaları olan pigmente hepatosit toplulukları, nekroza giden hepatosit odaklarını temsil ediyor. PAS-D, diastazlı işlemle sonra periyodik asit Schiff boyası.



Resim 16.28 Primer sklerozan kolanjitli bir hastanın görüntüleme incelemeleri. (A) Safra kanallarının manyetik rezonans kolanjiyografisinde bazı duktuslarda fokal dilatasyon (*geniş, parlak alanlar*), bazılarında da striktürler (*incelme ya da tamamen yokluk*) izleniyor. (B) Aynı hastanın endoskopik retrograd kolanjiyografisinde de A'dakine benzer özellikler mevcut. (Dr. M. Edwyn Harrison'ın izniyle, MD, Mayo Clinic, Scottsdale, Arizona.)

Patogenez

Bazı özellikleri, PSK'da safra yollarına immünolojik bir saldırı olduğunu işaret etmektedir. Periduktal stromadaki T hücreleri, otoantikörlerin varlığı, HLA-B8 ve diğer MHC allelleri ile bir ilişki olması ve ülseratif kolit ile olan klinik bağlantı, altta yatan immünolojik bir olayın varlığını desteklemektedir. PSK hastalarının birinci derece yakınlarında da PSK gelişme riskinin yüksek olması genetik faktörlerin de etkisi olduğunu düşündürmektedir.

Bir modelde, ülseratif kolit hastalarında hasarlı mukozada aktive olan T hücrelerinin karaciğere göç edip, orada çapraz reaksiyon veren bir safra duktusu antijenini tanıyarak safra duktuslarına olan otoimmün saldırıyı başlattığı öne sürülmüştür. PSK'daki otoantikör profilleri, PBK'daki gibi karakteristik değildir. Ancak, hastaların %80'inde bir nükleer zarf proteinini tanıyan atipik bir perinükleer anti-nötrofil sitoplazmik antikör (pANCA) varlığı saptanır. Patojenik pANCA ve PSK arasındaki ilişkinin ne olduğu bilinmemektedir.

MORFOLOJİ

Büyük duktuslardaki (intrahepatik ve ekstrahepatik) ve daha küçük intrahepatik duktuslardaki morfolojik değişiklikler birbirlerinden farklıdır. **Büyük duktus inflamasyonu** ülseratif kolitte görülene benzer. Kronik inflamatuvar bir zeminde epitel içerisine infiltran nötrofiller vardır. İnflamasyonlu alanlarda lümeni daraltan nedbe oluşumu nedeniyle striktürler meydana gelir. **Daha küçük duktuslarda** ise, genellikle çok az inflamasyon vardır ve belirgin bir şekilde atrofik duktus lümenini çevreleyen "soğan zarı" fibrozisi görülür (Resim 16.29). Lümen sonunda tıkanır ve ardında bir "mezar taşı" nedbesi bırakır. Gelişigüzel alınan iğne biyopsilerinde küçük duktus lezyonlarını örneklemeye olasılığı düşük olduğundan, tanı ekstrahepatik ve büyük intrahepatik duktusların radyolojik görüntülemeleri ile konur. Hastalık ilerledikçe, karaciğer belirgin şekilde kolestatik hale gelir ve siroza gider. Biliyer intraepitelial neoplazi genellikle kronik inflamasyon zemininde ortaya çıkar. Kolanjiyokarsinom, hastaların yaklaşık %7'sinde gelişir ve genellikle ölümcül seyredir.

Klinik Özellikler

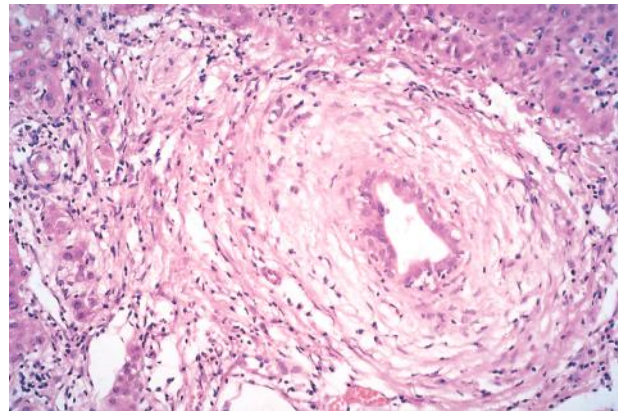
Hastalar, sadece sebat eden serum alkalen fosfataz yüksekliği ile dikkati çekebilir. Bu durum özellikle, rutin takip altındaki ülseratif kolit hastalarında böyledir. Bazen de giderek artan halsizlik, pruritus ve sarılık gelişebilir. Akut asendan kolanjit atakları da PSK'nın varlığını ya da progresyonunu işaret edebilir. Pankreas duktusları ve safra kesesi tutulumu olduğunda kronik pankreatit ve kronik kolesistit görülebilir. Bazı hastalarda otoimmün pankreatit sklerozan kolanjite eşlik edebilir. Böyle olgularda, PSK, IgG4 ile ilişkili kronik hastalığın bir sonucu olabilir (Bölüm 5).

PSK'nın, 5-17 yıl süren uzun bir seyri vardır. Hastalığın şiddetli olduğu kişilerde kronik kolestatik karaciğer hastalığının tipik semptomları (steatore de dahil olmak üzere) görülür. Bu hastalığın, PBK'dan farklı olarak, tatmin edici bir medikal tedavisi yoktur. Çeşitli immünsüpresif ajanlar denenmiştir, ancak hiçbirinin hastalık seyrini değiştirdiğine dair kanıt bulunmamaktadır. Tıkanmayı rahatlatma amacıyla, endoskopik dilatasyon ve sfinkterotomi yapılmakta ya da stent takılmaktadır. Son dönem karaciğer hastalığı olanlarda tedavi, karaciğer transplantasyonudur.

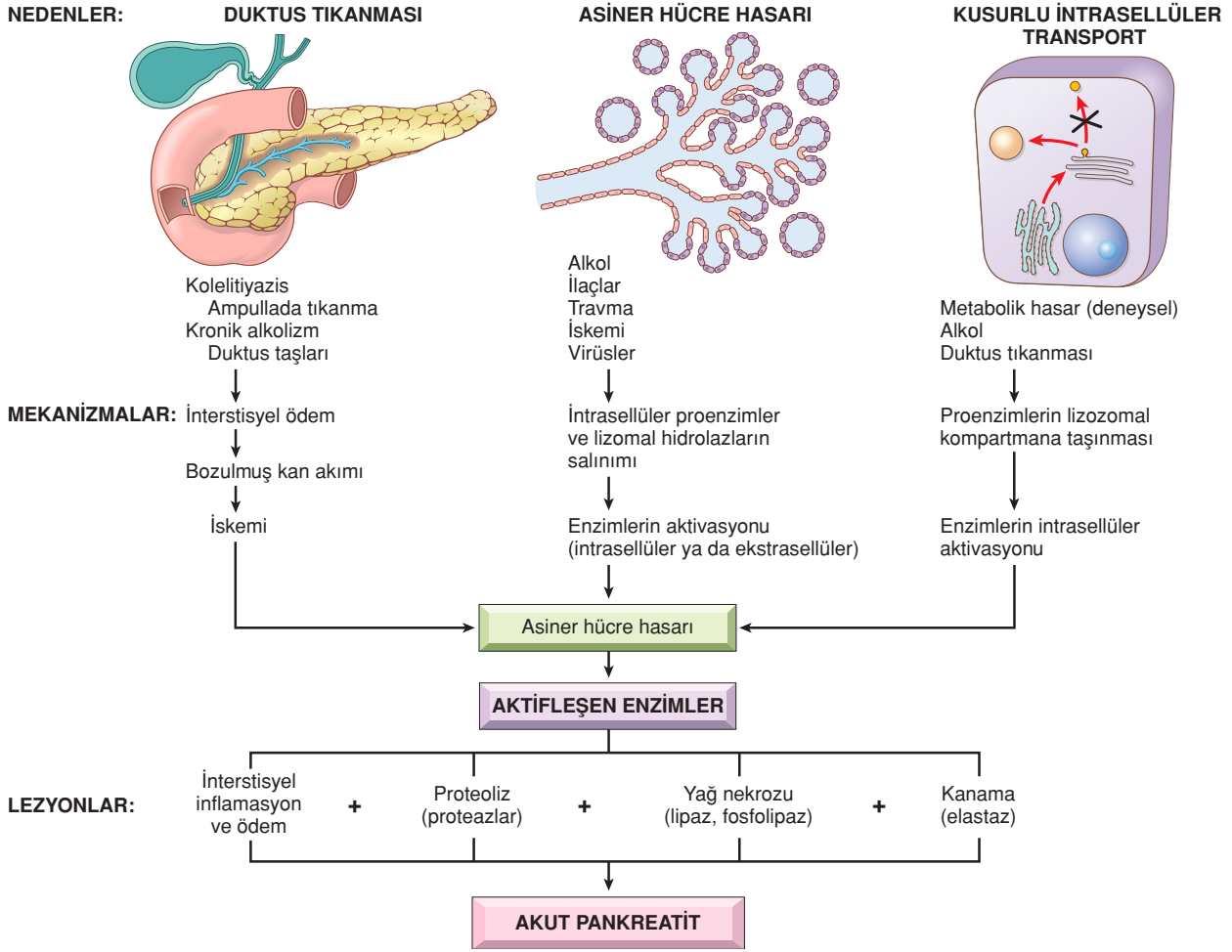
ÖZET

KOLESTATİK HASTALIKLAR

- **Kolestaz**, safra atılmasında aksama olduğunda meydana gelir. Sarılık ve karaciğer parenkiminde safra pigmenti birikimine yol açar. Nedenleri, mekanik ya da inflamatuvar tıkanıklıklar, safra duktuslarının harabiyeti ya da hepatositin safra sekresyonundaki metabolik kusurlardır.
- **Büyük safra duktuslarında tıkanma**, en sık olarak safra taşları ve pankreas başındaki maligniteler nedeniyle meydana gelir. Kronik tıkanmalar siroza neden olabilirler.
- **Neonatal kolestaz** spesifik bir antite değildir. Biliyer atrezi ve yenidoğanda konjuge hiperbilirubinemiye yol açan çeşitli hastalıklar da görülebilir. Bunların hepsine birden neonatal hepatit adı verilir.
- **Primer biliyer kolanjit**, küçük ve orta boy intrahepatik safra duktuslarının ilerleyici, inflamatuvar, sıklıkla granümatöz



Resim 16.29 Primer sklerozan kolanjit. Dejenerasyon halindeki bir safra kanalı, yoğun "soğan zarı" görünümünde konsantrik nedbe ile evrenmiştir.



Resim 17.1 Akut pankreatitin önerilen patogenezi.

Daha hafif formlarında görülen histolojik değişiklikler, pankreasta ve peripankreatik yağ dokusunda fokal yağ nekrozu ve interstisyel ödemdir (Resim 17.2A). Yağ nekrozu yağ hücrelerinin enzimatik hasarından kaynaklanır; salınan yağ asitleri kalsiyum ile birleşerek, çözünmeyen ve dokuda biriken tuzlar oluşturur.

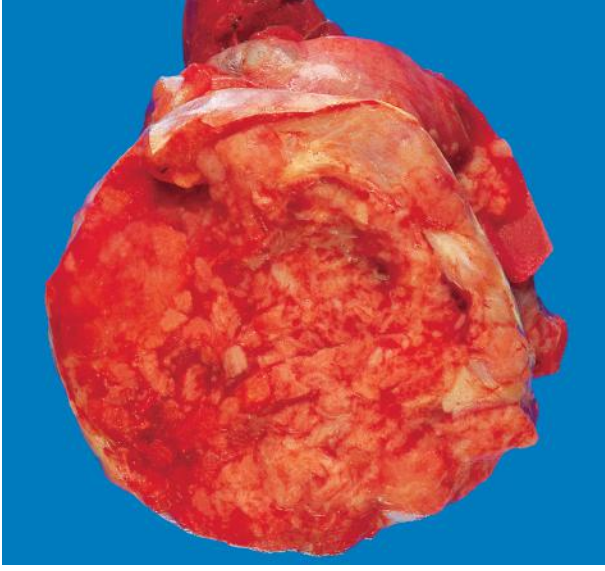
Akut nekrotizan pankreatit gibi daha ciddi formlarda, pankreatik doku nekrozu asiner ve duktal hücreleri, Langerhans adacıklarını ve damarları da etkiler. Makroskopik olarak pankreas kırmızı-siyah renkte kanama alanları ile karışık halde sarı-beyaz, tebeşirimsi görünümünde **yağ nekrozu** alanlarından oluşur (Resim 17.2B). Yağ nekrozu, omentum, bağırsak mezenterisi ve hatta abdominal boşluğun dışını da (örn. derialtı yağ dokusu) içerecek biçimde pankreas dışındaki yağ dokusunda da meydana gelebilir. Pek çok olguda, periton, yağ damlacıkları da içeren (enzimatik olarak sindirilmiş yağ dokusundan kaynaklanan), hafifçe bulanık, açık kahverengi, seröz bir sıvı içerir. En ciddi form olan **hemorajik pankreatitte**, yaygın parenkimal nekroza gland içerisinde diffüz kanama da eşlik eder.

Klinik Özellikler

Abdominal ağrı akut pankreatitin başlıca belirtisidir. Ağrının şiddeti değişkendir; hafif ve rahatsız edici olabileceği gibi kişiyi iş yapamaz duruma getirecek kadar şiddetli de olabilir. Akut pankreatit tanısı, ön planda plazmada artmış amilaz ve lipaz düzeyleri ve abdominal ağrının diğer nedenlerinin dışlanması ile konulur. Vakaların %80'inde akut pankreatit hafif ve kendi kendini sınırlayıcı nitelikte olup, kalan %20'sinde ise ağır seyreder.

Tam gelişmiş akut pankreatit en önemli tıbbi acillerdendir. Bu kişilerde ani ortaya çıkan, ağrı, abdominal defans, karın ve barsak seslerinin olmaması yokluğu ile karakterize "akut batın" görülür. Ağrı, karakteristik olarak sürekli, şiddetlidir ve sıklıkla sırta vuran tarzdadır. Bu ağrı, perforpeptik ülser, biliyer kolik, rüptüre akut kolesistit, mezenterik damarların oklüzyonu sonucu bağırsak infarktüsü gibi diğer nedenlere bağlı ağrılardan ayırt edilmelidir.

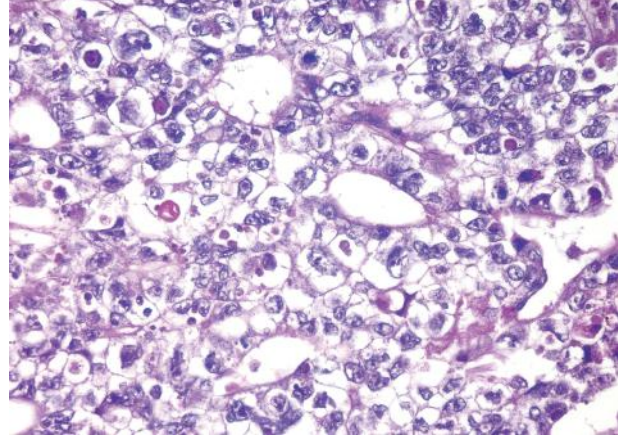
Şiddetli akut pankreatitin belirtileri sindirim enzimlerinin sistemik salınımı ve yangısal cevabın şiddetli aktivas-



Resim 18.5 Embriyonel karsinom. Resim 18.3'te gösterilen seminomun aksine, bu tümör kanamalıdır.

hücre sınırları belirsizdir ve belirgin nükleolüs ve iri nükleuslar içerirler. Tümör hücreleri indifferansiye, solid tabakalar şeklinde dizilebilir veya primitif glandüler yapılar ve düzensiz papillalar oluşturabilir (Resim 18.6). Vakaların çoğunda, diğer germ hücreli tümörlerin (örn. **yolk sak tümörü**, teratom, koryokarsinom) karakteristik hücreleri, embriyonel alanlar ile iç içedir. Saf embriyonel karsinomlar, tüm testis germ hücreli tümörlerin sadece %2 ila %3'ünü oluşturur.

Yolk sak tümörü, 3 yaşından daha küçük çocuklarda en sık görülen primer testis tümörüdür ve bu yaş grubunda çok iyi bir prognoza sahiptir. Erişkinlerde, yolk sak tümörleri, çoğu kez embriyonel karsinom ile beraber görülür. Bu tümörler çoğu kez büyüktürler ve iyi sınırlı olabilirler. Mikrokistler, dantel benzeri (retiküler) paternler, tabakalar, glandlar ve papillalar yapan, alçak kübik epitel hücreleri ve kolumnar epitel hücrelerinden oluşur (Resim 18.7). **Schiller-Duval cisimleri** olarak adlandırılan,

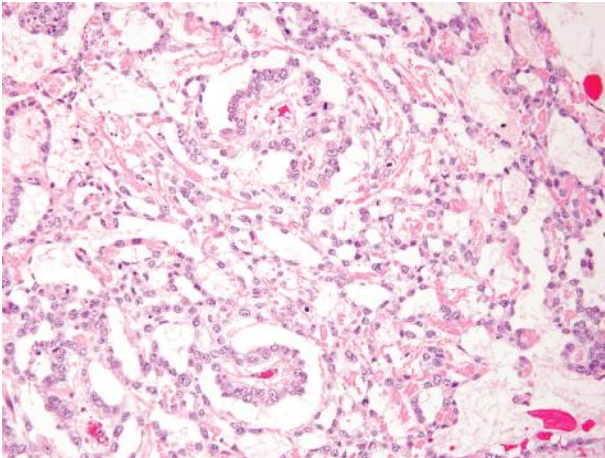


Resim 18.6 Embriyonel karsinom. İndifferansiye hücrelerin tabakalanmasına ve primitif gland benzeri yapılara dikkat edin. Nükleuslar iri ve hiperkromatiktir.

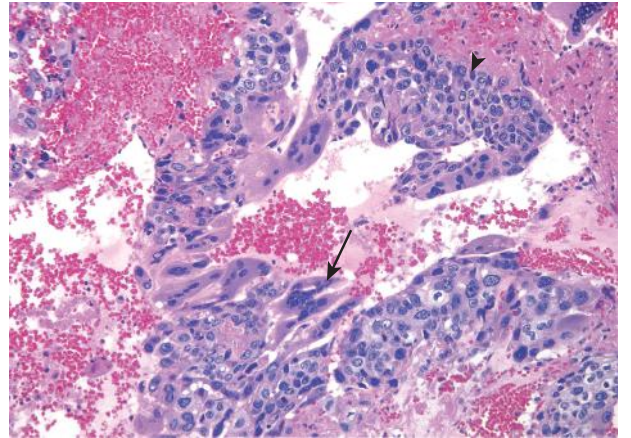
lan, primitif glomerüllere benzeyen yapıların varlığı ayırt edici bir özelliktir. Bu tümörlerde sıklıkla, immunohistokimyasal tekniklerle gösterilebilen, α 1-anti-tripsin ve alfa fetoprotein (AFP) içeren eozinofilik hyalen globüller bulunur.

Koryokarsinom pluripotent tümöral germ hücrelerinin plasental **trofoblastlara** benzeyen hücrelere diferansiye olduğu bir tümördür. Primer tümör, yaygın metastatik hastalığı olan hastalarda bile, sıklıkla küçük ve ele gelmeyen lezyonlardır. Tümör, tabakalar halinde küçük kübik, **sitotrofoblast benzeri hücreler** ve bu hücrelerle düzensiz olarak birbirine karışmış ya da bu hücreleri örten büyük, çok sayıda koyu boyanan, pleomorfik nükleuslu, eozinofilik **sinsisyotrofoblast benzeri hücrelerden** oluşur (Resim 18.8). HCG, sinsisyotrofoblastik hücrelerde, immunohistokimyasal boyamayla gösterilebilir.

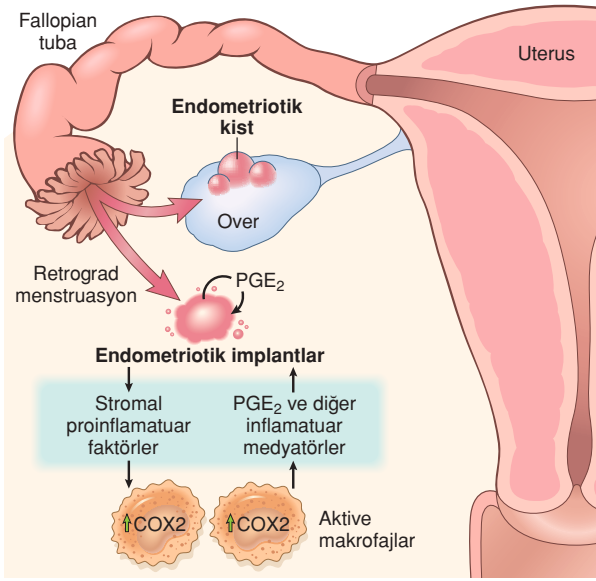
Teratom, neoplastik germ hücrelerinin, çok sayıda somatik hücre serilerine diferansiye olduğu bir tümördür. Bu tümörler sıklıkla kistler ve farkedilebilir kıvrımdak alanları içeren sert kitleler oluştururlar. Bunlar bebeklikten erişkinliğe kadar herhangi bir yaşta görülebilir. Teratomların saf formları bebek ve çocuklarda oldukça yaygındır ve yolk sak tümöründen sonra ikinci sıklık-



Resim 18.7 Gevşek yapıli alanlar, mikrokistik doku ve gelişmekte olan bir glomerüle benzeyen papiller yapılar (Schiller-Duval cisimleri) içeren yolk sak tümörü.



Resim 18.8 Koryokarsinom. Tek, santral nükleuslu sitotrofoblastik hücreler (ok ucu, sağ-üst) ve eozinofilik sitoplazmalı, multipl koyu nükleuslu sinsisyotrofoblastik hücreler (ok, orta) bulunur. Hemoraji ve nekroz belirgindir.



Resim 19.9 Endometriozisin önerilen kökenleri.

MORFOLOJİ

Endometriozis, tipik olarak siklik kanama gösteren **fonksiyonel endometriumdan** oluşur. Bu aberan odaklarda kan toplandığı için, makroskopik olarak, genellikle kırmızı-kahverengi nodül ya da implantlar olarak görünürler. Mikroskopik düzeyden 1-2 cm'ye kadar değişen boyutlarda olabilirler ve etkilenmiş serozal yüzey üzerinde veya hemen altında izlenirler. Çoğu kez küçük lezyonlar birleşerek daha büyük bir kitle oluştururlar. Overler tutulduğunda, lezyonlar, kanın "eskimesi" sonucu kahverengiye dönüşen, içi kanla ile dolu büyük kistler (**çikolata kistleri**) oluştururlar. (Resim 19.10). Kanın sızması ve organizasyonu ile oluşan yaygın fibrozis, pelvik yapılarıdaki yapışıklıklara, tubaların fimbrial uçlarının tıkanmasına ve tubalar ile overlerin distorsiyonuna yol açar. Tanı, endometrium dışındaki bölgelerde endometrial gland ve stromanın gösterilmesine dayanır.



Resim 19.10 Overin endometriozisi. Kesit yapılan over içinde dejene-re kan içeren, büyük endometriotik kist ("çikolata kisti")

Klinik Bulgular

Endometriozisin klinik belirtileri, lezyonların dağılımına bağlıdır. Tubalar ve overlerin aşırı nedbeleşmesi, alt abdomende rahatsızlığa ve sonuçta steriliteye neden olur. Rektum duvarı tutulması, dışkılama sırasında ağrıya, uterus veya mesane serozasının tutulması ise sırasıyla dispareni (ağrılı cinsel ilişki) ve dizüriye neden olur. Olguların tama yakınında pelvis içi kanama ve uterus çevresi yapışıklıklar nedeniyle, şiddetli bir dismenore ve pelvik ağrı vardır.

ANORMAL UTERUS KANAMASI

Kadınlar, *menoraji* (adet kanamasının aşırı ve uzun sürmesi), *metroraji* (adet kanamaları arasındaki düzensiz kanama), *postmenopozal* kanama gibi anormal uterus kanamaları nedeniyle tıbbi yaklaşıma gerek duyabilirler. Sık karşılaşılan nedenler, disfonksiyonel kanamalar, endometrial polipler, leiomyomlar, endometrium hiperplazileri ve endometrium kansinomlarıdır.

Herhangi bir uterus kanaması olgusunda muhtemel kanama nedeni hastanın yaşı ile ilişkilidir (Tablo 19.2). Uterusta ortaya konmuş organik bir lezyonun yokluğunda ortaya çıkan anormal kanamaya *disfonksiyonel uterus kanaması* denir. Disfonksiyonel uterus kanamasının en sık nedeni anovulasyondur (ovulasyonun gerçekleşmemesi). Anovulatuvar sikluslar, hormonal dengesizlik sonucu olur ve hipotalamus/hipofiz/over aksındaki dalgalanmalar nedeniyle en sık menarş ve perimenopozal dönemde izlenir. Daha az görülen anovulasyon nedenleri,

- Tiroid hastalıkları, adrenal hastalıkları veya hipofiz tümörleri gibi *endokrin bozukluklar*.
- Fonksiyonel over tümörü (granüloza hücreli tümör) veya polikistik over sendromu gibi *over lezyonları* (biraz daha ilerideki overler bölümüne bakınız).
- Obezite, malnütrisyon veya diğer kronik sistemik hastalıklar gibi *genel metabolik düzensizlikler*.

Tablo 19.2 Yaş Gruplarına Göre Anormal Uterin Kanama Nedenleri

Yaş Grubu	Neden(ler)
Prepuberte	Erken puberte (hipotalamik, hipofizer veya over kökenli)
Adolesan	Anovulatuvar siklus
Reproduktif yaşlar	Gebelik komplikasyonları (düşük, trofoblastik hastalık, ektopik gebelik) Proliferasyonlar (leiomyom, adenomyozis, polipler, endometrial hiperplazi, kansinom) Anovulatuvar siklus Ovulasyona bağlı disfonksiyonel kanama (örn. luteal faz yetersizliği)
Perimenopoz	Anovulatuvar siklus Düzensiz dökülme (irregular shedding) Proliferasyonlar (kansinom, hiperplazi, polipler)
Postmenopoz	Proliferasyonlar (kansinom, hiperplazi, polipler) Endometrial atrofi

Tablo 19.4 Overin Germ Hücreli ve Seks Kord Neoplazmlarının Dikkat Çekici Özellikleri

Neoplazi	İnsidansın Tepe Noktası	Yerleşim	Morfolojik Özellikler	Davranış
Germ Hücre Kökenli				
Disgerminom	2 ve 3. dekatta Gonadal disgenezis zemininde gelişir	%80-90 unilateraldir	Testiküler seminomun karşılığı Tabaka veya diziler oluşturan büyük berrak hücreler Stromada lenfosit ve bazen granülom bulunabilir	Tümü malign, ancak üçte biri metastaz yapar; tümü radyoterapiye duyarlı, tedavi olma oranı %80'dir
Koryokarsinom	Yaşamın ilk 3 dekadı	Ünilateral	Plasental tümörlere idantik İki epitel hücre tipi: sitotrofoblast ve sinsiyotrofoblast	Erken dönemde yaygın metastaz yapar Primer odak dejenere olabilir ve geriye sadece metastaz kalır Kemoterapiye dirençli
Seks Kord Tümörler				
Granüloza-teka hücreli	Çoğu postmenopozal ancak her yaşta gelişebilir	Ünilateral	Kubik granüloza hücreleri ile içsi veya geniş, lipid içeren teka hücreleri birlikte olur Granüloza komponenti over follikülünü taklit edebilir, Call-Exner cisimcikleri gibi	Yüksek miktarda östrojen üretebilir Granüloza komponenti malign olabilir (%5-25)
Tekoma-fibroma	Herhangi bir yaş	Ünilateral	Sarı (lipid içeren) geniş teka hücreleri	Çoğu hormonal olarak inaktif Yaklaşık %40'ı asit ve hidrotoraksa yol açar (Meigs sendromu) Nadiren malign
Sertoli-Leydig hücreli	Tüm yaşlar	Ünilateral	Tubul veya kordonlar ve geniş, pembe Sertoli hücreleri ile testisin gelişimini taklit eder	Çoğu maskülenizasyon veya defeminizasyon Nadiren malign
Overe Metastazlar				
	İleri yaşlar	Çoğunlukla bilateral	Fibroz zemine yayılmış kordonlar, glandlar, anaplastik tümör hücreleri Hücreler bazen müsin salgılayan "taşlı yüzük" hücreleri olabilir	Primer odak gastrointestinal kanal (Krukenberg tümörleri), meme ve akciğer

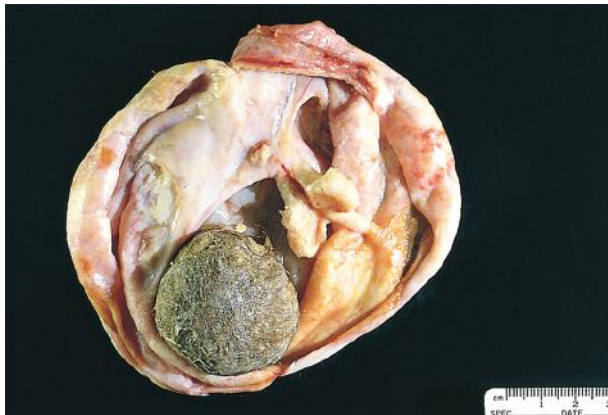
over tümüyle tiroid dokusundan oluşmakta ve gerçekten hipertiroidi nedeni olabilmektedir. Bu tümörler küçük, solid, tek taraflı, kahverengi over kitleleri şeklindedir. Bir diğer özelleşmiş teratom, over karsinoidi olup, nadiren karsinoid sendroma yol açar.

Klinik Özellikler

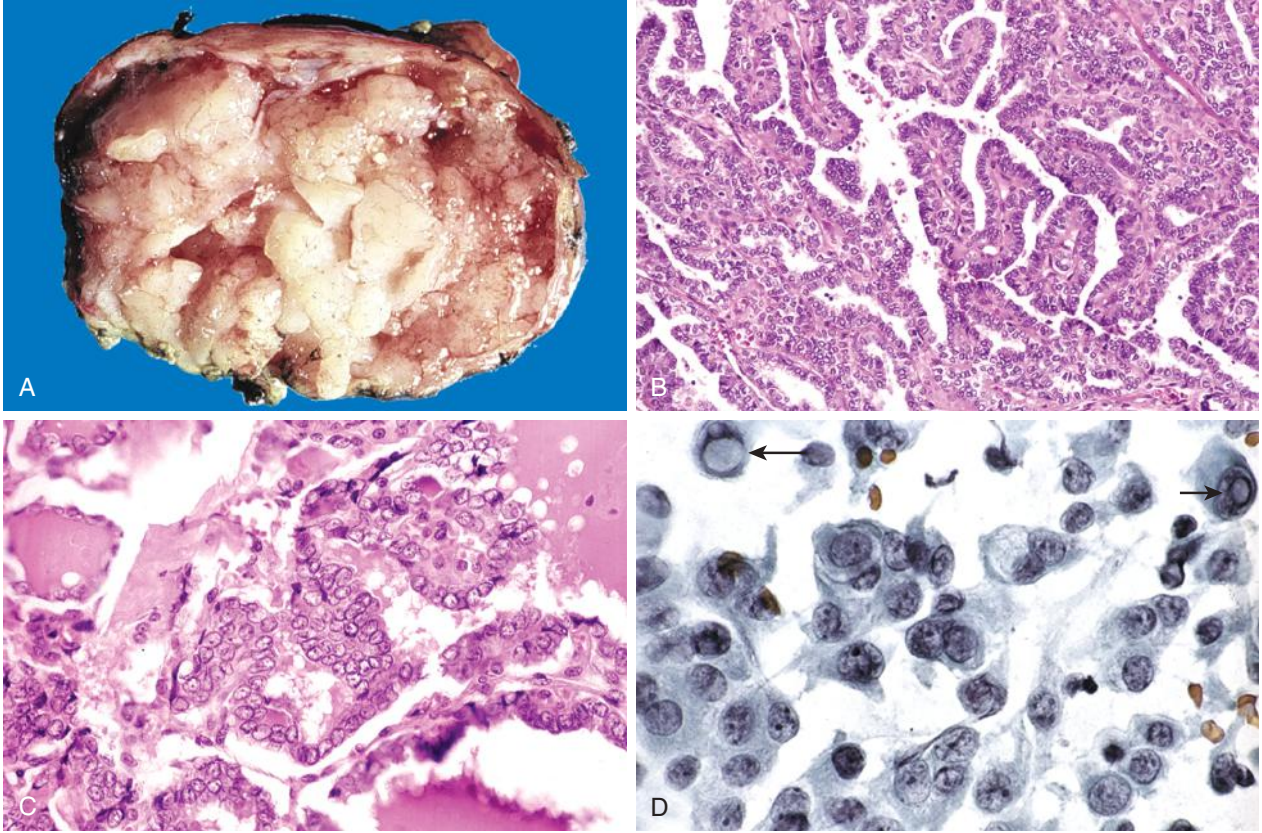
Tüm over tümörlerinde, belirti ve bulguların genellikle ileri evreye ulaştıklarında ortaya çıkması, tedavi yaklaşımında

güçlük yaratır. Yüzey epiteli kökenli over tümörleri, lokal bası bulgularına (ağrı, gastrointestinal yakınmalar, idrar sıklığı gibi) neden olacak yeterli büyüklüğe erişinceye kadar genellikle asemptomatiklerdir. Gerçekten de over tümörlerinin %30'u rutin jinekolojik muayene sırasında rastlantısal olarak saptanır. Daha büyük kitleler özellikle epitelyal tümörler, karni büyütebilirler. Daha küçük kitleler, özellikle dermoid kistler, pediküllerinin dönmesi (torsiyon) sonucu şiddetli karın ağrısına neden olarak akut batın tablosunu taklit edebilirler. Malign seröz tümörlerin metastatik yayılımı, sıklıkla asite neden olur. Fonksiyonel over tümörleri, sıklıkla neden oldukları endokrin etkileri ile dikkat çekerler.

Ne yazık ki, over tümörlerinin tedavisi halen yetersizdir. 1970'li yılların ortalarından günümüze kadar geçen süre içinde sağ kalım süresinde az bir iyileşme izlenmiştir. Tümörleri erken dönemde saptayacak tarama yöntemlerine büyük ihtiyaç vardır. Bugün için mevcut olanlar sınırlı değere sahiptir. Bu belirteçlerden biri olan CA-125'in serum seviyeleri over epitelyal kanserlerinin %75-90'ında yüksektir. Ancak CA-125, overde sınırlı epitelyal tümörlerin %50'sinde saptanabilir düzeyde değildir. Aksine birçok benign lezyonda ve over dışı kanserlerde sıklıkla yüksek bulunur. Sonuç olarak, asemptomatik postmenopozal dönemdeki kadınlarda tarama testi olarak yararlılığı sınırlıdır. Günümüzde, tedaviye yanıtı izlemede, CA-125 ölçümlerinin değeri çok yüksektir.



Resim 19.18 Overin matür kistik teratomu (dermoid kist). Farklı doku tipleri ve bir saç topu (altta) (Dr. Cristopher Crum'ın izniyle, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts).



Resim 20.15 Tiroid papiller karsinomu. (A-C) Makroskopik olarak da fark edilebilen papiller yapılardan oluşan papiller karsinom. Bu örnekte tümör, belirgin papiller yapılar (B), bunları döşeyen bazen “yetim Annie’nin gözleri” diye adlandırılan, karakteristik boş görünümülü nukleuslu hücreler (C) içermektedir. (D) Papiller karsinomda ince iğne aspirasyonunda elde edilen hücreler. Aspire edilen hücrelerin bazılarında karakteristik intranükleer inklüzyonlar görülmektedir (oklar). (Dr. S. Gokasalan’ın izniyle, Teksas Güneybatı Tıp Fakültesi Patoloji Bölümü, Dallas, Teksas.)

- İnce dağılmış kromotinli nükleuslar, berrak veya boş görünümü verir. **Buzlu cam** veya “**yetim Annie’nin gözü**” olarak tanımlanır (bkz. Resim 20.15B). Buna ek olarak, sitoplazmanın girintileri enine kesitlerde nükleus içinde inklüzyon (bu nedenle “psödoinklüzyon” olarak tanımlanır) veya çentik (groove) görünümü verir (Resim 20.15D’ye bakınız). Papiller yapı olmasa bile, **bu nükleer özelliklerin varlığı papiller karsinom tanısı için yeterlidir**.
- Lezyon içerisinde, özellikle de papiller yapıların gövdelerinde, **psammom cisimcikleri** olarak adlandırılan konstriktif psammom yapıları bulunur. Bu yapılar foliküler ve medüller karsinomlarda neredeyse hiç bulunmaz.
- Lenfatik invazyon odakları genellikle mevcuttur. Ancak kan damarı invazyonu, özellikle de küçük lezyonlarda çok daha seyrek görülür. Olguların yarısına yakınında, komşu servikal lenf nodlarında metastaz vardır.
- Papiller tiroid karsinomun bir düzineden fazla türü vardır. Ancak en yaygın olanı papiller kanserlerin nükleer özelliklerini taşıyan hücrelerle döşeli foliküllerden oluşan **enkapsüle foliküler varyanttır** (ileride bahsedilecektir).

Klinik Özellikler

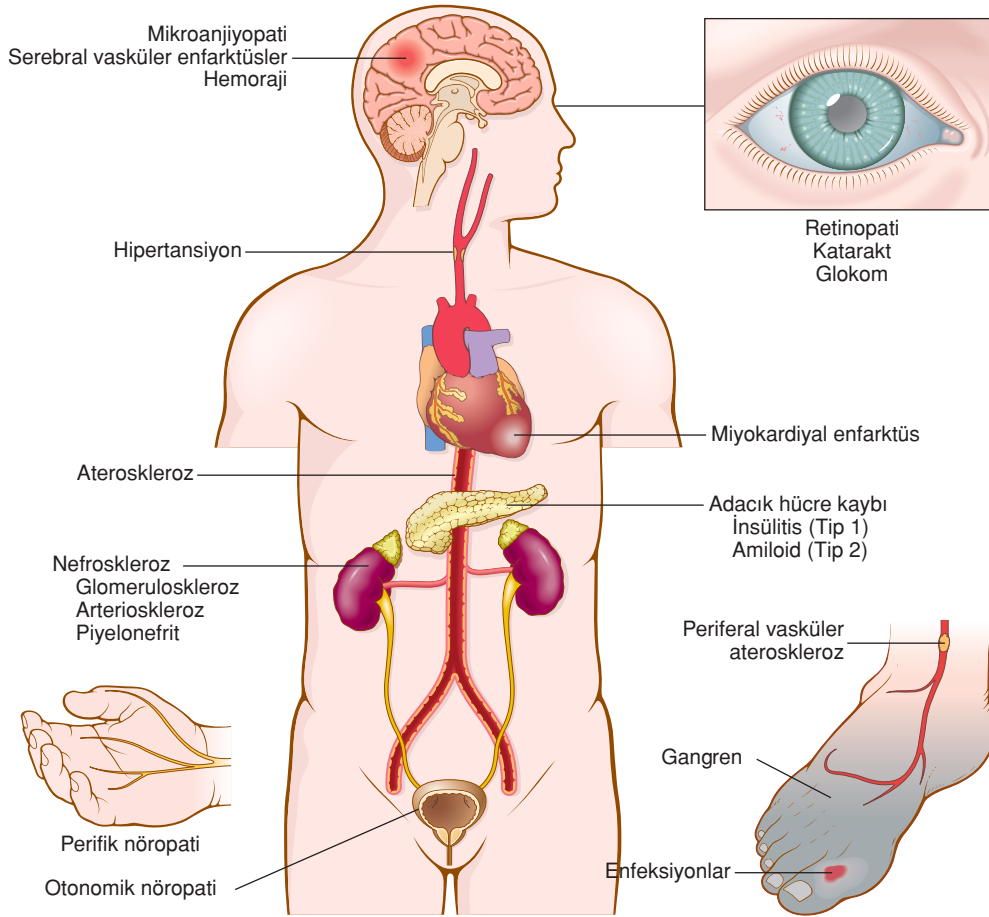
Papiller karsinomlar nonfonksiyonel tümörlerdir, bu nedenle çoğunlukla ya sadece tiroid içinde ya da servikal lenf düğümünde metastaz yapmış olarak, boyunda ağrısız bir kitle şeklinde ortaya çıkar. Preoperatif tanı, genellikle ince iğne

aspirasyonunda daha önce tanımlanan karakteristik özelliklere dayanılarak konulabilir. Papiller tiroid kanserleri, yavaş seyirli (indolent) lezyonlar olup 10 yıllık sağ kalım oranı %95’in üzerindedir. İlginç olarak tek başına servikal lenf düğümü metastazının varlığı, bu lezyonların prognozuna belirgin etkisi olmaz. Hastaların küçük bir kısmında tanı konulduğu sırada, en sık akciğerde olmak üzere hematogen yayılım vardır. Papiller tiroid kanserinde, hastaların uzun dönem sağ kalımları yaş (40 yaşından büyük olanlarda prognoz daha kötü), tiroid dışı yayılım ve uzak metastaz varlığı (evre) gibi çeşitli etkenlere bağlıdır.

Son çalışmalar, invazyon kanıtı olmayan papiller karsinomun foliküler varyantlarının, esasen malign davranış potansiyeli olmadığını göstermiştir. Bu tanımlamayla, Dünya Sağlık Örgütü’nden gelen öneriler, bu tümörlerden karsinom adının çıkarılması gerektiği yönündedir, bundan sonra gereksiz tedaviyi önlemek için benign neoplaziler olarak sınıflandırılacaklardır.

Foliküler Karsinom

Foliküler karsinomlar, primer tiroid kanserlerinin %5-15’ini oluşturur. Kadınlarda daha sıktır (3:1 oranında görülür) ve papiller kanserlere göre daha geç yaşta ortaya çıkar. Görülme sıklığı 40 ile 60 yaş arasında zirve yapar. Foliküler karsinom, beslenmede iyot eksikliği olan bölgelerde daha sıktır (tiroid



Resim 20.25 Diyabetin uzun dönem komplikasyonları.

diasilgliserol (DAG) tarafından aktivasyonu, birçok hücrel sistemde önemli bir ileti taşıma yolağıdır. İntraselüler hiperglisemi, glikolitik ara moleküllerden DAG'ın de novo sentezini uyarabilir ve böylece PKC aktivasyonuna neden olur. PKC aktivasyonu çok sayıda zincirleme etki yapar ve bunlar arasında diyabetik retinopatiye özgü neovaskülerizasyona neden olan damar endoteli büyüme faktörü (VEGF) gibi *pro-angiogenik moleküllerin* üretilmesi, hücre dışı matris ve bazal membran materyalinin birikimini artıran transforme edici ("transforming") büyüme faktörü β gibi profibrojenik moleküllerin üretilmesi yer alır.

3. *Poliol yollarında bozukluklar.* Glukoz taşınması için insüline gerek duymayan bazı dokulardaki (örn. sinirler, lens, böbrekler, kan damarları) hiperglisemi, intraselüler glukoz artışına yol açar, bu glukoz daha sonra aldol redüktaz enzimi tarafından, NADPH'ı (nikotinamid dinükleotid fosfatın indirgenmiş bir biçimi) kofaktör olarak kullanan bir reaksiyonla bir polioller olan sorbitole metabolize edilir. İndirgenmiş glutatyon (GSH) üretimine yol açan bir reaksiyonda glutatyon redüktaz enzimi de NADPH'ya gereksinim duyar. Bölüm 2'de tanımlandığı gibi GSH hücredeki önemli antioksidan mekanizmalardan biridir ve GSH'daki indirgenmeler, *oksidatif strese* *yatkınlığı artırır*. Persistan hiperglisemi, nöronlardaki diyabetik nöropati gelişiminin altında yatan en büyük neden olarak görülmektedir (*glukoz nörotoksitesi*).

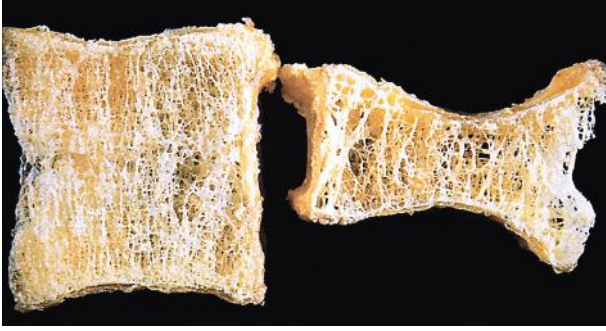
MORFOLOJİ

En önemli morfolojik değişiklikler, diyabetin geç dönem sistemik komplikasyonları ile ilişkilidir. Bu değişiklikler hem tip 1 hem de tip 2 diyabette görülür (Resim 20.25'e bakınız).

Pankreas. Pankreas lezyonları değişkenlik gösterir. Aşağıdaki değişikliklerin bir veya birden fazlası bulunabilir:

- **Adacıkların sayısında ve boyutlarında azalma.** Bu değişiklik en sık Tip 1 diyabette özellikle hastalığın hızlı ilerlediği durumlarda görülür. Adacıkların çoğu küçük ve belirsizdir, kolayca fark edilmez.
- **Adacıklarda lökosit infiltrasyonu (insülit),** esas olarak T lenfositlerden oluşur (Resim 20.26A) En sık tip 1 diyabette, klinik başvuru sırasında görülür.
- **Tip 2 diyabette adacıklarda amiloid birikimi,** kılcal damarlarda ve çevrelerinde ve hücreler arasında birikmeye başlar. İleri evrelerde adacıklar büyük ölçüde ortadan kalkar (bkz. Resim 20.26B); aynı zamanda fibrozis de görülebilir. Benzer lezyonlar, yaşlı non-diyabetiklerde, normal yaşlanmanın bir parçası olarak bulunabilir.
- **Özellikle diyabetli annelerin, diyabetik olmayan yeni doğan çocukları için karakteristik olan adacıkların sayısında ve boyutlarında artış.** Büyük olasılıkla fetal adacıklar, annedeki hiperglisemiye yanıt olarak hiperplaziye uğramaktadır.

Diyabetik makrovasküler hastalık. Diyabetik makrovasküler hastalığın belirtisi, aortayı, büyük ve orta çaplı arterleri



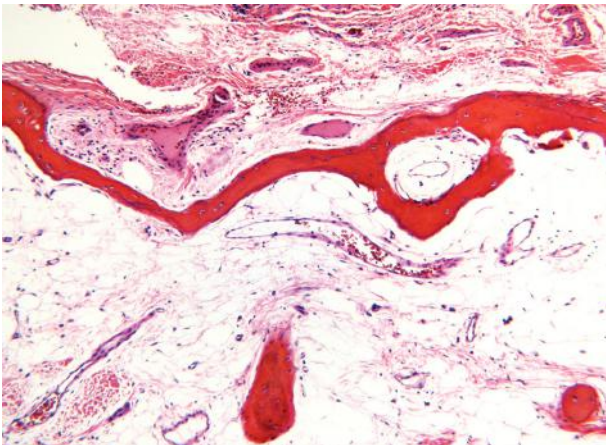
Resim 21.6 Kompresyon kırıkları ile kısalmış osteoporotik vertebral korpusun (sağda) normal vertebra korpusuyla (solda) karşılaştırılması. Osteoporotik vertebrada karakteristik olarak yatay trabeküllerin yok olduğuna ve dikey trabeküllerin kalınlaştığına dikkat ediniz.

MORFOLOJİ

Osteoporozun karakteristik özelliği kemiğin histolojik olarak normal, ancak miktarının azalmış olmasıdır. Postmenopozal ve senil osteoporozda tüm iskelet etkilendir, ancak bazı kemiklerde tutulum daha ağır olma eğilimindedir. Postmenopozal osteoporozda, artmış osteoklast aktivitesi özellikle yüzey alanı fazla olan kemikleri ya da vertebra korpuslarının süngersi kompartmanı gibi, kemiklerin fazla yüzey alanı olan kısımlarını etkiler (Resim 21.6). Trabeküler levhalar delinir, inceler ve birbirleri ile olan bağlantıları kaybederler (Resim 21.7) ve bu durum, zamanla ilerleyen mikrofraktürlere ve sonunda vertebranın çökmesine yol açar.

Klinik Seyir

Osteoporozun klinik bulguları hangi kemiklerin tutulduğuna bağlıdır. Torasik ve lomber bölgelerde oluşan vertebra kırıkları sıklıkla ağrılıdır ve çok sayıda olduklarında, boyda belirgin kısalmaya ve lomber *lordoz* ve *kifoskolyoz* gibi çeşitli şekil bozukluklarına yol açabilirler. Femur boynu, pelvis ya da omurga kırıklarını izleyen hareketsizlik, yılda 40.000 ila 50.000 ölümle sonuçlanan pulmoner emboli ve pnömoni gibi komplikasyonlara neden olur.



Resim 21.7 İlerlemiş osteoporozda, hem medulla trabeküler kemiği (aşağıda), hem de kortikal kemik (yukarıda) belirgin ölçüde incelmıştır.

Osteoporoz, düz radyograflerde kemik kitlesinin %30 ila %40'ı kaybolmadan güvenle saptanamaz ve kan kalsiyum, fosfor ya da alkalin fosfataz seviyelerinin ölçülmesi tanısal değildir. Bu nedenle osteoporoz, bulgusu olmayan kişilerde taranması zor bir durumdur. Biyopsi dışında (nadiren yapılır), kemik kaybını en iyi değerlendirebilenler, çift-enerjili X-ışını absorptiometrisi ve kantitatif bilgisayarlı tomografi gibi kemik dansitesini ölçen özelleşmiş radyografik tekniklerdir.

Senil ve postmenopozal osteoporozun önlenmesi ve tedavisi, egzersiz, uygun kalsiyum ve D vitamini alınması ve yıkımı engelleyen farmakolojik ajanların (bifosfonatlar) kullanımını içerir. Bifosfonatlar osteoklast aktivitesini azaltır ve osteoklast apoptozuna neden olurlar. Osteoklast aktivasyonunu engelleyen bir anti-RANKL antikoru olan denosumab, bazı postmenopozal osteoporoz türlerinin tedavisinde umut vermektedir. Osteoporoz farmakoterapisindeki en önemli zorluk kemik yapımı ve yıkımının birbirinden bağımsız hale getirilememesidir. Bu kısıtlılığı aşmaya yönelik bazı yeni ajanlar halen klinik deneylerden geçirilmektedir. Her ne kadar kırıkları önlemek için menopozal hormon tedavisi kullanılmış ise de komplikasyonlar, özellikle de derin ven trombozu ve inme, daha seçici östrojen reseptörü modülatörleri arayışına neden olmuştur.

Raşitizm ve Osteomalazi

Hem raşitizm hem de osteomalazi D vitaminnin yeterliliği ya da metabolizmasının anormalliğine bağlı klinik tablolardır (Bölüm 8'de ayrıntılandırılmıştır). *Raşitizm*, hastalığın büyüme kırıkdaklarında kemik üretiminin aksadığı çocukluk çağında görülen şeklidir. Osteomalazi ise, hastalığın yeniden biçimlenme sırasında oluşan kemiğin, kırık olasılığını arttıracak kadar az mineralize olduğu erişkin tipidir. Temeldeki problem, mineralizasyonun bozulması ve mineralize olmayan matriksin birikmesidir.

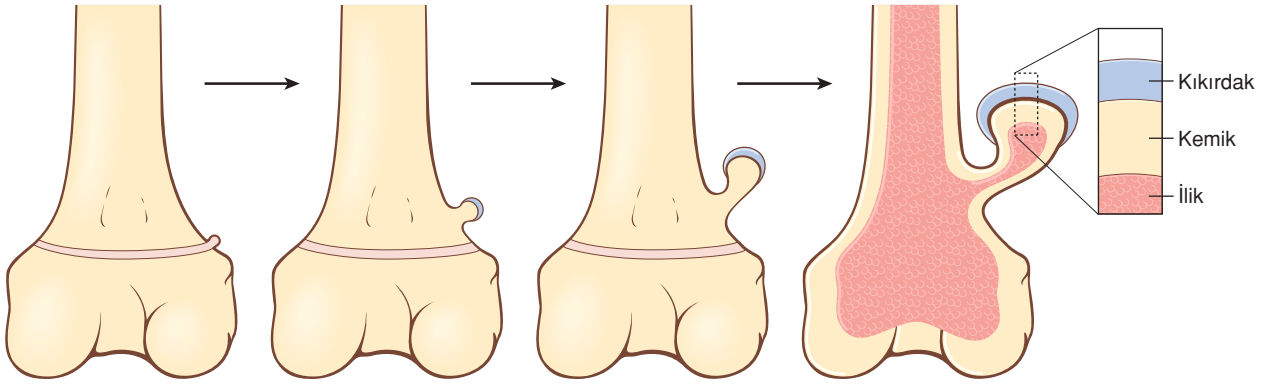
Hiperparatiroidi

PTH'nın aşırı üretimi ve aktivitesi, osteoklast aktivitesinde artışa, kemik yıkımına ve osteopeniye yol açar. Her ne kadar iskeletin tamamı etkilense de radyolojik olarak bazı kemiklerde osteopeni daha belirgindir (örn. falanksalar). İzole hiperparatiroidinin sıklığı tepe noktasına erişkin yaşların ortasında, multipl endokrin neoplazinin (MEN, tip I ve IIA) bir bileşeni olarak ise biraz daha erken yaşta ulaşır.

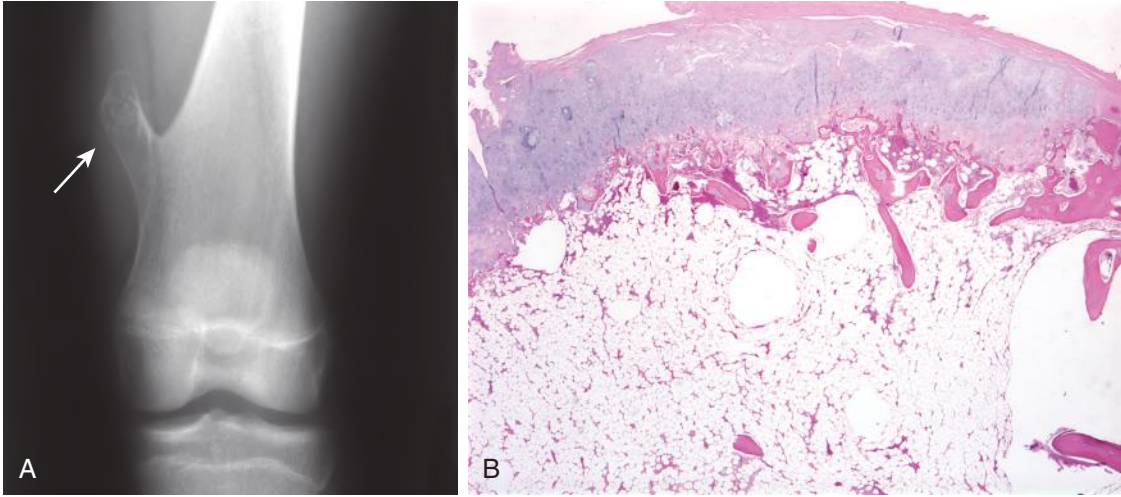
Patogenez

Bölüm 20'de bahsedildiği gibi, PTH aşağıdaki etkileri ile kalsiyum homeostazında merkezi bir rol oynar:

- Osteoklast aktivasyonu, kemik yıkımının artması ve kalsiyum mobilizasyonu. PTH, bu etkiyi osteoblastlardaki RANKL ekspresyonunu arttırarak dolaylı yoldan sağlar.
- Renal tubullerden artmış kalsiyum tutulumu.
- Fosfatların idrarla atılımının artması
- Böbreklerde aktif vitamin D, 1,25(OH)-D sentezinin artması. Aktif vitamin D, barsaklardan kalsiyum emilimini



Resim 21.19 Osteokondromun epifiz kıkırdagından bir uzantı olarak başlayarak gelişmesi.



Resim 21.20 Osteokondrom. (A) Femur distalinden gelişen bir osteokondromun radyografisi (ok). (B) Kıkırdak başlık, düzensiz bir büyüme kıkırdagına benzer bir kıkırdak görünümüne sahiptir.

Klinik Seyir

Büyüme kıkırdagının kapandığı zamanlarda genellikle osteokondromların da büyümesi durur. Semptom veren tümörler basit eksizyonla tedavi edilirler. Sporadik olgularda nadiren, multipl herediter ekzostozlarda ise daha sık (%5-%20) olarak, osteokondromlar kondrosarkoma ilerleyebilirler.

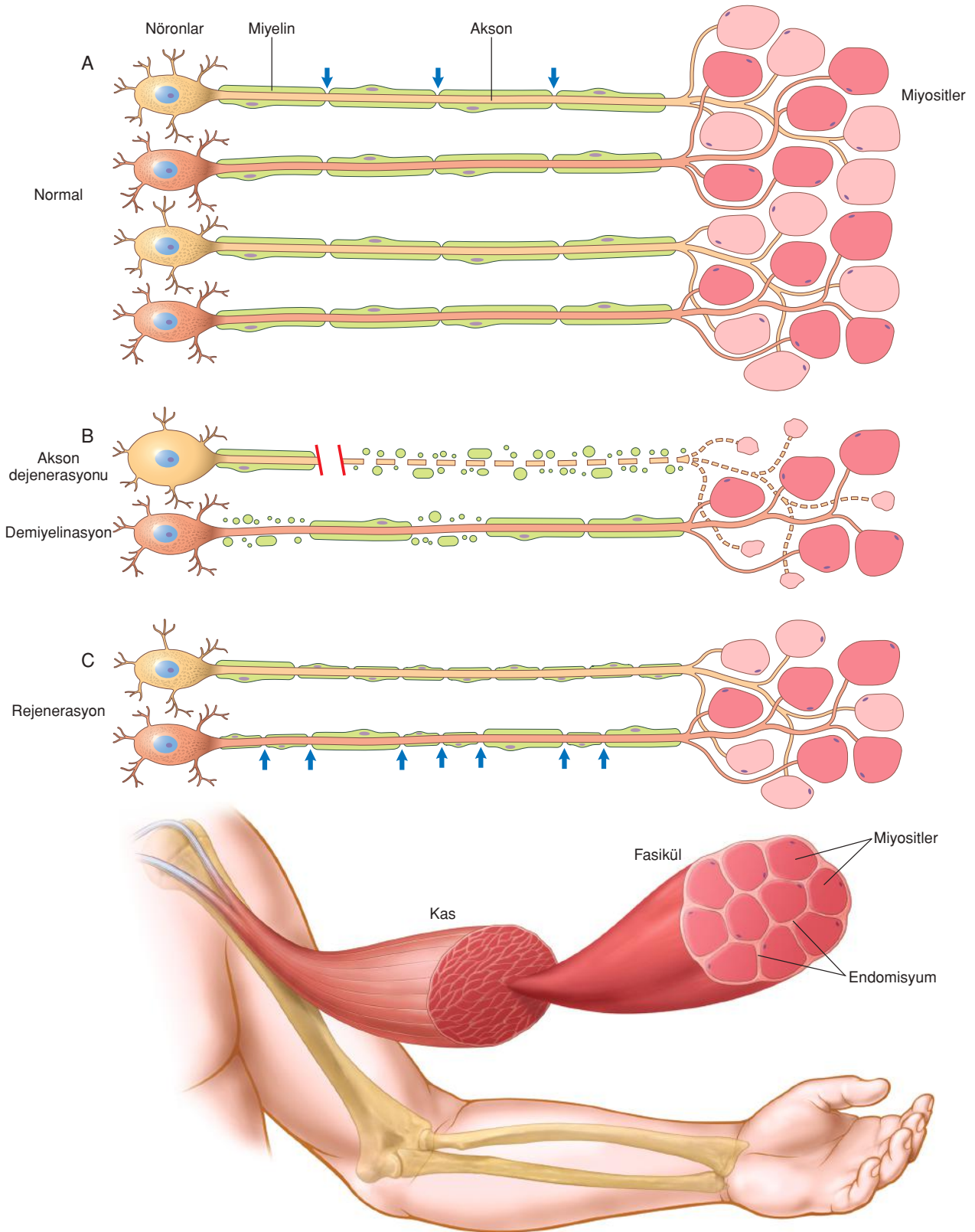
Kondrom

Kondromlar genellikle endokondral kökenli kemiklerde gelişen iyi huylu hyalen kıkırdak tümörleridir. Medüller boşluk içerisinde (*enkondrom*) ya da korteks yüzeyinde (*jukstakortikal kondrom*) gelişebilirler. Enkondromlar genellikle yaşları 20 ila 50 arasındaki bireylerde tanı alır. Tipik olarak, el ve ayakların küçük tubuler kemiklerinde soliter metafiz lezyonları olarak görülürler. Radyolojik özellikler, merkezinde düzensiz kalsifikasyonlar bulunan iyi sınırlı radyolüsen alan, sklerotik bir çerçeve ve sağlam bir kortekstir (Resim 21.21). *Ollier hastalığı* ve *Maffucci sendromu* multipl enkondromlarla (*enkondromatozis*) karakterlidirler. Maffucci sendromu ayrıca başka nadir tümörlerle birliktedir.

Büyük kemik enkondromlarının çoğu semptomsuzdur ve tesadüfen saptanırlar. Bazen, ağrılı olurlar ve patolojik kırığa yol açarlar. Enkondromatozislerde, tümörler çok sayıda



Resim 21.21 Proksimal falanks enkondromu. Merkezinde kalsifikasyon bulunan radyolüsen kıkırdak nodülü korteksi inceltmiş ancak aşmamıştır.



Resim 22.1 Periferik sinir hasarı paternleri. (A) Normal motor birimlerinde tip I ve tip II kas lifleri (daha sonra Tablo 22.2'ye bakınız) "dama tahtası" dağılımında düzenlenmiştir. Motor aksonları boyunca Ranvier nodları (oklar) ile ayrılmış internodlar, kalınlık ve uzunluk bakımından eşittir. (B) Akut aksonal hasar (üst akson), denerve kas liflerinin atrofi ile distal aksonun ve ilişkili miyelin kılıfının dejenerasyonu ile sonuçlanır. Aksine, akut demiyelinizan hastalık, aksonu korurken (alt akson) tek tek miyelin internodlarının rastgele segmental dejenerasyonuna yol açar. (C) Yaralanma sonrası aksonların (üst akson) rejenerasyonu, kas lifleriyle bağlantıların yeniden oluşmasına izin verir. Yenilenen akson, proliferen Schwann hücreleri tarafından miyelinize olur. Ancak yeni internodlar daha kısadır ve miyelin kılıfları orijinalden daha incedir. (Ranvier nodları oklarla işaretlenmiştir; panel A ile karşılaştırın.) Demyelinizan hastalığın remisyonu (alt akson) yeniden remiyelinizasyona izin verir, ancak yeni internodlar da normal hasarsız internodlardan daha kısadır ve daha ince miyelin kılıflarına sahiptir.

nüshüz hasara sahip hastalar, mekanik ventilasyonda tutuldukları takdirde, beyin yavaş yavaş otolize gider tablo “respi-ratör beyni” ile sonuçlanır.

MORFOLOJİ

Global iskemi halinde beyin şişmiştir, giruslar geniş ve sulkuslar dardır. Kesit yüzeyinde gri ve beyaz madde ayırımı belirsizleşir. Geri dönüşsüz iskemik hasara (infarktüs) eşlik eden histopatolojik değişiklikler üç gruba ayrılır. **Erken değişiklikler**, olaydan 12 ile 24 saat sonrasında gelişir; önce mikrovakuolizasyon, sonra sitoplazmik eozinofili, daha sonra nükleer piknoz ve karyorheksis ile karakterize akut nöronal değişiklikleri (kırmızı nöron) içerir (Resim 23.1A). Benzer değişiklikler sonradan astrosit ve oligodendroglia da görülür. Bundan sonra, doku hasarına yanıt, nötrofil infiltrasyonu ile başlar (Resim 23.6A). Yirmidört saat ile 2 hafta arasında görülen **subakut değişiklikler**, doku nekrozu, makrofaj toplanması, vasküler proliferasyon ve reaktif gliozisi kapsar (Resim 23.6B). İki haftadan sonra görülen **onarım süreci**, nekrotik dokunun temizlenmesi ve gliozis ile karakterizedir (Resim 23.6C).

Sınır bölgesi (“watershed”) infarktleri arter besleme bölgelerinin en distalinde kalan beyin ve omurilik alanlarında görülür. Genelde hipotansiyon ataklarından sonra gelişir. Serebral hemisferlerde, ön ve orta serebral arter besleme alanlarının arasındaki sınır bölgesi en büyük risk altındadır. Bu alanın hasarı, interhemisferik fissürün birkaç santimetre lateralinde serebral

kal-leptomeningeal anastomozlardan gelen kollateral akım, bazı alanlarda hasarı sınırlandırabilir. Aksine, talamus, bazal ganglionlar ve derin beyaz maddede kollateral akım azla yok arasındadır; bu alanlar derin penetran damarlar ile beslenirler.

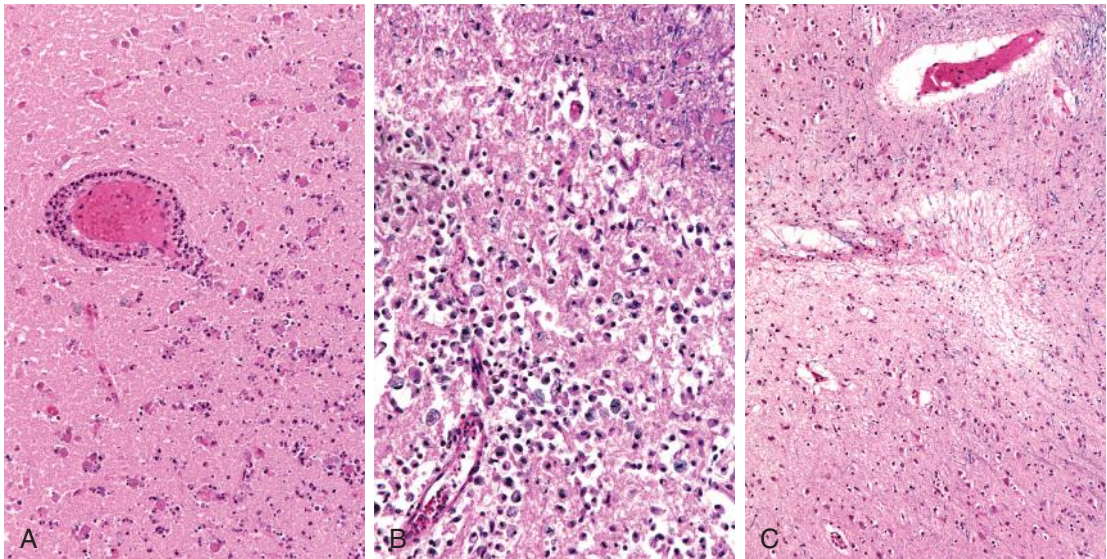
Embolik infarktler, tromboz nedenli infarktlara göre daha sıktır. Kardiyak mural trombüsler emboli için sık bir kaynaktır; miyokard disfonksiyonu, kapak hastalığı ve atriyal fibrilasyon önemli predispozan faktörlerdir. Tromboemboliler arterlerden; en sık da karotis arterleri veya aortik arkustaki ateromatöz plaklardan köken alabilir. Venöz kökenli emboliler patent foramen ovaleden arteriyel dolaşıma geçip beyine yerleşebilir (paradoks emboli; bkz Bölüm 4). Venöz emboliler arasında, derin bacak venleri ve kemik travması sonrası yağ embolileri sayılabilir. Embolik enfart ile en sık etkilenen, internal karotis arterin doğrudan uzantısı olan orta serebral arter bölgesidir. Emboliler, damarların dallandığı veya genellikle aterosklerozun neden olduğu stenoz bölgelerine yerleşme eğilimindedir.

Serebral infarkta yol açan **trombotik tıkanıklıklar** genelde aterosklerotik plaklar üzerine yerleşir; sık etkilenen alanlar karotis bifurkasyonu, orta serebral arterin başlangıç yeri ve baziler arterin her iki ucudur. Bu tıkanıklıklar hem anterograd ilerleyebilir hem de parçalanıp distale embolize olabilirler. “Laküner infarktüs” da denen birkaç milimetrelilik küçük infarktüsler, uzun süreli hipertansiyon gibi kronik hasar hali nedeniyle küçük penetran damarların tıkanması sonucu gelişir (daha sonra bahsedilecek).

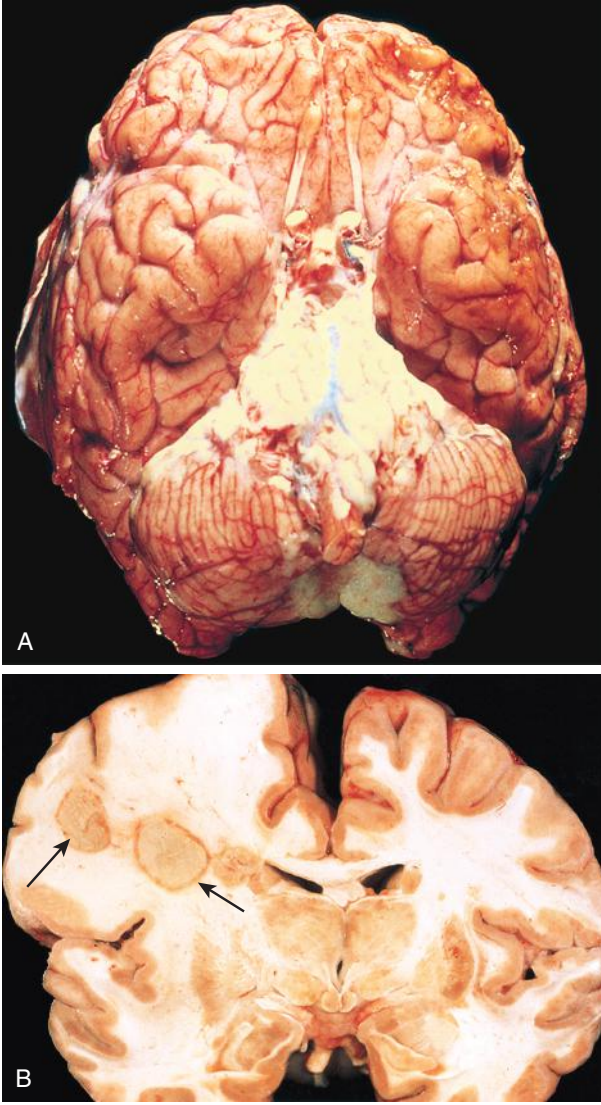
İnfarktüsleri iki büyük gruba ayırabiliriz (Resim 23.7). **Hemorajik olmayan (nonhemorajik) (soluk)**, akut damar tıkanıklığı nedeniyle gelişir ve iskemik dokunun, kollateraller veya emboli çözülmesi sonrası yeniden perfüze olması nedeniyle **hemorajik (kanamalı) infarktüse** dönüşebilir.

Fokal Serebral İskemi

Serebral arter tıkanıklığı önce fokal iskemiyi, sonra tıkalı damarın dağılım alanında infarkta yol açar. İnfarktüsün boyutu, yeri, şekli ile doku hasarının boyutu, kollateral kan akımı ile değişebilir. Özellikle Willis poligonu ve korti-



Resim 23.6 Serebral infarktüs. (A) Nötrofillerin infarktüs alanını infiltrate etmesi süreci, vaskülarizasyonun intact olduğu lezyon kenarlarından başlar. (B) Onuncu güne gelindiğinde, infarktüs alanında makrofajlar ve bunları çevreleyen reaktif gliozis mevcuttur. (C) Eski intrakortikal infarktüsler, doku kaybı ve rezidüel gliozis şeklindedir.



Resim 23.16 Bakteriyel enfeksiyonlar. (A) Piyojenik menenjit. Beyin sapını ve serebellumu kaplayan, leptomeninksleri kalınlaştıran süppüratüf eksuda. (B) Frontal lob beyaz maddesinde serebral apseler (oklar). (A, Golden JA, Louis DN: Klinik tıpta görüntüler: akut bakteriyel menenjit. N Engl Med 333:364, 1994. Copyright © 1994 Massachusetts Tıp Topluluğu. Tüm hakları saklıdır.)

nenjit, araknoid fibrozisine ve BOS rezorpsiyonunun bozulması nedenli hidrosefaliye yol açabilir.

Spiroket Enfeksiyonları

Nörosifiliz, sifilizin üçüncü evresi, tedavi edilmemiş *Treponema pallidum* enfeksiyonu olan hastaların yaklaşık %10'unda gelişir. HIV enfeksiyonu, nörosifiliz gelişim riskini artırır ve hastalık HIV zemininde, sıklıkla daha ağır seyreder. Sifilizin MSS tutulumunun çeşitli paternleri vardır, bunlar tek başlarına veya kombinasyon halinde olabilir.

- *Meningovasküler nörosifiliz*, genelde beynin tabanını tutan bir kronik menenjittir ve sıklıkla plazma hücreleri ve

lenfositlerden zengin, obliteratif bir endarterit şeklindedir.

- *Paretik nörosifiliz*, spiroketlerin parenkimi tutmasını ifade eder ve nöronal kayıp ile mikrogial hücrelerde belirgin proliferasyonla ilişkilidir. Klinikte mental ve fiziksel fonksiyonların sinsi ve progresif kaybı, duygudurum değişiklikleri (grandiyöz sanrılar da olduğu) ve sonunda ağır demans ile seyreder.
- *Tabes dorsalis*, dorsal köklerdeki duyu sinirlerinin hasarından kaynaklanır. Sonuçları arasında, eklem pozisyon hissinde bozulma ve ataksi; ağrı hissinde kayıp ve sonucunda cilt ve eklem hasarı (*Charcot eklemleri*); diğer duysal bozukluklar, özellikle karakteristik “yıldırım ağrıları”; ve derin tendon reflekslerinde kayıp sayılabilir.

Nöroborreliozis, sinir sisteminin Lyme hastalığı etkeni olan spiroket *Borrelia burgdorferi* ile tutulumunu tanımlar. Nörolojik belirti ve bulgular çok değişikdir ve aseptik menenjit, fasyal sinir felci, hafif ensefalopati ve polinöropatileri kapsar.

Fungal Menenjit

Sinir sisteminin fungal enfeksiyonları kronik menenjit yapabilir ve diğer patojenlerde olduğu gibi parenkimal enfeksiyon da gelişebilir. İmmünsüpresyon bu hastalıkların gelişme riskini artırır, ancak enfeksiyon gelişmesi için şart değildir. Bazı fungal patojenler MSS hastalığına neden olur:

- *Cryptococcus neoformans*, sıklıkla immünsüpresyon zemininde, hem menenjit hem meningoensefalit yapabilir. Fulminan ve iki hafta gibi kısa bir sürede fatal olabildiği gibi yavaş seyreder, aylar ve yıllar içinde gelişebilir. BOS'ta az hücre ve artmış protein saptanırken, mukoid kapsüllü maya hücreleri çini mürekkebi preparasyonlarında gösterilebilir. Beyin içine uzanım Virchow-Robin aralıkları boyunca olur, organizmalar çoğaldıkça bu boşluklar genişleyip “sabun köpüğü” benzeri görünüm kazanır (Resim 23.17).
- *Histoplasma capsulatum*, sıklıkla dissemine enfeksiyon şeklinde sinir sistemini tutar. HIV enfeksiyonu zemininde, hastalık riski daha yüksektir. Histoplazmozis tipik olarak bazal menenjit yapar ve BOS proteininde artış, hafif azalmış glikoz ve hafif lenfositik pleositoz izlenir. Organizmaların Virchow-Robin aralıklarından ilerlemeleri sonucu parenkimal lezyonlar da gelişebilir.
- Güneybatı Amerika'da endemik bir mantar olan *Coccidioides immitis*, daha çok dissemine enfeksiyon yapar. Tanı için BOS'ta spesifik antikor aranır. Tedavisiz koksidioidal menenjit yüksek fatalite gösterir.

Parenkimal Enfeksiyonlar

Enfeksiyöz patojenlerin tümü (virüslerden parazitlere) beyni enfekte edebilir, sıklıkla da karakteristik tutulum biçimleri söz konusudur. Genel olarak, viral enfeksiyonlar diffüz, bakteriyel enfeksiyonlar (menenjitle ilişkili olmadıkları zaman)

sistemin T hücre kolu tarafından tanınan neoantijenlerin ortaya çıkmasına neden olur. Bu ajan tarafından değişikliğe uğratılan konak proteinleri epidermal Langerhans hücreleri tarafından işlenir. Bu hücreler daha sonra bölgesel lenf düğümlerine göç eder ve antijeni virgün (antijenle karşılaşmamış) T hücrelerine sunar. Bu duyarlaştırma işlemi immünolojik belleğin kazanılması ile sonuçlanır. Aynı antijen ile yeniden karşılaşılması halinde, aktive bellek CD4+ T lenfositleri normal dolaşım yoluyla etkilenen deri bölgelerine göç eder. Burada, herhangi bir gecikmiş aşırı duyarlık reaksiyonunda (Bölüm 5) olduğu gibi, başka inflamatuvar hücrelerin bölgeye gelmesine ve epidermal hasara neden olan sitokinler salarlar.

MORFOLOJİ

Kontakt dermatitte deri tutulumu, tetikleyici ajan ile doğrudan temas alanlarıyla sınırlı iken (Resim 24.1A), diğer egzema tiplerinde lezyonlar yaygın olabilir. **Spongiyoz** veya epidermal ödem, akut egzematöz dermatitin tüm şekillerinin karakteristik bulgusudur -bu nedenle **spongiyotik dermatit** terimi eş anlamlı olarak kullanılır. Ödem sıvısı, epidermin interselüler aralıklarına da sızar ve keratinositlerin birbirinden ayrılmasına neden olur (Resim 24.1B). İnterselüler köprüler (hücreler arası bağlantılar) gerginleşir, belirginleşir ve daha kolay görülür hale gelir. Bu epidermal değişikliklere, dermal papillalarda ödem, mast hücre degranülasyonu eşlik eder. Bazen eozinofiller de bulunabilir ve özellikle ilaçların neden olduğu spongiyotik erüpsiyonlarda belirgindir. Ancak genellikle, neden ne olursa olsun, histolojik özellikler benzerdir. Bu da dikkatli bir klinik korelasyonun ne denli gerekli olduğunu gösterir.

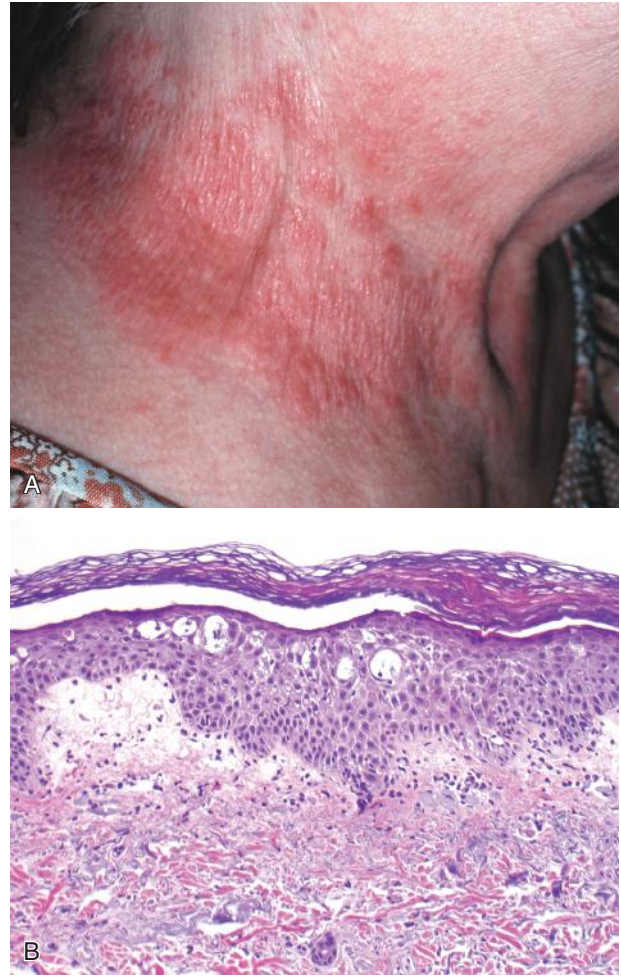
Klinik Özellikler

Akut egzematöz dermatit lezyonları, sıklıkla vezikül veya büller içeren kaşıntılı (pruritik), ödemli, sızıntılı plaklar şeklindedir. Antijenik uyarının devam etmesi halinde, epidermin kalınlaşması (akantoz) sonucunda giderek pullanma (hiperkeratoz) gösteren lezyonlara dönüşebilir. Bu değişikliklerin bazıları, lezyonların kaşınması ile ilişkilidir veya bunun sonucunda artar (bkz. daha ileride anlatılan “Likten Simpleks Kronikus”). Egzemanın klinik nedenleri bazıları tarafından “iç (dahili)” (bir yiyecek veya ilaç gibi dolanan bir iç antijene reaksiyon) ve “dış (harici)” (zehirli sarmaşık gibi dış bir antijene temas) kaynaklı olarak ayrılır.

Atopik dermatit eğilimi sıklıkla kalıtsaldır. Tek yumurta ikizlerinde konkordans (hastalığın her iki ikizde görülme) oranı %80, çift yumurta ikizlerinde ise %20 düzeyindedir. Genellikle erken çocukluk çağında ortaya çıkar ve vakaların çoğunda erişkin yaşlarda ortadan kalkar. Atopik dermatiti olan çocuklarda, *atopik triad* (üçlü) olarak adlandırılan astım ve alerjik rinit de sıklıkla eşlik eder. Yakın geçmişte yapılan genetik çalışmalar, keratinosit bariyer fonksiyonu, doğal (innate) bağışıklık ve T hücre fonksiyonlarında rol oynayan proteinleri kodlayan genlerde polimorfizmler ortaya koymuştur.

Eritema Multiforme

Eritema multiforme, deri yerleşimli (“skin-homing”) CD8+ sitotoksik T lenfosit bağımlı epitelyal hasar ile karakterizedir. Sık görülmeyen, genellikle kendi kendine sınırlı, bazı enfeksiyonlar ve ilaçlara bir aşırı duyarlılık ya-



Resim 24.1 Egzematöz dermatit. (A) Bir kolyenin içerdiği nikel bağli olan kontakt dermatitin neden olduğu şekilli eritem ve skuamlanma. (B) Mikroskopik olarak epidermal hücreler arasında sıvı birikimi (spongiyoz) mevcuttur. Spongiyozun ilerlemesi, veziküller ortaya çıkmasına neden olabilir.

nıtı olarak oluşan bir tablodur. Öncesinde görülebilecek enfeksiyonlar arasında herpes simplex, mikoplazmalar ve bazı mantarların neden olduğu enfeksiyonlar vardır. Suçlanan ilaçlar arasında ise sülfonamidler, penisilin, salisilatlar, hidantoinler ve antimalariyal ilaçlar vardır. Sitotoksik T hücre saldırısı, deri ve mukozal epitellerin bazal tabaka hücrelerini hedef alır. Bunun nedeninin, henüz niteliği bilinmeyen bazı antijenler ile reaksiyon olduğu düşünülmektedir. Bazı insan lenfosit antijeni (human lymphocyte antigen [HLA]) haplotiplerinin, hastalık ile ilişkili olduğu bilinmektedir.

MORFOLOJİ

Hastalarda, makül, papül, vezikül ve büller gibi büyük çeşitlilik (multiforme olarak adlandırılmasının nedeni) gösteren lezyonlar görülür. Tam gelişmiş lezyonların karakteristik “hedef tahtası” görünümü vardır (Resim 24.2A). Erken lezyonlarda yüzeyel perivasküler lenfositik infiltrasyonla birlikte dermal ödem ve apoptotik keratinositlerle temas eden, dermoepidermal bileşke üzerinde dizilim gösteren lenfositler görülür (Resim 24.2B). Zamanla birleşen odaklar halinde bazal epider-

ONUNCU BASKI

Robbins TEMEL PATOLOJİ

Vinay Kumar, MBBS, MD, FRCPath; Abul K. Abbas, MBBS; and Jon C. Aster, MD, PhD

Robbins Temel Patoloji, Robbins ve Cotran ailesinin bir üyesi olarak, insan patolojisinin kolay okunabilir, iyi resimlendirilmiş, kapsamlı ve **günümüzün yoğun öğrencileri için ideal** bir özetini sunuyor. Bu yeniden gözden geçirilmiş baskı, anahtar patolojik olayları özetlemeye yardımcı olan resimlemelerini artırarak, **daha şematik ve sanatsal yeni çizimlerle ve resimlerle, hastalıkların patogenezi ve klinik özelliklerini** vurgulamaya devam ediyor.

- **Klinik konular artırıldı ve güncellendi.**
- Anahtar patolojik olayları özetlemeye yardımcı **daha şematik ve sanatsal yeni çizimler** eklendi.
- **Ünlü editörler topluluğu**, patolojinin temel konularını kavramanıza yardımcı olacaktır.
- Yüksek kalite mikroskopik resimler, makroskopik fotoğraflar, radyolojik görüntüler ve birinci sınıf çizimlerle **mükemmel görseller** içermektedir.
- **Konuların madde madde özetlendiği kutular** ile, anahtar bilgilerin kolayca görülmesi ve konuların hızlıca gözden geçirilmesi sağlanmıştır.
- **Patogenezi, morfoloji ve patofizyoloji içeriği** vurgulanmaktadır.

Orjinali “Robbins Basic Pathology, Tenth Edition” olarak yayınlanan bu kitabın Türkçe çevirisi Elsevier sözleşmesi altında yayınlanmaktadır

