

ISBN: 978-605-06264-7-6



SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ  
**HAMİDİYE**  
TIP FAKÜLTESİ  
**ÖĞRENCİ**  
DERS NOTLARI

**TIBBİ PATOLOĞİ**



**2021**



# SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ HAMİDİYE TIP FAKÜLTESİ ÖĞRENCİ DERS NOTLARI

ISBN: 978-605-06264-7-6

İstanbul, 2021

## DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLARI

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hamidiye Tıp Fakültesi Adına Sahibi

### Dekan

Prof. Dr. Erdoğan Çetinkaya

### Dekan Yardımcıları

Prof. Dr. Ebru Kale

Doç. Dr. Güven Bektemür

### Editör

Prof. Dr. Erdoğan Çetinkaya

### Editör Yardımcıları

Prof. Dr. Sevda Cömert

Prof. Dr. Mehmet Atilla Uysal

Prof. Dr. Halide Nur Ürer

### Bölüm Editörü

Prof. Dr. Sibel Bektaş

### Yayıncı

Galenos Yayınevi

Adres: Molla Gürani Mah. Kaçamak Sk. No: 21/1 34093 İstanbul, Türkiye

Telefon: +90 (212) 621 99 25 Faks: +90 (212) 621 99 27

E-posta: info@galenos.com.tr/yayin@galenos.com.tr

Web: www.galenos.com.tr Yayıncı Sertifika No: 14521





## ÖNSÖZ

### Değerli Meslektaşlarım, Sevgili Öğrenciler;

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hamidiye Tıp Fakültesi yeni kurulmuş olmasına rağmen dinamik yönetimi, geniş akademik kadrosu ve yenilikçi eğitim prensipleri ile kısa sürede ülkemizin en çok tercih edilen tıp fakültelerinden biri olmuştur. Bu yenilikçi anlayış ile tıp fakültemiz öğrencilerinin eğitimine katkısı olması amacıyla öğrencilerimizin 6 yıllık eğitimleri boyunca almaları gereken temel eğitim bilgilerini içeren “Öğrenci Ders Notları” nı hazırladık. Öğrenci Ders Notları içerisindeki bilgiler Ulusal Çekirdek Eğitim Programı 2020’de yer alan semptom ve çekirdek hastalıkları kapsayacak şekilde hazırlandı. Günümüzde teknolojinin geldiği noktayı da göz önüne alarak “Öğrenci Ders Notlarını” öğrencilerimizin çalışırken istedikleri zaman kolayca ulaşabilecekleri şekilde fakültemizin web sitesi üzerinden erişime sunduk.

Tıp fakültelerinin en önemli görevi eğitimidir. Bu görevi yerine getirirken, Hamidiye Tıp Fakültesi Öğrenci Ders Notları’nın hazırlanmasında desteğini esirgemeyen sayın rektörümüze teşekkürlerimi sunuyorum. Öğrenci Ders Notları’nın hayata geçirilmesinde anabilim dalı başkanlarımız ve öğretim üyelerimiz ile birlikte önemli bir uğraş verdik. Bu uğraş sırasında katkı ve desteklerini esirgemeyen, Hamidiye Tıp Fakültesi Cerrahi ve Dahili Tıp Bilimleri’nde yer alan tüm anabilim dalı başkanlarımıza, semptom ve çekirdek hastalıkların yazılmasında katkıları olan öğretim üyelerine emekleri için çok teşekkür ederim.

Büyük bir emek ve özveri ile hazırlanan ders notlarımızda ne kadar özen gösterilmiş olsa da hata ve eksikler olabilir. Bu nedenle dinamik bir şekilde ders notlarının güncellenmesi ve genişletilmesi de planlanmıştır.

Hamidiye Tıp Fakültesi Öğrenci Ders Notları’nın sevgili öğrencilerimiz ve değerli meslektaşlarımıza tıp fakültesi müfredatının tamamını içeren bir kaynak olarak yararlı olmasını temenni ederim.

Saygılarımla,

**Prof. Dr. Erdoğan ÇETİNKAYA**





## ÖNSÖZ

### **Sevgili Öğrencilerimiz, Yarının Hekimleri;**

Tıbbi Patoloji Öğrenci Ders Notları'nın Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hamidiye Tıp Fakültesi 1., 2. ve 3. sınıftaki öğrencilerimizin faydalanacağı bir kaynak olarak anabilim dalımızca hazırlanması bize onur vermiştir. Her bir ders notu, dersi anlatan hocamız tarafından kaleme alınmış ve fakültemizin web sitesinde sevgili öğrencilerimizin erişimine sunulmuştur.

Ders notları tıbbi patoloji bilim alanındaki ana bilgi ve bulguları içermekte olup, çok geniş patoloji bilgi havuzunun gözden geçirilmesinde bir araç olarak hizmet etmesi hedeflenmiştir. İlerleyen zaman içerisinde bu ders notlarının gelişen bilimsel kanıtlar ışığında güncellenmesi planlanmıştır.

Tıbbi Patoloji bölüm editörü olma onurunu veren sayın Dekanımız Prof. Dr. Erdoğan ÇETİNKAYA'ya çok teşekkür ederim. Öğrenci ders notlarının hazırlanmasında özverili çalışmalarından dolayı Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hamidiye Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'nın değerli hocalarına çok teşekkür ederim.

Yarının hekimlerine faydalı bir temel başvuru kaynağı olmasını ve öğrencilerimizin eğitimine katkıda bulunmasını dilerim.

Saygılarımla,

**Prof. Dr. Sibel BEKTAŞ**



**A. GENEL PATOLOJİ**

<b>PATOLOJİYE GİRİŞ</b> .....	1
Prof. Dr. Sibel Bektaş	
<b>HÜCRESEL ADAPTASYON BOZUKLUKLARI</b> .....	3
Prof. Dr. Sibel Bektaş	
<b>HÜCRE İÇİ BİRİKİMLER VE KALSİFİKASYON</b> .....	5
Prof. Dr. Fevziye Kabukcuoğlu	
<b>DOKU TAMİRİ, REJENERASYON, İYİLEŞME, FİBROZİS</b> .....	7
Doç. Dr. Serdar Altınay	
<b>APOPTOZ VE NEKROZ ÇEŞİTLERİ</b> .....	11
Prof. Dr. Sibel Bektaş	
<b>AKUT ENFLAMASYON</b> .....	14
Doç. Dr. Serdar Altınay	
<b>KRONİK ENFLAMASYON</b> .....	18
Doç. Dr. Serdar Altınay	
<b>SIVI, ELEKTROLİT VE KAN DOLAŞIMI BOZUKLUKLARI-I</b> .....	20
Prof. Dr. Fevziye Kabukcuoğlu	
<b>SIVI, ELEKTROLİT VE KAN DOLAŞIMI BOZUKLUKLARI-II</b> .....	23
Prof. Dr. Fevziye Kabukcuoğlu	
<b>BAKTERİ ENFEKSİYONLARI PATOLOJİSİ</b> .....	26
Prof. Dr. Fevziye Kabukcuoğlu	
<b>VİRAL ENFEKSİYONLAR PATOLOJİSİ</b> .....	29
Doç. Dr. Serdar Altınay	
<b>PARAZİT VE MANTAR ENFEKSİYONLARI PATOLOJİSİ</b> .....	32
Doç. Dr. Serdar Altınay	
<b>RADYASYON ZEDELENMESİ</b> .....	35
Prof. Dr. Fevziye Kabukcuoğlu	
<b>GENETİK HASTALIKLAR PATOLOJİSİ</b> .....	37
Doç. Dr. Serdar Altınay	
<b>NEOPLAZİNİN TANIMI VE SINIFLANDIRILMASI</b> .....	40
Prof. Dr. Sibel Bektaş	
<b>NEOPLAZMLARIN ETİYOLOJİSİ</b> .....	42
Prof. Dr. Sibel Bektaş	
<b>NEOPLAZİNİN KLİNİK ÖZELLİKLERİ</b> .....	44
Prof. Dr. Sibel Bektaş	

<b>TÜMÖRLERİN ADLANDIRILMASI</b> .....	46
Prof. Dr. Sibel Bektaş	
<b>ONKOGENEZ VE KANSER</b> .....	47
Prof. Dr. Fevziye Kabukcuoğlu	
<b>TÜMÖR İMMÜNOLOJİSİ</b> .....	51
Doç. Dr. Serdar Altınay	
<b>TÜMÖR ANTİJENLERİ VE TÜMÖR BELİRLEYİCİLERİ</b> .....	53
Doç. Dr. Serdar Altınay	
<b>B. SİSTEMİK PATOLOJİ</b>	
<b>B1. DERİ VE BAĞ DOKUSU PATOLOJİSİ</b>	
<b>DERİ HASTALIKLARI PATOLOJİSİ-I</b> .....	57
Prof. Dr. Fevziye Kabukcuoğlu	
<b>DERİ HASTALIKLARI PATOLOJİSİ-II</b> .....	60
Prof. Dr. Fevziye Kabukcuoğlu	
<b>BAĞ DOKUSU, KAS, KEMİK VE EKLEM HASTALIKLARI PATOLOJİSİ-I</b> .....	63
Prof. Dr. Fevziye Kabukcuoğlu	
<b>BAĞ DOKUSU, KAS, KEMİK VE EKLEM HASTALIKLARI PATOLOJİSİ-II</b> .....	68
Prof. Dr. Fevziye Kabukcuoğlu	
<b>BAĞ DOKUSU, KAS, KEMİK VE EKLEM HASTALIKLARI PATOLOJİSİ-III</b> .....	71
Prof. Dr. Fevziye Kabukcuoğlu	
<b>B2. HEMATOLENFOİD SİSTEM PATOLOJİSİ</b>	
<b>HEMATOPOEZ VE HEMATOPOETİK HÜCRELERİN NEOPLAZİLERİ</b> .....	75
Prof. Dr. Ebru Zemheri	
<b>HODGKİN LENFOMA</b> .....	79
Prof. Dr. Ebru Zemheri	
<b>LENFOİD NEOPLAZİLER</b> .....	82
Prof. Dr. Ebru Zemheri	
<b>PLAZMA HÜCRELİ NEOPLAZİ VE İLİŞKİLİ HASTALIKLAR, TİMÜS VE DALAK HASTALIKLARI</b> .....	87
Prof. Dr. Ebru Zemheri	
<b>B3. PULMONER VE KARDİYOVASKÜLER SİSTEM PATOLOJİSİ</b>	
<b>SOLUNUM SİSTEMİ ENFEKSİYON PATOLOJİSİ</b> .....	89
Prof. Dr. Halide Nur Ürer	

<b>AKUT AKCİĞER ZEDELENMESİ PATOLOJİSİ</b> .....	100
Prof. Dr. Halide Nur Ürer	
<b>KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALIĞI PATOLOJİSİ</b> .....	104
Prof. Dr. Halide Nur Ürer	
<b>KRONİK RESTRIKTİF İNTERSTİSYEL AKCİĞER HASTALIKLARI PATOLOJİSİ</b> .....	110
Prof. Dr. Halide Nur Ürer	
<b>KARDİYOMİYOPATİLER</b> .....	116
Prof. Dr. Halide Nur Ürer	
<b>VALVÜLOPATİLER</b> .....	119
Prof. Dr. Halide Nur Ürer	
<b>İSKEMİK KALP HASTALIKLARI PATOLOJİSİ</b> .....	123
Prof. Dr. Halide Nur Ürer	
<b>ATEROSKLEROZ PATOLOJİSİ</b> .....	128
Prof. Dr. Halide Nur Ürer	
<b>HİPERTANSİF VASKÜLER HASTALIKLAR PATOLOJİSİ</b> .....	134
Prof. Dr. Halide Nur Ürer	
<b>KALP YETMEZLİĞİ PATOLOJİSİ</b> .....	138
Prof. Dr. Halide Nur Ürer	
<b>VASKÜLİTLER</b> .....	142
Prof. Dr. Halide Nur Ürer	
<b>VASKÜLOPATİLER</b> .....	147
Prof. Dr. Halide Nur Ürer	
<b>SOLUNUM SİSTEMİ TÜMÖRLERİ PATOLOJİSİ</b> .....	152
Prof. Dr. Sibel Bektaş	
<b>B4.GASTROİNTESTİNAL SİSTEM PATOLOJİSİ</b>	
<b>AĞIZ HASTALIKLARI PATOLOJİSİ</b> .....	157
Prof. Dr. Nevra Dursun Kepkep	
<b>ÖZOFAGUS HASTALIKLARI PATOLOJİSİ</b> .....	159
Prof. Dr. Nevra Dursun Kepkep	
<b>MİDE HASTALIKLARI PATOLOJİSİ</b> .....	160
Prof. Dr. Nevra Dursun Kepkep	
<b>NON-NEOPLASTİK BARSAK HASTALIKLARI PATOLOJİSİ</b> .....	162
Prof. Dr. Nevra Dursun Kepkep	

**NEOPLASTİK BARSAK HASTALIKLARI VE REKTUM, ANÜS, PERİANAL HASTALIKLAR PATOLOJİSİ..... 164**

Prof. Dr. Nevra Dursun Kepkep

**KARACİĞER VE SAFRA YOLLARI PATOLOJİSİ..... 166**

Prof. Dr. Sibel Bektaş

**METABOLİZMA PATOLOJİSİ-PANKREAS..... 170**

Prof. Dr. Nevra Dursun Kepkep

**B5. ENDOKRİN SİSTEM PATOLOJİSİ****HİPOFİZ HASTALIKLARI PATOLOJİSİ ..... 174**

Doç. Dr. Serdar Altınay

**TİROİD PARATİROİD PATOLOJİSİ..... 177**

Doç. Dr. Serdar Altınay

**ADRENAL GLAND PATOLOJİSİ..... 180**

Doç. Dr. Serdar Altınay

**TESTİS-OVER HASTALIKLARI PATOLOJİSİ..... 182**

Doç. Dr. Serdar Altınay

**MEME HASTALIKLARI PATOLOJİSİ..... 186**

Doç. Dr. Serdar Altınay

**B6. ÜROGENİTAL SİSTEM PATOLOJİSİ****ÜRİNER SİSTEM ENFEKSİYONLARI ..... 190**

Prof. Dr. Nagehan Özdemir Barışık

**ÜRİNER SİSTEM ANOMALİLERİ ..... 193**

Prof. Dr. Nagehan Özdemir Barışık

**ÜRİNER SİSTEM OBSTRÜKSİYONLARI ..... 196**

Prof. Dr. Nagehan Özdemir Barışık

**ÜROGENİTAL SİSTEM TÜMÖRLERİ PATOLOJİSİ ..... 198**

Prof. Dr. Sibel Bektaş

**BÖBREĞİN GLOMERÜLER VE İNTERSTİSYEL HASTALIKLARI PATOLOJİSİ..... 201**

Prof. Dr. Sibel Bektaş

**MENSTRÜEL SIKLUS VE GEBELİK..... 205**

Prof. Dr. Sibel Bektaş

**KADIN GENİTAL SİSTEMİ ENFEKSİYON HASTALIKLARI ..... 207**

Prof. Dr. Sibel Bektaş



<b>KADIN GENİTAL SİSTEM TÜMÖRLERİ</b> .....	209
Prof. Dr. Sibel Bektaş	
<b>CİNSEL YOLLA BULAŞAN HASTALIKLAR PATOLOJİSİ</b> .....	211
Prof. Dr. Nagehan Özdemir Barışık	
<b>B7. SİNİR SİSTEMİ VE GÖZ-KULAK-BURUN-BOĞAZ PATOLOJİSİ</b>	
<b>MERKEZİ SİNİR SİSTEMİ ENFEKSİYONLARI</b> .....	215
Prof. Dr. Fügen Aker	
<b>SANTRAL SİNİR SİSTEMİNİN DEJENERATİF HASTALIKLARI</b> .....	219
Prof. Dr. Nagehan Özdemir Barışık	
<b>SEREBROVASKÜLER HASTALIKLAR</b> .....	221
Prof. Dr. Nagehan Özdemir Barışık	
<b>SANTRAL SİNİR SİSTEMİNİN TOKSİK VE METABOLİK HASTALIKLARI</b> .....	222
Prof. Dr. Nagehan Özdemir Barışık	
<b>SANTRAL SİNİR SİSTEMİ TÜMÖRLERİ</b> .....	225
Prof. Dr. Nagehan Özdemir Barışık	
<b>PERİFERİK SİNİR SİSTEMİ HASTALIKLARI</b> .....	229
Prof. Dr. Fügen Aker	
<b>BAŞ-BOYUN PATOLOJİSİ</b> .....	231
Prof. Dr. Fügen Aker	
<b>OFTALMİK PATOLOJİ</b> .....	234
Prof. Dr. Fügen Aker	



## A. GENEL PATOLOJİ

- 1-PATOLOJİYE GİRİŞ
- 2-HÜCRESEL ADAPTASYON BOZUKLUKLARI
- 3-HÜCRE İÇİ BİRİKİMLER VE KALSİFİKASYON
- 4-DOKU TAMİRİ, REJENERASYON, İYİLEŞME, FİBROZİS
- 5-APOPTOZ VE NEKROZ ÇEŞİTLERİ
- 6-AKUT ENFLAMASYON
- 7-KRONİK ENFLAMASYON
- 8-SIVI, ELEKTROLİT VE KAN DOLAŞIMI BOZUKLUKLARI-I
- 9-SIVI, ELEKTROLİT VE KAN DOLAŞIMI BOZUKLUKLARI-II
- 10-BAKTERİ ENFEKSİYONLARI PATOLOJİSİ
- 11-VİRAL ENFEKSİYONLAR PATOLOJİSİ
- 12-PARAZİT VE MANTAR ENFEKSİYONLARI PATOLOJİSİ
- 13-RADYASYON ZEDELENMESİ
- 14-GENETİK HASTALIKLAR PATOLOJİSİ
- 15-NEOPLAZİNİN TANIMI VE SINIFLANDIRILMASI
- 16-NEOPLAZİLERDE ETİYOLOJİSİ
- 17-NEOPLAZİNİN KLİNİK ÖZELLİKLERİ
- 18-TÜMÖRLERİN ADLANDIRILMASI
- 19- ONKOGENEZ VE KANSER
- 20-TÜMÖR İMMÜNOLOJİSİ
- 21-TÜMÖR ANTİJENLERİ VE TÜMÖR BELİRLEYİCİLERİ





# PATOLOJİYE GİRİŞ

Prof. Dr. Sibel Bektaş

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Hamidiye Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı; Gaziosmanpaşa Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul

Patoloji, pathos ve logos kelimelerinin birleşimiyle oluşur ve kelime anlamı olarak hastalık bilimi anlamına gelir. Canlı varlıklarda hastalıklar sırasında oluşan gözle ve mikroskopla görülebilen değişiklikler ve fonksiyon bozukluklarını inceleyen bir bilim dalıdır. Temel bilimler ve klinik bilimler arasında köprü oluşturur. Klinik uygulamaya yol göstericidir. Hastalıkların ve ölüm nedenlerinin araştırılması patolojinin tarihini oluşturur, bu amaçla ilk araştırmalar 16. yüzyılda otopsi çalışmaları ile başlamıştır. 19. yüzyılda patoloji ayrı bir bilim dalı olarak kabul edilmiştir. Hüresel patolojinin kurucusu Rudolf Ludwig Karl Virchow'dur (1821-1902). "Omnis cellula a cellula" (Her hücre bir hücreden doğar) sözü ile bilinir ve hastalıklı hücrelerin de sağlam hücrelerden oluştuğunu kanıtlayan ilk bilim adamıdır. Ülkemizde ise Hamdi Suat Aknar modern anlamda patolojinin kurucusudur. Tümörlerin tanısı başta olmak üzere, pek çok hastalığın kesin tanısı için patolojik inceleme gerekli ve zorunludur. Hastalık sürecinin başlıca dört ögesi vardır:

## 1. Hastalığın nedeni (etioloji)

- A) Genetik (intrensek)
- B) Edinsel (infeksiyöz, kimyasal, fiziksel)

## 1. Gelişim mekanizması (patogenez)

## 2. Hücre doku ve organlarda oluşan yapısal değişimler (morfolojik bulgular)

## 3. Morfolojik değişikliklerin işlevsel sonuçları (klinik bulgular)

Patoloji gözlem ve çeşitli teknikler kullanarak dokuları inceler. Gözlem ve diseksiyon ile dokuları inceleme esasına dayanan makroskopi, ışık mikroskopik inceleme ile gözlem ve sentez, histokimyasal analiz, immünohistokimyasal çalışma, immünfloresan mikroskopi, dijital görüntü analizi, moleküler patoloji, *in situ* hibridizasyon ve elektron mikroskobu bu tekniklerden başlıcalarıdır. Patoloji genel olarak ikiye ayrılır. Genel patoloji zedeleyici etkenlere karşı hücre ve dokuların temel reaksiyonlarını inceler, sistemik ya da özel patoloji ise zedeleyici etkenlere karşı organ sistemlerinin temel reaksiyonlarını inceler.

## Patolojinin Bölümleri:

**Patolojik anatomi:** Hastalıklar sonucu oluşan değişikliklerin çıplak göz ile incelenmesidir. Otopsi incelemesi de bu bölümde yer alır.

**Histopatoloji:** Biyopsi materyallerinin ışık mikroskobu ile incelenmesidir.

**Sitopatoloji:** Vücut sıvıları ve sürüntülerden hazırlanan preparatların ışık mikroskobunda incelenmesidir.

**Ultrastrüktürel patoloji:** Işık mikroskobunda görülemeyen çok küçük boyutlu organel ve virüs yapıları elektron mikroskobu ile incelenir.

**Histokimyasal patoloji:** Çeşitli teknikler ile hazırlanan doku kesitleri özel histokimyasal boyalar ile boyanarak incelenir.

**Deneyel patoloji:** Hastalıkların hayvanlarda oluşturularak oluşan lezyonların tanımlanması ve tedaviye yanıtlarının incelenmesidir.

**Adli patoloji:** Adli olgularda hastalık ve ölüm nedenlerinin incelenmesidir.

## Tıbbi patoloji laboratuvarına gelen materyal tipleri:

- Biyopsi
- Rezeksiyon
- Otopsi
- Sitolojik materyaller

Patoloji laboratuvarına gelen tüm materyaller hasta adı ve soyadı, klinik bilgi, gönderen doktor ve klinik adını içeren gerekli bilgileri içermelidir. Patoloji laboratuvarına kabul edilen her materyale bir protokol numarası verilir.

## Laboratuvarda dokuların takibi ve işlenmesi:

Hastalardan alınan örneklerin mikroskopta incelenebilir duruma getirilmeleri için yapılan işlemler bütünüdür. Bu işlemler;

- Fiksasyon/Makroskopi: Biyopsiler ve sitoloji materyalleri patoloji laboratuvarlarına uygun fiksatifler içerisinde gönderilmelidir. Fiksatif maddeler hücreleri canlı dokuya benzer şekilde korur ve çürümelerini önler, en yaygın kullanılan fiksatif doku örnekleri için %10'luk formalin, sitolojik materyaller için %70'lik alkoldür.

- Dehidratasyon: Dokuları ince kesitler alınabilecek şekilde sertleştirmek amacıyla hücrelerdeki suyun sırasıyla artan derecelerde alkollerden geçirilmesi işlemidir.
- Saydamlaştırma: Dokudaki alkolün ve yağın yerini alarak dokuyu saydamlaştırır, bu amaçla en sık kullanılan kimyasal solüsyon ksilendir.
- Parafinizasyon: Dokular 60°C sıcaklıkta parafin içinde bekletilir ve dokulardaki ksilen yerine parafin geçer. Böylece dokular kesilebilir nitelikte ve saydam hale gelir.
- Blok hazırlama: Kesilecek dokular parafin içine gömülerek mum bloklar haline getirilir.
- Kesit hazırlama
- Boyama: Rutinde kullanılan boyama türü Hematoksilen-eozin'dir. Sitoplazma pembe, nükleus mavi-mor boyanır.
- Mikroskopik inceleme

### Frozen inceleme

İntraoperatif konsültasyon olarak adlandırılır. Taze dokuların kriyostat (dondurma mikrotomu) ile -30 derecede dondurularak

kesit alınması işlemidir. Bu yöntemle 20 dakika gibi kısa bir sürede acil tanı sağlanır ve bu tanı ile operasyona yön verilir.

### Patoloji uzmanı ne iş yapar?

- Hastalıklı olduğu düşünülen doku ve organlardan çeşitli biçimlerde alınan örnekleri inceleyerek hastalıklara tanı koymaya çalışır.
- Rutin olarak kullanılan yöntem makroskopik ve mikroskopik incelemedir.
- Zamanının çoğu dokuları çıplak gözle ve mikroskopla inceleyip bu incelemeleri için raporlar hazırlamakla geçer.

### KAYNAKLAR

1. Kumar V, Abbas AK, Aster JC. Robbins Basic Pathology. 10th edition Philadelphia, Pennsylvania: Elsevier; 2018.
2. Prophet EB, Mills B, Arrington JB, Sobin LH. Laboratory Methods in Histopathology. Washington DC: American Registry of Pathology; 1992.

# HÜCRESEL ADAPTASYON BOZUKLUKLARI

Prof. Dr. Sibel Bektaş

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Hamidiye Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı; Gaziosmanpaşa Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul

Hücre, normal fizyolojik gereksinimlerini karşılayarak "homeostaz" adı verilen kararlı denge durumu ile fonksiyonunu sürdürür. Hücreler değişen çevre şartlarına adaptasyon ile uyum sağlar. Adaptasyon ile hücre canlılığını korur ve işlevini ayarlar. Hücrenin adaptasyon gösteremediği durumlarda ise hücre zedelenmesi ve hücre ölümü gelişir (Şekil 1).

Hücre, değişen fizyolojik uyarılara karşı değişen adaptasyon yeteneği sergiler. Artmış gereksinim ve artmış geliştiriciye maruz kalan hücre hiperplazi ve hipertrofi ile yanıt verirken, azalmış besinler ve azalmış uyarı karşısında atrofi, kronik irritasyona maruziyet ile metaplazi uyumunu gösterir.

## Hücresel Adaptasyon Mekanizmaları

- Spesifik hücresel reseptörlerin artması veya azalması: Kolesterolle dolu bir hücrede, düşük yoğunluklu lipoprotein alınımı ile ilgili hücre yüzey reseptörleri azalır.
  - Hedef hücre tarafından yeni protein sentezinin başlatılması: Isı şok proteinleri gibi, bu proteinler zedelenmeden korur.
  - Bir tip proteinden diğereye değişim veya spesifik bir proteinin aşırı yapımı: Kronik iltihap ve fibroziste çeşitli kollajen ve ekstraselüler matriks proteinleri sentezlenir.
- Adaptasyon fizyolojik ve patolojik koşullarda oluşabilir.

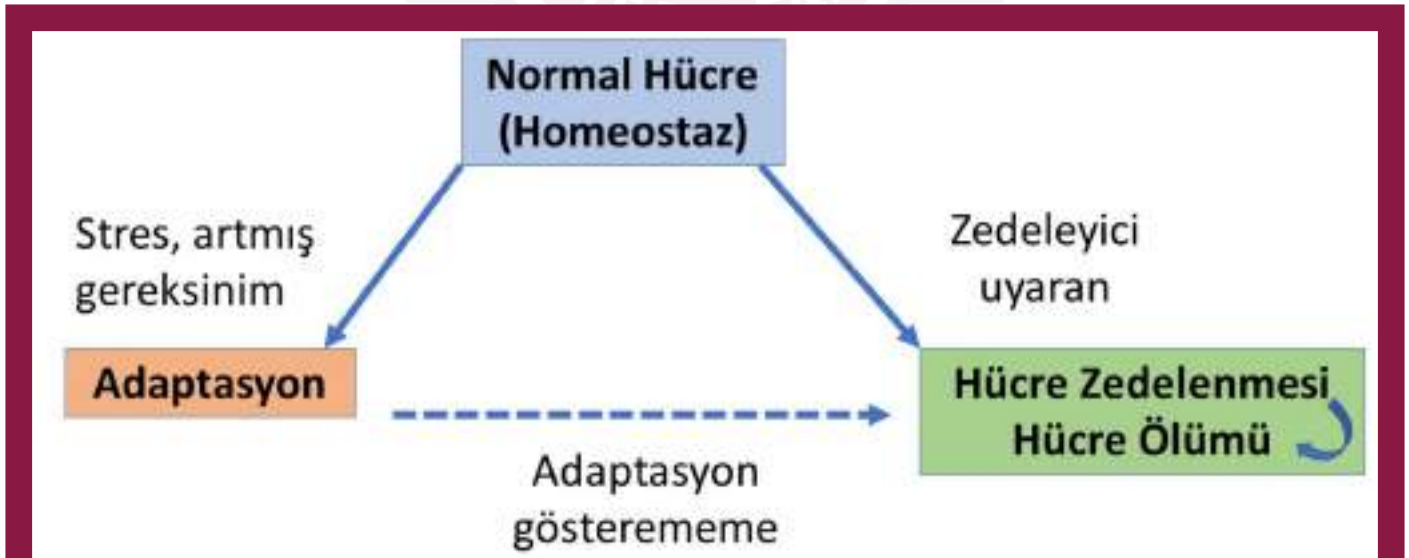
Fizyolojik adaptasyon hormonlar ve endojen kimyasal araçlarla olan normal uyarılara karşı hücrenin bir yanıtıdır. Patolojik adaptasyon ise hücrelerin değişen koşullara uyum sağlamak ve zedelenmeden kurtulabilmek için uğradığı değişimlerdir.

## Adaptasyon Tipleri

Meydana gelebilecek morfolojik değişiklikler üç ana grupta toplanabilir:

1. Hücre sayısının artması veya hücrenin büyümesi ile oluşan hiperplazi ve hipertrofi
2. Hücrenin küçülmesi ile oluşan atrofi
3. Hücrenin değişmesi veya farklılaşması ile oluşan metaplazi

**Hiperplazi ve hipertrofi:** Gelişmesini tamamlamış ve normal büyüklüğe ulaşmış bir organ veya dokunun büyümesidir. Organ büyümesi kendisini oluşturan hücrelerin sayısının artmasına bağlı oluşursa hiperplazi, hücrelerin hacimlerinin artması sonucu oluşursa hipertrofi olarak adlandırılır. Hipertrofi, hücre içindeki yapısal elemanların sentezinin artmasına bağlı gerçek bir büyümedir. Hiperplazi ile hipertrofi genellikle birlikte bulunur. Hipertrofi ya da hiperplazinin gelişimi hücrelerin yenilenebilme özelliklerine ve hücre siklusuna bağlıdır. Miyokard lifleri ve çizgili kas gibi permanant hücrelerin oluşturduğu organlarda



Şekil 1. Normal hücrenin adaptasyon gösterme yeteneğini aşan strese maruz kalması hücre zedelenmesine yol açar

doku büyümesi saf hipertrofi şeklinde olur. Labil ve stabil hücrelerin oluşturduğu organ büyümelerinde ise hiperplazi önemli rol oynar.

Hiperplazide hücrede DNA sentezi başlar ve hücre sayısı artar. Fizyolojik hiperplazi hormonal ve kompensatuvar olarak gelişebilir. Hormona bağlı durumda gerek duyulduğunda işlevsel kapasiteyi artırır, örneğin puberte ve gebelikte memenin gland sayısında artış olması gibi. Kompensatuvar olduğu durumda ise doku zedelenmeden sonra doku kitlesini artırır, örneğin; karaciğerin bir bölümü çıkarıldığında geri kalan dokuda mitoz hemen başlar ve normal ağırlığına ulaşınca kadar hücre artışı devam eder. Patolojik hiperplazi, hormonal yanıtla bağlı gelişebilir, örneğin östrojen artışına bağlı endometrium glandlarında artış, androjen artışına bağlı prostat hiperplazisi, aşırı adrenokortikotropik hormon uyarısına bağlı sürrenal hiperplazisi ve iyot eksikliğinde tiroid uyarıcı hormon artışına bağlı tiroid hiperplazisinde olduğu gibi. Ayrıca yara iyileşmesinde görülen bağ doku yanıtında fibroblast ve kan damarlarında artış ve viral enfeksiyonlarda görülen epitel hücre proliferasyonu patolojik hiperplaziye diğer örneklerdir. Patolojik hiperplazi kanseröz proliferasyonun ortaya çıkabileceği verimli bir zemindir, endometrial glandların artışına bağlı gelişen endometrial hiperplazi endometrial kanser öncülü olabilir. Hiperplazi gelişiminde; büyüme faktörlerinin yerel üretiminin artması ve büyüme faktörü reseptörlerinin düzeyinin yükselmesi ile hücre içi sinyal yollarının aktivasyonu sonucunda hücre proliferasyonu gerçekleşir ve uyarı ortadan kalktığında hiperplazi geriler.

Hipertrofi yanıtında hücre boyutu artar ve buna bağlı olarak organ büyür. Hormona bağlı fizyolojik hipertrofiye örnek olarak gebelikte uterus düz kasındaki ve laktasyonda meme glandlarındaki boyut artışı verilebilir. Adaptif hipertrofide artan işlevsel gereksinime bağlı olarak kalpte hipertansiyon/hemodinamik yüklenme sonucunda ve iskelet kasında egzersiz ile gerçekleşen patolojik hipertrofi verilebilir.

**Atrofi:** Hücre içeriğinin kaybı ile hücre boyutunun küçülmesidir, buna bağlı olarak doku ve organın boyutu küçülür. Normal hücrelerde protein sentezi ve yıkım arasında hassas bir denge vardır. Besin maddelerinin azalması, büyüme faktörlerinin azalması, protein sentezinin azalması ve yıkımın artması atrofi ile sonuçlanır. Fizyolojik olarak yaşamın belli dönemlerinde

bazı dokular atrofiye uğrar, örneğin pubertede timus atrofisi, fetusda tiroglossal duktus atrofisi ve doğumdan sonra uterus atrofisi olmak üzere. Patolojik atrofi örnekleri olarak; azalmış iş yüküne bağlı kullanılmama atrofisi, kırıkta görülen kas atrofisi, sinir zedelenmesine bağlı inervasyon atrofisi, azalmış kan akımı, yetersiz beslenme, beyin ve kalpte görülen senil atrofi, endokrin uyarının kaybına bağlı östrojenin azalması ile meme, endometrium, vajinal atrofi ve tümör basısına bağlı basınç atrofisi verilebilir. Mikroskopik olarak atrofiye uğrayan hücrede otofajik vakuollerde artış olur, otofajik vakuol içerisindeki bazı hücre yıkıntıları (lipofuscin) sindirilemez ve membrana bağlı artık cisimler olarak kalır. Fazla miktarda olduğunda dokuda kahverengi renk değişimi oluşur ve kahverengi atrofi olarak adlandırılır.

**Metaplazi:** Erişkin bir hücre tipinin yerini başka bir erişkin hücre tipinin almasıdır. Strese duyarlı hücrelerin yerini olumsuz koşullara daha dayanıklı hücre tipi alır. Epitelyal veya mezenkimal metaplazi olabilir. Mekanik travma ve iltihap gibi uzun süreli kronik irritasyon sonucu oluşur. Genelde reversibl bir olaydır, vücudun korunma reaksiyonlarından biri olarak bilinir. Amaç dış etkilere karşı dayanıksız hücrelerin yerini daha dayanıklı hücrelerin almasıdır.

Kolumnar silyalı epitelin skuamöz epitele metaplazisi solunum yolu epitelinde sigaraya ve A vitamini eksikliğine bağlı olarak meydana gelir.

Kolumnar sekretuar epitelin skuamöz epitele metaplazisi tükürük bezi, pankreas, safra yolu taşlarında iritasyona bağlı gelişebilir.

Skuamöz epitelin kolumnar epitele metaplazisi özefagusta reflü özofajite bağlı olarak gelişebilir ve Barret özofagus olarak adlandırılır.

Bağ dokusunda kıkırdak metaplazisi, kas içinde myositis ossifikans olarak bilinen kemik gelişimi ve yağ metaplaz ileri mezenkimal metaplazi örnekleridir.

## KAYNAKLAR

1. Kumar V, Abbas AK, Aster JC. Robbins Basic Pathology. Cell Injury, Cell Death, and Adaptations. 10th edition Philadelphia, Pennsylvania: Elsevier; 2018;31-54.
2. Kumar V, Abbas AK, Aster JC. Robbins Temel Patoloji. Hücre hasarı, Hücre Ölümü ve Adaptasyonlar. 9. Baskı. Philadelphia: Elsevier; 2014;1-28.



# HÜCRE İÇİ BİRİKİMLER VE KALSİFİKASYON

Prof. Dr. Fevziye Kabukcuoğlu

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Patoloji, İstanbul

## Hücre İçi Birikimler

Bazı koşullarda çeşitli maddeler sitoplazmada, organellerde (lizozomlarda) veya hücre çekirdeğinde anormal miktarda birikebilir.

1. Hücre içinde normalde bulunan bir maddenin hücre dışına taşınmasında bozukluk olarak görülebilirler. Karaciğer yağlanması bu duruma örnektir.
2. Genetik ya da edinsel kusurlar nedeni ile hücredeki endojen bir madde birikebilir. Örneğin;  $\alpha$ 1 antitripsin eksikliği sonucu birikim olabilir.
3. Bir metabolizma ürününün enzim kusurları nedeni ile parçalanamayıp birikmesine depo hastalıkları örnek verilebilir.
4. Hücre dışından gelen bir maddenin parçalanamaması ya da taşınmaması nedeni ile karbon ve silis partikül birikimi görülebilir.

## Lipidler

Hücre içinde lipid birikimi yağlı değişiklik (steatoz) olarak bilinir. Trigliseridlerin hücrelerde anormal birikimidir. En çok karaciğerde, daha az sıklıkla kalp, iskelet kası ve böbreklerde görülebilir.

Toksiner, protein malnütrasyonu, diabetes mellitus, obezite, anoksi ve aşırı alkol kullanımı sonucu gelişir.

## Kolesterol ve kolesterol esterlerinin birikimi;

**Ateroskleroz:** Aort ve büyük arterlerin intima tabakasındaki düz kas hücreleri ve makrofajlar lipid vakuollerle dolar. Bu hücreler köpüksü bir görünüm alır ve aterom plaklarını oluşturur.

**Ksantom:** Hiperlipidemi durumunda makrofajlar içerisinde kolesterol birikimidir. Derialtı ve tendonlarda ksantom denilen tümöral birikimler görülür.

**Kolesterolozis:** Safra kesesinin lamina propriyasında kolesterol yüklü makrofaj birikimidir.

Niemann-pick hastalığı: Enzim defekti sonucu organlarda kolesterol birikimine neden olan lizozomal depo hastalığıdır.

## Proteinler

Böbrekte eser miktarda albümin, proksimal tübüllerden pinositoz yolu ile reabsorbe edilir. Proteinüri ile seyreden böbrek hastalıklarında, proksimal böbrek tübüllerinde reabsorbsiyon damlacıkları görülür. Nefrotik sendrom gibi

hastalıklarda bu protein çok fazla geri emilir ve sitoplazmada pembe renkli damlacıklar olarak görülür. Proteinüri durursa protein damlacıkları metabolize edilir. İmmüoglobülinlerin sentezi sırasında plazma hücrelerinde önemli miktarda protein birikir. Endoplazmik retikulumda eozinofilik Russell cisimcikleri görülebilir.  $\alpha$ 1 antitripsin eksikliğinde anormal katlanmış proteinler karaciğerde endoplazmik retikulumda birikir.

## Glikojen

Sağlıklı hücrelerin sitoplazmasında bulunan enerji kaynağıdır. Glikoz veya glikojen metabolizması bozukluklarında hücre içinde glikojen birikimi görülür. Diabetes mellitusda glikojen, böbrek tubulus epitelinde, kalp kası hücrelerinde, karaciğer hücreleri ve Langerhans adacıklarının  $\beta$  hücrelerinde birikir. Glikojen depo hastalıkları; glikojenin sentezi veya yıkımındaki enzimatik defektler sonucu meydana gelir.

## Pigmentler

Pigmentler karbon gibi vücut dışından gelen (eksojen) veya lipofusin, melanin ve hemoglobin türevleri gibi vücutta sentez edilen (endojen) renkli maddelerdir.

### 1. Eksojen pigmentler

**I. Karbon:** Hava kirliliği sonucu en sık karşılaşılan eksojen pigmenttir. İn hale edildiğinde alveollerdeki makrofajlar tarafından fagosite edilerek trakeabronşial lenf bezlerine taşınır.

**II. Antrakozis:** Akciğerler ve lenf kanallarının siyaha boyanmasıdır.

### 2. Endojen pigmentler

**I. Lipofusin:** Çözünürlüğü olmayan kahverengi-sarı renkli bir maddedir. Fuscus=kahverengi (Latince). Yaşlanma ve atrofide kalp, karaciğer ve beyinde birikir. Malnütrasyon, kanser kaşeksisi durumlarında da görülür. Hücreye zarar vermez ancak bir serbest radikal hasarı geçirmiş olduğunu belirtir. Pigment bol miktarda olduğunda doku kahverengi görünüm alır (kahverengi atrofi).

**II. Melanin:** Epidermisteki melanositlerin ürettiği, ultraviyole ışınlarına karşı koruyucu görevi gören kahverengi-siyah bir pigmenttir.

**III. Hemosiderin:** Hemoglobin türevi olan ve lokal ya da sistemik demir fazlalığı olduğunda dokularda biriken sarı-kahverengi bir pigmenttir. Demir hücrelerde apoferritin adlı bir proteinle birleşip ferritin miçelleri oluşturur. Demir Prusya mavisi denilen

biyokimyasal reaksiyonla gösterilebilir. Yaşlanan eritrositlerin parçalandığı kemik iliği dalak ve karaciğerdeki fagositlerde az miktarda bulunabilir. Aşırı birikmesine hemosiderozis denir. Hemokromatozis denilen metabolizma bozukluğu sonucu demirin fazla emilimi, hemolitik anemi veya sık kan transfüzyonları sonucu hemosiderozis gelişebilir.

### Patolojik Kalsifikasyon

Kalsiyum tuzlarının az miktarda demir, magnezyum ve diğer minerallerle birlikte dokularda birikimidir.

#### I. Distrofik Kalsifikasyon

Hasarlı veya nekrozlu olan dokularda görülür. Kalsiyum metabolizmasında bozukluk yoktur ve serum kalsiyum seviyeleri normaldir. Her türlü nekroz alanında görülebilir. İlerlemiş aterosklerozda, aort ve büyük arterlerdeki ateroskleroz plaklarında hemen her zaman mevcuttur. Yaşlı veya hasarlı kalp kapaklarında görülebilir. Aort kapağındaki distrofik kalsifikasyon aort stenozunun önemli bir nedenidir. Tüberkülozda ve tiroid papiller karsinomu gibi tümörlerde görülebilir.

Başlangıç ve ilerleme aşamaları sonucu kalsiyum fosfat kristalleri oluşur. Normal kıkırdak ve kemikte matriks vezikülleri mevcuttur. Patolojik kalsifikasyonda dejenere hücrelerde membrana bağlı veziküller ortaya çıkar. Kalsiyum, membran fosfolipidlerine afinitesi nedeni ile bu veziküllerde yoğunlaşır. Fosfat ise membrana bağlı fosfatazların faaliyeti sonucu ortaya çıkar. Hücre içi kalsifikasyon, ölü ya da kalsiyum düzenleme yeteneğini kaybetmiş hücrelerin mitokondrilerinde gerçekleşir.

#### 2. Metastatik Kalsifikasyon

Kalsiyum tuzlarının normal dokularda birikmesidir. Kalsiyum metabolizmasındaki hiperkalsemi gibi bozukluklar nedeni ile gelişir. Metastatik kalsifikasyon en sık mide mukozası, böbrekler, akciğerler, sistemik arterler ve pulmoner venlerde görülür. Kalsiyum tuzları distrofik kalsifikasyondaki gibi amorf birikimler veya hidroksi apatit kristalleri şeklinde birikirler.

#### Metastatik kalsifikasyon şu nedenlerle meydana gelebilir:

1. Paratiroid hormon salgısının artması, primer paratiroid tümörleri veya diğer malign tümörlerin paratiroid hormonu salgılamasına neden olması,

2. Kemik yıkımının artması, kemik döngüsünün hızlanması (Paget hastalığı), uzun süreli hareketsizlik, tümörler (multipl miyelom, lösemi, kemik metastazları),

3. D vitamini ilişkili bozukluklar (D vitamini zehirlenmesi, sarkoidoz-makrofajların D vitamini prekürsörlerinden birini aktive etmesi),

4. Böbrek yetmezliği-fosfat retansiyonu sonucu sekonder paratiroidizm, diyaliz hastalarında alüminyum intoksikasyonu, aşırı kalsiyum, antiasit, süt alımı sonucu süt alkali sendromu.

#### Patolojik Kalsifikasyonun Morfolojisi

Kalsiyum tuzları makroskopik olarak beyaz renkte granüller veya topaklar şeklinde görülür.

Tüberkülozda kazeöz nekroz alanlarında distrofik kalsifikasyon sık görülür. Lenf nodları radyografide radyopak görünümüne bir taş dönüşmüş olarak gözükür. Mikroskopik olarak hücre içi ve/veya hücre dışı bazofilik birikimler görülür. Zamanla heterotopik kemik oluşabilir. Bazen tek nekrotik hücreler üzerine mineral birikimi ile lameller tarzda psammom cisimcikler oluşur. Tiroidin papiller karsinomu buna örnektir. Asbestozda akciğerde kalsiyum ve demir tuzları asbest lifleri üzerinde boncuk şeklinde birikir. Sıklıkla klinik vermezler. Bazen akciğerlerde masif tutulum görülebilir. Böbrekte yaygın birikimler (nefrokalsinozis) böbrek hasarı yapar.

#### KAYNAKLAR

1. Oakes SA. Cell injury, cell death and adaptations. In: Kumar V, Abbas AK, Aster JC, Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease. 10th ed. Canada: Elsevier Saunders, 2021:33-70.
2. Goepel JR, Bury JP. Responses to cellular injury. In: Cross SS. Underwood's Pathology, a clinical approach. 6th ed, Edinburgh: Churchill Livingstone, 2013:79-80.
3. Kumar V, Abbas AK, Aster JC. Cell Injury, Cell Death and Adaptations. In: Robbins Basic Pathology. 9th ed, Philadelphia: Elsevier Saunders, 2013:1-28.

# DOKU TAMİRİ, REJENERASYON, İYİLEŞME, FİBROZİS

Doç. Dr. Serdar Altınay

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Patoloji, İstanbul

Hücre ve dokularda hasar oluşması ile hücre çoğalması arasında uyum vardır. Genellikle bir dokudaki hücre sayısı; ölen veya başka hücreye diferansiye olan hücreler ile çoğalan hücrelerin toplamına eşittir. Hücre popülasyonunu etkileyen faktörler; proliferasyon, ölüm ve diferansiyasyondur. Bir dokudaki hücre artışı, çoğalan hücrelerin artışına veya başka hücreye diferansiye olan hücreler ya da ölen hücrelerin azalmasına işaret eder (Şekil 1).

## Hücre Popülasyonunu Etkileyen Faktörler

### Onarım (Reperasyon)

İltihabın erken evrelerinde başlar. Onarım esnasında iki olay gerçekleşir; 1) Zedelenen dokudaki aynı tip parankimal hücreler rejenere olur 2) Hasara uğrayan hücrelerin yerini kalıcı skar oluşturan bağ dokusu alır (fibroplazi). Rejenerasyon ve skarlaşma kontrollüdür (hücre büyüme ve diferansiyasyonu ile hücre matriks ilişkisi açısından).

### Rejenerasyon

Hücre proliferasyonu; çoğalmayı uyarın veya inhibe eden, lokal kaynaklı biyokimyasal faktörlerle kontrol edilir. Uyarınların artışı veya inhibitörlerin azlığı hücre proliferasyonunu etkiler. Proliferasyon, hücre siklusunun süresini kısaltır veya hücre kayıp hızını azaltır. En önemli düzenleyici kontrol mekanizması, istirahatteki (G0) hücrelerin uyarılarak hücre siklusuna katılmasıdır.

### Hücre siklusu

G1 (presentez), S (DNA sentezi), G2 (premitoz), M (mitoz) ve G0 (istirahatteki hücreler, kök hücreler) fazlarından oluşur (Şekil 2). Organizmadaki hücreler rejenerasyon kapasitesi ve hücre siklusu ile ilişkisine göre üç gruba ayrılır: 1) Labil hücreler 2) Stabil hücreler 3) Permanent hücreler. Olgun dokuların çoğunda; her üç hücre değişik oranlarda bulunur.

### 1-Labil Hücreler

Hayat boyunca çoğalarak, ölen hücrelerin yerini alırlar. Sublethal zedelenmeye çok duyarlıdır, kolayca rejenere olurlar. Bu hızlı hücre turn-over'ı nedeniyle tümörle sonuçlanabilecek genetik hatalara açıktırlar. Hemopoietik ve lenfopoietik sistem, kutanöz ve mukozal epitel (deri, ağız boşluğu, vajina ve serviks) çok

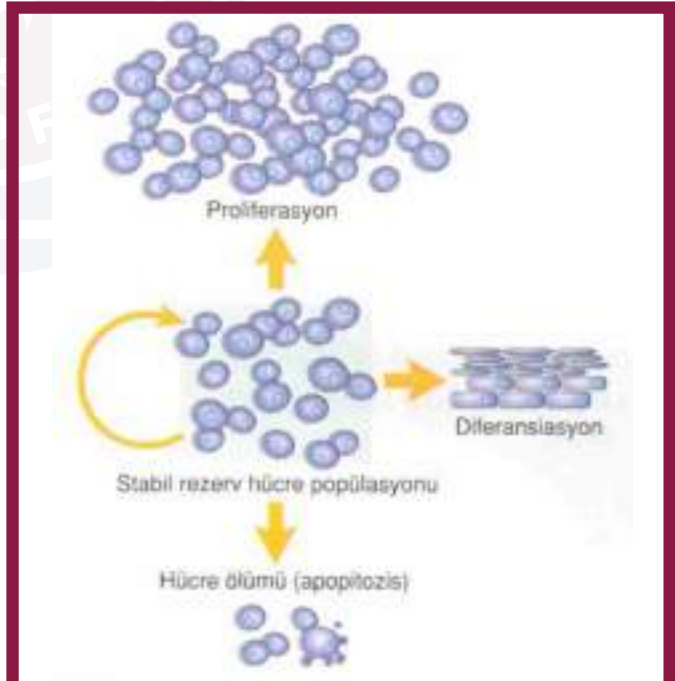
katlı yassı epitel, üriner kanalın değişici epitel, sindirim kanalı epitel, overdeki germ hücreleri, ekzokrin organların kübik salgı kanal epitel (tükrük bezi, pankreas, safra kanalları), uterus ve tuba epitel bu gruptadır.

### 2-Stabil hücreler

G0 evresinde bulunup, hücre kaybı olunca bölünme ve doku düzenlenmesini sağlayan uygun uyarınla G1 evresine geçen hücrelerdir. Sıklıkla çoğalma oranları düşüktür. Bu hücrelerin çoğalma gücü hepatektomi veya toksik, viral, kimyasal zedelenmeden sonra karaciğerde görülür. Karaciğer, böbrek ve pankreas parankimal hücreleri, damar endoteli, fibroblast ve düz kas hücreleri örnektir.

### 3-Permanent (bölünmeyen) hücreler

Mitoz göstermezler, çoğalmazlar, hasara uğrayınca skarlaşabilirler. Sinir, kalp kası ve iskelet kası hücreleri (iskelet kası hücrelerinin sınırlı rejenerasyon kapasitesi vardır) bu grupta yer alır.



Şekil 1. Hücre proliferasyon ve ölüm arasındaki ilişki (4).



Şekil 3. Granulasyon Dokusu Olgun Skar Dokusu (Masson-Trikrom) Yara iyileşmesinde bağ doku birikimi(4).

Hücre büyümesinde etkili olan çok sayıda kimyasal mediyatör içinde en önemlileri, yerel hücrelerden gelen veya serumda dolaşan polipeptid büyüme faktörleridir. Büyüme faktörleri, normal rejenerasyon ve reperasyonu düzenler. Protoonkojen (büyüme kontrol yollarını etkileyen genlerin) etkisiyle hücre proliferasyonunu uyarırlar. Protoonkojenler, (yapı veya ekspresyonlarındaki değişiklik sonucu) onkojenlere dönüşürlerse kanserdeki kontrolsüz hücre büyümesi gözlenir. Birçok büyüme faktörü; hücre migrasyon ve diferansiyasyonu ile doku taslağı oluşumunda etki gösterir. Hücre büyümesi tipik olarak büyüme faktörlerinin, hücre yüzeyi veya içinde bulunan spesifik reseptörlere bağlanması ile başlar. Çoğu reseptörler hücre membranında lokalize, steroid reseptörler ise hücre içinde "sitoplazma ve çekirdek" yerleşir. Hücre içi kinazların uyarılması sonucu nükleer transkripsiyon aktivasyonu ile DNA sentezi ve hücre bölünmesi başlar.

### Normal hücre büyümesi

Büyüme faktörleri, sinyal taşıyıcı proteinler, transkripsiyon faktörleri, siklinler ve siklin bağımlı kinazı yönlendiren genler ile düzenlenir. Hücre ve dokuların büyümesini inhibe eden negatif sinyaller de vardır.

### A-Kontakt inhibisyon

Doku kültürlerinde kontakt inhibisyonla büyümenin durduğu gözlenir. Parsiyel hepatektomi sonrasında karaciğer normal preoperatif boyut ve biçimini kazandığında hepatositlerin çoğalmaları durur.

### B-Polipeptid faktörler

Transforme edici büyüme faktörü-beta (TGF- $\beta$ ) ve tümör nekroze edici faktör (TNF) içeren ve büyümeyi inhibe eden polipeptid faktörler vardır.

### Büyüme Faktörleri

Polipeptid büyüme faktörleri çeşitli hücre tiplerine veya sınırlı hedef gruba etki edebilir. Polipeptid büyüme faktörlerinin büyümeyi uyarmak ve hücrenin hareket, kontraktilite ve diferansiyasyonunu (tamir ve yara iyileşmesinde gereklidir) sağlamak gibi önemli etkileri vardır. Yara iyileşmesi ve bağ

dokusuyla tamirde, parakrin uyarı (sıklıkla dokudaki bir hücre tarafından salgılanan ve komşu hücrelerin aktivasyonunu regüle eden bir faktör) rol alırsa da endokrin, parakrin veya otokrin yollarla etkili olan çeşitli büyüme faktörleri de görev yaparlar (Tablo 1).

### Epidermal büyüme faktörü (EGF)

Bazı epitel hücreleri ve fibroblastlarda etkilidir. Anjiogenez, kemotaksis (endotel hücreleri), fibroblast ve endotel hücrelerinde proliferasyon, kollajen yapımı ve sekresyonunda etkilidir. Hücre membranındaki tirozinkinaz reseptörüne (c-erb B1) bağlanarak hücrelerde bölünmeyi uyarır. TGF-alfa, EGF reseptörüne bağlanarak benzer biyolojik aktivitelere sebep olur.

### Platelet-türevi büyüme faktörü (PDGF)

Aktive trombosit, makrofaj, endotel ve düz kas hücreleri ve bazı tümörler tarafından salgılanır.

Fibroblast artış ve göçünü indükler. Kemotaksis (monosit ve fibroblast), fibroblast, düz kas hücresi ve monosit proliferasyonu ile kollajen yapımı ve sekresyonunda etkilidir.

### Fibroblast büyüme faktörleri (FGFs)

Aktive makrofaj ve diğer hücrelerce serbestleştirilir. Bazal membrana yoğun afinite gösterirler.

Anjiogenez, kemotaksis (endotel, fibroblast ve monosit), fibroblast ve endotel hücrelerinde proliferasyon, kollajen yapımı ve sekresyonunda etkilidir.

### TGF-beta

Trombosit, endotel hücreleri, T hücreleri ve aktive makrofajlar tarafından inaktif formda üretilir. Fonksiyonel olabilmesi için proteolitik olarak parçalanması gerekir. Kültürde, epitel hücresinin büyümesini inhibe eder, mezenkimal hücrelerin proliferasyonu üzerinde etkisi değişiktir.

### Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF)

VEGF reseptörleri, sadece endotel hücreleri üzerinde bulunur. Hücre dışı matrikste plazma proteinlerinin birikimine yardımcı olarak fibroblast ve endotel hücreleri için stroma sağlar.

### Sitokinler

Bazı durumlarda büyüme faktörü olarak rol alırlar. IL-1 ve TNF anjiogenez, fibroblast proliferasyonu, kollajen yapımı ve sekresyonunda etkilidirler.

### Ekstraselüler matriks (ESM), hücre-matriks etkileşimi

Her dokuda belirli oranda ESM vardır. Proteoglikan ve glikoz aminoglikan jel içinde yerleşen adheziv glikoprotein protein yapısındaki fibröz yapısal proteinler (kollajen ve elastin) ile interstisyel matriksden oluşur. Hücrelerin adhezyonu, büyümesi, hareketlerini ve diferansiyasyonunu düzenler.

Tablo 1. Yara iyileşmesinde büyüme faktörleri (4).

	EGF or (TGF- $\alpha$ )	PDGF	b-FGF	TGF- $\beta$	VEGF	IL-1 or TNF
<b>Anjiogenezis</b>	+	0	++	+	++	+
<b>Kemotaksis</b>						
Maksiller	0	+	+	+	0	+
Fibroblastlar	0	+	+	+	0	0
Endotel hücreleri	+	0	+	-	+	0
<b>Proliferasyon</b>						
Fibroblastlar	+	+	+	±	0	+
Endotel hücreleri	+	0	++	-	++	0 or -
<b>Kollagen Yapımı</b>	+	+	+	++	0	+
<b>Kollagen Sekresyonu</b>	+	+	+	+	0	+

++, azanlık; +, uyandır; -, inhibe eder; ± değişken (kız - yüksek) etki, 0, etki yoktur; EGF, epidermal büyüme faktörü; TGF- $\beta$ , transforme büyüme faktörü -  $\beta$ ; PDGF, platelet-deriveli büyüme faktörü; b-FGF, ana fibroblast büyüme faktörü; VEGF, vasküler endotel büyüme faktörü.

ESM, epitel hücreleri, endotel ve düz kas hücreleri çevresinde ileri derecede organize, özel bazal membran (BM) oluşturur. BM, epitelin düzenli yenilenmesi için gereklidir. BM'nin olmadığı durumlarda; hücreler düzensiz çoğalarak orijinal dokuya yapısal ve fonksiyonel olarak benzemeyen kitleler oluştururlar. ESM'nin başlıca üç komponenti vardır: 1-Kollajen, 2-Adheziy glikoproteinler, 3-Proteoglikanlar

### Bağ dokusu ile onarım

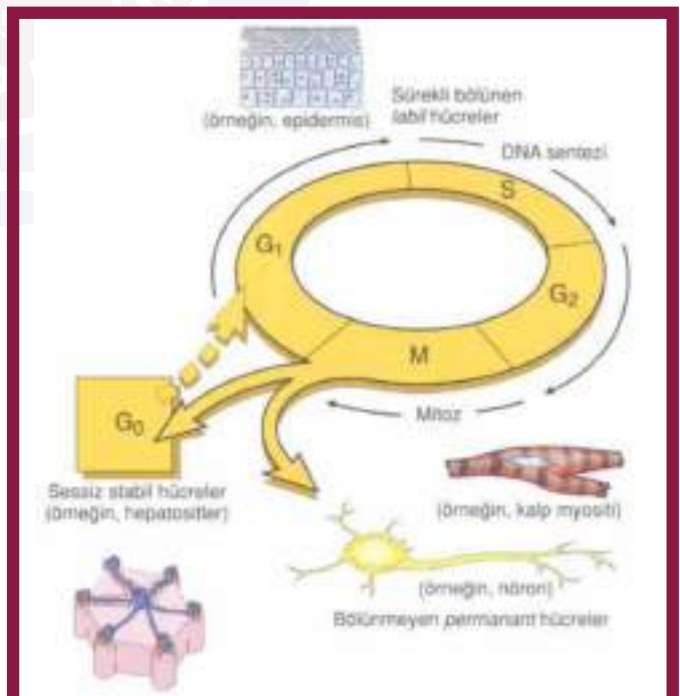
Parankimal hücre ve stromal çatıda ciddi zedelenme varsa onarım sadece parankim rejenerasyonu ile yapılamaz. Yirmi dört saat içinde, proliferen fibroblastlar ve endotel hücreleri rejeneren olamayan parankim hücrelerinin yerini alır. Üç ve/veya beş günde, granülasyon dokusu (makroskopik olarak yara kabuğu altında yumuşak, pembe, granüllü görünüm) gelişir. Granülasyon dokusu, gevşek ESM içinde yerleşen proliferen fibroblastlar ve ince duvarlı kapiller ağ ile karakterizedir (Şekil 3). Zamanla bağ dokusu matriksinin birikimi ile fibrozise dönüşür (=skarlaşma). Skar gelişimi için şunlar olmalıdır: 1. Yeni kan damarlarının oluşumu (anjiogenez), 2. Fibrozis 3. Skarın matürasyon ve organizasyonu (yeniden biçimlenme)

### Yara İyileşmesi

#### Primer yara iyileşmesi

Dikişle kenarları birbirine yaklaştırılan, temiz cerrahi insizyonun iyileşmesine primer yara iyileşmesi (=primer birleşme) denir. Epitelyal bazal membran bütünlüğü fokal olarak kesintiye

uğramış, epitele göre bağ dokü hücre kaybı azdır. Bu sebeple, epitelyal rejenerasyon fibrozisten fazladır. Dar insizyon mesafesi hızla fibrin ve pıhtılaşmış kanla dolar ve yüzeyde bir kabuk oluşur.



Şekil 2. Hücre siklusu (4).

### Sekonder yara iyileşmesi

Enfekte veya doku kaybının fazla olduğu durumlarda oluşan iyileşmeye sekonder yara iyileşmesi (=sekonder birleşme) denir. Granülasyon dokusu, ESM birikimi ve skar dokusu belirgindir. İnfarktüs, iltihabi ülser, apse, büyük yaraların iyileşmesi bu yolla olur.

### Sekonder iyileşmenin primer iyileşmeden farkları

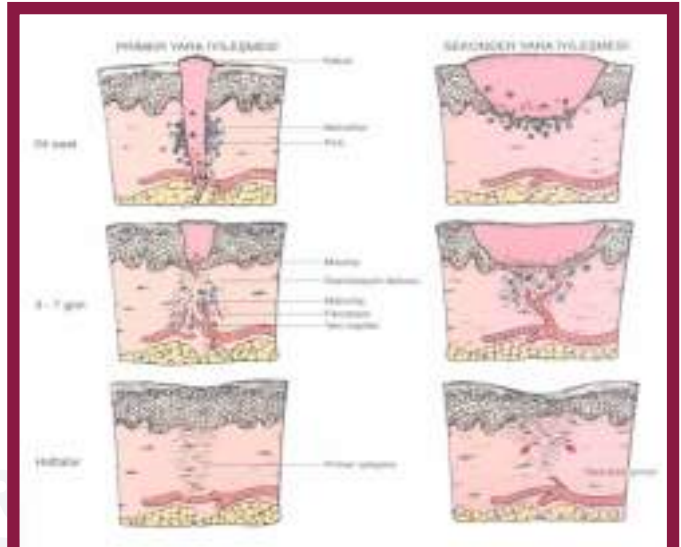
Büyük doku defektleri, bol nekrotik debris, eksuda, fibrin ve yoğun iltihabi reaksiyon vardır. Bol granülasyon dokusu ve daha büyük skar dokusu oluşur, yara büzüşmesi vardır. Altıncı haftada, büyük deri defektleri büzüşerek ilk boyutlarının %5-10'una iner. Bunun nedeni, ultrastrüktürel ve fonksiyonel nitelikleri düz kas hücrelerine benzeyen ve modifiye fibroblastlardan gelişen myofibroblastlardır (Şekil 4).

### Yara direnci

Dikkatle dikilen yaralarda normal deri direncinin ortalama %70'i geri kazanılır. Direncin geri kazanılması kollajen yapımıyla mümkündür. Birinci haftada dikişler alınınca yara direnci normal deri direncinin %10'u, 3 ayda %70-80 olup bu oran erişebileceği son noktadır.

### İltihabi Reperatif Cevaba Genel Bakış

İltihabi uyarının sürekliliği, nekroz oluşumu, fibrin miktarı, eksudanın çözülmesi, zedelenme tipi ve zedelenen hücrenin niteliğine bağlı olarak rezolusyon, rejenerasyon, organizasyon veya reperasyonla iyileşme gözlenir. Doku defektlerinde oluşan skarlarda fonksiyon olmamasına rağmen geri kalan parankim sayesinde fonksiyonunu sürdürülebilir. Skar oluşumu nadiren kalıcı fonksiyon bozukluğuna yol açabilir. Örneğin; iyileşen



Şekil 4. Primer ve sekonder yara iyileşmesi (4).

miyokard infarktüsünde oluşan fibröz doku kas fonksiyon kaybına, aritmi veya trombus oluşumuna yol açabilir.

### KAYNAKLAR

1. Majno G. Chronic inflammation: links with angiogenesis and wound healing. Am J Pathol. 1998;153:1035-1042.
2. In: Weissman G. Ed: Inflammation: Historical Perspectives, New York: Raven Press; 1992.
3. Lawrence T, Gilroy DW. Chronic inflammation: a failure of resolution?. Int J Exp Pathol. 2007;88:85-93.
4. Robbins Basic Pathology 9th Edition" by Kumar V, Abbas A, Aster J, is published by arrangement with Elsevier Inc., 1600 John F. Kennedy Blvd, Suite 1800, Philadelphia, PA 19103-2398 United States.

# APOPTOZ VE NEKROZ ÇEŞİTLERİ

Prof. Dr. Sibel Bektaş

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Hamidiye Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı; Gaziosmanpaşa Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul

## Nekroz Çeşitleri

Hücre ölümü sonucunda, genellikle enzimlerin progresif parçalayıcı etkisi ile oluşan morfolojik değişiklikler spektrum nekroz olarak adlandırılır. Tıbbi patoloji laboratuvarına formaldehit içinde gelen dokular ölüdür, ancak nekrotik değildir. Nekrozdaki hücresel değişimlerden enzimatik sindirim ve protein denatürasyonu sorumludur. Bu işlemler için lizozomal katalitik enzimler, ölen hücrelerden çıkıyorsa otoliz, nekroz alanına gelen ve enflamatuvar yanıtın bir parçası olan lökositlerden kaynaklanıyorsa heteroliz olarak adlandırılır. Nekroz sonucunda hücrede oluşan değişimlerin görülür hale gelmesi için genellikle saatler içeren belirli bir sürenin geçmesi gereklidir. Örneğin; miyokard infarktüsünde biyokimyasal değişim 2 saat sonra kanda saptanabilirken, ilk histolojik bulgular 8-12 saat sonra gözlenir. Nekrotik hücrelerden açığa çıkan kreatin kinaz MB ve troponin biyokimyasal olarak erken tanıyı sağlar.

## Nekrotik Hücre Morfolojisi

Nekrotik hücrenin sitoplazması eozinofilik görülür. RNA'nın sitoplazmada oluşturduğu normal bazofilinin kaybı ve eozin boyasının denatüre intrasitoplazmik proteinlere daha çok bağlanması bu görünüme katkıda bulunur. Nekrotik hücreler glikojen kaybına bağlı daha homojen ve camsı özelliktedir, zamanla organellerin enzimatik sindirimi sonucunda sitoplazmada vakuoller oluşur. Ölü hücrelerin yerini en sonunda myelin figürleri olarak adlandırılan iri girdapsı fosfolipid kitleleri alır ve bu alanda kalsifikasyon gelişebilir.

Nekrotik hücrenin nükleusunda da DNA yıkımına bağlı olarak değişiklikler meydana gelir. Kromatinin oluşturduğu bazofili silinebilir: karyolizis; nükleus bazofilisi artar ve büzülerek küçülebilir: piknozis; piknotik nükleus parçalanabilir: karyoreksis olarak bilinen değişiklikler görülebilir. Genel olarak altta yatan neden hakkında fikir verebilen, beş tip doku nekrozu görülür: Koagülasyon nekrozu, likefaksiyon nekrozu, kazeöz nekroz, yağ nekrozu ve fibrinoid nekroz.

## Koagülasyon Nekrozu

Denatürasyonun baskın olduğu bu nekroz tipinde hücrenin genel sınırları seçilebilir, doku sert kıvamlıdır. Hücre zedelenmesi veya asidoz nedeniyle enzimler de denature olduğundan proteoliz görülmez. Nekrotik hücre zamanla parçalanır, fagositoz veya lökositlerden salınan lizozomal enzimlerce sindirilir. Genel

doku yapısının korunduğu koagülatif nekroz, beyin dışında tüm dokularda iskemik nekroz alanlarındaki hücre ölümünün karakteristiğidir.

## Likefaksiyon Nekrozu

Bakteriyel ve bazen fungal enfeksiyonların çok sayıda enflamatuvar hücreyi harekete geçirmesi ile lökosit enzimlerinin dokuyu sindirmesi sonucunda oluşur. Santral sinir sisteminde hipoksik nekroz sonucu oluşan hücre ölümü de bu şekilde gerçekleşir. Tüm hücreler sindirilir ve yerini visköz bir sıvı kitlesi alır, süreci akut enflamasyon başlatmışsa pü olarak da adlandırılan krem-sarı renkli sıvı oluşur.

## Gangrenöz Nekroz

Özel bir nekroz tipi değildir. Kan akımı kesilen ekstremitedeki koagülasyon nekrozudur. Bakteriyel enfeksiyon eklenirse bakteri ve lökositlerin likefaksiyon etkisi gelişir ve yağ gangren olarak adlandırılır.

## Kazeifikasyon Nekrozu

Özel bir koagülasyon nekrozudur. Tüberküloz enfeksiyonunda görülür. Kazeöz terimi, peynirimsi anlamına gelir. Nekrotik alanın kırılabilir ve kolay parçalanabilir oluşunu simgeler. Koagülasyon nekrozunun aksine doku yapısı tamamen silinmiştir ve hücreler ayırt edilemez. Bu alanın çevresindeki enflamatuvar reaksiyon tipiktir ve granülom olarak adlandırılır. Santral kazeifikasyon nekrozu alanı etrafında multinükleer histiyositik dev hücreler, lenfosit ve plazmositleri içeren kronik iltihabi hücrelerden oluşur granülom yapısı.

## Yağ Nekrozu

Özel bir nekroz tipi değildir. Akut pankreatitte, pankreatik lipazın pankreas dokusu içine ve peritona geçmesi ile oluşan yağ yıkımını gösterir. Enzimler yağ dokusunu yıkar. Lipaz trigliserid esterlerini parçalar ve yağ asitleri kalsiyumla birleşir. Yağ sabunlaşması ile oluşan beyaz tebeşir tozu gibi birikimler görülür. Histolojik incelemede nekroz odaklarında enflamatuvar bir alanla kuşatılmış olan ve sınırları belirgin olmayan nekrotik yağ hücreleri ile bazofilik kalsiyum birikimi gözlenir.

## Fibrinoid Nekroz

Genellikle antijen-antikor komplekslerinin arter duvarında biriktiği immün reaksiyonlarda gelişen ve ışık mikroskopunda

görülebilen özel bir nekrozdur. Arter duvarında biriken antijen-antikor kompleksleri, damar dışına sızmış olan fibrinle birleşir ve pembe renkli şekilsiz fibrinoid morfoloji yani fibrinimsi görünüm sergiler.

### Apoptoz

Farklı bir hücre ölümü şeklidir, kelime olarak dağılma/dökülme anlamına gelir. Ölmeye programlanmış istenmeyen konak hücrelerinin kendi nükleer DNA'larını, nükleer ve sitoplazmik proteinlerini parçalayacak enzimleri aktive eden intrasellüler programla yürütülen bir hücre ölümü yolağıdır. Apoptoz istenmeyen hücreleri, potansiyel olarak zararlı hücreleri, kullanılır olma süresini aşmış hücreleri ve onarılamayacak kadar zedelenmiş hücreleri ortadan kaldırmaya hizmet eder. Gelişim sürecinde, dokulardaki hücre sayısını dengede tutmak için, hücre hasarında ve yaşlanmada gerçekleşir.

Hücrenin plazma membranı sağlam kalır, ancak yapısı öyle bir değişir ki, apoptotik hücre fagositoz için bir hedef haline gelir. Ölü hücre, içeriği dışarı sızmadan hızla temizlenir ve bu nedenle apoptotik hücre ölümü konakta enflamatuvar reaksiyona yol açmaz. Hücre ölümünün esas olarak nekroz ile oluştuğu durumlarda bile apoptoz bu sürece katkıda bulunabilir. Apoptoz ve nekroz bir arada görülebilir. Apoptoz fizyolojik ve patolojik koşullarda gerçekleşebilir.

### Fizyolojik Apoptoz

**1- Embriyogenez:** İmplantasyon, organogenezis, gelişimsel involusyon durumlarında.

**2-Erişkinde hormonal involüsyon:** Menstrüel döngü, menopozda ovarian atrezi, süttten kesme sonrası meme dokusunun küçülmesi, kastrasyon sonrası prostat atrofisi.

**3- Prolifere olan hücre topluluklarında hücre delesyonu:** Bağırsak epitelinde hücre sayısını sabit tutmak için.

**4-Akut iltihapta nötrofil ölümü, immün yanıt sonrası lenfosit ölümü:** Kullanış amaçlarını yerine getirmiş iltihabi hücrelerin ölümü.

5-Potansiyel olarak zararlı self-reaktif lenfositlerin eliminasyonu.

**6- Sitotoksik T-hücrelerince tetiklenen hücre ölümü:** Virüsle enfekte hücrelerin ve neoplastik hücrelerin öldürülmesini sağlayan, virüslere ve tümörlere karşı oluşan bir savunma mekanizmasıdır. Transplantların hücresel rejeksiyonundan da sorumludur.

### Patolojik Durumlarda Apoptoz

**1- Zedeleyici uyarılara bağlı apoptoz:** Radyasyon ve sitotoksik antikanser ilaçları DNA hasarına sebep olur, hasar onarılamazsa apoptoz ile kendini öldürür. Isı, hipoksi ve endoplazmik retikulumda katlanmamış proteinlerin birikimi ile indüklenen stres apoptozu indükleyebilir.

**2- Bazı viral hastalıklardaki hücre zedelenmesi:** Viral enfeksiyonlarda virüs ya da konak immün yanıtı tarafından başlatılan hücre ölümü. Viral hepatitler gibi enfekte hücrenin kaybının apoptozla gerçekleştiği hastalıklarda gözlenir.

**3- Parankimal organlarda duktusların obstrüksiyonu ile gelişen patolojik atrofi:** Pankreas, parotis, böbrek gibi organlarda görülür.

4-Tümörlerde hücre ölümü.

### Apoptozun Morfolojik Özellikleri

Hücre büzülmesi gerçekleşir, hücre boyut olarak küçülür, sitoplazma yoğundur, organeller sıkıca paketlenmiştir. Kromatin yoğunlaşması en karakteristik bulgusudur. Kromatin çeşitli boyut ve şekillerde kitleler halinde periferde nükleer membranın altında toplanır. Nükleusun kendisi fragmanlara ayrılır. Sitoplazmik tomurcuk ve apoptotik cisimcikler oluşur. Apoptotik hücre önce yaygın yüzeysel tomurcuklanma gösterir, daha sonra nükleer fragmanlar ile veya onlar olmadan membranla çevrili sitoplazma ve sıkıca paketlenmiş organellerden oluşmuş apoptotik cisimcikler halinde fragmentasyona uğrar. Apoptotik cisimcikler makrofajlar tarafından fagosite edilir, lizozomlar içinde hızla degrade edilir, ortadan kaldırılan apoptotik hücrelerin yerini almak için çevredeki sağlıklı hücreler proliferer olur ya da göç ederler. Geç evrelere kadar membran hasarı oluşmaz. Morfolojik olarak apoptotik hücre ışık mikroskopunda yoğun nükleer kromatin parçaları olan, koyu eozinofilik sitoplazmalı yuvarlak veya oval cisim şeklinde görülür. Apoptozda enflamasyon eşlik etmez.

### Apoptozun Biyokimyasal Özellikleri

Apoptoz süreci kaspazların aktive edildiği başlangıç fazını takip eden enzimlerin hücre ölümünü sağladığı uygulama fazı ile devam eder. Protein bölünmesi kaspazların aktivasyonu, DNA parçalanması ise DNA az ve endonükleazların aktivasyonu ile gerçekleşir. Kaspaz aktivasyonu ile sonuçlanan iki farklı yolak rol alır apoptozda; mitokondriyal yolak (intrensek yolak) ve ölüm reseptörü yolağı (ekstrensek yolak).

Mitokondriyal yolak (intrensek yolak): Hücre hasar verici bir etkene maruz kaldığında mitokondriyal geçirgenlik artışı ve proapoptotik moleküllerin sitoplazma içine serbestleşmesi gerçekleşir. Mitokondrideki sitokrom c ve endojen apoptoz inhibitörlerini nötralize eden proteinler apoptozu başlatan proteinlerdir. Apoptozu düzenleyen proteinlerden bcl-2 ve bcl-xL inhibe edici; bax, bak, bad, bid ve bcl-xS ise proapoptotik etki gösterir. Proapoptotik proteinler mitokondri membranına girerek sitokrom c ve diğer mitokondriyal proteinlerin sitoplazmaya geçebileceği kanallar oluşturur. Sitokrom c kofaktörlerle kaspaz-9 enzimini aktive eder. Kaspazların aktivasyonu hücre nükleusunun parçalanmasına varan bir dizi olaylara neden olur. Bcl-2 ve bcl-xL ise bunun tersi etki yaparak proapoptotik proteinlerin mitokondriden çıkışını sınırlar.



**Ölüm reseptörü yolağı (ekstresek yolak):** Hücre yüzeyinde bulunan ve apoptozu tetikleyen ölüm reseptörleri Fas (CD95) ve TNFR1'dir. Bu reseptörler ile bağlanma kaspaz-8 enzimini aktive eder, sonrasında mitokondriyal yolak da aktive olur. Her iki yolağın aktivasyonu hücreye ölümcül bir darbe vurur.

Kaspazların aktivasyonu hücre iskeleti bileşenlerinin de yıkımına neden olur ve hücre parçalanması gerçekleşir. Bunların sonucunda hücre membranındaki değişim ölü hücrelerin makrofajlarca erkenden tanınmasına yani fagositik tanımaya izin vererek ölen hücrelerin fagosite edilmesine yol açar.

### Apoptoz Örnekleri

**Büyüme faktörü yoksunluğu sonrası apoptoz:** Hormon yokluğunda hormona duyarlı hücreler, antijenler tarafından uyarılmayan lenfositler ve sinir büyüme faktöründen yoksun kalan nöronlarda intrinsek yolak tarafından tetiklenen apoptoz gerçekleşir.

**DNA hasarı:** Hücrelerin radyasyon ya da kemoterapötik ajanlara maruziyeti DNA hasarını başlatır. Bu hasar sonrasında hücrede p53 proteini birikir. Bu protein hücre siklusunu G1 fazında durdurarak DNA onarımına olanak tanır. Ancak hasar onarılamayacak kadar ağırsa proapoptotik proteinler uyarılarak apoptoz başlatılır. Ancak bazı kanserlerde olduğu gibi p53 proteini mutasyona uğramış ise DNA hasarı olan hücreler apoptozu uğramayarak yaşamaya devam eder ve neoplastik dönüşüme yol açar.

**Hatalı katlanmış proteinlerin birikmesi ile oluşan endoplazmik retikulum stresi:** Alzheimer, Huntington ve Parkinson hastalıkları, tip 2 diyabet.

**Kendi dokularına reaksiyon gösteren lenfositlerin apoptozu:** Bireyin kendi dokularına reaksiyon gösteren lenfositlerin apoptozla yok olmaması otoimmün hastalıklara neden olur.

**Sitotoksik T lenfosit aracılı apoptoz:** Sitotoksik T lenfositler aktive olduklarında granzim adı verilen proteazları hedef hücrenin içine girer, proteinleri parçalar ve kaspazları aktive ederek apoptozu başlatır. Ayrıca sitotoksik T lenfositler yüzeylerinde Fas Ligandı taşır ve hedef hücrelerin Fas reseptörlerine bağlanarak onları öldürürler.

### Disregüle Apoptoz

Apoptoz dengesinin bozulması farklı hastalıklara yol açabilir.

**Artmış hücre sağkalımı ile ilgili apoptoz:** Düşük apoptoz hızı anormal hücrelerin sağkalımını artırabilir ve ortadan kaldırılmalarını azaltır. P53 mutasyonu içeren organ kanserlerinde hücre sağ kalımı artar. Kendi antijenleri ile karşılaştıktan sonra otoreaktif lenfositler elimine edilmediğinde otoimmün hastalıklar gelişir.

**Artmış apoptoz ve fazla miktarda hücre ölümü:** Nörodejeneratif hastalıklardaki nöron kaybı; iskemik zedelenmeye bağlı myokard infarktı, inme ve virüsle enfekte hücrelerin ölümünde artmış apoptoz gözlenir.

Nekroz ve apoptoz arasında bazı farklar bulunur (Tablo 1).

**Tablo 1. Nekroz ve apoptoz arasındaki farklar**

Bulgu	Nekroz	Apoptoz
Hücre boyutu	Artmış	Küçülmüş
Nükleus	Piknoz, karyoreksis, karyolizis	Fragmantasyon
Hücre membranı	Dağılmış	Sağlam, yapısı değişmiş
Enerji gereksinimi	ATP gerektirmez	ATP bağımlıdır
Hücre içeriği	Enzimatik sindirim	Sağlam
Enflamasyon	Var	Yok
Fizyolojik-patolojik rol	Her zaman patolojik	Fizyolojik ve patolojik

### KAYNAKLAR

1. Kumar V, Abbas AK, Aster JC. Robbins Basic Pathology. Cell Injury, Cell Death, and Adaptations. 10th edition Philadelphia, Pennsylvania: Elsevier; 2018;31-54.
2. Kumar V, Abbas AK, Aster JC. Robbins Temel Patoloji. Hücre hasarı, Hücre Ölümü ve Adaptasyonlar. 9. Baskı. Philadelphia: Elsevier; 2014;1-28.

# AKUT ENFLAMASYON

Doç. Dr. Serdar Altınay

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Patoloji, İstanbul

## GİRİŞ

### Öğrenim Hedefleri

Birinci yüzyılda Celcus, enflamasyonun 4 ana bulgusunu sıraladı; 'rubor-tumor-calor-dolor' Virchow, 5. bulgu olan fonksiyon kaybını ekledi. John Hunter (1973) "enflamasyon bir hastalık değil, konağa yararlı etkisi olan non-spesifik bir yanıttır" dedi.

Enflamasyon, vücuttaki zararlı ajanlara karşı verilen koruyucu tepkidir. Bu tepki, zararlı ajanları seyreltme, yıkma veya nötralize etme şeklinde olabilir. Mikroplar gibi zedeleyici etkenlerle genellikle nekrotik ve hasar oluşturan vasküler yanıtlar, lökositlerin göçü ve aktivasyonu ile sistemik yanıtlardan oluşan kompleks bir reaksiyondur. Enfeksiyöz nedenli olabilir veya olmayabilir. Enflamasyon temel olarak başlangıçta hem zedeleyici organizmaları (mikroorganizma, toksin), hem de zedelenmenin oluşturduğu ürünleri (nekrotik hücre ve dokular) ortadan kaldırmayı amaçlayan koruyucu bir yanıttır.

Ancak enflamasyon ve onarım potansiyel olarak zararlı da olabilir. Romatoid artrit (RA), ateroskleroz, akciğer fibrozisi, hipersensivite reaksiyonları, fibrozis ile iyileşme vb. (Şekil 1). Anti-enflamatuvar ilaçlar, ideal olarak olumlu etkileri ortadan kaldırmadan zararlı etkileri kontrol etmeyi hedefler.

### Enflamatuvar Yanıtın Bileşenleri

Enflamasyonun neden olduğu doku hasarı şiddetine, süresine, yaygınlığına ve hedefine göre değişir. Enflamatuvar yanıtın iki ana bileşeni vardır.

1. Vasküler yanıt,
2. Hücresel yanıtıdır.

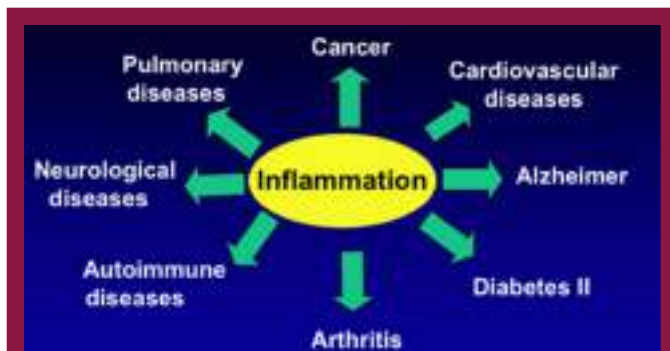
Plazma sıvısı ve proteinleri, kanda dolaşan hücreler (nötrofiller, monositler, eozinofiller, lenfositler, bazofiller, trombositler) bağ dokusunun hücresel elemanları (perivasküler mast hücreleri, fibroblastlar, makrofajlar ve lenfositler) ekstraselüler bileşenler [fibröz proteinler (kolajen, elastin vb.), adeziv glikoproteinler (fibronektin, laminin, non-fibriler kolajen, tenaskin) ve proteoglikanlar] gibi pek çok hücre bu reaksiyona katılır (Şekil 2).

### Enflamasyon Tipleri

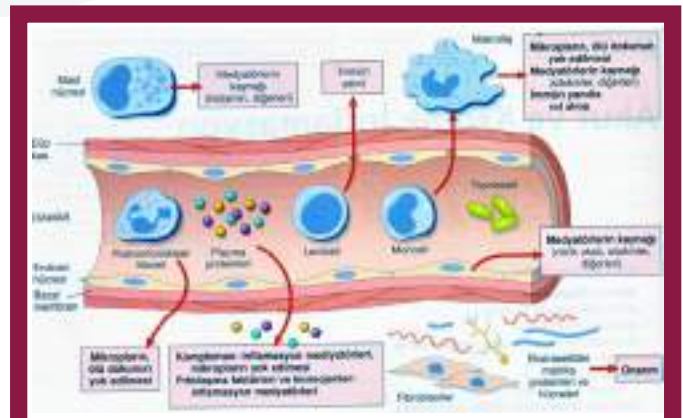
1. Akut enflamasyon,
2. Kronik enflamasyon.
3. Özel formları: Kronik aktif enflamasyon, granümatöz enflamasyondur.

Akut enflamasyon: Hızlı (saniye veya dakikalar içinde) başlar, kısa (birkaç saat ya da gün) sürer. Ana özelliği plazma sıvısı ve proteinlerin eksüdayonu (ödem) ile nötrofillerden baskın lökositlerin göçüdür.

Kronik enflamasyon: Daha uzun sürelidir. Lenfosit ve makrofajların varlığı, vasküler proliferasyon, fibrozis ve doku nekrozu ile ilişkilidir. Akut ve kronik enflamasyonda vasküler ve hücresel reaksiyonlar kimyasal faktörler tarafından yönetilir. Bu faktörler plazma proteinleri ya da kan hücrelerinden köken alırlar ve enflamatuvar uyarınlar tarafından ya da bunlara yanıt olarak üretilirler. Nekrotik hücre ve dokular tek başlarına enflamasyon mediyatörlerinin salınımını başlatabilirler.



Şekil 1. Enflamasyonun etkili olduğu hastalıklar (5)



Şekil 2. Enflamatuvar yanıtın bileşenleri (5)

Kronik aktif enflamasyon: Kronik ve akut enflamatuvar yanıtın bir arada görüldüğü yanıttır.

Granülatöz enflamasyon: Kronik enflamasyonun özel bir paternidir. Epiteloid görünümdeki makrofajların doku içinde kümelenmesi ile karakterizedir. Bazı zararlı ajanlar veya otoantijenler, enflamatuvar yanıt olarak granülom oluşumuna sebep olur (örneğin; tüberküloz, sarkoidoz).

### Enflamatuvar Yanıtın Aşamaları

Zedeleyici etkene karşı, konak savunmasının mediyatörler aracılığıyla lökositlerin ve plazma proteinlerinin zedelenme alanına taşınmasını sağlayan 3 komponentli hızlı bir yanıttır. (1) Kan akımının artışına neden olan damar boyutu değişiklikleri (2) plazma proteinleri ve lökositlerin dolaşımı terk etmesini sağlayan yapısal mikrodamar değişiklikleri (3) lökositlerin mikro sirkülasyondan göçü, zedelenme alanında birikimi ve saldırgan etkenin yok edilmesine yönelik aktivasyonu.

## TANIMLAR

Eksüdayon; sıvı, proteinler ve kan hücrelerinin vasküler sistemden interstisyel doku ya da vücut boşluklarına geçmesidir. Eksüda; proteinden ve hücrel artıklardan zengin ve özgül ağırlığı 1.020'den yüksek, enflamatuvar, ekstraselüler sıvıdır. Zedelenme alanında küçük vasküler yapıların geçirgenliğinin değişimini gösterir.

Transüda; protein içeriği düşük ve özgül ağırlığı 1.012'den düşük sıvıdır. Kan plazmasının bir ultrafiltratıdır ve damar duvarı boyunca ozmotik ve hidrostatik basınçlar arası dengesizliklerle oluşur.

Ödem; eksüda ya da transüda niteliğinde olabilen, interstisyel ya da seröz boşluklarda aşırı sıvı birikimidir.

Pü; pürülan bir eksüda olup, lökositler (nötrofiller), ölü hücre artıkları ve genellikle mikropardan zengindir.

## VASKÜLER DEĞİŞİKLİKLER

### Vasküler Akım ve Çap Değişiklikleri

- Vazodilatasyon (en erken bulgulardan biri olup histamin, nitrik oksit gibi mediyatörlerin damar düz kasına etkisi ile oluşur. Kan akımı artışı-sıcaklık ve kızarıklık olur).

- Mikro damar permeabilitesindeki artış (proter ekstraselüler alana geçer).

- Staz (sıvı kaybı ile kan viskozitesi artar ve kan akımı yavaşlar).

### Hücrel Olaylar

#### Lökosit Ekstravazasyonu ve Fagositoz

Lökositlerin zedelenme alanına gelmesi ile saldırgan etkenleri mikroorganizmaları öldürür. Nekrotik ve yabancı cisimleri uzaklaştırır. Normal dokuları ürünleriyle zedeleyebilirler.

Lökositlerin damar lümeninden interstisyel dokuya yolculuğu ekstravazasyon olarak adlandırılır.

### Lökosit Adezyonu

Lökositlere ve endotelial yüzeylere komplementer adezyon moleküllerinin bağlanması ile kontrol edilir.

Kimyasal mediyatörler-kemoatraktanlar (kemokinler) ve kimi sitokinler-bu olguyu adezyon moleküllerinin yüzey ekspresyonlarını değiştirerek ya da seçiciliğini düzenleyerek etkiler. Olaya katılan adezyon reseptörleri 4 molekül ailesindedir.

1. Selektinler,
2. İntegrinler,
3. İmmünglobulin ailesi,
4. Müsin benzeri glikoproteinlerdir.

### Lökosit Marjinasyonu ve Yuvarlanma

Doku makrofajları, mast hücreleri ve endotel hücreleri, TNF, IL-1 ve kemokinler gibi sitokinleri salgılayarak zedeleyici etkenlere yanıt oluştururlar. TNF, IL-1, enflamasyona komşu postkapiller venüllerin endotel hücrelerinde adezyon moleküllerinin ekspresyonunu uyarırlar. 1-2 saatte endotel hücreleri E-Selektin eksprese etmeye başlar. Lökosit mikrovillüslerinin tepesinde selektin bağlayıcı, düşük afiniteli ligandlar eksprese edilir. Bağlanan lökositler ayrılıp tekrar bağlanarak endotel yüzeyi boyunca yuvarlanmaya başlarlar.

### Diapedez-transmigasyon

Lökositlerin endotel boyunca göçü diapedezdir. Kemokinler lökositleri endotel boşluklarından göç etmeleri için uyarırlar ki bu göç enfeksiyon ya da zedelenme alanı yönündedir. İnterselüler adezyon molekülleri de lökosit göçünde rol alır. Bunlardan biri CD31'dir (platelet endothelial cell adhesion molecule 1). Diapedez asıl olarak venüllerde gerçekleşir (akciğerlerde ise kapillerde). Salgıladıkları kolajenazla bazal membranı delip ekstraselüler matrikse (ESM) geçerler. Lökositler ekstraselüler bağ dokuda  $\beta 1$  integrin ve CD44 ile ESM'ye tutunma yeteneği kazanır.

### Kemotaksis

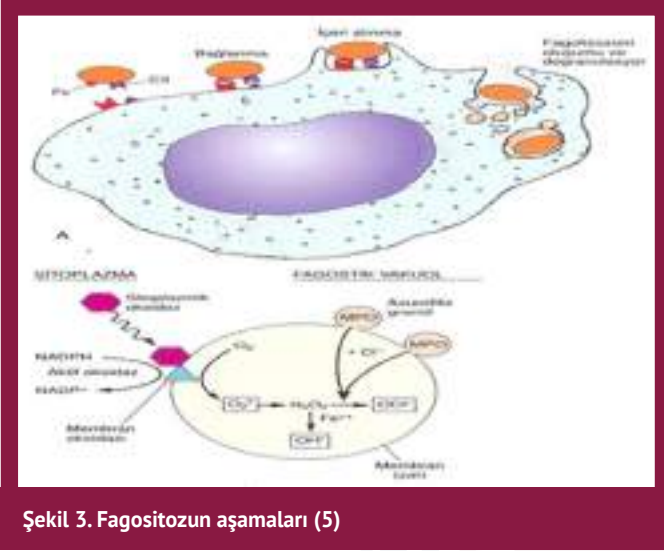
Ekstravazasyon sonrası lökositler kemotaksis ile zedelenme bölgesine doğru göç ederler. Endojen ve eksojen kemoreaktanlar vardır. En yaygın eksojen ajanlar bakteriyel ürünlerdir. Endojen kemoreaktanlar, kimyasal mediyatörler ise;

- i) Kompleman sistem (C5a),
- ii) Lipooksijenaz yolak ürünleri (lökotrien B<sub>4</sub>/LTB<sub>4</sub>),
- iii) Sitokinlerdir (kemokinler, interlökin8/IL-8).

### Fagositoz

Yutmaya yapacak lökositin partikülü tanıması ve ona tutunması ile başlar. Oponin denen serum proteinleri ile kaplanarak

lökosit üzerindeki reseptörlere (mannoz ve çöpçü reseptörler) bağlanırlar. En önemli opsoninler IgG (Fc fragmanı) molekülü ve C3b fragmanıdır. Psödopodlar partikül çevresinde yayılarak fagositik vakuol (fagozom) oluşur. Vakuol membranı ile lizozomal granül membranı kaynaşınca granül içeriği fagolizozom içine boşalır ve lökosit degranülasyonu sağlanır. Yutulmuş materyalin öldürme ve parçalanması bakteri ve diğer mikroorganizmaların öldürülmesi başlıca reaktif oksijen ara ürünleri ile sağlanır. Oksijen metabolitlerinin oluşumu lökosit nikotinamid adenin



Şekil 3. Fagositozun aşamaları (5)

dinükleotid fosfat (NADPH) oksidazın hızlı aktivasyonuna bağlıdır (Şekil 3).

### Mikropların, Nekrotik Hücrelerin ve Yabancı Maddelerin Tanınması

Mikropların ve ölü hücrelerin kendilerinin tanınmasını sağlayan bir çeşit "tehlike sinyali" verdikleri öne sürülmektedir. Fagositler, dendritik hücreler ve epitel hücreleri gibi hücreler bu maddelerin varlığını anlamak için "patern tanıma reseptörleri" taşırlar. Bu reseptörlerin 2 önemli ailesi; toll-benzeri reseptörler ve enflammasomdur.

### Yutulmuş Materyalin Öldürülmesi ve Parçalanması

Oksijen metabolitlerinin oluşumu lökosit NADPH oksidazın hızlı aktivasyonuna bağlıdır. Bu NADPH'yi oksidasyona uğratar ve oksijen süperoksit iyonuna ( $O_2^-$ ) indirgenir. Süperoksit spontan dismutasyonla  $H_2O_2$ 'ye dönüşür ancak bu birçok bakteriyi öldürmeye yetmez. Nötrofil lizozomları MPO (miyeloperoksidaz) içerir ve bu da Cl varlığında  $H_2O_2$ 'yi HOCl'ye dönüştürür. Bu kuvvetli bir antioksidan ve antimikrobiyal ajandır. Oksijen yanmasından sonra  $H_2O_2$  katalaz ile su ve oksijene parçalanır.

Oksidatif yanma olmadan da lökosit granülleri içeriği ile enfeksiyöz ajanları öldürebilirler. Bunlar; bakterisidal

permeabilite artırıcı proteinler, lizozim, laktoferrin ve defensinlerdir.

### Lökositle İlgili Doku Hasarı

Fagositozda lizozomal enzimler sadece fagolizozom içine değil ekstraselüler boşluğa da çıkarak doku hasarı ve matriks parçalanmasına neden olur. Yetersiz fagositoz ya da urat kristalleri (Gut hastalığı) gibi potansiyel olarak membranolitik maddelerin fagositozu sırasında doku hasarı olabileceği gibi hasar oluşturabilecek araşidonik asit (AA) metabolizma ürünleri ve reaktif oksijen türlerinin aktive lökositlerden salınması da doku hasarına neden olur. Kronik akciğer hastalıkları, RA vb.

### Lökosit Fonksiyon Bozuklukları

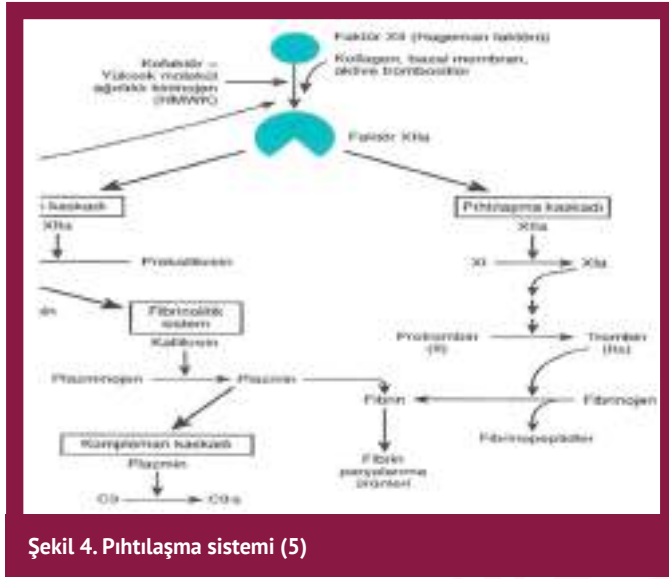
Genetik veya edinsel lökosit fonksiyon bozuklukları, tekrarlayıcı ve hayatı tehdit edici enfeksiyonlara eğilimi artırır. Üç başlık altında toplanır.

- 1) Adezyon bozuklukları: Lökosit adezyon yetmezliği LAD-1; lökosit integrinlerinin sentez bozukluğu ile endotel adezyonu bozulur. LAD-2; E- ve P-selektinleri bağlayan oligosakkarid epitopu sialil-Lewis X yokluğuna yol açar.
- 2) Kemotaksis veya fagositoz bozuklukları: Chediak-Higashi sendromunda lökosit hareket yetmezliğine neden olan mikrotübül düzeninde bozukluk ve fagozom içine lizozomal degranülasyonda bozukluk vardır.
- 3) Mikrobioidal aktivite bozuklukları: Örneğin; kronik granümatöz hastalık. Süperoksit oluşumundan sorumlu NADPH oksidaz bileşenlerinin birinin genetik eksikliği vardır. Oksijene bağlı bakteriler,  $H_2O_2$  üreten bakteri enfeksiyonlarında bile (katalaz parçaladığı için) öldürülemez.

### Plazma Proteazları-Pıhtılaşma Sistemi

Karaciğerde sentezlenen Hageman faktörün (XII. faktör) proteolitik etkisi ile tetiklenir. Kollajen, bazal membran veya aktif trombositlerle (endotel hasarlı bölge) karşılaşana kadar dolaşımda inaktiftir. Faktör XII değişime uğrayarak faktör XIIa oluşur. Pıhtılaşma sisteminde proteolitik döngü protrombinin (FII) trombine (FIIa) dönüşümü ile sonuçlanır. Trombin dolaşımdaki çözünür fibrinojeni, çözünmeyen fibrin pıhtısına dönüştürür. Lökositin endotele adezyonunu güçlendirir. Fibrinojen ayrılırken oluşan fibrin peptidler ise hem vasküler permeabilite artırıcılar hem de kemotaktiklerdir.

Faktör XIIa pıhtılaşmayı artırırken fibrinolitik sistemi de aktive eder. Pıhtılaşmayı kontrol ederek fibrinin çözülmesini sağlar. Aksi halde en küçük hasarla bile başlayan pıhtılaşma döngüsü ortadan kaldırılamayan ve tüm damarları tutan bir pıhtılaşma ile sonuçlanır. Fibrinoliz enflamasyondaki vasküler olaylara da katkı sağlar. Plazminojen aktivatör (endotel, lökosit ve diğer dokulardan salınır) plazminojeni parçalar ve buradan plazmin oluşarak fibrini yan ürünlerine parçalar. Fibrin yıkım ürünleri vasküler permeabiliteyi artırır. Plazminin C3'ü C3a'ya



Şekil 4. Pıhtılaşma sistemi (5)

dönüştürmesi ile vazodilatasyon ve vasküler permeabilite artışı gerçekleşir (Şekil 4).

#### Kompleman Etkileri

Vasküler etkiler: C3a ve C5a (anafatoksiner) mast hücrelerine etki ederek histamin salgılamalarını sağlar ve bu yolla vasküler permeabilite artışı ve vazodilatasyona yol açar. C5a ayrıca nötrofil ve monositlerde AA metabolizmasının lipooksijenaz yolunu aktive ederek sonraki iltihabi mediyatörlerin salınımını sağlar. C5a lökositleri aktive eder ve onların integrinlerini uyarak endotele adezyonunu artırır. Nötrofiller, monositler, eozinofiller ve bazofiller için güçlü bir kemotaktik ajandır. C3b ve C3bi mikrop yüzeyine fikse olduktan sonra opsonin gibi davranarak hücrelerdeki C3b reseptörleri ile fagositozu güçlendirirler. C3 ve C5 iltihabi eksüda içindeki proteolitik enzimler ile aktive olurlar. Bu enzimler nötrofillerden salınan lizozomal hidrolazlar ve plazmindir.

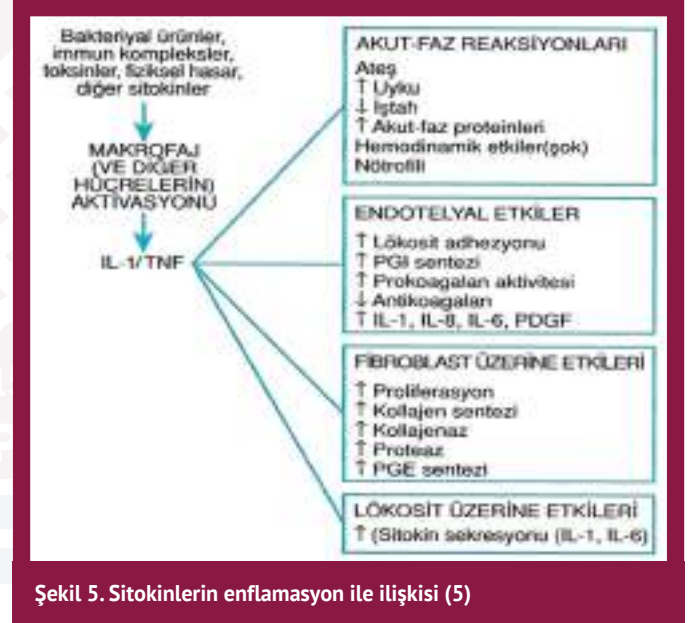
#### Sitokinler (IL, tümör nekroz faktörü-alfa, kemokinler, interferon)

Aktive lenfositler ve makrofajlar başta, birçok hücreden sentezlenen, üretildikleri hücreleri (otokrin etki), diğer hücre fonksiyonlarının düzenlenmesinde (parakrin etki) rol alan polipeptid yapısında maddelerdir. Sistemik etkileri de vardır (endokrin etki). IL-1, tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- $\alpha$ ) ve  $\beta$ , interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) ve kemokinler başta, bazı sitokinler enflamatuvar yanıt oluşmasında önemlidir. Sistemik akut-faz reaksiyonlarını stimüle ederler ve endotel, lökositler, fibroblastlar üzerine lokal etkileri vardır. Sekresyonu endotoksinler, immün kompleksler, toksinler, fiziksel travma ve bazı enflamatuvar mediyatörlerce uyarılır. Bağışıklık reaksiyonları kemik iliğindeki prekürsörlerden daha fazla lökosit yapılmasını uyarak tüketilenin yerine konmasını sağlarlar. IL-1 ve TNF- $\alpha$ , aktive makrofajlar, mast ve endotel hücrelerinden TNF- $\beta$  ve IFN- $\gamma$ ,

T hücrelerinden (IL-1 ilaveten diğer hücre tiplerinden de) salınırlar.

#### Sitokinlerin Etkileri

Akut enflamasyonda rol alan başlıca sitokin IFN- $\gamma$ 'dir. IL-17 lökositlerin olay yerinde toplanmasında önemlidir. IL-1 ve TNF; endotelde endotel aktivasyona/endotel hücrelerinde adezyon molekülleri ekspresyonuna neden olur. TNF ayrıca nötrofil agregasyonu ve aktivasyonunu uyarır; mezenkimal hücrelerden proteolitik enzimlerin salınımını uyarak doku hasarına yol açar. Enfeksiyonlara, yaralanmalara eşlik eden sistemik akut faz reaksiyonlarını (ateş, letarji, kaşeksi) uyarır. TNF septik şokta hipotansif etkilerin çıkmasına neden olur, NO sentezini indükler (Şekil 5). IFN- $\gamma$ , makrofaj ve nötrofiller için güçlü bir aktivatördür. Fagosite mikroorganizmaların öldürülmesini sağlar. NO sentetaz enzimini uyarır.



Şekil 5. Sitokinlerin enflamasyon ile ilişkisi (5)

#### KAYNAKLAR

1. In: Weissman G. Ed: Inflammation: Historical Perspectives, New York: RavenPress; 1992.
2. Hunter J. A Treatise of the Blood, Inflammation, Wounds G, London: J. Nicoli; 1794.
3. Heifets L. Centennial of Metchnikoff's discovery. J Reticuloendo the ISoc 1982;31:381-392.
4. Rock KL, Kono H. The inflammatory responseto cell death. Annu Rev Pathol Mech Dis. 2008;3:99-106.
5. Robbins Basic Pathology 9th Edition" by Kumar V, Abbas A, Aster J. is published by arrangement with Elsevier Inc. 1600 John F, Blvd K, Suite 1800, Philadelphia, PA 19103-2398 United States.

# KRONİK ENFLAMASYON

Doç. Dr. Serdar Altınay

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Patoloji, İstanbul

Akut enflamasyonun seyri şu şekildedir: i) tam iyileşme (rezolüsyon) ii) skarlaşma (fibrozis) iii) apse oluşumu iv) kronik enflamasyona ilerleme. Doku hasarı minimal ve parankim hücrelerinin rejenerasyon kapasitesi varsa rezolüsyon gelişir. İltihabi eksüda nötrofilik enzimler ve makrofajların fagositozu ile ortadan kaldırılır. Hasar gören hücreler orijinal doku şeklinde yenilenir ve normal fonksiyon tekrar kazanılır. Rezolüsyon iltihabın en iyi sonuçlanma şeklidir. Çoğu durumda parankimal hasara stromal hasar da eşlik eder ve iyileşme skar dokusu ile gerçekleşir. Eksüdanın yerini granülasyon dokusu alır (organizasyon), granülasyon dokusu ise yerini fibröz skara bırakır.

Organizmada hasarı oluşturan uyarılar devam ederse tam iyileşme oluşamaz ve kronik enflamasyon oluşur. Kronik enflamasyon uzun sürelidir, mononükleer hücrelerden oluşur (makrofaj, lenfosit, plazma hücreleri). İltihabi hücrelere bağlı doku yıkımı vardır. Onarım angiogenezis ve fibrozisledir. Akut enflamasyonu izleyebilir (Peptik ülser) ya da başlangıçtan itibaren kronik (viral enfeksiyonlar) olabilir. Kronik enflamasyonda zedeleyici etken daha etkisiz olmakla birlikte iyileşmede yetersizlik vardır.

## Kronik Enflamasyon Nedenleri

İnatçı enfeksiyonlar (tüberküloz, sifiliz, mantar, parazit, virüsler) gecikmiş tipte hipersensitivite ve granülomatöz enflamasyona yol açarlar. Potansiyel toksik ajanlara (endojen/ekzojen) uzun süre maruz kalma (silikozis, ateroskleroz) ve otoimmün hastalıklar (Romatoid artrit, sistemik lupus erimatozis) diğer önemli bir nedendir. Kronik enflamasyonda hücresel yanıtta immün mekanizmalar baskın rol oynar. Akut enflamasyonda polimorf nüveli lökositler, kronik enflamasyonda lenfosit ve makrofajlar baskın hücrelerdir.

## Kronik Enflamasyon Hücreleri

### Makrofajlar

Kemik iliği orijinli, dolaşımdaki monositler, mononükleer fagositik sisteme ait olanlar ve doku makrofajları (karaciğerde kupffer hücreleri, dalak ve lenf düğümünde sinüs histiositleri, akciğerde alveoler histiositler, santral sinir sisteminde mikroglialar) olarak ayrılır.

### Kan monositleri

Yarı ömrü bir gün ile sınırlı olup, zedelenme bölgesine 24-48 saatte göç ederler. Ekstravasküler dokuda doku makrofajlarına dönüşürler ve aktive olurlar. Enzim içerikleri ve boyutları artarken aynı zamanla öldürme yeteneği kazanırlar.

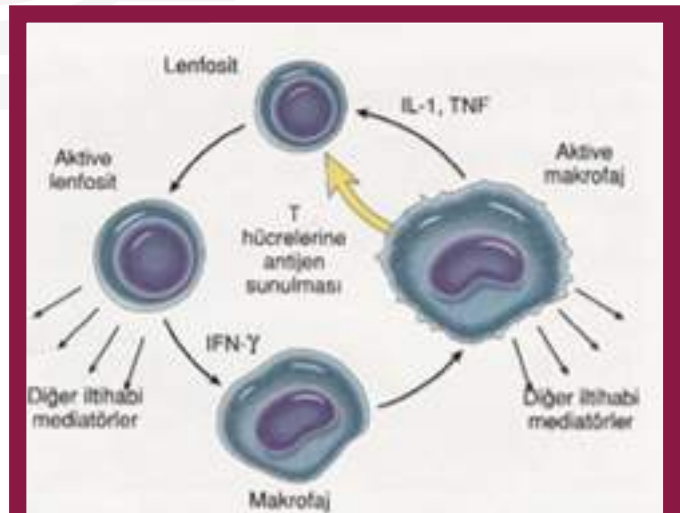
### Kronik İltihaptaki Diğer Hücre Tipleri

#### Lenfositler

Makrofaj ve dendritik hücreler tarafından uyarılır. Aktive lenfositlerden salgılanan IFN- $\gamma$  gibi sitokinler monosit ve makrofajları stimüle eder. Bunlardan IL-1 ve TNF gibi sitokinler salgılanır, bu sitokinler de diğer hücre ve lenfositleri uyarır. Sonuç olarak zedelenmeyi başlatan antijen uzaklaştırılana veya bazı düzenleyici olaylar oluşana kadar makrofaj ve T lenfositler devamlı olarak birbirlerini uyarır (Şekil 1).

#### Plazma Hücreleri

B lenfositlerin aktivasyonu sonucu oluşur. Enflamasyon bölgesindeki antijenlere karşı veya değişen doku componentlerine karşı antikor oluştururlar.



Şekil 1. Kronik enflamasyon makrofaj-lenfosit etkileşimi (4)

### Eozinofiller

Parazitik ve IgE'ye bağlı allerjik reaksiyonlarda görülür. Eozinofillerde bulunan granüllerdeki major bazik protein (MBP) parazit ve epitele karşı litik etkilidir. Eozinofiller ayrıca lökotrien (LT)'ler ve trombosit aktive edici faktör (PAF) gibi lipid kökenli mediatör uyarımına yol açabilirler.

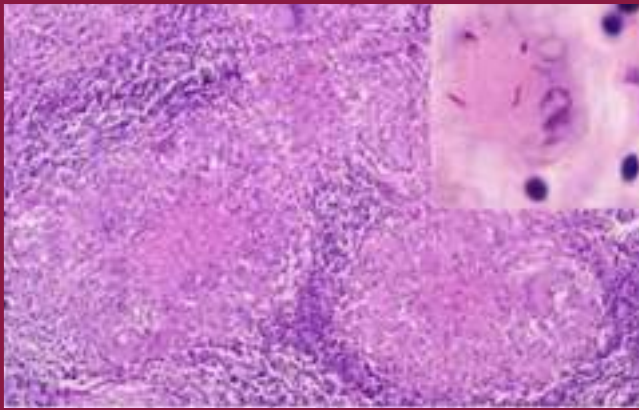
### Mast hücreleri

Bağ dokusu içinde yaygın olarak bulunurlar. Akut ve kronik enflamasyonun her ikisinde de rol alırlar. Yüzeylerinde IgE'nin Fc kısmı ile bağlanan reseptörler eksprese ederler.

### Granümatöz Enflamasyon

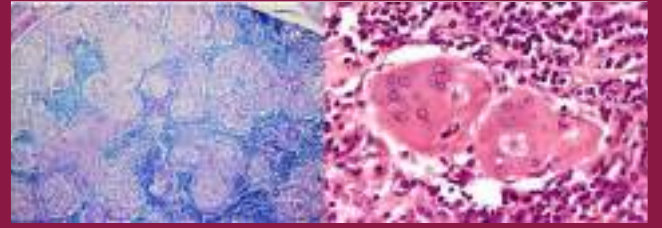
Kronik enflamasyonun özel bir çeşididir. Zedeleyici etkenin ortadan kaldırılmasında nötrofiller yetersiz olduğunda ortaya çıkar. Akut enflamasyonun yerini immün sisteme dayalı hücresel yanıt alır. Aktive makrofajlar, lenfositlerin salgıladığı sitokinler ile (IFN- $\gamma$ ) epitelioid hücrelere dönüşür. Yine sitokinler fibroblastların toplanmasını sağlar ve bu hücreler granülom yapısını oluşturur.

Tüberküloz (tbc); granümatöz enflamasyona en iyi örnektir. Tüberküloz granülomlarına tüberkül denir. Tbc'de aktive makrofajlar birleşerek periferik multinükleus içeren dev hücreler oluşturur (Langhans hücresi). Granülomların ortasında canlı basil içeren kazeifiye nekroz alanları vardır (Şekil 2).



Şekil 2. Kazeifiye granümatöz enflamasyon (4)

Tüberküloz basiline karşı gelişen immün yanıt tip IV hipersensitivite reaksiyonudur. Yabancı cisim granülomları ise non-immün granülomlardır. Sarkoidoz; sebebi bilinmeyen (idiyopatik) lenf nodları, karaciğer, akciğer, dalak ve deride granülomlarla karakterize bir hastalıktır. Granülomlar küçük, multipl ve birleşme eğilimindedir ve granülomlarda kazeifikasyon nekrozu görülmez. Multinükleer dev hücrelerde Schaumann ve Asteroid cisimleri izlenir (Şekil 3).



Şekil 3. Sarkoidozda izlenen granülomlar ve Asteroid cisimleri (4).

### KAYNAKLAR

1. In: Weissman G. Ed: Enflammation: Historical Perspectives, New York: RavenPress; 1992.
2. Medzhitov R. Originand physiological roles of enflammation. Nature. 2008;454:428-435.
3. Lawrence T, Gilroy DW. Chroniceenflammation: a failure of resolution? Int J Exp Pathol. 2007;88:85-93.
4. Robbins Basic Pathology 9th Edition" byVinay Kumar,Abul Abbas,JonAster, is published by arrangement with Elsevier Inc., 1600 John F. Kennedy Blvd, Suite 1800, Philadelphia, PA 19103-2398 United States.

# SIVI, ELEKTROLİT VE KAN DOLAŞIMI BOZUKLUKLARI-I

Prof. Dr. Fevziye Kabukcuoğlu

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Patoloji, İstanbul

Hücre ve dokulara besin ve oksijen taşınması ile metabolik atıkların uzaklaştırılması kan dolaşımı ile sağlanır. Normal koşullarda kan ve plazma proteinleri damar yapısı içerisinde kalır, dokulara sıvı ve elektrolit hareketi çok azdır. Vasküler basınç artışı, endotel fonksiyon bozuklukları ve plazma proteinlerinde azalma gibi durumlarda sıvı damar dışında birikir ve ödem meydana gelir. Hemostaz, damar hasarından sonra aşırı kanamayı önleyen kanın pıhtılaşma sürecidir. Yetersiz hemostaz hemorajiye neden olabilir, doku perfüzyonunu bozabilir ve hızlı, yoğun olduğu durumlarda hipotansiyon, şok ve ölümle sonuçlanabilir. Pıhtılaşma olayına tromboz, pıhtıya ise trombus denir. Emboli, pıhtının oluştuğu yerden farklı bir yere gitmesidir. Enfarktüs iskemik hücre ölümüdür. Gelişmiş ülkelerde morbidite ve mortalitenin en önemli nedenleri olan miyokart enfarktüsü, pulmoner emboli ve serebrovasküler olayın altında tromboemboli yatar.

## ÖDEM

2/3'ü intrasellüler, 1/3'ü ekstrasellüler olmak üzere, vücut ağırlığının %60'ı sudur. Vücuttaki suyun %5'i kan plazmasıdır. Ödem dokularda interstisyel sıvı birikimidir.

Hidrotoraks plevral boşlukta, hidroperikardiyum perikardiyal boşlukta, hidroperitoneum (asit) peritoneal boşlukta sıvı birikimidir. Anazarka deri altı dokularda yaygın şiddetli ödemdir.

## PATOGENEZ

Damar ve interstisyel boşluklar arasındaki sıvı hareketi, iki zıt güç olan vasküler hidrostatik basınç ve plazma proteinlerinin oluşturduğu kolloid ozmotik basınç ile kontrol edilir. Arteriel uçta hidrostatik basınca bağlı sıvı çıkışı, venöz uçta ozmotik basınca bağlı sıvı girişi olur. Ödem sıvısı lenfatik drenajla emilerek torasik duktus yolu ile kan akımına geri döner. Transuda, özgül ağırlığı 1,012'den az, proteinden fakir ödem sıvısıdır. Eksuda, özgül ağırlığı 1,020'den yüksek, proteinden zengin enflamatuvar ödem sıvısıdır.

### Hidrostatik Basınç Artışı

Lokalize intravasküler basınç artışı ve yetersiz venöz dönüş ile bacağıın distalinde ödem meydana gelir. Örnek olarak derin ven trombozu verilebilir.

Yaygın intravasküler basınç artışı ile sistemik ödem meydana gelir. Bunun başlıca örneği konjestif kalp yetmezliğidir. Konjestif kalp yetmezliğinde kalp atım hacmi ve renal perfüzyon azalır. Renin- anjiyotensin - aldosteron sistemi aktive olur. Su ve sodyum retansiyonu meydana gelir (sekonder hiperaldosteronizm). Normal kardiyak fonksiyonlu hastalarda atım hacim artışı ile renal perfüzyon artırılır. Kardiyak yetmezlikte kalbin atım hacmi artmaz, sıvı birikimi meydana gelir. Venöz hidrostatik basınç artışı ve ödem artışı devam eder. Tedavi, tuz kısıtlaması, diüretikler ve aldosteron antagonistleri ile yapılır.

### Plazma Ozmotik Basıncının Azalması

Normal koşullarda albümin total plazma proteinlerinin yarısından fazladır. Nefrotik sendromda glomerüller hasar sonucu idrarda albümin artar ve jeneralize ödem gelişir. Azalmış albümin sentezine siroz ve protein malnutrisyonu örnek olarak verilebilir.

### Lenfatik Obstrüksiyon

Enflamatuvar veya neoplastik nedenlerle gelişebilir. Filaryazis enfeksiyonu, inguinal ve lenf nodu fibrozi ile dış genitaler ve alt ekstremitelerde yaygın ödeme neden olur (elefantiyazis). Meme kanserinde yüzeysel lenfatiklerin obstrüksiyonu ile meme derisinde *peau d'orange* görünümü tipiktir.

### Sodyum ve Sıvı Birikimi

Tuzun aşırı birikimi ile sıvı toplanır. İntravasküler volüm artışına bağlı olarak hidrostatik basınç artar, ozmotik basınç azalır ve ödem oluşur. Poststreptokoksik glomerülonefrit ve akut renal yetmezlikte, aşırı tuz ve su retansiyonu meydana gelir.

### Morfoloji

Mikroskopik olarak ekstrasellüler matriks elemanları arasında ayrılma ve berraklaşma görülür. En sık subkütan doku, akciğer ve beyin etkilenir. Subkütan ödem ayaktaiken bacaklarda, yatarken sakrumda oluşur. Renal disfonksiyon veya nefrotik sendromda ödemin ilk olarak gevşek bağ dokusunda meydana gelmesi nedeniyle periorbital ödem görülür. Pulmoner ödem ventilasyonu engelleyerek hipoksi ve ölüme sebep olabilir. Beyin ödemi ise yaygınlık ve şiddetine göre herniasyona sebep olarak ölüme neden olabilir.



## HİPEREMİ VE KONJESYON

Hiperemi, enflamasyon, egzersiz gibi durumlarda arteriyel dilatasyon ve artmış kan akımına bağlı oluşan aktif bir olaydır. Dokular normalden daha kırmızıdır. Konjesyon, kalp yetmezliği, venöz obstrüksiyon gibi durumlarda venöz kanın dokudan uzaklaştırılmasındaki yetersizliğe bağlı gelişen pasif bir olaydır. Dokular mavi- kırmızıdır (siyanoz).

## KANAMA (HEMORAJİ)

Hemoraji, kanın damar dışına çıkmasıdır. Travma, ateroskleroz, damar duvarının enflamatuvar veya neoplastik nedenlerle hasarı hemorajiye yol açabilir. Kanama vücut dışına veya bir doku içine birikim (hematom) şeklinde olabilir. Vücut boşlukları içine olan kanamalar hemotoraks, hemoperikardium, hemoperitoneum şeklinde adlandırılır. Peteşiler deri, müköz membranlar veya serozal yüzeylerdeki küçük (1-2 mm) kanamalardır. Trombositopeni, trombosit fonksiyon bozuklukları veya C vitamini eksikliği nedeniyle gelişebilir. Purpuralar biraz daha büyük (3-5 mm) kanamalardır. Peteşi nedenleri yanı sıra travma ve vaskülit sebebi ile de gelişebilirler. Ekimozlar daha büyük (1-2 cm) subkütan kanamalardır. Hemoglobinin (kırmızı-mavi) enzimatik olarak bilirubine (mavi-yeşil) ve hemosiderine (sarı-kahverengi) dönüşümü ile renk değişimi olur.

## NORMAL HEMOSTAZ

Damarlarda kanı sıvı halde pıhtılaşmadan tutan, herhangi bir damar hasarı durumunda ise hızla hemostatik tıkaç oluşturabilen sürece hemostaz denir. Vasküler hasar refleks nörolojik mekanizma ve endotelden endotelin sekresyonu ile geçici arteriyoller vazokonstrüksiyon oluşturur. Bu etki geçicidir, ardından trombositler ve pıhtılaşma zinciri aktive olmazsa yeniden kanama olur. Endotelial hasar subendotelial ekstrasellüler matriksi açığa çıkarır ve böylece trombositlerin adezyonuna, aktivasyonuna ve agregasyonuna yol açar (primer hemostaz). Endotelial hasar aynı zamanda endotelden bir prokoagülan olan doku faktörünü (FIII-tromboplastin) açığa çıkarır. Onun faktör VII ile birleşmesi ile pıhtılaşma zinciri ve trombin aktive olur. Pıhtılaşma zincirinin aktivasyonu ile oluşan trombin, fibrin oluşumu ve stabil pıhtı oluşumunu sağlayarak kanamayı engellemiş olur (sekonder hemostaz).

## ENDOTELİN ROLÜ

### Normal Endotelin Antitrombotik Özellikleri

#### Trombositlere inhibitör etkiler

İntakt endotel, trombositler ile trombojenik subendotelial ekstrasellüler matriksin etkileşimini engeller. Aktive olmamış trombositler normal endotele yapışmaz. Endotelden üretilen

prostoglandin I2 ve nitrik oksit ile trombositler baskılanır. Bu medyatörler trombosit agregasyonunu inhibe eder. Endotel hücreleri ADP'yi yıkan ve trombosit kümelenmesini baskılayan ADP az üretir.

#### Koagülasyon faktörlerine inhibitör etkiler

Endotelden sentezlenen heparin benzeri moleküller, trombomodülin ve doku faktörü yolağı inhibitörü ile düzenlenir (antitrombin 3'ün kofaktörleri). Trombomodülin trombine bağlanır, fibrinojeni parçalar, bir antikoagülan olan protein C'yi aktive eder. Endotel hücreleri plazminojeni plazmine parçalayan doku tipi plazminojen aktivatörünü sentezler. Plazmin fibrinolitik etki gösterir.

#### Aktive veya hasarlı endotelin protrombotik özellikleri

Trombositlerin aktivasyonu: Endotel hasarı trombositlerin subendotelial ekstrasellüler matriksi ile temasını sağlar. Buradan sentezlenen von Willebrand faktörü trombositlerin yüzeyinde bir glikoprotein olan Gp1b ye bağlanır, böylece trombositler damar duvarına yapışır.

Pıhtılaşma faktörlerinin aktivasyonu: Doku faktörü sentezi ile koagülasyonun ekstrensek yolunun aktivasyonunu sağlar.

Antifibrinolitik etkiler: Aktive endotel hücrelerinden plazminojen aktivatör inhibitörleri salgılanır.

#### Trombositlerin rolü

Trombositler, vasküler defektleri kapatan hemostatik tıkaç oluşumu ve aktive koagülasyon faktörlerinin bir yüzeyde birikimini sağlayarak hemostazda kritik rol oynarlar. Vasküler hasardan sonra trombositler subendotelial ekstrasellüler matriksi elemanları ve vWF gibi adeziv glikoproteinlerle karşılaşır. Böylece trombosit adezyonu, aktivasyonu ve agregasyonu sırası ile devam eder. Subendotelial ekstrasellüler matriksi ile trombosit arasında vWF ve Gp1b yardımı ile adhezyon gerçekleşir. Bu yapıların eksikliği durumunda kanama bozukluğu ile giden, vWF hastalığı ve Bernard-Soulier hastalığı ortaya çıkar. Adhezyon trombosit aktivasyonuna yol açar. Kalsiyum (koagülasyon faktörleri için kofaktör) ve ADP'nin de dahil olduğu trombosit granül içeriği salınımı ve GpIIb/IIIa reseptörlerinin aktivasyonu oluşur. Agregasyon trombositlerin GpIIb/IIIa molekülleri ile birbirine ve Gp1b/IIIa ile fibrinojene tutunması sonucu meydana gelir.

#### Pıhtılaşma zinciri

Bir dizi enzimatik reaksiyondan ibarettir. İnaktif proenzimlerin proteoliz ile aktive olup bir sonraki basamağın aktivasyonunu sağladığı bir süreçtir. Bu süreç trombin aktivasyonu ve fibrin oluşumu ile sonuçlanır. Trombinin birçok noktada kilit rolü vardır: Trombosit yüzeyindeki reseptörleri aktive ederek trombosit agregasyonunu artırır. Fibrinojeni fibrine dönüştürür. Fibrin yardımıyla dolaşımdaki diğer hücreleri de tutup, üzerlerini

kaplayarak kalıcı sekonder hemostatik tıkaç oluşumunu sağlar. Pıhtılaşma sürecinde yer alan enzim, substrat, kofaktör gibi bileşenler fosfolipid bir yüzeyin üzerinde toplanıp kalsiyum iyonları ile bir arada tutunurlar. FII, FXII, FX ve FIX' un kalsiyuma bağlanması için glutamik asitlerin karboksilasyonu gerekmektedir. Bu aşamada kofaktör olarak K vitamini gereklidir. Klinikte antikoagülasyon için kullanılan kumadin bu basamağı antagonize ederek pıhtılaşmayı önlemektedir.

Pıhtılaşma zincirinde intrinsek ve ekstrinsek yollar mevcut. Bu yollar faktör X'in aktivasyonu aşamasında birleşir. Ekstrinsek denilmesinin nedeni bu yolun aktive olması için dışarıdan tetikleyici gerekmesidir. İntrensek yolun aktivasyonu için FXII (Hageman faktör) nin negatif yüklü bir yüzeyle teması yeterlidir. Bu bölünme *in vitro* testlerle belirlenmiş olup, gerçekte birçok aşamada birbiri ile bağlantılı yollardır. Damar hasarının pıhtılaşma sürecinde başı çeken ekstrinsek yoldur. Bu yolda endotel hasarı bölgelerinden eksprese edilen doku faktörü ile aktive edilir. Bu iki yolun klinik değerlendirilmesi iki test ile yapılır:

Protrombin zamanı (PT) ekstrinsek yoldaki proteinlerin aktivitesini gösterir. Sitratlplazmaya doku faktörü, fosfolipidler, Ca eklenerek fibrin oluşana kadar geçen süre ölçülür. Genelde 11-13 saniyedir. Kumadin gibi K vitamini antagonistleri kullanan hastaların takibinde yararlıdır.

Parsiyel tromboplastin zamanı (PTT) intrinsek yoldaki proteinlerin aktivitesini gösterir. Sitratlplazma FXII için negatif yüklü bir yüzey ile temas ettirilir. Fosfolipidler ve kalsiyum eklenir ve pıhtı oluşma süresi ölçülür. 28-35 saniyedir. PTT heparinin antikoagülan etkilerine duyarlıdır, heparin tedavisi monitörizasyonunda kullanılır.

Aktive olan pıhtılaşma zinciri damar hasarının olduğu alanda sınırlı kalmalıdır. O alandaki fosfolipidlerle birlikte üç grup doğal antikoagülan bunu kontrol eder:

1. Antitrombinler: (Antitrombin 3) Endotel hücreleri üzerindeki heparin benzeri moleküle bağlanarak trombin, FIX, FX, FXI ve FXII'yi inhibe eder.

2. Protein C ve Protein S: Bir kompleks oluşturarak FV ve FVIII'i proteolitik olarak inaktive eden K vitamini bağımlı iki proteindir.

3. Doku faktörü yolak inhibitörü: Endotelden sentezlenerek FXa ve doku faktörü-FVIIa kompleksini inaktive eder.

Pıhtılaşma ile eş zamanlı olarak fibrinolitik süreç de başlar ve büyük ölçüde plazmin ile gerçekleştirilir. En sık D-dimer olmak üzere, ortaya çıkan fibrin yıkım ürünleri de dissemine intravasküler koagülasyon, derin ven trombozu, pulmoner emboli gibi anormal trombotik süreçlerin tanı ve takibinde de kullanılabilir. Plazmin plazminojenin proteolizi ile oluşur. FXII bağımlı yol ve plazminojen aktivatörleri ile gerçekleşir. Plazminojen aktivatörlerinin en önemlisi endotelden sentezlenip fibrine bağlandığında aktive olan doku plazminojen aktivatörüdür (tPA).

Fazla plazminin vücudun diğer bölümlerinde fibrinolitik etki göstermesini önlemek için serbest plazmin dolaşımdaki  $\alpha_2$ -antiplazmin ile hızlıca inaktive edilir. Endotel hücreleri koagülasyon-antikoagülasyon dengesini, fibrinolizi bloke eden plazminojen aktivatör inhibitör (PAI) salgılayarak sağlar. Bu salgı enflamatuvar sitokinlerle artar. Muhtemelen ciddi enflamasyondaki tromboz tablosu da bu nedenle oluşur.

## KAYNAKLAR

1. Kumar V, Abbas AK, Aster JC. Hemodynamic Disorders, Thromboembolic Disease, and Shock. In: Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease. 10th ed. Canada: Elsevier Saunders, 2021:115-140.
2. Cross SS. Ischaemia, infarction and shock. In: Underwood's Pathology a clinical approach. 6th ed, Edinburgh: Churchill Livingstone, 2013:121-132.
3. Mitchell RN. Hemodynamic Disorders, Thromboembolism and Shock. In: Kumar V, Abbas AK, Aster JC. Robbins Basic Pathology. 9th ed, Philadelphia: Elsevier Saunders; 2013;75-98.

# SIVI, ELEKTROLİT VE KAN DOLAŞIMI BOZUKLUKLARI-II

Prof. Dr. Fevziye Kabukcuoğlu

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Patoloji, İstanbul

## TROMBOZ

Tromboz (pıhtılaşma) olayı sürecinde Virchow Triadı olarak adlandırılan üç temel bozukluk; endotel hasarı, anormal kan akımı ve hiperkoagülabilitedir.

### Endotel Hasarı

Aterosklerotik arterlerdeki ülsere plaklarda, myokard enfarktüsünde ve vaskülit bölgesinde trombüs gelişir. Endotel hasarında subendotelyal ekstrasellüler matriksin ortaya çıkması ile trombositlerin yapışması için ortam meydana gelir. Doku faktörleri salınır. PGI2 ve plazminojen aktivatörlerinin üretimi azalır.

Endotelin sadece hasarlanması değil, hipertansiyon, bakteriyel enfeksiyonlar, hiperkolesterolemi, radyasyon gibi sebeplerle disfonksiyonel hale gelmesi de prokoagülan - antikoagülan mekanizmaların prokoagülan yönünde bozulması ile sonuçlanabilir. Disfonksiyonel endotel daha çok prokoagülan faktör salgılar (trombosit adezyon molekülleri, doku faktörleri, plazminojen aktivatör inhibitörleri). Antikoagülan moleküller de daha az salgılanır (trombomodülin, PGI2, doku tipi plazminojen aktivatörü).

### Anormal Kan Akımı

Normal koşullarda kan akımı laminardır. Trombosit ve diğer kan hücreleri damar lümeninde ortadan akar. Plazma daha yavaş hareket eder. Kan akımının türbülansı arteryel ve kardiyak trombüs oluşumuna sebep olurken, staz daha çok venöz trombüse sebep olur. Her ikisi de endotel hücre aktivasyonu ve prokoagülan aktiviteyi artırır. Klinikte birçok örneği mevcuttur: Arteryel anevrizmalar lokal staz oluşturarak trombüse zemin oluşturur. Mitral kapak stenozu sol atrial dilatasyon, staz ve trombüse sebep olabilir. Miyokard enfarktüsü, anevrizma, staz ve trombüs gelişimi yapabilir. Hiperviskozite sendromları (polisitemi) akıma karşı direnç oluşturarak küçük damarlarda staza yol açabilirler. Orak hücreli anemide şekli bozuk eritrositler staz ve trombüse neden olabilir

### Hiperkoagülabilité

#### Primer hiperkoagülabilité

En sık sebebi FaktörV mutasyonuna (Leiden mutasyonu) bağlı protein C rezistansı tablosudur. Mutasyona bağlı olarak,

antitrombotik mekanizma kaybı oluşur. Homozigotlarda venöz tromboz riski elli kat artar. *Protrombin* geninde mutasyonda tromboz riski üç kat artar. Daha az görülen primer sebepler antitrombin 3, protein C, protein S gibi antikoagülanların kalıtsal eksiklikleridir. Bu hastalarda tipik olarak adolesan ve genç erişkinlerde venöz tromboz ve tekrarlayan tromboemboli görülür.

#### Sekonder hiperkoagülabilité

Uzamış yatak istirahati veya hareketsiz kalma, kalp yetmezliği, travma (cerrahi kırık, yanık), kanser, heparine bağlı trombositopeni, antifosfolipid antikor sendromu, oral kontraseptif kullanımı ve sigara başlıca sebepleridir. Anfraksiyone heparin kullanımında heparin kompleksi ve trombosit membran proteinine karşı gelişen antikorlar sonucu trombosit aktivasyonu, agregasyonu ve endotel hasarının oluşması ile protrombotik süreç başlar, buna heparine bağlı trombositopenik sendrom denir. Heparin kullananların yaklaşık %5'inde görülür.

Antifosfolipid antikor sendromu; tekrarlayan tromboz, düşükler, kalp kapağı vejetasyonları ve trombositopeni gibi değişken parametrelerle giden bir tablodur. Anyonik fosfolipidlere (kardiyolipin gibi) veya bu fosfolipidlere (örneğin protrombin) bağlanarak aktive olan plazma protein antijenlerine karşı gelişmiş otoantikörlerle ilişkilidir.

#### Trombüsün morfolojisi

Arteryel trombüs genellikle rüptüre aterosklerotik plağın üzerinde oluşur. Venöz trombüs (flebotromboz) sıklıkla kalbe doğru bir miktar büyür ve emboliye eğilimli damar lümeninde uzun bir kitle oluşturur. Staz halindeki kandan dolayı çok sayıda eritrosit içerir. Bundan dolayı kırmızı trombüs de denir. Venöz trombüs, genellikle bacağın yüzeysel veya derin venlerinden kaynaklıdır. Yüzeysel olanlar (varis) nadiren embolize olur ancak ağrı ve şişkinlik yapar. Varis ülseri gelişebilir. Popliteal, iliak ve femoral venlerdeki derin ven trombüsleri emboliye eğilimlerinden dolayı daha ciddidir. Hastaların %50'sinde tıkanma kollateraller ile aşıldığından asemptomatiktir ancak akciğerde emboli geliştiğinde tanınır.

Trombüs makroskopik olarak Zahn çizgileri adı verilen tabakalanmalar gösterir. Soluk alanlar trombosit ve fibrin tabakalarını, koyu renkli alanlar eritrositten zengin tabakaları yansıtır. Bu çizgiler kan akımının olduğu durumda gelişir.

Trombüs damar duvarına fokal de olsa yapışma gösterir. Postmortem trombüs jelatinöz görünümlüdür. Tabakalanma göstermez. Alttaki damar duvarına yapışmaz.

### Trombüsün seyri

Trombüs, gelişme aşamasında trombosit ve fibrin birikimi ile büyür. Embolizasyon veya obstrüksiyona neden olur. Fibrinolitik bir süreç olan erime meydana gelebilir. Daha eski trombüsler yaygın fibrin nedeni ile proteolize daha dirençlidir. Fibrinolitik ajanlar bu nedenle ilk saatlerde daha etkilidir. Endotel, düz kas hücreleri ve fibroblastlar trombüs içerisine büyüyerek organize olur ve rekanalizasyon ile anastomozlaşan kapillerler bir dereceye kadar damar lümeni devamlılığını sağlayabilir.

## EMBOLİ

Emboli, oluştuğu yerden uzak bir yere kan yolu ile taşınan intravasküler katı, sıvı veya gaz kitlesidir. Kopmuş trombüsün bazı parçalarından oluştuğunda tromboemboli terimi kullanılır. Küçük damarlarda kısmi veya tam vasküler tıkanmalarla sonuçlanabilir. Sistemik embolizasyonda kan akımının kesilmesi sonucu iskemik nekroz gelişir (enfarktüs).

Pulmoner embolide ise hipoksi, hipotansiyon ve sağ kalp yetmezliği oluşur.

### Pulmoner Emboli

Hastanede yatanlarda pulmoner emboli insidansı 2-4/1000'dir. Olguların %95'inden fazlası bacak derin venlerinden kaynaklanır. Boyutuna bağlı olarak ana pulmoner arteri, sağ ve sol arter bifürkasyonunu tıkayabilir veya daha küçük arterlere geçebilir. Sıklıkla multipl ve ardışık küçük embolilerdir. Pulmoner embolilerin çoğu küçük ve önemsizdir. Zamanla organize olurlar. Tek embolisi olan hastanın riski daha yüksektir. Büyük bir emboli ana pulmoner arteri tıkararak ani ölüme neden olabilir. Orta boy arterlerin emboli ile tıkanması genellikle pulmoner enfarktüs yapmaz. Akciğerlerin çift kan akımı nedeni ile bronşial arter akımı devam eder. Küçük pulmoner dalların emboli ile tıkanması infarktüs ile sonuçlanır. Multipl emboli bir süre sonra sağ ventrikül yetmezliği ve pulmoner hipertansiyona neden olabilir (*Cor pulmonare*).

### Sistemik Tromboemboli

Çoğunlukla (%80) intrakardiyak yerleşimli mural trombüslerden kaynaklanır. Tromboembolinin durduğu yer, kaynaklandığı noktaya ve yolu üzerindeki dokuların rölatif kan akımına bağlıdır. En sık görüldüğü yerler alt ekstremiteler (%75), santral sinir sistemi (%10) olup bağırsaklar, böbrekler, dalak daha az etkilenir. Klinik sonuç tıkanan damarın çapı, kollateral kan akımı ve etkilenen dokunun anoksiye

duyarlılığına bağlıdır. Emboli sıklıkla uç-arterlerde yerleşerek infarktüse sebep olur.

### Yağ Embolisi

Özellikle uzun kemik kırıklarından sonra dolaşıma giren yağ globülleri neden olur. Ciddi iskelet sistemi yaralanmalarının %90'ında meydana gelmesine rağmen %10'undan daha azında klinik bulgu görülür. Klinikte pulmoner yetmezlik, nörolojik semptomlar, anemi, trombositopeni, diffüz peteşiyal döküntülerle karakterizedir ve olguların %10'unda ölümcüldür. Hem mekanik tıkanma hem biyokimyasal hasar mevcuttur. Mikroemboliler hem doğrudan hem de trombosit agregasyonunu tetikleyerek pulmoner ve serebral mikrodolaşımı tıkayabilir. Yağ globüllerinden salınan yağ asitleri ile endotelde hasar oluşur. Trombosit aktivasyonu vasküler hasara eşlik eder.

### Amniyotik Sıvı Embolisi

Erken postpartum dönemde ciddi bir komplikasyondur. Görülme oranı 1/40.000 doğumdur. Plasental membranların yırtılması ve/veya uterus ven rüptürü ile amniyotik sıvının maternal dolaşıma geçmesi sonucu oluşur. Hastalık ani, ağır dispne, siyanoz ve şokla başlar. Pulmoner ödem ve alveoler hasar meydana gelir.

### Hava Embolisi

Bypass veya serebral operasyonlar sırasında dolaşıma hava girebilir ve kan akışını tıkayabilir. Bypass operasyonunda çok az miktarda hava emboli yapabilirken, pulmoner dolaşımda 100 cc nin üzerinde hava emboli oluşturur. Obstetrik, laparoskopik işlemler veya göğüs duvarı travmasında büyük miktarda hava pulmoner dolaşıma girebilir. Atmosfer basıncındaki ani değişimlere bağlı meydana gelen dekompresyon hastalığı hava embolisinin özel bir şeklidir. Tüple dalış yapanlar ve su altı çalışanları risk altındadır. Yüksek basınçlı hava solunduğunda azot kan ve dokularda çözülür. Dalgıç çok hızlı yüzeye çıktığında çözünmüş azot ani basınç azalması ile dokularda genişler, dolaşımda gaz embolisi oluşturur.

Dekompresyon hastalığının kronik formu Caisson hastalığında kemiklerde gaz embolileri femur, tibia, humerus başlarında multifokal iskemik nekroz oluşturur.

## ENFARKTÜS

Arteriyel akım veya venöz drenajın kesilmesi ile iskemik nekroz meydana gelmesine enfarktüs denir. Çoğunun altında arteriyel trombüs ve emboli yatar. Kardiyovasküler ölümlerin (miyokart enfarktüsü ve serebrovasküler olaylar) temelini oluşturur. Pulmoner enfarktüs, bağırsak enfarktüsü, distal ekstremitelerin iskemik nekrozu diğer örneklerdir. Arteriyel obstrüksiyonun diğer nedenleri; vazospazm, aterom plağına kanama, damara dışarıdan bası (tümör), testis torsiyonu, bağırsak volvulusu ve fitik kesesinin boğulmasıdır. Venöz tromboz ile oluşan enfarktüsler

testis veya over gibi tek venöz akış kanalına sahip organlarda daha sıktır.

### Enfarktüsün Morfolojisi

İnfarktüsün ana histolojik bulgusu koagülasyon nekrozudur. Merkezi sinir sisteminde iskemik doku hasarı likefaksiyon nekrozu ile sonuçlanır. Septik enfarktüs kalp kapağındaki enfekte vejetasyonların embolisi ile meydana gelir. Enfarktüs abseye dönüşür.

### Kırmızı İnfarktüs (Hemorajik Enfarktüs)

Akciğer ve diğer spongios organlarda hemorajik infarktüs meydana gelir. Hemorajik enfarktüste eritrositler makrofajlar tarafından fagosite edilerek demir hemosiderine dönüşür. Organ sert ve kahverengi hal alır.

### Beyaz İnfarktüs

Dual dolaşıma sahip olmayan organlarda arteriyel tıkanıklık olduğunda, enfarktüs soluk ve keskin sınırlıdır. Kalp, dalak, böbrek gibi uç arteriyel dolaşım ve doku dansitesinin bitişik kapiller yataktan iskemik alana sızıntıyı sınırladığı solid organlarda ortaya çıkar. Ucu tıkanmış damarı, tabanı organın periferini gösterecek şekilde üçgen biçiminde olma eğilimindedir.

### Enfarktüs Gelişimini Etkileyen Faktörler

**Vasküler beslenmenin anatomisi:** Alternatif bir kan desteğinin olup olmaması hasar oluşumunu belirleyen en önemli faktördür. Örneğin akciğerler, pulmoner ve bronşiyal arterlerden; karaciğer, hepatik arter ve portal ven sisteminden; el ve ön kol ise radial ve ulnar arter ile kanlandıkları için enfarktüse dirençlidir. Böbrek ve dalak ise uç arteriyel dolaşıma sahip olduğundan infarktüs sık gelişir.

**Tıkanmanın hızı:** Yavaş gelişen tıkanıklıklar kollateral gelişimine izin verir, daha az enfarktüs gelişir. Örnek; bir koroner tıkanığında, kollateral akım gelişmesi.

**Dokunun iskemiye duyarlılığı:** Nöronlar kan akımı kesildikten 3-4 dakika içinde miyokart hücreleri ise 20-30 dakika sonra geri dönüşsüz hasara uğrar.

## ŞOK

Dokuların sistemik hipoperfüzyonu ile karakterizedir. Azalmış kardiyak atım veya azalmış etkin dolaşan kan miktarı nedeniyle meydana gelir. Başlangıçta geri dönüşlü iken devamında geri dönüşsüz doku hasarı oluşur. Kardiyojenik şok; miyokart yetersizliğine bağlı düşük kalp atımı, miyokart enfarktüsü, ventriküler aritmi, dış bası (kalp tamponadı) ve pulmoner emboli nedeniyle meydana gelebilir. Hipovolemik şok; kanama veya diyare, kusma, yanık gibi sıvı kayıplarında düşük kardiyak atım sonucu gelişir. Anafilaktik şok; IgE hipersensibilite reaksiyonunun tetiklediği sistemik vazodilatasyon ve vasküler geçirgenlik sonucu oluşur.

Septik şok; mikrobiyal enfeksiyona karşı immün cevap ile arteriyel vazodilatasyon ve venöz kan göllenmesidir. Septik şok %20 oranında ölümlerle sonuçlanır. Kardiyak atımın korunmasına hatta başta artmasına rağmen sistemik arteriyel ve venöz dilatasyon doku hipoperfüzyonuna yol açar. Azalmış vasküler tonusa yaygın endotelial hücre hasarı eşlik eder ve dissemine intravasküler koagülasyon (DIC) gibi hiperkoagülabilitate durumlarını tetikler. En sık sebep gram pozitif bakterilerdir. Takiben gram negatif bakteriler ve mantar enfeksiyonları gelir. Enfeksiyon yayılımı olmaksızın, dokuda lokalize iken bile septik şok meydana gelebilir.

### Şokun Evreleri

#### 1. Non-progresif evre

Dengeleyici refleks mekanizmaları harekete geçer ve hayati organların perfüzyonu sağlanır. Baroreseptör refleksleri, katekolaminler, renin-anjiotensin-aldosteron sisteminin aktivasyonu ve antidiüretik hormon salınımı sağlanır. Taşikardi, periferik vazokonstriksiyon ve böbrekte su tutulması meydana gelir. Deride vazokonstriksiyon sonucu soğuk ve soluk görünüm hakimdir.

#### 2. Progresif evre

Doku hipoperfüzyonu, dolaşımın kötüleşmesi ve asidozu da içeren metabolik dengesizliğin başlaması ile karakterizedir. Aerobik solunumun yerini anaerobik glikoliz alır. Laktik asit üretilir. Doku pH'si düşer. Arterioller dilatasyon olur.

#### 3. Geri dönüşsüz evre

Hemodinamik sorunlar düzeltilse bile ölümlerle sonuçlanır. Lizozomal enzimlerin sızması yaygın doku hasarına sebep olur. Artmış nitrik oksit sentezi nedeniyle miyokart kasılma fonksiyonları bozulur. Bağırsak iskemisi sebebiyle intestinal flora dolaşıma katılır ve bakteriyemik şok olaya eklenebilir. Genellikle renal iskemi hasarı sonucu renal yetmezlik de tabloya eklenir.

## KAYNAKLAR

1. Kumar V, Abbas AK, Aster JC. Hemodynamic Disorders, Thromboembolic Disease, and Shock. In: Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease. 10th ed. Canada: Elsevier Saunders, 2021:115-140.
2. Cross SS. Ischaemia, infarction and shock. In: Underwood's Pathology a clinical approach. 6th ed, Edinburgh: Churchill Livingstone, 2013:121-132.
3. Mitchell RN. Hemodynamic Disorders, Thromboembolism and Shock. In: Kumar V, Abbas AK, Aster JC. Robbins Basic Pathology. 9th ed, Philadelphia: Elsevier Saunders; 2013;75-98.

# BAKTERİ ENFEKSİYONLARI PATOLOJİSİ

Prof. Dr. Fevziye Kabukcuoğlu

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Patoloji, İstanbul

## Bakteriler

Bakterilerin hücre membranı vardır, ancak membran ile çevrili hücre çekirdeği veya hücre içi organelleri bulunmaz. Bakteriler gram boyası ile boyanma özelliğine göre pozitif veya negatif olarak ayrılır. Biçimlerine göre küre veya çomak şekilli olabilirler. Oksijen ihtiyacına göre aerob veya anaerob olarak sınıflandırılırlar. Hareketli bakterilerde hücre dışında sarmal biçimli flagella mevcuttur. Bakteriler kendi DNA, RNA ve proteinlerini sentezleyebilirler. Ancak çoğalmaları konak hücreye bağlıdır. Konakta çoğalan birçok bakteri hücre dışında bulunurken, bazı bakteriler (fakültatif/hücre içi bakteriler) hem hücre içerisinde hem de hücre dışında yaşayıp çoğalabilirler. Bir bölümü ise sadece konak içerisinde çoğalabilir (zorunlu hücre içi bakteriler). Bakteriler insanda en sık hastalık oluşturan patojendir. Çoğu bakteri ekzotoksin salgılar ve hücre hasar oluşturur. Bazı bakterilerin dış membranlarında bulunan lipopolisakaritler toksin etkisi yapar. Buna endotoksin denir.

## Etki Mekanizmalarına Göre Ekzotoksinler

### 1. Enzimler

Bakteriler proteaz, hiyaluronidaz, koagülaz, fibrinolizin gibi enzimler salgırlar. Örneğin *S.aureus* tarafından üretilen proteazlar epidermisi parçalar.

### 2. Hücre içi sinyalleri veya yolakları bozan toksinler

*Bacillus anthracis*, *Vibrio cholerae*, *C. diphtheriae* gibi bakterilerin salgıladığı toksinlerin bir kısmı enzimatik aktiviteye sahip bir bileşenle hücre reseptörüne bağlanır.

### 3. Nörotoksinler

*C. botulinum* ve *C. tetani* nörotoksin üretir. *S. aureus*, *V.cholerae*, *C. difficile* enterotoksinleri bulantı, kusma, ishal yapar.

### 4. Süperantijenler

*S. aureus* ve *S.pyogenes* ürettiği süperantijenler T hücresi reseptörüne bağlanarak yüksek sayıda T lenfositini yapımı ve sitokin salınımına neden olur. Toksik şok gelişebilir.

## Gram-pozitif Bakteri Enfeksiyonları

### Stafilokok enfeksiyonları

*S. aureus*; fronkül, karbonkül, impetigo gibi deri lezyonları ile apse, sepsis, osteomyelit, pnömoni, endokardit, gıda zehirlenmesi ve toksik şok gibi çeşitli enfeksiyonlara sebep olur. *S. aureus* üzüm tanesi gibi kümeler yapan piyojenik koklardır. Membran hasarı yapan toksinler üretirler. Keratinositlerin bazal membrandan ayrışması sekonder deri enfeksiyonlarına neden olur.

*S. epidermidis*; Kateterize hastada, prostetik kalp kapağı olan hastalarda ve ilaç bağımlılarında oportunistik enfeksiyonlara neden olur.

*S. saprophyticus*; Genç kadınlarda üriner sistem enfeksiyonlarının sık nedenlerinden biridir.

İmpetigo yüzey epidermise sınırlı stafilokokal veya streptokokal enfeksiyondur.

Fronkül yüz, aksilla bacak gibi bölgelerde derinleşen ve apse oluşturan lezyonlar meydana getirir.

Karbonkül daha derin subkütan fasiaya ulaşan enfeksiyondur.

Hidradenit sıklıkla aksillada apokrin bezlerin kronik süperatif enfeksiyonudur.

Paronişi tırnak yatağı enfeksiyonudur. Akciğer enfeksiyonları polimorfonükleer infiltrat içerir.

Stafilokokal akciğer enfeksiyonları polimorfonükleer infiltrat ve ağır doku destrüksiyonu ile seyredir.

Stafilokokal scalded-skin syndrome (Haşlanmış Deri Sendromu-Ritter disease); Çoğunlukla çocuklarda olan nazofarenks ve deri kaynaklı stafilokok enfeksiyonları sonrası gelişir.

### Streptokok ve enterokok enfeksiyonları

Streptokoklar deri, orofarinks, akciğerler ve kalp kapakçıklarının süperatif enfeksiyonlarına neden olur.

*S. pyogenes* (A grubu); faranjit, kızıl (scarlet fever), erizipel, impetigo, romatizmal ateş, glomerulonefrit toksik şok sendromuna neden olur. Erizipel, *S.pyogenes* ekzotoksinleri ile sıklıkla yüzde oluşan yüzeyel enfeksiyondur.

*S. pneumoniae* yaşlılarda pnömoni, çocuk ve erişkinde menenjit sebebidir.

*S. agalactica* (B grubu); sepsis, yenidoğan menenjit, gebelikte koryoamnionite neden olur.

*S. mutans* diş çürüğünün başlıca sebebidir.

*S. pharyngitis*; Subkütan dokuya da yayılım gösteren epidermis ve dermisi tutan diffüz ödematöz nötrofilik enflamatuvar reaksiyon görülür. Mikroabse olur ancak doku nekrozu minimaldir. Mikroskopik olarak vazodilatasyon ve yaygın ödem, diffüz nötrofilik eksudasyon ve arada mononükleer fagositler görülür. Streptokok faranjiti poststreptokoksik glomerulonefritin öncüsüdür.

Enterokoklar zincirler oluşturan gram pozitif koklardır. Endokardit ve üriner sistem enfeksiyonlarına neden olur.

### Difteri

Etkeni *Corynebacterium diphtheriae* olup, ince gram (+) çomaklardır. Faringeal veya laringeal enfeksiyon görülür. Ekzotoksin salınımı, epitel nekrozu ve yoğun fibrinosüpüratif eksudanın koagülasyonu ile gri renkli psödomembran oluşur. Ekzotoksinin kan ve sistemik dolaşıma girmesi ile kalp, sinir, karaciğer, böbrekler ve sürrenalde hasar oluşabilir.

### Listeriozis

*Listeria monocytogenes* yiyecekler yolu ile ciddi enfeksiyon yapan gram (+) bakteridir. Kontamine süt ürünleri, tavuk gibi yiyeceklerle geçer. Hamile, yaşlı, immünsuprese kişiler ve yeni doğanlarda ağır geçer. Koryoamnionit gelişirse düşükle sonuçlanabilir. Ölü doğum veya yenidoğan sepsisi gelişebilir. Yenidoğan ve immünsuprese kişilerde yaygın hastalık ve eksüdatif menenjit oluşabilir.

### Antraks (Şarbon)

Etken *Bacillus anthracis* olup büyük spor oluşturan gram (+) çomak şekilli bakteridir. Enfekte hayvanların yenilmesi, kürkür veya derisi ile temasla bulaşabilir. Şarbonun üç ana tipi vardır.

Deri şarbonu olguların %95'ini oluşturur. Ağrısız pruritik papül/vezikül olarak başlar. Vezikül büyür, çevresinde ödem gelişir ve bölgesel lenfadenopati olur. Vezikül ülser olur ve karakteristik siyah kabuk lezyon gelişir. Şarbon lezyonları nötrofil ve makrofajdan zengin, nekroz ve eksüdatif iltihap ile karakterizedir. Akciğer şarbonu solunum yolu ile sporların alınması ile bulaşır. Mikroorganizma fagositler tarafından lenf noduna taşınır ve orada çoğalır. Toksinler hemorajik mediastinit yapar. Sıklıkla bakteriyemi sonrası menenjit gelişebilir. İnhalasyon antraks hızlı seyredir ve 1-2 gün içinde şok ve ölümle sonuçlanır.

Gastrointestinal şarbon sindirim yolu ile bulaşır. Antraks sporları toz haline gelebildiği için biyolojik silah olarak da kullanılabilir.

### Nokardia

*Aerobik gram (+)* bakteri olup, kendine özgü dallanan zincirler yapar. Kültürde *Nokardia* terminal sporları ile anten benzeri yapı oluşturur (mantar hifasını anımsatır). Toprakta bulunur ve immünsuprese kişilerde oportunistik enfeksiyon yapar. *N. asteroides*, solunum yolu enfeksiyonlarına, *N. brasiliensis* ise deri enfeksiyonlarına neden olur.

### Gram-negatif Bakteriyel Enfeksiyonlar

#### Neisseria enfeksiyonları

Gram (-) diplokoklardır.

*N. meningitidis* adölesan ve genç erişkinlerde önemli bir bakteriyel menenjit etkenidir. Orofaringeal kolonize olur, solunum yolu ile yayılır.

*N. gonorrhoeae* cinsel yolla bulaşır. Tedavi edilmemiş gonore pelvik enflamatuvar hastalık, infertilite veya ektopik gebelik nedeni olabilir.

#### Boğmaca

Etkeni *Bordetella pertussis* gram (-) kokobasildir. Bronş epitelinin fırçası kenarını ve makrofajları invaze eder. Laringotrakeobronşit oluşturur. Bronşial mukozal erozyon, hiperemi ve mukopürülan eksüda meydana gelir. Peribronşial lenfadenopati mevcuttur.

#### Pseudomonas enfeksiyonu

Etkeni *Pseudomonas aeruginosa* olup genellikle gram (-) basildir. Kistik fibrozis, ciddi yanıklar veya nötropeniye eşlik edebilir. Antibiyotiklere çok dirençli olabilir. Hastane enfeksiyonlarının önemli bir nedenidir. Kontakt lens kullananlarda keratit, intravenöz ilaç bağımlılarında endokardit ve osteomyelit, diyabet hastalarında dış kulak yolu enfeksiyonu yapabilir. Endotoksin yanı sıra eksotoksin salgılayarak protein sentezini inhibe eder, destrükte edici enzimler salgılar. Kistik fibrozis hastalarında alginat denilen mukoid bir polisakarit salgılar ve antibiyotiklerin etki etmesini engeller. *Pseudomonas* nekrotizan pnömoniye neden olur.

Yanık hastalarında *P. aeruginosa* yanık zemininde çoğalıp venöz damarlara penetre olabilir ve hematojen yolla yayılabilir. Ektima gangrenosum denilen düzgün sınırlı nekrotik ve hemorajik oval deri lezyonları sık görülür. Dissemine intravasküler koagülasyon (DIC) bakteriyeminin sık komplikasyonudur.

#### Veba

*Yersinia pestis* gram (-) fakültatif intrasellüler bakteridir. Enfekte pire ısırığı veya solunum yolu ile bulaşır. Ağır invaziv, sıklıkla ölümcül seyirli sistemik hastalığa neden olur. *Y. enterocolitica* ve *Y. pseudotuberculosis* genetik olarak *Y. pestis* ile benzerdir. Bu



bakteriler fekal-oral yolla bulaşır. İleit ve mezenterik lenfadenit yapar. *Y. pestis* lenf nodu büyümesi (bubon), pnömoni, veya sepsise neden olur.

### Yumuşak şankr (chancroid)

Yumuşak şankrın etkeni *Hemophilus ducreyi* olup akut, cinsel yol ile bulaşan, ülseratif bir enfeksiyondur. Tropikal ve subtropikal bölgelerde sıktır. Düşük sosyo-ekonomik gruplarda daha sık görülür. Erkeklerde primer lezyon penisdedir. Kadınlarda lezyonlar vajen veya periüretal bölgede yerleşir.

### Granuloma inguinale

Etkeni *Klebsiella granulomatis* küçük kapsüllü kokobasildir. Cinsel yolla bulaşır. Ülser zemininden hazırlanan yayma ve biopsi materyallerinde etkenin gösterilmesi tanı koydurucudur. Granuloma inguinale; genital bölgede, skuamöz epitelde papüler lezyon olarak başlar. Nadiren ekstragenital bölgede (oral mukoza ve farinks) tutulum olur.

### Mikobakteri Enfeksiyonları

*M. tuberculosis* ve *M. bovis* olmak üzere, tüberküloza neden olan 2 tip mikobakteri vardır. Mikobakteri aerobik, hareketsiz basildir. Asit fast ile boyanır. Mikobakteri ailesinin tüm üyelerinin hücre duvarında alışılmışın dışında mikolik asid tabakası bulunur. Mikolik asid birçok boyaya dirençlidir bu nedenle bu grup Gram ile boyanmaz. Bu basiller mikolik aside penetre olabilen Karbon fuksin (kırmızı) ile boyanır ve alkol ile inoküle edildiğinde bu boya solmaz; basil kırmızı, konak hücre mavi boyanır.

### Tüberküloz Patogenez

Tüberküloz enfeksiyonuna karşı immünite, bakterileri öldürmek üzere makrofajları uyaran T hücreleri aracılığı ile gerçekleşir. CD4 T hücreleri interferon gamma sentezler. Interferon makrofajları (histiyosit) aktive eder. Aktif histiyositler diferansiye olur ve granülatöz cevabın tipik bulgusu olan epiteloid histiyositlere dönüşür. CD4 ve CD8 T hücreler mikobakteriler ile enfekte makrofajları parçalar, kazeöz granülom oluşur. Mikobakteri asidik oksijensiz ortamda yaşayamaz ve enfeksiyon kontrol altına alınmış olur. Bu cevap çok kişide önemli bir doku hasarı olmadan enfeksiyonu durdurur. İmmüsuprese ya da yaşlı hastalarda ise kazeöz nekroz meydana gelir.

### Primer Tüberküloz Enfeksiyonu

*M. tuberculosis*'in primer fazı mikobakterinin inhalasyonu ile başlar ve %95 oranında T hücre aracılı immün yanıt ile kontrol altına alınır. *M. tuberculosis* akciğerin periferindeki alveolar

makrofajlar tarafından fagosite edilir ve hiler lenf noduna taşınır. Birkaç hafta sonra T hücre aracılı immün yanıt gelişir ve PPD testi pozitifleşir. Primer tüberküloz daha önce ajan ile karşılaşmamış, yani duyarlaşmamış bireylerde gelişir. İnhale edilen basiller üst lobların alt, alt loblarında üst kısımlarındaki hava boşluklarına yakın alanlara yerleşir. Duyarlaşma geliştiğinde 1-1,5 cm çapında gri beyaz renkli Ghon odağı oluşur. Tüberküloz basili lenfatik drenaj ile lenf nodlarında da kazeifikasyon meydana getirir. Parankimal lezyon ve lenf nodu tutulumunun birlikteliğine Ghon kompleksi adı verilir. Primer tüberküloz sıklıkla asemptomatiktir. Fibrozis ve kalsifikasyon gelişir. Bebeklerde ve çocuklarda veya immün yetmezliği olan erişkinlerde kavitasyon, tüberküloz pnömonisi ve miliyer tüberküloz gelişebilir.

### Sekonder Tüberküloz Enfeksiyonu

Sekonder tüberküloz daha önce duyarlı hale gelmiş konakta meydana gelir. Sıklıkla ilk enfeksiyondan on yıllar sonra primer lezyonun reaktivasyonu ile meydana gelir. Sekonder tüberküloz, her iki üst lobun apeksine yerleşir.

Kaviter fibrokazeöz tüberküloz, bronşlardaki erozyona bağlı olarak kazeöz odak kaviteye drene olur. Seröz plevral efüzyon, tüberküloz ampiyemi, fibröz plörit gelişebilir.

Miliyer Tüberküloz, tüberküloz lezyonlarının hematojen yol ile tüm vücuda yayılmasıdır. Lezyonlar milimetrik çapta çok sayıdadır ve sarı beyaz renkte konsolidasyon alanları şeklindedir. Tüberküloz bronkopnömonisi, yüksek duyarlılığı olan hastalarda görülür. Tüberküloz enfeksiyonu akciğer parankiminde büyük alanlara hızla yayılır ve diffüz bronkopnömoni yapar.

### Tüberküloz Histopatoloji

Granülomlar fibroblast ve lenfositler ile çevrelenmiş epiteloid hücrelerden oluşur.

Genellikle Langhans tipi dev hücreler içerir. Tüberküllerin merkezinde kazeöz nekroz görülür.

### KAYNAKLAR

1. Frank KM, McAdam AJ. Infectious Diseases. In: Kumar V, Abbas AK, Aster JC. Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease. 10th ed. Canada: Elsevier Saunders, 2021:339-406.
2. Underwood JCE, Cross SS. What causes disease?. In: Cross SS. Underwood's Pathology a clinical approach. 6th ed, Edinburgh: Churchill Livingstone, 2013:27-56.
3. McAdam AJ, Sharpe AH. General Pathology of infectious Diseases. In: Kumar V, Abbas AK, Aster JC. Robbins Basic Pathology. 9th ed, Philadelphia: Elsevier Saunders; 2013;309-326.



# VİRAL ENFEKSİYONLAR PATOLOJİSİ

Doç. Dr. Serdar Altınay

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Patoloji, İstanbul

Enfeksiyöz hastalıklar her biri farklı özellik ve morfoloji gösteren virüsler, bakteriler, mantarlar ve parazitler tarafından oluşturulur (Tablo 1).

## Viral Hastalıkların Özellikleri

Viral enfeksiyonların esas süreci, konak hücrede kısmen ya da tamamen virüsün replikasyon siklusunun başlamasıyla oluşur. Bu tür enfeksiyonlara karşı oluşan hücresel yanıtın derecesi, hücresel ölümün eşlik ettiği sitopatolojik değişikliklerden, hiperplaziye, kansere ya da hiçbir etki görülmemesine kadar değişir. Viral Enfeksiyonlarda şu özellikler görülmektedir.

- Çoğu viral enfeksiyonlar semptomsuz seyretmektedir.
- Aynı klinik bulgular değişik virüsler tarafından oluşturulmaktadır.
- Aynı virüs farklı klinik bulgularla seyreden hastalıklara yol açmaktadır.
- Oluşan hastalıkların virüsün morfolojisiyle hiçbir ilgileri bulunmamaktadır.

- Bazı özel durumlar virüs ile konak hücre arasındaki etkileşimlerden kaynaklanmaktadır.

## Viral Hastalıkların Patogenezi

Viral patogenezi virüse ve konağa bağlı faktörler sonucunda ortaya çıkmaktadır. Virüslerin virülansı in vitro kültürlerdeki sitopatik etki ile doğru orantılı değildir. Kültürde CPE (sitopatik etki) oluşturan virüsler, insan için in vivo zararsız olabileceği gibi, CPE oluşturmayan virüsler insan için oldukça zararlı olabilirler. Hastalık oluşumu için virüslerin ilk önce konak canlıya ulaşması, duyarlı hücrelerle temas haline gelmesi, hücreler içerisinde replike olması ve hücrelerde hasar oluşturması gerekir (Şekil 1).

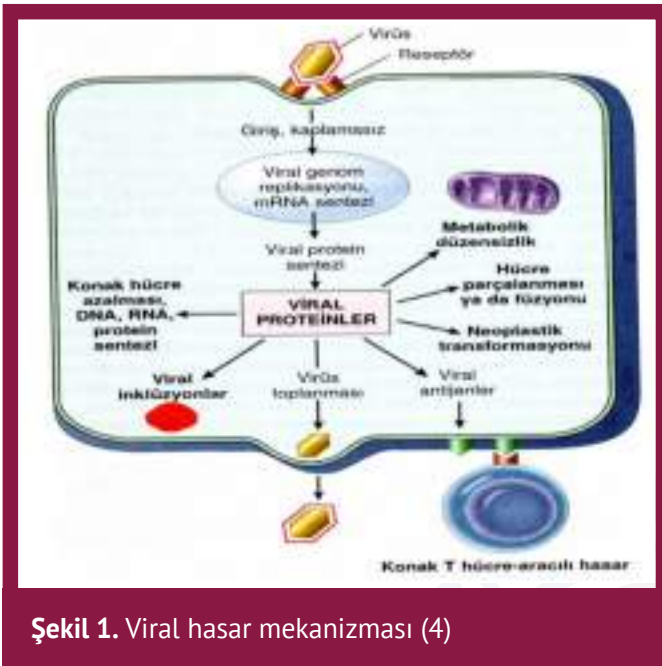
## Viral Patogenezi Basamakları

Viral hastalık oluşumunda şu basamaklar yer almaktadır.

- Virüsün konak organizmaya girişi
- Virüslerin organizmada yayılışı

Tablo 1. Enfeksiyöz hastalıkların sınıflaması (4)

Cins	Boyut	Çoğalma Bölgesi	Örnek Türler	Hastalık
Prionlar	Proteinler	Intraselüler	PrP	Creutzfeld-Jakop Hastalığı
Virüsler	20-300 nm	Zorunlu Intraselüler	Poliyovirüs	Poliomyelit
Klamidyia	200-1000 nm	Zorunlu Intraselüler	<i>Chlamydia trachomatis</i>	Trahom, iletirtil
Riketsiya	300-1200 nm	Zorunlu Intraselüler	<i>Rickettsia prowazekii</i>	Tifis ateşi
Mikoplazmalar	125-350 nm	Ekstraselüler	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	Atipik pnömoni
Bakteriler	0,8-1,5 µm	Deri Mukozal Ekstraselüler Fakültatif Intraselüler	<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Vibrio cholerae</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Yara Kolera Pnömoni Tüberküloz
Mantarlar	2-200 µm	Deri Mukozal Ekstraselüler Fakültatif Intraselüler	<i>Trichophyton sp.</i> <i>Candida albicans</i> <i>Sporothrix schenckii</i> <i>Histoplasma capsulatum</i>	Tinea pedis (alet ayağı) Pamukçuk Sporotrikoz Histoplazmozis
Protozoalar	1-50 µm	Mukozal Ekstraselüler Fakültatif Intraselüler Zorunlu Intraselüler	<i>Giardia lamblia</i> <i>Trypanosoma gambiense</i> <i>Trypanosoma cruzi</i> <i>Leishmania donovani</i>	Giardiazis Uyku hastalığı Chagas hastalığı Kala-azar
Helminler	3mm-10 m	Mukozal Ekstraselüler Intraselüler	<i>Enterobius vermicularis</i> <i>Wuchereria bancrofti</i> <i>Trichinella spiralis</i>	Enterobiyozis Filaryazis Trikinozis



Şekil 1. Viral hasar mekanizması (4)

- Hücrelerde hasar oluşumu ve hastalık tablosu
- Hastalığın sonlanması

### Virüslerin Konak Organizmaya Girişi

Bakteriyel enfeksiyonlarda olduğu gibi, viral enfeksiyonlarda da hastalık oluşması için virüsün çeşitli yollardan organizmaya girmesi gerekir. Altı adet ana giriş yeri bulunmaktadır.

- Solunum yolu,
- Oral yol,
- Deri ve mukoza yolu,
- Enjeksiyon ve transfüzyon yolu,
- Genital yol,
- Plasenta yolu.

Virüsler girdikleri bölgede primer replikasyonu takiben kendilerine duyarlı hücrelere ulaştıkları zaman, maksimum bir replikasyon oluştururlar. Bunun sonucu olarak da hastalık belirtileri ortaya çıkar.

### 1-Solunum yolu

Birçok virüs vücuda solunum yolu ile girer. Hem lokal hem de sistemik enfeksiyon yapan virüsler solunum yolu ile konağa girerler. Damlacık enfeksiyonu adı verilen bu bulaş biçiminde, havada bulunan aerosollerdeki, yani asılı damlacıklardaki virüsün üst solunum yolu epiteline tutunması ile başlar. Örnek: Rhinovirus'lar, influenza virüsleri, kızamık, kızamıkçık gibi virüsler bu yolla bulaşır.

### 2-Oral yol

Virüs ile kontamine su ve gıdaların alınmasıyla oluşan bulaşma şeklidir. Oral yolla vücuda girerek hastalık oluşturan virüsler

genellikle zarfsız virüslerdir. Zarflı virüslerdeki lipit yapı nedeni ile, bu tür virüsler mide asiditesine, safra tuzlarına ve sindirim enzimlerine karşı dayanıksızdırlar. Zarftaki lipit yapı bu tür etkilerle kolaylıkla parçalanırlar. Oral yolla vücuda giren virüsler sindirim sistemi ve bağırsak epiteline ulaşarak enfeksiyonu başlatırlar. Örnek: Polio virüsler, hepatit A virüsü, rotavirüs enfeksiyonları.

### 3-Deri ve mukoza yolu

Normal koşullarda sağlam deri virüsler için uygun bir geçiş yolu değildir. Deride oluşan çizikler, travmalar, böcek sokmaları, hayvan ısırıkları virüslerin bu yolla vücuda girmelerini kolaylaştırır. Mukoza yolu bazı virüslerin vücuda girmesi için uygun bir yoldur. Sağlam mukozadan virüsler kolaylıkla vücuda girebilirler. Örnek: Toga virüslerin eklem bacaklı ısırması ile, kuduz virüsünün köpek ısırması ile, molloscum contagiosum virüsünün mekanik travma ile vücuda girmesi.

### 4-Enjeksiyon ve transfüzyon yolu

Virüs ile kontamine iğneler ile vücuda enjeksiyon yapılması yoluyla, ya da kan transfüzyonu ile çeşitli virüsler kana karışarak kan yoluyla kolaylıkla hedef organa ulaşip hastalık oluşturabilirler. Örnek: HIV ve hepatit B virüslerinin oluşturduğu enfeksiyonlar.

### 5-Genital yol

Bazı virüsler genital salgılarda bulunduğu için cinsel ilişki ile kadından erkeğe, ya da erkekten kadına bulaşabilir. Örnek: HIV ve hepatit B virüsü.

### 6-Plasenta yolu

Bazı virüsler gebe kadınlarda plasenta yoluyla fetüse geçerek, fetüste asemptomatik enfeksiyonlardan, ölü doğuma kadar değişen tablolarda hastalıklar oluştururlar. Örnek: Rubella, sitomegalovirus, herpesvirus enfeksiyonları.

### Vücuda giren virüslerin organizmada yayılışları

Çeşitli yollardan vücuda giren virüsün hastalık oluşturabilmesi için primer replikasyonu takiben, hedef organlara ulaşmak üzere yayılım göstermesi gerekir. Vücuda giren virüsler ancak kendilerine uygun olan yollarla yayılabilirler. Bu da virüsün patogeneze göre değişir. Virüslerin organizmada yayılması için çeşitli yollar bulunmaktadır.

- Lokal Yayılım
- Primer Hematojen Yayılım
- Sekonder Hematojen Yayılım
- Nöral Yayılım

### Virüslerin Organizmada Oluşturduğu Enfeksiyon Şekilleri

Virüsler organizmaya girdikten sonra virüsün özelliğine ve vücuda giriş kapılarına göre iki türlü enfeksiyon oluşturur.

### Lokal ya da yerel enfeksiyonlar

Yalnızca girdikleri bölgede çoğalarak hastalık oluşturdıkları için inkübasyon süreleri oldukça kısadır. Bu tür enfeksiyonların sonlandırılmasında yerel salgılarda bulunan lokal IgA'lar önemli rol oynarlar (Örnek; rhinovirüs)

### Sistemik enfeksiyonlar

Hastalığa özgün tipik belirtilerin ortaya çıkışı, ancak hedef organın enfeksiyona yakalanması ile olmaktadır. Birkaç farklı bölgede virüs üremesine bağlı olarak, inkübasyon süresi daha uzundur. Hem lokal IgA, hem IgG hem de IgM antikorları oluşur (Örnek; kızamık virüsü).

### Viral enfeksiyonlarda hastalık oluşumunu etkileyen faktörler

Bir virüsün organizmaya girerek çoğalması her zaman için hastalık semptomlarının ortaya çıkması için yeterli olmamaktadır. Hastalık oluşumunda virüse ve konağa ait çeşitli faktörler önemli rol oynar.

- Vücuda giren virüsün sayısı ve virulansı
- Etkenin vücuda giriş yolu ve hedef organa olan uzaklığı
- Konağın virusa karşı bağışıklık durumu
- Konağın genetik özellikleri
- Konağın beslenme durumu
- Konağın o andaki genel durumu
- Konağın kötü alışkanlıkları
- Konağın psikolojik durumu

### Viral enfeksiyon tipleri

Bir virüsün organizmaya girerek çoğalması her zaman için hastalık belirtilerinin ortaya çıkmasına neden olmaz. Çeşitli faktörlerin etkisiyle, virüsün organizmaya girmesi sonucu üç türlü enfeksiyon oluşur.

- Belirtisiz enfeksiyon
- Akut enfeksiyon
- İnatçı viral enfeksiyon

Bazı viral enfeksiyonlarda hastalık kesin iyileşme ile sonlanmaktadır. Organizmada uzun süreli ya da ömür boyu enfeksiyon oluşmaktadır. Bu da farklı şekillerde ortaya çıkmaktadır.

- Latent enfeksiyon
- Kronik enfeksiyon
- Yavaş enfeksiyon.

### KAYNAKLAR

1. O'Connor DH, Chandler FW, Schwartz DA, et al. Pathology of Infectious Diseases. Stamford, CT, Appleton & Lange; 1997.
2. Mims CA. The Pathogenesis of Infectious Disease, 5th ed. San Diego, Academic Press; 2001.
3. Irie RL. Diagnostic Pathology of Infectious Disease. Philadelphia, Saunders Elsevier, 2010.
4. Robbins Basic Pathology 9th Edition" by Kumar V, Abbas A, Aster J, is published by arrangement with Elsevier Inc., 1600 John F. Kennedy Blvd, Suite 1800, Philadelphia, PA 19103-2398 United States.

# PARAZİT VE MANTAR ENFEKSİYONLARI PATOLOJİSİ

Doç. Dr. Serdar Altınay

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Patoloji, İstanbul

## Parazitlikle İlgili Kavramlar

**Parazitoloji:** Zoo parazitlerden, parazitlerin kondukları organizma ile olan ilişkilerinden, parazitlikten ve parazitliğin konaklar ve parazitler üzerindeki etkilerinden söz eden bilim dalıdır.

**Parazit:** Hayatının bir kısmında ya da tüm hayatı boyunca kendinden büyük bir canlının üzerinde veya içinde yaşayan, orada gelişip çoğalabilen ve daima zarar veren canlılardır. Yunancada parasitos (para=yanında, sitos=besin) kelimesinden gelmektedir.

**Konak:** Paraziti barındıran ve onun yaşamı için gerekli olan ihtiyaçlarını karşılayan parazitten daha büyük canlıya denir.

**Son konak:** Parazitin erişkin şeklini veya eşeyli çoğalan dönemini barındıran konaktır (İnsan *T. saginata* için son konaktır).

**Ara konak:** Parazitin erişkin olmayan evrim dönemini ya da eşeysiz üreyen şeklini barındıran konaktır. Bazılarında bir ara konak bazılarında birden fazla ara konak vardır. *T. saginata*'nın ara konağı tektir ve siğirdir. *Dicrocoelium dendriticum*'un iki ara konağı vardır biri kara salyangozu, ikincisi ise karıncadır (*Formica fusca*).

**Rezervuar konak:** Parazitin neslini sürdürmek için daha önemli olan konaktır. *Ascaris lumbricoides* için insan, *trypanosoma cruzi* gibi hem insanda hem de yabani hayvanlarda yerleşebilen parazitler için yabani hayvanlardır.

**Vektör:** Parazitli bir omurgalıdan başka bir omurgalıya paraziti taşıyan artropod veya diğer omurgasız verilen addir.

**Biyolojik vektör:** Parazit konak vücudunda başkalaşım geçirir, bu ara çoğalabilir veya çoğalmaz.

**Mekanik vektör:** Parazitin yaşamı için gerekli değildir. Paraziti ağız ya da diğer vücut parçaları ile bulaştırır (kene, anofel cinsi sivrisinekler).

**Ektoparazit:** Parazitin konağın vücudunun dış yüzeyinde parazit olarak yaşamasıdır.

## Plasmodium (Sıtma) Enfeksiyonları

Sıtma paraziti; *vivax*, *malariae*, *falsiparum* ve *ovale* olmak üzere dört ayrı türü vardır. Bunlardan *vivax*, üç günde bir nöbet veren (tersiyana sıtması) türüdür. Ölümcüllüğü en az olan sıtmayı yapar. Bu nedenle de benign sıtma olarak da adlandırılır. Türkiye'de en sık görülen tür *P. vivax*'tır (Şekil 1).

## Leishmania tropica (şark çıbanı) enfeksiyonu

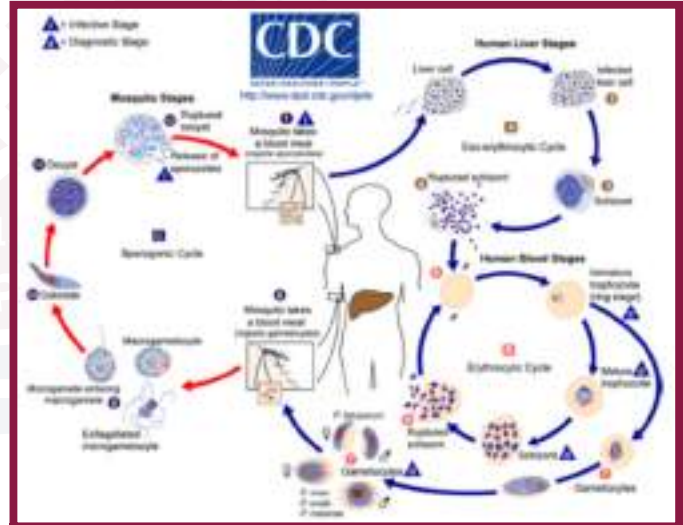
Hastalık direkt olarak phlebotomus (tatarcık) adı verilen uzun bacaklı sinekler aracılığı ile bulaşmaktadır.

## Entamoeba histolytica (amöbiyaz) enfeksiyonu

1. Dünya Savaşı'nda Mısır'daki kamplarda esir kalan er ve subaylarımızla yurdumuza gelmiş ve Anadolu'nun soğuk sıcak her bölgesine yayılmıştır. Bağırsak ülserleri oluşturur (Şekil 2)

## Toxoplasma gondii (toksoplazmoz) enfeksiyonu

Toksoplazmoz insan ve hayvanlara, genel olarak parazitlerle enfekte hayvanlardan, bazen hamile iken enfekte olan anneden fetusa bulaşmaktadır. SSS'ye yerleşerek ölümcül olabilmektedir (Şekil 3).



Şekil 1. Sıtma etkeninin döngüsü (5)



Şekil 2. Amip döngüsü ve bağırsakta ülser morfolojisi (5)

### Giardia intestinalis (giyardiya) enfeksiyonu

Mukozaya yapışan parazitler hem yapıştığı bölgedeki yüzeyi harap eder hem de o bölgedeki besin emilimini engeller (Şekil 4).

### Trichomonas vaginalis (trikomoniya) enfeksiyonu

Trikomoniya toplumlarda yaygın cinsel yolla bulaşan bir hastalıktır. Parazitin kaynağı enfeksiyonlu kadın ve erkeklerdir. Kadınlarda vajen, erkeklerde ise üretra etkenin en sıklıkla yerleştiği bölgelerdir.

### Echinococcus granulosus (kist hidatik) enfeksiyonu

Kist hidatik, tarım ve hayvancılıkla uğraşan insanlarda görülen, hayvanlardan insanlara geçen endemik paraziter hastalık sestod grubunda yer alan bir parazittir. En sık karaciğerde yerleşir (Şekil 5).

### Wuchereria bancrofti (filariya) enfeksiyonu

Yuvarlak biçimli solucan parazitlerin üreme sırasında bıraktıkları larvalar, sivrisinekler yoluyla insan vücuduna taşınır, lenf yollarına zarar vererek hastalığı iletir.

### Mantar Hastalıklarının Sınıflandırılması

- Yüzeysel mikozlar
- Kutanöz mikozlar

- Subkutan mikozlar
- Sistemik mikozlar
- Fırsatçı mikozlar

### Yüzeysel ve kutanöz/subkutanöz mantar hastalıkları

Pitriazis versicolor: Etken mallessezia furfur'dur. Normal deride bulunan lipofilik bir mantardır. Lezyonlar; deride özellikle boyun ve göğsün üst kısımlarında hipo-hiper pigmentasyona neden olur. Lezyonlar bazen kaşıntılıdır. Lezyonlar kolayca kaşınır ve pullanma şeklinde döküntüler görülür (yonga belirtisi).

Subkutan mukoz: Toprakta yaygın hâlde bulunurlar. Deri, subkutan doku ve lenfatik sistemde kronik enfeksiyon oluşturur. Bahçe-orman işleriyle uğraşanlarda sık görülür.

### Madura Ayağı, Maduromikozis

Miçetomayı oluşturan ve papül şeklinde başlayan, yavaş gelişen nodüller, apse veya fistüller oluşturacak şekilde ilerleyen bir hastalıktır. Pürülan veya seroanjyöz bir akıntı vardır. Akıntı içinde etkene bağlı olarak değişik renkte olan granüller saptanır.

### Sistemik Mikozlar

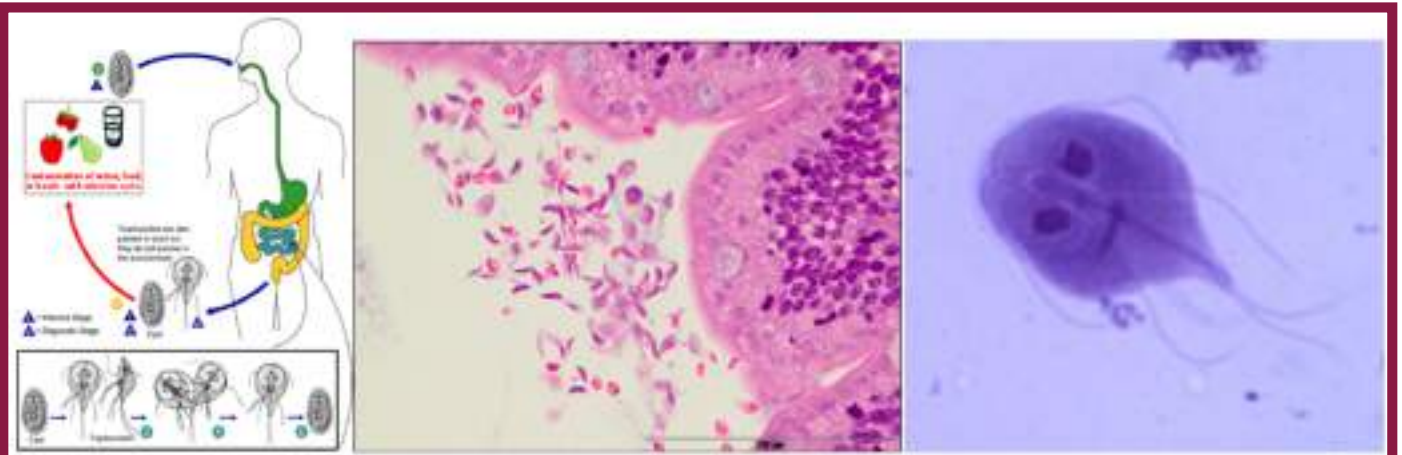
- Blastomikoz,
- Koksidiomikoz,
- Histoplazmoz,
- Aspergilloz,
- Kriptokokoz.

### Blastomikozis

Blastomikoz dimorfik bir mantar olan Blastomyces dermatitidis tarafından oluşturulan endemik bir mikozdur. Hastalık mantar sporlarının inhale edilmesi sonucu akciğerlerde başlar ve sıklıkla subklinik seyredir. Hematojen yayılım sonucunda daha çok deri, kemik ve genitoüriner sistemde enfeksiyon oluşturur.



Şekil 3. Beyin temporal lobda toxoplazmoz enfeksiyonu ve mikroskopik görünümü (5)



Şekil 4. Giardia döngüsü ve bağırsaktaki morfolojisi (5)

### Koksidomikoz

Meksika'nın kuzeyi ve Orta ve Güney Amerika'nın bazı bölgelerinde yoğunlaşmıştır. Koksidual antijenle California okul çocuklarında deri testi reaktivitesi ile prevalans araştırmalarında enfeksiyon riski yaklaşık %15, hatta askeri personelde bu oran %25-50 arasında bulunmuştur.

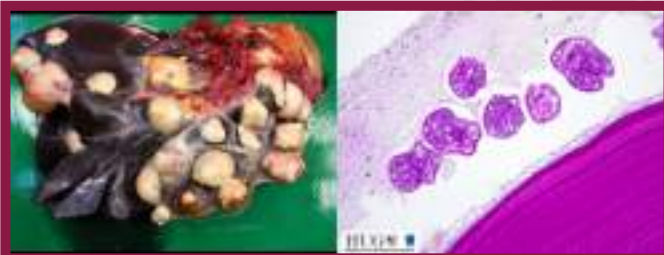
### Histoplazmo capsulatum

H. capsulatum doğada azot içeriği yüksek toprakta ve yaras ve kuş türlerinin yaşadığı yerlerde bulunur. H. Capsulatum kuş pisliği, tavuk kümesleri, yarasaların yaşadığı mağaralar ve benzeri yerlerden soyutlanabilir.

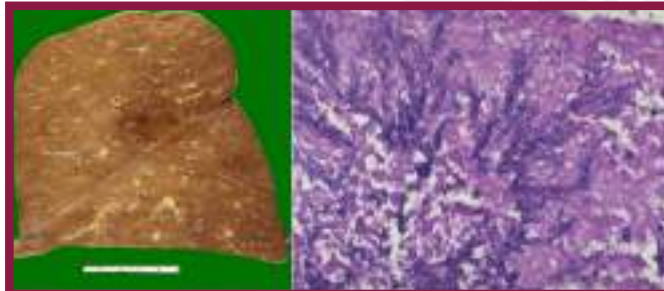
### Aspergilloz

Aspergilloz dünyada invaziv küf mantarları ile gelişen enfeksiyonlar içinde en yaygın olanıdır.

Hem sağlıklı hem de bağışıklık sistemi baskılanmış insanlarda hastalık yapabilir (Şekil 6).



Şekil 5. Karaciğerde kist hidatik ve mikroskopide izlenen laminar membran/parazitler (5)



Şekil 6. Akciğerde aspergilloz ve hiflerin mikroskopik görüntüsü (5)

### Kriptokokoz

Cryptococcus neoformans tarafından meydana getirilen sistemik bir enfeksiyondür. Bütün kriptokok türleri içinde C. Neoformans en patojenik olanıdır. Kriptokokal menenjit HIV enfeksiyonu olan insanlardaki, hayatı tehdit eden en şiddetli enfeksiyondür. Enfeksiyon, insan ve hayvanlara doğadan bulaşır. Bulgular, hastalığın esas olarak mikroorganizmanın aerosolize olup, solunumla alındıktan sonra geliştiğini göstermektedir. Güvercinlerle yoğun teması olan sağlıklı bireylerde kriptokokal

antijene ve kriptokokisine karşı gecikmiş deri testi pozitifliğinin oranı yüksektir.

### Fırsatçı mikozlar

- Kandidiyazis (kandidoz)
- Kriptokokozis
- Aspergillozis
- Zigomikozis
- Trikosporozis, fusaryozis, penisillozis

Kandidoz, kandida türleri gerçek veya yalancı hifa oluşturma yetenekleri olan maya türünden mantarlardır. Her yerde; toprak ve gıdalarda, insan derisinde, gastrointestinal, genitoüriner ve solunum yollarındaki mukozalarda bulunur. 1940'lı yıllarda antibiyotiklerin kullanıma girmesinden sonra kandida enfeksiyonlarının insidansında keskin bir artma gözlenmiştir.

### KAYNAKLAR

1. O'Connor DH, Chandler FW, Schwartz DA, Lack EE, Manz H, Lack E, et al. Pathology of Infectious Diseases. Stamford, CT, Appleton&Lange; 1997.
2. Mims CA. The Pathogenesis of Infectious Disease, 5th ed. San Diego: Academic Press; 2001.
3. Irie RL. Diagnostic Pathology of Infectious Disease. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2010.
4. Haidar K, Murphy SC, MilnerDA, Taylor TE. Malaria: mechanisms of erythrocyticinfectionandpathologicalcorrelates of severe disease. Annu Rev Pathol. 2007;2:217-225.
5. Robbins Basic Pathology 9th Edition" by Kumar V, Abbas A, Aster J. is published by arrangement with Elsevier Inc; 1600 John F, Blvd K. Suite 1800, Philadelphia: PA 19103-2398 United States.

# RADYASYON ZEDELENMESİ

Prof. Dr. Fevziye Kabukcuoğlu

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Patoloji, İstanbul

## Radyasyon

Radyasyon dalgalar ya da yüksek hızlı partiküller şeklinde dolaşan enerjidir. İyonlaştırıcı (iyonizan) ve iyonlaştırıcı olmayan (non-iyonizan) olarak ikiye ayrılır. Non-iyonize radyasyon; ultraviyole, kızılötesi ışık, mikrodalga ve ses dalgaları olup bir moleküldeki atomları hareket ettirebilir ancak ayıramaz. İyonlaştırıcı radyasyon sıkı bağlı elektronları ayırabilir. Elektronların diğer atomlarla çarpışması yeni elektronların salınımına ve iyonizasyon denilen reaksiyona neden olur. İyonlaştırıcı radyasyon; çok yüksek frekanslı elektromanyetik dalgalar olan X ışınları ve gama ışınları ile yüksek enerjili nötronlar, 2 proton ve 2 nötrondan oluşan alfa partikülleri ve beta partiküllerinden oluşur.

## Ultraviyole (UV) Işınları

Özellikle açık tenlilerde UV maruziyeti; Skuamöz hücreli karsinom, bazal hücreli karsinom ve melanom riskini artırır. UV ışınının tipi maruziyetin şiddeti ve derideki melanin miktarı riskin derecesini belirler. Melanom dışı deri kanserleri kümülatif UV maruziyeti ile ilişkilidir. Melanomlar aralıklı yoğun maruziyet (güneş banyosu) ile gelişir. Ultraviyole B (UVB) ışınları (280-320 nm) dalga boyundaki ışınlar deri kanserinden sorumludur. UVB ışınları DNA'da pirimidin dimerleri oluşturur. DNA UV ışınını absorbe ederse pirimidin ile timidin çapraz bağlanması oluşur. DNA heliksi distorsiyone olur. Pirimidin dimerleri nükleotid eksizyon onarım yoluyla ile onarılır. Beş basamaklı otuzdan fazla protein içeren bir süreçtir. Aşırı güneş maruziyeti onarım yolunu baskılar. Hatalı DNA onarım mekanizmaları devreye girer. Mutasyon ve kanser gelişebilir.

## Kseroderma Pigmentozum

Kalıtsal bir hastalıktır. DNA onarım bozukluğu mevcuttur. UV ışınları pirimidin kalıntılarında çapraz bağlanmaya neden olur, DNA replikasyonu engellenir. Normal koşullarda DNA hasarı

nükleotid eksizyonu onarım sistemi ile onarılır. Bu onarımda çok sayıda protein yer alır. Bu proteinlerden herhangi birinin kalıtsal kaybı hastalığa neden olur. Güneşe maruz kalan deri bölgelerinde kanser gelişme riski artar.

## İyonlaştırıcı Radyasyonda Kullanılan Terimler

**Curie (Ci):** Bir kaynaktan salınan radyasyonu ifade eder. Bir radyoizotopun saniyedeki parçalanmasıdır.

**Gray (Gy):** Hedef dokunun gramı başına emilen enerjisi gösterir.

**Bir Santigray (cGy):** Dokunun her bir gramının 100 erg enerjisi absorbe etmesidir. Bu da dokunun maruz kaldığı 100 rad'a (R) eşdeğerdir.

**Sievert (Sv):** Radyasyonun biyolojik etkisine bağlı eşdeğer dozun birimidir. Absorbe edilen dozun (Gy) radyasyonun göreceli biyolojik etkinliği ile çarpımıdır. Sievert; radyasyonun tipi, maruz kalınan dokunun tipi ve hacmi, maruz kalma süresi ve diğer biyolojik faktörlerle ilişkilidir.

## Radyasyonun Biyolojik Etkilerinin Bağlı Olduğu Faktörler

1. Alınma hızı: Radyasyon etkisi kümülatif olmakla birlikte, bölünmüş dozlarda alınması durumunda hasar onarımı yapılabilir. Bölünmüş dozlarda alınan radyasyon aralarındaki onarım süresi yetersiz ise kümülatif etki gösterir. Normal hücrelerin kendini onarma ve iyileştirme yeteneği tümör hücrelerinden daha hızlıdır. Tümörlerde ışın tedavisinin prensibi de budur.

2. Alan boyutu: Büyük alana verilen küçük doz radyasyon öldürücü olabilirken, küçük ve iyi sınırlı bir alana verilen yüksek doza karşı vücut kendini koruyabilir.

3. Hücre proliferasyonu: İyonizan radyasyon DNA'yı zedeler. Hızlı bölünen hücreler dinlenme evresine göre daha duyarlıdır. DNA hasarı nöronlar ve kas hücreleri gibi bölünmeyen hücrelerde yaşamla bağdaşır. Bölünen hücrelerde kromozom anomalisi veya mutasyon olursa hücre siklusunun kontrol mekanizması p53 (genom bekçisi) devreye girer. Yüksek hücre döngüsü olan gonadlar, kemik iliği, lenfoid doku ve gastrointestinal sistem mukozası radyasyona çok duyarlıdır.

4. Hipoksi radyasyonun oluşturduğu DNA hasarı, suyun radyolizi ile serbest oksijen türevlerinin üretimi sonucu meydana gelir. Kötü damarlanmış tümörlerin orta kısmındaki doku hipoksisi radyasyon tedavisinin etkinliğini azaltır.

5. Vasküler hasar: Radyasyona orta derecede duyarlı endotel hücrelerinde hasar, damarın daralması veya tıkanmasına neden olur. Kronik iskemik atrofi aylar, yıllar sonra ortaya çıkar. Beyin hücrelerinin radyasyona duyarlılığının düşük olmasına karşılık, vasküler hasar nedeni ile geç etkiler ortaya çıkabilir.

## DNA Hasarı ve Karsinogenez

İyonlaştırıcı radyasyonun hücresel hedefi DNA'dır. Onarılamayan DNA hasarı mutasyona yol açar. DNA'da tek veya çift sarmal kırıklar, DNA ve proteinler arasında çapraz bağlar, baz dizilerinde hasar gibi zedelenmeler meydana gelir. Ataxia-telangiectasia mutated ve p53 protein aktivasyonu gibi enzim onarım sistemleri devreye girer. P53 proteini DNA'nın onarımı için hücre siklusunu geçici olarak yavaşlatır veya onarılamayan hücrelerde apoptozu tetikler. Çift sarmal kırıkları onarılamayıp mutasyonlar meydana gelebilir. P53 mutasyonlarında da kontrol noktası işlev görmez, tümör gelişebilir.

## Radyasyon Zedelenmesi - Morfoloji

Hücrelerde kromozomal yapısal değişiklikler gelişir. Nükleer şişme, kromatin yoğunlaşması, apoptoz görülebilir. Pleomorfik nükleuslu veya multinükleer dev hücreler bulunabilir. Sitoplazmik şişme ve hücre organellerinde dejenerasyon görülebilir. Bu değişiklikler malign tümör ile ayırıcı tanıda zorluk oluşturabilir. Vasküler değişiklikler ve fibrozis görülebilir.

## Radyasyonun Organ Sistemlerine Etkileri

### Hematopoetik ve lenfoid sistemler

Yüksek dozlarda ve geniş alanda radyasyon dalak ve lenf nodlarında büzülme ve ciddi lenfopeni oluşturur. Radyasyon kandaki ve lenf nodu, dalak, timus gibi dokulardaki lenfositleri parçalar. Ölümcül olmayan dozlarda kök hücrelerde rejenerasyon başlar ve haftalar veya aylar içerisinde lenfosit sayısı normale döner. İkinci hafta 0'a yaklaşabilen granülosit sayısı, 2-3 ayda düzelebilir. Trombositopeni ve nötrofeni görülebilir, benzer şekilde düzelebilir. Hematopoetik prekürsörler radyasyona çok duyarlıdır. Yüksek dozlar kök hücrelerini öldürüp aplastik anemiye neden olur.

### Total Vücut Radyasyonu

Vücudun büyük kısmı radyasyona maruz kalırsa küçük dozlarda bile zararlı etkiler görülebilir. Bir Sv'nin altındaki dozlar minimal

belirti oluşturabilir. Yüksek dozlara maruz kalma akut radyasyon sendromları oluşturur. Yüksek dozlar hematopoetik dokuları, gastrointestinal sistemi ve santral sinir sistemini etkiler.

## Fibrozis

Radyasyon tedavisinin (radyoterapi) sonucu radyasyon bölgesinde sıklıkla fibrozis gelişir. Tedaviden haftalar veya aylar sonra ölü parankimal hücrelerin yerine bağ dokusu gelişir. Nedbe ve yapışıklıklar görülebilir. Vasküler hasar, doku kök hücrelerinin ölümü, inflamatuvar reaksiyon ve fibroblast aktivasyonuna neden olan sitokinler ve kemokinlerin salınımı fibrozisin gelişmesine katkıda bulunur. Akciğerler, tükürük bezleri (baş boyun tümörleri tedavisinde), kolorektal ve pelvik bölgeler (prostat, rektum, serviks kanseri tedavisinde) en çok etkilenir.

## Radyasyona Maruz Kalma Sonucu Kanser Riski

Bölünme kapasitesine sahip, mutasyona uğramış her hücre kanserleşme riski taşır. Herhangi bir organın radyasyona maruz kalması sonucu tümör sıklığı artar. 100 mSv dozda akut ya da uzun süreli maruz kalma kanser riskini artırmaktadır. Hiroşima ve Nagazaki'de atom bombalarından kurtulanlarda lösemi, tiroid, meme ve akciğer kanserleri, Çernobil kazasından sağ kalanlarda tiroid kanserlerinde artış olmuştur. Neoplastik hastalıklar için radyasyon tedavisi alanlarda, özellikle çocuklarda ikincil kanserler sık görülmektedir. Akciğer düz grafisinde 0.01 mSv, akciğer bilgisayarlı tomografi (BT)'sinde 10 mSv radyasyon alınır. İki-üç kez BT çekilen çocuklarda lösemi ve beyin tümörü riski 3 kat artmaktadır.

## Mesleki Maruz Kalma ve Kanser Gelişimi

Radon gazı uranyumun kendiliğinden bozulması ile oluşur. Radon bozulma ürünleri olan polonyum 214 ve polonyum 218,  $\alpha$  partikülü yayan karsinojenik ajanlardır. Bu partiküller solunum yolu ile akciğerde birikir ve uranyum madencilerinde akciğer karsinomuna neden olabilir. 20. yy başlarında radyuma maruz kalan kimyager, radyolog ve radyum tedavisi alanlarda osteosarkom gelişmiştir.

## KAYNAKLAR

1. Kumar V, Abbas AK, Aster JC. Environmental and Nutritional Diseases. In: Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease. 10th ed. Canada: Elsevier Saunders, 2021:405-452.
2. Goepel JR, Bury JP. Responses to cellular injury. In: Cross SS. Underwood's Pathology a clinical approach. 6th ed. Edinburgh: Churchill Livingstone, 2013:79-98.
3. Kumar V, Abbas AK, Aster JC. Environmental and nutritional diseases. In: Robbins Basic Pathology. 9th ed, Philadelphia: Elsevier Saunders, 2013:269-307.



# GENETİK HASTALIKLAR PATOLOJİSİ

Doç. Dr. Serdar Altınay

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Patoloji, İstanbul

Hastanelerde yatan pediatri hastalarının %20 kadarı genetik kökenlidir. Bunun dışında gebeliğin ilk 3 ayında olan spontan düşüklerin %50'sinde kromozom hataları gösterilmiştir. Toplumda görülen genetik hastalıkları ancak kendi başına yaşayabilmeye imkan sağlayan mutasyonlar oluşturmaktadır.

## Tanımlar

- Herediter (kalıtsal),
- Familial (ailesel),
- Konjenital.

Kalıtsal hastalıklar ana-babadan geçer ve gametler ile kuşaklara iletilir, bu nedenle aileseldir. Konjenital ise doğumda var olan demektir. Her konjenital hastalık genetik değildir, konjenital sifiliz gibi. Tüm genetik hastalıklar da konjenital değildir, Huntington hastalığı 30-40 yaşlarında ortaya çıkar.

## Mutasyonlar

DNA'nın kalıcı değişikliklerine denir. Germ hücrelerini etkileyenler kuşaklarca iletilerek kalıtsal hastalıklara neden olabilir. Somatik hücreleri etkileyen mutasyonlar ise kanser ve bazı konjenital malformasyonlara neden olmakla birlikte kuşaklara iletilmez (Şekil 1).

Nokta mutasyonu: Tek bir nükleotid bazının farklı bir bazla yer değiştirmesi sonucu protein ürünündeki bir amino asit (aa) yerine diğer bir aa geçer (missens mut.). Bu mutasyonlar genetik kodonun anlamını değiştirirler (orak hücreli anemi). Bazı nokta

mutasyonlarında ise aa değişikliği, aa kodonunu sona erdiren stop/durdurucu kodona dönüştürebilir (nonsens/anlamsız mut.). Translasyon durur, sonuçta oluşan güdük proteinler hızla parçalanır ( $\beta$ -talasemi).

Frameshift mutasyonları; Bir veya 2 baz çiftinin insersiyon veya delesyonunun DNA dizisinin okunmasını değiştirmesiyle oluşur (Tay Sacs).

Trinükleotid tekrar mutasyonları; Üç nükleotid sekansının amplifiye olması ile karakterizedir. Amplifikasyona uğrayan spesifik nükleotid sekansı değişse de etkilenen tüm sekanslarda guanin (G) ve sitozin (C) nükleotidleri yer alır. Fajil X send'da FMR-1 geninde CGC sekansını birbiri ardına dizilmiş 250-400 tekrarı vardır. Normalde tekrar sayısı ortalama 29'dur. Trinükleotid sekansındaki genişlemenin FMR-1 geninin normal ekspresyonunu önlediği ve böylece mental retardasyona neden olduğuna inanılmaktadır.

## Genetik Hastalıklar

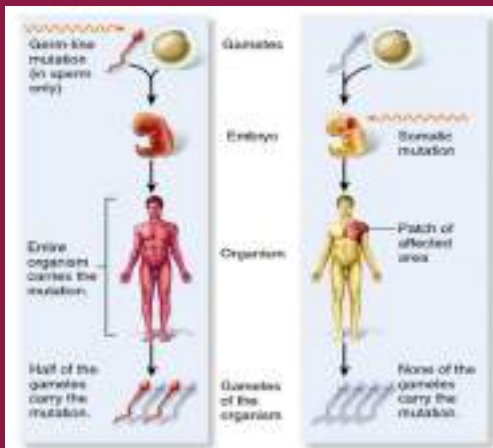
Dört kategoride incelenirler:

1. Geniş etkili mutant genlere bağlı olan hastalıklar; (Mendeliyen hastalıklar) depo hastalıkları ve doğuştan metabolizma hastalıkları. Hepsi geniş etkili tek gen mutasyonundan meydana gelir. Çoğu kalıtsal, aileseldir.
2. Multifaktöriyel (poligenik) kalıtsal hastalıklar; hipertansiyon ve DM gibi hastalıklar. Multifaktöriyel veya poligenik kalıtım, bir fenotipik karakter veya hastalığın ekspresyonunu hem genetik, hem de çevresel etkilerin belirlediğini ifade eder.
3. Kromozom hatalarından oluşan hastalıklar; kromozomlardaki sayısal veya yapısal anormallikler sonucu olur.
4. Heterojen grup; kalıtımı olmayan tek gen hastalıkları, triplet tekrar mutasyonları sonucu oluşan, mitokondrial DNA'daki mutasyonlardan gelişen ve kalıtımı genomik imprint denen epigenetik bir olaydan etkilenen hastalık grubudur.

1. Mendeliyen Hastalıklar (tek gen defektinin neden olduğu hastalıklar)

Beş binin üzerindedir. Erişkindeki hastane başvurularının %1'i, pediatrik hastaların ise %6-8'idir. Tek bir geni ilgilendiren bu hastalıklar;

- a. Otozomal dominant,
- b. Otozomal resesif,
- c. X'e bağlı olmak üzere 3 kalıtım şekline birini izler.

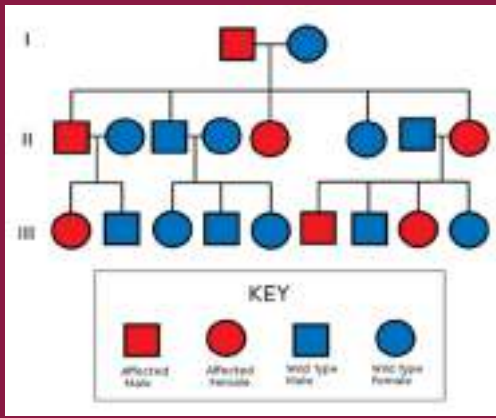


Şekil 1. Germline ve somatik mutasyonlar (3)

Bazen heterozigotlarda gen çiftinin her iki alleli de tam eksprese olur (kodominans). Tek bir genin birden fazla allelik formu polimorfizmdir.

### Otozomal Dominant Hastalıklar

Heterozigot (Aa) durumdagörülürler.Enazbirebeveyn hastalıktan etkilenmiştir. Hem kadın hem de erkekler etkilenebilir. Her ikisi de bu durumu kalıtımla aktarabilir. Etkilenen kişi etkilenmeyen ile evlendiğinde her çocuğun  $\frac{1}{2}$  hastalığa yakalanma riski vardır (Şekil 2). İstisna olarak ebeveynler etkilenmemiştir ancak türedikleri ovum veya spermde mutasyon vardır ve yaşla artar.



Şekil 2. Otozomal dominant hastalıkların geçişi (3)

### Otozomal Dominant Hastalıkların Patogenezi

İki farklı tip mutasyon ve protein bulunur. Fonksiyon kaybı mutasyonları daha sıktır. Gen ürünü yapımı azalmasına veya etkisiz protein oluşumuna yol açan mutasyonlardır. Enzim proteinlerini kodlayan genlerde ise heterozigotlar genellikle normaldir. Otozomal dominant kalıtım modeli göstermezler. Enzim dışı proteinleri etkilerse; düzenleyici proteinleri ve dominant negatif etki oluşturacak şekilde multimerik proteinleri (çok sayıda benzer alt ünitelere sahip) etkiler. Örneğin; kollajen zincirlerinin biri bile mutant ise normal kollajen trimeri oluşamaz ve belirgin kollajen eks olur. Mutant allel, normal allelin işlevini bozduğundan dominant negatif olarak adlandırılır. Fonksiyon kazanımı mutasyonları; daha nadirdir. Mutant allelin protein ürünü, normalle ilişkisi olmayan özellikler kazanır. Bu hastalıklarda geçiş hemen daima otozomal dominanttır (Huntington hast). Üçlü nükleotid tekrar mutasyonları ile mutant huntington geni etkileyerek anormal bir protein oluşumuna neden olur. Bu da nörotoksiktir.

### Otozomal Resesif Hastalıkların Patogenezi

Genin belli bir yerleşimindeki allellerin her ikisi de mutanttır. Genetik özellik genellikle ebeveynleri etkilemez, ama

kardeşlerde  $\frac{1}{4}$  oranda görülebilir (Şekil 3). Eğer mutant genin popülasyonda görülme oranı düşük ise probandin (ilk olgu) akraba evliliği ürünü olması kuvvetle muhtemeldir. Otozomal resesif hastalıklar doğuştan metabolizma bozukluklarının hemen tümünü içerir. Defekt otozomal dominant olanlardan daha üniformdur. Tam penetrasyon sık görülür. Sıklıkla yaşamın erken dönemlerinde ortaya çıkar. Yeni mutasyonlar oluşsa da nadiren saptanır. Enzim proteinleri fonksiyon kaybından etkilenir. Heterozigotlarda normal ve hatalı enzimler eşit miktarda sentezlenir. Hücrede enzim oranı normalin yarısı ise fonksiyonunu normal yapar.

### X'e Bağlı Hastalıkların Patogenezi

Bütün seks kromozomlarına bağlı geçen hastalıklar X'e bağlıdır. Y'ye bağlı bir hastalık bildirilmemektedir. Çoğu X'e bağlı resesiftir. Hastalık heterozigot kadın taşıyıcılar ile sadece erkek çocuklarına (%50) geçirilir ki bunlar X kromozomu için hemizigottur. Etkilenen erkek hastalığı oğullarına geçirmez, kızları ise taşıyıcı olur (Şekil 4). Heterozigot kadınların bir de normal alleleri olduğu için nadiren bu fenotipi gösterirler. X'e bağlı dominant hastalık çok azdır. Bunların kalıtımı, etkilenmiş heterozigot kadınların hem kız hem de oğullarında %50 riskle karakterizedir. Etkilenen erkeğin ise tüm kızları etkilenir. Örneğin; vitamin D rezistans rikets.

### X'e bağlı resesif hastalıklar

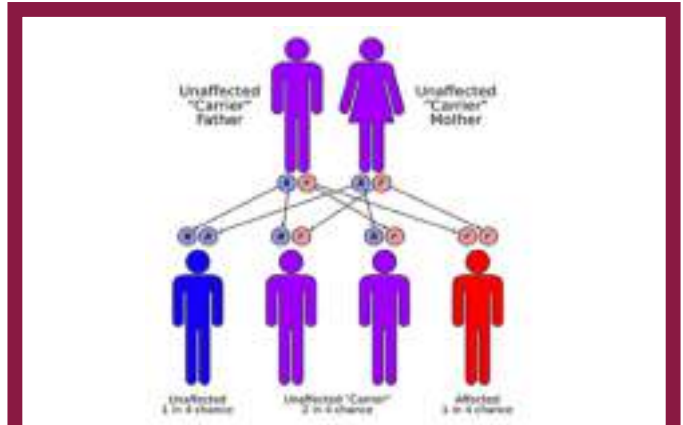
- Marfan sendromu,
- Ehlers-danlos sendromları.

Reseptör proteinlerdeki mutasyonların neden olduğu hastalıklar

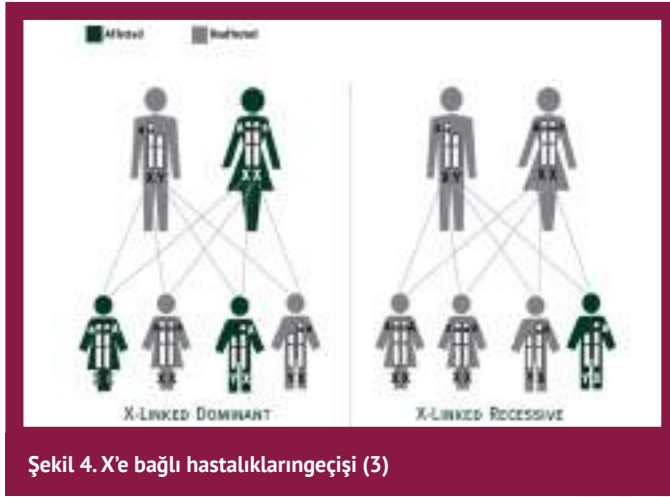
- Ailesel hiperkolesterolemi.

Enzim proteinlerdeki mutasyonların neden olduğu hastalıklar

- Maternal fenilketonüri,
- Galaktozemi.



Şekil 3. Otozomal resesif hastalıkların geçişi (3)



### Lizozomal depo hastalıkları

- Tay-sachs hastalığı (GM2Gangliosidoz: Heksozaminidaz  $\alpha$ -subünite eksikliği),
  - Niemann-pick hastalığı,
  - Gaucher hastalığı.
- Mukopolisakkaridozlar
- Hurler sendromu,
  - Hunter sendromu.

### Glikojen Depo Hastalıkları

Hücre büyümesini düzenleyen proteinlerdeki mutasyonların neden olduğu hastalıklar

- Nörofibromatozis tip1 (von Recklinghausen),
- Nörofibromatozis tip 2.

### 2. Multifaktöriyel Kalıtmıli Hastalıklar

Poligenik olarak da adlandırılır. Boy, ağırlık, kan basıncı, saç rengi gibi pek çok fizyolojik karakterde mevcuttur. Az etkili 2 veya daha fazla genin etkisiyle idare edilen, ancak çevresel, genetik olmayan etkenlerle de şekillendirilen bir özelliktir. Gelişmesi için bir eşik etkisi olduğu düşünülmektedir. Görülme riski mutant gen sayısı ile ilişkilidir. Kardeşlerde risk daha fazla, hastalık tekrarlanma oranı %2-7. Her 2 monozigot ikizden etkilenme oranı %20-40. Fenotipik anormalliğin tekrarlanma riski etkilenmiş çocuktan sonraki çocukta %7 kadardır.

### Multifaktöriyel kalıtmıli hastalıklar

- Diabetes mellitus,
- Hipertansiyon,

- Gut,
- Şizofreni,
- Manik depresyon,
- Bazı konjenital kalp hastalığı,
- Bazı iskelet anomalileri.

### 3. Sitogenetik hastalıklar

- Sayısal anormallikler,
- Yapısal anormallikler.

Otozomları içeren sitogenetik hastalıklar

- Trizomi 21 (DownSend).

### Seks kromozomlarını içeren sitogenetik hastalıklar

- Turnersnd,
- Klinefelter sendromu,
- XXY erkekler.

### 4. Heterojen grup; kalıtımı olmayan tek gen hastalıkları

Atipik kalıtım şekli olan tek gen hastalıkları

- Triplet tekrar mutasyonlarının neden olduğu hastalıklar,
- Mitokondriyal gendeki mutasyonların neden olduğu hastalıklar,
- Genomik imprinting ile ilgili hastalıklar.

### Triplet tekrar mutasyonları

- Frajil X sendromu.

Mitokondriyal Genlerdeki Mutasyonların Neden Olduğu Hastalıklar

Genomik imprinting: Prader-Willi ve Angelman sendromları.

### KAYNAKLAR

1. Butler MG. Genomic imprinting disorders in humans: a mini-review. J Assist Reprod Genet. 2009;26:477.
2. Sweetser DA, Grabowski EF. Pediatric malignancies: retinoblastoma and Wilms tumor. In Chung DC, Haber DA (eds): Principles of Clinical Cancer Genetics: A Handbook from the Massachusetts General Hospital. Springer; New York: 2010;163-180.
3. Robbins Basic Pathology 9th Edition" by Kumar V, Abbas A, Aster J, is published by arrangement with Elsevier Inc; 1600 John F, Blvd K, Suite 1800, Philadelphia: PA 19103-2398 United States; 2009.
4. Genetic polymorphisms and susceptibility to disease. Edited by Miller MS, Cronin MT. New York: Taylor & Francis; 2000. 266 p. RB155.G38715 2000.

# NEOPLAZİNİN TANIMI VE SINIFLANDIRILMASI

Prof. Dr. Sibel Bektaş

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Hamidiye Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı; Gaziosmanpaşa Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul

## Tümör Gelişiminin Biyolojisi

Benign ve malign tümörlerin ayırımı, dört kriter kullanılarak morfolojiye ve tümör davranışına (klinik seyir) göre yapılır (Tablo 1):

- Diferansiyasyon ve anaplazi
- Büyüme hızı
- Lokal invazyon
- Metastaz

## Diferansiyasyon ve Anaplazi

Diferansiyasyon: Neoplastik hücrelerin normal hücrelere morfolojik ve işlevsel benzerliğini yansıtır. İyi diferansiye tümörlerin hücreleri, köken aldığı dokunun normal hücrelerine benzer. Genel olarak benign tümörler iyi diferansiye dir. Malign tümörler iyi-orta ve az diferansiye olabilir. Anaplazi, diferansiyasyon olmamasına denir. Az diferansiye/indiferansiye tümörlere anaplastik tümörler denir. Bu tümörler primitif görünümlü, özelleşmemiş hücrelerden oluşur.

Anaplazinin morfolojik değişiklikleri şu bulguları içerir: Diferansiyasyon azaldıkça tümör hücrelerinde ve nükleuslarında belirgin şekil ve büyüklük değişiklikleri oluşur, buna pleomorfizm denir. Nükleomegali, hiperkromazi ve nükleol belirginliği içeren anormal nükleer morfolojiler oluşur. Mitotik aktivitede artış ve anormal mitoz, tümör dev hücreleri, nekroz ve hücrelerin yönelim bozukluğunu tanımlayan polarite kaybı meydana gelir. Hücrelerin düzensiz büyümesi displazi olarak adlandırılır. Epitel hücrelerinde uniforme ve oriyantasyon kaybı oluşur. Pleomorfizm, hiperkromazi, nükleer büyüme, polarite kaybı,

mitoz artışı görülür. Tüm kat epitel displazisi, karsinoma *in situ* olarak adlandırılır. Tam kat olmayan displazi etken kesilirse geri dönüşümlüdür.

Fonksiyonel açıdan benign ve iyi diferansiye malign tümörler normal hücrenin fonksiyonlarını gösterir. Örneğin iyi diferansiye skuamöz karsinom keratin yapar, hepatoselüler karsinom safra üretir. Andiferansiye tümör normal hücreye benzemez, AFP gibi bazen fetal proteinler salgılayabilir.

## Büyüme Hızı

Klinik olarak saptanabilir en küçük kitle, transforme hücrelerin en az 30 kez iki katına çıkması, yani  $10^9$  hücre oluşmasıyla ortaya çıkar bu kitle yaklaşık 1 gramdır. Buna karşın kanserlerle birlikte yaşanabilir maksimum tümör kitlesine ise 10 kez daha iki katına çıkarak yani  $10^{12}$  hücreyle ulaşılır, bu ise yaklaşık 1 kg ağırlıktadır. Bir tümörün büyüme hızı üç ana etkenle belirlenir:

- 1) Tümör hücrelerinin iki katına çıkma süresi
- 2) Çoğalma havuzundaki tümör hücrelerinin oranı
- 3) Büyüyen lezyondaki hücrelerin dökülme ve kaybedilme hızı

## Büyüme Fraksiyonu

Proliferasyon havuzundaki hücrelerin tümör hücre popülasyonuna oranıdır. Tümör büyümesinin erken döneminde tümör hücrelerinin önemli bir bölümü proliferasyon havuzundadır. Tümör hücrelerinin büyümesinin devamında ortaya çıkan, beslenme yetersizliği, apoptoz, diferansiye olan hücreler, G0 fazına dönen hücreler ve dökülen hücreler, proliferasyon havuzunu terk etmeye başlar. Çoğu kanser hücreleri G0 veya G1 fazında kalır. Klinik olarak saptanabilir

**Tablo 1. Benign ve Malign Tümörlerin Özellikleri**

Özellik	Benign	Malign
Diferansiyasyon/anaplazi	İyi diferansiye	Diferansiyasyonda kayıp, bazılarında anaplazi
Büyüme hızı	Genellikle yavaş büyür, mitoz seyrek ve normal	Kararsız ve yavaştan hızlıya doğru gidebilir; mitoz çok sayıda ve anormal
Lokal invazyon	Kapsüllü, çevre dokuyu iterek büyür, düzgün sınırlı	Kapsülsüz, çevre dokuyu infiltre eder, düzensiz sınırlı
Metastaz	Yok	Sıklıkla mevcut; daha büyük ve daha az diferansiye olanlar daha fazla metastaz yapar

tümörde çoğu hücre replikasyon havuzunda değildir. Hatta, çok hızlı büyüyen tümörlerde bile büyüme fraksiyonu %20 veya altındadır. Sonuçta tümörün büyümesinin devamı ve hızı, tümör hücre büyümesinin hücre kaybından fazla olmasıyla belirlenir. Yüksek büyüme fraksiyonu olan bazı lösemi, lenfoma ve akciğer tümörlerinde (örn., küçük hücreli Ca) klinik gidiş de hızlıdır. Kolon ve meme tümörlerinde hücre üretimi/hücre kaybı oranı yaklaşık %10 olduğundan diğerlerine göre daha yavaş büyürler. Tümör hücrelerinin büyüme fraksiyonu kanser kemoterapisinin etkin olmasında önemlidir. Antikanser ajanların çoğu hücre siklusundaki hücrelere etkindir. Hücrelerinin %5'i replikatif havuzda bulunan yavaş büyüyen bir tümör tedaviye dirençlidir. Bu tip düşük büyüme fraksiyonu olan kolon, meme gibi tümörlerin tedavisinde, tümörün cerrahi veya radyasyonla küçültülerek G0 fazındaki hücreleri hücre siklusuna girmesi sağlanır. Lenfomalarda olduğu gibi geniş bölünme havuzu olan tümörler kemoterapiye tam yanıt verebilir.

Transforme olan bir hücreden gelişen ve  $10^9$  hücreden oluşan klinik olarak saptanabilir tümör gelişimi ne kadar sürer? Yeni oluşan her hücrenin hücre siklusunda kaldığı, hiçbirinin yok olmadığı farz edilirse, bir hücre siklusunun üç gün sürmesi ve 30 kez ikiye katlanma süresiyle bu sorunun yanıtı 90 gün olarak bulunur. Gerçekte tümörün klinik olarak saptanabilir olmasından önceki latent (gizli) dönemi öngörülemez de tipik olarak 90 günden daha uzun olan çoğu tümör için yıllar süren bu süreç, tümörlerin kendi yaşam sikluslarının oldukça ileri bir döneminde tanı alabildiklerini gösterir.

## Kanser Kök Hücreleri

Tümör kök hücreleri tümöral bir gelişimi başlatma ve sonuçta devam ettirme kapasitesine sahiptir. Bu hücreler tüm popülasyonun küçük bir bölümünü (%0,1-2) oluşturur, çoğalma hızları son derece düşüktür. Etki mekanizmaları hızlı çoğalan hücreleri öldürmeye dayanan tedaviler, ortamda tüm tümörü tamamiyle yeniden oluşturma kapasitesine sahip bu kök hücreleri bırakabilir.

## Lokal İnvazyon

Tümörün komşu dokulara yayılmasıdır. Benign tümörler koheziv büyüyen kitleler olup, malign tümörler gibi invazyon yapmaz. Yavaş büyüyen benign tümörler çevresinde basıya uğrayan bağ dokusundan bir fibröz kapsül oluşmasıyla konak dokudan ayrılır. Kapsül tümör büyümesini engellemez, kolay palpe edilebilen, hareket edebilen, ayrı bir kitle olarak cerrahi olarak çıkarılabilmesini sağlar. Çoğu malign tümör çıplak gözle görülür

şekilde invazivdir, çevre dokuyu yıkar. Hiçbir anatomik sınırı tanımazlar. Metastaz ve invazyon yapabilme özelliği, malign tümörleri benign tümörlerden ayıran en önemli ayırt edici özelliktir.

Bazı kanserler invazyon öncesi karsinoma *in situ* olarak adlandırılan preinvaziv bir döneme sahiptir. Sitolojik olarak malign ancak bazal membranı aşmamış, subepitelial stromaya invazyon göstermemiş atipik epitel hücreleri gözlenir.

## Metastaz

Primer tümörle bağlantısı olmayan farklı organlarda saptanan tümör kitlesidir. Malignitenin kesin kriteridir. Metastatik yayılım iyileşme olasılığını azaltır. Birkaç istisna dışında tüm kanserler metastaz yapabilir: Santral sinir sisteminin glial tümörleri (glioma) ve derinin bazal hücreli karsinomu bu istisnalardır.

## Yayılım Yolları

Tümörler vücut yüzeyleri ve boşluklarına doğrudan ekim, lenfatik yayılım ve hematojen yayılım ile vücuda yayılabilir:

Vücut yüzeyleri ve boşluklarına doğrudan ekim: Malign neoplazm, vücuttaki doğal bir boşluğa çıktığı anda ekim gerçekleşir. Çoğunlukla peritoneal kaviteye, daha az oranda plevra, perikard, subaraknoid, eklem boşluklarına olabilir. Over kanserlerinin ayırt edici özelliğidir, tüm periton yüzeyi kanserle kaplanabilir. Mukus salgılayan appendiks karsinomları peritoneal kaviteyi doldurarak jelatinöz neoplastik bir kitle oluşturur, bu kitle pseudomyxoma peritonei olarak adlandırılır.

Lenfatik yayılım: Lenfatikler aracılığıyla taşınması karsinomların başlangıçta görülen ilk yayılım yoludur. Sarkomlar da bu yolu kullanabilir. Tümörlerin işlevsel lenfatikleri yoktur, tümörün kenarlarındaki lenfatikler, yayılabilmeleri için yeterlidir. Lenf nodu tutulumu, doğal lenfatik drenaj sonucu olur, lenfatik ve vasküler sistemler arasında bağlantılar vardır.

Hematojen yayılım: Sarkomlar için tipik yayılım yoludur. Karsinomlar da bu yol ile yayılabilir.

En sık karaciğer ve akciğer tutulur. Arterler venlere göre kalın duvarlı olduğundan tümör tarafından arterlerin penetre edilmeleri venlere göre daha zordur. Venöz invazyon, neoplazm bölgesini direne eden venöz akımı izler.

## KAYNAKLAR

1. Kumar V, Abbas AK., Aster JC. Robbins Basic Pathology. Neoplasia. 10th edition Philadelphia, Pennsylvania: Elsevier; 2018;189-195.
2. Kumar V, Abbas AK, Aster JC. Robbins Temel Patoloji. Neoplazi. 9. Baskı. Philadelphia: Elsevier; 2014;162-168.

# NEOPLAZMLARIN ETİYOLOJİSİ

Prof. Dr. Sibel Bektaş

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Hamidiye Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı; Gaziosmanpaşa Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul

Neoplazi, anormal doku kitlesi ve yeni büyüme anlamına gelmektedir. Etiyoloji ise hastalığın nedenlerini inceleyen bilim dalıdır. Kanserin nedenleriyle ilgili en önemli bilgiler çevresel, kalıtsal, kültürel etkiler ile ilişkili epidemiyolojik çalışmalar ile sağlanır. Bu çalışmalarda yaş, cins, meslek, kültürel durum, genetik, ırk, beslenme, alışkanlıklar gibi bireysel özellikler araştırılır ve bireysel özelliklere bağlı olarak kanserin göstermiş olduğu değişiklikler incelenir. Kanser kardiyovasküler hastalıklardan sonra ikinci sıradaki ölüm nedenidir.

Kanser oluşumunun temelinde genetik hasar rol alır. Bu genetik hasara neden olan çeşitli etkenler bulunur. Kimyasallar, radyasyon enerjisi ve mikrobiyolojik ajanlar olmak üzere başlıca üç karsinojen etken tanımlanmıştır. Neoplastik gelişimde bu etkenler farklı aşamalarda ve bir arada bulunabilir.

## Kimyasal Karsinojenler

Doğrudan etki gösteren kimyasalların karsinojen olması için herhangi bir şekilde metabolize edilmeleri gerekmezken, dolaylı etki gösterenler, endojen metabolik yollarla bir karsinojene dönüştürülünceye kadar inaktiftir (Tablo 1). Sitokrom P-450 gibi endojen enzimlerdeki polimorfizm karsinogenezi etkiler. Kimyasal karsinojenlerde doğrudan DNA'ya hasar vererek mutasyonlara, daha sonra da kansere yol açan ileri derecede reaktif elektrophil gruplar vardır. Kimyasal karsinojenler herhangi bir geni hedef alabilirlerse de onkojen ve tümör baskılayıcı genler en fazla mutasyona uğrayan genlerdir.

Bir hücrenin bir mutajenle veya başlatıcı ile temasını izleyen tümör oluşumu, mutasyonun gerçekleştiği hücrelerin proliferasyonunu artıran uyarılar verildiğinde artabilir. Kemoterapide kullanılan alkilleyici ilaçlar gibi doğrudan; benzopiren, azo boyaları, aflatoksin gibi dolaylı etki gösterenler ve endometrium hiperplazisine ya da karaciğerde rejeneratif aktiviteye neden olan uyarıcı etkenler insan karsinojenlerine örnektir.

## Radyasyon Karsinogenezi

Ultraviyole güneş ışınları, X-ışınları, nükleer füzyon, radyoaktif izotoplar gibi radyasyon etkenleri bilinen karsinojenlerdir. İyonlaştırıcı radyasyon kromozom kırılmasına, translokasyonlara, daha seyrek olarak mutasyonlara sebep olarak genetik hasara ve kanser oluşumuna yol açar. Ultraviyole ışınları DNA içerisinde pirimidin dimerleri oluşturarak DNA hasarına ve mutasyonlara neden olur. Bu ışınlar deride skuamöz hücreli karsinom ve melanom meydana gelmesine yol açabilir. Baş ve boyun bölgelerine uygulanan radyoterapi yıllar sonra papiller tiroid kanserine neden olabilir.

## Viral ve Mikrobiyal Karsinogenez

Onkojenik RNA virüsleri: HTLV-1 Japonya ve Karayip'lerde endemik olan T-hücreli lösemiye neden olur. HTLV-1 genomu, enfekte T-hücrelerindeki sitokin genlerini ve reseptörlerini

**Tablo 1. Kimyasal karsinojenler**

Doğrudan etki gösteren karsinojenler
• Alkilleyici ajanlar: $\beta$ -propiyolaktan, dimetil sülfat, diepoksibutan, kanser tedavisinde kullanılan ilaçlar (siklofosamid, klorambusil, nitrozüre ve diğerleri)
• Asitleştirici ajanlar: 1-asetil-imidazol, dimetilkarbamil klorür
Metabolik aktivasyona ihtiyaç duyan prokarsinojenler
• Polisiklik ve heterosiklik aromatik hidrokarbonlar: Benz(a)antrasen, benzo(a)piren, dibenz(a,h)antrasen, 7,12-dimetilbenz(a)antrasen
• Aromatik aminler, amidler, azo boyaları: 2-naftilamin ( $\beta$ -naftilamin), benzidin, 2-asetilamino fluoren, dimetil amino benzen
Doğal bitki ve mikroorganizma ürünleri
• Aflatoksin B1, griseofulvin, sikazin, safrol, hurma
Diğerleri
• Nitrozamin ve amidler, vinil klorür, nikel, krom, insektisidler, fungusidler, poliklorine bifeniller

aktive eden viral TAX proteinini kodlar. Bu protein T-hücre proliferasyonunu uyararak otokrin ve parakrin sinyalizasyon devrelerini harekete geçirir. T-hücre proliferasyonu başlangıçta poliklonaldır ama çoğalan T-hücrelerinde, sonunda monoklonal bir lösemi gelişmesine yol açan sekonder mutasyonlar gelişebilir.

**Onkojenik DNA virüsleri:** İnsan papilloma virüsü (HPV) benign siğiller ve servikal kanser etiyojisinde rol alır. Çok sayıda HPV tipi tanımlanmıştır. Bunlardan tip 1, 2, 4 ve 7 deride benign siğillere yol açar. Genital siğil etiyojisinde tip 6 ve 11 rol oynar. Tip 16 ve 18 ise yüksek riskli HPV tipleridir ve serviks kanseri ile anogenital kanser gelişimine sebep olurlar. Orofarynk ve tonsilde gelişen kanserlerin %20'sine HPV eşlik eder. HPV'nin onkojenitesi, E6 ve E7 adlı iki viral proteini ile bağlantılıdır, bunlar sırası ile Rb'ye ve p53'e bağlanarak bunların fonksiyonlarını nötralize eder. Bu enfeksiyon tümör baskılayıcı genlerin kaybına, siklinlerin aktivasyonuna ve apoptoz inhibisyonuna neden olur. Epstein-Barr virüs (EBV); Burkitt lenfoma, immüsuprese bireylerdeki lenfomalar, Hodgkin lenfomanın bazı türleri, nadir karşılaşılan T-hücreli ve NK hücreli tümörler, nazofarynk karsinomu, mide karsinomu ve nadiren sarkom gibi tümörlerin patogeneğinde etkili olmakla suçlanmıştır. EBV geninin belirli ürünleri onkogeneze, B hücre proliferasyonu sağlayarak katkıda bulunur. İmmün sistemin yeterli olmaması bu proliferasyona süreklilik kazandırır ve sonunda t(8;14) gibi ek mutasyonlarla lenfoma gelişimine yol açar.

Hepatit B ve C virüsleri: Hepatosellüler karsinomların %70-85'i HBV veya HCV enfeksiyonuna bağlıdır. HBV ve HCV'nin onkojenik etkileri multifaktöriyeldir. Hepatosellüler zedelenme ile hepatosit proliferasyonunun uyarılması, DNA hasarı oluşturan aktif oksijen türevlerinin üretilmesi ve immün sistemin aracılık ettiği kronik enflamasyon HCV ve HBV'nin onkojenik etkilerine aracılık eder. HBV'nin HBx proteini ve HCV'nin çekirdek proteini, karsinogeneze katkıda bulunabilen çeşitli sinyal iletim yollarını aktive edebilir.

**Helikobakter pylori:** Peptik ülser nedeni olarak suçlanan *H. pylori* karsinojen olmasından şüphelenilen ilk bakteridir. Mide adenokarsinomu ve mide lenfoması patogeneğinde *H. pylori* enfeksiyonu suçlanmıştır. Patogeneğinde; kronik enflamasyon, mide hücrelerinde proliferasyonu uyarması ve DNA'da hasara yol açan reaktif oksijen türevlerinin üretilmesi dahil çok sayıda faktör rol oynar. *H. pylori*'de CagA gibi patojenite genleri büyüme faktörü yollarını uyararak kanser gelişimine katkı yapabilir. *H. pylori* enfeksiyonunun poliklonal B-hücre proliferasyonuna neden olduğu ve mutasyonların birikmesiyle monoklonal B-hücreli tümörün oluştuğu düşünülmektedir.

## KAYNAKLAR

1. Kumar V, Abbas AK, Aster JC. Robbins Basic Pathology. Neoplasia. 10th edition Philadelphia, Pennsylvania: Elsevier; 2018;228-235.
2. Kumar V, Abbas AK, Aster JC. Robbins Temel Patoloji. Neoplazi. 9. Baskı. Philadelphia: Elsevier; 2014;198-204.

# NEOPLAZİNİN KLİNİK ÖZELLİKLERİ

Prof. Dr. Sibel Bektaş

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Hamidiye Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı; Gaziosmanpaşa Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul

Malign tümörler, benign tümörlere göre yaşamı daha fazla tehdit eder. Ancak malign ve benign tümörlerin her ikisi de şu etkileri gösterebilir:

- 1) Buldukları yer ve komşu oluşumlar üzerindeki etkileri
- 2) Hormon sentezi veya paraneoplastik sendromların gelişmesi gibi fonksiyonel aktiviteleri
- 3) Komşu yüzeylere ülserleşen tümörlerin kanama ve sekonder enfeksiyona yol açması
- 4) Rüptür veya infarkta bağlı semptomlar
- 5) Kanser kaşeksisi

## Konak Üzerindeki Tümör Etkileri

Yerleşim yeri ve komşu yapılar üzerinde etki oluşturmaları: Kritik lokalizasyonda bulunan tümörler boyutları çok küçük olsa da önemli bulgulara yol açabilir. Örneğin; hipofiz adenomu benign ve hormon üretmemesine rağmen itici büyüme paternine bağlı etraf hipofiz dokusunu harab ederek endokrinopatiye neden olur. Böbrek arteri duvarında yer alan çok küçük bir leiomyoma kan dolaşımını bozarak böbrek iskemisi ve hipertansiyona neden olabilir.

Endokrin gland tümörleri hormon artışı ile belirti verebilir, pankreas beta hücreli adenomları ölümcül hipoglisemiye sebep olabilecek derecede insülin salgılayabilir. Endokrin olmayan tümörler de hormon üretebilir, bu durum paraneoplastik sendrom olarak adlandırılır. Endokrin glanda metastaz yapan bir kanser bu glandı tahrip ederek endokrin yetmezliğe neden olabilir.

Benign ve malign barsak neoplazileri büyüdükçe obstrüksiyona neden olabilir. Barsak tümörlerinde, melana olarak adlandırılan dışkıda kan bulunması sık gözlenir. Üriner sistem tümörlerinde ise hematüri olarak adlandırılan idrarda kan bulunması görülebilir.

## Kanser Kaşeksisi

Vücut yağının ilerleyici kaybı ve vücut kitlesinde azalma ile karakterize kanser hastalarındaki tükenme sendromudur. Eşlik eden güçsüzlük, anoreksiya ve anemi vardır. Bu durumda oluşan metabolik anormalliğin temeli tam olarak anlaşılmış değildir.

Ancak hastanın yetersiz beslenmesinden daha çok, tümör ve konak tarafından üretilen sitokinler sorumlu tutulmaktadır. Makrofaj ya da tümör hücrelerinden üretilen tümör nekrozis faktörün önemli aracı olduğu düşünülmektedir.

## Paraneoplastik Sendromlar

Kanserli hastalarda tümörün lokal veya uzak yayılımı veya tümörün köken aldığı dokuya özgü olmayan hormonların yapımı ile ortaya çıkan ve kolaylıkla açıklanamayan semptom kompleksidir. Malignitesi olan hastaların %10'unda görülür. Neoplazmin en erken bulgusunu temsil ediyor olabilir ya da etkilenen hastalarda ölümcül olabilir. Metastatik hastalığı taklit edebilir ve bu yüzden tedaviyi karmaşık hale getirebilir. Paraneoplastik sendromlar çeşitlidir ve farklı birçok tümöre eşlik eder. Hiperkalsemi, Cushing sendromu, non-bakteriyel trombotik endokardit ve venöz tromboz en fazla görülen paraneoplastik sendromlardır. ACTH, PTHrP ve TGF $\alpha$  gibi biyoaktif maddelerin ektoptik olarak salgılanması ile oluşurlar. En sık akciğer, meme ve hematolojik malignitelere eşlik ederler.

## Kanserin Derecelendirilme ve Evrelendirilmesi

Tümörün histolojik derecesi (grade), o tümörün sitolojik olarak diferansiyasyon düzeyini ifade eder ve önemli prognostik parametrelerden biridir. Derecelendirme kriterleri her organ tümöründe farklıdır. İyi diferansiye ve düşük histolojik dereceli tümörlerin az diferansiye ve yüksek histolojik dereceli tümörlere göre daha iyi prognozlu olduğu gösterilmiştir.

Tümör evresi, kanserin yayılma düzeyini gösterir. Primer tümör boyutu (T), bölgesel lenf nodlarına yayılımın yaygınlığı (N) ve metastaz varlığı (M) temel alınarak tümörün evresi belirlenir: TNM sistemi. Tümör evresi bir tümörün prognozu hakkında bilgi veren en önemli parametredir.

## KANSERİN LABORATUVAR TANISI

### Histolojik ve Sitolojik Netodlar

- Eksizyon/biyopsi/rezeksiyon
- İnce iğne aspirasyon sitolojisi



- Sitolojik yaymalar- servikal smear- tanı ve tarama
- Frozen inceleme

## İmmünohistokimya

Dokuya ve tümöre özgü çeşitli antikorlar kullanılarak antijen-antikor kompleksine dayanan bu yöntemle, andiferansiye malign tümörlerin tanısı, lösemi ve lenfomaların sınıflaması, metastatik tümörlerin köken aldıkları dokunun tayini, prognostik ve tedavide yol gösterici olan moleküllerin saptanması sağlanır.

## Moleküler Tanı

Tümör tanısı ve prognoz tahmininde kullanılan moleküler yöntemler her geçen gün artmaktadır. En sık kullanılan yöntemler ve kullanım amaçları aşağıdakileri içerir:

- FISH, PCR, karşılaştırmalı genomik hibridizasyon, spektral karyotipleme, akım sitometrisi en sık kullanılan moleküler yöntemlerdir.
- Malign neoplazmların tanısı: T ve B lenfositlerin poliklonal benign proliferasyonlarından, monoklonal malign proliferasyonlarının ayrımı
- Malign neoplazmların prognozu: Kötü prognozla ilişkili olan genetik değişikliklerin saptanması. Örn: Nöroblastomda *N-myc* geninin amplifikasyonu.

- Rezidüel hastalığın saptanması: Lösemi ve lenfomalı hastalarda
- Kansere kalıtsal yatkınlığın saptanması: *BRCA1* ve *BRCA2* mutasyonu gibi.
- DNA mikroarray analizi ve proteomikler: Kanser hücrelerinin moleküler profili belirlenir, tümör belirleyicileri saptanır.

## Tümör Belirleyicileri

Bir tümörün varlığının biyokimyasal göstergesidir. Bunlar tümör hücre yüzey antijenleri, sitoplazmik proteinler, enzimler ve hormonlar olabilir. Kanda ve diğer vücut sıvılarında seviyelerine bakılarak tümör taraması, tümör tanısı, tedaviye yanıtın belirlenmesi ve rekürrens varlığının saptanması için kullanılırlar. Örneğin; prostat kanseri taramasında PSA kullanılır. Kolon karsinomu için CEA, over kanseri için CA-125, meme kanseri için CA-15-3 ve pankreas ve kolon kanseri için CA-19-9 markerleri bu amaçla kullanılanlardan bazılarıdır.

## KAYNAKLAR

1. Kumar V, Abbas AK, Aster JC. Robbins Basic Pathology. Neoplasia. 10th edition Philadelphia, Pennsylvania: Elsevier; 2018;235-242.
2. Kumar V, Abbas AK, Aster JC. Robbins Temel Patoloji. Neoplazi. 9. Baskı. Philadelphia: Elsevier; 2014;207-214.

# TÜMÖRLERİN ADLANDIRILMASI

Prof. Dr. Sibel Bektaş

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Hamidiye Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı; Gaziosmanpaşa Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul

Neoplazinin kelime anlamı "yeni büyüme"dir. Neoplazi, normal dokulardan daha hızlı ve otonom büyüyen anormal doku kitlesidir. Neoplastik olmayan proliferasyonların tersine tümör gelişimi, değişikliği başlatan uyarı kesildikten sonra da devam eder. Genetik değişikliklerin yeni oluşan hücrelere aktarılması sonucu gerçekleşir. Tümörler beslenme ve kanlanma açısından konağa bağımlı olmakla beraber, bu genetik değişiklikler otonom kontrolsüz aşırı proliferasyona yol açar. Neoplaziler potansiyel klinik davranışlarına göre benign ve malign olarak ikiye ayrılır. Bütün tümörlerin iki temel bileşeni vardır. Değişime uğramış proliferasyon alan neoplastik hücreler ve değişime uğramamış bağ dokusu ve kan damarlarından oluşan destek dokusu (stroma). Neoplazinin biyolojik davranışını belirleyen proliferasyon alan neoplastik hücrelerdir ve tümör adını bu bileşenden alır. Tümör hücrelerinin yoğun kollajenöz stroma oluşumunu uyararak oluşturduğu stromal değişikliğe desmoplazi denir.

## Benign Tümörler

Bu tümörlerin isimleri tipik olarak -oma eki ile sonlanır. Örneğin, benign mezenkimal tümörler köken aldıkları dokuya göre lipoma, fibroma, angioma, osteoma ve leiomyoma olarak adlandırılır. Benign epitelyal tümörlerin adlandırılması hem histogeneze, hem de yapısal özelliklere dayanır. Glandüler yapılar oluşturan veya glandlerden gelişen benign epitelyal tümörler adenoma olarak adlandırılır. Büyük kistik kitleler oluşturan adenomlara kistadenom denir ve tipik olarak overde görülür. Mikroskopik veya makroskopik olarak parmaklı çıkıntılar oluşturan epitelyal tümörlere papillom denir. Polipler, mide, safra kesesi veya kolon gibi organların mukozasından lümeneye doğru gelişen tümörlerdir.

## Malign Tümörler

Malign tümörler kanser olarak adlandırılır ve iki genel kategoriye ayrılır:

- 1- Karsinoma: Epitelyal hücrelerden kaynaklanır.
- 2- Sarkoma: Mezenkimal dokulardan kaynaklanır.

Karsinoma veya sarkomaların spesifik tiplerinin terminolojisi

görünümlerine ve histogenetik kökenlerine dayanmaktadır. Glandüler tipte büyüme paterni gösteren malign epitelyal tümöre adenokarsinoma denir. Skuamöz epitelden gelişen malign epitelyal tümör skuamöz hücreli karsinom olarak adlandırılır.

Kandaki mezenkim kökenli hücrelerden gelişen malign neoplazilere lösemi veya lenfoma denir. Sarkomlar köken aldıkları doku tipine göre adlandırılır. Fibröz doku kökenli malign tümöre fibrosarkom, kemik dokusunun malign tümörüne osteosarkom, kondrositlerin malign tümörüne ise kondrosarkom denir.

Bazı tümörlerin birden fazla parankimal hücre tipi içerdiği görülür. Bu tip tümörlere mikst tümör denir. Tek bir germ hücre yaprağından gelişir ve birden fazla parankimal hücre tipine diferansiyasyon olurlar. Örneğin mikst tükrük bezi tümörü epitelyal hücreler ile birlikte kıkırdak benzeri doku ve miksoid bir stroma içerir. Duktal epitelyal hücrelerin değişik diferansiyasyonlarından kaynaklanır ve pleomorfik adenom olarak adlandırılır.

Teratom, birden fazla germ yaprağından, çoğu kez üçünden kaynaklanan çeşitli parankimal hücre tiplerinden oluşur. Bu tümörler endodermal, ektodermal ve mezenkimal doku oluşturma yeteneğini koruyan totipotansiyel hücrelerden gelişir. Başlıca testis ve over dokusunda gelişirler.

Gros olarak tümörü andıran iki non-neoplastik lezyon (isimleri tümör isimlerine benzer) bulunur. Koristoma; Normal dokuların ektopik kalıntılarıdır. Örneğin; ince bağırsak mukozası altındaki pankreas hücreleri ektopik pankreas olarak adlandırılır.

Hamartoma: Belirli bölgeye özgü dokuların düzensiz gelişimi ile kitle oluşturmalarıdır. Örneğin; akciğerdeki hamartomatöz nodül, kıkırdak, bronş ve kan damarları içerebilir.

## KAYNAKLAR

1. Kumar V, Abbas AK, Aster JC. Robbins Basic Pathology. Neoplasia. 10th edition Philadelphia, Pennsylvania: Elsevier; 2018;189-195.
2. Kumar V, Abbas AK, Aster JC. Robbins Temel Patoloji. Neoplazi. 9. Baskı. Philadelphia: Elsevier; 2014;162-168.

# ONKOGENEZ VE KANSER

Prof. Dr. Fevziye Kabukcuoğlu

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Patoloji, İstanbul

## Onkogenез

Karsinogenezin temelini öldürücü olmayan genetik zedelenme oluşturur. Tümör hücrelerindeki genetik değişiklikler bu hücrelere normal hücrelerden daha fazla büyüme ve hayatta kalma avantajı sağlar. Bu zedelenme kimyasallar, radyasyon, virüs gibi çevresel faktörlerin etkisi ya da kalıtsal geçiş ile ortaya çıkar. Kanser klonal bir bozukluktur. Tek bir progenitör hücrenin monoklonal çoğalması ile meydana gelir.

Genetik zedelenmenin temel hedeflerini; hücre büyümesini teşvik eden protoonkogenler, hücre büyümesini inhibe eden tümör baskılayıcı (supressor) genler, programlanmış hücre ölümünü (apoptoz) düzenleyen genler ve DNA onarımında rol oynayan genler oluşturur.

Protoonkogenler; DNA hasarı, virüslerin etkisi gibi nedenlerle değişikliğe uğradığında onkogene dönüşebilen, genellikle hücre çoğalmasını ve temel hücresel işlevleri düzenleyen normal genlerdir. Protoonkogenlerde, iki allelden birinin kaybı mutasyon için yeterlidir. Onkogenler; normal bir genin seçici çoğalma avantajı sağlayacak biçimde mutasyonla değişikliğe uğramış, kontrolsüz çoğalmayı uyaran veya transformasyon yeteneği kazanmış şeklidir.

Bilinen onkogenlerin büyük bölümü; transkripsiyon faktörlerini, büyümeyi düzenleyen proteinleri, hücrenin yaşaması ve hücreler arası iletişimlerde rol alan proteinleri kodlar. Tek bir alleldeki mutasyon hücrede transformasyona neden olabildiğinden, onkogenler dominant kabul edilir.

## Tümör Baskılayıcı Genler

Denetimsiz hücre büyümesini önlerler. Mutasyona uğrar veya kaybolursa transforme bir fenotip gelişir. Transformasyon için genellikle her iki allelin de hasar görmüş olması gerekir. Bu genler “yöneticiler” ve “muhafızlar” olarak ikiye ayrılır. Yönetici grubundakiler mutasyona uğradığında hücre büyümesindeki frenleme mekanizması ortadan kalkar ve transformasyon meydana gelir. Örneğin *retinoblastom* (RB) geni yönetici grubundadır. Muhafız grubu ise genom hasarının algılanmasından sorumludur. Hücre büyümesini durdurur. Hasar büyükse apoptozu başlatır. Örneğin *TP53* geni muhafız grubundadır.

## Apoptozu ve DNA Onarımını Düzenleyen Genler

Apoptozu ve DNA onarımını düzenleyen genler, protoonkogenler veya tümör baskılayıcı genler gibi hareket edebilir. RAS veya epidermal büyüme faktörü (EGF) gibi protoonkogenlerdeki nokta mutasyonları proteinin aşırı aktivitesine neden olur. *RB* veya *TP53* gibi tümör baskılayıcı genlerdeki nokta mutasyonları kodlanan proteinin fonksiyonunu azaltabilir veya yok edebilir.

## Tümör Gelişiminde Karyotip Değişiklikleri

### Dengeli translokasyonlar

Translokasyon bir kromozomun kaybolan ya da kopan parçasının başka bir kromozoma yapışmasıdır. Gen sayısının ve niteliğinin aynı kaldığı translokasyonlara dengeli translokasyonlar denir. Spesifik mezankimal veya hematopoetik malign tümörlerde görülür.

Bazı translokasyonlar protoonkogenlerin aşırı ekspresyonuna neden olur. Örneğin Burkitt lenfomada kromozom 8 ve 14 arasında meydana gelir ve *MYC* geninin aşırı ekspresyonuna neden olur. Foliküler B hücreli lenfomada kromozom 14 ve 18 arasındaki translokasyon anti apoptoz geni *BCL2*'nin kromozom 18'de aşırı ekspresyonuna neden olur.

Bazı translokasyonlar kimerik proteinleri kodlayarak füzyon genleri oluşturabilir. Örneğin kronik miyeloid lösemide, kromozom 22 ve 9 arasındaki translokasyonla Philadelphia (Ph) kromozomu oluşur. Gerçek kromozom 22'ye göre daha kısadır.

BCR-ABL yeniden düzenlenmesi tirozin kinaz aktivitesine sahip BCR-ABL füzyon genini oluşturur. Ewing sarkomunda t (11;22) (q24;12) translokasyonu EWS transkripsiyon faktörü Fli-1'in füzyonu ile sonuçlanır.

### Delesyonlar

İkinci sıklıkta görülen karyotip anomalisidir. Delesyonlar sıklıkla tümör baskılayıcı genleri etkiler. Hematopoetik olmayan solid tümörlerde daha sık görülür. Tümör baskılayıcı genlerde onkogenез için genellikle her iki allelin de inaktif olması gerekir. Bir allelin inaktivasyonuna neden olan nokta mutasyonunu takiben, mutasyona uğramamış olan diğer allelin delesyonu ile sonuçlanır.

### Gen amplifikasyonu

Protoonkogenler normal proteinlerin çoğaltılması (amplifikasyon) sonucu aşırı ekspresyonu ile onkogenlere dönüşebilir. Örneğin nöroblastomda N-myc amplifikasyonu kötü prognoz ile ilişkilidir. Meme kanserinde HER2/NEU (ERBB2) amplifikasyonunun gösterilmesi tedaviyi yönlendirir.

### Anöploidi

Hücrenin, haploid sayının (23) katlarından daha az veya daha fazla kromozoma sahip olmasıdır. Mitotik bölünme sırasında denetim basamağındaki mevcut hatalardan kaynaklanır.

### MikroRNA'lar ve kanser

MikroRNA'ların hücre çoğalması, diferansiasyonu ve hücre yaşamının sürdürülmesinde önemli fonksiyonları vardır. MikroRNA'ların aşırı ekspresyonu tümör baskılayıcı genlerin ekspresyonunu azaltarak onkogeneze yol açar. MikroRNA'ların delesyonu veya kaybı ise protoonkogenlerin aşırı ekspresyonuna neden olur. Örneğin bazı lösemilerde belirli mikroRNA'ların azalması veya silinmesi antiapoptotik bir gen olan *BCL2* geninin aşırı ekspresyonu ile sonuçlanır. RAS ve MYC onkogenlerinin mikroRNA aracılığı ile arttığı, akciğer tümörü ve B hücreli lösemilerde gösterilmiştir. Malign tümörlerin aşırı büyüme, lokal invazyon, uzak metastaz gibi fenotipik özellikleri yanı sıra zamanla daha yüksek malignite potansiyeli kazanması tümör progresyonu olarak bilinir. Genetik evrim ve doğal seleksiyon kanserlerin daha agresif karakter kazanması ve tedaviye daha az yanıt vermesi ile sonuçlanabilir.

### Kanserin karakteristik özellikleri

Büyüme sinyallerinin bağımsız olması sonucu tümörün otonomi kazanması, hücre büyümesini denetim altında tutan büyüme inhibitörü sinyallerine yanıt verilmemesi (tümör baskılayıcı genlere duyarsızlık), apoptozdan kaçış, sınırsız çoğalma potansiyeli, anjiyogenez, invazyon ve metastaz kabiliyeti, enerji metabolizmasının yeniden programlanması, bağışıklık sisteminden kaçabilme yeteneğidir.

## Büyüme Sinyalleri Bakımından Kendi Kendine Yeterli Olmak

### Büyüme faktörleri

Normal hücrelerin çoğalabilmesi için büyüme faktörleri tarafından uyarılması gerekir. Büyüme faktörünü üreten hücreler bu faktöre ait reseptörü taşımaz. Çoğu kanser hücresi büyüme faktörlerini kendisi sentezleme yeteneğini kazanır.

Örneğin; Glioblastom trombosit kökenli büyüme faktörü (PDGF) üretir, hem de PDGF reseptörüne sahiptir.

Birçok sarkom hem transforme büyüme faktörü alfa ( $TGF\alpha$ ), hem de  $TGF\alpha$  reseptörünü üretir.

### Büyüme faktörü reseptörleri ve reseptör olmayan tirozin kinazlar

Onkogenler ile sinyal iletiminde yer alan büyüme faktörlerinin aşırı ekspresyonu ya da mutasyonu meydana gelir. EGF reseptörü ailesinin bir üyesi ERBB1 reseptörünün aşırı ekspresyonu; akciğerin skuamöz hücreli karsinomunda %80, glioblastomda %50, baş-boyun epitelyal tümörlerinde %80-100 oranında mevcuttur.

HER2/NEU (*ERBB2*) geni meme kanseri, akciğer, over ve tükrük bezi adenokarsinomlarının %25-30'unda amplifiye olmuştur. Bu proteinin yüksek olması kötü prognozu gösterir. Tedavide anti HER2/NEU antikoru kullanılır.

### Sinyalizasyon moleküllerini kodlayan genlerdeki mutasyonlar

Büyüme faktörü reseptörleri ile hücre çekirdeği arasındaki bağlantıyı sağlayan sinyalizasyon proteinlerinde mutasyondur. RAS proteini insan tümörlerinde en sık karşılaşılan mutasyon geçirmiş protoonkogenidir. Bütün tümörlerin %30'u RAS geni mutasyonu içerir (özellikle kolon ve pankreas adenokarsinomları). İnaktif durumda GDP'ye bağlı, aktif durumda GTP'ye bağlı durum arasında bulunan RAS, mutasyona uğradığında GTP'in GDP yönünde hidrolizi engellenerek denetimsiz sinyalizasyon olur. Belirli lösemilerde ABL tirozin kinazın BCR proteini ile füzyonu, sürekli kinaz aktivitesine sahip melez bir protein oluşturur.

### Transkripsiyon faktörlerinin aşırı veya düzensiz ekspresyonu

Bazı lenfomalarda *MYC* translokasyonu hücre siklusu ve sağ kalımı denetleyen hedef genlerinin aşırı ve düzensiz ekspresyonuna neden olur. *MYC* geni düzensizlikleri Burkitt lenfoması, meme, kolon, akciğer kanserleri ve nöroblastomda görülür.

### Siklinler ve sikline bağlı kinazlar

Hücre siklusunu yöneten genlerde mutasyon veya gen amplifikasyonu sonucu kanser otonomi kazanabilir. Siklin ve sikline bağımlı kinaz kompleksleri (CDK) hücre siklusunu çeşitli substratların fosforilasyonu üzerinden yönlendirir. Siklin genlerini aktive eden veya siklin düzenleyicilerini ve sikline bağımlı kinazları inaktive eden mutasyonlar sonucu hücre siklusunun denetimsiz progresyonu meydana gelir. Melanom, beyin, akciğer ve pankreas kanserleri görülür.

### Büyüme inhibitörü sinyalleri karşısında duyarsızlık

Tümör baskılayıcı genler hücre proliferasyonunu inhibe eden proteinleri kodlayarak hücre siklusunu düzenler. Onkogenlerin aksine tümör gelişmesi için tümör baskılayıcı genlerde her iki allelin de fonksiyon kaybı göstermesi gerekir. RB geni ilk keşfedilen tümör baskılayıcı genidir. RB proteini G1-S geçişini denetleyerek antiproliferatif etki gösterir. Malign transformasyonda hücre siklusu denetimi ortadan kalkar G1 denetim noktası RB genindeki veya RB proteinini denetleyen

siklin D, *CDK4* ve *CDK1* genlerindeki mutasyon nedeni ile etkisizdir. HPV gibi DNA virüsleri RB proteinine bağlanabilir. *TP53 geni* genomun bekçisi olarak bilinir. P53 proteinini kodlayan tümör baskılayıcı gen *TP53*'tür.

Anoksi,uygunsuz onkogen sinyalleri,DNA hasarı gibi durumlarda aktif hale geçen P53 hücre siklusunun duraklamasını, DNA onarımını, hücre yaşlanmasını, apoptozda rol oynayan genlerin ekspresyon ve aktivitesini denetler. Aktive P53, RB proteininin fosforilasyonunu önleyecek olan CDKN1A transkripsiyonunu yönlendirerek hücre siklusunda G1-S blokuna neden olur. Bu duraklama hücrelere, DNA hasarını onarma fırsatını verir. Hasar onarılamazsa p53, hücre yaşlanmasını veya apoptozu başlatır. İnsan tümörlerinde %50'den fazla oranda en sık hasara uğrayan gen *P53* genidir. Homozigot kaybında; akciğer, meme, kolon kanserleri oluşur. *P53* geninin bir kopyasının (allel) inaktive olması ile kusurlu kopyanın kalıtım yolu ile geçmesi sonucu Li-Fraumeni sendromu oluşur (sarkom, meme kanseri, lösemi, beyin tümörleri adrenal korteks kanseri gibi birçok tümörün birlikte gelişme riski yüksektir). *P53* geni de RB gibi onkogen virüsler tarafından etkisiz kılınabilir.

### Apoptozdan kaçış

Apoptozu düzenleyen genlerdeki mutasyonlar sonucunda da neoplazi gelişebilir.

İntrensek yol (mitokondri yolu) veya ekstrinsek yol (ölüm reseptör yolu) ile apoptoz başlatılabilir. Her iki yolak da kaspaz adlı proteolitik enzimlerin yer aldığı olaylar dizisi ile sonuçlanır. Mitokondrilerin dış membran geçirgenliği, pro-apoptotik (BAX ve BAK) ve anti-apoptotik (BCL2, BCL-XL) moleküler denge tarafından düzenlenir. Anti-apoptotik bir gen olan *BCL2*, foliküler tip B hücreli lenfomaların %85'inde, t (14;18) translokasyonu ile aktif duruma getirilmektedir. *TP53*, DNA hasarını onaramayan hücrelerde apoptozu başlatır. *MYC* gibi genlerin frenlenemeyen etkisi de apoptozu yol açar.

### Sınırsız kopyalama gücü

Telomeraz ekspresyonu mevcut olmayan normal hücrelerde telomerlerin hücre bölünmeleri sonucu kısalması hücre yaşlanmasına yol açar. Denetim noktaları bozuk olan hücrelerde DNA onarımı yollarının kısalmış telomerler tarafından uygunsuz bir şekilde aktive edilmesi kromozom instabilitesi ve mitotik krize yol açar. Tümör hücreleri telomerazı tekrar aktifleştirerek, mitotik bölünme sırasındaki apoptozdan kurtulur ve ölümsüzlüğe ulaşır.

### Anjiyogenez

Neovaskülarizasyon tümör hücrelerinin beslenmesi ve metastaz yapabilmesi için gereklidir.

Anjiyogenez olmazsa tümörün çapı 2 mm den fazla gelişemez. Tümörün büyüebilmesi için gerekli vaskülarizasyon tümör ve stroma hücreleri tarafından üretilen anjiyogenetik ve antianjiyogenetik faktörlerle dengelenir. Hipoksi VEGF ile anjiyogenezi tetikler. Trombospondin ise inhibe eder. Yeni oluşan endotel hücreleri insülin benzeri büyüme faktörü, PDGF ve granülosit-makrofaj koloni stimulan faktör gibi büyüme faktörleri salgılayarak tümör hücrelerinin proliferasyonunu sağlar.

### İnvazyon ve metastaz yeteneği

İnvazyon ve metastaz malign tümörlerin karakteristik biyolojik davranışdır. Kansere bağlı morbidite ve mortalitenin en önemli nedenidir. Metastaz tümör hücrelerinin primer tümör kitlesinden ayrılıp hematogen veya lenfatik yol ile farklı yerlerde yeni kitleler oluşturmasıdır. İnvazyon tümör hücrelerinin içinden çıktıkları organın sınırlarını aşmış komşu organlara yayılmalarıdır.

Karsinomlar (epitelyal tümörler) daha çok lenfatik yol ile, sarkomlar ise hematogen yol ile yayılır. Sarkomlar en sık akciğerlere, sonra karaciğere metastaz yaparlar. Vertebralara metastaz yapan prostat ve tiroid kanseri gibi tümörler paravertebral venöz pleksuslara emboli yapar.

### Tümör hücrelerinin yayılım aşamaları

Kanser hücreleri yayılabilmek için önce kendilerini çevreleyen epitelyal bazal membranı destrükte edip aşar ve ekstrasellüler matrikse tutunur. Vasküler bazal membranı aşarak dolaşıma katılır. Trombositlerle etkileşir ve tümör embolisi yapar. Vasküler duvarı tekrar aşar ve ekstrasellüler matrikse tekrar tutunur. Burada anjiyogenez ile ikinci bir odak (metastaz) yapar. Tümör hücrelerinin vardıkları her noktada bu siklus tekrarlanır.

### Tümör hücrelerinin yayılmasında etkili faktörler

E-Cadherin hücreleri birbirine yapıştıran bir tutkal gibidir. Tümör hücrelerinde E-Cadherin azalması nedeni ile metastatik kapasite artar.

Tümör hücrelerinin bazal membran yapısında bulunan laminin'e reseptörleri aracılığı ile tutunup, epitelyal ve vasküler bazal membranları aşması, bu tutunma işinin birinci basamağını oluşturur. Sonra proteolitik enzimleri salgılar. Tümör hücrelerinde laminin reseptörünün sayısı artmıştır ve bütün hücre yüzeyine dağılmıştır.

Tümör hücre yüzeyinde interstisyel dokunun en önemli glikoproteini olan fibronektin için de reseptörler bulunur. Fibronektin ile bağlanabilmek tümör hücrelerinin invazivliğinin önemli bir özelliğidir.

Tümör hücreleri kendilerinden veya fibroblastları etkileyerek onlardan proteolitik enzimler açığa çıkarır. Bu enzimler; Jelatinaz, tip IV kollajenaz, stromelizin ve katepsin D'dir. Tip

IV kollajenaz, epitel ve vasküler bazal membranlardaki tip IV kollajeni parçalar. Meme, mide, kolon kanseri hücrelerinde bu enzim bol miktarda yapılır. Meme karsinomunda katepsin D aktivitesi ileri derecede artmıştır. Bu özellik tümörün metastaz kapasitesini gösterir.

### **Tümör hücrelerinin hareketini (motilite) sağlayan moleküller**

1. Otokrin motilite faktörü: Tümör hücreleri parçaladıkları ekstrasellüler matriks alanlarından oluşturur ya da kendileri sentezler.
2. Ekstrasellüler matriks yıkım ürünleri: Kollajen ve laminin yıkım ürünleri

3. *İnsülin benzeri büyüme faktörü I ve II* tümör hücrelerinin metastaz alanı seçiminde rol oynayabilir.

4. Tümör hücrelerinden salgılandığı düşünülen adezyon molekülleri, hedef dokunun damar endotelini etkileyerek tümör hücrelerinin nereye metastaz yapacaklarını belirler.

### **KAYNAKLAR**

1. Kumar V, Abbas AK, Aster JC. Neoplasia. In: Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease. 10th ed. Canada: Elsevier Saunders, 2021:267-338.
2. Arends MJ. Carcinogenesis and neoplasia. In: Cross SS. Underwood's Pathology a clinical approach. 6th ed, Edinburgh: Churchill Livingstone, 2013;183-220.
3. Kumar V, Abbas AK, Aster JC. Neoplasia. In: Robbins Basic Pathology. 9th ed, Philadelphia: Elsevier Saunders; 2013;161-214.



# TÜMÖR İMMÜNOLJİSİ

Doç. Dr. Serdar Altınay

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Patoloji, İstanbul

Tümörlere karşı immün yanıtlar; değişime uğramış hücrelerin büyümesini engellemek ve bu hücreleri zararlı tümörlere dönüşmeden önce yok etmek şeklinde gelişir. Yapılan çalışmalar immün sistemin; kansere karşı konağı koruyucu etkisinin yanı sıra tümör oluşumuna yardım edici işlevleri de olduğunu göstermiştir (Tablo 1). Bu nedenle “tümörün immün gözetimi” kavramı yetersiz kalmakta, yerine “tümörün immün düzenlenmesi” kavramı kullanılmaktadır.

## Tümörlere Karşı İmmün Sistemin Efektör Mekanizmaları

- Makrofajlar: Tümör hücrelerinin fagositozu, antijen sunumu, antikor bağımlı hücre ile ilişkili sitotoksitede (ADCC) görevlidirler.
- Dendritik hücreler: Antijen (Ag) sunumu
- Doğal öldürücü (Natural killer-NK) hücreler: Dolaşımda ve lokal tümörlere karşı etkili.
- T hücreler: Yardımcı T ve T sitotoksik hücreler efektör ve bellek hücre olarak görev alırlar.
- B hücreler: Tümör büyümesini engellemede etkili değildir fakat immün terapide etkilidirler.

## B Hücreler ve Antikorlar

1. Komplemana bağımlı sistotoksitede (Complement Dependent Cytotoxicity)
  2. Antikora Bağımlı Hücrel Sitotoksitede (Antibody Dependent Cell Mediated Cytotoxicity) mekanizmalarıyla gerçekleşir.
- Sir Macfarlane Burnet (1899-1985) “Az sayıda oluşan tümör hücreleri yüzeylerinde antijenik yapılar bulundukları için etkili bir immün cevaba ve tümör gerilemesine neden olurlar” görüşü ile 1960 Nobel ödülünü almıştır (Şekil 1).

**Tablo 1. Tümörlerin immünolojisi ile ilgili gözlemler**

Histopatolojik Gözlemler: - Bazı tümörlerin etrafında lenfosit infiltrasyonu daha iyi prognoz ile koreledir.	Tümöre karşı immün yanıtlar tümör büyümesini engeller.
DeneySEL gözlemler: - Daha önce aynı tümöre maruz kalmış farelere nakledilen tümörler reddedilir.	Tümör reddi, edinsel immünitenin özelliklerini taşır ve lenfositler tümör reddine aracılık eder.
Klinik gözlemler: - İmmün yetersizliği olan bireylerde bazı tümör tiplerine daha sık rastlanır.	İmmün sistem tümörlerin büyümesine karşı koruma sağlar (immün gözetim).

## İmmün Sistemden Kaçış

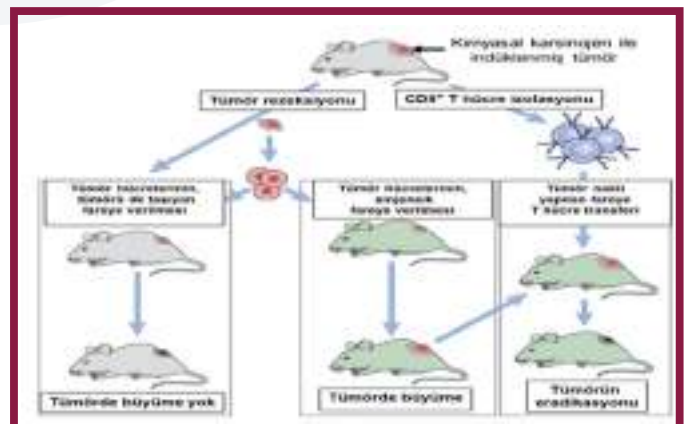
İmmün sistemden kaçışta en önemli konu; tümör büyüme hızı, tümör antijenlerinin öz-antijenlerden farkı ve antijenden yoksun varyantlar oluşturmalarıdır. İmmün yanıtlar tümör büyümesine engel olmakta çoğu zaman başarısızdır, çünkü bu yanıtlar etkisizdir veya tümörler, immün saldırıdan kurtulacak şekilde gelişirler. Çünkü tümör antijenlerinin çoğunluğu, öz antijenlerinden çok az farklı olduklarından immünojenik değildirler. İmmün yanıtların son derece özgül olması nedeniyle, tümöre özgül bağışıklığın, hastaya zarar vermeden seçici olarak tümörü yok etmekte kullanılabileceği üzerine çalışılmaktadır.

## Antikorlar

Günümüzde tedavi için seçilen anti-tümör antikorların klinik olarak kullanımı onaylanmıştır. Örneğin; B hücre lenfomasına karşı CD20-rituximab, meme kanserine karşı HER2/Neu-trastuzamb, kolon kanserine karşı epidermal büyüme faktörü reseptörü-cetuximab.

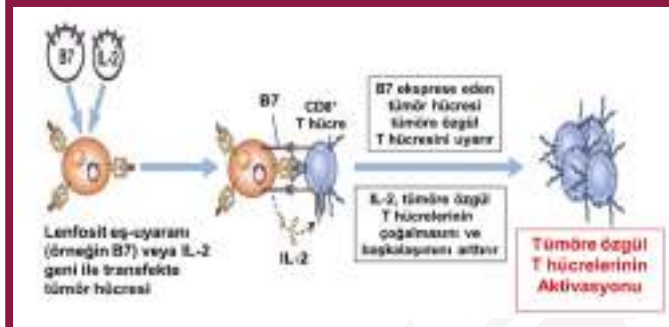
## İmmünoterapi

Paul Ehrlich (1854-1915) “vücudumuzun her patojene karşı etkin antikor husule getiremediği durumlarda bünyemizi savunan sisteme yardımcı olacak yeni kemoterapötik ajanlar sentez etmeliyiz” söylemi ile immünoterapi terimini gündeme getirerek 1908 Nobel ödülünü almıştır.

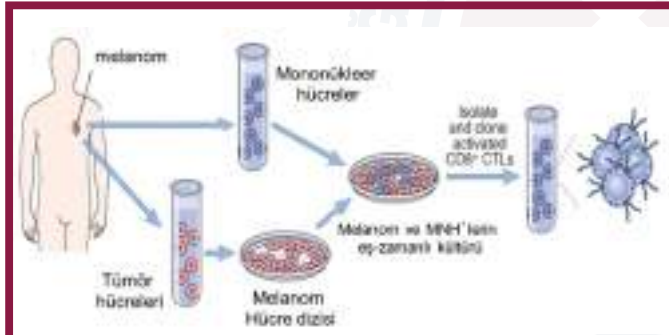


**Şekil 1. İmmün sistemin tümör gerilemesine etkisi (3)**

Kanser immünoterapisinin ana amacı, hastalara antitümör efektörleri (antikorlar ve T-hücreleri) sağlamayı, hastaları tümörlerine karşı aktif olarak başışıklamayı ve hastanın kendi antitümör yanıtını uyarmaktır. Non-spesifik ve spesifik immünoterapi olmak üzere 2 tipi vardır. Eş-uyaranlar veya IL-2 eksprese eden tümör hücresi ile aşılama (Şekil 2) ve tümöre özgül CTL (sitotoksik T lenfosit) klonu üretimi en önemli spesifik immünoterapi metodlarıdır (Şekil 3).



Şekil 2. Eş-uyaranlar veya IL-2 eksprese eden tümör hücresi ile aşılama (3)



Şekil 3. Tümöre özgül CTL klonu üretimi (3)

### Tümör Aşısı Uygulamaları

Klinik deneyimler 1990'lı yılların ortalarında başlatılmış, ilk olarak bir malign melanom olgusu sunulmuştur. İleri evre meme kanserli 10 hastada HER-2 neu peptit ile uyarılan dendritik hücreler deri altı uygulanmıştır. Levy (4) folliküler lenfoma ve myeloma olgularında DH aşısı uygulamışlardır.

### KAYNAKLAR

1. Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer: the next generation. Cell. 2011;144:646-658.
2. Grivennikov SI, Greten FR, Karin M. Immunity, inflammation, and cancer. Cell. 2010;140:883-899.
3. Robbins Basic Pathology 9th Edition" by Kumar V, Abbas A, Aster J. is published by arrangement with Elsevier Inc; 1600 John F, Blvd K. Suite 1800, Philadelphia: PA 19103-2398 United States.
4. Levy RA. Active Idiotypic Vaccination Versus Control Immunotherapy for Follicular Lymphoma. J Clin Oncol. 2014;10;32:1797-1803.



# TÜMÖR ANTİJENLERİ VE TÜMÖR BELİRLEYİCİLERİ

Doç. Dr. Serdar Altınay

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Patoloji, İstanbul

## Kanserle mücadelede 3 temel yaklaşım kullanılmaktadır:

- 1-Kansere neden olan ajan ya da faktörlerin saptanması ve bunların eliminasyonu yoluyla kanserden korunma
  - 2-Oluşan kanserin tedaviye daha hassas olduğu erken dönemde, primer lokalizasyonunda yakalanması
  - 3-Daha etkili terapötik ajanların geliştirilmesi
- Kanserin erken tanısında konvansiyonel radyografi, nükleer tıp, USG, BT, MRI gibi biyofiziksel yöntemlerle birlikte "Tümör Belirteçleri" yaygın olarak kullanılmaktadır. Erken evrelerde kanser, hiçbir klinik belirtiyeye neden olmaksızın vücutta gelişimini sürdürebilmektedir.

## Tanım

Tümör belirteçleri, kanser hücreleri tarafından ya da konağın kanserli dokuya yanıtı ile sentezlenip salınan biyolojik maddelerdir.

## Sentezleri

Tümör belirteçleri ya tümöre spesifik proteinlerdir ya malign hücrelerce üretilen non-spesifik proteinlerdir ya protein dışı belirteçlerdir ya da malign hücrelerce ekspresyonu artan hücre spesifik proteinlerdir.

## Tümör Spesifik Proteinler

Tümör spesifik proteinler, sadece tümör hücreleri tarafından eksprese edilen spesifik tümör belirteçleridir. En iyi örnek, bir onkogenin translokasyonla bir başka genin aktif promotör bölgesiyle birleştiği füzyon genleridir. Sonuç füzyon proteininin aktif üretimi ve bunun da malign klon gelişimine yol açmasıdır. Kronik myeloid lösemideki (KML) Philadelphia kromozomu en iyi bilinen örnektir.

## Malign Hücrelerle İlişkili Non-spesifik Proteinler veya Belirteçler

Tek bir tümöre spesifik değildir; birçok farklı tümör tarafından sentezlenebilir. Onkofetal antijenler bu gruptan olup klinikte halen yaygın olarak kullanılan bir grup belirteci kapsar. Embriyolojik gelişim sırasında normal olarak ve kanser hücreleri tarafından anormal olarak salınabilir.

## Malign Hücrelerle İlişkili Non-spesifik Proteinler veya Belirteçler

Örneğin; CEA özellikle gastrointestinal tümörlerde olmak üzere birçok tümörde seviyesi yükselebilen bir onkofetal antijendir. Bir diğer örnek hepatoselüler kanserin tanısında kullanılan ancak testis ve over kanserinde de ekspresyonu artan alfa-fetoproteindir.

## Malign Hücrelerde Ekspresyonu Artan Hücre Spesifik Proteinler

Bazı proteinler diferansiye hücrelerde normal olarak sentezlenirken bu hücrelerin tümörlerinde normalden daha fazla sentezlenirler ve seviyelerindeki relatif artış tanı için kullanılır. Bu olaya örnek prostat kanserinde seviyesi artan prostat spesifik antijendir. Melanositlerde sentezlenen tirozinaz gibi hücre spesifik proteinler tanısal amaçlı kullanılabilir.

## İdeal Bir Tümör Belirtecinin Özellikleri

Hem analitik hem klinik özellikleri olan belirteçlerdir.

## Analitik özellikler

Yüksek analitik sensitivite, yüksek analitik spesifite ve yüksek doğruluk oranına sahip, düşük maliyetli, kolay ve hızlı ölçülebilir olmalıdır.

## Klinik özellikler

Hastalık için yüksek sensitivite (yanlış negatif sonuçlar olmaksızın mikrometastazları belirleyebilme), hastalık için yüksek spesifiteye (yanlış pozitif sonuç olmaması) sahip olmalı, seviyeleri vücuttaki tümör yükünü yansıtmalı. Seviyeler hastalığın stabil olduğu durumlarda nisbeten sabit kalmalı, dalgalanma göstermemeli. Tam remisyonda seviyeleri düşük kalmalı, stabil hastalarda prognozu belirleyebilmeli.

## Tümör Belirteçlerinin Tarihi

Bence Jones Proteinini, rapor edilen ilk tümör belirtecidir (Tablo 1). 1847'de idrarda tanımlandığından beri multipl myelomda tanı testi olarak kullanılmaktadır. Bu keşiften 100 yıl sonra Bence Jones Proteinini tümör plazma hücrelerinden sentezlenen monoklonal immünglobulinlerin hafif zinciri olarak tanımlayan Porter, Edelman ve Paulink nobel ödülü kazanmıştır.

**Tablo 1. Tümör belirteçleri ve keşif yılları**

Yıl tanımlayan	Belirteç
1846	H. Bence- jones Bence Jones proteini
1928	WH. Brown- ektopik hormon snd
1930	B. Zondek- hCG
1932	H. Cushing- ACTH
1949	K. Ohuti- Kan gr. antijen delesyonlar
1959	C. Markurt- izoenzimler
1963	Gl. Abeku- AFP
1965	P. Gold ve S. Freeman- CEA
1969	R. Heubner ve G. Todaro- onkogenler
1975	H. Kohler ve G. Milstein- monoklonalantikorlar
1980	G. Cooper, R. Weinberg, M.Bishop- Onkogen prob,
1985	H. Harris, R. Sager, A. Krudnon- Supressör genler,

**Tümör Belirteçlerinin Sınıflandırılması**

- Onkofetal antijenler,
- Karbohidrat yapılı belirteçler,
- Plasental proteinler,
- Enzim ve izoenzimler,
- Hormonlar,
- Monoklonal Ig'ler,
- Protein yapılı belirteçler.

**Onkofetal Antijenler**

- Karsinoembriyjenik antijen (CEA),
- Alfa-fetoprotein (AFP),
- Doku polipeptid antijeni,
- Prostat spesifik antijen (PSA).

**Musin Yapılı Belirteçler**

- CA125,
- CA15-3,
- CA 549,
- CA 27,29,
- MCA,
- DU-PAN-2.

**Plasental Proteinler**

- Human chorionic gonadotropin (hCG,intact ve  $\beta$ -hCG),
- Human placental lactogen (HPL),
- Plasental alkalen fosfataz.

**Enzim ve İzoenzimler**

- Prostatik asit fosfataz (PAP),
- Kreatin kinaz BB izoenzimi (CK-BB),

- Alkalen fosfataz,
- Nöron spesifik enolaz (NSE),
- Laktat dehidrogenaz (LDH-1),
- Lizozim (muramidaz).

**Hormonlar**

Ötopik hormonlar (dokuda normalde sentezlenen hormonlar):

- hCG: Trofoblastik tümörler, nonseminomatöz testiküler tümörler,

- Epinefrin-Norepinefrin: Feokromositoma ve ilişkili kanserler,
- Gastrin: Zollinger Elison Sendrom (gastrinoma),
- Kalsitonin: Tiroidin medüller karsinomu.

Ektopik hormonlar (doku tarafından normalde sentezlenmeyen hormonlar):

- ACTH: Akciğer küçük hücreli karsinom,
- ADH: Antidiüretik hormon,
- PRP: Paratiroid related peptit,
- Eritropoetin.

**Monoklonal İmmüno globulinler**

- IgG, IgA, IgM, IgD, IgE,
- Kappa ve lambda hafif zincirleri.

**Tümör Belirteçlerinin Kullanım Alanları**

- Genel popülasyonda hastalığın taranması,
- Hastalığın tanısı,
- Klinik evreleme,
- Tümör volümünün belirlenmesi,
- Uygun tedavi seçimi,
- Tedaviye yanıtın izlenmesi,
- Prognostik bilgi,
- Rekürrenslerin erken saptanması.

Teorik olarak tümör belirteçleri kanserin tanı, tedavi, izlem ve prognozunun belirlenmesinde yaygın olarak kullanılabilir gibi görünse de çoğu zaman fayda-fiyat ilişkisi bu kullanımı kısıtlamaktadır. Hastalığın toplumdaki prevalansı çok düşükse, kullanılan belirtecin sensitivitesi çok yüksek de olsa genel taramada kullanılamamaktadır. Belirteçlerin kullanımında fiyat dışındaki bir diğer sorun da seviyelerinin birçok benign hastalıkta da yükselebilmeleridir. Tümör belirteçlerinin en değerli klinik kullanımı tümör evrelemesi, terapötik etkinliğin takibi ve rekürrenslerin saptanmasıdır.

**Sık Kullanılan Tümör Belirteçleri**

\*Onkofetal antijenler:

- \*CEA,
- \*Alfa fetoprotein (AFP),
- PSA

- Plasental proteinler:

\*Human koryonik gonadotropin (hCG)

\*HPL,

- Plasental alkalen fosfataz

- **Enzim ve izoenzimler:**

\*Kreatin kinaz (CK-BB)

\*Alkalen fosfataz (ALP)

#### Tümör belirteçlerinin ölçümü

Hücre membranı ve sitoplazmadaki belirteçler immüno-histolojik ve immüno-sitolojik tekniklerle ölçülür. Nükleer DNA içeriği ise propidyum iyodin boyası ve flowsitometri ile tespit edilir.

## SONUÇ

İdeal bir tümör belirteci halen mevcut değildir. Proteomiks ve moleküler biyoloji alanındaki çalışmalarla ideal tümör özelliğine yakın bazı proteinler bulunmuş olsa da henüz klinik kullanıma girmemiştir.

## KAYNAKLAR

1. Stratton MR, Campbell PJ, Futreal PA. The cancer genome. Nature. 2009;458:719-724.
2. Hanahan D, Weinberg RA. The hall marks of cancer: The next generation. Cell. 2011;144:646-658.
3. Robbins Basic Pathology 9th Edition" by Kumar V, Abbas A, Aster J. is published by arrangement with Elsevier Inc; 1600 John F, Blvd K. Suite 1800, Philadelphia: PA 19103-2398 United States.



## B. SİSTEMİK PATOLOJİ

### B1. DERİ VE BAĞ DOKUSU PATOLOJİSİ

1-DERİ HASTALIKLARI PATOLOJİSİ-I

2-DERİ HASTALIKLARI PATOLOJİSİ-II

3-BAĞ DOKUSU, KAS, KEMİK VE EKLEM HASTALIKLARI PATOLOJİSİ-I

4-BAĞ DOKUSU, KAS, KEMİK VE EKLEM HASTALIKLARI PATOLOJİSİ-II

5-BAĞ DOKUSU, KAS, KEMİK VE EKLEM HASTALIKLARI PATOLOJİSİ-III



# DERİ HASTALIKLARI PATOLOJİSİ-I

Prof. Dr. Fevziye Kabukcuoğlu

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Patoloji, İstanbul

## DERİ HASTALIKLARI-TERMİNOLOJİ

Akneden malign melanoma kadar, çok sayıda ve çeşitli deri hastalıkları mevcuttur. Çoğu derinin primer hastalığı olsa da, sistemik lupus eritematozus gibi sistemik bir hastalığın veya nörofibromatozis gibi genetik bir sendromun belirtisi de olabilir. Deri; sadece koruyucu bir tabaka olmayıp, organizmanın dış ortam ile ilişkilerini düzenleyen hücresel ve moleküler olaylara iştirak eder.

Homeostaz organizmanın iç ortamında dengelerin korunması anlamına gelir.

Homeostazın bozulması deri kırıksıklığı, saç dökülmesi, vezikül/bül gelişimi gibi çeşitli deri lezyonları yanı sıra kansere neden olabilir. Güneş ışınlarına maruz kalma, erken yaşlanma ve malign deri lezyonları sebebi olurken, ağız yoluyla alınan bazı ilaçlar deri döküntülerine neden olur.

### Epidermis

Skumöz epitel hücreleri (keratinositler); keratin proteini yapar, fizik bariyer oluşturur. Sitokin salgılayarak deri homeostazını sağlar. Melanositler ultraviyole (UV) ışınlarına karşı korunmayı sağlayan melanin pigmentini yapar. Langerhans hücreleri; epitel içindeki antijenleri tanır ve bağışıklık yanıtını başlatmak üzere lenf düğümlerine taşırlar.

### Dermis

Ter bezleri ısı değişikliklerine uyum sağlamada rol alır. Kıl folikülleri kıl shaftlarının yapımını sağlar, derinin onarımında rol oynayan epitelyal kök hücreleri için koruma alanları oluşturur. Dendrositler; yara iyileşmesinde görevli faktör XIIIa gibi moleküllerin yapımında rol alır. Lenfositler; CD4+ (helper-yardımcı) ve CD8+ (sitotoksik T lenfositler) içerir. T hücreleri tarafından sitokinlere karşı oluşturulan doku reaksiyonları, kütanöz enflamatuvar ve enfeksiyöz hastalıkların mikroskopik paternlerini ve klinik tablolarını yönlendirir.

### Deri Hastalıklarında Makroskopik Terimler

**Makül:** Deri ile aynı düzlemde, çevre deriden rengi nedeniyle ayrılan, çapı 5 mm veya daha küçük boyutlu lezyon,

**Patch (yama):** Deri ile aynı düzlemde, çevre deriden rengi nedeniyle ayrılan, çapı 5 mm'nin üzerinde lezyon,

**Papül:** Çapı 5 mm'nin veya daha küçük, tepesi kubbe şekilli veya

yassı, yüzeyden kabarık lezyon,

**Nodül:** Çapı 5 mm'nin üzerinde, tepesi kubbe şekilli veya yassı, yüzeyden kabarık lezyon,

**Plak:** Çapı 5 mmden büyük yüzeyi düz kabarık lezyon,

**Vezikül:** Çapı 5 mm veya daha küçük, sıvı dolu kabarıklık,

**Bül:** Çapı 5 mm'nin üzerinde sıvı dolu kabarıklık,

**Püstül:** Cerahat dolu küçük kabarık lezyon,

**Skuum:** Kuru, yassı pul şeklinde çıkıntı,

**Likenifikasyon:** Kalınlaşmış, kaba, belirgin çizgilenmeler gösteren deri. Sıklıkla uzun süreli kaşıntı sonucu meydana gelir.

**Ekskoriasyon:** Epidermis bütünlüğünün bozulması ile karakterize, genellikle hastanın yarattığı: kırmızı, çizgisel, travmatik lezyon .

### Deri Hastalıklarında Mikroskopik Terimler

**Akantoz:** Diffüz epidermis hiperplazisi (kalınlaşması),

**Hiperkeratoz:** Keratin tabakasının (stratum korneum) hiperplazisi (kalınlaşması),

**Parakeratoz:** Keratin tabakasındaki hücrelerin çekirdeklerini koruması ile karakterize keratinizasyon. Ağız mukozası gibi skumöz epitelle kaplı mukoza yüzeylerinde parakeratoz görülmesi normaldir.

**Spongiyoz:** Epidermiste interselüler ödem,

**Erozyon:** Epidermisin kısmen kaybı,

**Ülserasyon:** Epidermisin tamamen kaybı,

**Akantoliz:** Keratinositler arasındaki hücreler arası bağlantının kaybolması,

**Diskeratoz:** Granüler tabaka (stratum granulozum) altındaki düzeylerde bulunan hücrelerde, tek veya gruplar halinde meydana gelen anormal keratinizasyon,

**Lentijnöz:** Epidermis bazal tabakasında çizgisel biçimde melanosit proliferasyonu. Reaktif bir değişiklik veya melanositik bir neoplazinin parçası olarak görülebilir.

## AKUT ENFLAMATUVAR DERMATOZLAR

Akut enflamatuvar dermatozların çok sayıda çeşidi mevcuttur. Lezyonlar günler veya haftalar boyunca sürer. Mikroskopik olarak nötrofiliden çok mononükleer hücreler görülür. Hastalığın doğal seyri kısa olduğundan akut denilmektedir.

## Ürtiker (Kurdeşen)

Lokalize mast hücre degranülasyonu ve dermal mikrovasküler hiperpermeabilite sonucu gelişir. Küçük kaşıntılı papüller veya geniş, ödemli, eritemli, plak tarzında lezyonlar görülebilir. Daha çok 20-40 yaşlarında rastlanır. Özellikle dudaklar, boğaz, göz kapakları, ekstremitelerin distali tutulur. Larenks tutulursa hayati tehlike oluşabilir.

Tip I aşırı duyarlılık reaksiyonu sonucu ortaya çıkar. Antijenler mast hücrelerinin yüzeyindeki IgE antikoruna bağlanarak mast hücre degranülasyonu oluşturur. Antijenler, polenler, yiyecekler, ilaçlar, böcek zehirleri vs. nedeniyle oluşabilir.

Histopatolojik olarak yüzeysel dermiste mononükleer hücreler, seyrek nötrofiller, bazen eozinofiller ve yüzeysel dermiste ödem görülür. Tedavide antihistaminikler, ağır ve dirençli olgularda steroidler kullanılır.

## Akut Egzematöz Dermatit

Egzema etiyolojileri farklı bir dizi hastalığı kapsayan klinik bir terimdir. Sızıntı ve kabuklanma gösteren, veziküllerin eşlik ettiği, kaşıntılı kırmızı papüller görülür. Eski lezyonlar pullanma gösteren plaklara dönüşür. Histopatolojisinde spongiyoz (epidermal ödem), küçük veziküller görülür. Dermal papillalarda ödem, akantoz, hiperkeratoz mevcuttur.

**Alerjik kontakt dermatit (temas dermatiti):** Bitki zehiri, zehirli sarmaşık gibi çevresel bir antijene maruz kalma sonucu gelişir. Lezyonlar temas alanına sınırlıdır.

**Atopik dermatit:** Genetik olarak keratinosit bariyer fonksiyonunda bozukluk sonucu gelişir. Tek yumurta ikizlerinde de her ikisinde de rastlanma oranı %80'dir.

**Atopik triad:** Astım ve alerjik rinit eşlik eder.

## İlaça Bağlı Egzematöz Dermatit

**Fotoegzematöz dermatit:** UV ışınlarına bağlı gelişir.

**Primer iritan dermatit:** Kimyasal, fiziksel veya mekanik olarak deriye zarar veren maddelere maruz kalma sonucu gelişir.

## Eritema Multiforme

Seyrek görülür. Bazı enfeksiyonlar ve ilaçlara karşı aşırı duyarlılık reaksiyonu sonucu gelişir. Herpes simpleks, bazı mantarlar, sülfonamidler, penisilin, salisilatlar gibi etkenler sebep olur. Makül, papül, vezikül ve büller yanı sıra merkezi soluk, veziküler veya erozyone hedef tahtasına benzeyen lezyonlar görülür. İlaçlara bağlı olduğunda Stevens-Johnson sendromu ve toksik epidermal nekroliz gibi ciddi lezyonlar oluşturabilir.

Epitelyal hasarın; deri ve mukozaların bazal hücrelerine saldıran, deride yerleşim gösteren sitotoksik T-hücrelerinin etkisi ile ortaya çıktığı düşünülmektedir. Bazal hücrelerin ilaç veya mikroorganizma ile çapraz reaksiyon gösteren antijenleri eksprese etmesi sonucu gelişir. Histopatolojik olarak perivasküler lenfositik infiltrasyon ve dermoepidermal bileşke üzerinde dizilen lenfositler izlenir.

## KRONİK ENFLAMATUVAR DERMATOZLAR

### Psöriyazis

Deride iyi sınırlı pembe/somon renkli plaklar ve üzerinde gümüş rengi skuamalar görülür. Özellikle dirsekler, dizler, saçlı deri, lumbosakral bölge, intergluteal bölge ve penis tutulur. %30 oranında el ve ayak tırnaklarında değişiklikler görülür. Hastaların %10'unda artritis eşlik eder.

Duyarlaşmış T-hücre popülasyonları epidermiste birikir. Bu hücreler aşırı keratinosit yapımını tetikler. Sitokinler ve büyüme faktörleri salgılanır. Histopatolojik olarak epidermiste akantoz ve interpapiller uzantıların test tüpleri gibi aşağı uzaması tipiktir. Epidermal hücrelerde bölünme hızı arttığında granüler tabaka ortadan kalkar. Parakeratoz, yüzeysel epidermis veya keratin tabakasında nötrofil birikimleri görülür. Tedavisinde non-steroid anti-enflamatuar ilaçlar ve siklosporin gibi immünosüpresifler kullanılır.

### Liken Planus

Kaşıntılı, morumsu, yassı papüller ve plaklar görülür. Özellikle el bilekleri ve dirseklerde görülür. %70 ağız mukozası tutulur. Lezyonlar simetrikdir. Orta yaşlı erişkinlerde görülür. Bazal tabaka hücrelerine ait antijenlere karşı CD8+ T-hücreleri üzerinden sitotoksik immün yanıtla bağlı gelişir. Histopatolojisinde değişiklikler skuamöz epitel ile dermis bileşkesinde yoğunlaşır (bileşke dermatiti). Bant şeklinde yoğun lenfositik infiltrasyon dikkati çeker. Hiperkeratoz ve hipergranüloz görülür. Bazal tabakadaki kronik hasar sonucu testere dişi şeklinde interpapiller uzantılar izlenir.

### Liken Simpleks Kronikus

Kronik kaşıntı veya sürtünme sonucu derinin kabalaşması, ağaç gövdesi üzerindeki yosunlara (liken) benzer bir görünüm kazanması olarak tanımlanır. Histopatolojisinde akantoz, hiperkeratoz, hipergranüloz, interpapiller uzantılarda uzama, dermiste kronik iltihap görülür.

## DERİNİN ENFEKSİYONLARI

### Bakteriyel Enfeksiyonlar

İmpetigo olarak bilinen yüzeysel enfeksiyonlardan, *Pseudomonas aeruginosa* gibi anaerobların neden olduğu derin dermal abselere kadar değişir. İmpetigo sıklıkla çocuklarda doğrudan temas sonucu gelişir. *Staphylococcus aureus* etkindir. Ekstremiteler veya yüzde küçük makül gibi başlayıp hızla genişler. Histopatolojik olarak keratin tabakası altında nötrofil birikimi ile karakterize subkorneal püstül gelişir. Gram boyası ile epiderminin yüzeyinde kok şekilli bakteriler görülebilir.

### Fungal Enfeksiyonlar

Tinea, candida, aspergillus enfeksiyonları görülebilir. Kaşıntılı, skuamlı, eritematöz maküller şeklinde gelişir. Candida enfeksiyonları psöriazisi taklit edebilir. Yüzeysel enfeksiyonlarda stratum korneum, saçlar ve tırnaklar tutulur. Derin enfeksiyonlarda dermis veya subkutan doku tutulur. Sistemik enfeksiyonlarda immün sistemi baskılanmış hastalarda hematojen yayılım görülür.

Histopatolojik olarak epidermiste nötrofilik infiltrasyon görülür. Egzematöz dermatit görünümü bulunabilir. Derin mantar enfeksiyonları doku hasarı oluşturur. Periyodik asit-Schiff ve Gomori metenamın gümüş boyaları ile fungal organizmalar gösterilir.

### Verruka (Verrü, Siğil)

Çocuklar ve adölesan yaşta sıktır. Etken papilloma virüsleridir. Human Papilloma Virus (HPV) 6 ay-2yıl arasında spontan geriler. İmmün yanıt normalde bu lezyonların büyümesini sınırlar. İmmün yetersizlik durumunda sayı ve boyut artışı görülür. Verrukaların çoğu düşük riskli HPV subtipidir. Bazı HPV tipleri anogenital bölgenin neoplastik lezyonları ile ilişkilidir. Histopatolojisinde epidermal hiperplazi ve sitoplazmik vakuolizasyon (koilositoz) görülür.

Verruka vulgaris, ellerin dorsal yüzleri ve parmaklarda papüller şeklinde görülür. Verruka plana (yassı siğil), yüz ve ellerin dorsal yüzeyinde bulunur. Verruka plantaris/Verruka palmaris, ayak tabanı ve el ayalarında rastlanır. Kondiloma akuminatum, kadın dış genital organları, penis, üretra ve perianal bölgede görülür.

## BÜLLÜ HASTALIKLAR

### Pemfigus

Otoimmün bir hastalıktır (Tip II aşırı duyarlılık reaksiyonu). IgG otoantikoları deri ve mukozalardaki interselüler desmozomal proteinlere bağlanır. Hücreler arası normal bağlantılar bozulur.

### Pemfigus Vulgaris

Pemfigusun en sık görülen tipidir. Yaşlılar ve kadınlarda sık görülür. Saçlı deri, yüz, aksilla, kasık, gövdenin basınç noktaları ve orofarinks gibi mukozaları tutar. Kolay patlayan, kurutlu, yaygın erozyonlara neden olan gevşek, yüzeysel, vezikül ve büller bulunur. Histopatolojisinde hücreler arası adezyonun bozulması ile hücreler yuvarlaklaşıp çözülür. Bu olaya akantoliz denir. Akantoliz bazal tabakanın hemen üzerinde meydana gelir. Suprabazal bül gelişimi görülür.

Direkt immüno Floresan (DİF) yöntemi ile lezyon bölgelerinde IgG birikimleri görülür. Pemfigus vulgarisde keratinositlerin hücre

membranları boyunca balık ağı görünümünde immünoglobulin ve kompleman birikimi dikkati çeker. Sekonder enfeksiyonlar sık görülür. İmmünoşüpresif tedavi verilir.

### Pemfigus Foliyaseus

Daha nadir ve benign seyirli bir pemfigus tipidir. Bül oluşumları deridedir. Mukoza tutulumu nadirdir. Büller yüzeyledir. Stratum granülozum düzeyinde subkorneal bül gelişimi görülür. Büller yüzeysel epidermiste, stratum granülozum düzeyindedir. DİF yöntemi ile pemfigus foliyaseusta epidermisin yüzeysel katmanlarında IgG birikimi izlenir.

### Paraneoplastik Pemfigus

Paraneoplastik pemfigus iç organ maligniteleri ile birliktelik gösterir.

### Büllöz Pemfigoid

Otoimmün bir hastalıktır. Bazal membranın proteinlerine karşı IgG antikoları birikir. Genellikle yaşlılarda görülür. Büller sıklıkla 2 cm çapındadır, pemfigustaki kadar kolay patlamaz. Enfeksiyon gelişmezse nedbe bırakmadan iyileşir. Tutulum yerleri uyluk iç yüzü, ön kolun fleksör yüzleri, aksilla, kasık ve alt karındır. Ağız lezyonları %10-15 oranında görülür.

Histopatolojik incelemede subepidermal bül gelişimi görülür. Akantoliz yoktur. Bül içerisinde eozinofillerden zengin iltihap hücreleri bulunur. DİF tekniği ile çizgisel bir bant şeklinde subepidermal IgG antikoru birikimi dikkati çeker.

### Dermatitis Herpetiformis

Otoimmün bir hastalıktır. Otuz-kırk yaş erkeklerde rastlanır. Çok kaşıntılı ürtiker ve gruplaşmış veziküller görülür. Tutulum yerleri; ekstansör yüzeyler, dirsekler, dizler, sırtın üst bölümü ve kalçalarda bilateral ve simetrik tutulum dikkati çeker. Dermatitis herpetiformis %80 Çölyak hastalığı ile birlikte görülür. Diyetteki glutene karşı IgA antikoları ve epidermal transglutaminazlar ile çapraz reaksiyon veren IgA otoantikoları geliştirir. Epidermal bazal membranı dermise bağlayan fibrillere yönelik IgA otoantikoların birikimi mevcuttur.

Histopatolojik olarak dermal papillaların tepe noktalarında mikroapseler sonucu subepidermal bül gelişimi görülür. DİF tekniği ile dermal papillaların tepe noktalarında IgA otoantikoları birikimi izlenir.

## KAYNAKLAR

1. Elder DE, Massi D, Scolyer RA, Willemze R, editörs. WHO Classification of Skin Tumours. 4 st ed. Lyon: IARC; 2018.
2. Lazar AJ. The skin. In: Kumar V, Abbas AK, Aster JC. Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease. 10 th ed. Canada: Elsevier Saunders, 2021:1133-1170.

# DERİ HASTALIKLARI PATOLOJİSİ-II

Prof. Dr. Fevziye Kabukcuoğlu

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Patoloji, İstanbul

## DERİ TÜMÖRLERİ

### Benign Epitelyal Lezyonlar

#### Seboreik keratoz

Orta ve ileri yaşlarda sık görülen bir lezyondur. Yaşla birlikte sıklığı ve sayısı artar. En çok gövde, ekstremiteler, baş-boyunda rastlanır. Fibroblast growth factor reseptör 3 mutasyonları ile ilişkili bulunmuştur. Yuvarlak plak tarzında kahverengi lezyonlardır. Nadiren ani olarak çıkan yüzlerce lezyon bulunabilir (Lesser-Trelat belirtisi). Mikroskopik olarak normal epidermisen bazal tabaka hücrelerine benzeyen, monoton hücrelerden oluşur. Melanin pigmenti kahverengi renk verir. Hiperkeratoz, keratin kistleri bulunur.

#### Paraneoplastik sendrom

Bir tümör veya tümörün metastazı ile ilişkili olmayan tümörün yerleşim yerinden uzak, tümörün bağışıklık sistemini tetiklemesiyle ortaya çıkan bir dizi hastalıktır. Sıklıkla gastrointestinal sistem karsinomlarının oluşturduğu büyüme faktörleri epidermal proliferasyonu tetikler.

#### Akantozis nigrikans

Aksilla, boyun, anogenital bölge gibi deri kıvrımları olan bölgeler tutulur. Bir çok benign ve malign hastalığa eşlik edebilir. Akantozis nigrikans %80 oranında benign lezyonlarla birlikte bulunur. Çocukluk/puberte döneminde görülür. Otozomal dominanttır. Obezite, endokrin bozukluklar, bazı konjenital sendromlarla birlikte olabilir. Malign lezyonlara eşlik edenler orta yaş veya yaşlı hastalardır. Gastrointestinal sistem karsinomları ile birlikte bulunur. Mikroskopik olarak epidermis ve dermal papillalar sivri tepeler ve vadiler şeklinde pattern gösterir. Epitel hiperplazisi ve hiperkeratoz görülür.

#### Solar lentigo (senil lentigo)

Kronik ultraviyole (UV) maruziyeti ile ilişkili güneş hasarı sonucu gelişen benign keratinositik bir lezyondur. Yaşla sıklığı artar. Yüz, eller, ön kol gibi güneşe maruz kalan bölgelerde görülür. Birkaç milimetre çapında esmer renkli maküllerdir.

#### Fibroepitelyal polip

Akrokordon, skuamöz papillom, skin tag adları ile de bilinir. Orta/ileri yaşta görülür. En sık boyun, gövde ve yüzde rastlanır. Mikroskopik olarak skuamöz epitel ile çevrili polipoid fibrovasküler doku görülür.

#### Epitelyal kistler

Epidermisen invajinasyonu veya kıl folikülü epitelinin kistik genişlemesi ile subkütan ve dermis içinde iyi sınırlı kistler oluşur.

### Premalign Epitelyal Lezyonlar

#### Aktinik keratoz (solar keratoz, senil keratoz)

Uzun süreli güneş ışığı maruziyeti sonucu oluşur. Aktinik güneş ile ilişkili anlamına gelir. Açık tenlilerde sık görülür. Yaş ile görülme sıklığı artar. En sık yüz, kollar ve el sırtı gibi güneşe maruz kalan bölgelerde görülür. UV ışınlarına bağlı DNA hasarı ve TP53 mutasyonları sonucu gelişir.

Sıklıkla bir cm'nin altında, bronz renkli, yüzeyi pütürlü lezyonlardır. Mikroskopik olarak sitolojik atipi; bazal tabaka hücrelerinde hiperplazi veya epidermiste atrofi görülür. Kronik güneş hasarı sonucu dermiste solar elastoz bulunur. İlerleyici displastik değişiklikler sonucu skuamöz hücreli karsinom gelişebilir. Dermis invazyonu olmadan tam kat epidermal atipi görülürse *in situ* skuamöz hücreli karsinom olarak adlandırılır.

**Arsenik keratoz:** Arsenik maruziyeti sonucu gelişir. Skuamöz hücreli karsinoma ilerleyebilir.

**PUVA keratoz:** UVA (PUVA) tedavisine bağlı gelişir. Skuamöz hücreli karsinoma ilerleyebilir.

### Malign Epitelyal Tümörler

#### Skuamöz hücreli karsinom

İleri yaşta görülür. Bazal hücreli karsinomdan sonra ikinci sıklıktaki deri tümörüdür. Güneşe maruz kalan bölgelerde sık görülür. Erkeklerde daha sık rastlanır.

UV ışınlarına maruziyet sonucu DNA hasarı ve TP53 mutasyonları oluşur. İmmünoşüpresif hastalarda risk artar. HPV (tip 36) enfeksiyonu, endüstriyel karsinojenler, kronik ülserler, yanık



nedbeleri, arsenikli ilaç enjeksiyonu, iyonizan radyasyon, drene osteomyelit ve sigara kullanımı (ağız içi karsinomlar) risk artıran faktörlerdir.

Morfolojik olarak nodüler, krutlu, ülserle lezyonlardır. *In situ* lezyonlarda epidermin tüm tabakalarında yüksek dereceli atipi görülür ancak tümör bazal tabakayı geçmez. İnvaziv lezyonlarda ise tümör bazal tabakayı geçer. Skuamöz hücreli karsinom iyi/orta/kötü diferansiye tümörler olarak derecelenir.

Skuamöz hücreli karsinomda bölgesel lenf bezi metastazı %5'in altındadır. Metastaz riski lezyonun derinliği ile ilişkilidir. Aktinik keratoz zemininde gelişenler sıklıkla lokal agresif olup geç metastaz yapar. Yanık nedbesi ve ülser zemininden gelişenlerin davranışı kestirilemez. Mukozadan kaynaklı skuamöz hücreli karsinomlar genellikle agresif gidişlidir.

### Bazal hücreli karsinom

Sık görülür, yavaş büyür ve nadiren metastaz yapar. Uzun süreli güneşe maruziyet sonucu ortaya çıkan bazal hücreli karsinom açık tenlilerde sık görülür. Hedgehog yolağı embriyonik gelişimin önemli bir düzenleyicisidir. Hedgehog yolağını düzenleyen PTCH tümör supressör geni defektleri, familial bazal hücreli karsinoma neden olur. TP53 mutasyonları hem familial, hem de sporadik olgularda görülür. Bazal hücreli nevüs sendromu (Gorlin sendromu), sıklıkla 20 yaş öncesi başlayan otozomal dominant bir hastalıktır. Multipl bazal hücreli karsinomlar görülür.

Bazal hücreli karsinom morfolojik olarak sedefsi papüler bir lezyondur. Mikroskopik olarak tümör hücreleri bazal tabaka hücrelerine benzer. Melanin pigmenti içerebilir. Multifokal (süperfiyel) veya nodüler tarzda gelişebilir.

### Keratoakantom

İyi diferansiye bir skuamöz hücreli karsinom tipidir. Elli yaş üzerinde erkeklerde kadınlardan daha sık rastlanır. Yüz, yanak, burun, el sırtı gibi güneşe maruz kalan bölgelerde ve kadınlarda bacaklarda görülür. Ortası keratin ile dolu krater bulunan kubbe şeklinde bir lezyondur. Sıklıkla kendiliğinden iyileşir.

### Bowen hastalığı (*In situ* skuamöz hücreli karsinom)

Epidermin displastik skuamöz hücreler ile tam kat tutulumu karakteristik bulgusudur. Kronik UV maruziyeti sonucu gelişir. Sıklıkla 60 yaş üzeri ve beyaz tenlilerde görülür. İmmün yetmezlik, içme suyunda arsenik bulunması riski artırır. Yüksek riskli HPV enfeksiyonları, genital ve periungual bölge lezyonlarında etkindir. Öncelikle güneşe maruz kalan bölgeler; alt ekstremiteler, baş, boyun, eller, daha az sıklıkla subungual, genital ve perianal bölgeler tutulur. Soliter, yavaş gelişen eritematöz yama ve plak tarzında lezyondur. Mikroskopik olarak epidermiste tam kat displazi mevcut olup, dermis invazyonu yoktur. Epitel kalın, hiperkeratotik olup mitotik aktivite yüksektir. %3-5 oranında invaziv skuamöz hücreli karsinoma dönüşür.

### Deri Eki Tümörleri

Yüzlerce çeşidi vardır. Sıklıkla ten renginde soliter veya multipl papüller veya nodüller şeklinde görülür. Başlıcaları:

**Ekrin poroma:** Ekrin diferansiyasyon gösterir. El ve ayak tabanlarında görülür.

**Silendroma:** Apokrin diferansiyasyon gösterir. Alın ve saçlı deriyi tutar. Nodüller zamanla birleşir. Türban tümörü olarak da bilinir.

**Siringoma:** Ekrin diferansiyasyon gösterir. Alt göz kapaklarında multipl küçük papüller izlenir.

**Trikoepiteliyoma:** Kıl folikülü diferansiyasyonu gösterir. Yüz, saçlı deri, boyun ve üst gövdede görülür.

### Melanositik Lezyonlar

#### Melanositik nevüs

Melanositlerden kaynaklanan benign neoplazidir. Melanositler dermoepidermal hat boyunca bazal keratonisitler arasında dağınık halde bulunan dendritik hücrelerdir. Melanositik nevüs uniform pigmentasyon gösteren, iyi sınırlı, bronz-kahve renkli 5 mm veya altında küçük papüllerdir. Melanositik hücreler dermoepidermal bileşkedeki alttaki dermise doğru matürasyon gösterir. Az matür süperfiyel nevüs hücreleri daha büyüktür, melanin pigmenti oluşturur ve yuvalar tarzında gelişir. Orta derinlikteki nevüs hücreleri daha küçüktür, pigment azdır veya yoktur, kordonlar veya tek hücreler halinde bulunur. En derindeki matür nevüs hücreleri içi şekillidir ve fasiküller oluşturur. Bu dizilim melanomda görülmez. Nevüs ile melanomun ayrımında önemlidir.

Erken lezyonlar dermoepidermal bileşkede yuvalanmalar yapan yuvarlak-oval hücrelerden oluşur (junctional nevüs). Nevüs hücreleri yuvalanmalar veya kordonlar halinde alttaki dermise ilerlerse bileşik/compound nevüs olarak adlandırılır. Daha eski lezyonlarda epidermal yuvalar kaybolur, lezyon tamamen dermis içerisindedir (intradermal nevüs).

#### Displastik nevüs

Daha çok güneşe maruz kalan bölgelerde gelişir. Sporadik veya familial olabilir. Familial displastik nevüs sendromunda melanom riski ilerleyen yaşla birlikte %100'e yaklaşır. Sporadik olgularda 10 veya daha fazla sayıda displastik nevüs içerirse melanom riski artar. NRAS veya BRAF mutasyonları görülür.

Morfolojik olarak çapı 5 mm'nin üzerinde, düz maküler lezyonlardır. Çok sayıda (yüzlerce) olabilir. Sınırları düzensiz, pigmentasyon değişkendir. Mikroskopik olarak yapısal ve sitolojik atipi gösteren compound/bileşik nevüs görünümündedir. Epidermisteki nevüs hücre yuvaları genişleyip dermoepidermal bileşkedeki normal bazal hücre tabakasının yerini almasına Lentiginöz hiperplazi denir. Displastik nevüsün malign melanoma ilerleme riski mevcuttur.

### Melanom (malign melanom)

Deri yanı sıra oral ve anogenital mukoza, özofagus, meninksler ve gözde gelişebilir. Klinik olarak mevcut bir nevüste boyut artışı, lezyonda kaşıntı veya ağrı olabilir. Erişkin yaşta yeni bir pigment lezyon gelişimi, pigment bir lezyonun sınırlarında düzensizlik veya renk değişikliği uyarıcı olmalıdır.

**Melanomun ABC'si:** Asymmetry (Asimetri), Border (Sınır), Color (Renk), Diameter (Çap), Evolution (Mevcut nevüste değişiklik)."

Özellikle erken yaşlarda güneş ışınlarına uzun süreli maruziyet sonucu gelişebilir. Açık ten rengi ve herediter eğilim riski artırır. Tümör prekürsör (öncü) lezyonlardan gelişebilir. Proto-onkogenlerde mutasyonlar ve tümör supresör (baskılayıcı) genlerde fonksiyon kaybına neden olan mutasyonlar, melanositlerde malign transformasyona neden olur. Familial melanom olgularının %40'ında CDKN2A geninde mutasyon bulunur. BRAF veya NRAS mutasyonları, tümör supresör PTEN'nin fonksiyon kaybı, bazı melanomlarda c-KIT reseptör tirozin kinaz mutasyonları mevcuttur. Tedavide mutant BRAF ve c-KIT'yi inhibe eden ajanlar fayda sağlayabilmektedir (moleküler hedefli tedavi). Çoğu melanomlar sporadiktir, %5-10 oranında herediter gelişme görülür.

Mikroskopik olarak tümörün radyal ve vertikal gelişme fazları vardır. Radyal gelişme tümörün epidermis içerisinde horizontal gelişimini ifade eder (*in situ*). Malign tümör hücreleri epidermis hizasında düzensiz yuvalanma veya tek hücre gelişimleri

gösterir (pajetoid yayılım). Bu evrede melanom hücreleri metastaz yapmaz. Vertikal gelişme fazında tümör hücreleri matürasyon göstermeden dermis içerisine doğru gelişir. Vertikal büyüme fazı tümörün biyolojik davranışını belirler.

Mikroskopik incelemede, melanom hücreleri nevüs hücrelerinden daha büyüktür. Düzensiz sınırlı büyük nükleuslar içerirler. Kromatin nükleer membranın çevresinde kümelenir. Hücreler eozinofilik nükleoller içerir. Süperfisyal yayılan melanomlarda lenfositik infiltrat bulunur.

Granüler hücre tabakasının üzerinden itibaren tümörün milimetre olarak derinliğinin ölçümü ve mitoz oranı prognozu belirleyen en önemli bir faktörlerdir. Kadınlarda prognoz daha iyidir. Ekstremiteler yerleşimli tümörler daha iyi seyir gösterir. Bölgesel lenf nodları, karaciğer, akciğerler ve beyine hematojen yolla metastaz yapar. Primer melanomun ilk drene olduğu lenf noduna sentinel lenf nodu denir. Cerrahi sırasında sentinel lenf nodu biyopsisi tümörün davranışı konusunda bilgi verecektir. Malign melanom eksizyonundan yıllar sonra metastaz meydana gelebilir.

### KAYNAKLAR

1. Elder DE, Massi D, Scolyer RA, Willemze R. WHO Classification of Skin Tumours. 4 st ed. Lyon: IARC; 2018.
2. Lazar AJ. The skin. In: Kumar V, Abbas AK, Aster JC. Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease. 10 th ed. Canada: Elsevier Saunders, 2021:1133-1170.

# BAĞ DOKUSU, KAS, KEMİK VE EKLEM HASTALIKLARI PATOLOJİSİ-I

Prof. Dr. Fevziye Kabukcuoğlu

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Patoloji, İstanbul

## TÜMÖR DIŞI KEMİK VE EKLEM HASTALIKLARI PATOLOJİSİ

Kemikler; mekanik destek, hareketin sağlanması, iç organların korunması yanı sıra mezenkimal ve hematopoetik kök hücre gelişimi için ortam hazırlar. Vücudumuzda 206 kemik mevcut olup %65'i inorganik elemanlardan oluşur. Kemiğe sertlik ve direnç veren mineral kalsiyum hidroksiapatittir. Vücutta bulunan kalsiyumunun %99'u, fosforun %85'i, sodyum ve magnezyumun %65'i kemiklerde bulunur. Kemiklerin %35'i ise organik matriksten oluşur. Osteoprogenitör hücreler, osteoblastlar, osteositler ve osteoklastlar organik matriksi oluşturan hücrelerdir.

Kemik dinamik bir dokudur. Yeniden modellenme sürekli yıkım ve yenilenme süreci ile oluşur. Reseptör aktivatör nükleer kappa B (RANK); tümör nekroz faktörü (TNF) ailesinin bir üyesi olup, osteoklast öncülüdür. Olgun osteoklastların hücre membranında bulunur. RANK ligandı (RANKL) osteoblastlar ve kemik iliği stromal hücreleri tarafından ekspres edilir. RANK'nin RANKL ile uyarılması osteoklast oluşumunu sağlar. RANKL'nin etkileri TNF ailesinin diğer bir üyesi olan Osteoprotegerin (OPG) ile durdurulabilir. OPG'yi stromal hücreler sentez eder. OPG, RANK ile rekabete girer, RANKL'ye bağlanır. RANK'nin RANKL ile etkileşmesini engeller. OPG osteoklast diferansiyasyonunu baskılayarak kemik yıkımını engeller

## KEMİK VE KIKIRDAĞIN KONJENİTAL BOZUKLUKLARI

### Disostoz

Mezenkimal hücre göçü sırasındaki lokalize problemlerden kaynaklanan gelişimsel anomalilerdir. Aplazi (bir parmak veya kaburganın doğuştan eksik olması), fazladan kemik oluşumu ve kemiklerin anormal füzyonu disostoz örnekleridir.

### Displazi

Kemik ya da kıkırdağın oluşumu veya gelişimi ile ilgili mutasyonlar sonucu anormal gelişimlerdir. Kondrodizplazi, osteodizplazi, osteogenezis imperfekta, akondroplazi ve osteopetrozis displazi çeşitleridir.

### Osteogenezis imperfekta

Tip I kollajen sentezi bozukluğu sonucu gelişir. Kemik miktarı çok az olup iskeletin aşırı kırılabilirliği görülür. Kollajen; kemik, dentin, sklera, ligamanlar ve derinin yapısında önemli yer tutar. Dört ana tipi mevcuttur

1. Tip I (%50): Hafif derecede kırık yatkınlığı görülür. Otozomal dominanttır. Puberte sonrası kırık sıklığı azalır. Skleranın azalmış kollajen içeriğine bağlı mavi sklera görülür. Olguların %50'sinde işitme kaybı vardır. Dişler küçük ve bozuktur.
2. Tip II (%5): Çok sayıda kırık nedeniyle in utero ölümler sonuçlanır. Sıklıkla otozomal resesiftir. Mavi sklera görülür.
3. Tip III (%20): Progresif deformasyon mevcuttur. Otozomal dominant veya resesif geçişli olabilir.
4. Tip IV (%25): Hafif veya orta seyirlidir. Otozomal dominant geçişlidir. Puberte sonrası kırık sıklığı azalır. Sklera normal görünümündedir.

### Akondroplazi

Cüceliğin en yaygın şeklidir. En sık görülen iskelet displazisidir. Fibroblast büyüme faktörü reseptör 3'ün nokta mutasyonlarına bağlı gelişir. Bu reseptör tarafından iletilen sinyaller büyüme plağındaki kondrositlerin çoğalmasını ve işlevlerini baskılar. Büyüme plaklarında hatalı kırıkdağ sentezi sonucu gelişir. Normal epifiz plağının büyümesi baskılanır ve uzun kemikler güdük kalır. Otozomal dominanttır. Karakteristik özellikleri; kısa boy, proksimal ekstremitelerde orantısız kısalık, bacaklarda eğrilik ve yüz ortasında frontal şişkinliktir.

### Osteopetrozis (Albers-Schönberg hastalığı)

Mermer kemik hastalığı olarak da bilinir. Osteoklastların işlevini bozan mutasyonlar sonucu defektif kemik yıkımı gerçekleşir (Karbonik anhidraz 2 enzimi, CLCN7 veya TCIRG1 gen mutasyonları).

Kemikler taş gibi sert ve kısıdır. Medüller kanal yoktur. Uzun kemiklerin uçları şişkin ve şekli bozuktur. Buna Erlenmeyer deformitesi denir. Hematopoetik kemik iliği ve matür kemik trabekülleri gelişemez. İmmatür kemik görülür. Zamanla kemik dokusu zayıflar ve tebeşir gibi kırılma eğilimi başlar.

Erişkin tip, otozomal dominanttır ve hafif klinik seyir gösterir. İnfantil tip ise otomozal resesiftir ve ağır seyirli olup ölümlerle sonuçlanabilir.

Kraniyal sinir defektleri, optik atrofi, sağırılık, fasial paralizisi, lökopeni nedeniyle tekrarlayan enfeksiyonlar, ekstramedüller hematopoez sonucu hepatosplenomegali diğer klinik bulgulardır.

## KEMİĞİN EDİNSEL HASTALIKLARI

Beslenme bozuklukları, endokrin ve sistemik bozukluklar sonucu gelişebilir. C vitamini kollajen yapımında görev alır, eksikliğinde skorbüt gelişir. D vitamini kalsiyum alımı ile ilgilidir, eksikliğinde raşitizm ve osteomalasi gelişir.

### Raşitizm ve Osteomalasi

D vitamini eksikliği veya anormal D vitamini metabolizması, mineralizasyon bozukluğu ve buna bağlı mineralize olmamış matriks birikimi ile sonuçlanır. Bu durum, toplam kemik kitlesinin azaldığı ancak kemiğin mineral içeriğinin normal olduğu osteoporozdan farklıdır. Raşitizmde çocukluk çağında büyüme plağında kemik oluşumu bozulur. Osteomalaside erişkin yaşta yeniden modellenme sırasında kemik yeterince mineralize olamaz ve kırık eğilimi artar

## OSTEOPOROZ

Kemik kitlesinde azalmaya bağlı kırılmaya yatkınlığın artmasıdır. Kemik kitlesi en üst düzeye genç erişkin döneminde ulaşır. Kemik kitlesi ne kadar fazla ise osteoporoz o kadar geç başlar.

### Primer osteoporoz:

**a. Senil osteoporoz:** Üçüncü-dördüncü dekatlarda kemik rezorpsiyonu kemik yapımından fazla olmaya başlar. Yılda %0,7 kemik kaybı olur. Bol trabeküler kemik içeren omurga ve femur boynunda daha belirgindir.

**b. Postmenopozal osteoporoz:** Östrojen azalması kemik kaybını artırır.

**2. Sekonder osteoporoz:** Endokrin bozukluklar (hiperparatiroidizm, hipo/hipertiroidizm, Addison hastalığı, Tip I diyabet), beslenme bozuklukları ve vitamin eksiklikleri, ilaca bağlı (antikoagülanlar, kortikosteroidler kemoterapi, antikonvülsif ilaçlar) sebeplerle meydana gelebilir.

### Patogenez

Osteoblastlar tarafından kemiğin yapımı ile osteoklastlar tarafından kemiğin yıkılması arasındaki dengenin, yıkım lehine değişmesidir. Yaş arttıkça osteoblastların aktivitesi düşer, osteoklastlar aktivitesini korur.

Hormonal etkilere bağlı olarak meydana gelebilir. Menopoza bağlı östrojen seviyesinde azalma sonucu 30-40 yılda kortikal kemiğin %35, trabeküler kemiğin %50 kaybı oluşur; kırık riski %50 oranındadır. Erkeklerde ise benzer yaşlarda kırık riski %2-3'tür. Östrojenin azalması kemikte sitokin üretimini artırır (IL-1, IL-6, TNF $\alpha$ ) bunlar da RANK-RANK ligand etkinliğini

uyarır ve OPG üretimini baskılar. OPG normalde osteoklast diferansiyasyonunu baskılar, kemik yıkımını önler.

Fiziksel aktivite de patogeneze yer alan bir diğer faktördür. Mekanik kuvvetler kemiğin yeniden modellenmesini artırır. İskelet üzerine binen yük miktarı kemik yoğunluğunu daha çok etkiler. Örneğin; ağırlık kaldırmak koşmaktan daha etkilidir.

Beslenmedeki kalsiyum düzeyi, düşük D vitamini alımı, genetik faktörler, glukokortikoid tedavisi, sigara ve aşırı alkol kullanımı da osteoporozu sebep olan diğer faktörlerdir.

### Klinik

Klinik seyir, tutulan kemiğe bağlıdır. Torasik ve lomber vertebralarda tutulum, boy kısalması ve kifoskolyozu neden olur. Femur boynu, pelvis ve omurga kırıkları; pulmoner emboli ve pnömoni nedeni olabilir. Kemik kaybı %30-40 olmadan düz grafilerde görülmez. Serum kalsiyum, fosfor ve alkalin fosfataz düzeyleri duyarlı değildir. Kemik yoğunluğu ölçümü gereklidir. Diyetle yeterli kalsiyum ve D vitamini alımı gerekir. Korunmak için 30 yaşından evvel düzenli egzersiz programına başlanmalıdır. Postmenopozal osteoporozda trabeküler kemik kaybı ağır olduğundan vertebra cisimlerinde (korpus) kompresyon kırıkları ve çökme görülür.

### Morfoloji

Kemik kaybı bulguları olarak; korteks incelmış, Havers kanalları genişlemiştir. Trabeküllerin kalınlığı azalmış ve bağlantıları seyreklemiştir. Buna karşılık mineral içeriği normaldir. Postmenopozal osteoporozda osteoklastik aktivite artar.

## PAGET HASTALIĞI

Osteitis deformans olarak da bilinir. Kemik kitlesi artar, ancak düzensiz ve kuvvetsizdir. İri ve şekilsiz kemikler oluşur. Korteks kalın ancak normalden yumuşaktır. Stres altında deformasyon ve kırılma eğilimi oluşur. Orta yaş ve yaşlılarda sık görülür. Avrupa ve ABD'de daha yaygındır.

Evreleri;

**1. Osteolitik Evre:** Tekrarlayan ve şiddetli osteoklastik aktivite mevcuttur.

**2. Mikst Osteolitik-osteoblastik Evre:** Bol kemik yapımı görülür.

**3. Osteosklerotik Evre:** Hücresel aktivite tükenir.

### Patogenez

1876'da Sir James Paget ilk tanımladığında, enflamatuvar bir süreç olduğunu düşünmüş ve Osteitis deformans adını vermiştir. Uzun yıllar virüs enfeksiyonu (paramiksovirus) olduğu, sitokinlerin (IL1 ve IL6) ve M-CSF salınım osteoklastların uyarıldığı düşünülmüş, ancak tutulmuş dokudan henüz hiç enfektif virüs izole edilememiştir. Olguların %14-25'inde ailesel öykü mevcuttur. Hastaların 1. derece akrabalarında 7-10 kat artış görülür. Genetik yatkınlığı olan bireylerde latent viral

enfeksiyonun yıllarca sessiz kalıp sonradan aktive olması (yavaş virüs enfeksiyonu) görülebilir.

### Klinik

Tutulmuş; %15 monostotik (tibia, ilium, femur, kafatası, vertebralalar ve humerus), %85 poliosototiktir (multipl kemik tutulumu; omurga, pelvis). Olguların %80'inde aksiyal iskelet ya da femur proksimali tutulur. Kotlar, fibula, el ve ayakların küçük kemiklerinde nadir görülür. Serum alkalin fosfatı yükselir. Çoğunlukla hafif seyirlidir. Bifosfanatlar ile kemik resorpsiyonu engellenir. Sarkom gelişme oranı %1 olup özellikle osteosarkom gelişir.

### Morfoloji

- 1. Osteolitik evre:** Osteoklastlar çok sayıda ve büyük, çekirdek sayıları artmıştır.
- 2. Mikst evre (Osteoklastik-osteoblastik):** Osteoklastlara ek olarak kemik yüzeyleri osteoblastlarla kaplanır. Eş zamanlı kemik yapımı ve yıkımı izlenir.
- 3. Osteosklerotik evre:** Osteoklastik aktivite ortadan kalkar. Kemik iliği yerine çok sayıda damar içeren gevşek bağ dokusu gelişir. Yeni oluşan kemikte belirgin sement hatları nedeniyle mozaik patern oluşturur.

## HİPERPARATİROİDİZM

Parathormon kalsiyum homeostazında önemli bir rol oynar. RANKL yapımını uyararak osteoklast aktivasyonunu artırır. Kemik yıkımı ve kalsiyum serbestleşmesi artar. Renal tubullerden ve bağırsakta kalsiyum emilimi artar. Serum kalsiyumu artar ve daha fazla parathormon üretimi engellenir.

Primer veya sekonder hiperparatiroidizm sonucu parathormon aşırı salgılanır ve artan osteoklast aktivitesi sonucu iskelet değişiklikleri meydana gelir. Kemik kitlesi azaldıkça kırıklara, deformasyonlara eğilim artar. Subperiosteal bölgelerde kemik resorpsiyonu olur. Özellikle ikinci ve üçüncü el parmaklarının orta falankları tutulur. Simfizis pubis, klavikula, skapula ve vertebral cisimlerde de görülebilir. Kortikal ve trabeküler kemik azalır, yerini gevşek bağ dokusu alır.

Mikroskopik olarak osteoklastların sayısı artar, kemik trabeküllerinin ortalarına girer ve Havers kanallarını genişletir. Zayıflayan kemikte mikrofraktür oluşumu hemosiderin birikimine neden olur. Osteoklast toplulukları hemosiderin birikimi ve kanama alanları hiperparatiroidizmin kahverengi tümörünü (brown tümör) oluşturur. Kistik değişiklikler gelişirse osteitis fibrosa cystica adı verilir. Primer kemik lezyonları ve hiperparatiroidizmin ayırıcı tanısı yapılmalıdır. Hiperparatiroidinin tedavisi ile kemik değişiklikleri tümüyle düzelebilir.

## KIRIKLAR

Kırık bölgesinde damarlar da yırtıldığından iltihap hücreleri, fibroblastlar ve fibrin örgüsünden bir zemin oluşur. Trombositler ve iltihap hücreleri bir dizi sitokin (trombosit kökenli büyüme faktörü ve fibroblast büyüme faktörü) salgılayarak kemik progenitör hücrelerini aktive ederler. Bir hafta içerisinde doku matris sentezine hazır hale gelir. Gelişen yumuşak doku kallusu, kırık uçlarını bir arada tutabilir ancak kalsifiye olmadığından ağırlık taşıyamaz. Periost ve medullada yeni kemik yapım odakları oluşur. Uyarılan mezenkimal hücreler kırıkta yapan kondroblastlara dönüşür. Yeni oluşan kırıkta endokondral kemikleşme için bir nidus oluşturur. İki-üç haftada bu evre tamamlanır, kırık uçları kemik kallus ile birleştirilmiş olur.

### Kırığın İyileşmesini Geciktiren Etkenler

Kaynama gecikmesi veya kaynamama durumuna non-union denir. Deplase ve parçalı kırıkların aralarındaki ölü kemik kırıntıları iyileşmeyi geciktirir. İmmobilizasyon yetersiz olduğunda sürekli hareket nedeniyle normal kallus gelişmez. Kallusta kistik dejenerasyon sonucu, kallusun iç yüzü sinovyal hücrelerle örtülerek yalancı eklem (psödoartroz) gelişir. Tedavi için aradaki dokuların temizlenmesi gerekir. Enfeksiyon, yetersiz kalsiyum ve fosfor düzeyi, vitamin eksikliği, sistemik enfeksiyon, diyabet, vasküler yetersizlik ve osteoporoz da kırık iyileşmesini geciktiren diğer etkenlerdir.

## OSTEONEKROZ (AVASKÜLER NEKROZ)

İskemik nekroz sonucu kemik infarktı gelişir. Damar basısı veya damarın kesilmesi, steroid tedavisi, tromboemboli, vaskülit, orak hücreli anemi gibi nedenlerle meydana gelir.

Osteonekrozda klinik, hasarın yeri ve büyüklüğüne göre değişir. Subkondral infarktlarda fizik aktivite sırasında ortaya çıkan ağrı şikayeti vardır ve ağır osteoartrit neden olabilirler. Medüller infarktlar genellikle klinik bulgu vermezler.

### Klinik

En sık femur başı, daha az sıklıkla humerus başı, femur distali, el ve ayak kemiklerinde tutulum olur. Erkeklerde ve 50 yaş altında daha sık görülür. Sıklıkla bilateral tutulum mevcuttur. Subkondral infarktlarda fiziksel aktivite sırasında ortaya çıkan ağrı şikayeti vardır, ağır osteoartrit neden olabilir.

### Morfoloji

Kırık sekiz saat sonra ilk bulgular görülür. İki-dört hafta sonra kemik trabekülleri ölür. Radyolojik bulgular iki ay sonra ortaya çıkar. Boş lakünler içeren ölü kemik dokusu, yağ nekrozu ve kalsiyum sabunlaşma alanları görülür. Korteks genellikle etkilenmez. Kırıkta eklem sıvısından beslendiğinden canlılığını koruyabilir.

### Osteonekroz Sendromları

Legg-Calve-Perthes hastalığı, çocukluk çağında femur başı epifizini tutar. Freiberg hastalığı 20'li yaş kadınlarda 2. metatars başını tutar. Kienböck hastalığı yetişkinlerde görülen lunatum kemiğinin aseptik nekrozudur. Köhler hastalığı tarsal ve naviküler kemik tutulumu gösterir.

### OSTEOMYELIT

Kemik ve kemik iliğinin enflamasyonudur. Sıklıkla primer bir hastalık odağı olarak görülür. Sistemik enfeksiyona sekonder de gelişebilir. En sık etken pyojenik koklar ve *Mycobacterium tuberculosis*'dir. En çok diz bölgesi; distal femur ve proksimal tibianın metafizleri ve vertebra tutulur.

#### Morfoloji

Pyojenik kökenli, iyi sınırlı, lokalize kemik absesi Brodie apsesi olarak bilinir. Sinüs traktı gelişebilir. Akut enflamatuvar reaksiyon ve hücre ölümü sonucu kemik nekrozuna sekestrum denir. Subperiostal abseler oluşabilir. Çevre yumuşak dokuda abse ve sinüs gelişebilir. Süpüratif artrit, eklem kırıkdağı hasarı görülebilir.

Sekestrumun çevresinde yeni kemik yapımı canlı bir doku kabuğu oluşturursa involukrum denilir. Akut osteomyelitte polimorf nükleuslu lökositlerden baskın iltihap, vasküler proliferasyon, osteoklastik kemik resorpsiyonu, vasküler tromboz, apse formasyonu, kemik nekrozu görülebilir.

Kronik osteomyelitte plazma hücreleri ve mononükleer hücreler baskındır. Kemik iliğinde fibrozis gelişebilir

Enfeksiyon Havers kanalları aracılığı ile periosta ulaşır. Periosta enflamatuvar reaksiyon ve yeni kemik yapımı görülür. Kronik sklerozan osteomyelitte kemik iliği gevşek bağ dokusu ile yer değiştirir. Kemik trabekülleri kalınlaşır.

#### Pyojenik Osteomyelit

En sık etken *Staphylococcus aureus*'dur. Yenidoğanda *Escherichia coli* ve B grubu streptokoklar etkindir. Hematojen yayılım (en yaygın), komşu eklem ya da yumuşak dokudaki enfeksiyonun yayılması görülebilir. Ortopedik girişimler ya da kırıklardan sonra görülür.

#### Tüberküloz Osteomyeliti

Akciğer tüberkülozu olgularının %1-3'ünde kemik enfeksiyonu görülür. Hematojen veya komşuluk yoluyla yayılma görülür. Uzun kemikler ve vertebralarda tutulur. Lezyon genellikle tektir. Tüberküloz basili nekroaerofilik olduğundan enfeksiyon daha yüksek oksijen basıncına sahip sinovya başlar. Enfeksiyon komşu epifize yayılarak kazeifikasyon nekrozu gösteren granülomatöz enflamasyon oluşturur. Vertebra cisminin tüberkülozuna Pott hastalığı denir.

### Echinococcus osteomyeliti (Kist hidatik)

Etkenleri *E. granulosus*, *E. multilocularis* ve *E. alveolaris*'dir. Yumurtadan larva formuna dönüştüğü koyun, keçi gibi otobur canlılar ara konaktır. Erişkin formun bulunduğu köpek gibi etobur canlılar ana konaktır. Enfekte köpek dışkı ile atılan yumurtaların alınması ile insana bulaşır.

Omurga, pelvis ve uzun kemiklerde, tek veya multipl ekspansif osteolitik lezyonlar görülür. Makroskopik olarak multiloküler ana kist içerisinde kız veziküller dikkati çeker. Mikroskopik olarak kist duvarının iç kısmında germinatif tabaka, dış kısmında fibröz tabaka, çevrede ise granülasyon dokusu görülür.

### ARTRİT

#### Osteoartrit

Dejeneratif eklem hastalığıdır. Sıklıkla 65 yaş üzerinde rastlanır. İltihabi bir olay değil, eklem kırıkdağının primer dejenerasyonudur. Kadınlarda eller ve dizler, erkeklerde ise kalça daha çok tutulur.

Primer osteoartritte tetikleyici neden yoktur. El, diz, kalça ve omurga eklemleri tutulur. İleri yaşta görülür. Sekonder osteoartrit; travma, deformite, sistemik hastalık, obezite gibi nedenlerle %5 oranında genç yaşta görülebilir. Etkilenen bölgeye bağlı olarak tutulum görülür.

Kırıkdağın yüzeyel tabakaları yıkılır ve çatlaklar, yarıklanmalar meydana gelir. Eklemlerin kırıkdağ yüzleri pütürlü görünümündedir. Buna kondromalasi denir. Zamanla kırıkdağın tamamen kaybolarak kemik yüzeyinin açığa çıkmasına kemik eburnasyonu adı verilir. Kırıkdağ ya da subkondral kemik parçaları eklem boşluğunda serbest cisimler (eklem fareleri) oluştururlar. Eklem yüzeyi kenarlarında osteofitler gelişir. Ağır olgularda eklem yüzeyini fibröz sinovyal pannus kaplar.

#### Romatoid Artrit

Esas olarak eklemleri tutan sistemik, kronik enflamatuvar, otoimmün bir hastalıktır. Eklem kırıkdağını ve altındaki kemiği tahrip eder. Kadınlarda erkeklere göre 3-5 kat daha sık görülür. Otuz-yetmiş yaş arasında daha sık görülür. Özellikle küçük eklemleri tutar. Simetrik tutulum dikkati çeker. Tutulum sırasına göre: el ve ayaklar, bilekler, dirsek ve dizler tutulur. El bileklerinde radyal deviasyon önemli bir bulgudur. Deride romatoid nodüller (ön kol, dirsekler) görülür. Sabah tutukluğu, serum romatoid faktör (RF) yüksekliği diğer klinik bulgulardır.

Patogeneizde CD4+T hücrelerin salgıladığı sitokin aracılı enflamasyon rol oynar. Hastaların %80'inde serumda kendi IgG'lerin Fc kısımlarına bağlanan IgM ve IgA otoantikorları bulunur. Bu otoantikörlere RF denir. Genetik faktörler %50 oranında etkiler. Enfeksiyonlar ve sigara da etiyolojide yer alır. Mikroskopik olarak sinovya ödemli ve hiperplaziktir (kronik papiller sinovit). Lenfoid infiltrat (CD4+T hücreleri), plazma

hücreleri ve makrofajlardan oluşan perivasküler iltihap görülür. Vaskülitte artışı, sinovya yüzeyinde fibrin çökeltileri mevcuttur. Prolifere sinovyal hücreler, iltihap hücreleri, granülasyon dokusu ve fibröz bağ dokusu pannus oluşturur. Pannusa komşu eklem kıkırdağı aşınır ve tahrip olur. Pannus eklem boşluğunu doldurur. Fibrosis gelişir ve ankiloza neden olur.

### Gut Artiriti

Pürin metabolizmasının son ürünü olan ürik asitin dokuda ve vücut sıvılarında aşırı birikmesi ile oluşur. Monosodyum urat kristalleri sinovya tofus adı verilen kristal çökeltileri oluşturur. Nüfusun %1'inde görülür. Erkeklerde daha sık rastlanır. Risk faktörleri; obezite, pürinden zengin beslenme (et ürünleri), diyabet ve böbrek yetmezliği olarak sıralanır.

Monoartiküler başlayıp, zamanla poliartiküler olabilir. Ayak baş parmağı, ayak bileği, topuk, el bileği tutulur. Yaklaşık 10 yıl içerisinde kronik, tofuslu gut evresine girer. Eklem aralığında daralma, kemik erozyonları görülür. Gut nefropatisi gelişebilir.

Mikroskopik olarak sinovya ince uzun iğne şekilli monosodyum urat kristalleri birikir. Kronik iltihap hücreleri ve yabancı cisim dev hücrelerinden oluşan iltihabi reaksiyon bulunur.

### KAYNAKLAR

1. The WHO Classification of Tumours Editorial Board. Soft Tissue and Bone Tumours. 5th ed. International Agency for Research on Cancer, Lyon. 2020.
2. Horvai A. Bones, joints and soft tissue tumors. In: Kumar V, Abbas AK, Aster JC. Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease. 10th ed. Canada: Elsevier Saunders, 2021:1171-1216.



# BAĞ DOKUSU, KAS, KEMİK VE EKLEM HASTALIKLARI PATOLOJİSİ-II

Prof. Dr. Fevziye Kabukcuoğlu

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Patoloji, İstanbul

## YUMUŞAK DOKU TÜMÖRLERİ

Yumuşak doku; kemik, kırık, merkezi sinir sistemi, hemopoetik ve lenfoid dokular dışında kalan, epitelyal olmayan dokuları ifade eder. Benzedikleri doku tipine göre; yağ, bağ, kas, nöral ve vasküler dokular olarak sınıflandırılırlar. Bazılarının bilinen normal doku eş değeri yoktur. Çok sayıda farklı antite içerirler. Benign tümörlerin malign tümörlere oranı 200/1'dir. Bu tümörlerin mezenkimal hücrelerin transformasyonundan değil, pluripotent mezenkimal kök hücrelerinden köken aldıkları düşünülmektedir. Genellikle bilinen bir neden yoktur. Nadiren radyasyona bağlı olarak veya yanık zemininden gelişir. Kaposi sarkomu herpes virüs 8 ile ilişkilidir.

Sarkomların bir kısmı genetik sendromlarla birlikte bulunabilir. Nörofibromatozis (tip 1 ve 2), multipl benign sinir kılıfı tümörleri ile birlikte bulunabilir. Nörofibromatozis tip 1 hastalarının %5-10'unda malignite gelişebilir. Familial adenomatöz polipozis (Gardner sendromu) desmoid tümör ile birlikte bulunabilir. Li-Fraumeni Sendromunda P53 tümör supressör gen mutasyonu sonucunda sarkom gelişir. Multipl lipom ve anjiolipomların herediter olabileceği bilinmektedir.

Normal dokuya benzerlik derecesine diferansiyasyon denir. Histolojik derece (grade) ise diferansiyasyon derecesinin bir grup histolojik kriterler uygulanarak hesaplanmasıdır. Grade belirlenmesi; mitoz sayısı, hücresellik, pleomorfizm ve nekroz oranı dikkate alınarak 3 derece üzerinden yapılır. Kötü diferansiyasyonlu sarkomlar sıklıkla yüksek derecelidir. İyi diferansiyasyonlu sarkomlar sıklıkla düşük derecelidir.

Benign tümörlerde normal dokuya benzerlik fazladır. Otonom büyüme kapasitesi sınırlıdır. Lokal invazyon yaparlar ve lokal nüks oranı düşüktür. Malign tümörler ise lokal agresiftir ve nüks edebilir, uzak metastaz yapabilirler.

Benign lezyonlarda sıklıkla kitle uzun yıllardır mevcuttur. Malign lezyonlarda ise hasta aylar içinde büyüyen kitle şikayeti ile başvurur. Derin yerleşimli lezyonlarda süre belirlemek daha güçtür. Nodüler fasiit gibi reaktif proliferatif lezyonlar 2-3 haftada büyür.

Sarkomların %40'ı alt ekstremitelerde, özellikle uylukta yerleşir. Sarkomlar genellikle derin yerleşimlidir. Kaposi sarkomu, epitelioid sarkom, anjiyosarkom yüzeysel yerleşimlidir. Beş santimetrenin üzerindeki yüzeysel veya derin her türlü kitle malignite şüphelidir.

## YAĞ DOKUSU TÜMÖRLERİ

### Lipom

Erişkin yaş grubunda en sık görülen benign yumuşak doku tümörüdür. Yüzeysel ya da derin yumuşak dokuda yerleşir. Yavaş büyüyen, ağrısız, kapsüllü, sarı renkli, mobil kitleler olup, %5 oranında multipl bulunabilirler. Mikroskopik incelemede matür adipositlerden oluşan lobüller gözlenir.

### Liposarkom

Elli-atmış yaş aralığında görülen malign tümörlerdir. Derin yumuşak doku ya da retroperitonda yerleşirler. İyi diferansiyasyonlu liposarkom, miksoid/yuvarlak hücreli liposarkom ve pleomorfik liposarkom şeklinde alt tipleri mevcuttur. Prognoz histolojik alt tipe bağlıdır.

## FİBRÖZ TÜMÖR VE TÜMÖR BENZERİ LEZYONLAR

### Reaktif Proliferasyonlar

#### Nodüler fasiit

Erişkinlerde görülür. Tutulum yerleri ön kol iç taraf, göğüs ve sırttır. Beş santimetreden küçük, ortalama iki santimetre çapında kitle oluşturur. Hasta haftalar içinde hızla büyüyen ağrılı kitle şikayetiyle başvurur. Travma öyküsü bulunabilir. Mikroskopik olarak reaktif fibroblastik gelişim görülür.

#### Miyozitis Ossifikans

Genç erişkinlerde görülen reaktif bir lezyondur. Proksimal ekstremitelerde kasları içinde gelişir. Sıklıkla travma hikayesi mevcuttur. Önce şiş ve ağrılı olup zamanla ağrısız sert, iyi sınırlı kitleye dönüşür. Metaplastik kemik yapımı mevcuttur. Mikroskopik olarak nodüler fasiite benzeyen fibroblastik proliferasyondan matür kemik yapımına bölgesel geçiş görülür.

#### Fibromatozlar

Yüzeysel fibromatozlar yüzeysel fasyadan gelişirler. Palmar fibromatoz (Dupuytren kontraktürü) yüzeysel fibromatoz örneğidir. Derin fibromatozlar (desmoid tümör) karın duvarı, gövde ve ekstremitelerde kasları içinde gelişir. Puberte ve 40 yaş arası kadınlarda sık rastlanır. Lokal agresiflerdir ve eksizyon



sonrası sıklıkla nüks ederler. Gardner sendromu, kolon polipleri ve osteomların desmoid tümöre eşlik ettiği otozomal dominant bir hastalıktır.

Fibromatozlar, çapı 1-15 cm olan gri-beyaz renkli, elastik kıvamlı, sınırları düzensiz kitlelerdir. Mikroskopik olarak üniform şekilli iğsi hücre demetleri görülür

### Fibrosarkom

Fibroblastlardan oluşan malign tümörlerdir. İmmünohistokimyasal ve moleküler tetkikler geliştikçe bu tümörlerin farklı diferansiyasyonları olduğu gösterilmesi nedeniyle artık fibrosarkom terimi fazla kullanılmamaktadır.

Tutulum yerleri uyluk ve retroperitoneal bölgedir. Eksizyon sonrası sıklıkla nüks eder. Bu tümörlerin %25'i akciğerlere hematogen metastaz yapar. Kanama ve nekroz alanları içeren sınırları düzensiz, kapsülsüz kitledir. Mikroskopik incelemede balık sırtı deseni oluşturan iğsi hücre demetleri görülür. Yüksek dereceli olanları pleomorfik olup sık mitoz ve nekroz gösterirler.

## FİBROHİSTİOSİTİK TÜMÖRLER

### Benign Fibröz Histiyositom (Dermatofibrom)

Erişkinlerde görülen, nispeten sık rastlanan bir tümördür. Subkutan dokuda 1 cm'den küçük lezyon mevcuttur. Mikroskopik olarak histiyosit benzeri hücreler ve iğsi hücreler görülür.

## İSKELET KASI TÜMÖRLERİ

### Rabdomiyosarkom

Çocukluk ve büyü çağının en sık görülen yumuşak doku sarkomudur. Tutulum yerleri baş-boyun bölgesi ve genitoüriner traktüstür. Agresif gidişlidir. Embriyonel, alveoler ve pleomorfik olarak histolojik alt tipleri mevcuttur. Botrioid sarkom, embriyonel rabdomiyosarkomun mesane ve vajende görülen formudur.

Rabdomiyosarkom; infiltratif sınırlı, kirli-beyaz renkli kitledir. Mikroskopik olarak rabdomiyoblastların görülmesi tanı koydurucudur. İskelet kası diferansiyasyonunu gösterir.

## DÜZ KAS TÜMÖRLERİ

### Leiomyom

Vücudun her yerindeki düz kaslardan gelişebilen benign bir tümördür. Batın içinde gelişenler genç ve orta yaş kadınlarda görülür. En çok uterusu rastlanır.

### Leiomyosarkom

Yumuşak doku sarkomlarının %10-20'sini oluşturan leiomyosarkomlar erişkinlerde görülürler ve kadınlarda daha

sık rastlanır. Tutulum yerleri ekstremitelerin derin dokuları ve retroperitondur. Sıklıkla ağrısız sert kitleler oluşturlar. Retroperitonda daha büyük kitleler yapar ve abdominal bulgular görülür. Mikroskopik olarak, puro şekilli çekirdekleri olan iğsi hücreler ve birbirini kesen demetler görülür.

## VASKÜLER TÜMÖRLER

### Hemanjiom

Endotel kaynaklı benign tümör olup, sıklıkla baş, boyun bölgesinde görülür.

### Anjiyosarkom

Yaşlı hastalarda görülen malign endotel tümörüdür. Alt ekstremitelerin derin dokuları ve retroperiton tutulur. Mikroskopik incelemede vasküler kanallar oluşturan atipik endotel hücrelerinden, damar yapılarının izlenemediği indifferansiye iğsi hücreli görünüme kadar çeşitlilik gösterirler.

## PERİFERİK SİNİR KILIFI TÜMÖRLERİ

### Schwannom

Benign, diferansiye, neoplastik Schwann hücrelerinden oluşur. Kırk-altmış yaş aralığında görülür. Multipl Schwannomlar nörofibromatozis tip 2 ile ilişkilidir. Baş, boyun ve ekstremitelerin fleksör yüzleri tutulur. Çapı 10 cm'den küçük, kapsüllü kitlelerden oluşur ve sinir ile ilişkisi görülebilir. Mikroskopik incelemede palisat dizilim gösteren kompakt iğsi hücreli alanlar (Antoni A) ve gevşek alanlar (Antoni B) görülür.

### Malign Periferik Sinir Kılıfı Tümörü

Yumuşak doku sarkomlarının %5'ini oluşturan malign periferik sinir kılıfı tümörleri, mevcut benign sinir kılıfı tümöründen gelişebilir. Agresif seyirli bir tümördür. Olguların %50'si nörofibromatozis tip1 hastalarında görülür. Yirmi-elli yaş aralığında görülür. Nörofibromatozis tip1 zemininde gelişenler daha genç hastalarda rastlanır.

Tutulum yerleri ekstremiteler, gövde, baş ve boyundur. Sıklıkla siyatik sinir ile ilişkilidir. Tümör kitlesi genellikle 5 cm'nin üzerindedir. Mikroskopik olarak fasiküler gelişme gösteren iğsi hücreli proliferasyon görülür.

## DİĞER SARKOMLAR

### İndifferansiye Pleomorfik Sarkom

Malign fibröz histiyositom olarak da bilinen indifferansiye pleomorfik sarkom, daha çok ileri yaşlarda görülür. Tutulum yerleri proksimal ekstremiteler kasları ve retroperitondur. Çapı

5-20 cm arasında değişen kapsülsüz bir kitle oluşturur. Çok agresif gidişli olup metastaz oranı %30-50'dir.

Mikroskopik olarak belirgin pleomorfizm (şekil-büyükölük farkı) gösteren, acayip şekilli multinükleer tümör dev hücreleri içeren, girdapsı yapılar oluşturan tümör infiltrasyonu görülür. Çok sayıda atipik mitotik figürler ve nekroz alanları mevcuttur.

### Sinovyal Sarkom

Sinovyal sarkom sıklıkla eklem yakın bölgelerinden gelişir ancak sinovyal hücrelerden kaynaklanmaz. Yirmi-kırk yaş aralığında görülür ve yumuşak doku sarkomlarının %10'unu oluşturur. Ekstremitelerin büyük eklemleri çevresindeki derin dokularda gelişir. Diz çevresinde görülme oranı %60-70'tir. Bu tümörlerin %10'dan azı eklem içinde gelişir. t(X;18)(p11;q11) translokasyonu tespit edilmiştir.

Genellikle yavaş büyür. Mikroskopik olarak 2 tipi vardır. Monofazik tip sadece işsi hücrelerden oluşur. En sık görülen tiptir. Bifazik tip ise hem epitelyal hücreler, hem de işsi hücreler içerir. Epitelyal hücreler glandüler yapılar veya solid kordonlar oluşturabilir.

### KAYNAKLAR

1. The WHO Classification of Tumours Editorial Board. Soft Tissue and Bone Tumours. 5th ed. International Agency for Research on Cancer, Lyon. 2020.
2. Horvai A. Bones, joints and soft tissue tumors. In: Kumar V, Abbas AK, Aster JC. Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease. 10th ed. Canada: Elsevier Saunders, 2021:1171-1216.
3. Goldblum JR, Folpe AL, Weiss SW. Enzinger & Weiss's Soft Tissue Tumors. 7th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2020.
4. Dervişoğlu S. Yumuşak Doku Tümörleri. 1. baskı. Ankara: Kongre Kitabevi, 2016.



# BAĞ DOKUSU, KAS, KEMİK VE EKLEM HASTALIKLARI PATOLOJİSİ-III

Prof. Dr. Fevziye Kabukcuoğlu

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Patoloji, İstanbul

## KEMİK TÜMÖRLERİ

Kemiğin primer benign tümörleri sık olmakla birlikte çoğu zaman klinik belirti vermezler. Kemik sarkomları nispeten nadir olup yumuşak doku sarkomlarının yaklaşık 1/10'u oranında rastlanır. Malign tümörlerin kemik metastazları ise sık görülmektedir. Kemik sarkomlarının çoğu genç hastalarda görülür ve ekstremitelerin uzun kemiklerinde gelişir. Altmış yaş üzerinde de ikinci bir pik görülür.

Belli tümör tipleri bazı anatomik bölgeler ve yaş gruplarını hedef alır. Örneğin; osteosarkomlar bülüç çağında ve diz çevresinde görülürken kondrosarkomlar ileri yaşta, gövde ve uzun kemiklerin proksimalinde gelişir.

Kemik tümörlerinin gelişiminde sıklıkla önceden bilinen bir neden bulunmamakla birlikte, kemik infarktları, kronik osteomyelit, Paget hastalığı ve radyoterapi ile ilişkili olabilir. Bazıları genetik sendromlar [Li-Fraumeni, retinoblastom (RB)] ile birlikte görülebilir.

Klinik açıdan benign lezyonlar genellikle semptomsuzdurlar ve tesadüfen saptanırlar. Bir kısmı ise ağrılı ve yavaş büyüyen kitle oluşturabilir. Bazen patolojik kırık ilk belirtidir. Kemik tümörlerinin değerlendirilmesinde radyolojik görüntüleme önemlidir, ancak tanı için ince iğne aspirasyonu veya biyopsi, bazı olgularda ise moleküler testler gerekir.

## KEMİK YAPAN TÜMÖRLER

### Osteom

Kafatası, yüz ve çene kemikleri, paranasal sinüsleri tutan benign bir lezyondur. Çapı sıklıkla 2 cm'nin altında, iyi sınırlı, kemik yüzeyinde yavaş büyüyen egzofitik kitlelerdir.

Otozomal dominant Gardner sendromu ile birlikte olursa çok sayıda bulunabilir. Mikroskopik olarak matür kortikal kemik görünümündedir.

### Osteoid Osteom/osteoblastom

On-yirmi yaş aralığındaki erkeklerde daha sık görülen benign lezyonlardır. İki lezyon histolojik olarak aynı olup, büyüklüğü ile birbirinden ayrılır. İki santimetreden küçük lezyonlara osteoid osteom, daha büyüklerine osteoblastom adı verilir. Osteoid osteom; proksimal femur, tibia veya vertebranın posterior spinal

elemanlarında yerleşir. Osteoid osteomda geceleri şiddetlenen ağrı aspirinle yatıştır. Osteoblastom daha çok vertebral kolonda gelişir ve ağrı aspirin yanıt vermez.

### Osteosarkom

Myelom ve lenfomadan sonra kemiğin en sık görülen primer malign tümörüdür. Genellikle 20 yaşından genç hastalar olup erkeklerde daha sık görülür. Yaşlılarda ise Paget hastalığı, kemik enfarktı ve radyoterapi etkisine bağlı ikinci bir pik yapar.

Tutulmuş yerleri; %50 diz çevresi, %15 kalça çevresi, %10 omuz ve %8 çenedir. Uzun kemiklerin metafizer bölgesini tutar. RB geni mutasyonları bulunan kişilerde osteosarkom gelişme riski 1,000 kat fazladır. Li-Fraumeni sendromu ile birlikte görülebilir. Radyoterapi sonrası osteosarkom rastlanabilir.

Kliniğinde hızlı büyüyen ağrılı kitle mevcuttur. Patolojik kırık olabilir. Radyolojik olarak tümör korteksi aşırı periostu kaldırır ve reaktif kemik üretimine neden olur. Korteks ve periost arasında tipik olarak Codman üçgeni görülür. Hematojen yayılım sıklığı.

Makroskopik olarak kemik korteksini harap eden, yumuşak doku kitlesi oluşturabilen, kanamalı, kistik dejenerasyon gösteren, gri-beyaz renkli tümörlerdir. Çapı sıklıkla 5 cm'nin üzerindedir.

Mikroskopik olarak şekil ve büyüklük farkı gösteren, büyük, hiperkromatik nükleuslu hücrelerden oluşur. Atipik mitotik şekiller sıklığı. Malign hücreler tarafından yapılan mineralize ya da mineralize olmayan kemik (osteoid) yapımının görülmesi diagnostiktir. Neoplastik kemik kaba ve dantelimsi görünümündedir. Malign kırıkta dokusu görülebilir (kondroblastik osteosarkom).

## KIKIRDAK YAPAN TÜMÖRLER

### Osteokondrom

Benign, yavaş büyüyen kitlelerdir. Klinikte egzostoz olarak bilinir. Genellikle asemptomatiktir. Benign kemik tümörlerinin %35'ini oluşturur. Erkeklerde kadınlardan 3 kat fazla görülür. Genç erişkin yaşta daha sık rastlanır.

Tutulmuş yerleri uzun tübüler kemiklerin metafizi; özellikle diz çevresi ve proksimal humerustur. İskeletin normal büyümesi tamamlandığında büyümeleri de sona erer. Malign tümöre dönüşüm riski %1'dir.

Boyları 1-20 cm arasında değişebilir. Yüzeyde kalınlığı 1,5-2 cm'den daha az bir kırık başlığı mevcuttur. Mikroskopik

olarak hiyalin kırık endokondral kemikleşmeye benzer şekilde kemik doku ile devam eder.

### **Multipl Osteokondrom (Hereditör Multipl Egzositoz)**

Otozomal dominant bir bozukluk olarak çocukluk çağında ortaya çıkar. Osteokondrom olgularının %15'ini oluşturur. Malign tümöre dönüşme riski soliter osteokondroma göre %5 daha fazladır.

### **Kondrom**

Hiyalin kırıkdağın benign tümörüdür. Benign kemik tümörlerinin %10-25'ini oluşturur. Medullada gelişirse encondrom olarak adlandırılır. Kemik yüzeyinde olursa juktakortikal kondrom olarak tanımlanır. Yirmi-elli yaş arasında görülebilir.

Ellerin küçük tübüler kemikleri (olguların %40'ı) ve uzun tübüler kemiklerin metafizi tutulur. Çapı 5 cm'den daha küçük, iyi sınırlı gri-mavi nodüllerdir. Mikroskopik olarak benign kondrositlerden oluşan hiyalin kırıkdağ doku görülür. Merkezi kalsifiye olabilir.

### **Multipl Kondromlar**

#### **Ollier hastalığı**

Sıklıkla vücudun bir tarafını tutan multipl kondromlar görülür. Non-hereditördür ve çocukluk çağında rastlanır. Kondrosarkom gelişme riski %40 oranındadır. Glikom ve juvenil granuloza hücreli tümör ile birlikte görülebilir.

#### **Maffucci sendromu**

Multipl kondromlara eşlik eden yumuşak dokuda kavernöz hemanjiomlar ve içi hücreli hemanjiom ile birlikte görülür. Non-hereditördür ve çocukluk çağında görülür. Kondrosarkom gelişme riski %53 oranındadır. Anjiosarkom, astrositom, pankreas karsinomu ile birlikte rastlanabilir.

#### **Kondrosarkom**

Malign kemik tümörlerinin %20'sini oluşturur. Elli yaş üzeri ve erkeklerde daha sıktır. Pelvis, proksimal femur, proksimal humerus, distal femur ve kotlar tutulur. Distal ekstremitelerde nadir görülür. Ağrılı, giderek büyüyen kitleler mevcuttur.

Mikroskopik olarak kırıkdağ lobüllerinden oluşan tümör dokusu görülür. Hüreselliği, pleomorfizmi ve mitotik aktivitesine göre üç derece üzerinden değerlendirme yapılır. Çoğu düşük dereceli tümörlerdir (Grade I). Yavaş büyür ve lokal agresiftir. Beş yıllık sağkalım %83'tür. Yüksek dereceli tümörler daha agresiftir. Çapı 10 cm'den büyüktür ve yumuşak doku kitlesi oluşturur. Hematojen metastaz görülür. Beş yıllık sağkalım %53'tür.

## **FİBRÖZ VE FİBROSEÖZ TÜMÖRLER**

Fibröz Kortikal Defekt/Non-ossifiye Fibrom

Tutulmuş yerleri; uzun kemiklerin metafizer bölgeleridir. Metafizer

fibröz defekt kortekse sınırlı 1-2 cm'lik küçük lezyondur. 2-4 cm'lik daha büyük lezyonlar non-ossifiye fibrom olarak bilinir. Son zamanlarda her iki lezyonun da ayırım yapılmadan non-ossifiye fibrom olarak adlandırılması önerilmektedir.

Gelişme çağındaki çocuklarda %30-40 oranında görülür. Sıklıkla asemptomatiktir. Büyük lezyonlarda ağrı ve patolojik kırık görülebilir. Çoğu birkaç yıl içinde kendiliğinden normal, kortikal kemiğe dönüşür. Büyük lezyonlar kürete edilebilir. Mikroskopik olarak girdapsı gelişim gösteren osteoklastik dev hücrelerin eşlik ettiği içi şekilli fibroblastlardan oluşan lezyon görülür.

### **Fibröz Displazi**

Çocuklar ve genç erişkinlerde görülen benign bir lezyondur. Femur, kranium ve yüz kemikleri tutulur. Monostotik form tek kemiğin tutulması olup olguların %70'ini oluşturur. Poliostotik form ise birden çok kemiğin tutulmasıdır.

Poliostotik formu McCune Albright sendromu olarak bilinir. Sütü kahve (café au lait) deri pigmentasyonları ve puberte prekoks, hipertiroidi, hipofiz adenomu gibi endokrin bozukluklar mevcuttur.

İyi sınırlı intramedüller lezyon bulunur. Radyolojik olarak buzlu cam görünümünde kemiği genişletip şeklini bozabilen lezyon görülür. Çoban asası deformitesi tipiktir. Hastalığın seyri tutulumun yaygınlığına göre değişir.

Mikroskopik olarak çevresinde osteoblastlar bulunmayan, Çin alfabetesine benzeyen ince kırık kemik trabekülleri ve çevresinde fibroblastik doku izlenir.

## **DİĞER KEMİK TÜMÖRLERİ**

### **Ewing Sarkomu/Primitif Nöroektodermal Tümör**

Küçük yuvarlak hücreli malign tümördür. Nöroektodermal diferansiyasyon gösterir.

Osteosarkomdan sonra ikinci sıklıktaki pediatrik kemik sarkomudur. Primer kemik tümörlerinin %6-10'unu oluşturur. t(11;22) (q24;q12) resiprokal kromozom translokasyonu mevcuttur (EWSR1-FLI1 füzyon transkript onkoproteini). Uzun kemiklerin diyafizi, pelvis ve kotlar tutulur. Göğüs duvarından gelişenlere Askin tümörü de denilir.

Tümör kemiğin medullasını tutar. Korteks ve periost da tutularak kanamalı, nekrozlu tümör kitlesi oluşur. Mikroskopik olarak lenfositlerden biraz daha büyük dar sitoplazmalı küçük yuvarlak hücrelerden oluşan tümör infiltrasyonu görülür. Homer-Wright rozetleri nöral diferansiyasyonu gösterir.

### **Dev Hücreli Kemik Tümörü**

Benign ancak lokal agresif kemik tümörüdür. Primer kemik tümörlerinin %4-5'ini oluşturur. Yirmi-kırk beş yaşlarda görülür. Çok sayıda osteoklast tipi multinükleer dev hücreler içermesi nedeniyle bu adı almıştır. Aradaki stromal hücreler RANK ligandı

eksprese eder ve osteoklast benzeri hücrelerin oluşumunu uyarır.

Uzun kemiklerin uçları (epifiz), vertebra tutulur. Tümör korteksi harap eder. Kırmızı-kahverenkli bir tümördür. Kistik dejenerasyon görülebilir. Mikroskopik olarak mononükleer stromal hücreler arasında çok sayıda multinükleer osteoklast tipi dev hücrelerden oluşur. Küretaj sonrası nüks sıktır. %2 oranında akciğer metastazı görülebilir. Metastaz lokal eksizyonla tedavi edilebilir.

### Plazma Hücreli Miyelom

Monoklonal neoplastik plazma hücre proliferasyonudur. Çok sayıda lezyon bulunduğu multipl miyelom olarak adlandırılır. Altmış-yetmiş yaşlarında daha sık görülür. Hematopoetik kemik iliği içeren vertebra, kotlar, kafatası, pelvis, femur, klavikula, skapula tutulur. Agresif gidişlidir.

### Kordoma

Notokord diferansiasyonu gösteren malign tümördür. Elli-yetmiş yaş aralığında daha sık görülür. Sakrokoksigeal bölge, vertebra ve kafatası tabanı tutulur. Mikroskopik olarak fibröz septalar arasında kordonlar oluşturan berrak köpüksü sitoplazmalı büyük hücreler görülür. Metastaz riski %40'tır.

### KAYNAKLAR

1. The WHO Classification of Tumours Editorial Board. Soft Tissue and Bone Tumours. 5th ed. International Agency for Research on Cancer, Lyon. 2020.
2. Horvai A. Bones, joints and soft tissue tumors. In: Kumar V, Abbas AK, Aster JC. Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease. 10th ed. Canada: Elsevier Saunders, 2021:1171-1216.
3. Dervişoğlu S, Bilgiç B, Doğanavşargil B. Kemik ve Eklem Patolojisi: Multidisipliner Yaklaşım. 2.baskı. Ankara: Kongre Kitabevi, 2021.
4. Unni KK, Inwards CY. Dahlin's Bone Tumors. 6th ed. Philadelphia: Wollters Kluwer, Lippincott Williams & Wilkins Health, 2010.



## B2. HEMATOLENFOİD SİSTEM PATOLOJİSİ

1-HEMATOPOEZ CE HEMATOPOETİK HÜCRELERİN NEOPLAZİLERİ

2-HODGKİN LENFOMA

3-LENFOİD NEOPLAZİLER

4-PLAZMA HÜCRELİ NEOPLAZİ VE İLİŞKİLİ HASTALIKLAR, TİMÜS VE DALAK HASTALIKLARI



# HEMATOPOEZ VE HEMATOPOETİK HÜCRELERİN NEOPLAZİLERİ

Prof. Dr. Ebru Zemheri

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Patoloji, İstanbul

Hematopoez pluripotent kök hücreden kan hücrelerinin farklılaşarak oluşmasıdır (Şekil 1).

**Beyaz kan hücreleri:** Miyeloid hücreler, lenfoid hücreler, histiositler.

Beyaz kan hücrelerinde neoplaziye yol açan etiyolojik faktörler aşağıdaki gibidir:

**Kromozomal trans lokasyonlar ve akkiz mutasyonlar:** Hücrenin gelişme, büyüme ve yaşam süresini ilgilendiren genlerde mutasyon vardır. Mutasyon sonucunda, fonksiyon kaybı veya kazanımı gelişir.

**Inherited genetik faktörler:** Bloom sendromu, Fankoni anemisi, ataksi telenjektazi, Down sendromu, tip 1 nörofibromatoziste lösemi riski artar.

**Virüsler:** HTLV-1: Yetişkin T-hücreli lösemi/lenfoma, EBV: Burkitt lenfoma, Hodgkin lenfoma, T ve NK hücreli lenfomalar, KSHV/HHV-8: Kaposi sarkomu, B-hücreli lenfomalar.

**Kronik immün sistem uyarımı:** Helikobakter pilori enfeksiyonu: Mide B-hücreli lenfoma, Gluten-sensitive enteropati: İntestinal.

**T-hücreli lenfoma, HIV:** B-hücreli lenfomalar, EBV: B-hücreli lenfomalar, KSHV/HHV-8: B-hücreli lenfoma.

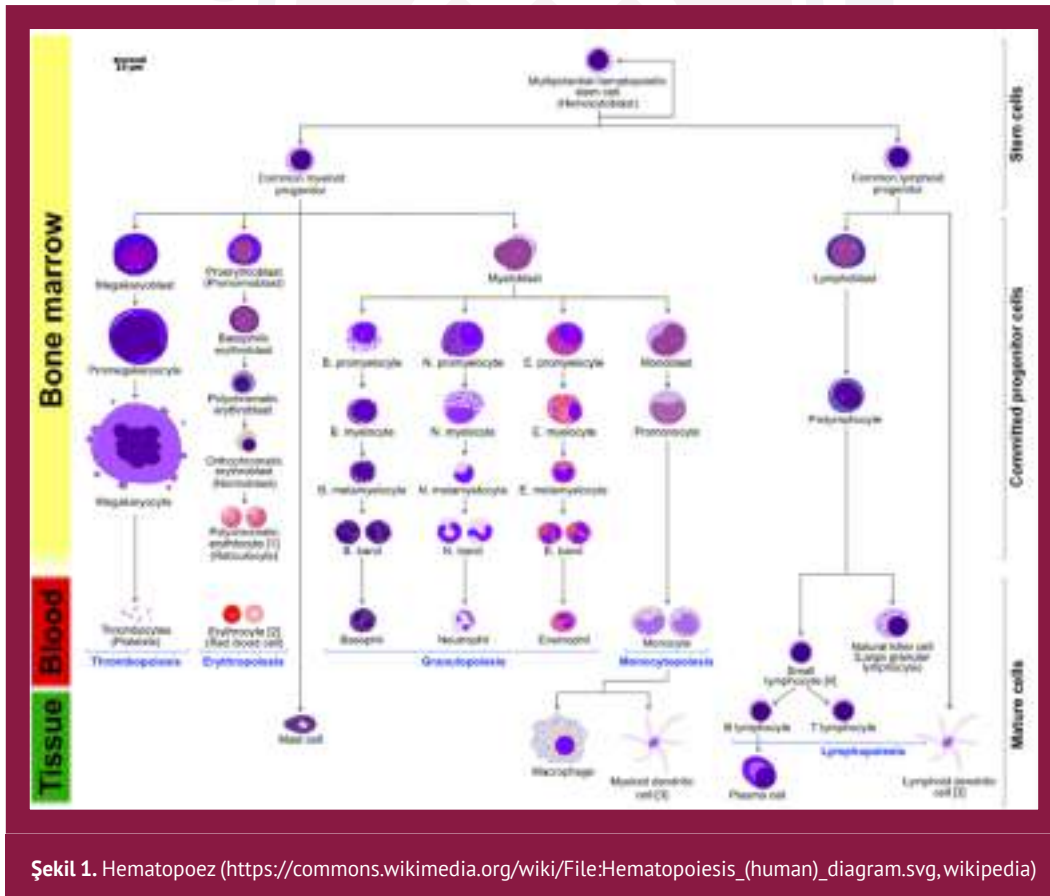
**İatrojenik faktörler:** Radyoterapi, kemoterapi, sigara, akut miyeloid lösemi (AML) riskini 1,3-2-kat artırır (benzen).

## Miyeloid Neoplaziler

Hematopoetik progenitör hücrelerden köken alır. Sıklıkla kemik iliği daha nadir olarak ta dalak, karaciğer, lenf nodlarında görülür. Üç tip miyeloid neoplazi vardır.

**A. AML:** Kemik iliğinde blast artışı vardır (%20'nin üstünde).

**B. Miyelodisplastik sendrom (MDS):** Hücrelerde displazi vardır ve bu efektif olmayan hematopoez sonucu kanda sitopeni gelişir.



**C. Miyeloproliferatif hastalık:** Bir veya birden fazla miyeloid seri hücrelerinde artış mevcuttur, displazi yoktur.

#### Miyeloid Neoplazilerin Ortak Özellikleri

1. Miyeloid neoplaziler transforme hematopoetik progenitörlerden köken alır.
2. Miyeloid neoplaziler zaman içinde agresif forma dönüşebilir.
3. Hem MDS hem miyeloproliferatif hastalıklar AML'ye dönüşebilir.
4. Miyeloproliferatif hastalıklardan kronik miyeloid lösemi (KML), lenfoblastik lösemiye dönüşebilir.

#### A. Akut Miyeloid Lösemi

Hematopoetik öncül hücrelerin tümüdür. Onkogenik mutasyon kemik iliğinde immatür miyeloid blast artışı (%20'nin üstünde) ve birikimine neden olur. Miyeloid gelişimde mevcut olan duraklama o seride arrest, kemik iliğinde yetmezlik, anemi, trombositopeni ve nötropeni izlenir. AML her yaşta görülür, pik yaş 60'tır.

#### AML Alt Tipleri (Dünya Sağlık Örgütü 2016)

**1. AML rekürren genetik anomali içeren:** t(8:21) AML: Matürasyon gösteren AML izlenir. T(15:17) AML: Promiyelositik lösemi: hematolojinin acilidir. Auer body çok sık, dissemine intravasküler koagülasyon (DİK) yaygın PML-RARA füzyon proteini vardır ve all trans retinoik asid (ATRA) ile tedavi edilir (AML M3 olarak da anılır).

**5q, 7q, 20q anomalisi:** MDS benzeri displastik değişikliklerin eşlik ettiği AML. İnv(16): Miyelomonositik morfoloji.

**2. MDS ilişkili AML:** Kemik iliğinde %20'nin üstünde blast varlığı. MDS hikayesi veya MDS ilişkili sitogenetik anomallik veya multilineage displazi varlığı gerekir. Sitotoksik maruziyet/radyoterapi hikayesi veya AML rekürren genetik anomali ile ilişkili sitogenetik değişiklik yoktur.

**3. Tedavi ilişkili AML:** Alkilleci ajanlar, iyonize radyoterapi, topoizomeraz 2 inhibitörleri, antimetabolit ve antitubulin ajanlar.

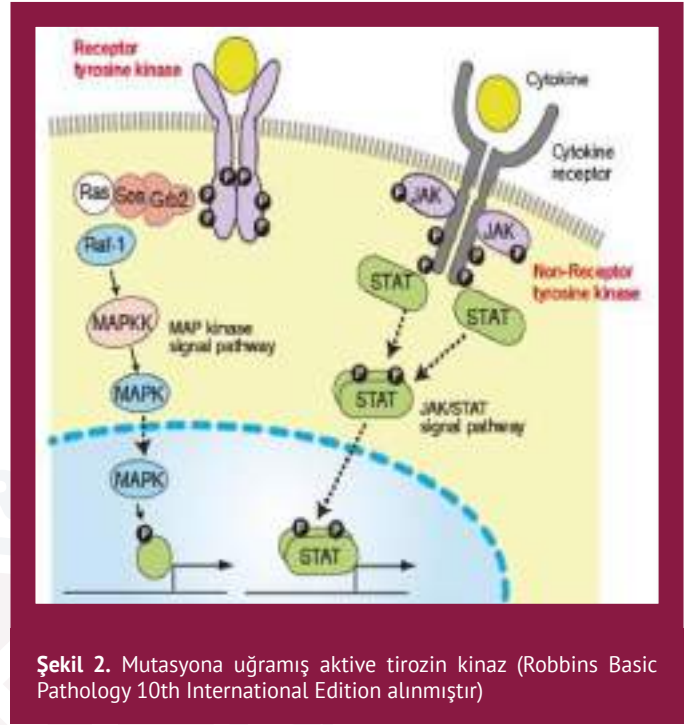
**4. AML spesifiye edilemeyen (NOS):** Genetik anomallik yok veya bilinmeyen gruptur.

**AML, minimal diferansiyasyon gösteren tip:** Morfolojik veya sitokimyasal olarak miyeloid diferansiyasyon izlenmez. (AML M0), miyeloperoksidaz (MPO) negatif.

**AML, matürasyonsuz tip:** Granülositik seride matürasyon gösteren hücreler mevcut ancak <%10'dur. (AML M1), MPO bir kısım hücrede pozitif.

**AML, matürasyonlu tip:** Granülositik seride matürasyon gösteren hücreler mevcut ancak >%10 ve monositik seri <%20'dir (AML M2). En sık görülen tip, Auer rod bulunabilir.

**Akut miyelomonositik lösemi:** Nötrofiller ve öncül hücreleri ile monosit ve öncül "hücreleri en az %20'dir (AML M4)".



Şekil 2. Mutasyona uğramış aktive tirozin kinaz (Robbins Basic Pathology 10th International Edition alınmıştır)

**Akut monoblastik ve monositik lösemi:** Lösemik hücrelerin >%80 monositik seri olmalı, nötrofilik komponent <%20'dir. (AML M5). Monositik hücreler non-spesifik esteraz (NSE) pozitif. Her iki tipte deri ve gingiva infiltrasyonu yaygın.

**Pür eritroid lösemi:** Kemik iliği hücrelerinin >%80 eritroid ve >%30 proeritroblast (AML M6). MDS'ye sekonder gelişebilir. Coombs testi pozitif olabilir.

**Akut megakaryoblastik lösemi:** Blastların >%50 megakaryosit serisi (AML M7). Miyelofibrozis (kemik iliğinde fibröz bağ doku artışı) görülebilir. Bu nedenle kemik iliği yaymasına hücre gelmez: dry tap. Down sendromunda en sık tiptir.

**Akut bazofilik lösemi:** Akut panmiyelozis, miyelofibrozisin eşlik ettiği.

**Akut lösemi morfoloji:** Kemik iliğinde en az %20 oranında blast varlığı.

**Miyeloblast:** İnce kromatinli, belirgin nükleollü, belirgin ancak çok geniş olmayan mavi sitoplazmalı, sitoplazmada MPO pozitif azurofilik granüller.

**Auer rod:** İğne benzeri azurofilik granüller. Özellikle AML t(15;17) (akut promiyelositik lösemi).

**Monoblast:** NSE pozitif.

**Megakaryoblast:** Bazı blastlar megakaryositik diferansiyasyon gösterir. Bu grupta fibrozis eşlik edebilir. Fibroziste artan kolajenler tip 1, 2, 4'tür. En önemli sitokin TGF-beta'dır.

**Eritroblast:** Nadiren blastlarda eritroid diferansiyasyon. Eritroid hücrelerde PAS pozitif.



TABLE 13-11 Tyrosine Kinase Mutations in Myeloproliferative Disorders

Disorder	Mutation	Frequency <sup>1</sup>	Consequences <sup>*</sup>
Chronic myeloid leukemia	BCR-ABL fusion gene	100%	Constitutive ABL kinase activation <sup>1</sup>
Polycythemia vera	JAK2 point mutations	>95%	Constitutive JAK2 kinase activation
Essential thrombocythemia	JAK2 point mutations	50% to 60%	Constitutive JAK2 kinase activation
	MPL point mutations	5% to 10%	Constitutive MPL kinase activation
Primary myelofibrosis	JAK2 point mutations	50% to 60%	Constitutive JAK2 kinase activation
	MPL point mutations	5% to 10%	Constitutive MPL kinase activation
Systemic mastocytosis	c-KIT point mutations	>90%	Constitutive c-KIT kinase activation
Chronic eosinophilic leukemia <sup>1</sup>	FIP1L1-PDGFR $\alpha$ fusion gene	Common	Constitutive PDGFR $\alpha$ kinase activation
	PDE4DIP-PDGFR $\beta$ fusion gene	Rare	Constitutive PDGFR $\beta$ kinase activation <sup>1</sup>

Şekil 3. Miyeloproliferatif hastalıklarda görülen mutasyonlar (Robbins Basic Pathology 10<sup>th</sup> International Edition alınmıştır)

## KLİNİK

1. Anemi, nötropeni, trombositopeni.
2. Kilo kaybı, ateş, deri-mukozalarda kanama, trombositopeni sonucu kanama diatezi.
3. Özellikle AML t (15;17) tipinde prokoagülan ve fibrinolitik faktörlerin salınımı ile kanama eğiliminde artış, DİK gelişimi.
4. Enfeksiyona eğilim.
5. Monositik diferansiyasyon ile deri ve gingiva infiltrasyonu.
6. AML, ALL'ye göre SSS'ye nadir olarak yayılır.
7. Yumuşak dokuda AML: Miyeloid sarkom/granülositik sarkom/kloroma olarak adlandırılır.

## PROGNOZ

Hastaların %60'ında KT sonrası komplet remisyon.

**İyi prognoz:** AML t (8;21) veya inv(16), özellikle c-KIT mutasyonu yokluğu.

**Kötü prognoz:** MDS, genotoksik tedavi sonrası gelişen AML ve yaşlı hastalar.

**B. MDS:** Klonal kök hücre hastalığıdır. Miyeloid seride inefektif diferansiyasyon vardır. İleri yaşlarda sıktır. AML gelişim riski %10-40'dır. Sıklıkla idiyopatiktir. Tedavi sonrası gelişen MDS'de AML dönüşüm daha sık ve hızlıdır, prognoz kötüdür.

Hemogramda hemoglobin <10 G/DL, trombosit <100x10<sup>9</sup>/L, nötrofil <1,8x10<sup>9</sup>/L altında olması o seriyeye ait sitopenidir. MDS olup izole del(5q) veya inv(3) olgularda trombositoz izlenebilir

(>450x10<sup>9</sup>/L). Bir veya birden fazla seride displazi olabilir. Olguların bir kısmında blast artışı görülebilir ancak %20'den azdır.

### Hematopoetik Hücrelerde Displazi Bulguları

**Diseritropoz:** Nükleer tomurcuklanma, köprüleşme, karyoreksis, multinükleasyon, megaloblastoid değişiklikler. Sitoplazmik: Ring sideroblast (perinükleer demir granülü), vaküolleşme, PAS pozitivitesi.

**Disgranulopoz:** Çok küçük veya çok büyük olma, nükleer hiposegmentasyon (psödopelger-Huet), nükleer hipersegmentasyon, granüllerde azalma, psödo Chediak-Higashi granülleri, Döhle cismi, Auer rod, Chediak-Higashi (anormal dev granüller), Döhle cismi (granülosit sitoplazmasında küçük mavi irregüler cisimcik, düz ER agregatı), Auer rod (AML'de tümöral hücrelerin sitoplazmalarında bulunan azurofilik, MPO pozitif granüller, Auer çubuklarının en sık görüldüğü AML tipleri AML M2 ve M3).

**Dismegakaryopoz:** Tek nükleer lob/ayrık lob (pawball)/mikrohipolob.

MDS'de blast sayısı, miyeloid blastlar %20'den az görülür. %5-9: Blast artışı 1, %10-19: Blast artışı 2 olarak sınıflandırılır.

### C. Miyeloproliferatif Neoplazi (MPN)

#### MPN'lerin Genel Özellikleri

Miyeloproliferatif hastalıkların çoğu multipotent miyeloid progenitörlerden köken alır. Bu hastalık grubunda en yaygın

patoloji mutasyona uğramış aktive tirozin kinaz varlığıdır. Mutasyon tirozin kinaz varlığı normal kontrolün bozulmasına ve bağımsız proliferasyona neden olur (Şekil 2).

### MPN'lerin Ortak Özellikleri

Kemik iliğinde proliferatif aktivite vardır, ekstramedüller hematopoez eşlik eder, transformasyon ile fibrozis ve periferik sitopeni gelişir (spent faz), akut lösemiye dönebilir (Şekil 3).

**\*KML:** *t(9:22)* füzyon geni (*BCR-ABL* geni) vardır. Bu gen trozinkinaz aktivitesine sahip protein sentezler. Bu protein anormal immatür granülositik hücrelerin proliferasyonunu indükler.

**Morfoloji:** Kemik iliği: hiperselüler, granülositer (eosinofil ve bazofil dahil) seri ve megakaryositer seri hücrelerinde artış, eritroid seri normal, Megakaryositlerde: Küçük (dwarf) morfoloji.

**Klinik:** Belirgin lökosit artışı ( $100,000 \text{ cells/mm}^3$ ), ekstramedüller hematopoez nedeni ile splenomegali, hepatomegali, blast sayısı %10'dan az, trombosit sayısında artış.

**\*Polisitemia Vera (PV):** Eritroid, granülositer ve meakaryositer seri artmıştır (panmiyelosis). JAK2 mutasyonu (%97) ile eritropoetin olmaksızın unregüle bir eritroid seri proliferasyonu mevcuttur.

**Morfoloji:** Kemik iliği: hiperselüler, eritroid granülositer ve megakaryositer seri hücrelerinde artış, tanı anında %10 olguda orta-şiddetli fibrozis.

### Megakaryositlerde polimorfik görünüm

**Erken faz:** Hafif organomegali, Konjesyon, ekstramedüller hematopoez minimal, periferik kan: bazofillerde artış

**Geç faz:** Sıklıkla tükenme bulguları (spentphase) vardır, yaygın kemik iliği fibrozisi, ekstramedüller hematopoez karaciğer ve dalakta, %1 hastada AML'ye dönüşüm.

**Klinik:** Erişkin, geç yetişkin. Klinik bulgular artmış red cell mass ve hematokrit hemoglobin, Beyaz küre  $12,000-50,000 \text{ cells/mm}^3$  ve trombosit  $500,000/\text{mm}^3$ 'ten fazla, eritropoetin azalmıştır. Hastalar pletorik ve siyanotik görünümde (periferik damarlara kanın göllenmesi ve deoksijenizasyonu sonucu).

**\*Esansiyel trombositozis (ET):** JAK2 (%50) veya MPL (%5-10) mutasyonu izlenir. PV, PMF'den ayrılmalıdır. Reaktif trombositozis (enflamatuvar hastalıklar, demir eksikliği) ekarte edilmelidir.

JAK2 veya MPL trombopoietin bağımsız progenitörler oluşturur. JAK2 mutasyonu PV, ET, primary miyelofibroziste görülebilir.

**Morfoloji: Kemik iliği:** Orta derecede hiperselüler, megakaryositer seride belirgin artış ve anormal görünüm. İnce retikülün lif artışı (hafif derecede) olabilir. Ancak belirgin fibrozis olmaz, periferik yaymada anormal büyük trombositler.

**Klinik:** Genelde 60 yaş, ancak genç yetişkinlerde de olabilir. Ekstramedüller hematopoez, orta derecede, %50 olguda organomegali, nadiren fibrozis ve AML'ye dönüşüm.

**\*Primer miyelofibrozis:** Obliteratif kemik iliği fibrozisi vardır. Fibrozis ile kemik iliği baskılanır, belirgin ekstramedüller hematopoez olur. JAK2 (%50-60) ve MPL (%1-5) mutasyonu vardır. Neoplastik megakaryositlerden fibrojenik faktörler salınır (platelet-derived growth factor ve TGF- $\beta$ ). Bu faktörler fibroblast mutajendir. TGF- $\beta$  kolajen depolanmasını ve anjiyogenezini de uyarır.

### Morfoloji

#### Erken Faz

**Kemik iliği:** Hiperselüler, eritroid, granülositer seri normal fakat megakaryositer seri hücreleri büyük displastik ve anormal kümelenme gösterir, fibrozis minimaldir. Lökositoz ve trombositoz vardır.

**Progresyon fazı:** Daha az selüler ve diffüz fibrotik, atipik megakaryosit yuvaları, dilate sinüsler içinde hematopoietik hücreler.

### Kemik İliği Fibrozisinde Kan Bulguları

1. Prematür kemik iliği hücreleri sinüslerden kana geçerken nükleuslu eritroid ve erken granülositik progenitörler (lökoeitroblastozis) görülür.
2. Teardrop-şekilli eritrositler (dacryocytes): Fibrozisten dolayı şekil bozukluğu olan eritrositler izlenir.
3. Büyük trombositler ve bazofili.

### KAYNAK

Diseases of White Blood Cells, Lymph Nodes, Spleen, and Thymus: Kumar V, Abbas A, Aster Jc. Robbins And Cotran Pathologic Basis Of Disease 10th Edition. Philadelphia: Elsevier; 2017;589-637.

# HODGKİN LENFOMA

Prof. Dr. Ebru Zemheri

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Patoloji, İstanbul

Lenfomalar genel olarak Hodgkin lenfoma (HL) ve non-Hodgkin lenfoma (NHL) olarak ikiye ayrılır. HL ve NHL tutulum ve yayılım açısından farklılık gösterir (Tablo 1).

Ortalama görülme yaşı 32. genç yetişkin ve adolesanlarda en yaygın görülen lenfomalardan biri. Radyoterapi ve kemoterapi ile başarı ile tedavi edilen ilk insan kanseri. Çoğu olguda kür mevcut.

## Hodgkin Lenfoma Sınıflaması

- 1. Klasik HL:** 4 alt tipi bulunur: Nodular sklerozan tip/ MikstSelüler tip/lenfositten zengin tip/lenfositten fakir tip,
2. Nodüler lenfosit predominant HL.

## TANI

Reed-Sternberg (RS) hücreleri ve varyantlarının görülmesi ile konulur.

**RS Hücreleri:** Büyük, tek/multipl nükleuslu, multipl nükleer loblu, büyük inklüzyon benzeri eozinofilik nükleollü, geniş sitoplazmalı. Hücreler  $\geq 45 \mu\text{m}$ 'dir. Nükleoller 5-7  $\mu\text{m}$ 'dir (küçük lenfosit kadar).

## Reed-Sternberg Hücrelerinin Varyantları (Şekil 1)

- 1. Mononükleer varyant (Hodgkin hücresi):** Tek nükleus, büyük nükleol.
- 2. Laküner varyant:** Katlantılı veya multilobe nükleoslu, geniş soluk sitoplazmalı, çevresinde boşluk (halo) olan hücreler.

Nodüler sklerozan tipte siktir.

**3. RS hücresi:** Binükleuslu, belirgin eozinofilik nükleollü (baykuş gözü benzeri). Sıklıkla mikstselüler tipte izlenir.

**4. Mummifiye varyant:** RS hücrelerinde ölüm ile piknotik nüveli sitoplazmalı parçalanmış hücreler ortaya çıkar.

**5. Lenfohistiositik varyant:** (L&H cells): Polipoid nükleuslu, belirsiz nükleollü, orta genişlikte sitoplazmalı hücreler. Lenfositten zengin tipte sık.

**RS hücrelerine benzer hücrelerin görüldüğü diğer hastalıklar:** Enfeksiyöz mononükleozis, solid doku kanserleri, büyük hücreli NHL'ler.

## Klasik Hodgkin Lenfoma Alt Tipleri (Tablo 2)

### 1. Klasik Hodgkin Lenfoma

#### Nodular Sklerozan Tip

En sık tip (%65-70), genç kadınlarda, mediastinal, alt servikal ve supraklavikular lenf nodu tutulum yaygındır.

Zeminde T lenfositler, eozinofiller, plazma hücreleri, histiositler. Lenf nodunu nodüllere ayıran kolajen lif artışı, laküner RS hücreleridir.

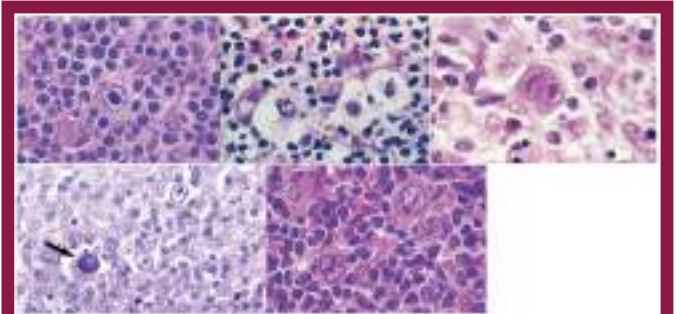
Epstein-Barr virüs (EBV) ilişkisi yoktur.

#### Mikst Sellüler Tip

Olguların %20-25'ini oluşturur. İkinci en sık tiptir. Görülme yaşı 50'dir.

Tablo 1. Hodgkin ve non-Hodgkin lenfoma farklılıkları (Robbins Basic Pathology 10<sup>th</sup> International Edition alınmıştır)

TABLE 13-7 Differences between Hodgkin and Non-Hodgkin Lymphomas	
Hodgkin Lymphoma	Non-Hodgkin Lymphoma
More often localized to a single axial group of nodes (cervical, mediastinal, para-aortic)	More frequent involvement of multiple peripheral nodes
Orderly spread by contiguity	Noncontiguous spread
Mesenteric nodes and Waldeyer ring rarely involved	Waldeyer ring and mesenteric nodes commonly involved
Extra-nodal presentation rare	Extra-nodal presentation common



Şekil 1. Reed-Sternberg hücrelerinin varyantları 1-Mononükleer varyant, 2-Laküner varyant, 3-Reed Sternberg hücresi, 4-Mummifiye varyant, 5-Lenfohistiositik varyant: (L&H cells) (Robbins Basic Pathology 10<sup>th</sup> International Edition alınmıştır)

Tablo 2. Hodgkin lenfoma alt tipleri (Robbins Basic Pathology 10<sup>th</sup> International Edition alınmıştır)

Table 13-8 Subtypes of Hodgkin Lymphoma		
Subtype	Morphology and Immunophenotype	Typical Clinical Features
Nodular sclerosis	Frequent lacunar cells and occasional diagnostic RS cells; background infiltrate composed of T lymphocytes, eosinophils, macrophages, and plasma cells; fibrous bands dividing cellular areas into nodules. RS cells CD15+, CD30+; usually EBV-	Most common subtype; usually stage I or II disease; frequent mediastinal involvement; equal occurrence in males and females (F = M), most patients young adults
Mixed cellularity	Frequent mononuclear and diagnostic RS cells; background infiltrate rich in T lymphocytes, eosinophils, macrophages, plasma cells; RS cells CD15+, CD30+; 70% EBV+	More than 50% present as stage III or IV disease; M greater than F; biphasic incidence, peaking in young adults and again in adults older than 55
Lymphocyte rich	Frequent mononuclear and diagnostic RS cells; background infiltrate rich in T lymphocytes; RS cells CD15+, CD30+; 40% EBV+	Uncommon; M greater than F; tends to be seen in older adults
Lymphocyte depletion	Reticular variant: Frequent diagnostic RS cells and variants and a paucity of background reactive cells; RS cells CD15+, CD30+; most EBV+	Uncommon; more common in older males, HIV-infected individuals, and in developing countries; often presents with advanced disease
Lymphocyte predominance	Frequent L&H (popcorn cell) variants in a background of follicular dendritic cells and reactive B cells; RS cells CD20+, CD15-, CD30-; EBV-	Uncommon; young males with cervical or axillary lymphadenopathy; mediastinal

L&H, lymphohistiocytic; RS cell, Reed-Sternberg cell.

Erkeklerdeki en sık HL tipi.

Gece terlemesi, ateş kilo kaybı sıktır.

Zemine T lenfositler, eozinofiller, plazma hücreleri, histiositler.

Klasik RS hücreleri ve mononükleer varyant sık.

Olguların %70'inde EBV pozitif.

### Lenfositten Zengin Tip

HL'lerin %5'ini oluşturur.

Genç erkeklerde, boyun/aksiller lenf nodlarında görülür.

Zemine bol miktarda matür T lenfosit az sayıda RS hücresi izlenir.

EBV olguların %40'ında pozitifdir.

Prognoz çok iyidir.

### Lenfositten Fakir Tip

En az görülen tip.

Yaşlı, erkeklerde sık.

HIV pozitif kişilerde ve geri kalmış ülkelerde en sık görülen HL tipi.

İleri hastalık, sistemik semptomlar sık, prognoz diğer tiplere göre kötü.

Zemine az sayıda lenfosit ve yaygın RS hücreleri görülür.

EBV olguların %90'ından fazlasında pozitifdir.

### 2. Nodüler Lenfosit Predominant Hodgkin Lenfoma

HL olgularının %5'ini oluşturur.

Genç erkeklerde servikal-aksiller lenf nodunda sık.

Prognoz mükemmel.

EBV ilişkisi yok.

Lenf nodunda nodüler paternde tutulum mevcuttur.

Zemine B lenfosit yoğunlukla mevcut ve T lenfosit eozinofil, plazma hücreleri az veya yoktur.

L&H (lymphocytic and histiocytic) hücreleri.

RS hücresi zor bulunur.

### İmmünohistokimya

#### Klasik HL

**Tanısal hücreler:** CD20, CD3 negatif, CD30, CD15 pozitif.

Zemine T-hücreleri (CD3 pozitif).

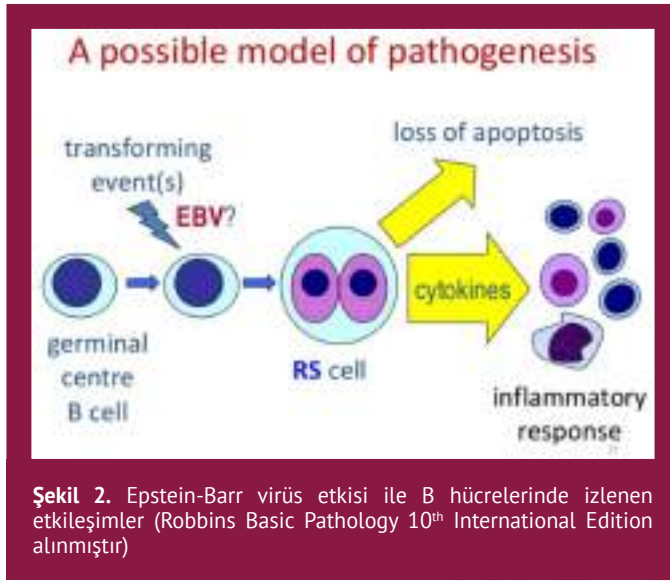
NLPHL

Tanısal hücreler CD20 pozitif CD30, CD15 negatif.

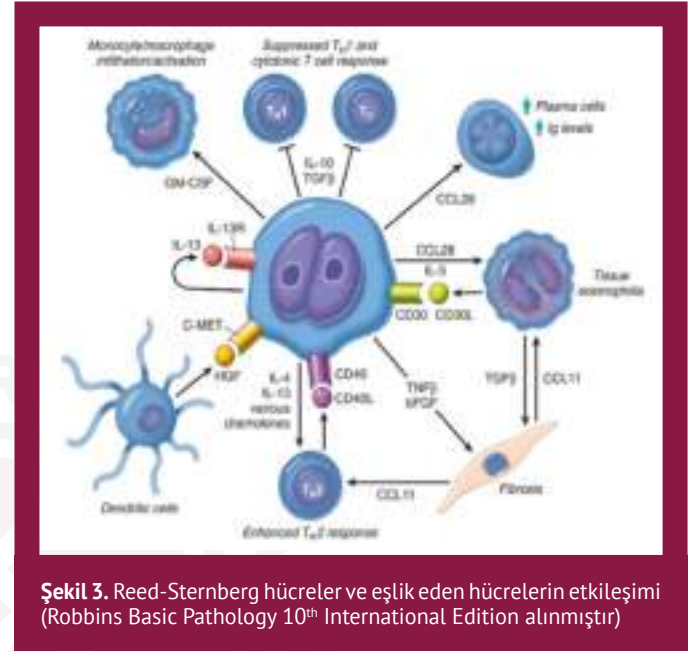
Zemine B hücreleri (CD20 pozitif), dağınık T-hücreleri (CD3 pozitif).

#### Hodgkin Lenfoma Patogenezi

HL patogenezi EBV önemli bir yer tutar (Şekil 2).



RS hücrelerinden salınan sitokinler/kemokinlerin etkileri ile lenfosit, plazma hücreleri, eozinofiller ve histiositlerde artış izlenir (Şekil 3).



**Sitokinler:** IL-5, IL-10, IL-13 ve TGF-β.

**Kemokinler:** TARC, MDC, IP-10 ve CCL28.

#### KAYNAK

Diseases of White Blood Cells, LymphNodes, Spleen, and Thymus: Kumar V, Abbas A, Aster JC. Robbins And Cotran Pathologic Basis Of Disease 10<sup>th</sup>. Edition. Philadelphia: Elsevier; 2017;589-637.

# LENFOİD NEOPLAZİLER

Prof. Dr. Ebru Zemheri

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Patoloji, İstanbul

**Lenfositik lösemi:** Kemik iliği ve periferik kan tutulumudur.

**Lenfoma:** Malign lenfoid proliferasyonun ayrı bir doku kitlesi olarak görülmesidir.

Bu iki antite birlikte görülebilir.

Lenfoid neoplazi B-hücreli, T-hücreli, ve NK-hücreli kökenlidir (Şekil 1). Neoplastik hücrenin fenotipi köken aldığı yere benzer ve buna göre sınıflama yapılır. Lenfoid neoplazi tanısı histolojik inceleme ile konulur. Lenfoid neoplazilerin çoğu progenitor hücrelerine benzer reseptöre sahip ve monoklonaldır. Normal immün yanıtta lenfosit popülasyonu poliklonaldır. Lenfoid neoplazilerin çoğu B-hücreli (%85-90) geri kalanı T-hücreli ve NK orijinlidir (Tablo 1). Lenfoma lösemnin tanısı morfoloji yanı sıra antikor ekspresyonuna göre tanınır.

## Prekürsör B-Hücreli ve T-Hücreli Neoplazi

### Lenfoblastik Lösemi/Lenfoma

İmmatür B (pre-B) veya T (pre-T) hücreli (lenfoblast) köken alır. Çocukluk çağı lösemilerinin %85'i B-ALL'dir, kemik iliği

tutuluma bağlı pansitopeni ile hasta başvurur. T-LBL adolesanlarda sıktır ve timik lenfoma olarak bilinir. Timik kitle ve kemik iliği tutulumuna bağlı pansitopeni ile hasta başvurur (Tablo 1).

**Morfoloji:** Kemik iliği hiperselülerdir ve lenfoblast artışı mevcuttur. Lenfoblast küçük lenfositten büyük nükleuslu, bazofilik sitoplazmalı, ince kromatinli nükleol yok/belirsizdir. Mitoz ve apoptoz yüksek (yıldızlı gökyüzü manzarası). Mediastinal timik kitlelerin %50-70'i T-LBL'dir.

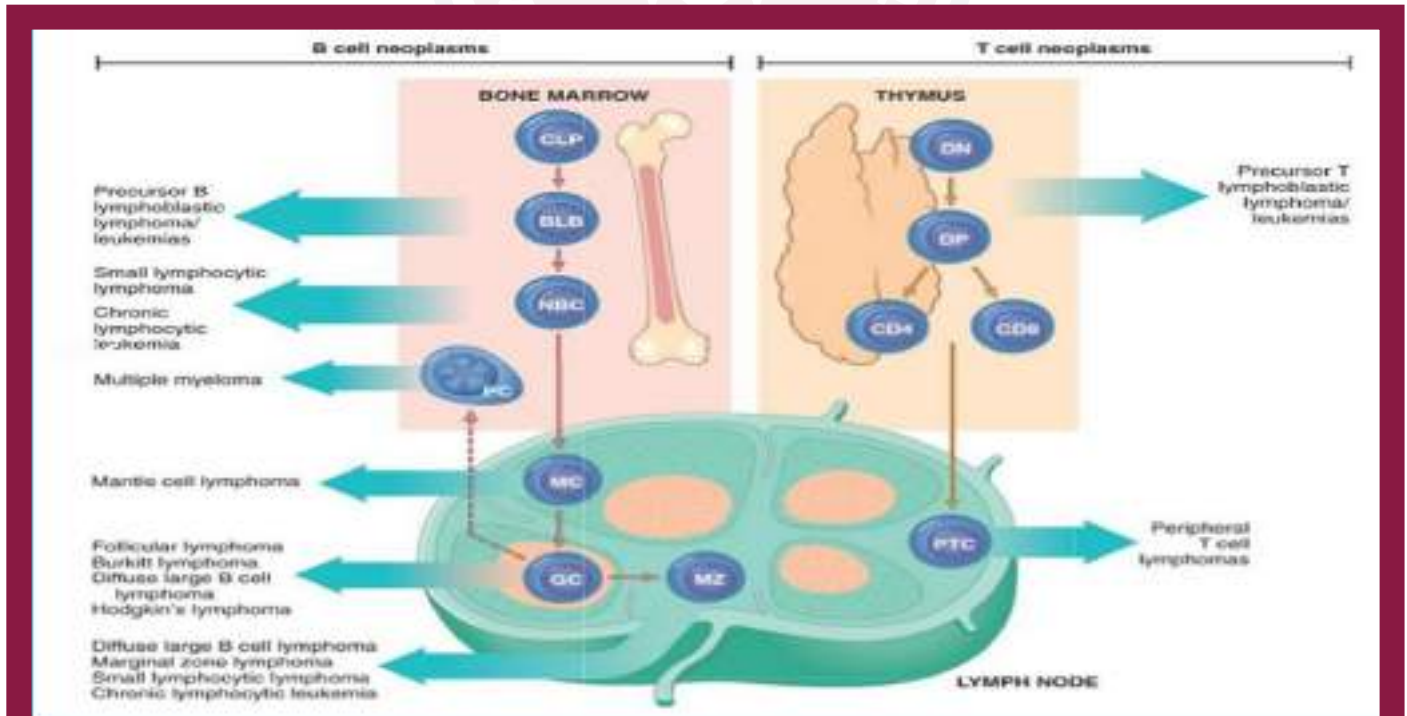
## AYIRICI TANI

### Akut Miyeloid Lösemi

**Miyeloid blast:** Daha ince kromatinli, belirgin nükleollü, bazen sitoplazmik granüllü.

Morfolojik ayırımın güç olduğu olgularda immünohistokimyasal ve histokimyasal boyalar kullanılır. Lenfoblast: Sitoplazmik olarak miyeloperoksidaz negatif, periyodik asit-Schiff- pozitifdir.

**İmmünofenotip:** Terminal deoxynucleotidyl-transferase (TdT)



Şekil 1. T ve B-hücrelerinin matürasyonu ve lenfomaların köken aldığı alanlar (Robbins Basic Pathology 10th International Edition alınmıştır)

Tablo 1. İmmatür B ve T hücreli Lenfoid Neoplaziler (Robbins Basic Pathology 10<sup>th</sup> International Edition)

TABLE 13-6 Summary of Major Types of Lymphoid Leukemias and Non-Hodgkin Lymphomas			
Diagnosis	Cell of Origin	Genotype	Salient Clinical Features
<b>NEOPLASMS OF IMMATURE B AND T CELLS</b>			
B-cell acute lymphoblastic leukemia/lymphoma	Bone marrow precursor B cell	Diverse chromosomal translocations; t(12;21) involving <i>CBFα</i> and <i>ETV6</i> present in 25%	Predominantly children; symptoms relating to marrow replacement and pancytopenia; aggressive
T-cell acute lymphoblastic leukemia/lymphoma	Precursor T cell (often of thymic origin)	Diverse chromosomal translocations, <i>NOTCH1</i> mutations (50% to 70%)	Predominantly adolescent males; thymic masses and variable bone marrow involvement; aggressive

pre-B ve pre-T lenfoblastların %95'inden fazlasında pozitifdir.

T ve B alt tipe göre T (CD2, CD3, CD5, CD7) ve B (CD20, CD19, CD79, PAX5) belirteçleri pozitif olur.

#### Kötü Prognostik Kriterler

1. İki yaş altı (bu grupta MLL gen translokasyonu olduğundan prognoz kötüdür),
2. Adölesan veya yetişkin dönemde başlaması,
3. 100.000 üstünde periferik blast sayısı,
4. t(9;22) (Philadelphia chromosome) varlığı.

#### İyi Prognostik Kriterler

1. 2-10 yaş arasında olması,
2. Beyaz küre sayısının düşük olması,
3. Hiperdiploidi,
4. Trizomi 4, 7 ve 10 varlığı,
5. t (12;21) varlığı.

#### Matür B-Hücreli ve T-Hücreli Lenfoma

Matür B hücrelerinden köken alan lenfomalar olup Tablo 2'de özetlenmiştir.

#### 1. Kronik Lenfositik Lösemi (KLL)/Small Lenfositik Lenfoma (SLL)

Lenfositoz (absolutely lymphocyte count >4000 per mm<sup>3</sup>). Erişkinlerde en yaygın lösemi.

Ortalama görülme yaşı 60 E/K: 2/1. Yaygın lenfadenopati, splenomegali. Hipogamaglobulinemi tipiktir. Delesyon sık, translokasyon nadirdir.

**Morfoloji:** Küçük lenfosit [yuvarlak nükleus-kümelikromatin (kaplumbağa sırtı benzeri), dar sitoplazma], smudge hücre-sepet hücre (yayma sırasında parçalanmış hücreler), daha büyük ve belirgin nükleollü hücre (prolenfosit) <%55, mitotik aktif

hücrelerden oluşan proliferasyon merkezleri (patognomonik).

**Kemik iliği tutulumu:** KLL.

**Lenf nodu tutulumu:** SLL.

**İmmünofenotip:** Pan-B-hücreli belirteçleri pozitif: CD19 ve CD20, CD23 ve CD5 pozitif.

Yüzey immünglobulinlerinin düşük ekspresyonu (genellikle IgM veya IgD) tipik.

Kötü Prognostik Faktörler

- 1) 11q ve 17p delesyon varlığı,
- 2) Somatik hipermutasyon yokluğu,
- 3) ZAP-70 ekspresyonu,
- 4) Richter sendromu gelişimi.

#### KLL'de Transformasyon

1. Prolenfositik transformasyon (%15-30). Sitopenide artış, splenomegalide artış, prolenfositlerin artışı,
2. Diffüz büyük B-hücreli lenfoma (DLBCL): Richter sendromu (~%5-10), lenf nodları dalakta hızlı büyüme,
3. Diğer lenfomalara dönüşüm (Hodgkin lenfoma, mantlezon lenfoma gibi).

#### 2. Foliküler Lenfoma

**Morfoloji:** Lenf nodunda nodular/nodular-diffüz/diffüz gelişim paterni.

İki tip hücre vardır.

**1) Küçük hücreler:** İrregüler, çentikli nükleuslu (sentrosit=küçük çentikli hücre).

**2) Büyük hücreler:** Açık kromatinli orta derecede sitoplazmalı, çok-belirgin nükleollü (sentroblast).

Klinik: Periferik kanda lenfositoz (20,000 hücre per mm<sup>3</sup>), ağrısız generalize lenfadenopati. Olguların %85'inde paratrabeküler kemik iliği tutulumu. Dalak beyaz pulpa ve hepatik portal triat tutulumu. Gastrointestinal ve santral sinir sistemi veya testis

**Tablo 2. Matür B hücreli Lenfoid Neoplaziler (Robbins Basic Pathology 10<sup>th</sup> International Edition alınmıştır)**

NEOPLASMS OF MATURE B CELLS			
Burkitt lymphoma	Germinal-center B cell	Translocations involving c-MYC and Ig loci, usually t(8;14); subset EBV-associated	Adolescents or young adults with extranodal masses; uncommonly presents as "leukemia"; aggressive
Diffuse large B-cell lymphoma	Germinal-center or post-germinal-center B cell	Diverse chromosomal rearrangements, most often of BCL6 (30%), BCL2 (10%), or c-MYC (5%)	All ages, but most common in adults; often appears as a rapidly growing mass; 30% extranodal; aggressive
Extranodal marginal zone lymphoma	Memory B cell	t(11;18), t(1;14), and t(14;18) creating MALT1-IAP2, BCL10-IgH, and MALT1-IgH fusion genes, respectively	Arises at extranodal sites in adults with chronic inflammatory diseases; may remain localized; indolent
Follicular lymphoma	Germinal-center B cell	t(14;18) creating BCL2-IgH fusion gene	Older adults with generalized lymphadenopathy and marrow involvement; indolent
Hairy cell leukemia	Memory B cell	No specific chromosomal abnormality	Older males with pancytopenia and splenomegaly; indolent
Mantle cell lymphoma	Naive B cell	t(11;14) creating CyclinD1-IgH fusion gene	Older males with disseminated disease; moderately aggressive
Multiple myeloma/solitary plasmacytoma	Post-germinal-center bone marrow homing plasma cell	Diverse rearrangements involving IgH; 13q deletions	Myeloma: older adults with lytic bone lesions, pathologic fractures, hypercalcemia, and renal failure; moderately aggressive Plasmacytoma: isolated plasma cell masses in bone or soft tissue; indolent
Small lymphocytic lymphoma/chronic lymphocytic leukemia	Naive B cell or memory B cell	Trisomy 12, deletions of 11q, 13q, and 17p	Older adults with bone marrow, lymph node, spleen, and liver disease; autoimmune hemolysis and thrombocytopenia in a minority; indolent

gibi ektranodal tutulum. Seyir sırasında DLBCL'ye dönüşebilir. İmmünofenotip: Neoplastik hücreler B-hücreli belirteçler pozitif: CD19, CD20.

**Germinal merkez belirteçleri pozitif:** CD10, BCL6.

KLL/SLL ve mantle hücreli lenfoma aksine CD5 negatif. BCL2 %90'dan fazla olguda pozitif (reaktif folikül BCL2-negatiftir).

**Moleküler patogeneze:** t(14;18) translokasyonu %90 olguda mevcut, transloke olan gen IgH'dir. BCL2 apoptozu inhibe eder ve foliküler lenfoma hücrelerinin ömrünü uzatır. Normal germinal merkez hücreleri ise apoptoza gider.

### 3. Diffüz Büyük B-Hücreli Lenfoma

NHL'nin en yaygın tipidir. Görülme yaşı 60, E>K. Nadiren genç yetişkin ve çocuklarda.

Hücre orijinine göre 2 tipe ayrılır.

**GCB:** Germinal merkez kökenli B-hücrelerinden (GCB) köken alan.

**ABC:** Germinal merkez dışı aktive B-hücrelerinden köken alan.

**Morfoloji:** Diffüz proliferasyon. Yuvarlak-oval nükleuslu belirgin nükleollü büyük hücreler. Nadiren multiloblu (Reed-Sternberg benzeri), santral nükleollü, çentikli nüveli hücreler.

**İmmünofenotip:** Matür B-hücre belirteçleri pozitif: CD19 ve CD20 pozitif.

**GCB origin gösteren tip:** GCB belirteçleri pozitif: CD10 ve BCL6. Activated B-hücreli origin (ABC) gösteren tip: GCB belirteçleri negatif: CD10 ve BCL6.

**Aktive B-hücre belirteçi pozitif:** MUM-1.

**Klinik:** DLBCL hızlı büyüyen nodal-ektranodal tutulum gösteren lenfoma. Waldeyer ring, orofaringeal lenfoid doku, karaciğer, dalak, gastrointestinal sistem, deri, kemik, beyin tutulumu görülebilir. Kemik iliği tutulumu daha az sıklıktadır. HHV8 ve EBV etiolojide rol oynar.

### 4. Burkitt Lenfoma

Üç tiptir.

1) Endemik, Afrika tipi,



- 2) Sporadik, non-endemik tip,
- 3) İmmünyetmezliği olan, en sık HIV pozitif hastalarda görülen tip.

**Morfoloji:** Lenf nodunda diffüz infiltrasyon. Orta çaplı yuvarlak-oval nükleuslu, kaba kromatinli, multipl küçük nükleollü, orta yoğunlukta sitoplazmalı hücreler. Kemik iliği aspirasyonunda orta çaplı küçük multipl nükleollü, mavi-vakuollü sitoplazmalı hücreler.

Yüksek mitoz, ki67 %100. Hızlı büyüyen tümörlerde apoptoz yaygın izlenir. Apoptoz sonucu nükleer kırıntı fagosite etmiş makrofajlar (Tingible body makrofajlar) artar. Tingible body makrofajlar: Yıldızlı gökyüzü manzarası.

**İmmünofenotip:** Matür B-hücreli belirteçleri: IgM, CD19, CD20, CD10 ve BCL6 (germinal merkez belirteçleri) pozitif. BCL2 hemen her zaman negatiftir. *c-Myc*: pozitif

**Moleküler patogenezi:** Hemen tüm Burkitt lenfomalarında t(8:14) kromozom üzerindeki *c-Myc* geninde translokasyon. *P53* geninde mutasyon. Tüm endemik tümörler EBV pozitifdir. Non-endemik tümörlerin %15-20'si EBV pozitifdir.

**Klinik:** Endemik ve sporadik tipler çocuk ve genç yetişkinlerde görülür. Çoğu tümör ektranodal tutulum gösterir. Endemik Burkitt lenfoma sıklıkla mandibula, daha az sıklıkla abdominal vissera, böbrek, over, adrenal bez ektranodal olarak tutulur.

Sporadik Burkitt lenfoma sıkça ileoçekal alan ve peritonu tutan lenfoma ile prezente olur.

Kemik iliği ve periferik kanda tutulum nadir. Çok agresif bir tümör ancak tedaviye yanıt çok iyi.

## 5. Lenfoplazmositik Lenfoma

Yaşlı kişilerde, 6-7. dekatta plazma hücrelerinin varlığı nedeni ile monoklonal IgM sekresyonu eşlik eder. Bu proteinin yüksekliği Waldenström makroglobulinemi denilen hiperviskozite sendromuna neden olur. Ağır ve hafif zincir sentezi genellikle dengelidir ve free hafif zincirlerin komplikasyonu (renal yetmezlik, amyloidoz) nadir. Kemik destrüksiyonu yoktur. Tanı sırasında lenf nodu, dalak, karaciğerde tutulum sık.

**Morfoloji:** Lenf nodunda diffüz infiltrasyon. Lenfosit-plazma hücreleri-plazmositoid lenfositlerden oluşur. Plazma hücrelerinde Ig üretimi ile birikim: Sitoplazmik: Russell bodies, **Nükleer:** Dutcher bodies.

**İmmünofenotip ve moleküler patogenezi:** Lenfoid hücreler: B-hücreli belirteçleri pozitifdir.

**Plazma hücreleri:** monoklonal Ig ekspresyonu. Bu Ig sıklıkla IgM, nadiren IgG veya IgA'dır.

**Sitogenetik anomalisi:** Kromozom 6q da delesyon.

**Klinik:** Kilo kaybı, halsizlik, anemi, lenfadenopati, splenomegali, hepatomegali.

## 6. Mantle Hücreli Lenfoma

Nadir, %2,5 sıklıkta. 5-6. dekat, E>K. Tümör normal mantle zone B-hücrelerine benzer.

**Morfoloji:** Lenf nodunda nodular veya diffüz gelişim. İrregüler çentikli küçük hücreler.

Nükleer kromatin kondanse, nükleol belirsiz, sitoplazma dar.

**Klinik:** Generalize lenf adenopati sık. %20-40 periferik kan tutulumu. Yaygın ektranodal tutulum: Kemik iliği, dalak, karaciğer, ince-kalın bağırsak mukozası. Mukozal tutulum polipöz yapıda olabilir (lenfomatoid polipozis).

**İmmünofenotip:** Mantle hücreli lenfoma cyclin D1 (BCL1) pozitif. B-hücreli belirteçleri CD19, CD20 pozitif, yüzey Ig (genellikle IgM ve IgD, κ ve λ hafif zincir) pozitif. Genellikle CD5+ ve CD23- (KLL/SLL CD5+ ve CD23+).

**Moleküler patogenezi:** Cyclin D1 over expression: t(11;14). 14. kromozom üzerindeki IgH loküsü ile 11. kromozom üzerindeki cyclin D1 loküsü arasında translokasyon.

**Klinik:** En yaygın prezentasyonu lenfadenopati. Dalak veya bağırsak tutulumuna göre farklı prezentasyonlar.

## 7. Marginal Zon Lenfoma

Lenf nodunun (MZL), dalağın (splenik MZL) veya ektranodal dokuların (ektranodal MZL) marjinal zonunun proliferasyonu ile ortaya çıkar. Ektranodal dokulardan mukozalarda "mucosa-associated lymphoid tissue" mevcuttur. Bu dokunun tümörü "mucosa-associated lymphoid tumors (or "maltomas") olarak isimlendirilir. DLBCL'ye transforme olabilir.

MZL'nin 3 önemli karakteristiği mevcuttur.

1. Otoimmün veya enfeksiyöz enflamatuvar olaylara sekonder gelişebilir.

- Salivary gland, Sjögren hastalığı,
- Tiroid gland, Hashimoto thyroiditis,
- Mide, Helikobakter pilori gastritis.

2. Uzun süre lokalize kalır sistemik yayılım göstermez, ancak geç dönemde yayılır.

3. Tetikleyici ajanın ortadan kaldırılması ile lenfoid proliferasyon (Helikobakter pilori gastritinin tedavisi ile) geriler.

**Patogenezi:** t (11;18), t (14;18), veya t (1;14) kromozomal translokasyonu. Bu translokasyon ile BCL10 veya MALT1 ekspresyonu artar, bu artış ile B-hücrelerinin gelişimi hızlanır.

## 8. Hairy Cell Lösemi

Nadir, yetişkin, erkelerde sık. Sitoplazmayı çevreleyen saçsı uzantılar. Kemik iliğinde yaygın fibrozis nedeni ile aspirasyon dry-tap. Kemik iliği, dalak karaciğer tutulumu yaygın, lenf nodu nadir.

**İmmünofenotip, moleküler patogenezi:** Pan-B-hücreli belirteçler pozitif: CD19, CD20.

TRAP, Annexin pozitif. BRAF V600E mutasyonu.

## T ve NK-Hücreli Lenfomalar

### 1. Periferik T-Hücreli Lenfoma, NOS

Yaşlı erkeklerde. Lenfadenomegali. Spesifik kromozom anomalisi yok. T helper ve sitotoksik T-hücrelerinin tümörü.

## 2. Yetişkin T-Hücreli Lösemi/Lenfoma

Yetişkin, kutanöz lezyon, kemik iliği tutulumu, hiperkalsemi. Agresif, ortalama ömür 8 ay. HTLV1 provirüs etken. Çiçek benzeri lenfoid morfoloji.

## 3. Anaplastik Büyük Hücreli Lenfoma

Çocuk ve genç yetişkinlerde. Lenf nodu ve yumuşak doku tutulumu. *ALK* gen rearrangement. Agresif. At nalı morfolojisinde hücreler.

## 4. Ekstranodal NK/T-Hücreli Lenfoma

Yetişkin, destrüktif ekstranodal tutulum (özellikle sinonazal bölge) EBV ilişkili. NK-hücreleri ve daha az da sitotoksik T-hücrelerinin tümörü. NK-hücreleri granüllüdür. Tipik olarak vasküler yapıların etrafını sarar ve dokuda nekroza yol açar.

## 5. Mikozis Fungoides

Yetişkin, kutanöz tutulum (yama, plak, nodül). Nadiren yaygın eritem. Spesifik kromozom anomalisi yok. Serebriform morfolojideki CD4 pozitif T-helper hücrelerinin tümörü. Sistemik tutulum: Sezary sendromu.

## 6. T-Large Granüler Lenfositik Lösemi

Yetişkin, splenomegali, nötropeni, anemi. Bazen eşlik eden otoimmün hastalık (Felty sendromu). Spesifik kromozom anomalisi yok. Azrofilik granül içeren lenfositlerin tümörü.

## KAYNAK

Diseases of White Blood Cells, LymphNodes, Spleen, and Thymus: Kumar V, Abbas A, Aster JC. Robbins And Cotran Pathologic Basis Of Disease 10th. Edition. Philadelphia: Elsevier; 2017;589-637.

# PLAZMA HÜCRELİ NEOPLAZİ VE İLİŞKİLİ HASTALIKLAR, TİMÜS VE DALAK HASTALIKLARI

Prof. Dr. Ebru Zemheri

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Patoloji, İstanbul

Neoplastik plazma hücreleri ve onların monoklonal Ig sekresyonları mevcuttur. Lenfoid neoplazilerden ölümlerin %15'ini oluşturur. En yaygın görülen ve öldüren tipi multipl miyelomadır. Ig yapısında hafif ve ağır zincirler vardır. Free hafif zincirlerin idrarda çıkması: Bence-Jones proteini.

## Klinik Antiteleri

1. Multipl miyeloma (plasma cell myeloma): En yaygın tip, iskelet sisteminde yaygın tutulum.
2. Solitary miyeloma (plasmacytoma): Kemik veya yumuşak dokuda tek odakta tümör varlığı.
3. Sessiz miyeloma (Smoldering myeloma): Semptom ve M komponenti yoktur.
4. Waldenström makroglobulinemisi: IgM'nin aşırı üretimi vardır, sıklıkla lenfoplazmositik lenfoma eşlik eder.
5. Ağır-zincir hastalığı: Monoklonal gamapati (MGUS) mevcuttur, lenfoplazmositik lenfoma, marjinal zon lenfomalarda görülür.
6. Primer veya immünoisit eşlik eden amiloidoz.
7. Önemi belirsiz MGUS.

## Multipl Miyeloma

Plazma hücreli neoplazidir. Monoklonal hafif ve ağır zincir üretimi mevcuttur. İskelet sistemi, kemik iliği, lenf nodu tutulabilir. Yaşlı, erkeklerde siktir.

## Morfoloji

Makroskopik olarak kırmızı, yumuşak, jelatinöz görünümde tümör izlenir. Plazma hücreleri tüm kemik iliği hücrelerinin %10'undan fazlasını oluşturur.

Eksantrik nüveli, perinükleer halolu, tekerlek benzeri nüveli hücrelerdir.

Bazen plazmablastik veya multinükleer özellikte hücreler izlenebilir.

Farklı görünümler izlenebilir.

- Flamecells: Alev benzeri.
- Mottcells: Üzüm benzeri.
- Russellbodies (sitoplazmik).
- Dutcherbodies (nükleer).

## TİMÜS HASTALIKLARI

## Timik Hiperplazi

Kronik enflamasyon ve otoimmün hastalıklarda izlenir. Myastania gravis en sık eşlik eden otoimmün hastalıktır. Romatoid artrit, sistemik lupus eritematoziste de görülebilir.

## Timik Hipoplazi

Digeorge sendromunda siktir (22q11 delesyonu vardır).

## Timoma

Timusun epitelinden köken alır. Benign veya malign tipleri vardır. Myestania gravisli hastalarda siktir. Timik kanserlerin çoğunluğu skuamöz hücreli karsinomdur. Daha az olarak lenfoepitelyoma benzeri kanser izlenir. Lenfoepitelyoma benzeri kanserlerin %50'si Epstein Barr virüsü ile ilişkilidir.

## Dalak Hastalıkları

Dalağın büyümesine splenomegali denir.

Splenomegali yapan hastalıklar: Kronik miyeloid lösemi, kronik lenfositer lösemi, Hairy Cell lösemi, Gaucher hastalığı, kala azar, histoplazmozis, sıtma, siroz.

**Masif konjestif splenomegali:** En sık neden siroz.

## Dalak Enfarktüsü

En sık sebep orak hücreli anemidir.

**Gamna-Gandy cisimleri:** Dalak ve karaciğerde hemosiderin birikimi ve fibrozis ile ortaya çıkan siderofibrotik nodüllerdir.

## Dalak Tümörleri

**En sık benign tümör:** Hemangioma.

**En sık non-lenfoid malign tümör:** Anjiyosarkom.

Lenfoid neoplazi: Lenfoid ve lösemikneoplaziler beyaz pulpayı tutar.

Hairy Cell lösemi kırmızı pulpada izlenir.

## KAYNAK

Diseases of White Blood Cells, LymphNodes, Spleen, and Thymus: Kumar V, Abbas A, Aster JC. Robbins And Cotran Pathologic Basis Of Disease 10<sup>th</sup> Edition. Philadelphia: Elsevier; 2017;589-637.

## **B3. PULMONER VE KARDİOVASKÜLER SİSTEM PATOLOJİSİ**

- 1-SOLUNUM SİSTEMİ ENFEKSİYON PATOLOJİSİ
- 2-AKUT AKCİĞER ZEDELENMESİ PATOLOJİSİ
- 3-KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALIĞI PATOLOJİSİ
- 4-KRONİK RESTRIKTİF İNTERSTİSYEL AKCİĞER HASTALIKLARI PATOLOJİSİ
- 5- KARDİYOMİYOPATİLER
- 6-VALVÜLOPATİLER
- 7-İSKEMİK KALP HASTALIKLARI PATOLOJİSİ
- 8-ATEROSKLEROZ PATOLOJİSİ
- 9-HİPERTANSİF VASKÜLER HASTALIKLAR PATOLOJİSİ
- 10-KALP YETMEZLİĞİ PATOLOJİSİ
- 11-VASKÜLİTLER
- 12- VASKÜLOPATİLER
13. SOLUNUM SİSTEMİ TÜMÖRLERİ PATOLOJİSİ



# SOLUNUM SİSTEMİ ENFEKSİYON PATOLOJİSİ

Prof. Dr. Halide Nur Ürer

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Patoloji, İstanbul

## ÜST SOLUNUM YOLU ENFEKSİYONLARI

### Enfeksiyöz Rinit

Genellikle “soğuk algınlığı” olarak adlandırılır. Bir veya daha fazla virüs neden olur (adenovirüsler, echovirüsler ve rinovirüsler). Akut aşamada, burun mukozası kalınlaşmış, ödemli ve kırmızıdır; burun boşlukları daralmış, konkalar geniştir. Bu değişiklikler faringotonsillite kadar ilerleyebilir. İkincil bakteriyel enfeksiyon, enflamasyonu artırır ve mukopürülan eksüda üretir.

### Alerjik Rinit

Alerjik rinit (saman nezlesi) bitki polenleri, mantarlar, hayvan alerjenleri ve toz akarlarından oluşan geniş bir alerjen grubundan birine aşırı duyarlılık reaksiyonları ile başlar. Astımda olduğu gibi, alerjik rinit de erken ve geç faz IgE aracılı bir bağışıklık reaksiyonu olur. Alerjik reaksiyon, eozinofillerin öne çıktığı lökositik infiltrasyonun eşlik ettiği belirgin mukozal ödem, kızarıklık ve mukus salgısı ile karakterizedir.

### Nazal Polipler

Tekrarlayan rinit atakları sonunda mukozada 3-4 cm'ye ulaşabilen nazal polipleri gelişebilir. Histolojide hiperplastik veya kistik mukoza bezlerini barındıran, nadiren lenfosit kümeleri de içeren çeşitli enflamatuvar hücrelerle infiltrate gevşek stromaya sahip ödemli mukozadan oluşur. Çoklu veya büyük polipler hava yoluna girebilir ve sinüs drenajını bozar. Nazal poliplerin özellikleri alerjik bir etiyoolojiye işaret etse de nazal polipli çoğu insan atopik değildir.

### Kronik Rinit

Üst üste eklenmiş bakteriyel enfeksiyonun mikrobiyal veya alerjik kaynaklı akut rinit ataklarıyla devamıdır. Nazal septum deviasyonu ve nazal polipler, mikrobiyal invazyon olasılığına artırır. Mukozal epitelde deskuamasyon, ülser, nötrofiller, lenfositler ve plazma hücreleri enflamasyonun komponentidir. Süperatif enfeksiyonlar bazen sinüslerine uzanır.

### Sinüzit

Akut sinüzit en yaygın akut veya kronik rinitin komplikasyonudur. Nadiren periapikal bir enfeksiyonun sinüsün kemik tabanı boyunca uzanmasıyla maksiller sinüzit gelişir. Etken genelde

oral floradır. Mukozanın enflamatuvar ödemi ve sinüs drenajında bozulma, sürece önemli katkıda bulunur. İlerleyen dönemde sinüs ampiyemi süperatif eksüdaya dönüşür. Çoğu zaman sinüslerin çıkış yolunun tıkanmasıyla mukosel adı verilen yoğun mukus salgı birikmesine yol açar.

Akut sinüzit, zamanla kronik sinüzite ilerler. Etken oral floradır ancak diyabetli hastalarda mukormikoz gibi mantarlarda bulunur. Nadiren sinüzit, bronşektazi ve situs inversusu içeren Kartagener sendromunun bir bileşenidir. Tüm bu özellikler fonksiyonunu yitirmiş siliyer aktiviteye sekonderdir. Sinüzit kemik dokuya yayılarak osteomyelitte ve dural venöz septik tromboflebite neden olabilir.

### Burun ve Üst Solunum Yollarının Nekrotizan Lezyonları

Burun ve üst solunum yollarının nekrotizan enflamasyonu nadirdir. Bunlar: 1) Diyabetli ve bağışıklığı baskılanmışlarda akut mantar enfeksiyonları; 2) Granümatöz polianjitis (Wegener granümatozisi); 3) Nazal tip ektranodal NK/T hücreli lenfoma.

### Nazofarenks enfeksiyonları

Farenjit ve tonsillit viral üst solunum yolu enfeksiyonlarının sık görülenleridir. Rinovirüsler, echovirüsler ve adenovirüsler, daha az sıklıkla solunum sinsityal virüsleri ve influenza virüs suşları etkindir. Tonsil hiperplazisi, rejyonel lenf nodlarında reaktif hiperplazi, nazofaringeal mukozada konjesyon ve ödem vardır. Bakteriyel enfeksiyonlar viral enfeksiyonların üzerine eklenir. En yaygın  $\beta$ -hemolitik streptokoklardır, bazen *Staphylococcus aureus* veya diğer patojenler bulunur. Nazofaringeal mukoza eksüdatif membran (psödomembran) ile kaplanabilir ve Waldeyer halkası hiperplastiktir. Streptokokal “boğaz ağrısının” en büyük önemi, romatizmal ateş ve glomerülonefrit gibi geç komplikasyon riskidir.

## ALT SOLUNUM YOLU ENFEKSİYONLARI

### Tanım

Direkt dış ortam teması nedeniyle diğer organlara göre akciğerde enfeksiyonlar daha sıktır. Çok sayıda mikroorganizma günlük hayatta solunumla toz ya da aerosol partiküller şeklinde akciğere alınır. Etkenlerin önemli kısmı viral kaynaklıdır. Bakteri, mikoplazma ve mantar da diğer enfeksiyon ajanlarıdır. Pnömoni ana hatlarıyla akciğer parankiminde gelişen enfeksiyonu tanımlanır.

## Patogenez

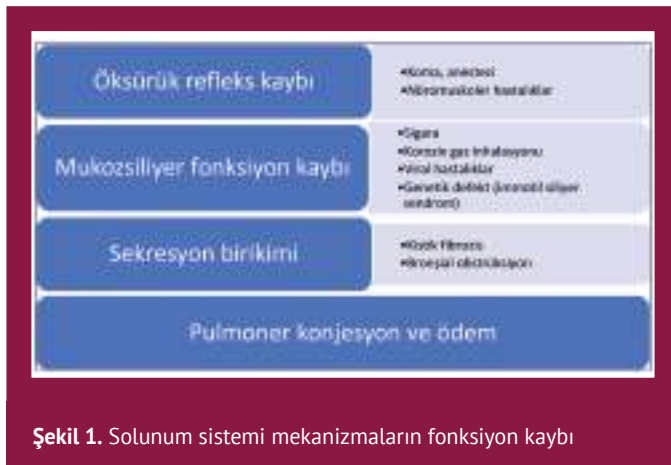
Solukla alınan parçacıkların solunum sistemine gittikleri mesafe, boyutları ile ters orantılıdır. Büyük parçacıklar, burun ve üst solunum yolunda mukosilyer bariyere yakalanır. Mukus tabakasında sıkışan mikroorganizmalar, siliyer eylemle boğazın arkasına taşınır ve burada yutulur ve temizlenir. Aksine, 5 mikrondan küçük parçacıklar alveollere kadar taşınır. Alveoler makrofajlar veya nötrofiller tarafından fagosite edilir.

Sağlıklı solunum yollarını enfekte eden mikroorganizmalar, birkaç farklı mekanizma yoluyla yerel savunmalardan kaçınır. Bazı patojenik solunum virüsleri, alt solunum yolu ve farinkse epitel hücrelerinde uygun reseptöre tutunur ve girer. İnfluenza virüsleri epitel hücre yüzeyinde siyalik aside bağlanan hemagglutinin zarf proteinine sahiptir. Virüs konakçı hücreye endositozla girer ve replikasyonunu başlatır. Epitelde gelişen zedelenme, *S. pneumoniae* ve *S. aureus* tarafından süperenfeksiyon için zemin hazırlar ve sıklıkla ciddi pnömonilere yol açar.

*Haemophilus influenzae*, *M. pneumoniae* ve *Bordetella pertussis* dahil olmak üzere bazı bakteriyel solunum patojenleri, siliyer aktiviteyi bozarak enfeksiyon oluşturma yeteneklerini artıran toksinlerini serbest bırakır. Solunum yolu enfeksiyonu oluşturma bir diğer önemli mekanizması, fagosite edildikten sonra sitoplazma içinde öldürmeye karşı primer dirençtir. Tipik örnek: *Mycobacterium tuberculosis*'dir (MT).

Organizmalar sıklıkla lokal veya sistemik savunma sisteminin bozulduğunda hastalık oluşturur. Mukosilyer savunma mekanizmalarının kronik bozulma sigara içenlerde ve kistik fibrozlu kişilerde görülürken, mekanik ventilasyon uygulanan veya mide asidi aspire eden hastalarda akut yaralanma meydana gelir. Diğer birçok enfeksiyöz ajan, öncelikle sistemik immün yetmezlik ortamında solunum yolu enfeksiyonlarına neden olur. AIDS hastalarında *P. jiroveci* ve nötropenili hastalarda *Aspergillus* türlerinin mantar enfeksiyonları örnek verilebilir.

Savunma mekanizmalarını engelleyen hastalık ve durumlar Şekil 1'de gösterildi.



Şekil 1. Solunum sistemi mekanizmaların fonksiyon kaybı

Piyojenik bakterilerle gelişen enfeksiyonlar doğuştan gelen bağımsızlık ile humoral immün yetmezlikte tipiktir. MyD88'deki germline mutasyonda da ciddi bakteriyel (pnömokokal) pnömoni gelişir. Öte yandan, hücre aracılı bağımsızlık kusurları (konjenital ve edinilmiş), mikobakteriler ve herpesvirüsler gibi hücre içi mikropların yanı sıra *Pneumocystis jiroveci* gibi çok düşük virülanslı mikroorganizmalar enfeksiyonlara yol açar.

Pnömonide tedaviyi belirleyen spesifik etiyolojik ajanın tespiti. Patojen izole edilemezse ki olguların yaklaşık %50'sinde belirsizdir, enfeksiyon klinik tabloya göre sınıflandırılır. Böylece şüpheli patojen listesi önemli ölçüde daralır ve ampirik antimikrobiyal tedavi için bir rehber sağlar. Sınıflama Şekil 2'de gösterildi.



Şekil 2. Pnömoni sınıflaması

## Toplum Kökenli Pnömoniler

### Toplum kökenli bakteriyel pnömoniler

Toplum kökenli akut pnömoni, normal ortamdan edinilen sağlıklı kişilerde akciğer enfeksiyonunu ifade eder. Bakteriyel veya viral kökenli olabilir. Klinik ve radyolojik özellikler aralarında ayırım yapılmasına genelde ihtiyaç bulunmaz.

Toplum kökenli bakteriyel pnömoninin en sık etkenleri Tablo 1'de gösterildi.

Tablo 1. Toplum kökenli bakteriyel pnömoniler

<p><i>Streptococcus pneumoniae</i>  <i>Haemophilus influenzae</i>  <i>Moraxella catarrhalis</i>  <i>Staphylococcus aureus</i>  <i>Legionella pneumophila</i>  <i>Enterobacteriaceae</i> (<i>Klebsiella pneumoniae</i>) ve <i>Pseudomonas spp.</i>  <i>Mycoplasma pneumoniae</i>  <i>Chlamydia spp.</i> (<i>C. pneumoniae</i>, <i>C. psittaci</i>, <i>C. trachomatis</i>)  <i>Coxiella burnetii</i> (Q ateşi)                      Viruslar (respiratory syncytial virus, parainfluenza virus and human metapneumovirus)                      Çocuklarda influenza A and B erişkinlerde adenovirus (military recruits)</p>
---

### *Streptococcus pneumoniae*

*Streptococcus pneumoniae* toplum kökenli akut pnömoninin en yaygın nedenidir. Gram ile boyanmış balgamın incelenmesi tanısal bir yöntemdir. Tipik gram-pozitif, basil diplokokları içeren çok sayıda nötrofil varlığı pnömokok pnömoni tanısını

destekler. Ancak *S. pneumoniae* yetişkinlerin %20'sinde endojen floranın bir parçası olduğu ve bu nedenle yanlış pozitif olduğu unutulmamalıdır.

### Haemophilus influenzae

*Haemophilus influenzae*, kapsüllü ve kapsülsüz formlarda ortaya çıkan gram-negatif bir organizmadır. Kapsüllü tipin serotipleri (a'dan f'ye kadar olan tipler) vardır; bunlardan tip b en virülandır. Kapsüle karşı gelişen antikörler konağı *H. influenzae* enfeksiyonundan korur. *H. influenzae* konjugat aşularının rutin kullanımı ile kapsüler polisakkarit b serotipinin neden olduğu hastalık insidansı önemli ölçüde azalmıştır. Aksine, kapsülsüz formların enfeksiyonları artmaktadır. Üst solunum yolunda yayılırlar ve orta kulak iltihabı (orta kulağın enfeksiyonu), sinüzit ve bronkopnömoni gelişir. Yenidoğan ve prematürite, malignite ve immün yetmezlik gibi komorbiditesi olan çocuklar invazif enfeksiyon gelişimi için yüksek risk altındadır.

Viral solunum yolu enfeksiyonu takip edebilen *H. influenzae* pnömonisi, çocuk acilin önemli bir durumdur ve mortalite oranı yüksektir. Azalan laringotrakeobronşit, küçük bronşlar, pnömokok pnömoniyeye benzer şekilde nötrofiller içeren yoğun, fibrinden zengin eksüda hava yolu tıkanıklığına neden olur. Pulmoner konsolidasyon genellikle lobüler ve düzensizdir. Ancak konfluent olabilir ve tüm akciğer lobunu içerebilir. Aşı yaygın kullanılmadan önce, *H. influenzae*, 5 yaşına kadar olan çocuklarda süperatif menenjitin yaygın bir nedeniydi. *H. influenzae* ayrıca çocuklarda akut, pürülan bir konjonktivite (pembe göz) neden olur ve yatkın yaşlı hastalarda septisemi, endokardit, piyelonefrit, kolesistit ve süperatif artritis gelişir. *H. influenzae*, KOAH'nin akut alevlenmesinin en yaygın bakteriyel nedenidir.

### Moraxella catarrhalis

*Moraxella catarrhalis*, özellikle yaşlılarda bakteriyel pnömoninin nedeni olarak giderek daha fazla tanınmaktadır. KOAH'nin akut alevlenmesinin ikinci en yaygın bakteriyel nedenidir. *S. pneumoniae* ve *H. influenzae* ile birlikte *M. catarrhalis*, çocuklarda otitis media'nın en yaygın üç nedeninden birini oluşturur.

### Staphylococcus aureus

*Staphylococcus aureus*, viral solunum yolu hastalıklarını (örneğin, çocuklarda kızamık ve hem çocuklarda hem de yetişkinlerde influenza) takip eden çocuklarda ve sağlıklı yetişkinlerde sekonder bakteriyel pnömoninin önemli bir nedenidir. Stafilokok pnömonisi, akciğer apsesi ve ampiyem gibi yüksek bir komplikasyon insidansı ile ilişkilidir. İntravenöz ilaç kullanıcıları, endokardit ile ilişkili olarak stafilokok pnömonisi gelişimi için yüksek risk altındadır. Ayrıca hastane kaynaklı pnömoninin önemli bir nedenidir.

### Klebsiella pneumoniae

*Klebsiella pneumoniae*, gram negatif bakteriyel pnömoninin en sık nedenidir. Genellikle zayıflamış ve yetersiz beslenmiş insanlarda özellikle kronik alkolikleri etkiler. Kalın, mukoid, (genellikle kanlı) balgam karakteristiktir.

### Pseudomonas aeruginosa

Her ne kadar *Pseudomonas aeruginosa* en çok hastaneden edinilmiş enfeksiyonlara neden olsa da; kistik fibroz ve immün yetmezliği olan hastalarda da görülür. Nötropenik hastalarda yaygındır ve kan damarlarını istila etme eğilimi vardır. Akciğer dışı organlara yayılım görülür. *Pseudomonas* septisemi fulminan bir hastalıktır.

### Legionella pneumophila

*Legionella pneumophila*, bu organizmanın neden olduğu salgın ve sporadik pnömoni formlarının bir ismi olan Lejyonella hastalığının ajanıdır. Aynı zamanda sınırlı üst solunum yolu enfeksiyonu, Pontiak ateşine neden olur. Su soğutma kuleleri ve evsel su kaynaklarının boru sistemleri gibi yapay su ortamlarında gelişir. Bulaşma şekli, aerosol haline gelen organizmaların solunması veya kontamine içme suyunun aspirasyonudur. Lejyonella pnömonisi kalp, böbrek, immünolojik veya hematolojik hastalık gibi predispozan koşulları olan kişilerde yaygındır. Organ nakli alıcıları özellikle hassastır.

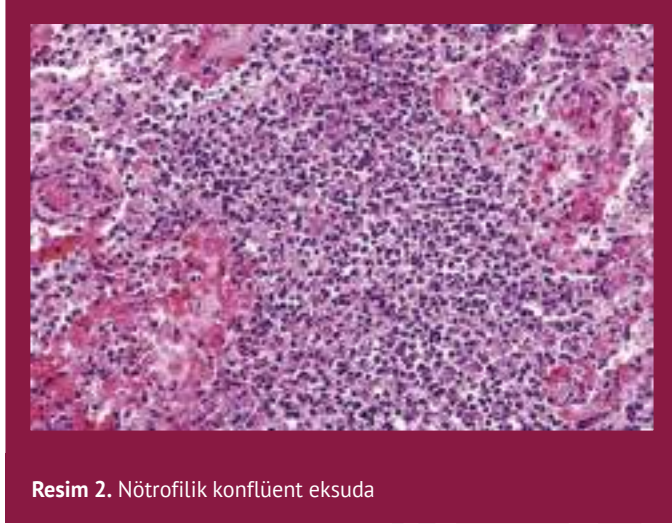
### Patolojik Bulgular

Bakteriyel pnömoninin iki anatomik dağılım modeli vardır: lobüler bronkopnömoni ve lobar pnömoni (Resim 1). Akciğerin düzensiz konsolidasyonu bronkopnömoninin baskın özelliğidir. Tek bir lobun veya lobun büyük bir kısmının konsolidasyonu ise lobar pnömoniyi tanımlar. Ancak, bazen paternler iç içe geçmiş olabilir.



Lobar pnömonide, enflamatuvar yanıtın dört aşaması bulunur: konjesyon, kırmızı hepatizasyon, gri hepatizasyon ve rezolüsyon.

Konjesyonun ilk evresinde akciğer ağır, şişkin ve kırmızıdır. Vasküler dolgunluk, seyrek nötrofil içeren alveolar ödem ve sıklıkla çok sayıda bakteri varlığı ile karakterizedir. Bunu izleyen kırmızı hepatizasyon aşaması, nötrofiller, eritrositler ve fibrin alveolar boşlukları doldurur ve geniş konfluent eksüdasyon gelişir (Resim 2). Makroskobide lob kırmızı, sert ve sümgerimsi özelliğini kaybetmiştir. Adeta karaciğer benzeri bir kıvamdadır, bu nedenle hepatizasyon terimi kullanılır.



Resim 2. Nötrofilik konflüent eksüda

Gri hepatizasyon evresinde eritrositler parçalanır ve fibrinosüpüratif eksüda gelişir. Resolüzyon evresinde alveolar boşluklarda eksüda, makrofajlar fibroblastların oluşturduğu organize fibrotik cisimler bulunur. Enflamasyon plevraya uzanırsa fibrinöz plörit gelişir.

Bronkopnömoni odakları, akut süpüratif enflamasyonun konsolide bölgeleridir. Konsolidasyon bir lobla sınırlı olabilir, ancak alt loblara yönelme eğilimi nedeniyle daha çok multilobar, sıklıkla bilateral ve bazaldır. İyi gelişmiş lezyonlar kesit yüzeyinden yükselir, kuru, granüler, gri-kırmızıdan sarıya ve sınırları belirsizdir. Histolojik olarak reaksiyon genellikle bronşları, bronşiyolları ve bitişik alveolar boşlukları dolduran nötrofil açısından zengin eksüdadır.

**Pnömoni komplikasyonları:** (1) apse gelişimi, doku yıkımı ve nekroz (özellikle tip 3 pnömokok veya Klebsiella enfeksiyonlarında yaygındır); (2) ampiyem, fibrinosüpüratif reaksiyonun plevral boşluğa yayılması; (3) kalp kapaklarına, perikart, beyin, böbrekler, dalak veya eklemlere bakteriyemik yayılım, metastatik apseler, endokardit, menenjit veya süpüratif artrite neden olur.

### Toplum Kökenli Viral Pnömoniler

Yaygın viral enfeksiyonlar arasında influenza virüsü tip A ve B, solunum sinsityal virüsleri, insan metapneumovirus, adenovirüs, rinovirüsler, rubeola ve suçiçeği virüsleri bulunur. Bu ajanlardan herhangi biri, sadece soğuk algınlığı olarak bilinen bir üst

solunum yolu enfeksiyonuna veya daha şiddetli bir alt solunum yolu enfeksiyonuna neden olabilir.

Patogenez değişmekle birlikte, pnömomiye neden olan tüm virüsler benzer şekilde hastalık üretir. Solunum epitel hücrelerine yapışmalarına ve girmelerine izin veren tropizmlere sahiptir. Viral replikasyon ve gen ekspresyonu sitopatik değişikliklere yol açar; hücre ölümüne ve sekonder enflamasyona neden olur. Sonuçta ortaya çıkan hasar ve mukosilyer klirens gibi lokal pulmoner savunmaların bozulması, genellikle viral enfeksiyonun kendisinden daha ciddi olan bakteriyel süper enfeksiyonlara yol açar.

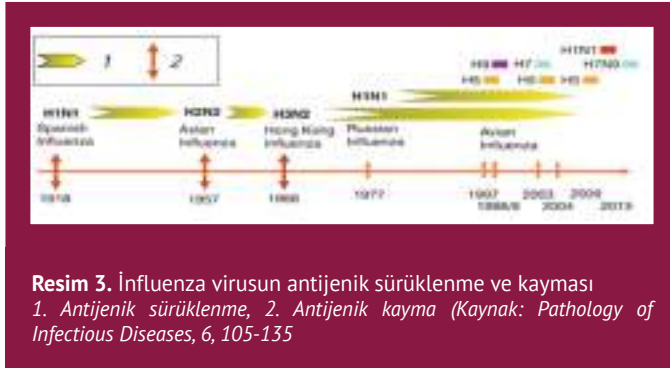
### İnfluenza Enfeksiyonları

A tipi grip virüsleri insanları, domuzları, atları ve kuşları enfekte eder. Pandemik ve salgın grip enfeksiyonlarının başlıca nedenidir. İnfluenza genomu bir dizi proteini kodlar, ancak viral virülansın en önemlisi hemagglutin ve nöraminidaz proteinleridir. Hemagglutinün üç ana alt tipe (H1-H3) sahipken, nöraminidazın ikidir (N1, N2). Her iki protein lipit çift katmanından oluşan influenza virüsü zarfının bileşenleridir. Hemagglutinün, virüsün yüzey polisakaritleri üzerindeki siyalik asit kalıntıları yoluyla hücresel hedefe bağlanır. Virüsün endozomal veziküllere alınır. Endozomun asitleştirilmesine viral genomik RNA hücre sitoplazmasına salınır. Hemagglutinün bir konformasyon değişikliğini tetikler. Nöraminidaz sırayla siyalik asit kalıntılarını parçalayarak enfekte olmuş hücrelerden sentezlenen yeni viryonların salınmasını kolaylaştırır. Viral hemagglutinün ve nöraminidaza karşı konakçı antikorlar, bu fonksiyonlara müdahale eder.

Viral genom, her biri bir veya daha fazla proteini kodlayan sekiz tek sarmallı RNA'dan oluşur. RNA'lar, influenza virüsü tipini (A, B veya C) belirleyen nükleoproteinler tarafından sarmallara paketlenir. İnfluenza salgınında hemagglutinün ve nöraminidaz proteinleri üzerindeki antijenik epitoplara değiştiren spontan mutasyonlar gelişir. Bu değişiklikler antijenik sürüklenme olarak isimlendirilir. İnfluenza suşlarına karşı önceki maruziyetlere yanıt olarak üretilen anti-influenza antikorlarından kaçınmak için gelişir. Bununla birlikte yeni suş nüfusun bazı üyelerinde enfeksiyona karşı kazanılmış dirençli suşlara benzer. Aksine hem hemagglutinün hem de nöraminidaz genlerinin yerini hayvan grip virüsleri (antijenik kayma) ile rekombinasyon yoluyla değiştirdiğinde, daha uzun ve daha yaygın pandemiler ortaya çıkar. Bu durumda, tüm bireyler yeni grip virüsüne karşı hassastır. İnfluenza virusun antijenik sürüklenme ve kayma tarihsel değişimi Resim 3'te gösterildi.

Konakçı koruyucu antikorlardan yoksunsa, virüs pnömositleri enfekte eder ve sitopatik değişiklik ortaya çıkarır. Pnömositlere girdikten kısa bir süre sonra, viral enfeksiyon sodyum kanallarını inhibe eder. Alveolar lümeninde elektrolit ve sıvı birikmesine yol açar. Bunu, konakçı hücre mRNA translasyonunun inhibisyonu ve apoptoza yol açan kaspazların aktivasyonu eklenerek enfekte olmuş hücrenin ölümü izler. Epitel hücrelerinin ölümü sıvı





birikimini şiddetlenmesi yerel makrofajları aktive eder. Ayrıca ölümden önce hücreler kemokin ve sitokin dahil olmak üzere çeşitli enflamatuvar mediatörleri serbest bırakarak enflamasyonu şiddetlenir. Ek olarak, epitel ve makrofajlardan salınan medyatörler çevredeki pnömositleri aktive eder ve nötrofillerin enfeksiyona dahil olmasını sağlar. Bazı durumlarda viral enfeksiyon, akut respiratuvar distres sendromuna neden olur. Ancak daha sıklıkla şiddetli ve ölümcül akciğer hastalığı, eklenen bir bakteriyel pnömoniden kaynaklanır. Bunlardan *Staphylococcus aureus*'nin neden olduğu sekonder pnömoniler özellikle yaygındır ve genellikle hayatı tehdit eder.

Enfeksiyonun kontrolü çeşitli konakçı mekanizmalarına dayanır. Viral ürünlerin varlığı, enfekte olmuş hücrelerde  $\alpha$ -ve  $\beta$ -interferon üretimini indükler. Bu araçlar, *influenza* geni transkripsiyonuna ve viral replikasyona müdahale eden bir GTPaz kodlayan *MX1* geninin ekspresyonunu düzenler. Diğer viral enfeksiyonlarda olduğu gibi, doğal öldürücü hücreler ve sitotoksik T hücreleri, enfekte olmuş konakçı hücreleri tanıyabilir ve öldürebilir, bu da viral replikasyonu ve pnömositlere viral yayılımı sınırlar. Hücrel bağışıklık viral hemagglutinin ve nöraminidaz proteinlerine karşı antikor tepkilerinin geliştirilmesi ile artırılır.

### İnsan Metapneumovirus

2001 yılında keşfedilen bir paramikrovirüs olan insan metapneumovirus (MPV) dünya çapında bulunur ve üst ve alt solunum yolu enfeksiyonları ile ilişkilidir. Küçük çocuklarda, yaşlılarda ve bağışıklığı baskılanmış hastalarda görülür.

### Ağır akut solunum sendromu

Şiddetli akut solunum sendromu ilk olarak Kasım 2002'de Çin'in Guangdong Eyaletinde ortaya çıktı. Kıtalar arasındaki seyahat kolaylığı, bu ilk hızlı yayılmaya katkıda bulundu. Birçok üst solunum yolu enfeksiyonuna koronavirüs neden olur, ancak SARS virüsü diğerlerinde farklı olarak alt solunum yolunu enfekte eder.

### Patolojik Bulgular

Tüm viral enfeksiyonlar benzer morfolojik değişiklikler bulunur. Üst solunum yolu enfeksiyonu mukozal hiperemi, konjesyon, submukoza lenfomonositik ve plazmasitik infiltrasyon aşırı mukus sekresyonun gelişir. Şişmiş mukoza ve viskoz eksüda,

burun kanallarını, sinüsleri veya östaki tüplerini tıkayarak süpüratif sekonder bakteriyel enfeksiyona yol açabilir. Waldeyer halkası içinde lenfoid dokunun hiperplazisine neden olan virüs kaynaklı tonsillit çocuklarda sık görülür.

Viral laringotrakeobronşit ve bronşiyolitte vokal kort şişmesi ve bol miktarda mukus üretimi vardır. Bronşiyoler fonksiyon bozukluğu bakteriyel süper enfeksiyonlu ortam yaratır. Küçük hava yollarının tıkanması fokal akciğer atelektazisine neden olabilir. Daha şiddetli bronşiyol tutulumu ile sekonder ve terminal hava yollarının hücre erezyonu, fibrin ve enflamatuvar eksüda ile yaygın olarak tıkanmasına neden olur. Enflamasyonun uzaması halinde organizasyon ve fibrozis gelişir, bu da obliteratif bronşiyolit ve kalıcı akciğer hasarıyla sonuçlanabilir.

Akciğer tutulumu oldukça düzensiz olabilir. Etkilenen alanlar kırmızı-mavi ve konjesyonedir. Histolojik patern, hastalığın şiddetine göre değişir. Alveollerin duvarlarını içeren bir interstisyel enflamasyon baskındır. Alveolar septa geniş ve ödemli olup genellikle lenfosit, makrofaj ve bazen de plazma hücrelerinden zengin mononükleer bir enflamasyon bulunur. Alveollerde eksüda bulunmayabilir, ancak birçok hastada alveoler proteinli ve hücrel eksüda bulunur. ARDS ile komplike olduğunda, pembe hiyalin membranlar alveolar duvarlarında izlenir.

### Hastane kaynaklı pnömoniler (Nozokomial pnömoni)

Hastaneden kaynaklı pnömoniler, hastanede kalış sırasında edinilen pulmoner enfeksiyonlar olarak tanımlanır. Altta yatan hastalık, immünosüpresyon, uzun süreli antibiyotik tedavisi veya intravasküler kateter gibi invazif erişim cihazları olan hastalarda yaygındır. Mekanik ventilasyonu olan hastalar özellikle yüksek risk altındadır. Gram-pozitif koklar (çoğunlukla *S. aureus* ve *S. pneumonia*) ve gram-negatif basiller (*Enterobacteriaceae* ve *Pseudomonas* türleri) en yaygındır (Resim 4).

Hastane kaynaklı pnömoniyeye benzer. Sağlık bakımıyla ilişkili pnömoni risk faktörleri tanımlanmıştır. Yakın geçmişte en az



Resim 4. Psödomonas pnömonisi. Sağlık hizmetleriyle ilişkili pnömoni

2 günlük hastaneye yatış; bir huzurevinden veya uzun süreli bakım tesisinde bulunma, bir hastane veya hemodiyaliz kliniğine gitmek; yeni intravenöz antibiyotik tedavisi, kemoterapi veya yara bakımı. İzole edilen en yaygın organizmalar metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* ve *P. aeruginosa*'dır. Bu hastalar, toplum kökenli pnömonisi olanlara göre daha yüksek mortaliteye sahiptir.

### Aspirasyon Pnömonisi

Aspirasyon pnömonisi belirgin şekilde zayıflamış hastalarda veya mide içeriğini bilinçsizken (örneğin; inme sonrası, koma, akciğer transplantasyon sonrası) veya tekrarlayan kusma sırasında aspire eden hastalarda görülür. Bu hastalarda aspirasyona yatkın olan anormal tıkaç ve yutma refleksi vardır. Ortaya çıkan pnömoni, mide asidinin tahriş edici etkileri kısmen kimyasal ve oral flora nedeniyle kısmen bakteriyeldir. Tipik olarak kültür üzerinde birden fazla organizma bulunur; aeroblar anaeroblardan daha yaygındır. Bu tip pnömoni genellikle nekrotizan olur, fulminan bir klinik seyir izler ve sık ölüm nedenidir (Resim 5). Hayatta kalanlarda akciğer apsesi yaygın bir komplikasyondur.



Resim 5. Aspirasyon pnömonisi

Mikroaspirasyon, aksine, hemen hemen tüm insanlarda, özellikle gastroözofageal reflü hastalığı olanlarda sık görülür. Genellikle multinükleer yabancı cisim dev hücre reaksiyonu ile küçük, zayıf forme nekrotizan olmayan granülomlarla sonuçlanır. Genellikle önemsizdir, ancak astım, interstisyel fibrozis ve akciğer reddi gibi önceden var olan diğer akciğer hastalıklarını şiddetlendirebilir.

### Akciğer Apsesi

Akciğer apsesi dokusunun nekrotik lokal süpüratif süreci açıklar. Orofaringeal cerrahi veya dental prosedürler, sinobronşiyal enfeksiyonlar ve bronşektazi apse gelişimde önemli rol oynar.

### Patogenez

Uygun koşullar altında herhangi bir patojen apse üretebilse de; yaygın olarak izole edilen organizmalar aerobik ve anaerobik

streptokoklar, *S. aureus* ve gram negatif organizmalar bulunur. Mikst enfeksiyonlar genellikle yabancı maddelerin solunmasıyla ortaya çıkar. *Bacteroides*, *Fusobacterium* ve *Peptococcus* türlerinin üyeleri de dahil olmak üzere normal olarak ağız boşluğunda bulunan anaerobik organizmalar, olguların yaklaşık %60'ında izole edilir. Etken organizma mekanizmaları çeşitlidir.

- En sık nedeni enfektif materyalin aspirasyonudur. Özellikle akut alkolizm, koma, anestezi, sinüzit, diş eti sepsisi ve öksürük reflekslerinin bastırıldığı zayıflamada yaygındır. Aspirasyon önce doku nekrozuna sonrapnömoni ve akciğer apsesi oluşur.
- Önceden primer akciğer enfeksiyon varlığı. Postpnömonik apse oluşumları genellikle *S. aureus*, *K. pneumoniae* ve tip 3 pnömokok ile ilişkilidir. Nakil sonrası veya başka şekilde bağışıklığı baskılanmış kişiler özel risk altındadır.
- Septik emboli: Sistemik venöz dolaşımın herhangi bir bölümünde tromboflebit veya sağ kalp kaynaklı enfektif endokardit vejetasyonları emboli olarak akciğere taşınır.
- Neoplazi: Sekonder enfeksiyon özellikle primer veya sekonder malignite (postobstrüktif pnömoni) ile tıkanan bronkopulmoner segmentte yaygındır.

Çeşitli akciğerlerin doğrudan travmatik penetrasyonları; yemek borusu, omurga, subfrenik boşluk veya plevral boşlukta takviye gibi komşu bir organdan enfeksiyonların yayılmasıyla gerçekleşir. Piyojenik organizmaların hematogen yayılımla akciğer apsesine yol açabilir. Apselerin çapı birkaç milimetreden 5 ila 6 cm büyük boşluklara kadar değişir. Akciğerin herhangi bir bölümünü etkileyebilir; tutulum tek veya çoklu olabilir. Aspirasyon bağlı apse dikey bronş nedeniyle sağda daha yaygındır. Pnömoni veya bronşektazi sırasında gelişen apseler genellikle birden fazla, bazal ve dağınık şekilde dağılmıştır. Septik emboli ve piyemik apseler de birden fazla odak halindedir. Akciğerlerin herhangi bir bölgesini etkileyebilir.

Tüm apselerin temel bulgusu, kaviteye merkez alanı içinde akciğer parankiminin süpüratif kaybıdır (Resim 6). Apsel boşluğu, döküntülerle dolu olabilir veya hava geçişiyle iletişim varsa, hava içeren bir boşluk oluşturur.

### Kronik Pnömoni

Kronik pnömoni genellikle immünokompetan hastada bölgesel lenf nodu tutulumu olan veya olmayan lokalize bir lezyondur. Tipik olarak, enflamatuvar reaksiyon granülatomatözdür ve bakterilerden (örneğin MT) veya mantarlardan (örneğin; histoplasma capsulatum) kaynaklanır.

### Tüberküloz

Tüberküloz, MT'nin neden olduğu ciddi kronik pulmoner ve sistemik hastalıktır. Bulaşma balgamda damlacık yoluyla mikobakterileri serbest bırakılmasıyla olur.



Resim 6. Patolojik bulgular. Süpüratif apse kavitesi

### Patogenez

Enfeksiyonun meydana gelmesi daha önce maruz kalmamış immünokompetan kişide anti-mikobakteriyel T hücreleri aracılığıyla bağışıklığın gelişmesine bağlıdır. T hücreleri bakterilere karşı konakçı yanıtını kontrol eder. Ayrıca granülom ve kavitasyon gibi patolojik lezyonların gelişmesine neden olur.

MT enfeksiyonu, makrofajdandoku hasarına neden olan TH1 yanıtına kadar adım adım ilerler (Resim 7).

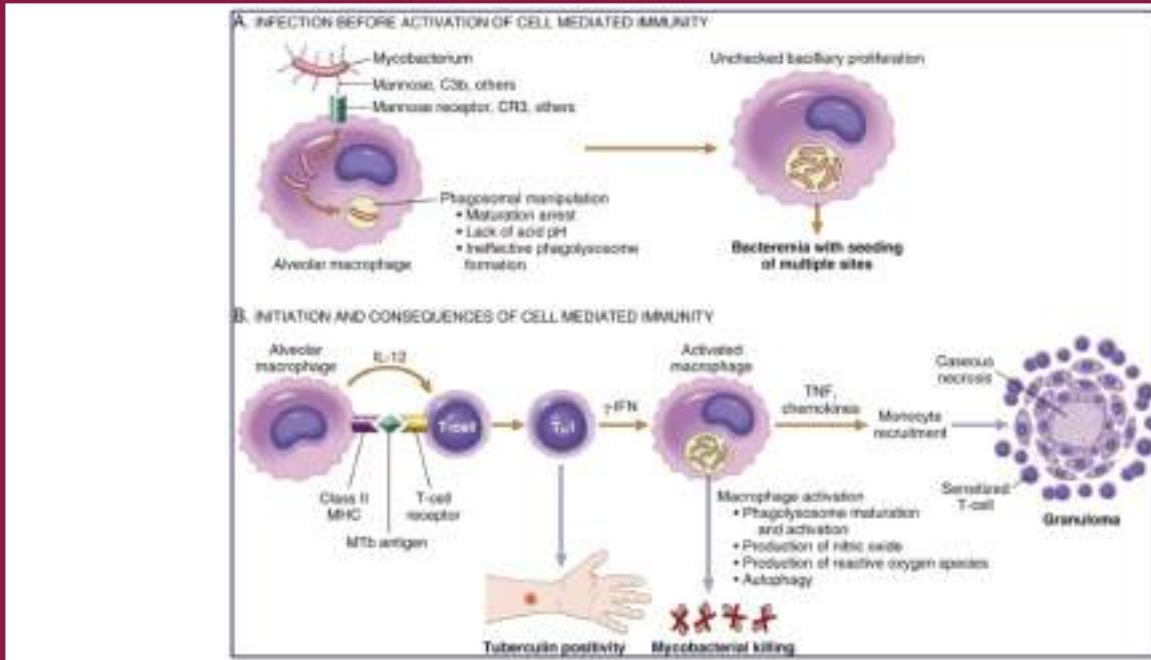
- **Makrofajlara giriş:** MT, makrofaj üzerinde mannoz bağlayıcı laktin ve CR3 reseptörleri aracılığıyla fagosite edilir.
- **Makrofajlarda çoğaltma:** MT, fagosomun olgunlaşmasını ve fagolizozom oluşmasını inhibe eder. Böylece bakterinin vezikül içinde lizozomların mikobisidal etkisinden korunur. Bakteri,

Ca<sup>2+</sup> sinyallerini ve fagosom-lizozom füzyonuna aracılık eden proteinlerin toplanmasını bloke eder. Primer tüberkülozda 3 haftadan kısa sürede bakteriler alveoler makrofajlar ve hava boşluklarında çoğalır.

- **TH1 yanıtı:** Enfeksiyondan yaklaşık 3 hafta sonra, makrofajları aktive ederek bakterisidal olmalarını sağlayan bir T yardımcı 1 (TH1) yanıtı gelişir. Yanıt, drene lenf nodlarına giren ve T hücrelerine sunulan mikobakteriyel antijenler tarafından başlatılır. TH1 hücrelerinin farklılaşması, mikobakterilerle karşılaşan ve antijen sunan hücreler tarafından üretilen IL-12'ye bağlıdır. Bakterinin TLR2 ligandı dendritik hücrelerde IL-12 üretimini uyarır.

- **TH1 aracılı makrofaj aktivasyonu ve bakterilerin öldürülmesi:** Hem lenf nodlarında hem de akciğerde TH1 hücreleri IFN- $\gamma$  üretir. İlk olarak, IFN- $\gamma$  enfekte makrofajda fagolizozom olgunlaşmasını uyarır, bakterileri öldürücü asidik ve oksitleyici bir ortama maruz bırakır. İkincisi, IFN- $\gamma$ , nitrik oksit (NO) üreten indüklenbilir nitrik oksit sentaz ekspresyonunu uyarır. NO, mikobakteri öldürmek için özellikle önemli görünen reaktif azot ara maddeleri oluşturmak için diğer oksitleyicilerle birleşir. Üçüncü olarak, IFN- $\gamma$ , antimikrobiyal peptitleri (defensinler) bakterilere karşı harekete geçirir. Son olarak, IFN- $\gamma$ , MT gibi hücre içi bakterileri sindiren ve yok eden otofajiyi uyarır.

- **Granülomatöz enflamasyon ve doku hasarı:** Mikobakterileri öldürmek için makrofajları uyarmanın yanı sıra, TH1 yanıtı granülom ve kazeöz nekroz oluşumunu düzenler. IFN- $\gamma$  tarafından aktive edilen makrofajlar, granülom oluşturmak



Resim 7. Tüberküloz patogenezini (Kaynak: Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease Tüberküloz evreleri)

üzere bir araya gelen "epitelioid histiyositlere" diferansiye olur. Bazıları multinükleer dev hücre oluşturur. Birçok insanda bu yanıt, önemli doku yıkımı veya hastalık meydana gelmeden önce enfeksiyonu durdurur. Diğer insanlarda enfeksiyon ileri yaş veya immünsüpresyon nedeniyle ilerler ve devam eden bağışıklık tepkisi kazeöz nekrozla sonuçlanır. Ayrıca aktive makrofajlardan salınan TNF ve kemokinler daha fazla monosit toplanmasını sağlar. TNF'nin önemi, TNF antagonisti ile tedavi edilen romatoid artritli hastaların tüberküloz reaktivasyonu riskinin artmasıdır.

• **Diğer immün hücrelerin rolü:** TH1 yanıtına ek olarak, antijen sunan hücreler üzerinde CD1e bağlı mikobakteriyel lipit antijenlerini tanıyan NKT hücreleri veya bir  $\gamma\delta$  T hücre reseptörü eksprese eden T hücreleri de IFN- $\gamma$  yapar. Bununla birlikte, TH1 hücrelerinin bu süreçte merkezi bir rolü vardır. Çünkü TH1 yanıt adımlarının herhangi birinde meydana gelen hatalar direnç kaybı ve progresif hastalığa neden olur.

• **Konağın hastalığa duyarlılığı:** STAT<sub>1</sub>'de IFN- $\gamma$  ve IL-12 yolağında genetik sinyal iletim hatası olan bireyler ciddi mikobakteriyel enfeksiyonlara karşı savunmasızdır. HLA, IFN- $\gamma$ , IFN- $\gamma$  reseptörü ve TLR2 dahil olmak üzere çok sayıda gendeki polimorfizmlerin tüberküloza yatkınlıkla ilişkilidir.

• **Aktif tüberkülozda immünoojik durum:** Bazı insanlarda tüberkülozun neden latentken aktif hale gelmesi net

değildir. Son çalışmalar, aktif tüberkülozlu kişilerin kanındaki nötrofillerin, tip I ve tip II interferonlarla aşırı regüle edilen bir grup gen gösterildi.

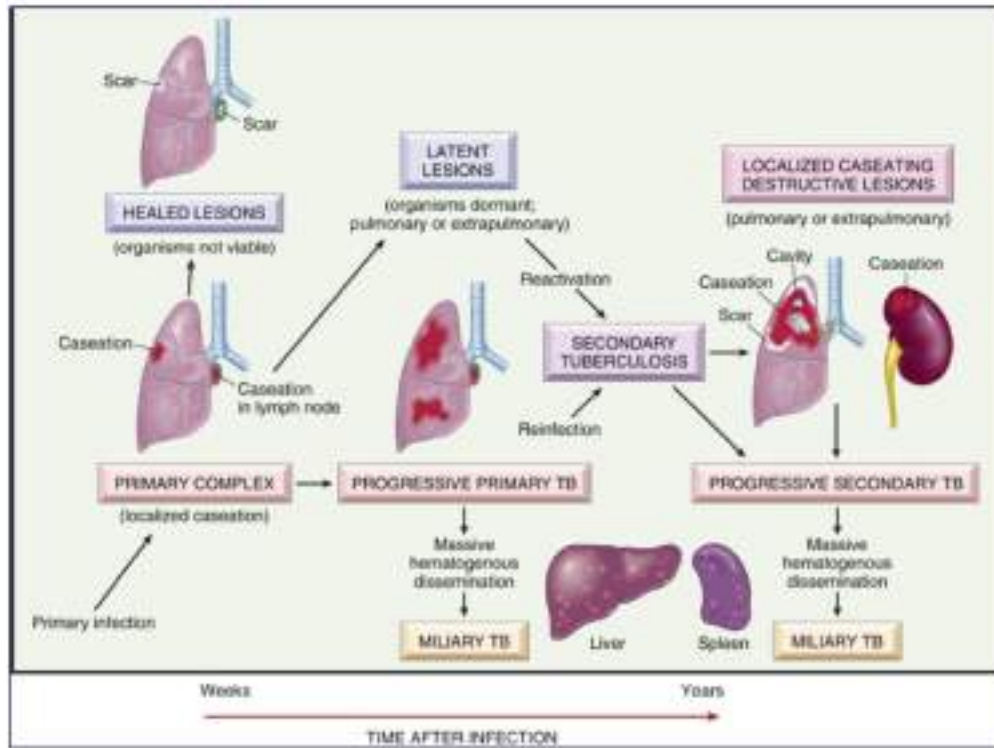
Tüberküloz patofizyolojisi temelde primer ve sekonder olmak üzere ikiye ayrılır (Resim 8). Primer tüberküloz, daha önce maruz kalmamış ve bu nedenle duysuz kişide gelişen hastalıktır. Klinik olarak anlamlı hastalık, yeni enfekte kişilerin yaklaşık %5'inde gelişir. Primer tüberkülozda organizmanın kaynağı ekzojendir.

İkincil tüberküloz, daha önce duyarlı bir konakta ortaya çıkan hastalıktır. Primer tüberkülozu takip edebilir, ancak daha sıklıkla ilk enfeksiyondan yıllar sonra, genellikle konakçı direnci zayıfladığında ortaya çıkar.

Sekonder akciğer tüberkülozunda klasik olarak bir veya her iki akciğer apeksi tutulur. Aşırı duyarlılığın önceden var olması nedeniyle, basilodağında hızlı ve belirgin bir doku yanıtı ortaya çıkarır. Bölgesel lenf nodları sekonder hastalıkta erken tüberküloza göre daha az belirgindir. Kaviteasyon sekonder formda meydana gelir.

### Patolojik Bulgular

Primer tüberkülozda enfekte süt tüketiminin ortadan kaldırıldığı ülkelerde, neredeyse her zaman akciğerlerde başlar. Tipik olarak, inhale basil, üst lobun alt kısmı veya alt lobun üst kısmında distal hava boşluklarına, genellikle plevraya yakın yerleşir.



Resim 8. Tüberkülozun patofizyolojik evreleri. (Kaynak:Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease)

Duyarlılık geliştikçe, Ghon odağı olarak bilinen konsolidasyonlu 1-1,5 cm'lik gri-beyaz renkte nodüler iltihap alanı ortaya çıkar (Resim 11). Genelde, santral kazeifiye nekroz bulunur. Serbest veya fagositler içindeki MT, bölgesel lenfatiklere ve lenf noduna drene olur. Parankimal akciğer lezyonu ve nodal tutulum kombinasyonuna Ghon kompleksi denir (Resim 9). İlk birkaç hafta boyunca vücudun diğer bölgelerine lenfatik ve hematojen yayılım vardır. Olguların yaklaşık %95'inde hücre aracılı bağışıklık gelişimi enfeksiyonu kontrol eder. Bu nedenle, Ghon kompleksi fibrozise uğrar, bunu genellikle radyolojik olarak saptanabilir kalsifikasyon (Ranke kompleksi) gelişir.

Histolojik olarak, aktif lezyon kazeifiye nekroz içeren ya da içermeyen granümatöz enflamatuvar reaksiyondur (Resim 10). Granülomlar birbirleriyle birleşme eğilimindedir. Genelde lenfositlerle çevrilidir. Arada multinükleer dev hücreler bulunur. İmmün sistemi baskılanmış bireylerde tipik granülom oluşmaz ve makrofajlar yoğun basil içerir.

Sekonder tüberkülozun ilk lezyonu genellikle apikal plevrada 1-2 cm içinde, çapı 2 cm'den küçük konsolidasyon odağıdır. Bu tip nodüller odaklar halinde keskin sınırlı, sert, gri-beyaz sarı renkte ve değişken kazeifiye nekroz ve periferik fibrozise sahiptir. İmmünokompetan bireylerde, parankimal odak fibrözle çevrilir ve fibrokalsifik izler bırakır. Aktif lezyonlar karakteristik olarak santral nekrozla tüberküller halindedir.

İlerleyici akciğer tüberkülozu yaşlı erişkinlerde ve bağışıklığı baskılanmış kişilerde ortaya çıkabilir. Apikal lezyon bitişik akciğere doğru genişler ve sonunda bronşlara ve damarlara ulaşır. Bu, santral kazeöz nekroz boşalarak düzensiz duvarlı kavernöz boşluk gelişir. Kan damarlarının erozyonu hemoptiziyle sonuçlanır. Yeterli tedavi ile süreç durdurulabilir, ancak fibrozis ile iyileşme sıklıkla pulmoner mimariyi bozar. Tedavi yetersizse veya konakçı savunmaları bozulursa, enfeksiyon hava yolları, lenfatik kanallar veya vasküler sistem yoluyla yayılabilir.

Miliyer akciğer hastalığında, lenfatiklerden drene olan organizmalar venöz sistemle tekrar akciğere geri döner. Parankime dağılmış sarı-beyaz konsolidasyonun mikroskopik veya küçük (2 mm) odaklar nedeniyle miliyer denir. Miliyer lezyonlar genişleyebilir ve birleşerek büyük bölgelerin veya hatta akciğerin tüm loblarının konsolidasyonu ile sonuçlanabilir. Progresif akciğer tüberkülozuna plevral boşluk her zaman dahil olur ve seröz plevral efüzyon, ampiyem veya fibröz plörit gelişebilir.

Endobronşiyal, endotrakeal ve laringeal tüberküloz, lenfatik kanallardan veya ekspekte edilen enfeksiyöz materyalden yayılarak gelişebilir. Mukozal yüzeyde mikroskopik küçük granümatöz lezyonlar bulunur.

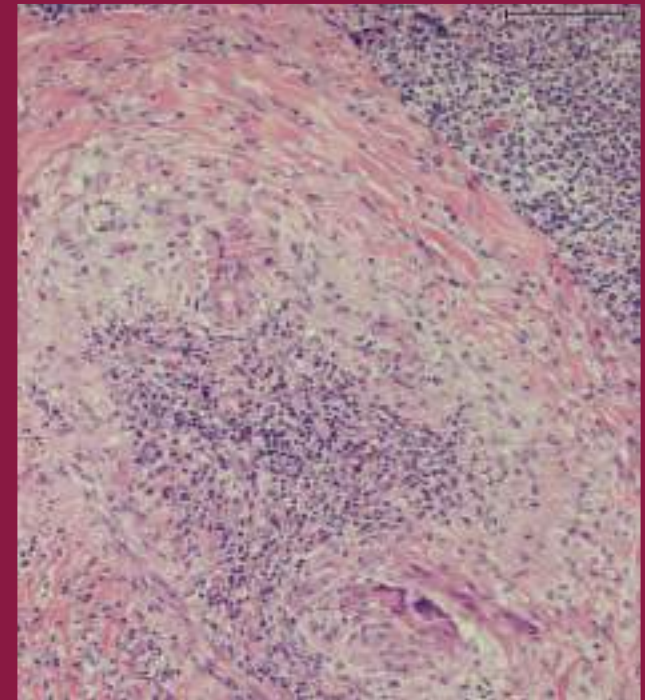
Sistemik miliyer tüberküloz, sistemik arteriyel sistemle yayılır. Miliyer tüberküloz en sık karaciğer, kemik iliği, dalak, adrenal, meninkler, böbrekler, fallop tüpleri ve epididimde en belirgindir, ancak herhangi bir organı içerebilir.

## Histoplazmoz

Histoplazma capsulatum enfeksiyonu, mantarın enfeksiyöz formu olan küçük sporlar (mikrokonidya) içeren kuş veya yarasa pislikleri ile kirlenmiş topraktan toz parçacıklarının solunmasıyla elde edilir. Ohio ve Mississippi nehirleri ve



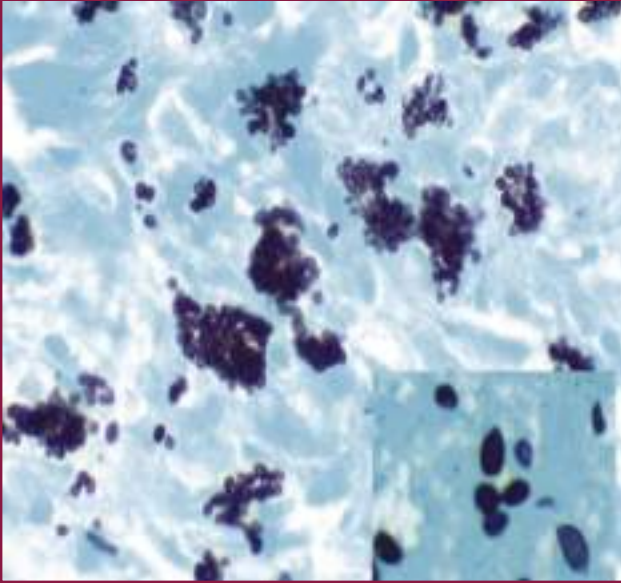
Resim 9. Ghon odağı



Resim 10. Nekroz içermeyen granülom

Karayıpler boyunca endemiktir. Ayrıca Meksika, Orta ve Güney Amerika, doğu ve güney Avrupa, Afrika, doğu Asya ve Avustralya'nın bazı bölgelerinde bulunur. *M. tuberculosis* gibi, *H. capsulatum* da ağırlıklı olarak fagositlerde bulunan hücre içi bir patojendir (Resim 11). Histoplazmozun klinik tablosu ve morfolojik lezyonları çarpıcı bir şekilde tüberküloza benzer.

1) Göğüs radyografisinde koin lezyonlarına neden olabilecek kendinden sınırlı ve sıklıkla gizli bir primer pulmoner tutulum; 2) Akciğer apekslerinde lokalize olan ve öksürük, ateş ve gece terlemelerine neden olan kronik, ilerleyici, sekonder akciğer hastalığı; 3) Mediyasten, adrenal, karaciğer veya meninksler dahil olmak üzere akciğer dışı bölgelere yayılım; 4) Bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda yaygın hastalık. Histoplazmoz, bağışıklığı yeterli bireylerde ortaya çıkabilir, ancak beklediği gibi depresif hücre aracılı bağışıklığı olanlarda daha şiddetlidir. Histoplazmozun patogenezinde makrofajlar enfeksiyonun ana hedefidir. *H. capsulatum*, antikorla opsonizasyondan sonra makrofajlara fagosite edilir. Histoplazma mayaları fagosom içinde çoğalabilir ve konakçı hücreleri parçalayabilir. Histoplazma enfeksiyonları, mantar hücre duvarı antijenlerini ve ısı şoku proteinlerini tanıyan ve daha sonra hücre içi mayaları öldürmek için makrofajları aktive eden IFN- $\gamma$  salgılayan yardımcı T hücreleri tarafından kontrol edilir. Ek olarak, Histoplazma, histoplazmayı öldürmek için diğer makrofajları toplayan ve uyaran TNF salgılamak için makrofajları indükle.



Resim 11. *H. Capsulatum*

#### Patoloji bulguları

Nekroz ve granülomlar izlenir. KOAH'lı hastalarda lezyon kaviteleşebilir. Spontan düzelleme veya etkili tedavi ile lezyonlar

kaybolur. Bazen lezyonlar fibrozis ve konsantrik kalsifikasyon (ağaç kabuğu görünümü) nodül oluşur (Resim 12).

Histoplazmoz tanısında kültür, antijen ve antikor serolojik testleri kullanılır. Ayırıcı tanıda tüberküloz, sarkoidoz ve koksidioidomikozis bulunur.

#### Blastomikoz

Blastomyces dermatitidis toprakta yaşayan dimorfik bir mantardır. Orta ve güneydoğu Amerika Birleşik Devletleri, Kanada, Meksika, Orta Doğu, Afrika ve Hindistan'da da hastalığa neden olur. Üç klinik form vardır: pulmoner blastomikoz, yaygın blastomikoz ve primer kutanöz form. Pulmoner blastomikoz sıklıkla prodüktif öksürük, baş ağrısı, göğüs ağrısı, kilo kaybı, ateş, karın ağrısı, gece terlemeleri, titreme tipiktir. Göğüs radyografilerinde, lobar konsolidasyon, multilobar konsolidasyon, perihilar genişleme, milier infiltratlar ortaya çıkarır. En sık üst lob tutulur.

Konakta patoloji bulguları süpüratif granülomlardır. Makrofajlar, *B. Dermatitidis*'yi alma ve öldürme konusunda sınırlı bir yeteneğe sahiptir. Mantar, hücrelerde yaşamaya devam eder. Dokuda *B. dermatitidis*, 5-15 um çapında yuvarlaktır ve geniş tabanlı tomurcuklanır. Kalın, çift kontürlü bir hücre duvarına ve nükleusa sahiptir. Ayırıcı tanıda deri ve larenks tutulumu, skuamöz hücreli karsinom bulunur.

#### Koksidiyoidomikoz

*Coccidioides immitis*'in sporlarını solunumla alınır ve gecikmiş tipte aşırı duyarlılık reaksiyonu geliştirir. *C. immitis*, alveoler makrofajlar tarafından yutulduğunda, fagosom ve lizom füzyonunu bloke eder ve böylece hücre içi öldürmeye direnir. Histoplazmada olduğu gibi, *C. immitis* ile yapılan primer enfeksiyonların çoğu asemptomatiktir, ancak enfekte kişilerin %10'unda eritema nodosum veya eritema multiforme vardır



Resim 12. Koin lezyon

*C. immitis*'in primer ve sekonder lezyonları histoplazmanın granüloamatöz lezyonlarına benzer. Makrofajlar veya dev hücreler içinde *C. immitis*, genellikle küçük endosporlarla dolu, 20 ila 60 um çapında kalın duvarlı, tomurcuklanmayan kürelerdir. Küreler endosporları serbest bırakmak için yırtıldığında piyojenik bir reaksiyon da eklenir.

### İmmün yetmezlik kökenli pnömoniler

Bağışıklık sistem yetmezlikleri, organ veya hematopoetik kök hücre nakli için immünoşüpresif tedavi, tümörler veya ışınlama kemoterapi sırasında enfeksiyon belirtileri olsun ya da olmasın bir pulmoner infiltrasyonun gelişmesidir. Pek çoğu normal konakçılarda nadiren enfeksiyona neden olan fırsatçı bulaşıcı ajanlar bu pnömoni etkenidir. Genellikle birden fazla ajan tutulur. Bu fırsatçı enfeksiyonlardan ölüm oranı yüksektir. Fırsatçı enfeksiyonlar ve akciğerde dağılım paterni Tablo 2'de gösterildi.

**Tablo 2. İmmün yetmezlik kökenli pnömoni etkenleri**

Diffüz infiltrasyon		Fokal infiltrasyon	
Sık etken	Seyrek etken	Sık etken	Seyrek etken
Sitomegalovirus <i>Pneumocystis jiroveci</i>	Bakteriyel pnömoni <i>Aspergillus</i> <i>Cryptococcus</i>	Gram negatif bakteriler  <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Candida</i>	<i>Cryptococcus</i> <i>Mucor</i> <i>Pneumocystis jiroveci</i> <i>Legionella pneumophila</i>

### KAYNAKLAR

1. Husain AN. The lung. In: Kumar V, Abbas AK, Aster JC, Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease. Philadelphia : Elsevier; 2015;669-726.
2. Klatt EC. The Lung. In: Klatt EC, Robbins and Cotran Atlas of Pathology. Philadelphia: Elsevier; 2015;107-158.
3. Zaki SR, Kating MK. Viral Diseases. In: Zander DS, Farver CF. Pulmonary Pathology. Philadelphia: Elsevier; 2018;244-288.
4. Zaki SR, Paddock CD. Influenza and other virus infections. In: Gary N. Pathology of infectious diseases. Philadelphia: Saunders; 2015;101-135.
5. O'Dowd G, Bell S, Wright S. Respiratory System. Wheater's Pathology: A Text, Atlas, and Review of Histopathology. China: Elsevier; 2020;12:133-149.e8.
6. Wallace WAH. Respiratory tract. In: Cross SS. Underwood's pathology a clinical approach. China: Elsevier; 2019;14:284-316.

# AKUT AKCİĞER ZEDELENMESİ PATOLOJİSİ

Prof. Dr. Halide Nur Ürer

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Patoloji, İstanbul

## TANIM

Akut akciğer zedelenmesi alveolar epitel ve kapiller endotel ile ilgilendiren çeşitli etkenlerle meydana gelen hastalık grubudur. Akciğer konjesyonu, ödem, akut respiratuvar distres sendromu ve atelettazi zedelenme formları arasındadır.

## A. PULMONER ÖDEM

Proteinden zengin plazmanın ekstrasvasküler interstisyel alana ve alveolar boşluğa geçişi ve birikimiyle meydana gelir.

### Hemodinamik Ödem

Hidrostatik basınç artışının geliştiği sol kalp yetmezliği akciğer ödeminin en sık nedenidir (Tablo 1). Akciğerde hidrostatik basıncın en yüksek olduğu alt lobların basal segmentlerinde sıvı birikimi gelişir. Histolojide alveolar kapiller genişleme, alveol içinde açık pembe renkte ince granüler transüda materyal bulunur. Alveolar mikrohemoraji, kalp yetmezliği hücresi olarak isimlendirilen hemosiderin içeren makrofajlar eklenebilir. Uzun süren konjesyonda (mitral stenozda) hemosiderin içeren makrofajlar çok yoğundur. Alveolar duvarda fibroze bağlı kalınlaşma eklenir. Makroskobide akciğer esmer kahverengi renkte sert ve ağırdır. Değişiklikler akciğer solunum fonksiyonlarını bozar ve enfeksiyon gelişimini kolaylaştırır.

### Mikrovasküler Zedelenmeye Bağlı Ödem

Non-kardiyojenik akciğer ödeminde alveolar epitel veya vasküler endotel hasarı bulunur. Enflamasyonun tetiklenmesiyle interstisyel alana eksudatif sızıntı gelişir. Çoğu pnömoni formunda ödem lokalize kalır ve üzeri enfeksiyonla gölgelenir. Tablo diffüz hale geldiğinde akut respiratuvar distrese dönüşür ki ciddi ve sıklıkla ölümcül seyirlidir.

## B. AKUT AKCİĞER HASARI VE DİFFÜZ ALVEOLAR HASAR (AKUT RESPIRATUVAR DİSTRES SENDROMU)

Akut akciğer hasarı kardiyak yetmezlik olmadan ani başlangıçlı ciddi hipoksemi, bilateral akciğer infiltrasyonlarıyla karakterizedir. Akut respiratuvar distres sendromu şiddetli akut akciğer hasarının bir klinik versiyonudur. Her ikisinde enflamasyonun bulunduğu artmış pulmoner vasküler

geçirgenlik, ödem ve epitel hücre ölümü bulunur. Hastalıkların histolojik tablosu diffüz alveolar hasardır (DAH).

Akut akciğer hasarına neden olan durumlar Tablo 2'de açıklanmıştır.

## PATOGENEZ

Pnömosit ve vasküler endotel zedelenme enflamasyonla birlikte akciğer hasar gelişimini tetikler (Resim 1).

**Tablo 1. Akciğer ödem etiolojisi**

Hemodinamik Ödem
Artmış hidrostatik basınç (yüksek pulmoner basınç)
Sol kalp yetmezliği
Aşırı volüm yüklenmesi
Pulmoner ven obstrüksiyonu
Azalmış Onkotik Basınç
Hipoalbuminemi
Nefrotik sendrom
Karaciğer hastalığı
Protein eksikliği enteropatiler
Lenfatik obstrüksiyon
Mikrovasküler veya Epitelyal Hasara Bağlı Ödem
Direkt Hasar
Enfeksiyon: Bakteriye pnömoni
Gaz inhalasyonu: Yüksek konsantrasyonlu O <sub>2</sub>
Likit aspirasyonu: Gastirik içerik, boğulma
İndirekt Hasar
Septisemi
Kan transfüzyon
Yanık
İlaç ve kimyasallar: Kemoterapotik ajanlar (bleomicin), diğerleri (metadon, amfoterisin B), eroin, kokain, gazyağı, parakuat şok, travma
NEDENİ BELİRSİZ ÖDEM
Yüksek irtifa
Nörojenik şok (santral sinir sistemi travması)
ojenik şok (santral sinir sistemi travması)



Tablo 2. Akut akciğer hasar nedenleri

<b>Enfeksiyon</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sepsis*</li> <li>• Diffüz pulmoner enfeksiyon* (viral, mikoplazma, pnömocistis pnömoni)</li> <li>• Gastrik aspirasyon*</li> </ul>
<b>Fiziksel hasar</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mekanik travma (kafa travması*)</li> <li>• Pulmoner kontüzyonlar</li> <li>• Boğulma</li> <li>• Yağ embolizmi fraktürler</li> <li>• Yanıklar</li> <li>• İyonize radyasyon</li> </ul>
<b>İnhale irritan</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Oksijen toksisite</li> <li>• Sigara içimi</li> <li>• İritan gaz ve kimyasallar</li> </ul>
<b>Kimyasal hasar</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Eroin ve metadon aşırı doz</li> <li>• Asetilsalisilik asit</li> <li>• Barbiturat aşırı doz</li> <li>• Parakuat</li> </ul>
<b>Hematolojik durumlar</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Transfüzyonun eşlik ettiği akciğer hasarı</li> <li>• Dissemine intravasküler koagülasyon</li> </ul>
<b>Diğerleri</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pankreatit</li> <li>• Üremi</li> <li>• Kardiyopulmoner bypass</li> <li>• Hipersensivite reaksiyonu</li> <li>• Organik solventler</li> <li>• İlaçlar</li> </ul>

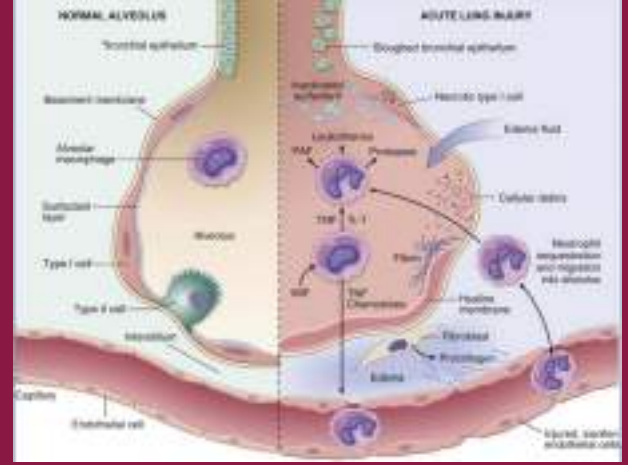
\*Akut respiratuvar distress sendromun %50'nin üzerinde olguda nedendir

### Endotel Aktivasyonu

En erken gelişen olaydır. Bazı durumlarda zedelenmiş pnömositlerce uyarılır. Tümör nekroz faktör gibi mediyatörler çevre epitelden salgılanır. Diğer bir yolla enflamatuvar mediyatörler pnömositleri aktive edebilir. Bazı mediyatörler endoteli zedelerken özellikle sitokinler endoteli adezyon molekülleri, prokoagulan proteinler ve kemokinleri açığa çıkarması için uyarır.

### Nötrofil Adezyon ve Ekstravazasyonu

Nötrofiller aktive endotele yapışır, interstisyum ve alveolar boşluğa göç eder. Bu sırada proteaz, reaktif oksijen türevleri ve sitokinleri salgılar. Makrofaj göç inhibitör faktör proenflamatuvar reaksiyonun gelişimini kolaylaştırır. Sonuçta lökosit adezyonu-



Resim 1. Diffüz alveolar hasar patogenezi

Kaynak: Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease

birikimi, endotel zedelenmesini ve lokal trombozu şiddetlendirir. Enflamasyon siklusu ve endotel hasarı DAH'nin esas unsurudur.

### İntraalveolar Sıvı Birikimi ve Hiyalin Membran Oluşumu

Endotel aktivasyonu ve hasarlı pulmoner kapiller sızıntı interstisyel ve intralveolar ödem sıvı birikimine neden olur. Tip 2 pnömositlerde zedelenme ve nekroz surfaktan protein bozukluğuna ve alveolar gaz değişim kusuruna sebep olur. Nihayetinde nekrotik pnömosit debrisleri ve proteinden zengin ödem bir araya gelerek DAH karakteristik bulgusu olarak adlandırılan hiyalin membranı oluşturur.

### Hasarın Resolüsyonu

DAH iyileşme epitel nekroz ve enflamatuvar hasarın tamiri ile olur. Epitel hücrelerin nekrotik kalıntıları ve ödem sağlam kalan hücrelerin fonksiyonlarını engelleyerek hasarın tamiri engellenir. Eğer enflamatuvar uyarın azalır, makrofajlar intraalveolar kalıntıları yok eder ve transforme büyüme faktörü-β ve trombosit türevi büyüme faktörü gibi fibrojenik sitokinleri serbest bırakır. Bu faktörler alveolar duvarların fibrozuna yol açan fibroblast büyümesini ve kolajen birikimini uyarır. Bronşiyolar kök hücreler pnömositlerin yerine çoğalır. Endotel restorasyon, zarar görmemiş kılcal endotelin proliferasyonu ile gerçekleşir.

Epidemiyolojik çalışmalar, DAH'nin daha yaygın olduğunu kronik alkolikler ve sigara içenlerde daha kötü bir prognoz olduğunu göstermiştir. Benzer şekilde Şiddetli Akut Solunum Yolu Sendromu Koronavirüs-2 pandemisinde pıhtılaşma ile bağlantılı bozuklukların patogenezi etkin olduğu bildirilmiştir.

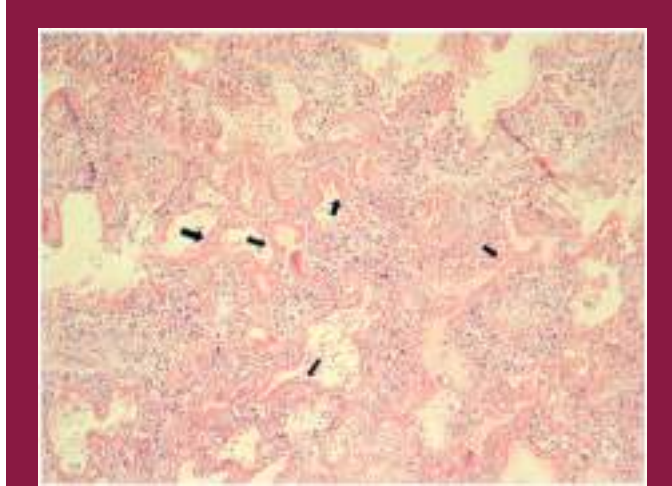
### Makroskobik Bulgular

Akciğer ağır, sert, koyu kırmızı, esmer görünümündedir. Visseral plevrada kosta izleri bulunur. Kesitlerde bronş sistemi hiperemik,

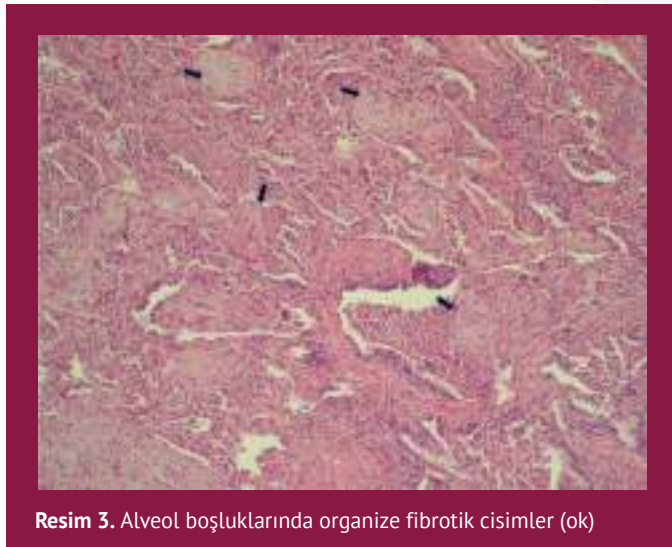
parankim köpüklü kanamalı görünümündedir. Parankim süngerimsi niteliğini kaybetmiş, esmer, kanamalı ve soluk alanların karışımıyla oluşan alacalı niteliktedir.

### Mikroskopik Bulgular

İnterstisyel ve alveoler ödem, enflamasyon, fibrin birikimi ve yaygın alveolar hasar bulunur. Alveolar duvarlar, mumsu hiyalin membranlarla adeta sıvanmıştır (Resim 2). Morfolojik olarak yenidoğan hiyalin membran hastalığı ile aynı görünümündedir. Alveolar hiyalin membran, nekrotik epitel hücrelerinin sitoplazmik ve lipit kalıntılarıyla karıştırılmış fibrin açısından zengin ödem sıvısından oluşur. Organizasyon aşamasında, tip 2 pnömositler çoğalır ve alveolar duvarlarda ve boşluklarda gevşek ödemli granülasyon dokusu niteliğinde organize fibrotik cisimler oluşur (Resim 3). Çoğu durumda granülasyon dokusu düzelir ve minimal fonksiyonel bozukluk kalır. Bununla birlikte,



Resim 2. Alveol duvarında yaygın hiyalin membran (ok)



Resim 3. Alveol boşluklarında organize fibrotik cisimler (ok)

bazen, alveolar septanın fibrotik kalınlaşması ortaya çıkar. Ölümcül olgularda sıklıkla bronkopnömoni ve intraalveolar kanama görülür.

### Ek Uygulamalar

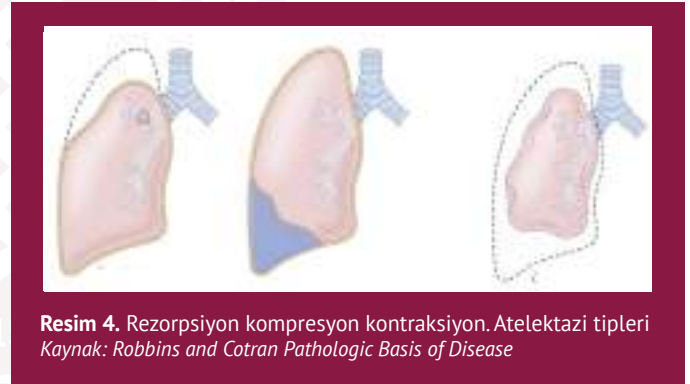
Tetikleyici etiyolojik ajan çeşitli yöntemlerle saptanabilir. Histokimyasal, immünohistokimyasal boyama, polimeraz zincir reaksiyonu ile enfeksiyon ajan saptanabilir.

### Ayırıcı Tanı

Akut eozinofilik pnömoni, akut-subakut fibrinöz organize pnömoni ve kapillarit/diffüz alveolar hemoraji ayırıcı tanıda bulunur.

## C. ATELEKTEZİ (KOLLAPS)

Yenidoğanda akciğerin genişleyememesi, erişkinde akciğerin çökmesi, parankim için havanın kaybıyla tanımlanır. Edinsel ateletaksi gelişiminde 3 tip mekanizma bulunur (Resim 4).



Resim 4. Rezorpsiyon kompresyon kontraksiyon. Ateletaksi tipleri  
Kaynak: Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease

**Rezorpsiyon ateletaksi:** Bronş sisteminde herhangi bir bronşun tamamen tıkanmasıyla gelişir. Zamanla, tıkanıklığın distalinde kalan parankimde hava alveollerden emilir. Akciğer hacmi azaldığından, mediasten ateletatik akciğere doğru kayar. Hava yolu tıkanıklığına çoğunlukla mukus tıkaçlarına neden olan bronşiyal astım, kronik bronşit, bronşektazi ve postoperatif durumlarda gelişir. Yabancı cisim aspirasyonu ve nadiren bronşiyal tümör parçaları da hava yolu tıkanıklığına yol açabilir.

**Kompresyon ateletaksi:** Parietal ve viseral arası plevral boşlukta önemli miktarda sıvı (efüzyon, kan), tümör veya hava toplanmasıyla ortaya çıkar. Kompresyon ateletaksisinde mediasten itilerek etkilenen akciğerden uzaklaşır.

**Kontraksiyon ateletaksi:** Plevral ya da göğüs duvarı deformitesinden kaynaklanan fibrozisle akciğer tam genişlemesi önlenir. Ateletaksinin önemi oksijenasyonun azalması ve enfeksiyona yatkınlıktır. Kontraksiyon nedeniyle ortaya çıkan durumlar dışında ateletaksi geri dönüşümlü bir hastalıktır.

## KAYNAKLAR

1. Husain AN. The lung. In: Kumar V, Abbas AK, Aster JC. Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease. Philadelphia: Elsevier; 2015;669-726.
2. Klatt EC. The Lung. In: Robbins and Cotran Atlas of Pathology. Klatt EC. Philadelphia: Elsevier; 2015;107-158.
3. Beasley MB. Acute lung injuries. In: Zander DS. Pulmonary pathology. Philadelphia: Elsevier; 2018;151-162.
4. O'Dowd G, Bell S, Wright S. Respiratory System. Wheater's Pathology: A Text, Atlas, and Review of Histopathology. China: Elsevier; 2020;12:133-149.e8.
5. Wallace WAH. Respiratory tract. In: Cross SS. Underwood's pathology a clinical approach. China: Elsevier; 2019;14:284-316.



# KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALIĞI PATOLOJİSİ

Prof. Dr. Halide Nur Ürer

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Patoloji, İstanbul

## GİRİŞ

Kronik obstrüktif akciğer hastalıkları (KOAH) ya da diğer ifadeyle hava yolu hastalıkları, trakea ve daha büyük bronşlardan terminal bronşiyollere kadar herhangi bir seviyede kısmi veya tam tıkanmaya bağlı hava akışına direnç artışıyla karakterizedir. Kronik hava akımı sınırlanmasına ve solunum fonksiyon testlerinde karakteristik bir obstrüktif patern bulunur.

- Azalmış zorlu ekspiratuvar volüm (FEV) ve vital kapasite (VC),
- Azalmış FEV 1: VC oranı,
- Azalmış ekspiratuvar akım hızı,

Yaygın obstrüktif akciğer hastalıklarının her biri farklı patolojik ve klinik özelliktedir (Tablo 1). Amfizem, kronik bronşit, bronşektazi ve astımdır. Amfizem ve kronik bronşit sıklıkla klinik olarak birlikte gruplandırılır çünkü hastaların çoğunluğu sigara içicisidir.

## KRONİK BRONŞİT

### Tanım

Art arda 2 yıl içinde klinik olarak 3 ay öksürük ve balgamla karakterize, bronşiyal mukozal tükrük bezi hipertrofisi ve mukus hipersekresyonuyla tanımlanır. Çoğu olguda (%90) sigara kullanma vardır. Diğer faktörler tahıl, pamuk, silis ve toz gibi zararlı veya tahriş edici inhale maddelere maruz kalmaktır.

## PATOGENEZ

**Mukus hipersekresyonu:** Kronik bronşitin en erken özelliği,

trakea ve bronşda submukozal tükrük bezlerinin genişlemesidir. Histamin ve interlökin-13 (IL-13) gibi enflamatuvar araçlarla gelişir. Zamanla, küçük hava yollarında (küçük bronşlar ve bronşiyoller) goblet hücre hiperplazisi olur. Bu durum hava yolu tıkanıklığına katkıda bulunan aşırı mukus üretimine yol açar. Hem submukozal bezlerin genişlemesi hem de goblet hücre sayısındaki artışın tütün dumanına veya diğer kimyasal ajanlar (sülfür dioksit ve azot dioksit, vb) karşı koruyucu reaksiyonlar olduğu düşünülmektedir.

**Edinilmiş kistik fibroz transmembran iletkenlik regülatörü fonksiyon bozukluğu:** Sigara içmenin, kronik bronşitin şiddetini artıran anormal, susuz mukus salgılanmasına neden olan edinilmiş kistik fibroz transmembran iletkenlik regülatörü işlev bozukluğuna yol açtığına dair önemli kanıtlar vardır.

**Enflamasyon:** Kronik bronşiti başlatan inhalasyonlar, nötrofiller, lenfositler ve makrofajları içeren hem akut hem de kronik enflamatuvar yanıtın gelişmesine ve hücresel hasara neden olur. Uzun süren enflamasyon ve küçük hava yolları fibrozisi ile kronik hava yolu tıkanıklığına katkıda bulunur.

**Enfeksiyon:** Enfeksiyon kronik bronşiti başlatmaz, ancak hastalığın sürecinde önemlidir ve akut alevlenme nedenidir.

Sigara dumanı çeşitli yollarla kronik bronşiti geliştirir. Bunlar: 1) Hava yolu epitelinde hücresel hasar, 2) Kronik enflamasyon, 3) Solunum epitelinde siliyer aktiviteyi azaltır ve yok eder, 4) Mukus temizlenmesini önler, 5) Enfeksiyon riskini artırır.

### Makroskopi

Bronşlarda aşırı musinöz veya mukopürülan sekresyon bulunur. Bazen yoğunlaşmış sekresyon bronşun şeklini alan mukus tıkaçlarına döner.

**Tablo 1. Obstrüktif ve restriktif akciğer hastalıkları**

Klinik terim	Anatomik bölge	Patoloji bulgusu	Etiyoloji	Semptom
Kronik bronşit	Bronş	Mukus gland hiperplazisi, hipersekresyon	Sigara, hava kirliliği	Öksürük, balgam
Bronşektazi	Bronş	Hava yolu dilatasyonu ve skar	İnatçı ve şiddetli enfeksiyonlar	Öksürük, pürülan balgam, ateş
Astım	Bronş	Düz kas hiperplazisi, yoğun mukus üretimi ve enflamasyon	İmmünolojik ve idiyopatik	Öksürük, dispne, veezing
Amfizem	Asinus	Alveol yıkımı ve genişleme	Sigara	Dispne
Küçük hava yolu hastalığı, bronşiyolit	Bronşiol	Enflamasyon, skar, obliterasyon	Sigara, hava kirliliği, çeşitli faktörler	Öksürük dispne

### Mikroskobi

Hava yollarında lenfosit ve makrofajlardan oluşan kronik enflamasyon, düz kas hipertrofisine bağlı bronşiyolar duvarın kalınlaşması, kas tabakasında hücre dışı matriks birikimi ve peribronşiyal fibrozis, goblet hücre hiperplazisi, trakea ve bronşların mukus salgılayan bezlerinde genişleme izlenir. Mukozal bezlerin boyutunda aşırı bir artış vardır. Bu artış, mukoza bezi tabakasının kalınlığının epitel ve kıkırdak arasındaki duvar kalınlığına oranı ile değerlendirilebilir (Reid endeksi). Reid indeksi (normalde 0,4) kronik bronşitte, genellikle hastalığın ciddiyeti ve süresi ile orantılı olarak artar. Mukus tıkanması, iltihaplanma ve fibrozis bronşiyollerde belirgin daralmaya yol açabilir ve şiddetli olgularda fibroze (bronşiyolit obliterans) bağlı lümen yok olur. Ayrıca; epitelde, tütün dumanındaki maddelerin hasarlayıcı ve mutajenik etkilerinden dolayı skuamöz metaplazi ve displazi de olur.

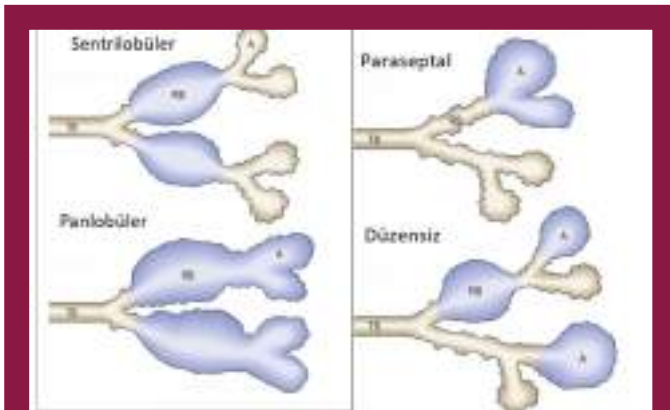
### AMFİZEM

#### Tanım

Terminal hava yolu distalinde kalan yapıların geri dönüşsüz hasarlanarak genişlemesidir. Lobülün anatomik dağılımına göre sınıflandırılır: 1) Sentrilobüler (sentriasiner), 2) panlobüler (panasiner), 3) paraseptal, 4) düzensiz tiptir. Bunlardan sadece ilk ikisi klinik olarak anlamlı hava akımı tıkanıklığına neden olur (Şekil 1).

Sentriasiner (sentrilobüler) amfizem, klinikte saptanan olguların %95'inden fazlasını oluşturan en yaygın tiptir. Sıklıkla ağır sigara içicilerinde görülür. Lobülün merkezi veya proksimal kısımları etkilenirken, distal alveoller korunur. Lezyonlar sıklıkla üst loblarda, özellikle apikal segmentlerde daha belirgindir.

Panasiner (panlobüler) amfizem  $\alpha$ 1-antitripsin eksikliği ile ilişkilidir ve sigara içimi ile şiddetlenir. Bu tipte bronşiyol seviyesinden son alveole kadar eşit şekilde amfizem bulunur. Sentrilobülerin aksine, panlobüler amfizem, akciğerin alt ve ön kenarlarında daha sık görülür.



Şekil 1. Amfizemin anatomik sınıflaması

Paraseptal amfizem distal asiner amfizem olarak da isimlendirilir. Genç erişkinlerde sıklıkla spontan pnömotoraksa neden olur. Bu tipte asinusun proksimal kısmı normal, distal kısım baskın tutulur. Lobül kenarında plevraya bitişik ve lobüler septa boyunca yerleşir. Fibrozis, skar veya ateletazi bölgelerine bitişik olarak ortaya çıkar. Genellikle akciğerlerin üst yarısında daha şiddetlidir.

Akciğer asinusunda belirgin bir patern göstermeksizin dağılan amfizem tipi düzensiz olarak sınıflandırılır. Neredeyse her zaman skar ile ilişkilidir. Çoğu durumda küçük odaklar halindedir ve klinik olarak önemsizdir.

### PATOGENEZ

Sigara kullanımı ve  $\alpha$ 1-antitripsin eksikliği patogeneizde rol oynar. Mekanizmanın etkin faktörleri şunlardır (Şekil 2).

Toksik hasar ve enflamasyon: Sigara dumanı ve diğer toksik parçacıklar solunum epiteline zarar verir ve enflamasyona neden olur. Bu durum değişken derecelerde parankimal tahribatla sonuçlanır. Enflamatuvar araçlar [lökotrien B<sub>4</sub>, IL-8, tümör nekroz faktörü (TNF)] artar. Bunlar epitel hücreleri ve makrofajlar tarafından salınır ve kemotaksi yaratır. Hasar alanında enflamasyon (pro-enflamatuvar sitokinler) artar ve yapısal değişiklikler (büyüme faktörleri) indüklenir. Kronik enflamasyon ayrıca T ve B-hücrelerinin birikmesine neden olur. Proteaz antiproteaz dengesizliği: Enflamatuvar ve epitel hücrelerden proteazlar salınır. Amfizemli hastalarda, bazı durumlarda genetik bir temeli olan koruyucu antiproteaz eksikliği vardır.  $\alpha$ 1-antitripsin enflamasyonda nötrofiller tarafından salgılanan bir proteinaz inhibitörüdür (Pi) (özellikle elastaz). Kromozom 14 üzerindeki Pi lokusu tarafından kodlanır. Pi lokusu polimorfiktir ve serum  $\alpha$ 1-antitripsin seviyeleri ile ilişkili bir genotip olan Z alleli için homozigottur. ZZ bireylerin %80'inde erken yaşta ortaya çıkan ve birey sigara içerse daha şiddetli panasiner amfizem gelişir.

Diğer bazı genetik varyantlar da amfizem riski ile ilişkilendirilmiştir. Bunlar arasında, tütün dumanı bağımlılığı ve dolayısıyla sigara içenlerin davranışını etkilediği varsayılan nikotinic asetilkolin reseptörünün varyantları vardır. Şaşırtıcı olmayan bir şekilde, aynı varyantlar da akciğer kanseri riskiyle ilişkilidir.

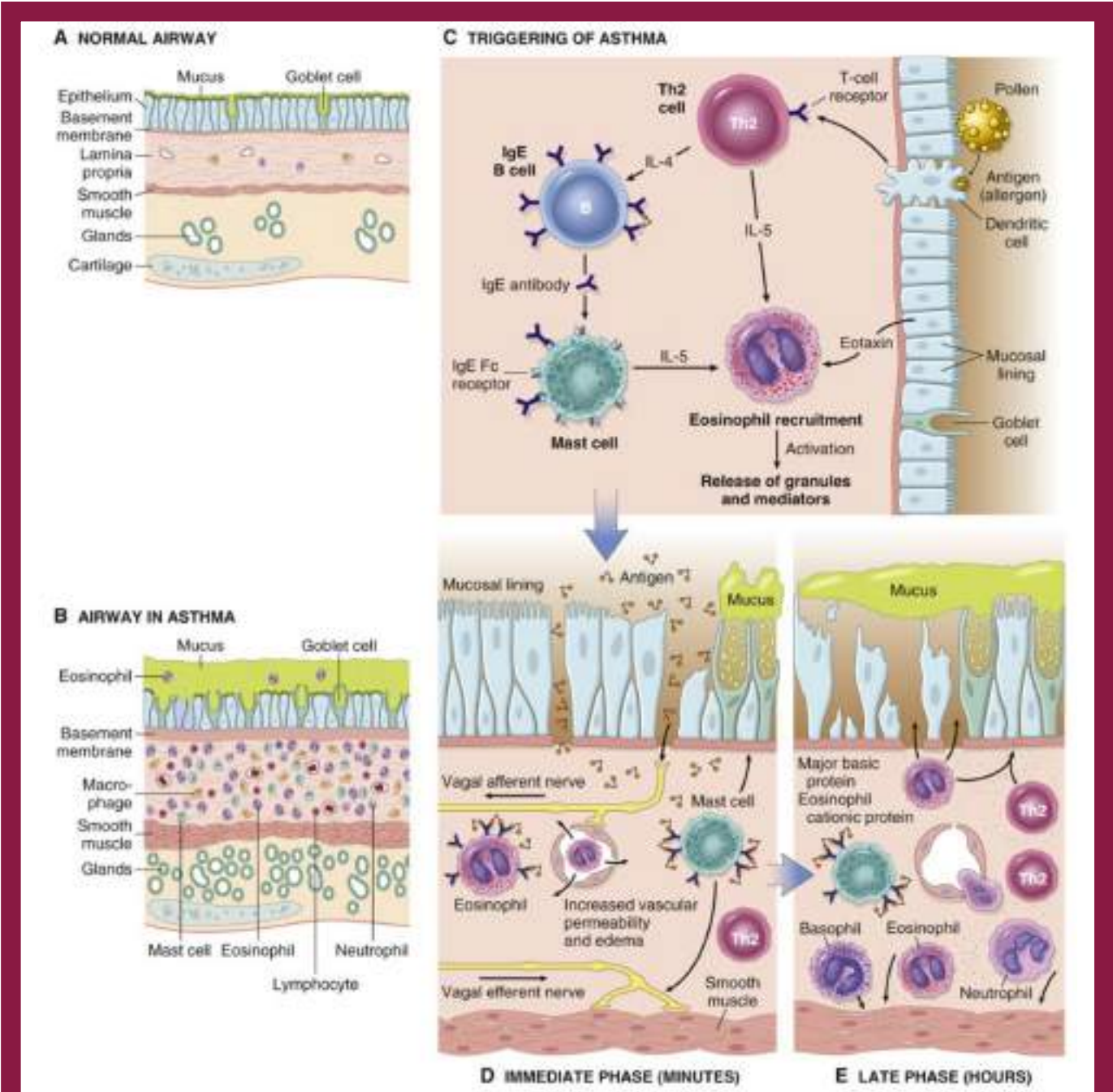


Şekil 2. Amfizem patogenezi süreci

**Oksidatif stress:** Tütün dumanı, alveoler hasar ve enflamatuvar hücrelerdeki maddelerin tümü, doku hasarı, endotel disfonksiyonu ve enflamasyona neden olarak oksidanları üretir. Oksidanların rolü, içinde nükleer respiratuvar faktör 2 (*NRF2*) geninin inaktive edildiği farelerin çalışmaları ile desteklenmektedir. *NRF2*, alveolar epitel hücreleri dahil birçok hücre tipinde oksidanlar için sensör görevi gören bir

transkripsiyon faktörüdür. Hücre içi oksidanlar, hücreleri oksidan hasardan koruyan genlerin ekspresyonunu düzenleyen *NRF2*'yi aktive eder. *NRF2* içermeyen fareler, tütün dumanına normal farelerden önemli ölçüde daha duyarlıdır.

**Enfeksiyonlar:** Doku yıkımını tetiklediği gibi viral, bakteriyel enfeksiyonlar akut alevlenmelere neden olurlar.



Şekil 3. TH2 yanıtı  
Robbins & Cotran Pathologic Basis of Disease, Chapter 15, 673-729 alındı.

### Makroskopi

Gelişmiş amfizem, genellikle kalbi öne doğru iten aşırı hacimli akciğerlere neden olur. Genellikle, sigarayla ilişkili hastalıkta, akciğerlerin üst üçte ikisi daha ciddi şekilde etkilenir. Genişlemiş alveolar boşluklar çıplak gözle görülebilir hale gelir. İlerleyen hastalıkta apikal-bül veya düzensiz amfizem görünüm karakteristiktir.

### MİKROSKOBİ

Mikroskobik olarak, anormal derecede büyük alveoller fokal sentriasiner ince fibroz septa ile ayrılır. Alveoller ile küçük hava yollarının dış duvarı arasında bağlantı kaybı vardır. Kohn'un gözenekleri o kadar büyüktür ki septa yüzer ya da sona doğru genişler. Alveolar duvar yıkıldıkça kapiller ağda bir azalma vardır. İleri dönemde büyük anormal hava boşlukları-bül bronşiyol ve damarları sıkıştırır, deforme eder. Lokal hipoksemi ve kapiller ağın azalmasından kaynaklanan pulmoner hipertansiyon gelişir. Buna bağlı vasküler değişiklikler ve küçük hava yollarında enflamasyon sıklıkla üst üste biner.

### KOAH Dışı Amfizemler

KOAH dışında akciğerin aşırı havalanması ve fokal amfizematöz değişiklikler gelişebilir. Bunlar:

**Kompensatuvar amfizem:** Akciğerin bir veya birden fazla lobun çeşitli nedenle cerrahi olarak rezeke edilmesinden sonra gelişir.

**Obstrüktif amfizem:** Bir hava yolunun tümör veya yabancı bir nesne tarafından subtotal tıkanmasıyla akciğerde hava hapsi gelişir. Bebeklerde bronş kıkırdağının hipoplazisinden kaynaklanır. Aşırı havalanma vana görevi gören bir engel nedeniyle meydana gelir; inspirasyonda giren hava ekspiryumda çıkamaz.

**Büllöz amfizem:** Akciğer apeksinde izole 1 cm'den büyük kistlerdir.

**İnterstisyel amfizem:** Havanın akciğerden mediasten veya deri altı dokuya yayılmasıdır.

### ASTIM

#### Tanım

Genellikle kronik hava yolu iltihabı ve hırıltılı solunum, nefes darlığı, göğüs sıkışması ve öksürük gibi zamanla ve yoğunluk olarak değişen semptomlara neden olan, değişken ekspiratuvar hava akımı tıkanıklığı ile karakterize heterojen bir hastalıktır. Semptomatik atakların genellikle gece veya sabahın erken saatlerinde ortaya çıkar ve kendiliğinden veya tedaviyle geri dönüşümlü bronş konstrüksiyonu gelişir. Nadiren, akut şiddetli astım aralıksız atakla ölümcül olabilir. Ataklar arasında hastalar neredeyse asemptomatik olabilir.

Astım, her biri farklı altta yatan patojenik mekanizmalara sahip birkaç farklı klinik fenotipe sahiptir.

#### Atopik Astım

Bu tip astım, immünoglobülin E (IgE) aracılı (tip 1) aşırı duyarlılık reaksiyonunun klasik bir örneğidir. Hastalık genellikle çocuklukta başlar. Tozlar, polenler, hamamböceği veya hayvan kepeği gibi çevresel alerjenler, solunum yolu viral enfeksiyonları, gıdalar tarafından tetiklenir. Ailede astımı öyküsü yaygındır. Etken antijenle yapılan bir deri testi pozitifdir.

#### Atopik Olmayan (Non-Atopik) Astım

Bireylerde alerjen duyarlılığı olmaz ve deri testi sonuçları genellikle negatiftir. Pozitif aile astımı öyküsü daha az görülür. Virüslere bağlı solunum yolu enfeksiyonları (rinovirüs, parainfluenza virüs, respiratuvar sinsityal virüs), atopik olmayan astımda yaygın tetikleyicilerdir. Tütün dumanı, kükürt dioksit, ozon ve azot dioksit gibi solunan hava kirleticileri de bazı durumlarda kronik hava yolu enflamasyonuna ve hiper reaktiviteye katkıda bulunabilir.

#### İlaça Bağlı Astım

Bazı farmakolojik ajanlar astımı tetikler. Aspirine duyarlı astım, tekrarlayan rinit ve burun polipleri olan kişilerde görülen nadir bir tiptir. Bu bireyler küçük dozlarda aspirin ve non-steroid anti-enflamatuvar ilaçlara son derece duyarlıdır. Astımla birlikte ürtiker bulunur. Aspirin ve diğerleri, araşidonik asit metabolizmasının siklooksijenaz yolunu inhibe ederek astımı tetikler.

#### Mesleki Astım

Bu astım formu dumanlar (epoksi reçineleri, plastikler), organik ve kimyasal tozlar (ahşap, pamuk, platin), gazlar (toluen) veya diğer kimyasallar (formaldehit, penisilin ürünleri) ile tetiklenebilir. Genellikle tekrarlanan maruziyetten sonra meydana gelen ataklar için sadece az miktarda kimyasal madde yeterlidir.

### PATOGENEZ

Hastalığın en yaygın şekli olan atopik astıma, genetik olarak yatkın bireylerde çevresel alerjenlere Th2 aracılı IgE yanıtı neden olur. Hava yolu enflamasyonu, hastalık patofizyolojisinin merkezinde yer alır. Kısmen güçlü enflamatuvar araçların salınması ve kısmen hava yolu duvarının yeniden modellenmesi yoluyla hava yolu fonksiyon bozukluğu gelişir. Hastalık şiddetlendikçe, mukozal bezlerin genişlemesi, düz kas hiperplazi, anjiyogenez ve fibrozisi indükleyen büyüme faktörlerinin lokal sekresyonu artar.

#### Th2 Yanıtları, IgE ve Enflamasyon

Temel anormallik, normalde zararsız çevresel antijenlere abartılı bir Th2 yanıtıdır (Şekil 3). Th2 lenfositler B lenfositleri IgE ve diğer antikoları üretmeye teşvik eden sitokinleri salgılar.

Bu sitokinler arasında IgE üretimini uyaran IL-4, IL-5, mukus sekresyonu uyaran ve B lenfositlerin IgE üretimini destekleyen IL-13'tür. T-lenfositler ve epitel hücreleri daha fazla T-hücresi ve eozinofil gelmesi için kemokinler salgılar, böylece reaksiyonu şiddetlendirir. Diğer alerjik reaksiyonlarda olduğu gibi IgE, submukozal mast hücreleri üzerindeki Fc reseptörlerine bağlanır. Tekrar maruziyette mast hücreleri, granül içeriğini serbest bırakmaya ve toplu olarak erken fazı indükleyen sitokinleri ve diğer araçları üretmeye tetikler.

Erken yanıt bronkokonstriksiyon, artmış mukus üretimi, değişken vazodilasyon ve artmış vasküler geçirgenliğe neden olur. Bronkokonstriksiyon, subepitel vagal (parasempatik) reseptörler, mast hücreleri ve reaksiyondaki diğer hücreler tarafından tetiklenir. Th2 hücreleri, baskın T-hücresi tipi olmasına rağmen, Th17 lenfositler enflamasyona katılır.

#### Enflamasyonda Rol Alan Diğer Faktörler

Medyatörler: A) Bronkonstriksiyonun yanı sıra artmış vasküler geçirgenlik ve mukus sekresyonuna neden olan lökotrienler C4, D4 ve E4, B) intrapulmoner parasempatik sinirlerden salınan ve doğrudan muskarinik reseptörleri uyarak hava yolu düz kas daralmasına neden olabilen asetilkolin, C) eriferik kan eozinofili ile ilişkili IL-5, D) eozinofillerden salınan ve Charcot-Leyden olarak bilinen kristalleri oluşturan galektin-10.

- 1) Güçlü bir bronkokonstriktör olan histamin; 2) bronkonstriksiyon ve vazodilatasyona yol açan prostaglandin D2; 3) trombositlerin agregasyonuna ve granüllerinden serotonin salınmasına neden olan trombosit aktive edici faktördür.

- IL-4, IL-13, TNF, kemokinler (CCL11 olarak da bilinen eotaksin), nöropeptitler, nitrik oksit, bradikinin ve endotelinlerdir.

#### Genetik Duyarlılık

Atopik astıma yatkınlık multigeniktir ve sıklıkla alerjik rinit (saman nezlesi), egzama gibi diğer alerjik bozukluklarla ilişkilidir. Bunlar:

- IL-3, IL-4, IL-5, IL-9 ve IL-13 ve IL-4 reseptörünü şifreleyen gen kümesi 5q kromozomu üzerinde bulunan astım için duyarlılık lokusu,

- Yakupotu poleni gibi bazı antijenlere karşı IgE antikorlarının üretimiyle bağlantılı sınıf 2 HLA alelleri,

- IL-1 sitokin ailesinin bir üyesi olan IL-33'ü kodlayan genler,

- Epitel tarafından üretilen sitokin olan timik stromal lenfopoyetini kodlayan genlerdir.

#### Çevresel Faktörler

Astım, şehirlerde sanayileşmiş toplumların bir hastalığıdır. Endüstrileşmiş ortamlar Th2 tepkisini başlatan hava kaynaklı çok sayıda kirlenici bulunur. Şehir hayatı çok küçük çocukların belirli mikrojenlere, özellikle mikrobiyal antijenlere maruziyetini sınırlandırır. Oysa bu tür antijenlere maruz kalma çocukları astım ve atopiden koruyabilir. Erken yaşamda mikrobiyal maruziyetin daha sonra alerjik (ve bazı otoimmün) hastalıkların insidansını azalttığı hijyen hipotezi öne sürülmüştür.

Enfeksiyonlar kendi başlarına astıma neden olmaz, ancak önemli ortak faktörler olabilir. Alt solunum yolu viral enfeksiyonları (rinovirüs tip C, respiratuvar sinsityal virüs) duyarlılığı olan küçük çocuklarda, kalıcı ve/veya şiddetli astım gelişme riski 10-30 kat artar. Hem viral hem de bakteriyel enfeksiyonlar hastalığın akut alevlenmeleri ile ilişkilidir. Zamanla tekrarlanan alerjen maruziyeti ve bağışıklık yanıtı bronş duvarında yapısal değişikliklere neden olur.

Kalıtsal, konjenital	Enfeksiyonlar	Obstrüksiyon	Otoimmün hastalıklar	İdiyopatik
•İntralober sekestrasyon, immün yetmezlik, kistik fibrozis, Kartegener sendromu	•Bakteri, viral, mantar nedenli nekrotizan pnömoniler	•Tümör, yabancı cisim	•Romatoid artrit, sistemik lupus eritomatozis, enflamatuvar barsak hastalıkları, post-transplant reaksiyon	•Olguların %50'sinde neden belirlenemez

Şekil 4. Bronşektazi nedenleri



### Makroskobi

Akciğerler aşırı havalanmış açık pembe renktedir ve aralarında daha koyu renkte küçük atelektazi alanları izlenir. Bronş ve bronşiolde mukus tıkaçları tipiktir.

### Mikroskobi

Atopik astımda balgam ve/veya bronkoalveoler lavajda karakteristik bulgu, yoğunlaşmış ve spiral şekil almış mukoid Curschmann spiralleridir. Ayrıca galektin-10'dan Charcot-Leyden kristalleri ve eozinofillerdir. Hava yolları bulguları:

- Hava yolu duvarının kalınlaşma,
- Mukozal basal tabakada fibrozisi (tip 1 ve, kollajenlerin birikimi),
- Artmış vaskülarite,
- Submukozal bezlerin büyüklüğü ve havayolu goblet hücre sayısında artış,
- Artmış hücre dışı matriks ile bronşiyal duvar düz kas hipertrofisi, hiperplazisidir.

## BRONŞEKTAZİ

### Tanım

Sürekli ve şiddetli enfeksiyonlardan kaynaklanan iltihaplanma ile düz kas ve elastik dokunun yok edilmesiyle bronş ve bronşiyollerin kalıcı genişlemesine neden olan bir hastalıktır. Akciğer enfeksiyonlarının daha iyi kontrolü nedeniyle bronşektazi artık nadirdir, ancak bazı durumlarda gelişir (Şekil 4).

### Patogenez

Obstrüksiyon ve enfeksiyon ilişkisi bronşektazide en önemli noktadır. Enfeksiyonlar genellikle hava yolu klirensindeki bir kusurun sonucudur. Bazen bu kusur hava yolu tıkanıklığından kaynaklanır ve salgıların distalde birikmesine neden olur.

Her iki mekanizma da kistik fibrozde gelişir. Kistik fibrozda iyon taşınmasındaki birincil kusur, mukosilier klirensi bozan ve hava yolu tıkanıklığına yol açan kalın viskoz sekresyonlara neden olur. Bu, hava yolu duvarlarında yaygın hasara neden olan kronik bakteriyel enfeksiyonlara zemin hazırlar. Düz kas ve elastik dokunun desteklenmesiyle, bronşlar belirgin bir şekilde genişler, daha küçük hava yollarında bronşiyoller fibrozis (bronşiolitis obliterans) gelişir.

Primer siliyer diskinezi, 10.000 ila 20.000 doğumda 1 sıklıkta otozomal resesif bir hastalıktır. Mutasyon sonucu siliyer motor protein kusurlarına bağlı siliyer disfonksiyon gelişir. Mukosilier klirens önlenir ve bronşektaziye neden olan tekrarlayıcı enfeksiyonlar için zemin hazırlar. Kartegener sendromunda siliyer diskinezi, situs inversus, bronşektazi ve sinüzit bulunur. Erkekler de sperm dismotilitesinin bir sonucu olarak infertil vardır.

Alerjik bronkopulmoner aspergilloz astım veya kistik fibrozlu hastalarda görülür ve sıklıkla bronşektazi gelişimine yol açar. Aspergillus fumigatus mantarına hiperimmün bir yanıtıdır.

### Makroskobi

Genellikle alt lobları iki taraflı etkiler, özellikle dikey ve daha distal bronş ve bronşiyoller etkilenir. Yabancı cisim, tümör veya aspirasyonun neden olduğu bronşektazide tutulum lokaldir. Karakteristik olarak, bronşlar ve bronşiyoller o kadar genişler ki neredeyse plevral yüzeylere kadar takip edilebilirler. Aksine, normal akciğerde bronşiyoller, plevral yüzeylerden 2-3 cm'lik bir noktanın ötesindeki göz takip edemez. Akciğerin kesik yüzeyinde, dilate bronşlar kistik görünür ve mukopürülan sekresyonlarla doldurulur.

### Mikroskobi

Histolojik bulgular hastalığın aktivitesine ve kronikliğine göre değişir. Bronş ve bronşiyol duvarında ülserasyon, yoğun akut ve kronik enflamasyon vardır. Epitelde skuamöz metaplazi gelişir. Bazı durumlarda nekroz bronş veya bronşiyol duvarlarını tahrip eder ve bir akciğer apsesi oluşturur. Peribronşiyolar fibrozis kronik olgularda vardır ve lümeninde subtotal veya total obliterasyonuna yol açar.

Hastalarda Haemophilus influenzae, Pseudomonas aeruginosa bulunur.

## KAYNAKLAR

1. O'Dowd G, Bell S, Wright S. Respiratory System. Wheater's Pathology: A Text, Atlas, and Review of Histopathology. China: Elsevier; 2020;12:133-149.e8.
2. Wallace WAH. Respiratory tract. In: Cross SS. Underwood's pathology a clinical approach. China: Elsevier; 2019;14:284-316.
3. Husain AN. The lung. In: Kumar V, Abbas AK, Aster JC. Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease. Philadelphia : Elsevier; 2015;669-726.
4. Klatt EC. The Lung. In: Klatt EC. Robbins and Cotran Atlas of Pathology. Philadelphia: Elsevier; 2015;107-158.

# KRONİK RESTRIKTİF İNTERSTİSYEL AKCİĞER HASTALIKLARI PATOLOJİSİ

Prof. Dr. Halide Nur Ürer

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Patoloji, İstanbul

## GİRİŞ

Kronik restriktif akciğer hastalıkları ekspansiyonu kısıtlayan, parankimde interstisyel diffüz tutulumlu enflamasyon ve fibrozisle karakterize heterojen bir hastalık grubudur (Tablo 1). Bazılarında etiyolojik patogeneze belirsizdir. İnterstisyel alanda alveolar septa hastalığın dominant merkezidir. Ancak kimi durumda intra-alveoler komponent vardır. Bu hastalıklar, pnömolog hekim pratiğine bulaşıcı olmayan hastalıkların yaklaşık %15'ini oluşturmaktadır.

## Fibrozlaşan Hastalıklar

**Tablo 1. Kronik restriktif interstisyel akciğer hastalıkları sınıflaması**

Patern	Hastalıklar
Fibrozlaşan hastalıklar	İdiyopatik interstisyel pnömoni
	Non-spesifik interstisyel pnömoni
	Kriptojenik organize pnömoni
	Kollajen vasküler hastalıklarla ilişkili
	Pnömokonyoz
	İlaç reaksiyonu
	Radyasyon pnömonisi
Granülomatöz hastalıkları	Sarkoidoz
	Hipersensivite pnömonisi (aşırı duyarlılık pnömonisi)
Eozinofilik hastalıklar	İlaç reaksiyonu
	İdiyopatik eozinofilik pnömoni
	Pulmoner Langerhans hücreli histiositosis
Sigara ilişkili hastalıkları	Deskuamatif interstisyel pnömoni
	Respiratuvar bronşiolit
	Sigara ilişkili interstisyel fibrotik pnömoni
Nadir görülen hastalıklar	Pulmoner alveolar proteinozis
	Pulmoner alveolar mikrolityazis
	Lenfangoileimyomatozis

## İdiyopatik İnterstisyel Pnömoni

İdiyopatik pulmoner fibrozis (IPF), progresif interstisyel fibrozis ve solunum yetmezliği ile karakterize bir klinikopatolojik sendromdur. IPF kronik restriktif hastalıkların dominantı olup kendine özgü radyolojik, patolojik ve klinik özelliklere sahiptir. Histolojik fibrozis paterni, tomografik görünümle paralel olup olağan interstisyel pnömoni (UIP) olarak adlandırılır. UIP paterni IPF'ye özgü olmayıp bağ dokusu hastalıklarında başta olmak üzere hipersensivite pnömoni, pnömokonyoz, kronik ilaç reaksiyonunda görülebilir. Ayırıcı tanı; klinik, radyolojik ve patolojik bulguların multidisipliner konseyde değerlendirmeye dayanır.

## Patogeneze

IPF'nin nedeni bilinmemekle birlikte, fibrozisin tekrarlayan alveolar epitel zedelenmesi ve anormal onarımına neden olan çevresel ve genetik faktörler suçlanmaktadır. Bunlar:

**Çevresel faktörler:** En önemlisi sigara içilmesidir. Ayrıca metal duman ve odun tozuna maruz kalma, çiftçilik, kuaförlük ve taş parlatma gibi belirli mesleklerde artar. Gastirik reflü de yakın zamanda ilişkilendirilmiştir.

**Genetik faktörler:** Telomeraz bileşenlerini kodlayan *TERT* ve *TERC* genlerindeki mutasyonlar rol oynar. Diğer bir mutasyon sürfaktan bileşenleri genlerinde oluşur. Bu mutasyonlar, sürfaktan proteinlerde katlanma kusurları tip 2 pnömositlerde işlev bozukluğunu ve zedelenmeye neden olur. Son olarak, alveolar epitel hücrelerini zedelenmeye duyarlı hale getirerek fibroze yol açan MUC5B mutasyonudur.

**Yaş:** IPF 50 yaşından önce nadiren ortaya çıkar. İlerleyen yaşlarda mikrotravmaların kümülatif birikimi hücre fonksiyonlarında zedelenmeye neden olabilir.

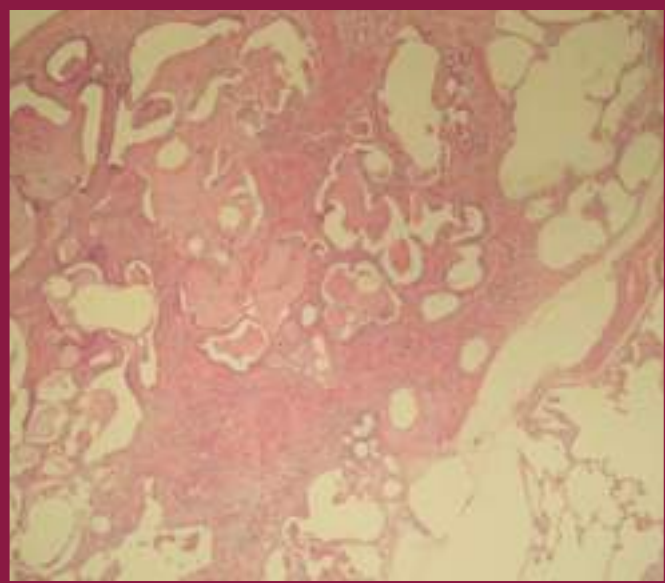
## Patoloji Bulgular

Makroskobide viseral plevra interlobüler septal fokal fibroze bağlı Arnavut kaldırımı görünümü bulunur. Kesitler alt loblarda sert, kauçuksu beyaz renktedir ve subpleval kistler izlenir. Mikroskobik olarak dört temel lezyon bulunur. 1) Çatısal harabiyet oluşturan fibrozis ya da kimi zaman bal peteği olarak adlandırılan fibrokistler (Resim 1); 2) normal parankim ile keskin

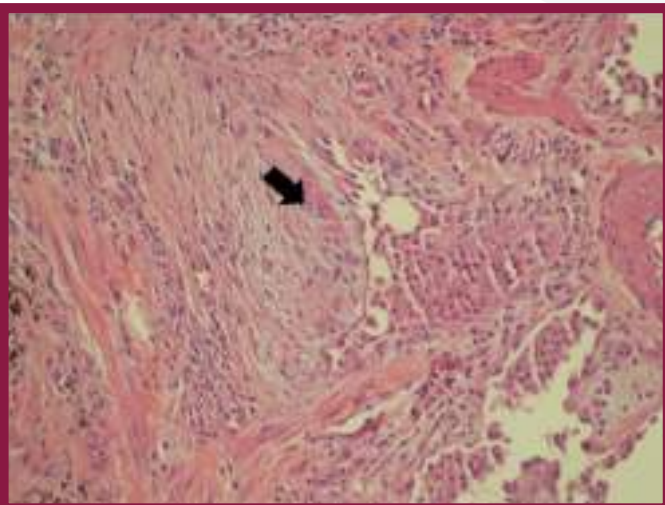
geçişli yamasal fibrozis; 3) subplevral, paraseptal tutulumlu fibrozis; 4) kollajenden zengin hiposellüler fibrozisin yanında tekrarlayan zedelenmeyi temsil eden hipersellüler fibroblastik odaklar (Resim 2). Lezyonlarda seyrek plazma hücresi, nötrofil, eozinofil, mast hücresi ve lenfosit bulunur. Tekrarlayan ataklar nedeniyle farklı yaştaki fibroz aynı anda bulunur.

### Non-spesifik İnterstiyel Pnömoni

Kavram her ne kadar “özgün olmayan/non-spesifik” adını taşısa da IPF özgün karakteristik bulgu ve lezyonlara sahiptir. Hastalığın tanınması önemlidir, çünkü IPF’ye göre daha iyi prognoza sahiptir. Spesifik olmayan interstiyel pnömoni idiyopatik veya bağ dokusu hastalığı ile ilişkili olabilir.



Resim 1. Bal Peteği kistler (ok)



Resim 2. Fibroblastik odaklar (ok)

### Patoloji Bulguları

Mikroskopide interstiyel çatıyı bozmayan diffüz dağılımlı, hücresel ve/veya fibrozan tutulum bulunur (Resim 3). Hücresel tipte bol lenfosit ve plazmasitlerde oluşan enflamasyon vardır. Hücresel enflamasyon olmadığı ve yerine kollajen üreten fibroblastlardan oluşan örüntü fibrotik tip olarak isimlendirilir. Fibroblastik odaklar, bal Peteği lezyonları IPF’ye göre daha az izlenir.

### Kriptojenik Organize Pnömoni

Organize pnömoni (OP) terimine kriptojenik eklenmesi etiolojide belirsizliği ifade eder. Histolojide alveolar boşluklar ve bronşiol lümende polipoid şekilde fibroblastlardan zengin organize bağ dokusuyla (Masson cisimleri) karakterizedir (Resim 4). Lezyonlar aynı yaşta ve altta yatan akciğer mimarisi korunmuştur. İnterstiyel fibrozis ve bal Peteği bulunmaz. Nedeni belirli OP etiolojisinde enfeksiyonlar, vaskülitler, kollajen doku hastalıkları, transplantasyon alıcılarında viral ve bakteriyel pnömoni, inhale toksinler, ilaçlar ve greft-konakçı hastalığı içerir.

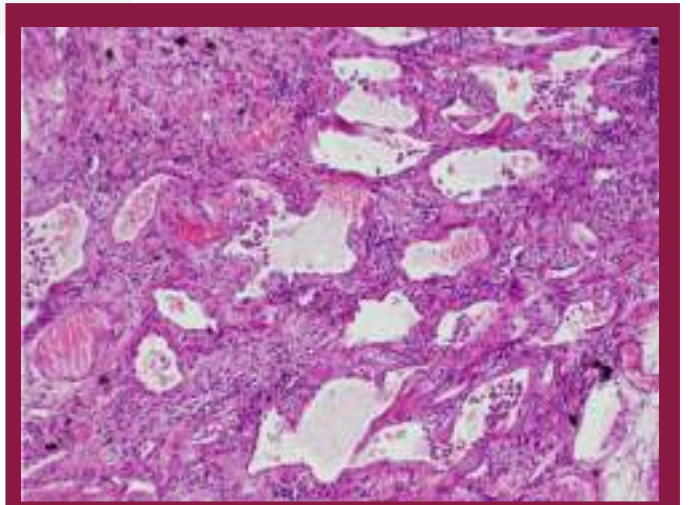
### Otoimmün Hastalıklarda Akciğer Tutulumu

Birçok otoimmün hastalık (kollajen doku hastalıkları, bağ dokusu hastalıkları) en önemlisi sistemik lupus eritematozus, romatoid artrit, ilerleyici sistemik skleroz (skleroderma) ve dermatomyozit-polimiyozit, akciğerde organ tutulumuna neden olur. Farklı histolojik paternler bulunabilir. Bunlar:

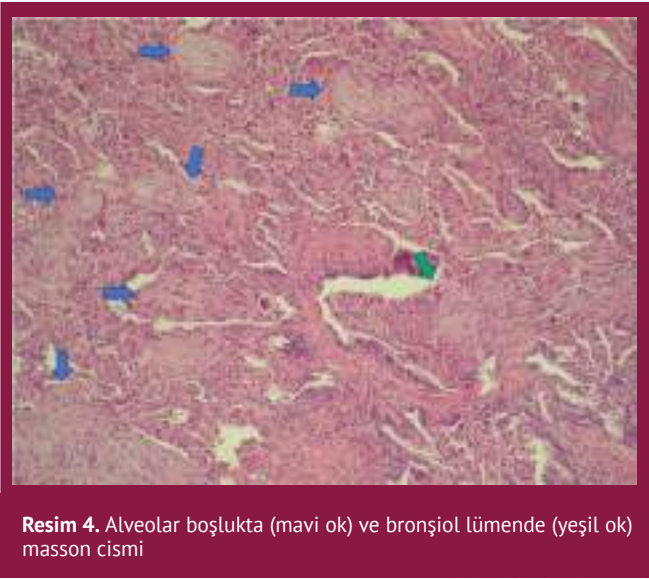
**Romatoid artrit:** En sık pulmoner romatoid nodüller, plevral efüzyon ve plörit bulunur. Yanı sıra non-spesifik interstiyel pnömoni (NSIP), UIP, foliküler bronşit ve pulmoner hipertansiyona rastlanır.

**Sistemik skleroz (skleroderma):** NSIP, pulmoner hipertansiyondur.

**Lupus eritematozus:** Pulmoner hemoraji sendromu, plörezi ve plevral efüzyonlardır.



Resim 3. Non-spesifik interstiyel pnömoni



### Pnömokonyozlar

Pnömokonyoz inhalasyon yoluyla alınan inorganik toz zerreciklerinin akciğerde birikimiyle meydana gelen bir hastalık grubudur. Temelde bir meslek hastalığıdır ancak; yaşanan ev içi, ev dışı ortamda hastalıkta rol oynayabilir. Bazı istisnalar dışında hastalığın gelişmesi bir kaç dekayı alır. Patolojik bulgular genelde fibrotik ve granümatöz akciğer hastalığıdır. Lezyonlar sıklıkla perfüzyonun düşük olduğu üst loblarda başlar, ilerleyen dönemde tüm akciğere yayılır. Sadece asbestoz ve sert metal maruziyetinde lezyonlar alt lobda ortaya çıkar.

Pnömokonyozun temel sınıflaması Tablo 2’de gösterildi. Tabloda yer alan bazı önemli hastalıklar aşağıda anlatılacaktır.

### Patogenez

Pnömokonyoz gelişimi (1) akciğer ve solunum yollarında tutulan toz miktarına bağlıdır; (2) parçacıkların büyüklüğü ve şekli; (3) partikül çözünürlüğü ve fizyokimyasal reaktivite; (4) diğer zedeleyici maddelerin (sigara içimi) olası etkileridir. Çoğu kez, partiküller akciğerde yerleşik doğal immünite hücrelerini uyarır. Pnömokonyozlarda genel ilkeler:

- Akciğerlerde tutulan toz miktarı, ortam konsantrasyonu, maruziyet süresi ve temizleme mekanizmalarının etkinliği ile belirlenir. Sigara içimi gibi mukosilyer klirensi bozan herhangi bir etki, akciğerlerde toz birikmesini artırır. En tehlikeli parçacıklar 1-5 µm çapındadır. Çünkü bunlar terminal küçük hava yollarına ve alveollere ulaşır.
- Partiküllerin çözünürlüğü ve sitotoksitesi, konak yanıtını değiştirir. Çözünürlüğü yüksek olan zararlı küçük parçacıklar akut akciğer hasarına neden olabilir. Daha büyük partiküller çözünmeye dirençlidir ve uzun yıllar yapısını korur. Örneğin; silikoz, yapısı nedeniyle fibrotik pnömokonyoz oluşturur.
- Diğer partiküller epitel zedenlenmesi oluşturarak fibroblast ve makrofajla etkileşime girer. Bazıları lenfatiklere drene olur

**Tablo 2. Pnömonkozlar**

Mineral tozları	Hastalık	Maruziyet
Kömür tozu	Antrakoz Maküler lezyonlar Progresif masif fibrozis Kaplan sendromu	Kömür madenciliği
Silika	Basit silikozis Komplike silikozis Mikst silikozis Caplan sendromu	Kot taşlamacığı Teflon işçiliği Madencilik (sert kaya madenciliği) Diş teknisyenliği
Asbest	Asbestoz Plevral plaklar Caplan sendromu Mezotelyoma Akciğer, larenks, mide, kolon karsinomu	Beyaz toprak yerleşim yeri İzolasyon Madencilik
Berilyum	Akut berilyozis	Madencilik
Demir oksit Baryum sülfat Kalay oksit	Siderozis Baritozis Stannozis	Kaynakçılık Madencilik Madencilik

böylece partikül veya partikül bileşenlerine karşı immünite gelişir.

- Son olarak, belirli partikül türleri makrofajlar tarafından fagosite edilir. Bu doğal immüniteyi uyarır ve reaksiyonun yoğunluğu ile süresi uzar.

### Kömür Pnömokonyozu

Kömür tozu inhalasyonu sonucu gelişen progresif parankimal akciğer hastalığıdır.

### Patoloji Bulguları

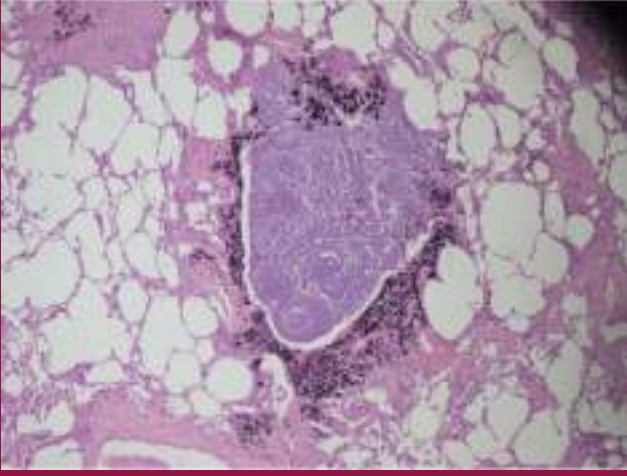
Makroskobide lezyonlar akciğerin üst zonunda belirgindir. Özellikle; komplike formda tüm akciğere yayılmış 1 cm’den büyük siyah renkte (antrakotik) nodüller bulunur (Resim 5). Lezyonlar solid veya multipldir. İnterlobar fissürü aşarak diğer loba yayılabilir. Mikroskobide lezyonlar basit ve komplike olarak iki grupta toplanır.

**Basit tip:** Respiratuvar bronşiol çevresinde amfizem ve fokal antrakotik toz birikimi karakteridir. Fibrozis yok veya minimaldir. Siyah pigment lenfatikler boyunda interlobar septumlar, visseral plevra, hiler, mediastinal lenf nodlarına yayılır. Akciğerde antrakotik lezyonlar makül ve nodül olarak isimlendirilir.

**Komplike tip:** Akciğerde progresif masif fibrozis gelişir. Santral kavitasyon, nekroz sıklıkla, kolesterol kristalleri olabilir. Diffüz interstisyel fibrozis nadiren gelişir.

### Silikozis

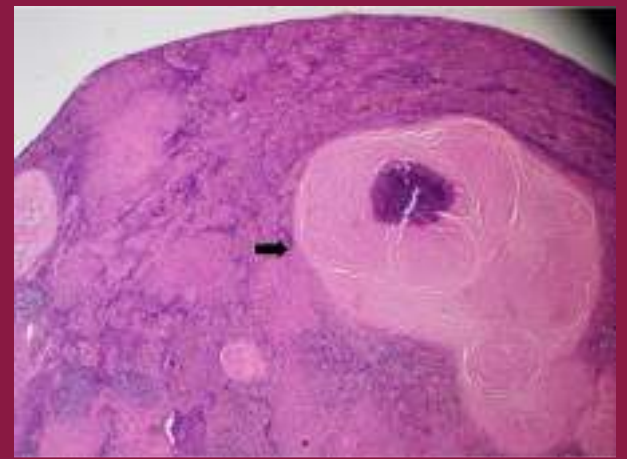
İnce kristalize silikon dioksit (silika) partiküllerin inhalasyonu ve birikimiyle gelişen fibrotik tipte bir pnömokonyozdur. Dünyada en yaygın kronik meslek hastalığıdır. Ülkemiz coğrafik ve ekonomik bir geçiş bölgesi olduğundan yüksek riske sahiptir.



Resim 5. İntrapulmoner lenf nodu çevresinde siyah pigment birikimi

### Patoloji Bulguları

Akciğer parankim ve lenf nodlarında maruziyet sonrası makrofaj aktivasyonu ve medyatörleri salınması gerçekleşir. IL-1 sinyal yolağı ve TNF gibi enflamatuvar sitokin uyarısıyla enflamasyon ve fibrosis gelişir. Erken evrede, hiler lenf nodları ve akciğer üst zonda küçük nodüller vardır. Hastalık ilerledikçe, bu nodüller sertleşir ve birleşme eğilimi gösterir (Resim 6). Bazı nodüllerde eklenen tüberküloz veya iskemi nedeniyle nodülde kaviteleşme gelişebilir. Fibrotik lezyonlar hiler lenf nodlarında ve plevrada ortaya çıkabilir. Bazen ince kalsifikasyon tabakaları oluşur ve radyografik yumurta kabuğu kalsifikasyonu olarak izlenir. Hastalık ilerlemeye devam ederse lezyonların genişleme ve birleşmesiyle progresif masif fibrozis döner. Nodül çevresinde granülomatöz reaksiyon gelişebilir. Nodüllerin polarize mikroskopi ile incelenmesi, çift kırıcı silikat parçacıklarını ortaya çıkarır (silika zayıf bir çift kırıcıdır).



Resim 6. Santrali kalsifiye konsantrik dizimli fibrotik silikotik nodül (ok)

### Asbestle İlişkili Hastalıklar

Yoğun asbestli toz maruziyet sonucu akciğerde gelişen bir grup hastalıktır. Asbest jenerik bir terimdir. Beyaz asbestoz krizotil en önemli formu olup diğerleri krokidolit, amozit, antofillit ve tremolittir. Bunlar pro-enflamatuvar hidratlanmış kristalize silikat ailesidir. Asbest kullanımı birçok gelişmiş ülkede sıkı bir şekilde kısıtlanmıştır; ancak, dünyanın daha az gelişmiş bölgelerinde çok az kontrol vardır.

### Patoloji Bulguları

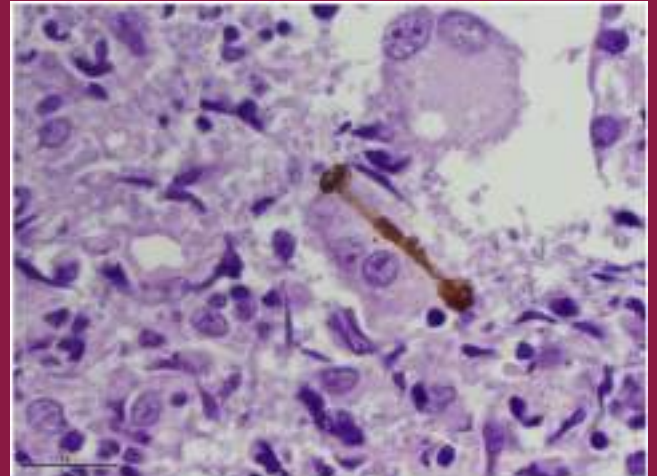
Asbest, diğer fibroze akciğer hastalıklarından farklı olarak yaygın pulmoner interstisyel fibroze neden olur. Asbest, gövdesi yarı saydam halter benzeri altın kahverengi, fusiform veya boncuklu demir içeren liflerdir. Makrofajda fagosite edilen asbest lifleri demir-protein kompleksleri ile çevrilerek oluşur ve ferruginous cisimler olarak adlandırılır (Resim 7). Sigara içimi asbest etkilerini artırır. Asbestle ilgili akciğer hastalıkları şunlardır:

- Lokalize fibröz plaklar veya yaygın plevral fibrozis,
- Tekrarlayan plevral efüzyonlar,
- Diffüz interstisyel fibrozis,
- Akciğer karsinomu,
- Mezotelyomadır.

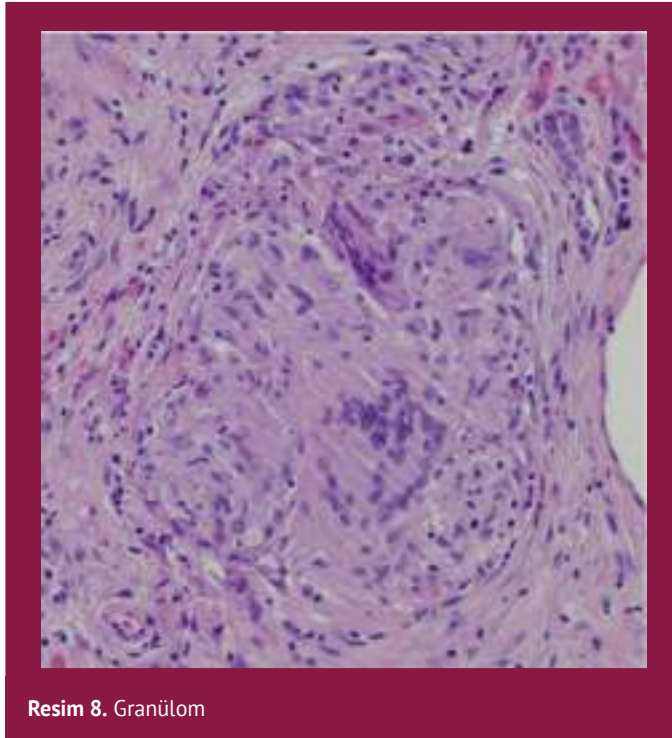
### Tedavi İlişkili Akciğer Hastalıkları

#### İlaça Bağlı Akciğer Hastalıkları

Artan sayıda reçeteli ilaç akciğer yapısında interstisyel fibrozis, OP ve eozinofilik pnömoni gibi çeşitli akut ve kronik değişikliklere neden olabilir. Örneğin; kanser tedavisinde sitotoksik ilaçlar (örneğin; Bleomisin) pulmoner hasar ve fibrozis



Resim 7. Sarı kahve renkte halter benzeri ferriginöz cisim



Resim 8. Granülom

gelişir. Kardiyak anti-aritmik amiodaron, hastaların %5-15'inde interstisyel pnömoni tipiktir.

#### Radyasyona Bağlı Akciğer Hastalıkları

Radyasyon pnömonisi, torasik tümörlerin (akciğer, özofagus, meme, mediastinal) terapötik radyasyonunun gelişen bir komplikasyonudur. Akut radyasyon pnömonisi doz ve yaşa bağlı olarak hastaların %3-44'ünde gelişir. Kronik radyasyon pnömonisi pulmoner fibrozise ilerler.

#### Granümatöz Hastalıklar

Sarkoidoz: Birçok farklı doku ve organı tutabilen nedeni bilinmeyen sistemik granümatöz bir hastalıktır. Bilateral hiler lenfadenopati ve akciğer tutulumu en siktir, ardından göz ve deri lezyonları izlenir. Genellikle; 40 yaş öncesi kadınlarda daha yüksektir.

#### Patogenez

Tipik lezyon sarkoid granülom, yerel ortamda tanımlanamayan bir antijene hücre aracılı bir immün reaksiyonla gelişen anormal bir yanıt vardır. Bunlar:

- CD4 + T-hücrelerinin alveoler ve interstisyel birikimi 5/1-15/1 arasında değişen CD4/CD8 T vardır. CD4 + yardımcı T-hücrelerinin oligoklonal genişler.
- Artan TH1 IL-2 ve interferon-gama sitokinlerini salgılayarak T-hücre proliferasyonu ve makrofaj aktivasyonu oluşturur.
- Sitokinler, IL-8, TNF, makrofaj enflamatuvar protein 1 $\alpha$ ,

T-lenfosit ve monositler toplanıp granülom yapısı oluşmasını sağlar. TNF özellikle aktive makrofajlardan salgılanır. Ayrıca bozulmuş dendritik hücre fonksiyonu bozulmuştur.

#### Patolojik Bulguları

Doku ve lenf nodunda epiteloid makrofajlardan oluşan sıkı kümeler halinde forme granülom yapısı bulunur, arada multinükleer dev hücreler içerebilir (Resim 8). Santral nekroz nadirdir, olursa minimal bulunur. Granülom fibröz bantla çevrelenir ve zamanla hiyalinize kollajen skar haline gelir. Schaumann cisimciği olarak adlandırılan laminer konsantrik kasifikasyon, yıldızlı asteroit cisimcik granülomların %60'ında izlenir. Karakteristik olmasına rağmen sarkoidoz için patognomik değildir. Tüberküloz gibi diğer granümatöz hastalıklarda gelişir. Dalak, kemik iliği, deri, oral kavite, larenks, üst solunum yolları, iritis, üveit, tükrük bezi, kalp, böbrekler, merkezi sinir sistemi, endokrin bezler, özellikle hipofizde de granülom gelişir. Mikobakteriyel, fungal enfeksiyonlar ve berilyosis dahil olmak üzere diğer hastalıklar da granülom geliştiğinden ayırıcı tanıda yer alır.

#### Hipersensivite Pnömonisi

İnhale organik antijenlere karşı gelişen immün aracılı özel bir interstisyel pnömoni tipidir. Yaygın olarak termofilik bakteri, mantarlar, hayvansal proteinler veya bakteri ürünlerinden oluşan antijenlerden kaynaklanır.

#### Patoloji Bulguları

Histolojik değişiklikler bronkosentrikdir. 1) Lenfositler, plazma hücreleri ve makrofajlardan oluşan interstisyel pnömoni; 2) granülomlar 3) kronik evrede interstisyel fibrozisdir.

#### Sigara İçimi ile İlişkili İnterstisyel Hastalıklar

#### Deskuamatif İnterstisyel Pnömoni

Mevcut veya eski bir sigara içicisinde hava alanlarındaki büyük makrofaj koleksiyonları ile karakterizedir. Genellikle yaşamın dördüncü veya beşinci dekadında görülür.

#### Patoloji Bulgusu

En tipik bulgu hava alanlarında kahverengi pigment içeren makrofaj birikimidir. Alveolar septalarda lenfositler, plazma hücreleri ve nadiren eozinofilik enflamasyon bulunur. Amfizem sıklıkla eşlik eder. İnterstisyel fibrozis tipik değildir bulunduğunda minimaldir.

#### Respiratuvar Bronşiolit-interstisyel Akciğer Hastalığı

Sigara içenlerde sık görülen bir histolojik lezyondur. Birinci ve ikinci derece (terminal, respiratuvar) bronşiyollerde kahverengi pigmentli makrofajlar kümeleriyle karakterizedir. Peribronşioler submukozal lenfosit histiyosit enflamasyonu eşlik eder.

Sentrilobular amfizem yaygındır ancak şiddetli değildir. Deskuamatif interstisyel pnömoni genellikle aynı akciğerin farklı bölgelerinde bulunur.

### **Pulmoner Langerhans Hücreli Histiositoz**

İnterstisyumda Langerhans hücreleri ve eozinofillerin proliferasyonu ile karakterize bir hastalıktır. Bu lezyonlar başlangıçta nodüler yapıda olup zamanla skarlaşır. Bu da düzensiz kistik boşlukların gelişmesine neden olarak hava yolu ve alveoler hasara yol açar. Göğsün görüntülenmesi karakteristik kistik ve nodüler anormallikler gösterir. Langerhans hücreleri, nükleer yarıklanma ve geniş sitoplazmaya sahip olgunlaşmamış

dendritik hücrelerdir. S100, CD1a ve CD207 (Langerin) pozitifdir. Etkilenen hastaların %95'inden fazlası sigarayı bıraktıktan sonra iyileşen nispeten genç yetişkin sigara içenlerdir.

### **KAYNAKLAR**

1. Husain AN. The lung. In: Kumar V, Abbas AK, Aster JC, Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease. Philadelphia: Elsevier; 2015;669-726.
2. Klatt EC. The Lung. In: Klatt EC. Robbins and Cotran Atlas of Pathology. Philadelphia: Elsevier; 2015;107-158.
3. O'Dowd G, Bell S, Wright S. Respiratory System. Wheater's Pathology: A Text, Atlas, and Review of Histopathology. China: Elsevier; 2020;12:133-149.e8.
4. Wallace WAH. Respiratory tract. In: Cross SS. Underwood's pathology a clinical approach. China: Elsevier; 2019;14:284-316.



# KARDİYOMİYOPATİLER

Prof. Dr. Halide Nur Ürer

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Patoloji, İstanbul

## TANIM

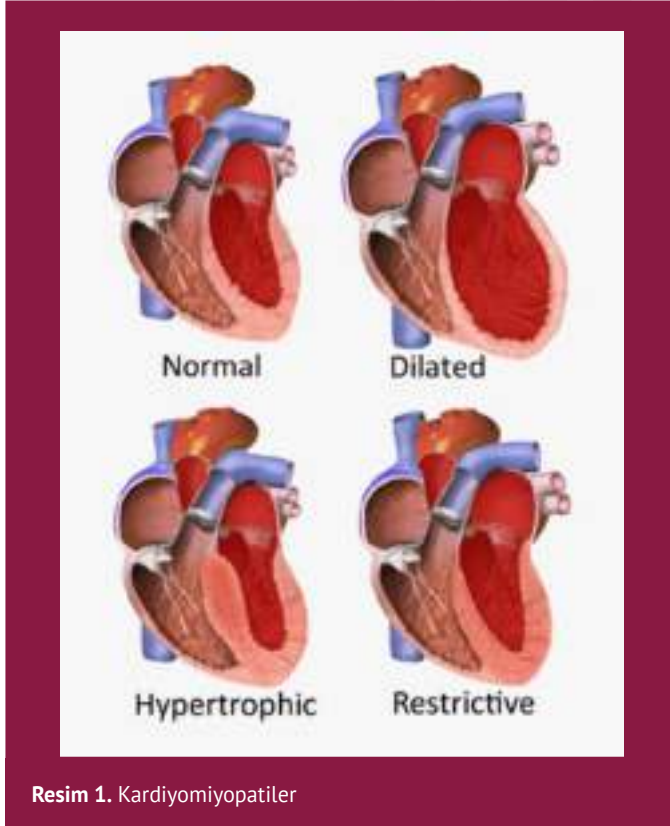
Kardiyomiyopati (KM) miyokard disfonksiyona bağlı kalp kası hastalığı grubudur (Resim 1).

Sıklıkla etioloji bilinmez. Hastalığın genel prensipleri Tablo 1'de gösterildi.

KM primer ve sekonder tutulumla ikiye ayrılır:

- Primer KM genetik veya edinilmiş olabilir (viral miyokardit, antrasiklin kardiyotoksik).
- Sekonder KM sistemik veya multiorgan bozukluğunun bir bileşenidir (amiloidoz, hemokromatoz).

KM patogenezi enerji üretimi, kasılma, hücreden hücreye temas veya hücre iskeletini hücre dışı matrikse bağlayan miyokardiyal proteinlerdeki mutasyonlar dahil genetik nedenlerden kaynaklanır. Bunlar sırayla anormal kasılma veya gevşemeye veya aritmilere neden olabilecek düzensiz iyon taşınmasına yol açar.



Resim 1. Kardiyomiyopatiler

Üç KM arasında en yaygın olanı dilate tiptir (olguların %90'ı). En az ise restriktiftir. İdiyopatik olarak sınıflansa da çoğunda genetik, toksik veya enfeksiyon etiolojisi bulunur (Tablo 2).

### Dilate Kardiyomiyopati

Morfolojik ve fonksiyonel ilerleyici kardiyak genişleme ve sistolik disfonksiyonla karakterizedir. Eş zamanlı hipertrofi olabilir.

**Patogenez:** Olguların %50'si genettir. Dilate kardiyomiyopati (DKM) hücre iskeleti, sarkolemma ve nükleer zarf proteinlerini kodlayan 20'den fazla gende mutasyon gelişir. Özellikle; titini kodlayan gen mutasyonları olguların %10-20'sinde bulunur. X'e bağlı, otozomal resesif ve mitokondriyal mutasyon daha azdır. Mitokondriyal kusurlar pediyatrik çağda, X'e bağlılar erken yetişkinlikte tipiktir. X'e bağlı DKM, hücre iskeletini dış matrikse birleştiren membranla ilişkili distrofin protein mutasyonudur. Koksaki B, alkol ve diğer toksinler, peripartum, hemakromatoz, genetik dışı DKM etiolojinin faktörleridir. Diğer etiolojik etkenler, fenotik ve klinik bulgular hipertrofik KM ile karşılaştırması Tablo 3'te gösterildi.

**Makroskobik bulgular:** Kalbin tüm odacıkları genişler. Ağırlık normalin 2-3 katı artmış ve gevşektir. Duvarda trombus, zayıf şekilde kasılan odacıklarda kan hareketinin azalması ve durmasıyla gelişir. Mitral ve trikuskip kapak değişikliği nadirdir, olursa ventrikülün genişlemesiyle fonksiyonel yetersizlik gelişir. Koroner arterlerde daralma bulunmaz.

**Mikroskobik bulgular:** Spesifik değildir. Genellikle etiyojiye ait bulgu izlenmez. Morfolojik bulgular hastalığın şiddeti ve fonksiyonuyla ilişkili değildir. Değişken interstisyel ve endokardiyal fibrozis, subendokardiyal skarlar vardır. Miyokardiyal perfüzyon ve talep arasındaki dengesizlik nedeniyle iskemik miyosit nekrozu gelişir. Kas hücreleri hipertrofik, geniş, düzensiz, uzamış nükleusları bulunur. Titin gen mutasyonunda "Ninja-star" isimli hiperkromatik distorsiyone nükleus tipiktir.

### Hipertrofik Kardiyomiyopati

Hipertrofik kardiyomiyopati (HKM) miyokardiyal hipertrofiyle karakterize genetik bir bozukluktur. Yetersiz diyastolik doluma yol açan sol ventrikül kavitede ve kısmen ventrikül çıkışında daralma bulunur. Diğer klinik veya patolojik nedenlerle açıklanamayan sol ventrikül hipertrofisinin önde gelen nedenidir. DKM'nin gevşek, hipokontraksiyonun tersine HKM'de



Tablo 1. Kardiyomiopatinin özellikleri

Patern	Sol ventriküler EF*	Kalp yetmezliği mekanizması	Nedenler	Sekonder miyokardiyal disfonksiyon
Dilate KM	<%40	- Sistolik disfonksiyon - Kontraksiyon yetersizliği	Genetik, alkol, miyokardit, hemakromatoz, kronik anemi, sarkoidoz, idiyopatik	İskemik kalp hastalığı, valvulopati, hipertansif kalp hastalığı, konjenital kalp hastalığı
Hipertrofik KM	%50-80	Diyastolik disfonksiyon, komplians yetersizliği	Genetik, Friedreich ataksisi, depo hastalıkları, diyabetik annenin infanti	Hipertansif kalp hastalığı, aort stenozu
Restriktif KM	%45-90	Diyastolik disfonksiyon, komplians yetersizliği	Amiloidoz, radyasyon fibrozisi, idiyopatik	Perikardiyal konstrüksiyon

EF\*: Ejeksiyon fraksiyonu

kalp kalın duvarlı, ağır ve aşırı kontraktedir. HKM diyastolik disfonksiyona neden olur; sistolik fonksiyon genellikle korunur.

**Patogenez:** Otozomal dominant geçişli genetik mutasyon

bulunur. En yaygın olarak sarkomerik proteinleri kodlayan birkaç gende gelişir. Dokuz farklı gende bilinen 400'den fazla farklı mutasyon vardır, bunların çoğu yanlış anlam (missense) mutasyonlardır. En sık miyozin bağlayıcı protein C veya  $\beta$ -miyozin ağır zincirini ( $\beta$ -MHC/MYH7) kodlayan genlerdir (Resim 2). Bunu kardiyak TnI, TnT ve  $\alpha$ -tropomiyozini kodlayan genler izler. Bunlar tüm olguların %70-80'ini oluşturur.

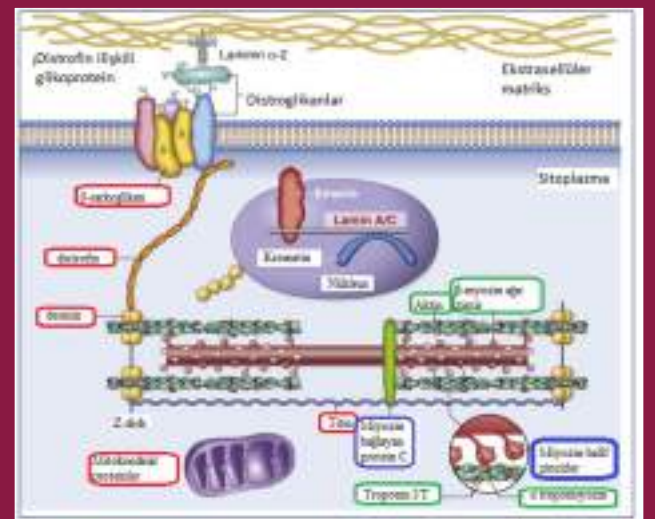
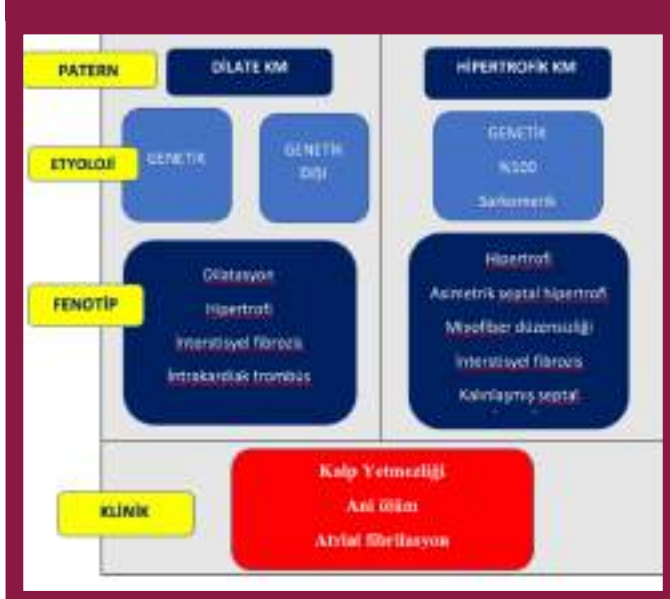
HKM'de mitokondrilerden sarkomer proteinlerine hatalı enerji transferine neden olan mutasyonlar vardır. Oysa DKM'de çoğunlukla hücre iskeleti proteinlerinin anormallığı bulunur.

**Makroskobik bulgular:** HKM'nin temel özelliği, ventriküler genişleme olmaksızın masif miyokardiyal hipertrofidir. Asimetrik septal hipertrofi olarak adlandırılan, ventriküler septumun sol ventrikül serbest duvarına göre orantısız kalınlaşma vardır. Olguların yaklaşık %10'unda hipertrofi konsantrik ve simetrikdir. Kesitlerde normalde yuvarlak, ovoid sol ventriküler kavite, septumun lümen içene aşırı genişlemesi nedeniyle "muz benzeri" bir şekil alır (Resim 3). Hipertrofi tüm septumu

Tablo 2. Kardiyomiyopati etiolojisi



Tablo 3. Dilate ve hipertrofik KM etiyojisi, fenotip ve klinik bulgular



Resim 2. Kardiyomiyopati mutasyonel proteinler Dilate KM (kırmızı); hipertrofik KM (mavi); her ikisi (yeşil) hedef proteinler. Robbins & Cotran Pathologic Basis of Disease, Chapter 12, 527-582 alındı.

tutabilse de genellikle en çok subaortik bölgede belirgindir; sol ventriküler çıkış yolu sıklıkla fibröz bir endokardiyal plak ve ön mitral yaprakçığın kalınlaşması vardır.

Mikroskopik bulgular: Histolojik özellikler (Resim 2):

1. Enine miyosit çapları sıklıkla 40 µm'den büyüktür (normalde 15 µm). Masif miyosit hipertrofisi,
2. Miyosit demetleri, miyositler ve hücrelerdeki sarkomerlerin gelişigüzel dağılımı (miyofiber düzensizliği),
3. Küçük intramural arterlerde fibrotik daralma,
4. İnterstisyel fibrözür.

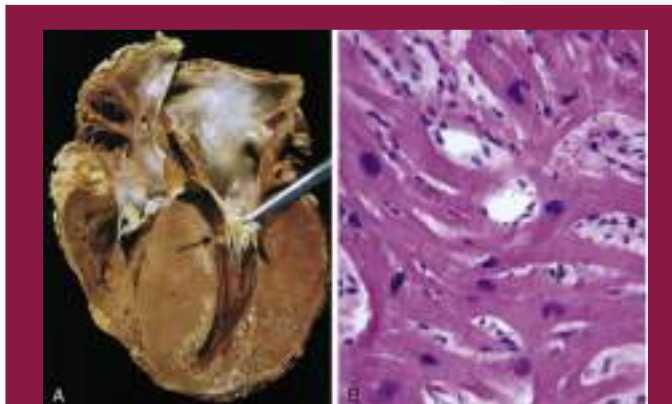
### Restriktif Kardiyomiyopati

Ventriküler kompliyansın azalması ve ventriküler diyastolik dolumun bozulmasıyla karakterizedir. Sol ventrikülün kasılma (sistolik) fonksiyonu etkilenmez. Fonksiyonel bozukluk konstrüktif perikardit veya HKM ile karıştırılabilir. Restriktif kardiyomiyopati (RKM) idiyopatik olabilir veya miyokardı etkileyen amiloidoz, sarkoidoz, radyasyona bağlı fibrozis, metastatik tümörler ya dakonjenital metabolizma hastalıklarından kaynaklanabilir.

Morfolojik özellikler spesifik değildir. Ventrikül dolumu ve basınç aşırı yükleri nedeniyle bi-atriyal genişleme yaygın olarak görülmesine rağmen, ventriküller normal boyuttadır (veya hafifçe büyümüştür), kaviteler genişlememiştir. Mikroskopikde fibrozis minimalden yaygına kadar değişir ve düzensiz interstisyel fibrozis olabilir.

### RKM'nin özelleşmiş alt tipleri bulunur:

a. Endomiyokardiyal fibrozis: Afrika ve diğer tropikal bölgelerde, çocuk ve genç yetişkinlerde görülür. Ventriküler endokard ve subendokard apekten yukarı doğru uzanan ve genellikle triküspit ve mitral kapakçıkları içeren fibrozis ile karakterizedir.



**Resim 3.** A. Hipertrofik kardiyomiyopatide sol ventrikül asimetrik septal hipertrofi nedeniyle sol ventrikül kavite muz şekline almıştır. Anterior mitral kapakta fibröz endokardiyal plak (ok) B. Histolojide hipertrofik düzensiz dağılan miyositler Heart. Vinay Kumar, Abul K. Abbas, Jon C. Aster. Robbins Basic Pathology, Chapter 11, 399-440 alındı.

Fibrozis etkilenen odacıkların hacmini ve uyumunu önemli ölçüde azaltır. Böylece kısıtlayıcı fonksiyon bozukluğu gelişir.

b. Löffler endomiyokarditi: Tipik olarak büyük duvar trombüsü ile endomiyokardiyal fibrozis vardır. Ayrıca kalp dahil birçok organda periferik eozinofili ve eozinofilik enflamasyon bulunur. Loeffler endomiyokarditi trombosit kaynaklı büyüme faktörü reseptörü (PDGFR) -α veya -β genlerini içeren kromozomal yeniden düzenlemelerle ilişkili miyeloproliferatif bir bozukluğa sahiptir.

c. **Endokardiyal fibroelastoz:** Tipik olarak sol ventriküler endokardını tutan fibroelastik kalınlaşma ile karakterize, nadir görülen bir kalp hastalığıdır. En çok yaşamın ilk 2 yılında görülür.

### Aritmojenik Kardiyomiyopati

Aritmojenik sağ ventrikül KM, klasik olarak sağ taraflı kalp yetmezliği ve ritim bozuklukları ile kendini gösteren ve ani kalp ölümüne neden olabilen otozomal dominant bir hastalıktır. Sol taraflı kalp yetmezliğinde de ortaya çıkabilir. Klasik olarak, sağ ventrikül duvarı, masif yağlı infiltrasyon ve fokal fibrozis, miyosit kaybına bağlı olarak ciddi şekilde zayıflar. Dejenere kardiyomiyositlerin çevresinde mononükleer enflamasyon bulunabilmesine rağmen, aritmojenik KM, enflamatuvar KM olarak kabul edilmez.

### Miyokardit

Enfeksiyöz ajanların neden olduğu miyokardiyal hasarla sonuçlanan enflamatuvar süreçtir. En sık nedeni viral enfeksiyonlardır. Koksaki A, B ve enterovirüsler çoğunlukla sorumludur. Ayrıca; insan bağışıklık yetmezliği virüsü ve influenzada etkindir. Etkene ve konak immünesine bağlı olarak ya direkt viral sitopatik etki ya da destrüktif immün cevap sonucu miyokardiyal hasar gelişir. Hasarda gelişen enflamatuvar sitokinler gerçek miyosit hasar derecesiyle orantılı olmayan miyokard disfonksiyonuna neden olabilir.

### KAYNAKLAR

1. Mitchell RN, Halushka MK. Blood vessels. In: Kumar V, Abbas AK, Aster JC. Robbins & Cotran Pathologic Basis of Disease. Philadelphia: Elsevier; 2021;12:527-582.
2. Suvarna SK. Cardiovascular system. In: Cross S. Underwood's Pathology, China: Elsevier, Seventh Edition; 2019;13:242-283.
3. O'Dowd G, Bell S, Wright S. Cardiovascular system. Wheater's Pathology: A Text, Atlas, and Review of Histopathology, China: Elsevier; 2020;11:118-132.
4. Heart. Vinay Kumar, Abul K. Abbas, Jon C. Aster. Robbins Basic Pathology, Philadelphia: Elsevier; 2018;11:399-440.

# VALVÜLOPATİLER

Prof. Dr. Halide Nur Ürer

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Patoloji, İstanbul

## TANIM

Mitral, triküspit, pulmoner arter ve aort kapağında gelişen stenoz, yetersizlik veya her ikisinin birlikte olduğu klinik durumlar kapak hastalıkları ya da valvülopati olarak tanımlanır. Stenoz, bir kapağın tamamen açılmaması ve ileri akışı engellemesidir. Neredeyse her zaman kronik bir süreçtir. Yetersizlik; bir kapağın tamamen kapanmaması ve böylece kanın geri akışdır (regürjitasyon). Darlık veya yetersizlik tek başına veya aynı kapakta birlikte ortaya çıkabilir. Kapak hastalığı, yalnızca bir kapak (mitral en sık) veya birden fazla kapakta olabilir. Hastalıklı kapak akımı tipik üfürüme (anormal kalp seslerine) neden olur. Şiddetli hastalıkta palpe edilebilir. Kapak hastalıklarının klinik semptom ve bulgusu kapağın hasar derecesi, hastalığın başlangıcı adaptasyon mekanizmaların hızına ve kalitesine göre değişir. Örneğin; enfeksiyöz endokarditte aort kapak tüberkülünde değişim akut, hızlı ve ölümcül olabilir. Aksine, romatizmal mitral darlık tipik olarak yıllar içinde yavaş yavaş gelişir ve klinik etkileri uzun süreler boyunca iyi tolere edilebilir. Genellikle; kapak stenozu, aşırı basınç yüklemesiyle kardiyak hipertrofiye yol açarken, kapak yetersizliği hacim yüklenmesine neden olur. Her iki durum da kalp yetmezliği ile sonuçlanabilir. Ek olarak, daralmış stenotik kapakçıklardan kanın fıskırtılması,

etki ettikleri yerde endotel veya endokarda zarar veren yüksek hızlı "jet" akımları üretebilir. En sık görülen hastalıklar:

**Aort darlığı:** Anatomik olarak normal veya doğuştan biküspit aort kapaklarının kalsifikasyonu ve sklerozudur.

**Aort yetmezliği:** Hipertansiyon ve/veya yaşlanmaya bağlı olarak çıkan aortun genişlemesidir.

**Mitral stenoz:** Romatizmal kalp hastalığı (RKH) bağlıdır.

**Mitral yetmezlik:** Miksomatöz dejenerasyon (MD), iskemik veya iskemik olmayan kalp yetmezliğine bağlı sol ventrikül genişlemesiyle sonuçlanır. Mitral ve aortun edinsel valvulopatisinde yer alan etiyolojik faktörler Tablo 1'de gösterildi.

### Kalsifik Aort Stenozu

Kalp kapakçıkları, özellikle yaprakların kök kısmında yüksek seviyede tekrarlayan mekanik gerilime maruz kalır. Bu durum (1) yılda milyonlarca kardiyak kasılma, (2) her kasılda doku deformasyonu ve (3) mitral için yaklaşık 120 mmHg ve 80 mm'lik her kasılmanın kapalı fazındaki transvalvüler basınç gradyanlarının bir sonucudur. Sonuçta aort kapağı klinik açıdan önemli işlev bozukluğuna yol açan kümülatif hasar ve kireçlenmeye maruz kalır. Aort stenozu tüm kapak hastalıklarında içinde en yaygın olanıdır. Genellikle normal veya

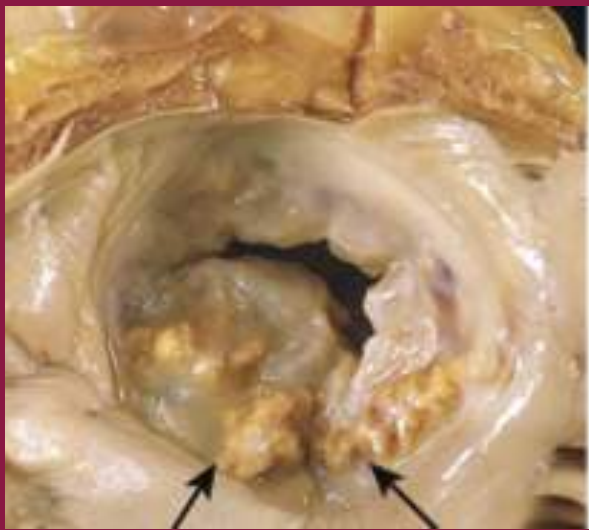
**Tablo 1. Edinsel mitral ve aort kapak hastalıklarında etiyoloji**

Mitral kapak hastalıkları	Aort kapak hastalıkları
Mitral stenoz	Aortik stenoz
Post-enflamatuvar skar (RKH)	Post-enflamatuvar skar (RKH), Senil aortik kalsifik stenoz, Konjenital kapak deformite kalsifikasyonu.
Mitral regürjitasyon	Aortik regürjitasyon
Anormal kapak yaprakları (leaflets) ve komissürler, Post-enflamatuvar skar, İnfektif endokardit, Mitral kapak prolapsusu, Fen-phen kapak fibrozisi, Anormal tensor apparatus, Papiller kas rüptürü, Korda tendinea rüptürü, Anormal sol ventrikül kavite ve/veya annulus, Sol ventrikül genişlemesi (miyokardit, dilate kardiyomiyopati), Mitral ring kalsifikasyonu.	İntrensek kapak hastalıkları, Post-enflamatuvar skar, İnfektif endokardit, Aort hastalıkları, Dejeneratif aort dilatasyonu, Sifilitik aort, Romatoid artrit, Marfan sendromu.
RKH: Romatizmal kalp hastalığı	

konjenital biküspit kapakların yaşa bağlı aşınma ve yıpranmanın sonucudur. Yaşamın 8. dekattan sonra klinik bulgu gösterir. Makroskopik bulgusu kapağın çıkış yüzeyinde maksimum bükülme yaptığı hatta fibröz, kalsifiye sert nodüller bulunur. Kapağın serbest kenarları genelde korunmuştur (Resim 1). Mikroskopide değişken enflamasyon, metaplastik osteoid proliferasyonu bulunur.



**Resim 1.** Aort stenozunda kapakta kalsifik nodüller (ok)  
V. Kumar, AK. Abbas, JC. Aster.Heart. Robbins Basic Pathology, 2021  
Chapter 11, 399-440 alındı.



**Resim 2.** Mitral kapağın fibröz annulusunda kalsifik nodüller (ok)  
V. Kumar, AK. Abbas, JC. Aster.Heart. Robbins Basic Pathology, 2021  
Chapter 11, 399-440 alındı.

### Mitral Annüler Kalsifikasyon

Dejeneratif kalsifik birikimler aort stenozun tersine mitral kapağın fibröz annulusunda birikir. Kapak kökünde 2-5 mm çapında sert, taş benzeri bazen ülser nodüller halindedir. Genellikle kapak fonksiyonu korunmuştur. Nadiren regürjitasyon stenoz ve artimiye neden olur. Kalsifik nodüller tromboz oluşumunu kolaylaştırdığı için embolik inme riskini artırır (Resim 2).

### Mitral Kapakta Miksomatöz Dejenerasyon (Prolapsus)

Mitral bir veya iki kapakta sistol sırasında kapağın sol atriuma doğru geri salınımıdır. Nadiren ciddi komplikasyon yapar. Patogenezi Marfan sendromu gibi fibrillin-1 mutasyonu ve hücre matriks sinyalinde Transforme edici büyüme faktörü-beta fonksiyon bozukluğu bulunur.

**Makroskopik bulgu:** MD'de karakteristik değişiklik yaprakçıkların balonlaşmasıdır (Resim 3A). Etkilenen yaprak genellikle genişlemiş, kalın ve lastiklidir. Tendinöz kordlar uzayabilir, incelik hatta yırtılabilir. Halka genişleyebilir. Triküspit, aort veya pulmoner kapakçıklar da etkilenebilir.

**Mikroskopik bulgu:** Kapağın spongiosa tabakasında belirgin MD'dir. Kollajenöz fibroz tabaka zayıflar (Resim 3B). Sekoner değişiklikler, dalgalanan yapraklarda meydana gelen gerilme ve zedelenmedir: (1) Yaprakların özellikle birbirlerine sürtüdüğü yerlerde fibröz kalınlaşma; (2) sol ventriküler endokardiyal yüzeyin lineer fibröz kalınlaşma; (3) sarkan hiper mobil yaprakların neden olduğu sürtünme sonucu sol ventrikül veya atriyumun endokardında kalınlaşma; (4) yaprak veya atriyal duvar yüzeylerindeki trombüs; (5) arka mitral yaprak tabanında fokal kalsifikasyonlar.



**Resim 3.** A) Mitral kapakta miksomatöz dejenerasyon bağlı sol atriuma doğru anormal balonlaşma (ok). B) Kapağın spongiosa tabakasında aşırı miksomatöz birikimi (yıldız)  
V. Kumar, AK. Abbas, JC. Aster.Heart. Robbins Basic Pathology, 2021  
Chapter 11, 399-440 alındı.

### Romatoid Ateş ve Romatizmal Kalp Hastalığı

Romatizmal ateş (RA) A grubu streptokok farenjitten birkaç hafta sonra klasik olarak ortaya çıkan akut, immün aracılı çok sistemli bir enflamatuvar hastalıktır. Bazen deri gibi diğer bölgelerdeki streptokok enfeksiyonlarını da takip edebilir. Akut romatizmal kardit, aktif RA'nın yaygın belirtisidir ve zamanla kronik RKH'ye ilerleyebilir. RKH, esas olarak, mitral kapağı ilgilendiren fibrotik kapak hastalığı ile karakterizedir. Neredeyse mitral stenozun tek nedenidir.

### PATOGENEZ

Akut RA, konakçı proteinlerle çapraz reaksiyona giren A grubu streptokok antijenlere karşı konakçının aşırı immün yanıtta kaynaklanır. Enfeksiyonda semptom başlangıcından 2-3 hafta sonra immün yanıt gelişir. Streptokok M proteine karşı gelişen antikorlar ve CD4+ T-lenfositler bazı durumlarda selfantijenleri tanıyabilir. Antikoron bağlanması ve Fc-reseptörü taşıyan hücrelerin (nötrofiller ve makrofajlar) toplanmasıyla immün yanıt aktive olur. Uyarılmış T-lenfositler tarafından sitokin üretimi, makrofaj aktivasyonu gelişir (Aschoff cisimcikleri). Kardiak hasar, antikor ve T-lenfosit aracılı reaksiyonun bir kombinasyonudur. Streptokok enfeksiyonun sadece küçük bir azınlığında RA geliştiğinden (yaklaşık %3) genetik yatkınlığın çapraz reaksiyonu tetikleme muhtemeldir.

**Makroskobik bulgu:** Mitral yaprakların kapanma çizgisi boyunca dizilen 1-2 mm'lik küçük sert nodüller vejetasyonlar (verrüler) bulunur (Resim 4A).

### Mikroskobik bulgular:

- RA sırasında, çeşitli dokularda fokal enflamatuvar lezyonlar bulunur. Aschoff nodülü olarak adlandırılan kalpteki lezyon, T-lenfosit, plazmasit ve Anitschkow hücreleri olarak adlandırılan geniş aktive makrofajlardan oluşur (Resim 4B). RA'da enflamasyon ve Aschoff cisimleri kalbin her üç katmanında (endokard, miyokard, perikard) bulunabilir. Bu durum pankardit olarak anılır.



**Resim 4.** A) Mitral kapak kapanma çizgisinde dizi halinde 1-2 mm'lik verrüler (ok). B) Achoff nodülü. Anitschkow (aktive makrofaj-ok), plazmasit, lenfositlerden oluşan enflamatuvar odak  
V. Kumar, AK. Abbas, JC. Aster.Heart. Robbins Basic Pathology, 2021 Chapter 11, 399-440 alındı.

- Endokard ve mitral kapakta karakteristik fibrinoid nekrotik enflamasyon korda tendinia ve kapak kenarlarına yerleşmiştir.
- Sol atriumda jet akım regürjitasyonu nedeniyle subendokardiyal MacCallum plakları adı verilen düzensiz kalınlaşmalar gelişebilir.
- Kronik RKH'de mitral kapakta yapraklarında kalınlaşma, komissür füzyonu ve kısalma, tendinöz kord füzyon ve kalınlaşması tipiktir. Triküspit ve pulmoner arter tutulumu nadirdir.
- Mitral stenoz, komissüral füzyon ve kalsifikasyon nedeniyle "balık ağzı" görünümü gelişir. Bu nedenle sol atriumda progresif dilatasyon ve mural tromboemboli vardır. Uzun vadede akciğer parankiminde konjesyon ve sağ ventrikül hipertrofisine neden olur.

### Klinik bulgular arasında:

1. Büyük eklemlerde poliartrit,
2. Pankardit,
3. Deri altında ekstansör yüzeyde yer alan nodüller,
4. Eritema marginatum, düzensiz deri döküntüleri,
5. İstemsiz hızlı hareketlerle seyirli Sydenham chorea'dır.

### İnfektif Endokardit

İnfektif endokardit (İE) kalp kapaklarında ve endokarda ve jetasyonlar ve organizma içeren trombüslerle karakterize kalp hastalığıdır. Genelde etken bakteriyeldir. Hızlı tanı, etkeni belirleme ve İE tedavisiyle mortalite ve morbiditeden kaçınılır. İE altta yatan başka kapak hastalığı olup olmadığına göre akut ve subakut sınıflandırılır. Akut İE'de destrüktif lezyonlara neden olan virülant organizma sadece antibiyotiklerle tedavi edilmez, operasyon gereklidir. Oysa subakut formda doku hasarı daha sınırlıdır; daha düşük virülanslı bakteri etkindir; tek başına antibiyotik tedavi yeterli olabilir.

### Patogenez

En sık bakteriyel etkenler, Streptokokus viridans, Stafilokokus aureus, HACEK grubu, daha az gram-negatif bakteriler ve mantarlardır. İE yatkınlık oluşturan faktörlerin başında mikroorganizmanın kan dolaşımına yayılmasına neden olan olaylardır. Kaynak başka bir yerde bariz bir enfeksiyon, bir diş veya cerrahi prosedür, intravenöz uyuşturucu kullanıcıları tarafından paylaşılan kontamine bir iğne olabilir. Kapak anormalliği ve kapak protez operasyonları İE için risk oluşturur.

**Patolojik bulgular:** Kapak üzerinde yer alan vejetasyonlar İE'de tipiktir. Kapak kenarlarına yerleşen geniş, iri ve düzensiz kitleler halindedir. Sıklıkla korda uzanırlar (Resim 5). Aort ve mitral kapak en sık tutulandır. Vejetasyonlar tek veya multipl olabilir; birden çok kapakta gelişebilir. Vejetasyonlar bakteri, enflamatuvar hücre, fibrin içerir. Yumuşak ve kırılabilir olmaları nedeniyle sık emboli, septik infarktüs ve mikotik anevrizmalara

yol açar. Vejetasyonlar kapakta miyokardı aşındırarak “halka apsesi” oluşturabilir.

Subakut endokarditin vejetasyonları, akut endokardite göre daha az yıkıcıdır. Mikroskobik olarak, subakut İE vejetasyonları tipik olarak tabanlarında iyileşmenin göstergesi olan granülasyon dokusu sergiler. Zamanla fibrozis, kalsifikasyon ve kronik enflamasyon gelişebilir.

#### İE'de Tanı için Gerekenler:

##### Patoloji kriteri:

- İntrakardiyak vejetasyon veya embolide mikroorganizmanın histolojik veya mikrobiyolojik tespiti,
- İntrakardiyak apse veya aktif endokardit vejetasyonun tespitidir.

##### Klinik Kriterler

Majör:

- Pozitif kan kültürü,
- Ekokardiyografide kapak patolojisi,
- Yeni kapak regürjitasyonudur.

Minör:

- Kalp lezyonu veya intravenöz ilaç kullanımı gibi predispozan faktörler,
- Ateş,
- Majör arter embolisi, septik pulmoner infarkt, mikotik anevrizma, intrakranial hemoraji, Janeway lezyonları (el ve ayak tabanlarında septik emboli sonucu gelişen küçük eritematöz maküller) gibi vasküler lezyonlar,
- Glomerülonefrit, Osler nodülleri (parmak veya parmak ucunda küçük, hassas subkütanöz nodüller), Roth spotları (santrali soluk retinal hemoraji) gibi immünolojik bulgulardır.

##### Non-enfektif Endokardit

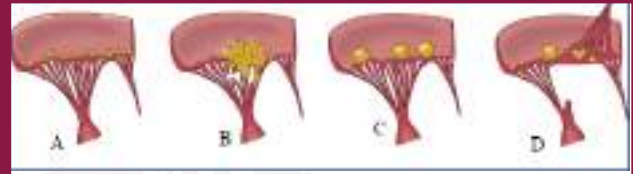
Non-İE'nin iki patolojik formu bulunur. Biri non-bakteriyel trombotik endokardit diğeri sistemik lupus eritematozus endokarditidir.

##### Non-bakteriyel Trombotik Endokardit (NBTE)

Kapak yaprakları üzerinde 1-5 mm'lik steril trombüs birikimidir (Resim 5C). Vejetasyonlar tahrip edici değildir ve herhangi bir enflamatuvar reaksiyona neden olmaz. Ancak beyinde, kalpte veya başka organda infarktlara yol açan sistemik emboli gelişir. Kanser veya sepsis gibi zayıflamış hastalarda siktir. Kapak hasarı ön koşul değildir. Pıhtılaşma bozuklukları non-bakteriyel trombotik endokarditinin olağan öncüsüdür. Kronik yaygın intravasküler pıhtılaşma, hiperöstrojenik durumlar, müsinoz adenokarsinom ve kalıcı kateter başlıcalarıdır.

##### Sistemik Lupus Erimatozus Endokarditi

Libman-Sack endokarditi olarak adlandırılır. 1-4 mm çapında küçük vejetasyonlar kapağın her iki yüzeyinde kordda bulunur (Resim 5D). İlerleyen dönemde füzyon gelişir. Patogenezde kompleman aktivasyonu ve FC reseptörlü hücrelerin toplanması ve immün kompleks birikimiyle gelişir.



**Resim 5.** A) Romatizmal kapak hastalığı vejetasyonu. B) İnfektif endokardit kapak vejetasyonları. C) Non-bakteriyel trombotik endokardit vejetasyonları. D) Sistemik lupus eritematozus kapak vejetasyonları

##### KAYNAKLAR

1. Mitchell RN, Connolly AJ. Heart. Robbins & Cotran Pathologic Basis of Disease, Philadelphia: Elsevier; 2021;12:527-582.
2. Kumar V, Abbas AK, Aster JC. Heart. Robbins Basic Pathology, Philadelphia: Elsevier; 2021;11:399-440.

# İSKEMİK KALP HASTALIKLARI PATOLOJİSİ

Prof. Dr. Halide Nur Ürer

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Patoloji, İstanbul

## TANIM

İskemik kalp hastalıkları (İKH) miyokard iskemiden kaynaklanan bir grup hastalıktır. Miyokard perfüzyonu ile oksijenli kan talebi arasında dengesizlik vardır. İskemi sadece doku oksijenasyonunu sınırlamaz, aynı zamanda besin maddelerinin karşılanması ve metabolik atıkların uzaklaştırılmasını da azaltır. Bu nedenle, kardiyak iskemi genellikle hipoksemiden daha az tolere edilir. Örneğin; şiddetli anemi, siyanotik kalp hastalığı veya ilerlemiş akciğer hastalığı ile de ortaya çıkabilir.

Olguların %90'ında miyokard iskemisi, epikard koroner arterlerdeki tıkaçıcı aterosklerotik lezyonlara bağlı azalmış kan akımından kaynaklanır. Bu nedenle İKH sıklıkla koroner arter hastalığı olarak adlandırılır.

İKH ana unsurları aşağıda gösterildi.

1. Anjina pectoris iskemik infarkt oluşturacak kadar şiddetli olmasa da risk yaratır.
2. Miyokard infarktı iskemik kardiyak nekroz oluşturur.
3. Kronik İKH kalp yetmezliğine yol açar.
4. Ani kardiyak ölüme yol açar.

## PATOGENEZ

İKH'de esas neden miyokardın ihtiyacından daha az koroner perfüzyonudur.

Nedenleri:

- Epikardiyal koroner arterlerde kronik, progresif aterosklerotik tıkanma,
- Akut plak değişimi, tromboz, vasospazm,
- Bireysel faktörlerin etkileşimidir.

### Kronik Vasküler Tıkanma (Oklüzyon)

Epikardiyal bir ya da daha fazla koroner arterde ateroskleroz vardır. Kritik stenoz olarak adlandırılan vasküler kesit alanı %70'inden fazla tıkanma, egzersizle artan tipik semptomatik iskemi için eşiktir (egzersiz anjinası). Bu eşikten sonra kompanse edilebilir koroner arteriyel vasodilatasyon yeterli olmaz. %90 tıkanmada istirahatte bile koroner kan akımı yetersizdir. Yavaş gelişen tıkanıklıklar, riskli miyokarda kollateral kanalların gelişmesini sağlar.

Sadece tek bir ana koroner damar ya da iki veya üçünde-sol ön inen (LAD), sol sirkumfleks (LCX) ve sağ koroner arter (RCA) -

obstrüktif ateroskleroz gelişir. Klinikte önemli plaklar, LAD ve LCX'in ilk birkaç santimetresi içinde baskın olma eğilimindedir. Ancak damar boyunca herhangi bir yere de yerleşebilir.

### Akut Plak Değişimi

Ateromatöz plaklardan kaynaklanan tıkanıklığın sayısı, dağılımı, yapısı ve derecesi önemlidir. Bununla birlikte, İKH'nin klinik bulguları, tek başına anatomik hastalık yükü ve sabit darlıklar ile açıklanamaz. Özellikle; akut koroner sendrom olarak adlandırılan sendromlar için geçerlidir, yani kararsız anjina, akut miyokard infarktı (MI) ve ani ölüm akut plak değişiklikleriyle ortaya çıkar. Bunlar akut plak değişikliği olarak adlandırılır. Kararlı aterosklerotik plakta yırtılma, yüzeysel erozyon, ülserasyon, fissür veya derin kanamadır. Genelde akut plak değişiklikleri enflamasyonla ilişkilidir. Arteri kısmen veya tamamen tıkayan üst üste binmiş trombus oluşumunu hızlandırır.

### Anjina Pectoris

Angina pectoris, miyokard iskemisinin neden olduğu paroksizmal ve genellikle tekrarlayan ataklar halinde substernal veya prekordiyal göğüs rahatsızlığıdır. Anginal ağrı, iskemi kaynaklı adenosin, bradikin, sempatik ve vagal afferent sinirleri uyaran diğer moleküllerin salınmasının bir sonucudur. Azalan perfüzyon, artan talep ve koroner arter patolojisinin değişen kombinasyonlarının neden olduğu üçlü paternle tanınır.

### Anjina Pectoris Tipleri

Stabil (tipik) anjina: Anjinanın en yaygın şeklidir. Miyokard ihtiyacına göre koroner perfüzyondaki dengesizlikten kaynaklanır. İstirahatte gelişmez. Sadece fiziksel aktivite, duygusal heyecan veya psikolojik stres dahil kalbin enerji ihtiyacını artıran aktivitelerle indüklenir. Sol koldan aşağıya veya sol çene yayılabilen ezilme veya substernal sıkışma hissi olarak tanımlanır. Ağrı genellikle istirahatle, nitrogliserin ve kalsiyum kanal blokerleri gibi vazodilatörler giderilir.

Prinzmetal varyant anjina: Koroner arter spazmının neden olduğu nadir epizodik miyokardiyal iskemi türüdür. Hastalarda önemli koroner ateroskleroz olabilmesine rağmen, anjin atakları fiziksel aktivite, kalp atış hızı veya kan basıncı ile ilgisizdir ve istirahatte meydana gelebilir. Prinzmetal anjina genellikle vazodilatatörlere hemen yanıt verir.

Kararsız veya kreşendo anjina: İstirahatte veya düşük doz egzersizde gelişen anjinadır. Giderek artan, uzamış (>20

dakika) ağrı bulunur. Plak bozulması ve üst üste binen tromboz, embolizasyon ve/veya vazospazm ile ilişkilidir. Mİ'nin habercisidir ve potansiyel tam vasküler oklüzyona neden olur.

### Miyokard İnfarktüsü

Kalp krizi olarak da anılan miyokard infarktüsü kalp kasının uzun süreli iskemiyeye bağlı ölümüdür. Alta yatan başlıca neden aterosklerozdur.

## PATOGENEZ

### Koroner Arter Tıkanması

Aşağıdaki olaylar dizisi muhtemelen çoğu Mİ'nin temelini oluşturur:

- Ateromatöz plak, endotel yaralanmasıyla, plak içi kanama veya mekanik kuvvetlerle aşınır veya aniden bozulur. Böylece subendotelial kollajen ve nekrotik plak içeriği kana maruz kalır.

- Plağa trombositler yapışır, toplanır ve aktive olur. Tromboksan A<sub>2</sub>, adenoindifosfat ve serotonin salgılanarak daha fazla trombosit agregasyonu ve vazospazma neden olur.

- Doku faktörü ve diğer mekanizmalar tarafından pıhtılaşma aktivasyonu, büyüyen trombüse katkıda bulunur.

- Dakikalar içinde trombüs, koroner arter lümenini tamamen tıkar.

Tipik bir Mİ'de olaylar dizisi terapötik yaklaşıma yol gösterir. Erken tromboliz ve/veya anjiyoplasti, miyokardiyal nekrozu sınırlamada oldukça başarılıdır.

- Geri kalan Mİ olgularında (%10'unda) aterotromboz yerine azalmış koroner kan akımı sorumludur. Aterosklerozla birlikte veya tek başına vazospazm, trombosit agregasyonu veya ilaç kullanımı (kokain veya efedrin) bulunur.

- Atriyal fibrilasyon, sol duvar trombüsü, infektif endokardit vejetasyonları, intrakardiyak proteze bağlı emboli veya paradoksal emboli gelişir.

- Aterotromboz olmayan durumlar: Vaskülit, hematolojik anormallikler (orak hücreli anemi), vasküler amiloid birikimi, vasküler diseksiyon, aort darlığı, kalp cerrahisi sırasında sistemik kan basıncının düşmesi ya da şok etkindir.

### Miyokardiyal Yanıt

Koroner arter tıkanıklığı, miyokardın bir bölgesine kan akışını azaltarak iskemiyeye, hızlı miyokardiyal disfonksiyona ve nihayetinde uzamış vasküler bozulma sonucu miyosit ölümüne neden olur. Bu arter tarafından beslenen anatomik bölge, risk altındaki alan olarak tanımlanır. Sonuç, akım yoksunluğun süresi ve şiddetine bağlıdır.

Miyokardiyal iskeminin erken biyokimyasal sonucu, aerobik metabolizmanın saniyeler içinde kesilmesidir. Kreatin fosfat, adenozin gibi yüksek enerjili fosfatların yetersiz üretimi ve laktik asit gibi potansiyel zararlı metabolitlerin birikimi gelişir. Miyokardın oksijen ve besin bağımlılığından dolayı, iskeminin

başlamasından bir dakika sonra kontraktilete durur, sistolik fonksiyon kaybı başlar.

Miyofibriler gevşeme, glikojen tükenmesi, hücre ve mitokondriyal şişme iskeminin başlamasından sonraki birkaç dakika içinde gelişir. İskemik hasarın erken belirtileri potansiyel olarak geri dönüşümlüdür. Kan akımının %10'undan az perfüzyonda 20-30 dakikadan itibaren geri dönüşümsüz hasar başlar.

Nekrozun en erken morfolojik bulgusu, miyosit sarkolemmal zarın bütünlük kaybıdır. Hücre içi makromoleküller interstisyuma ve nihayetinde mikrovasküler sisteme sızar. Proteinler Mİ'nin kan testlerinin temelini oluşturur. Uzamış şiddetli iske mi ile mikrovasküler hasarı, kardiyak miyositlerin yaralanmasını takip eder. İskemik kardiyak miyositlerde zamanla gelişen değişiklikler dizisi Tablo 1'de gösterildi.

Miyokarda iskemik nekrozun ilerlemesi Resim 1'de gösterildi. İskemik miyositlerin geri dönüşümsüz hasarı ilk olarak subendokardiyal bölgede başlar. Bu bölge iskemiyeye özellikle hassastır çünkü epikardiyal damarlardan beslenen en son alandır. Ayrıca; kan akımını engelleyen nispeten yüksek intramural basınçlara maruz kalmaktadır. İskeminin uzamasıyla hücre nekrozu genişler; artan doku ödemi, reaktif oksijen türleri ve enflamasyon miyokarda yayılır.

Mİ'nin yeri, boyutu ve spesifik morfolojik özellikleri aşağıdakilere bağlıdır:

- Ateroskleroz ve trombozlara bağlı koroner tıkanıklıkların yeri, ciddiyeti ve gelişme hızı,

- Tıkalı damarlar tarafından perfüze edilen vasküler yatağın boyutu,

- Oklüzyonun süresi,

- Risk altındaki miyokardın metabolik ve oksijen ihtiyaçları,

- Vasküler kollateralizasyonun boyutu,

- Koroner arter spazmının varlığı, yeri ve ciddiyeti,

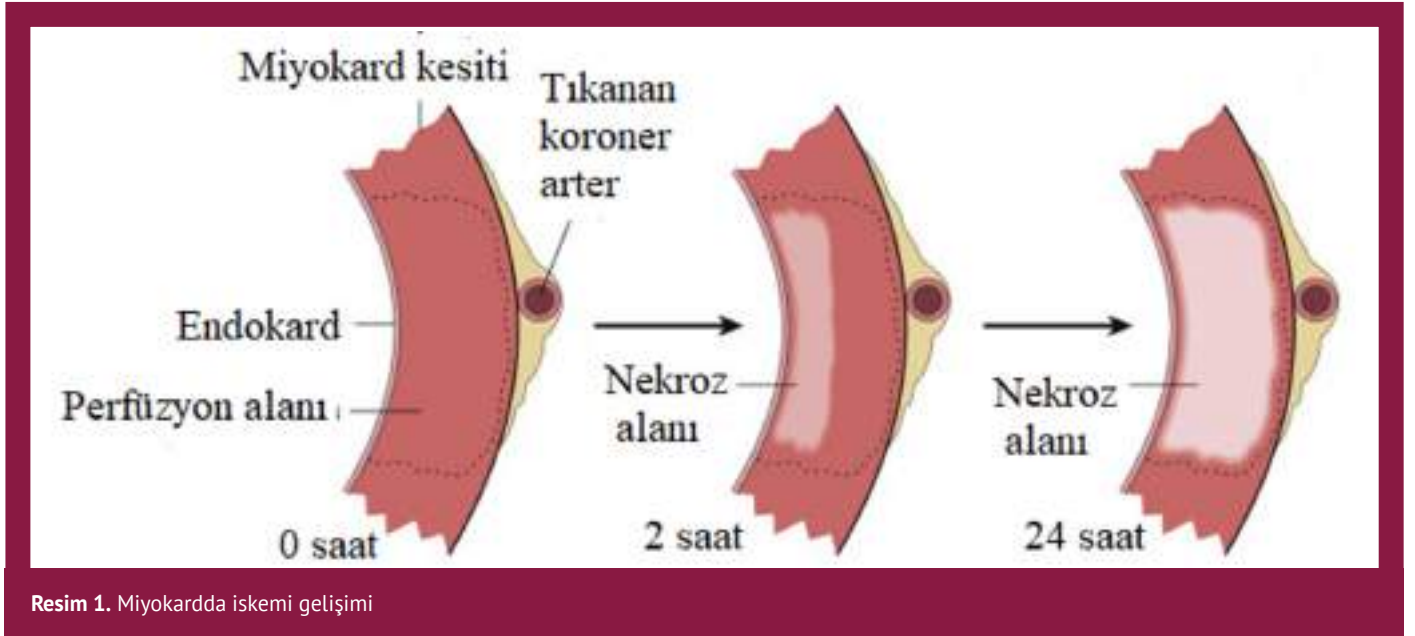
- Kalp atış hızı, kalp ritmi ve kanın oksijenasyonudur.

Bir infarktüs genellikle tam kapsamına 3-6 saat içinde ulaşır. Müdahalenin yokluğunda, infarktüs, tüm duvar kalınlığını (transmural infarktüs) kapsayabilir. Bu kritik zaman aralığı içinde klinik müdahale, risk altındaki bölge içindeki infarktüsün boyutunu azaltabilir.

**Tablo 1. İskemik kardiyak miyositte zamanlama**

Değişiklikler	Zaman
ATP azalmasının başlangıcı	Saniyeler
Kontraktilete kaybı	<2 dakika
ATP azalması	-
Normalin %50'si	10 dakika
Normalin %10'u	40 dakika
Geri dönüşümsüz hücre hasarı	20-40 dakika
Mikrovasküler hasar	>1 saat
ATP: Adenozin trifosfat	





### İnfarkt Paterni

Tipik olarak, sol koroner arterin LAD dalı, kalbin apeksin çoğunu, sol ventrikülün ön duvarını ve ventriküler septumun ön üçte ikisini besler. Septumun arka üçte birlik kısmının perfüzyonunda LCX dominanttır. Sağda baskın dolaşım RCA, sağ ventrikül serbest duvarının tamamını, sol ventrikülün posterobazal duvarını ve ventriküler septumun arka üçte birini besler. LCX genellikle sadece sol ventrikül lateral duvarı perfüze eder. Bu nedenle, RCA tıkanıklıkları potansiyel olarak sol ventrikül hasarına yol açar.

### Transmural ve Subendokardiyal (Non-transmural) İnfarkt

İnfarkt miyokard duvarındaki tutulumu göre transmural ve subendokardiyal (non-transmural) ayrılır. Transmural infarkt, epikardiyal bir damarın tıkanmasında gelişir. Nekroz, etkilenen koroner damarın beslediği ventriküler duvarın hemen hemen tüm kalınlığını içerir. Bu patern genellikle kronik koroner ateroskleroz, akut plak değişikliği ve üst üste binen tromboz kombinasyonla ilişkilidir. Subendokardiyal infarktta miyokard duvarının tamamında nekroz oluşmaz. Trombüs oluşturan plağın kendiliğinden veya terapötik müdahalede erimesiyle ortaya çıkabilir. Ya da sistemik kan basıncında uzun süreli düşük basınç, şok ve kritik olmayan koroner stenozlarda gelişir. Sistemik hipotansiyonda gelişen subendokardiyal infarktlar tek bir koroner arterle sınırlı olmaktan ziyade çevreseldir.

### Patolojik Bulgular

Üç ana arterde tutulma sıklıkları:

- Sol ön inen koroner arter (%40-50): Apeksine yakın sol ventrikülün ön duvarını tutan infarktlar, ventriküler septumun ön kısmı çevresel olarak teppe,

- Sağ koroner arter (%30-40): Sol ventrikülün alt/arka duvarını tutan infarktlar, ventriküler septum arkası, bazen alt/arka sağ ventrikül serbest duvarı,

- Sol sirkumfleks koroner arter (%15-20): Apeks dışı sol ventrikülün lateral duvarıdır.

Mİ iskemik koagüloatif bir nekrozdur. İnfarktüsün makroskopik ve mikroskopik görünümü, Mİ ile ölüm arasındaki zaman aralığına bağlıdır. Hasar görmüş miyokardda nekroz veya apoptoz gelişir. Bunu stereotipik enflamasyon ve onarım yanıtı izler. Bunlar Tablo 2'de özetlendi.

Akut dönemde hüresel değişiklikler belirsiz ya da olmadığından özellikle semptomların başlangıcından birkaç saat içinde ölen olgularda morfolojik bulgunun saptanması güçtür. Elektron mikroskopide ilk yarım saate miyofibrillerde gevşeme, glikojen kaybı, mitokondrielerde şişme; ½-4 saatte sarkolemada parçalanma mitokondrial amorf yoğunlaşma izlenir. İlk yarım saat içindeki değişiklikler geri dönüşümlüdür. On-iki saatten daha az Mİ'yı makroskopik bulgu saptamak güçtür. Sadece trifenil tetrazolin klorid ile otopside infarkt alanının kırmızı-kırmızı boyanması erken Mİ için tipiktir.

Mİ'de 6-12 saat arasında koagülasyon nekrozu saptanır. İnfarkt periferinde kontrakte canlı miyokardın etkisiyle non-kontrakte nekrotik dokuda gerilme ve bükülmeye bağlı "dalgalı lifler" gelişir. Mİ periferinde öldürücü olmayan iske mi görülebilir. Hücre içi tuz ve su birikimine bağlı miyosit vakuolizasyonu gelişir. Bu miyositler ancak zayıf şekilde kontraktilite gösterir.

Nekrotik miyokardda akut enflamasyon 1-3 günde belirginleşir. Ardında 3-7 günde makrofajlar nekrotik miyosit ve nötrofilleri uzaklaştırır. İnfarkt alanı progresif olarak granülasyon dokusuyla yer değiştirir (7-10 gün). Böylece kollajenöz skar gelişimine zemin hazırlanır. Kardiyak miyositler terminal olarak farklılaşmış

**Tablo 2. Miyokard infarktüsünde morfolojik değişiklikler ve zaman**

Zaman	Makroskobik bulgu	Mikroskobik bulgu
0-30 dakika	Yok	Yok
½-4 saat	Yok	Belirsiz, dalgalı lifler
4-12 saat	Belirsiz koyu beneklenme	Koagülasyon nekrozun başlangıcı, ödem, kanama
12-24 saat	Koyu beneklenme	Koagülasyon nekrozun devamı, nükleusda piknoz, miyositte hipereozinofili, nötrofil infiltrasyonu başlar
1-3 gün	Ortası sarı renkte beneklenme (infart)	Nükleus ve çizgilenmede kayıp, koagülasyon nekrozu, yoğun interstisyel nötrofil
3-7 gün	Sınırlar hiperemik, ortası sarı renkte, yumuşak odak	Ölü miyofibriller ve nötrofil parçalanmaya başlıyor, infarkt sınırlarında fagositik aktivite
7-10 gün	Ortası sarı, yumuşak ve çökük kenarları esmer kırmızı alan	Gelişmiş fagositoz, sınırdaki erken fibrovasküler granülasyon dokusu
10-14 gün	Kırmızı gri çökük infarkt sınırları	Yeni kan damarları, kollajen birikimi, belirgin granülasyon dokusu
2-8 hafta	İnfarkt sınırından merkeze ilerleyen gri-beyaz skar	Artmış fibroblastlar ve kollajen birikimi
<2 ay	Tamamlanmış skar	Yoğun kollajenöz skar

hücre olduğundan kardiyomiyosit proliferasyonu görülmez. İyileşme, enflamatuvar hücre göçü ve infarkt sınırlarından yeni damarların büyümesine bağlıdır. Bu nedenle, bir Mİ çevreden merkeze doğru iyileşir. Büyük bir infarkt, küçük bir infarktüs kadar hızlı veya tamamen iyileşmeyebilir.

### Reperfüzyon Hasarı

Henüz nekrotik olmayan miyokarda infarkt boyutunu etkileyen durumlar bulunur. Reperfüzyon ile infarkt modifikasyonu önemlidir. Terapötik girişim maksimum iskemik miyokardın kurtarılması amaçlar. Bu nedenle doku perfüzyonu hızla yapılır. Reperfüzyon tromboliz, anjiyoplasti veya koroner arter bypass grefti ile elde edilir. Ancak yaşayabilir (ancak riskli) kalp dokusu hem kısa hem de uzun vadede iyileşse de, reperfüzyon katıksız bir lütf değildir. Gelişen durum daha fazla hasara veya aritmiye neden olur ki "reperfüzyon hasarı" olarak tanımlanır. Reperfüzyon hasarına neden olan faktörler:

**Mitokondriyal disfonksiyon:** İskemi nedeniyle mitokondriyal membran geçirgenliği bozulur.

**Miyosit hiper kontraktilesi:** İskemide kalsiyum döngüsünün bozulur ve hücre içi kalsiyum geçişi artar. Reperfüzyondan sonra, miyofibrillerin kasılması artar ve kontrol edilmez.

**Serbest radikaller:** Süperoksit anyon ( $O_2^-$ ), hidrojen peroksit ( $H_2O_2$ ), hipoklorik asit (HOCl), nitrik oksit türevleri reperfüzyonda dakikalar içinde üretilir ve miyositlere zarar verir.

**Lökosit agregasyonu:** Küçük damarları tıkayan ve "yeniden akmayan" fenomendir.

- Trombosit ve kompleman aktivasyonu da mikrovasküler hasara katkıda bulunur.

### Myokard İnfarkt Komplikasyonları

Miyokard infarktüsünde elektrokardiyogramda karakteristik değişiklikler bulunabilir. Transmural infarkta bazen ST yükselmeli miyokard infarktüsü (STEMI) ve subendokardiyal infarkta ST elevasyonsuz infarktüs (NSTEMI) olarak sınıflanır. Vasküler tutulumun kapsamına ve yerine bağlı olarak mikro infarktüsler spesifik olmayan değişiklikler gösterir veya elektrokardiyografik olarak sessiz bile olabilir. Akut Mİ sonrası hasta iyileşmesinde olağanüstü ilerlemeye rağmen ölüm oranı yaklaşık %7-8'dir. STEMI hastalarında mortalite (%10), NSTEMI mortaliteden (%6) daha yüksektir.

### Diğer Komplikasyonlar

**Kontraktile disfonksiyonu:** Sol ventriküler pompa işlevi hasarlanır. Sol ventrikülün %40 veya üzerinde hasarlanmış Mİ olgularının %10'unda kardiyojenik şok gelişir.

**Papiller kas disfonksiyonu:** Papiller kaslar Mİ'den sonra seyrek olarak yırtılır ve mitral yetersizliğe yol açar.

**Sağ ventriküler infarktüs:** İzole sağ ventriküler infarktüs de sağ kalp yetmezliği ve sistemik hipotansiyona yol açar.

**Miyokardiyal rüptür:** Sol ventrikül serbest duvar rüptürü yaygındır ve genellikle hızla ölümcül hemoperikard ve kardiyak tamponad ile sonuçlanır. Ventriküler septal rüptür, soldan sağa şantlı bir ventriküler septal defekt oluşturur. Rüptür, en yaygın infarktüs sonrası 3-7 gün içinde meydana gelir (iyileşmede nekrotik miyokard parçalanmasının maksimum olduğu ve infarktün çoğunun yumuşak, ufalanabilir granülasyon dokusuna dönüştüğü zaman).

**Aritmiler:** Mİ'ler, ani ölüme neden olabilen miyokardiyal sinir ve iletim bozukluklarına yol açar. Hastaların yaklaşık %90'ında ritim bozukluğu gelişir. Aritmiler STEMI'lerde NSTEMI'lere göre daha sıktır. Aritmiler arasında kalp bloğu (asistol dahil), bradikardi, supraventriküler taşiaritmiler, ventriküler erken kasılmalar veya ventriküler taşikardi ve ventriküler fibrilasyon bulunur.

**Perikardit:** Transmural Mİ'ler fibrinohemorajik perikardite neden olur. Tipik olarak infarktan 2-3 gün sonra ortaya çıkar. Nadiren hastalar, hasarlı miyokarda karşı antikor oluşumuna bağlı olarak Mİ'den (Dressler sendromu) haftalar sonra yoğun bir perikardit geliştirebilir.

**Kalp boşluğunda dilatasyon:** Nekrotik kasın zayıflamasıyla infarktüs bölgenin orantısız gerilmesi, incilmesi ve genişlemesi olabilir.

**Duvar trombüsü:** Herhangi bir infarktta, zayıflamış miyokardiyal kontraktilete staza neden olur. Ya da kalp boşluğunun genişlemesi

ve endokardiyal hasar trombojenik bir yüzeye neden olmasıyla tromboembolizm gelişir.

**Ventriküler anevrizma:** Geç bir komplikasyondur. Sıklıkla mural trombüs, aritmiler ve kalp yetmezliğine yol açar.

- İlerleyen dönemde kalp yetmezliği gelişir.

### **Kronik İskemik Kalp Hastalığı**

Kronik iskemik kalp hastalığı tanımı biriken iskemik miyokardiyal hasar ve/veya yetersiz telafi edici yanıtların bir sonucu olarak progresif konjestif kalp yetmezliğini tanımlamak için kullanılır. Çoğu durumda, daha önce bir Mİ ve bazen daha önce koroner arter girişimleri, bypass ameliyatı olmuştur. Genellikle infarkt sonrası hipertrofiye uğramış miyokardın fonksiyonel dekompanseasyonu ile ortaya çıkar.

Patolojilerinde sol ventrikül hipertrofi ve dilatasyonla karakterize kardiyomegali vardır. Hemen hemen her zaman değişik derecede stenotik koroner ateroskleroz vardır. İyileşmiş infarktüsleri temsil eden ayrı ayrı odaklar mevcuttur. Endokard genellikle düzensiz lifli kalınlaşmalara sahiptir ve trombüs bulunabilir. Mikroskopik bulgular arasında miyokardiyal hipertrofi, yaygın subendokardiyal miyosit vakuolizasyonu ve interstisyel fibrozis yer alır.

### **KAYNAKLAR**

1. Richard N. Mitchelland Andrew J. Connolly. Heart. Robbins&CotranPathologicBasis of Disease, Philadelphia: Elsevier 2021;12:527-582.
2. Vinay Kumar, Abul K. Abbas, Jon C. Aster. Heart. Robbins Basic Pathology, Philadelphia: Elsevier; 2018;11:399-440.



# ATEROSKLEROZ PATOLOJİSİ

Prof. Dr. Halide Nur Ürer

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Patoloji, İstanbul

## ATEROSKLEROZ

### Tanım

Ateroskleroz gelişimini edinilmiş ve kalıtsal olduğu gibi cinsiyet ve yaşa bağlı risk faktörlerinin kombinasyonu belirler. İntimal lezyonun neden olduğu damar lümeninde daralma oluşturan yapıya aterom, ateromatöz veya aterosklerotik plak olarak isimlendirilir. Plak üzerinde fibröz keple örtülü damar lümeninden yükselen, ortasında kolesterol ve kolesterol esterlerinden zengin lipid bulunur. Mekanik olarak kan akışını engellemeyi yanı sıra, plaklar patlayabilir ve katastrofik obstrüktif vasküler tromboza yol açabilir. Ayrıca lümenin difüzyon mesafesini artırarak duvarda yaralanma, zayıflama ve anevrizma oluşumuna yol açar.

### Arteriyoskleroz Terminoloji

Arteriyoskleroz, kelimenin tam anlamıyla "arterlerin sertleşmesi" anlamına gelir; arteriyel duvar kalınlaşması ve elastikiyet kaybı için genel bir terimdir. Paternler:

- Arteriyoskleroz küçük arterleri ve arteriyelleri etkiler.
- Mönckeberg medyal sklerozu, tipik olarak kaslı arterlerin medyal tabakasında internal elastik membran boyunca kalsifikasyon karakterizedir. Elli yaş üzeri yetişkinler en sık etkilenir. Kalsifikasyonlar damar lümenine girmez ve genellikle klinik olarak anlamlı değildir.
- Fibromusküler intimal hiperplazi kaslı arterlerde görülür. Enflamasyon veya mekanik yaralanma tarafından yönlendirilir ve iyileşme yanıtı olarak düşünülebilir. Etkilenen damarlar oldukça stenotik hale gelebilir. Bu tür intimal hiperplazi, stent içi restenoz ve solid organ nakillerde siktir.

Ateroskleroz ve iskemik kalp hastalığının prevalans ve şiddeti çeşitli prospektif analizlerle (örneğin; Framingham Kalp Çalışması) tanımlanan bir dizi risk faktörü ile ilişkilidir. Bunlar Şekil 1'de açıkladı.

### Patogenez

Ateroskleroz arteriyel duvarın endotel hasarına kronik bir enflamatuvar ve iyileştirici yanıtın gelişimidir. Lezyonun ilerlemesi, modifiye edilmiş lipoproteinlerin, makrofajların ve T-lenfositlerinin arter duvarında endotel hücre (EH) ve düz kas hücre (DKH) ile etkileşim yoluyla gerçekleşir. Patogenez



Şekil 1. Ateroskleroz risk faktörleri

aşağıdaki sırayla ilerler (Resim 1):

- Endotel yaralanması ve disfonksiyonu, artmış vasküler geçirgenlik, lökosit adezyonu ve tromboz gelimesi,
- Damar duvarında lipoproteinlerin [çoğunlukla düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) ve oksitlenmiş formları] birikmesi,
- Endotele monosit adezyonu, ardından intimaya göç ve makrofajların köpüksü hücrelere dönüşümü,
- Trombosit yapışması,
- Aktif trombosit, makrofaj ve vasküler duvar hücrelerinin indüklemesiyle DKH toplanması meydana gelir. Bu ortamdan ve dolaşımdan gelen prekürsör DKH'leriyle olur.
- DKH proliferasyonu, ekstraselüler matris (ESM) üretimi ve T-hücrelerinin toplanması,
- Hücre dışı ve hücreler içinde (makrofajlar ve DKH) lipit birikimi,
- İlerleyen dönemde ESM ve nekrotik kalıntıların kalsifikasyonudur.

### Endotel Hasarı

EH hasarı, yaralanmaya yanıt hipotezinin temel taşıdır. Erken lezyonlar, endotel disfonksiyonun özelliklerini gösteren morfolojik olarak sağlam endotel bölgelerinde başlar: Artan geçirgenlik, gelişmiş lökosit yapışması ve gen ekspresyonunda değişikliğidir. EH disfonksiyonun nedenleri arasında sigara dumanı, homosistein ve lokal enflamatuvar sitokin üretimi ve toksinleri bulunur. Bununla birlikte, endotel disfonksiyonun en önemli üç nedeni hemodinamik bozukluklar, hiperkolesterolemi ve enflamasyondur.

### Hemodinamik bozukluklar

Aterogenezde hemodinamik türbülansın önemi, plakların rastgele oluşmadığıdır. Sıklıkla damarların dallanma noktalarından ve akım paternin bozulduğu (laminar

olmayan) bölgeden kaynaklanır. Posterior abdominal aort boyunca konumlanma en iyi örneğidir. Laminer türbülansız akım, transkripsiyon faktörlerinin üretimini artırdığı ve özellikle de ateroprotektif genleri açan ve enflamatuvar gen transkripsiyonunu kapatan Krüppel benzeri faktör-2'nin (KLF2) artmasıyla açıklanmaktadır. Tersine, türbülanslı, laminar olmayan akım, bu sistemi ateroskleroz yapan genetik transkripsiyona yönlendirir. Statinlerin ateroprotektif etkilerinin bir kısmı KLF2 artırarak meydana gelir.

### Hiperkolesterolemi

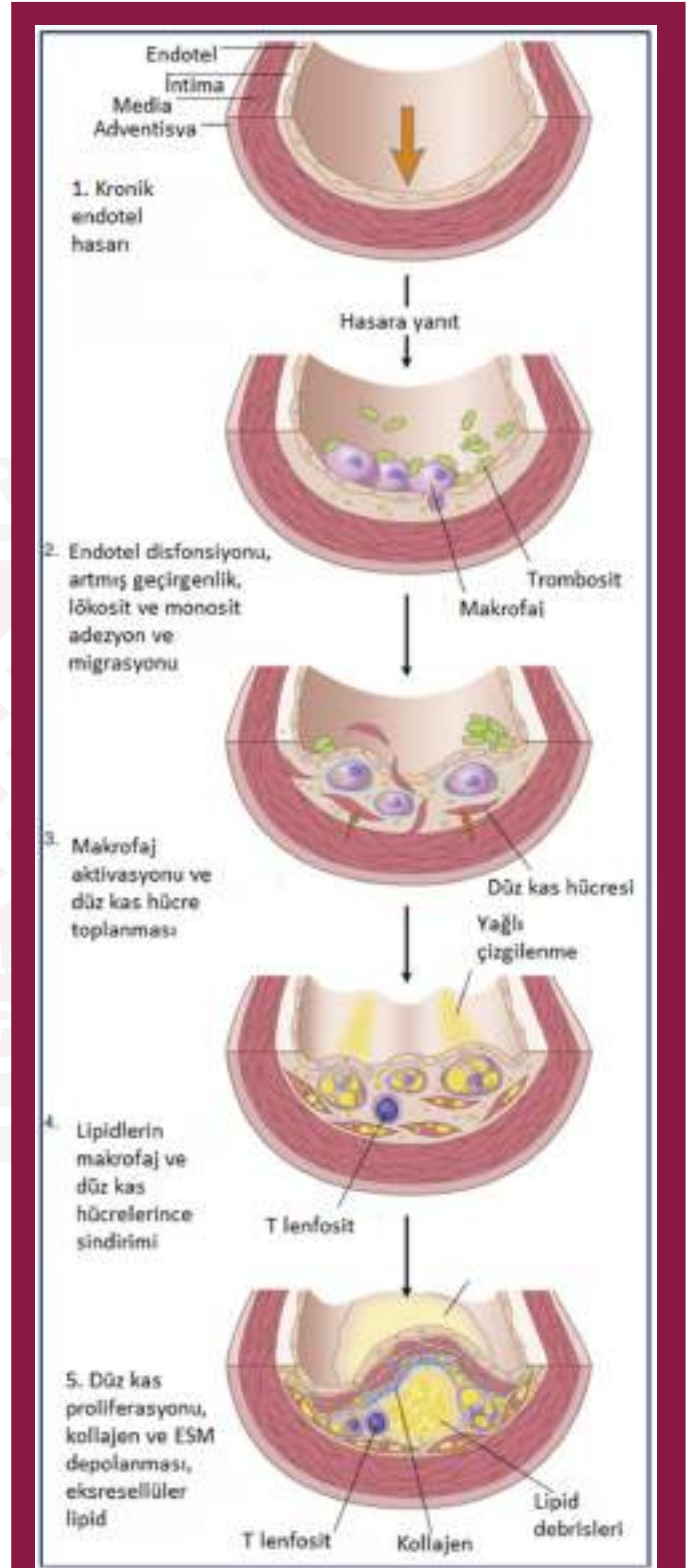
Lipidler, spesifik apoproteinlere bağlanarak kan dolaşımında taşınır. Dislipoproteinemiler, genel popülasyonda bulunabilen lipoprotein anormallikleridir. Bunlar arasında (1) artmış LDL kolesterol seviyeleri, (2) azalmış yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol seviyeleri ve (3) artmış anormal lipoprotein (a) seviyeleri bulunur. Bunlar apoproteinlerde veya lipoprotein reseptörlerindeki mutasyonlardan kaynaklanabilir veya nefrotik sendrom, alkolizm, hipotiroidizm veya diabetes mellitus gibi dolaşımdaki lipit seviyelerini etkileyen diğer altta yatan bozukluklardan kaynaklanabilir.

### Aterojenezde hiperkolesterolemiyi etkileyen kanıtlar şunları içerir:

- Ateromatöz plaklardaki baskın lipitler kolesterol ve kolesterol esterleridir.
- Lipoprotein alımı ve hiperlipoproteinemiye neden olan metabolizmadaki genetik bozukluklar hızlandırılmış ateroskleroz ile ilişkilidir. LDL reseptör mutasyonları sonucunda yetersiz hepatik LDL alımı ve katabolizmasının neden olduğu ailesel hiperkolesterolemi 20 yaş öncesi miyokard enfarktüslerini hızlandırabilir.
- Epidemiyolojik analizler, aterosklerozun şiddeti ile toplam plazma kolesterol veya LDL düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki olduğunu göstermektedir.
- Serum kolesterolünü diyet veya ilaçlarla azaltmak aterosklerozun ilerleme hızını yavaşlatır, bazı plakların gerilemesine neden olur ve kardiyovasküler olay riskini azaltır. Hiperlipideminin aterojeneze katkıda bulunduğu mekanizmalar şunları içerir:

**Bozulmuş EH fonksiyon:** Kronik hiperlipidemi, özellikle hiperkolesterolemi, lokal reaktif oksijen üretimini artırarak doğrudan EH fonksiyonunu bozabilir. Membran ve mitokondriyal hasara neden olmasının yanı sıra, oksijensiz radikaller NO bozulmasını hızlandırır ve vazodilatör aktivitesini azaltır.

**Modifiye LDL:** Kronik hiperlipidemi ile, lipoproteinler intima içinde birikir ve burada inflamatuvar hücreler tarafından toplanır veya oksitlenir. Bu gibi modifiye edilmiş LDL, daha sonra çeşitli reseptör yoluyla yok edilemediğinden makrofajlarda birikir. Makrofajlar köpüksü hücre adı verilen lipit dolu hücrelere dönüşür. DKH'leri benzer şekilde modifiye lipitleri LDL reseptörü



**Resim 1.** Ateroskleroz patogenezi (Robbins & Cotran Pathologic Basis of Disease. Philadelphia: Elsevier, 2021: Chapter 11, 485-525 modifiye edildi)

ile ilişkili proteinler yoluyla alarak lipit yüklü köpük hücrelerine dönüşebilir. Modifiye lipoproteinler sadece EH'leri, DKH'leri ve makrofajlar için toksik olmakla kalmaz, aynı zamanda büyüme faktörleri, sitokinler ve kemokinlerin salınımını uyarır. Lipid yüklü makrofaj içeren erken lezyonlara yağlı çizgiler denir.

### Enflamasyon

Kronik enflamasyon aterosklerotik lezyonların başlamasına ve ilerlemesine katkıda bulunur. Enflamasyonun makrofajlarda ve diğer hücrelerde kolesterol kristalleri ve serbest yağ asitleri birikimi ile tetiklendiğine inanılmaktadır. Bu hücreler, inflammasome bileşenleri olan sitosolik doğuştan gelen bağışıklık reseptörleri yoluyla anormal maddelerin varlığını algılar (Resim 2). Ortaya çıkan inflammasome aktivasyonu, makrofaj, T-lenfosit, mononükleer hücreleri toplayan, aktive eden pro-enflamatuvar sitokin B, interlökin-1'in (IL-1) üretilmesine yol açar. Mononükleer hücre aktivasyonu, daha fazla enflamatuvar hücre toplanmasına, sitokinlerin ve kemokinlerin yerel üretimine yol açar. Aktif hale gelen makrofajlar, LDL oksidasyonunu artıran ve DKH proliferasyonunu yönlendiren reaktif oksijen türleri üretir.

### Enfeksiyon

Her ne kadar ateroskleroza herpesvirüs, sitomegalovirüs ve Chlamydomphila pneumoniae ile ilişkili kanıtlar sunulsa da, enfeksiyon için nedensel bir rol yoktur.

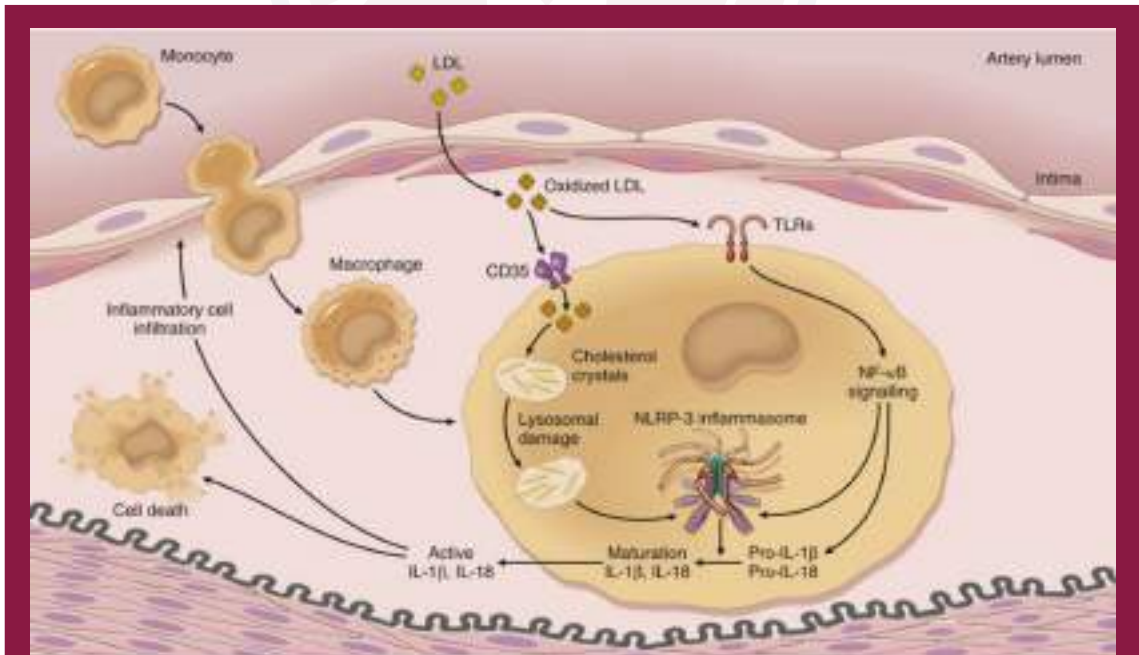
### Düz Kas Proliferasyonu ve Matris Sentezi

İntimal DKH proliferasyonu ve ESM birikimi, yağlı bir çizgiyi olgun bir ateromaya dönüştürür. Trombositler, makrofajlar, EH'ler ve DKH'ler tarafından salınan trombosit türevli büyüme faktörü, fibroblast büyüme faktörü, transforme büyüme faktörü- $\alpha$ , DKS proliferasyonu ve ESM sentezinde etkindir. Bu faktörler ayrıca DKH'lerini aterosklerotik plakları stabilize eden ESM'yi (özellikle kolajen) sentezlemeye teşvik eder. Aksine, ateromlardaki aktif enflamatuvar hücreler ESM bileşenlerinin parçalanmasını artırarak kararsız plaklara neden olabilir.

### Patoloji Bulguları

**Yağlı çizgiler:** Lipit yüklü köpüksü makrofajlardan oluşur. Küçük düz sarı maküller olarak başlar. Sonunda 1 cm veya daha uzun çizgiler birleşir. Lezyonlar yükselmez ve en önemli bir akım bozukluğuna neden olmaz. Her ne kadar yağlı çizgiler plaklara dönüşebilirse de, hepsi plak olmaya aday değildir. Bebeklerin aortları yağlı çizgiler gösterebilir ve bu tür lezyonlar, bilinen risk faktörleri olmayanlarda bile hemen hemen tüm ergenlerde bulunur.

**Aterosklerotik plak:** Aterosklerozdaki temel yapı intimal kalınlaşma ve lipit birikimidir. Ateromatöz plaklar sarı-bronz renkte ve çevresindeki damar duvarının üzerinden yükselir. Ülserasyonlu plaklar üzerinde üst üste binmiş kırmızı-kahverengi trombüs bulunur. Plakların boyutları değişmekle birlikte daha büyük kütleler oluşturmak üzere birleşebilir.



**Resim 2.** Aterosklerotik plakta enflamatuvar aktivasyon ve interlökin-1 (IL-1) üretiminde kolesterol kristallerinin rolü. Oksitlenmiş düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL), toll benzeri reseptörün aktive ettiği nükleer faktör-(NF)-transB transkripsiyon faktör aktivasyonu subendotel makrofajları uyarır. NF-kompleksB IL öncülüleri ve NLRP3 inflammasome bileşenleri dahil olmak üzere çeşitli pro-enflamatuvar araçların üretimini indükle. Oksitlenmiş LDL ve kolesterol esterlerinin alımı, prekürsör bileşenlerinin pro-IL-1 beta ve IL-18 moleküllerini proteolitik olarak aktive eden aktif bir inflammasome kompleksine birleştirilmesine yol açar (Robbins & Cotran Pathologic Basis of Disease. Philadelphia: Elsevier, 2021: Chapter 11, 485-525)

Aterosklerotik lezyonlar genellikle herhangi bir arter duvarının sadece bir kısmını içerir. Nadiren halkasal yapıdadır. Enine kesitlerde lezyonlar eksantriktir. Damar duvarının sigara dumanı toksinleri, yüksek LDL, hiperglisemi, gibi faktörlere eşit olarak maruz kalmasına rağmen, aterosklerotik lezyonların dağılımı vasküler hemodinamiğe bağlıdır. Vasküler dallanma noktalarındaki laminar olmayan akım (türbülans) damar duvarının belirli kısmını duyarlı hale getirir. Başlangıçta fokal ve seyrek olarak dağılsa da, aterosklerotik lezyonlar zamanla genişleme ve birleşme eğilimi gösterir. Ayrıca, herhangi bir damarda, çeşitli aşamalardaki lezyonlar sıklıkla bir arada bulunur.

En yaygın tutulan damarlar alt abdominal aort ve iliak arterler, koroner arterler, popliteal arterler, iç karotis arterler ve Willis çemberinin damarlarıdır. Üst ekstremitelerde damarları, ostiaları hariç mezenterik ve renal arterler genellikle korunur.

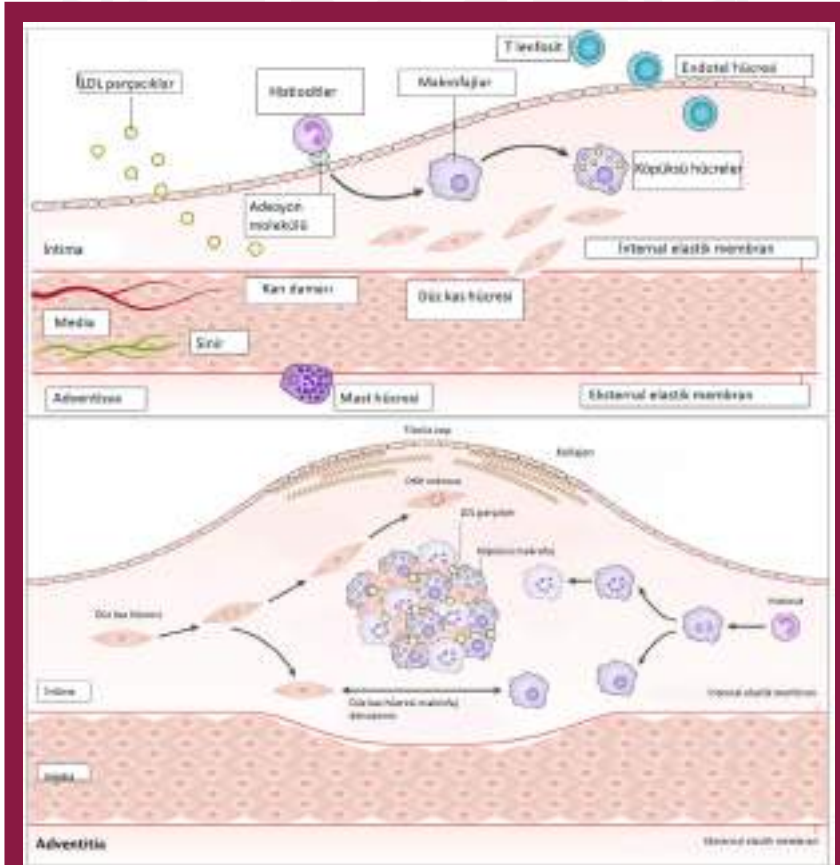
#### Aterosklerotik plakların dört ana bileşeni vardır (Resim 3):

1) DKH, makrofaj ve T-lenfositler; 2) kollajen, elastik lifler ve proteoglikanları içeren ESM; 3) hücre içi ve hücre dışı lipitler; ve 4) son aşama plakta kalsifikasyonlar. Bu bileşenler, farklı

lezyonlarda değişen oranlarda ve konfigürasyonlarda ortaya çıkar. Tipik olarak, DKH'si ve nispeten yoğun kollajenden oluşan yüzeysel bir fibröz kapak (kep) vardır. Kapağın altında ve komşuluğunda "omuz" makrofajlar, T-lenfositler ve DKH'leri içeren daha hücreli bir alan bulunur. Kep altında lipit, nekrotik hücrelerden gelen debrıs, köpüksü hücreler (lipit yüklü makrofajlar ve DKS), fibrin, değişen derecelerde trombüs ve plazma içeren nekrotik bir çekirdek vardır. Çevrede neovaskülarizasyon gelişir. Çoğu aterom bol miktarda lipit içerir, ancak bazı plaklar neredeyse DKH ve fibröz kalsifiye yapıdadır.

Plaklar genellikle nekroz ve ESM'nin dejenerasyonu, sentezi ve yeniden modellenmesi, üst üste binmiş trombüs organizasyonu ve fosfolipid veya nekrotik debrısların kalsifikasyonu sonucu değişmeye ve giderek artmaya devam eder. Plak komplikasyonları:

**Ateromatöz tromböz:** Plakların yüzeyinin yırtılma, ülserasyon veya erozyon kan dolaşımını yüksek trombojenik maddelere maruz bırakır ve damar lümenini kısmen veya tamamen tıkayan tromboza yol açar. Hasta hayatta kalırsa, trombüs organize olarak büyüyen plakaya dahil edilebilir.



**Resim 3.** Ateroskleroz plak gelişiminin evreleri (Libby P, Buring JE, Badimon L, et al. Atherosclerosis. Nat Rev Dis Primers 5, 56 (2019) modifiye edildi)

**Plak içine kanama:** Neovaskülarizasyon bölgelerinde fibröz kep veya ince duvarlı damarların yırtılması, intraplak kanamaya neden olabilir; içerdiği hematoma plağı genişletebilir veya plak rüptürüne neden olabilir.

**Ateroembolizm:** Plak rüptürü, aterosklerotik kalıntıları kan dolaşımına boşaltarak mikroemboli üretebilir.

**Anevrizma oluşumu:** Elastik doku kaybı ile ateroskleroz kaynaklı basınç veya altta yatan medyanın iskemik atrofisi zayıflığa ve potansiyel rüptüre neden olur.

#### Aterosklerotik Hastalığın Komplikasyonları

Miyokard infarktüsü, serebral infarktüs (inme), aort anevrizmaları ve periferik vasküler hastalık başlıca komplikasyondur. Büyük elastik arterler (örneğin; aort, karotis ve iliak arterler) ve büyük ve orta boy kaslı arterler (örneğin; koroner ve popliteal arterler) aterosklerozun ana hedefleridir. Semptomatik aterosklerotik hastalık çoğunlukla kalp, beyin, böbrek ve alt ekstremitelere beslenen arterleri içerir.

#### Aterosklerotik Stenoz

Küçük arterlerde aterosklerotik plaklar yavaş yavaş damar lümenini tıkayarak, kan akımını tehlike yaratır ve iskemik yaralanmaya neden olabilir. Stenozun erken aşamalarında, damar ortamının dışı doğru yeniden modellenmesi lümen boyutunu koruma eğilimindedir. Ancak yeniden şekillenmenin kapsamı sınırdır ve sonunda genişleyen aterom, lümeninde kan akımını

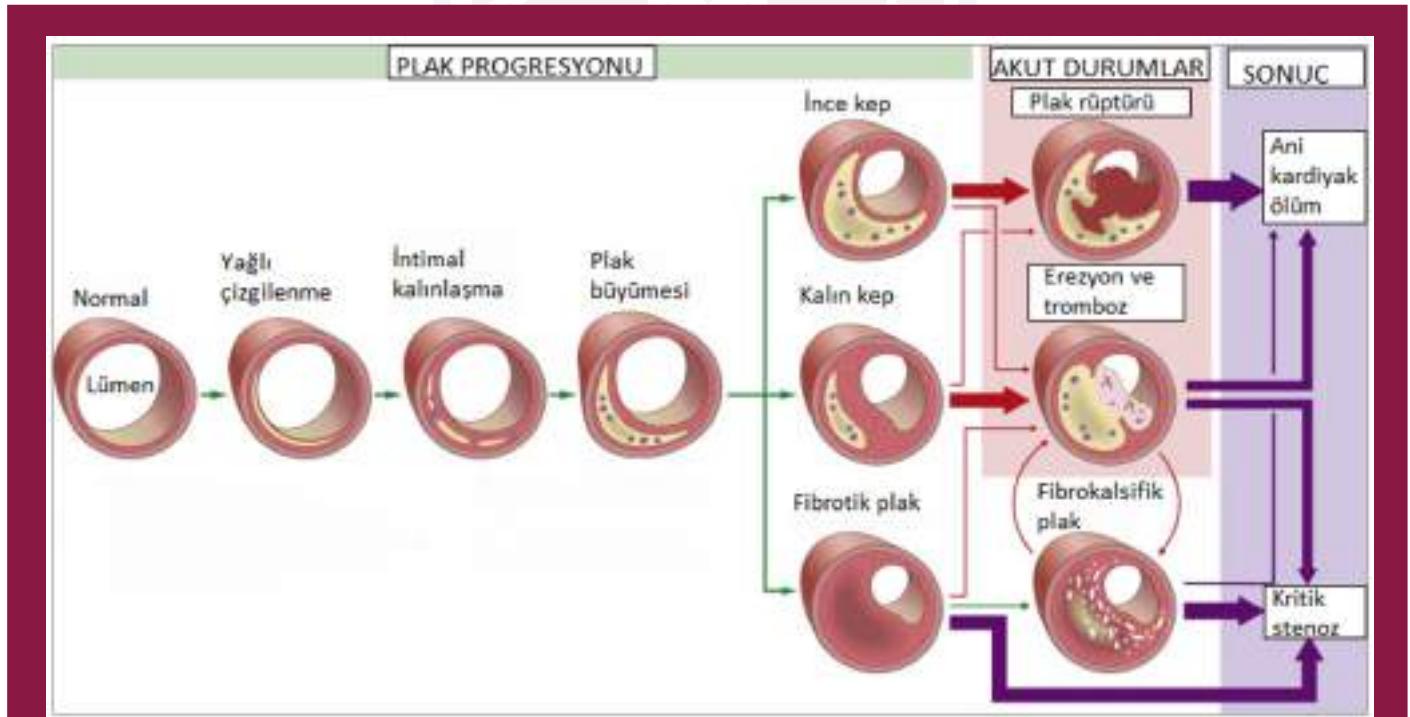
tehlikeye sokar. Kritik stenoz, oklüzyonun doku iskemisine neden olacak kadar şiddetli olduğu aşamadır. Koroner (ve diğer) dolaşımında oklüzyon lümen kesit alanı %70-75 azalma meydana geldiğinde ortaya çıkar ve bu stenoz derecesinde eforla göğüs ağrısı gelişebilir. Ayrıca; kronik azalmış arteriyel perfüzyon risk faktörüdür. Mezenterik oklüzyon ve barsak iskemisi, ani kardiyak ölüm, kronik iskemik kalp hastalığı, iskemik ensefalopati ve aralıklı klodikasyonda akım sınırlıdır. Stenoz yavaşça ortaya çıkarsa, daha küçük damarlar organı perfüze etmek için genişleyerek ve kollateral dolaşım geliştirebilir.

#### Akut Plak Değişimi

**Plak erozyonu veya rüptürü kısmi ya da tam vasküler trombozu takip eder. Plak değişiklikleri üç kategoriye ayrılır:**

- Pıhtılaşmayı aktive eden ve genellikle tamamen tıkaçıcı olan trombozu indükleyen yüksek trombojenik plak bileşenlerini açığa çıkaran yırtılma/çatlama,
- Erozyon/ülserasyon, trombojenik subendotel bazal membranı kana maruz bırakarak, daha az sıklıkla tamamen tıkaçıcı trombozu indükler,
- Aterom içine kanama, hacmini genişletmez.

Miyokard infarktüsü ve diğer akut koroner sendromlardan sorumlu plaklar ani, öngörülemez bozulma ve oklüzyonu ile önce hafif-orta derecede kritik olmayan stenoz gösterir (Resim 4). Plaklar, vasküler kuvvetler tarafından üretilen mekanik gerilmelere dayanamadıklarında yırtılırlar. Plaklardaki ani

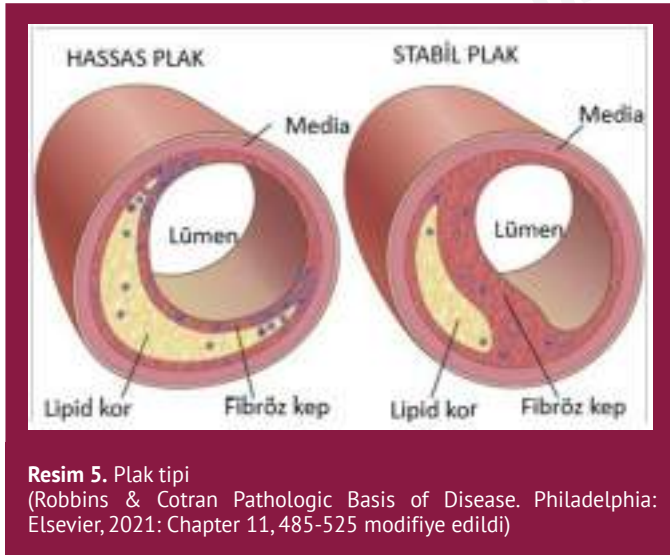


**Resim 4.** Aterosklerotik plak komplikasyonları (Robbins & Cotran Pathologic Basis of Disease, Philadelphia: Elsevier, 2021: Chapter 11, 485-525 modifiye edildi)



değişiklikleri ve takiben trombozu tetikleyen olaylar karmaşıktır. Hem iç faktörleri (örneğin; plak yapısı ve bileşimi) hem de dışsal öğeleri (örneğin; kan basıncı, trombosit reaktivitesi ve damar spazmı) bulunur.

Fibröz kep, plakayı hem stabilize hem de yırtılmaya duyarlı hale getirir. Kollajen, kepin ana yapısal bileşenidir ve mekanik mukavemetini sağlar. Kollajen dengesi kapak bütünlüğünü etkiler. Böylece, nekrotik bir çekirdek üzerinde ince fibröz kep ve aktif enflamatuvar hücrelere sahip olanlara "hassas plaklar" denir (Resim 5). Kollajen öncelikle DKH'si tarafından üretilir. Bu hücrelerin kaybı daha az sağlam bir kapakla sonuçlanır. Ayrıca, kollajen döngüsü plak içindeki makrofajlar ve DKH'si tarafından metaloproteinazlar (MMP) ile kontrol edilir. Tersine EH'ler ve DKH'leri, makrofajlar tarafından üretilen metaloproteinazların doku inhibitörleri MMP aktivitesini modüle eder.



**Resim 5.** Plak tipi  
(Robbins & Cotran Pathologic Basis of Disease. Philadelphia: Elsevier, 2021: Chapter 11, 485-525 modifiye edildi)

Genel olarak, plak iltihabı, kolajen yıkımında ve kolajen sentezinde net bir artışla sonuçlanır, böylece fibröz kapağın mekanik bütünlüğünü dengeleştirir. Kolesterol birikiminin neden olduğu iltihap, plak stabilitesinin bozulmasına katkıda bulunabilir.

Adrenerjik stimülasyon, sistemik kan basıncını artırır ve lokal vazokonstriksiyona neden olur. Böylece belirli bir plak üzerindeki fiziksel stresleri artırabilir. Gerçekten uyanma ve aktivasyon adrenerjik stimülasyonla, akut miyokard enfarktüsünün başlangıcı için belirgin sirkadiyen periyod (sabah 6 ve öğlen 12 sonrası) oluşturur.

Kısmi veya tam bozulmuş bir plakta tromboz, akut koroner sendromlarda temel faktördür. En ciddi haliyle trombüs, etkilenen damarın tamamen tıkanmasına neden olur. Aksine, diğer koroner sendromlarda, trombüsün lümen tıkanıklığı kısmidir.

Koroner damar trombüsünde emboli gelişebilir. Küçük embolik fragman genellikle distal intramiyokardiyal dolaşımında veya aniden ölen aterosklerozlu hastalarda mikro infarktlarla ilişkili olarak bulunabilir.

## KAYNAKLAR

1. Mitchell RN, Halushka MK. Blood vessels. In: Kumar V, Abbas AK, Aster JC. Robbins & Cotran Pathologic Basis of Disease. Philadelphia: Elsevier; 2021;11:485-525.
2. Suvarna SK. Cardiovascular system. In: Cross S. Underwood's Pathology, China: Elsevier, Seventh Edition; 2019;13:242-283.
3. O'Dowd G, Bell S, Wright S. Cardiovascular system. Wheater's Pathology: A Text, Atlas, and Review of Histopathology, China: Elsevier; 2020;11:118-132.e10.
4. Xu S, Bendeck M, Gotlieb AI. Vascular Pathobiology: Atherosclerosis and Large Vessel Disease. In: Buja LM, Butany J. Cardiovascular Pathology, London: Elsevier; 2016;3:85-124.
5. Libby P, Buring JE, Badimon L, Hansson GK, Deanfield J, Bittencourt MS, et al. Atherosclerosis. Nat Rev Dis Primers. 2019;5:56.

# HİPERTANSİF VASKÜLER HASTALIKLAR PATOLOJİSİ

Prof. Dr. Halide Nur Ürer

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Patoloji, İstanbul

## Vasküler Duvarda Hasara Yanıt Patogenezi

Damar duvarında endotel hücreleri (EH) ve düz kas hücreleri (DKH) hemodinamik ve biyokimyasal uyarılara karşı fizyolojik ve patofizyolojik yanıtları entegredir. İşlevleri ve fonksiyon bozuklukları vasküler sistemin kendine özgü yanıtını oluşturur. EH sentetik ve metabolik özelliklere sahip çok yönlü ve çok işlevli hücrelerdir. Normal durumda damar homeostazı ve dolaşım fonksiyonu için kritik olan aktiviteye sahiptirler (Tablo 1). Fizyolojik hemostazda aktive edilmediği sürece, kanı sıvı halde tutan trombojenik olmayan bir yüzeye sahiptir. Ayrıca medyal tabakada bulunan DKH yönetiminde anahtar rol oynar. EH'nin stabil durumdayken uyarılara karşı fonksiyon ve aktivasyonlarını değiştirerek yanıt verir (Şekil 1). Enflamasyon, septik şok ve çok sayıda bakteri ürünleri endotel aktivasyon indükler. Ek olarak ateroskleroz patogenezi için kritik hemodinamik stresler, lipid ürünleri ve diyabette patojenik glikasyon son ürünleri bulunur. Virüsler, kompleman bileşenleri ve hipoksi de EH'yi aktive eder.

Endotel disfonksiyonu ve endotel fenotipte değişiklik pro-enflamatuvar ve pro-trombojenik değişikliği işaret eder.

**Tablo 1. Endotel hücre fonksiyonları**

Fonksiyon	Medyatör
Geçirgenlik bariyeri	
Anti-koagulan, anti-trombotik ve fibrinolitik regülasyon	Prostasiklin, trombomodülin, heparin benzeri molekül, plazminojen aktivatörü
Protrombotik regülasyon	Von Willebrand faktör, doku faktörü, plazminojen aktivatörü inhibitörü
Ekstrasellüler matriks üretimi	Kollajenler, proteoglikanlar
Kan akımı ve vasküler yanıtın düzenlenmesi	Vasokonstriksiyon: Endotelin, ACE Vasodilatasyon: NO, prostasiklin
Enflamasyon ve immünitenin düzenlenmesi	IL-1, IL-6, kemokinler Adhezyon molekülleri: VCAM-1, ICAM, E-selektin, P-selektin Histokompatibilite antijenleri
Hücre büyüme düzenlenmesi	Büyüme uyarıcı: PDGF, CSF, FGF Büyüme inhibisyonu: Heparin, TGF-β

ACE: Anjiyotensin dönüştürücü enzim, NO: nitrik oksit, IL: interlökin, VCAM: vasküler hücre adezyon molekülü, ICAM: hücre içi adezyon molekülü, PDGF: platelet kaynaklı büyüme faktörü, CSF: koloni uyarıcı faktör, FGF: fibroblast büyüme faktörü, TGF: tümör büyüme faktörü

Trombüs oluşumu, ateroskleroz, hipertansiyon ve diğer bozukluklarda vasküler lezyonların başlamasından sorumludur. Bazı disfonksiyonlar başlangıçta hızlı (dakikalar içinde) ve geri dönüşümlüdür ki bunlar yeni protein sentezinden bağımsızdır. Oysa adezyon moleküllerinin regülasyonu, gen ekspresyonu ve protein sentezindeki değişiklikler saatler hatta günler alır.

Vasküler DKH, duvarın medyal tabakasında baskındır. Normal vasküler onarımda ve ateroskleroz gibi patolojik süreçlerde önemli rol oynar. DKH uygun şekilde uyarıldığında çoğalma kapasitesine sahiptir. Ayrıca; kolajen, elastin ve proteoglikanları sentezler, büyüme faktörlerini ve sitokinleri yönetir. Ek olarak, fizyolojik veya farmakolojik uyarılarda vazokonstriksiyondan sorumludur.

## İntimal Kalınlaşma

EH disfonksiyonu veya kaybında DKH sentezini ve ekstrasellüler matriks (ESM) yapımını uyarır (Şekil 2). Sonuçta vasküler akımdan ödün veren intimal kalınlaşma gerçekleşir. Hasarlı damarın iyileşmesi, diğer herhangi bir hasarlı dokuda meydana gelen iyileşme sürecine benzer. Ancak işlem kan akımını etkilediği için benzersiz bir sonuca sahiptir. Onarımda bitişikteki hasarsız EH ve/veya dolaşımdaki öncülleri hasarlı alana gelir. Medyal DKH ve/veya dolaşımdaki düz kas prekürsör hücreleri de bu alana göç ederek proliferasyon olur ve ESM üretir. Ortaya çıkan yeni intima tipik olarak tamamen EH ile örtülür. Yeni intima, nedeni ne olursa olsun, herhangi bir vasküler hasar veya işlev bozukluğunda gelişir. Diğer bir deyişle intimal kalınlaşma,



**Şekil 1. EH uyarıcıları**  
EH: Endotel hücreleri



Şekil 2. Vasküler hasar yanıtı

damar duvarının herhangi bir hasara karşı verdiği stereotipik yanıtıdır.

Yeni intimal DKH, medyal yerel DKH'den farklı bir fenotipe sahiptir. Yeni DKH'nin yüksek biyosentetik yetenekleri ve azalmış kasılma fonksiyonu bulunur. Yeni DKS'nin biyolojik davranışını, trombosit, EH ve makrofajlardan salınan sitokinler, büyüme faktörleri, trombin ve aktif kompleman faktörleri düzenler. EH tabakası ve DHK proliferasyonu zamanla eski haline döner.

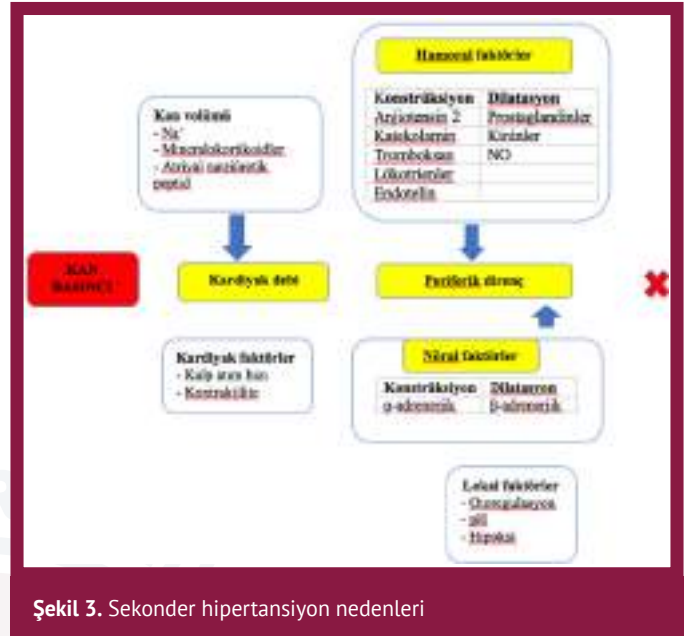
## HİPERTANSİF VASKÜLER HASTALIKLAR

### Tanım

İstenmeyen sonuçları önlemek için sistemik ve lokal doku kan basınçları dar bir aralıkta tutulmalıdır. Hipotansiyon yetersiz organ perfüzyonu, fonksiyon bozukluğu veya doku ölümüne yol açabilir. Tersine, hipertansiyon periferik organ hasarına neden olabilir ve ateroskleroz için temel risk faktörüdür.

Hem sistolik hem de diyastolik kan basıncı en yeni yönergelere göre, 80 mmHg'nin üzerinde diyastolik basınçları veya 120 mmHg'nin üzerinde sistolik basınçları olan bireylerin klinik olarak anlamlı hipertansiyonu olduğu düşünülmektedir. Genel popülasyondaki bireylerin yaklaşık %46'sı bu yeni kriterlere göre hipertansiftir. Bununla birlikte, bu tür kesintiler tüm hastalarda riski güvenilir bir şekilde değerlendirmez.

Hipertansiyonun başlıca nedenlerini bulunur. Normal kan basıncını düzenleyen moleküler yollar belirli olsa da çoğu bireyde hipertansiyonun nedeni bilinmemektedir. Az sayıda hastada (%10) altta yatan böbrek veya adrenal hastalıktan (Primer aldosteronizm, Cushing sendromu veya feokromositoma), renal arter stenozundan kaynaklanır, kissekonder hipertansiyon olarak adlandırılır (Şekil 3). Ancak hipertansiyonun yaklaşık %90'ı idiyopattir (esansiyel). Hipertansiyonun, çoklu genetik polimorfizmlerin kümülatif etkilerinden ve etkileşen çevresel faktörlerden kaynaklanan çok faktörlü bir hastalık olarak



Şekil 3. Sekonder hipertansiyon nedenleri

değerlendirilir.

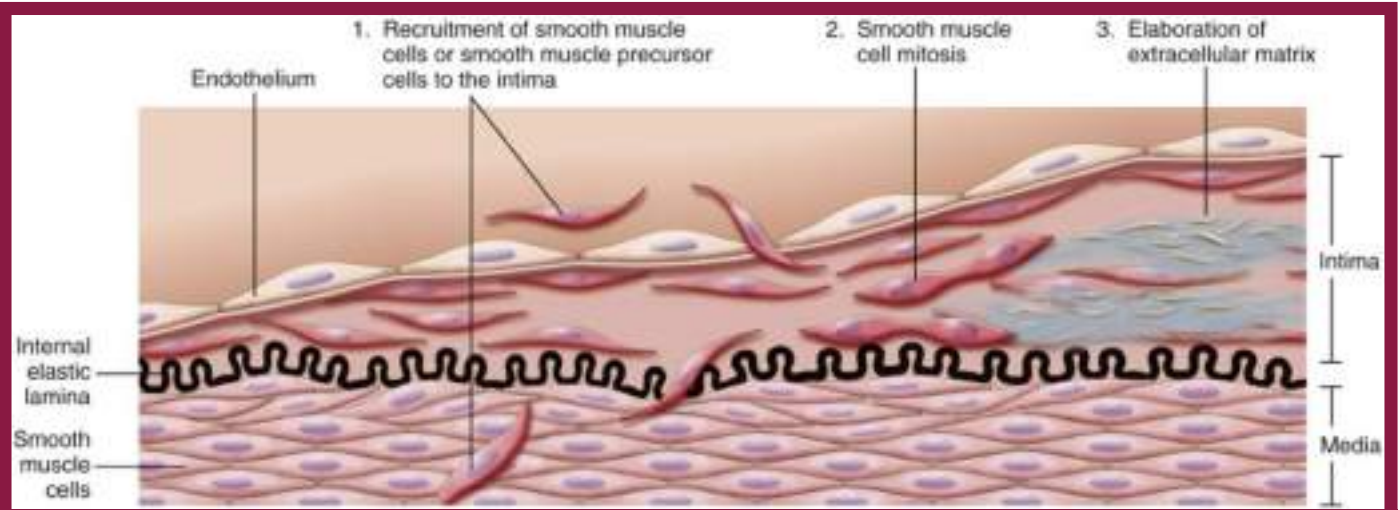
Hipertansiyon komplikasyonları yaşla birlikte artar. Ateroskleroz riskinin artması, kardiyak hipertrofiye kalp yetmezliği, çoklu enfarktüs, demans, aort diseksiyonu, inme ve böbrek yetmezliğine neden olabilir. Ne yazık ki, hipertansiyon tipik olarak seyirinin sonlarına kadar asemptomatik kalır. Hatta ciddi yüksek basınçlar yıllarca klinikte sessiz kalabilir. Tedavi edilmeyenlerin yarısı iskemik kalp hastalığı veya konjestif kalp yetmezliğinden ölür. Olguların %5'i tedavi edilmezse 1-2 yıl içinde malign hipertansiyon (sistolik 200 mmHg, diastolik 120 mmHg üzeri) denilen ve ölümlü sonuçlanan hızlı bir kan basınç artışı gösterir. Hastalıkta böbrek yetmezliği, retina kanaması ve eksüda ve/veya papiller ödemle karakterizedir.

### Kan Basıncını Düzenleme Mekanizmaları

Kan basıncı, çoklu genetik ve çevresel faktörlerden etkilenen kardiyak debi ve periferik vasküler direncin bir fonksiyonudur (Şekil 4). Sistemik perfüzyonla periferik talep farklılıklarının entegrasyonu söz konusudur.

**Kardiyak debi:** Atım hacmi ve kalp hızının bir fonksiyonudur. Atım hacminin en önemli belirleyicisi, sodyum homeostazı ve kan hacmi üzerindeki etkisi ile düzenlenen dolum basıncıdır. Kalp hızı ve miyokardiyal kontraktilite (atım hacmini etkileyen sekonder bir faktör), vasküler tonus üzerinde önemli etkileri olan  $\alpha$ - ve  $\beta$ -adrenerjik sistemler tarafından düzenlenir.

**Periferik direnç:** Nöral ve hormonal uyarılarla arteriyol seviyesinde düzenlenir. Vasküler tonus, vazokonstriktörler (anjyotensin 2, katekolaminler ve endotelin dahil) ve vazodilatörler (kininler, prostaglandinler ve NO dahil) arasındaki dengedir. Damar direnci otoregülasyon gösterir, böylece artan kan akışında dokuları hiperperfüzyona karşı korumak



Şekil 4. Kan basıncı düzenleme mekanizmaları

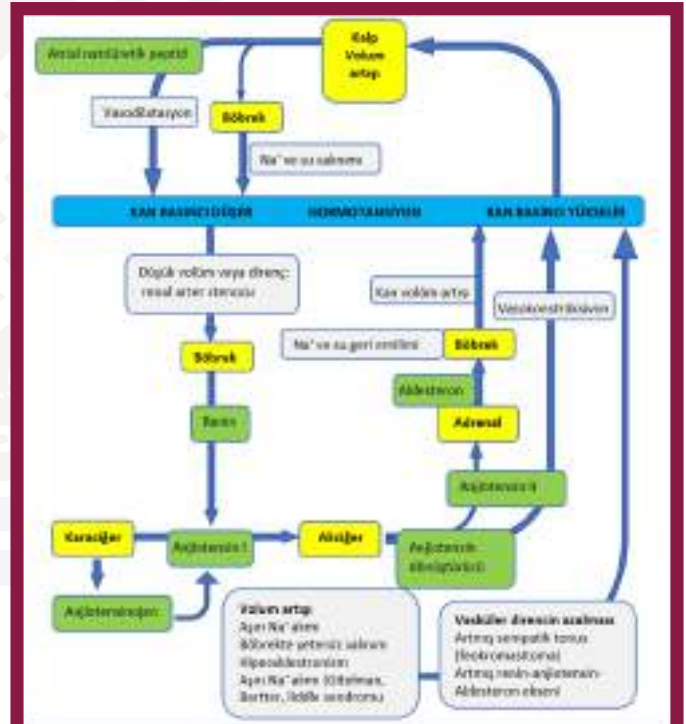
için vazokonstriksiyon gelişir. Son olarak, kan basıncı, lokal metabolik talepleri karşılamak için doku pH'si ve hipoksi ile ince ayar yapılır.

Böbrekler, adrenaller ve miyokarddan salınan efektörler vasküler tonus ve sodyum dengesini ayarlayarak kan hacmini düzenler (Şekil 5). Böbrekler günde 23 mol tuz içeren 170 litre plazmayı filtreler. Bu nedenle, 100 mEq sodyum içeren bir diyetle, toplam vücut sodyum seviyelerini korumak için filtrelenmiş tuzun %99,5'i yeniden emilmelidir. Süzülmüş sodyumun yaklaşık %98'i, birçok yapısal aktif taşıyıcıyla geri emilir. Geri kalan az miktarda sodyum, renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi tarafından sıkı bir şekilde düzenlenen epitelyal sodyum kanalı (EnaC) tarafından emilir ve net sodyum dengesi korunur.

Böbrekler, kalp kan basıncını ve hacimdeki değişiklikleri algılayan hücreler içerir. Yanıt olarak, normal kan basıncını korumak için birlikte hareket eden dolaşan efektörleri serbest bırakır. Böbrekler, periferik direnci ve sodyum atılımını/tutulmasını öncelikle renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi yoluyla etkiler.

**Renin:** Glomerüler afferent arteriyollere bitişik miyoepitelyal nitelikteki jukstaglomerüler hücreler tarafından üretilen bir proteolitik enzimdir. Afferent arteriyollerin düşük kan basıncına, dolaşımdaki yüksek katekolamin düzeylerine veya distal kıvrımlı böbrek tübüllerindeki düşük sodyum düzeylerine yanıt olarak salınır. Düşük kardiyak debi gibi glomerüler filtrasyon hızı azaldığında ortaya çıkar ve proksimal tübüller tarafından sodyum emiliminin artmasına neden olur.

Renin karaciğerden salgılanan plazma anjiyotensinojeni anjiyotensin 1'e dönüştürür. Anjiyotensin dönüştürücü enzim ile anjiyotensin 1'i 2'ye dönüştürülür. Anjiyotensin 2 (1) vasküler kontraksiyonu indükler, (2) adrenal bez tarafından aldosteron sekresyonunu uyarır, (3) tübüler sodyum emilimini artırarak kan



Şekil 5. Kan hacminin düzenlenme mekanizması

basıncını artırır. Adrenal aldosteron, kan hacmi üzerindeki etkisi ile kan basıncını artırır; aldosteron, distal kıvrımlı tübüllerde sodyum emilimini ve su tutulumu yapar. Böylece kan hacmi artar.

- Böbrekler ayrıca anjiyotensinin vazopresör etkilerini dengeleyen çeşitli vasküler efektörler (prostaglandinler ve NO) üretir.

Miyokardiyal natriüretik peptitler, hacmin genişlemesine yanıt olarak atriyal ve ventriküler miyokarddan salınır. Distal renal

tübüllerde sodyum emilimini engeller, sodyum atılımı ve diürece yol açar. Ayrıca sistemik vazodilatasyona neden olurlar.

### Hipertansiyon Patogenezi

Hipertansiyonun büyük çoğunluğu (%90-95), etkileşen genetik ve çevresel faktörlerin sonucu olan idiyopattir. Sekonder hipertansiyon kaynaklandığı organa göre değişiklik gösterir.

- Renovasküler hipertansiyonda renal arter stenozu, glomerülün afferent arteriyolunda akım ve basıncın azalmasına neden olur. Yukarıda açıklandığı gibi anjiyotensin ve aldosteron yollarını üzerinden gerçekleştirir.

- Primer hiperaldosteronizm, sekonder hipertansiyonun en yaygın nedenlerinden biridir. İdiyopatik olabilir veya aldosteron salgılayan adrenal adenomlardan kaynaklanır.

- Tek gen bozuklukları şiddetli ancak nadir görülen hipertansiyon formlarına neden olur.

- Aldosteron metabolizmasında rol oynayan enzimleri etkileyen gen kusurları (aldosteron sentetaz, 11β-hidroksilaz, 17α-hidroksilaz).

- Sodyum geri emilimini etkileyen proteinlerin mutasyonu. Örneğin; Liddle sendromu.

Esansiyel hipertansiyonun mekanizmalarıdır.

Yukarıda açıklandığı gibi çoğu olguda hipertansiyon, çoklu genetik ve çevresel etkiler arasındaki karmaşık etkileşimlerden kaynaklanır.

**Genetik faktör:** Geniş çaplı genom çalışmaları, mutasyonel varyantların bireysel olarak kan basıncı seviyelerine minimum düzeyde katkıda bulunduğu ancak toplamda daha büyük etkilere sahip olduğu göstermiştir.

**Yetersiz renal sodyum salınımı:** Normal arteriyel basınç varlığında yetersiz renal sodyum atılımı, esansiyel hipertansiyonun başlatan temel noktadır. Yetersiz sodyum atılımı sırayla sıvı hacminde artışa, artmış kardiyak debi ile periferik vazokonstriksiyona yol açar ve kan basıncı yükselir. Daha yüksek kan basıncında, eşit alım ve daha fazla sıvı tutulmasını önlemek için böbrekler tarafından yeterli miktarda ilave sodyum atılır. Böylece sodyum dengesi kan basınç artış pahasına yeni bir kararlı durumu elde edilir (basınç natriürezinin sıfırlanması).

**Vasokonstriksiyon:** Damarda yapısal değişikliklere neden olan vazokonstriksiyon, uyarıcıları indükleyen faktörler gibi vazokonstriktif etkiler periferik direncin artmasına neden olur.

**Çevresel faktör:** Stres, obezite, sigara içme, fiziksel hareketsizlik ve ağır tuz tüketimi gibi çevresel faktörlerin hepsi hipertansiyonda rol oynar.

### Patoloji Bulguları

Hipertansiyon sadece aterojezi hızlandırmakla kalmaz, aynı zamanda büyük ve orta arter duvarında kanamaya yol açabilen dejeneratif değişikliklere neden olur. Küçük damar hastalıklarının üç formu hipertansiyonla ilişkilidir.

**Hiyalin arteriyoskleroz:** Arteriyol duvarında lümen daralmasına neden olan homojen, pembe hiyalin kalınlaşmasıdır. Bu değişiklikler hem hasarlı EH arasından plazma protein sızıntısını hem de hipertansiyonun kronik hemodinamik basınçlarına yanıt olarak artan DKH matris sentezini yansıtır. Yaşlı hastaların damarları (normotansif veya hipertansif) sıklıkla hiyalin arteriyoskleroz sergilese de hipertansiyon ve diyabetli hastalarda daha şiddetlidir. Kronik hipertansiyona bağlı nefrosklerozda, arteriyolar daralma renal kan akışında ve glomerüllerde skatrisyel bozulmaya neden olur.

**Hiperplastik arteriyoskleroz:** Bu lezyon ciddi hipertansiyonda ortaya çıkar. Damar duvarında konsantrik kalınlaşma (soğan zarı görünümü) ve lümen daralma tipiktir. Kalınlaşan duvarda DKH artışı, fibrinoid birikintiler ve nekroz (nekrotizan arteriyolit) eşlik edebilir.

**Pulmoner hipertansiyon:** Sol kalp yetmezliği, konjenital kalp hastalığı, kapak bozuklukları, obstrüktif veya interstisyel akciğer hastalığı ve tekrarlayan tromboemboli gibi çeşitli oluşumlardan kaynaklanabilir. Akciğer arteriyollerde tipik olarak fibrotik intimal kalınlaşmadan medyal hiperplaziye kadar histolojik değişiklikler gösterir.

### KAYNAKLAR

1. Mitchell RN, Halushka MK. Blood vessels. In: Kumar V, Abbas AK, Aster JC. Robbins & Cotran Pathologic Basis of Disease. Philadelphia: Elsevier; 2021;11:485-525.
2. Suvarna SK. Cardiovascular system. In: Cross S. Underwood's Pathology, China: Elsevier, Seventh Edition; 2019;13:242-283.
3. O'Dowd G, Bell S, Wright S. Cardiovascular system. Wheater's Pathology: A Text, Atlas, and Review of Histopathology, China: Elsevier; 2020;11:118-132.e10.
4. Xu S, Bendeck M, Gotlieb AI. Vascular Pathobiology: Atherosclerosis and Large Vessel Disease. In: Buja LM, Butany J. Cardiovascular Pathology; London: Elsevier; 2016;3:85-124.

# KALP YETMEZLİĞİ PATOLOJİSİ

Prof. Dr. Halide Nur Ürer

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Patoloji, İstanbul

## TANIM

Genellikle; konjestif kalp yetmezliği (KKY) olarak adlandırılan sistemik etkili, progresif, kötü prognozlu bir hastalıktır. Ülkemizde erişkin yaş grubu prevalansı yaklaşık %2,9'dur. Hastaların yaklaşık yarısı ilk 5 yıl içinde kaybedilir.

KKY'de kalp periferik dokuların metabolik taleplerini karşılamak için kanı yeterince pompalayamaz veya bunu yalnızca yüksek dolum basınçlarında yapabilir. Kapak hastalığı veya hipertansiyon gibi kronik iş yükü ya da miyokard infarktüs sonrası kümülatif etkilerle sinsiye ortaya çıkar. Sıvı yüklenmesi, ani kapak disfonksiyonu veya miyokard enfarktüsü gibi akut hemodinamik stresler KKY'yi hızlandırabilir.

Kardiyak iş yükü arttığında ya da fonksiyonu tehlikeye girdiğinde fizyolojik mekanizmalar harekete geçerek en azından başlangıçta arteriyel basınç ve organ perfüzyonu koruyabilir. Temel koruyucu mekanizmalar şunlardır:

**Frank-Starling mekanizması:** Artan dolum hacimleri kalbi genişletir, böylece aktin-miyozin çapraz köprü oluşumu artarak kasılma ve atım hacmini artır.

**Nörohümorale sistem aktivasyonu:** Kalp fonksiyonunu artırır ve/veya doldurma hacimlerini, basınçlarını düzenler.

**Otonom sinir sistemi:** Adrenerjik sistemde norepinefrin salınması, kalp atış hızının yükselmesi, miyokardiyal kasılmanın artması ve vasküler direncin artmasını sağlar.

- Renin-angiotensin-aldosteron sisteminin aktivasyonu, su ve tuz tutulmasını teşvik eder. Böylece dolaşım hacmi ve vasküler tonus artar.

-Diürez ve vasküler düz kas gevşemesiyle renin-angiotensin-aldosteron sistemini dengeleyen atriyal natriüretik peptid salınır.

**Miyokardiyal adaptasyonlar:** Birçok patolojik durumda, kalp yetmezliğinden önce adaptif yanıt olarak kardiyak hipertrofi gelişir.

Adaptif mekanizmalar, akut olaylarda yeterli kalp debisini koruyabilmesine rağmen fonksiyonel kapasiteyi zorlayabilir. Miyokardiyal kontraktıl fonksiyonun giderek kötüleşmesiyle sistolik disfonksiyon gelişir. Bu durum ejeksiyon fraksiyonunda azalma olarak yansır [ejeksiyon fraksiyonu (EF), sistol sırasında ventrikülden atılan kan hacmi yüzdesi; normal %45-65'tir]. EF'de azalma iskemik yaralanma, hipertansiyon, kapak hastalığı

veya ventriküler dilatasyonla ortaya çıkabilir. Kalp yetmezliği sol ventriküler hipertrofi, miyokardiyal fibrozis, konstrüktif perikardit veya amiloid birikimiyle diyastol sırasında (diyastolik disfonksiyon) kalp odacığının yeterince genişleyememesi ve dolmamasıyla meydana gelir.

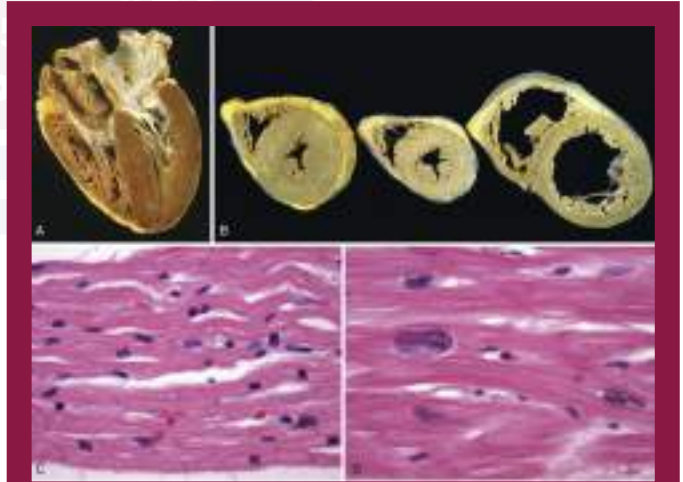
**Kardiyak hipertrofi:** Patofizyoloji ve kalp yetersizliğine ilerleme ventrikülde tropik sinyaller, volüm artışı ve basınç artış sonucu mekanik yük artar. Böylece kalbin ağırlık ve boyutta artış vardır. Hipertrofik miyositlerde mitokondri ve ek sarkomerler sentezlenir. Bunlar hücre için artmış protein senteziyle karşılanır. Hücrede birden fazla ve geniş nükleuslar bulunur (Resim 1).

## PATOGENEZ

Hipertrofi paternleri uyarının tipine göre değişiklik gösterir.

**Basınç yükü hipertrofisi:** Hipertansiyon veya aort darlığına bağlı aşırı basınç hipertrofisinde yeni sarkomerler hücrenin uzun eksenine paralel yerleşir. Ventrikül miyositlerin kesit alanı genişler, böylece duvar kalınlığında konsantrik artış olur.

**Volüm yükü hipertrofisi:** Buna karşılık kapak yetersizliği aşırı



**Resim 1.** A) Hipertrofiye bağlı sol ventrikül çıkışında obstrüksiyon, B) ortada normal kalp, sağda büyük ve dilate kalp, solda hipertrofik kalpte sol ventriküler duvarda kalınlaşma ve boyutta artma, C) normal miyosit, D) hipertrofik miyositlerde hücre boyutları artmış, nükleuslarda büyüme mevcut  
Vinay Kumar, Abul K. Abbas, Jon C. Aster. Heart. Robbins Basic Pathology, Chapter 11, 399-440 alındı.

yük hacim hipertrofinde yeni sarkomerler mevcut sarkomerin dizisi halinde bir araya gelir. Böylece ventriküler dilatasyon gelişir.

Kalp hastalığı, dramatik kalp hipertrofisine yol açabilir. Sistemik hipertansiyon, iskemik kalp hastalığı, aort darlığı, mitral yetersizlikte kalp ağırlığı ortalamasının 2-3; aort yetersizliği veya hipertrofik kardiyomyopatiye 3-4 katıdır.

Hipertrofik doku ve hücrede önemli değişiklikler meydana gelir. Hipertrofik miyozit kapiller damar artışı eşlik etmez. Hipertrofik kalbe oksijen ve besin tedariki, özellikle de aşırı basınçta normale göre daha zayıftır. Ayrıca kardiyak hipertrofide kütle artışı nedeniyle oksijen tüketimide artar. Sonuçta hipertrofik kalp, kalp yetmezliğine dönüşebilen iskemi ile ilişkili dekompansemana karşı savunmasızdır. Ek olarak; interstisyumda fibröz doku birikimi (interstisyel fibrozis) gelişir. Bu durum diyastolik dolmaya karşı dirence neden olur.

Hipertrofik kardiyomyositlerde hücresele büyüme protein değişimi için gerekli moleküler değişiklikler gerçekleşir. Süreçte *FOS*, *JUN*, *MYC* ve *EGR1* gibi ani-erken gen ekspresyonları gelişir. Uzun süreli aşırı yüklenmeyle yalnızca fetal kardiyak gelişim sırasında görülen miyozinin fetal formları, natriüretik peptidler ve kolajen gen ekspresyonları oluşur.

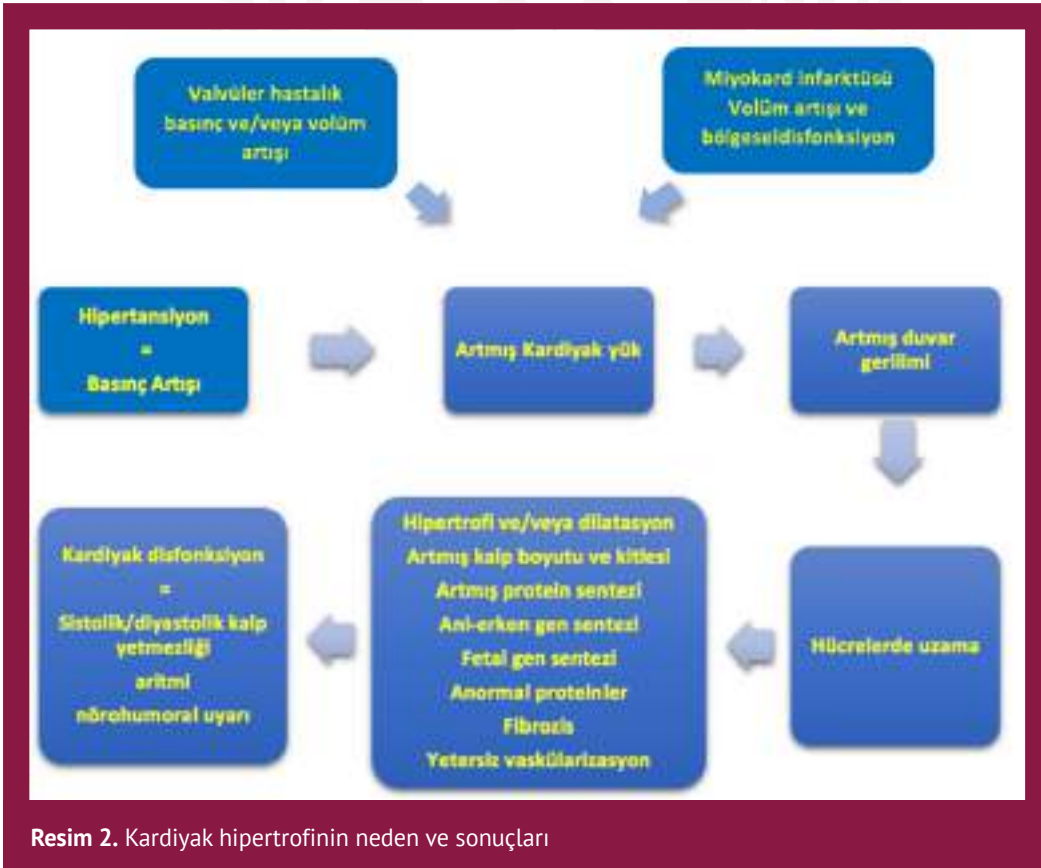
Aşırı yüke karşı gelişen adaptif yanıt zamanla daha ciddi duruma dönüşür ve kalp yetmezliği gelişir (Resim 2). Anatomik

anormalliğin derecesi her zaman işlev bozukluğunun ciddiyetini yansıtmaz. "Yetersiz kalbin" genel görünümü, miyokardiyal kontraktil yetmezliğin altında yatan yapısal, biyokimyasal ve moleküler temeli yeterince aktarmaz. KKY'li hastaların kalpleri ağır ve geniş, ancak nispeten ince duvarlı olabilir. Histolojide değişken miyosit hipertrofisi sergiler. İnfarktüs durumunda miyokardiyal doku kaybı çevreki canlı miyokardın hipertrofisine yol açar. Kalp kapak hastalığında, artan basınç veya hacim miyokardı global olarak aşırı yükler. Kardiyomegali ani ölüm için bağımsız bir risk faktörüdür.

Patolojik hipertrofinin aksine düzenli egzersiz potansiyel olarak sağlıklı fizyolojik hipertrofiyi teşvik edebilir. Örneğin; uzun mesafe koşusu veya aerobik egzersizde kapiller yoğunluk artışının eşlik ettiği hacim yükü hipertrofisi gelişme eğilimindedir. Düzenli aktivite aynı zamanda kan basıncını ve dinlenme kalp atış hızını düşürür. Tersine ağırlık kaldırma gibi statik egzersizler daha az yararlıdır.

Sebebi ne olursa olsun KKY azalmış kalp debisi, doku perfüzyonu ve venöz sisteminde kan birikmesiyle karakterizedir. Pulmoner ödem, periferik ödem veya her ikisine birden neden olabilir. Sonuç olarak, KKY'de klinik ve morfolojik tablonun çoğu aslında kalp dışı periferik dokularda hipoksi ve stazın neden olduğu bozukluklardır.

Kardiyovasküler sistem kapalı bir devredir. Bu nedenle, sol taraflı ve sağ taraflı yetmezlik bağımsız olarak ortaya çıkabilmesine



Resim 2. Kardiyak hipertrofinin neden ve sonuçları

rağmen, özellikle sol tarafın bozulması genellikle sağ tarafı aşırı zorlayarak genel kalp yetmezliğinde son bulur. Bu karşılıklı bağımlılığa rağmen, sağ ve sol kalp yetmezliğini ayrı ayrı ele almak mümkündür.

### Sol Kalp Yetmezliği

Sol kalp yetmezliğin en sık nedenleri Tablo 1'de gösterildi. Sol taraf KKY klinik ve morfolojik etkilerinin temeli pulmoner dolaşımda kan birikmesi ve pasif staza bağlıdır. Sol kalp odacıklarda staz ve azalmış doku perfüzyonu organlarda işlev bozukluğuna yol açar.

## PATOLOJİ

### Kalp

Miyokard infarktından stenotik veya regürjitan kapakçıklara hatta intrinsik miyopatiye kadar değişen hastalıklar sol kalp yetmezliğine yol açar. Mitral kapak stenozu verestriktif kardiyomyopati haricinde sol ventrikül hipertrofikdir. Sol ventrikül diyastolik disfonksiyon veya mitral kapak yetersizliği sol atriyumda sekonder genişlemeye neden olarak atriyal fibrilasyon riskini artırır. Sonuçta staz atriyal apendiksde tromboza yol açar. Değişken derecelerde miyosit hipertrofisi ve interstisyel fibroziste izlenir.

### Akciğer

Akciğerler konjesyon ve staz nedeniyle ağırlığı artar. Mikroskobide; (1) interlobüler septal perivasküler ve interstisyel ödem, (2) alveolar septada ödemli genişlemesi (3) alveolar boşluklarda ödem sıvısının birikmesi tipiktir. Alveollerde ekstravaze eritrositler ve plazma proteinleri makrofajlar tarafından sindirilir; biriken demir hemosiderin olarak depolanır. Böylece hemosiderin yüklü makrofajlar (kalp yetmezliği hücreleri), pulmoner ödem ataklarının bulgusudur. Seröz plevral efüzyon, plevral kapiller ve lenfatik yüksek basınçtan kaynaklanır.

### Klinik Bulgular

Sol taraflı kalp yetmezliği semptomları, öksürük, nefes darlığı, akciğer ödemi sonucu ortopne (sırtüstü yatarken dispne, ayakta veya otururken rahatlama), paroksizmal noktürnal nefes darlığıdır. Sol ventrikül yetmezliğinin diğer belirtileri arasında kalp büyümesi-kardiyomegali, taşikardi, atriyal fibrilasyon,

aşırı hacim yüklemesine bağlı üçüncü kalp sesi (S3) veya artan miyokardiyal sertlik nedeniyle dördüncü kalp sesi (S4) bulunur. Orta derecede sol kalp yetmezliğinde azalmış ejeksiyon fraksiyonu, renal perfüzyonun azalmasına da yol açar. "Algılanan" hipotansiyonu düzeltmek için adaptif mekanizma renin-angiyotensin-aldosteron sistemi aktive olur. Bu durum, devam eden pulmoner ödemi şiddetlendirir. Su ve tuz tutulumuyla interstisyel ve intravasküler sıvı hacmi artar. Böbreğin hipoperfüzyonu yeterince şiddetli hale gelirse, azotlu ürünlerin bozulmuş atılımı azotemiye neden olabilir. Çok ilerlemiş KKY'de, serebral hipoperfüzyon, sinirlilik, dikkat süresi kaybı, iskemik beyin hasarı ve komaya ilerleyebilen huzursuzluk ile hipoksik ensefalopati gelişir.

Sol kalp yetmezliğinde sistolik ve diyastolik bozukluk şeklinde iki duruma bağlı olabilir.

**Sistolik bozukluk:** Yetersiz ejeksiyon fraksiyonuyla tanımlanır ve sol ventrikülün kasılma işlevi bozulur.

**Diyastolik bozukluk:** Sol ventrikül anormal derecede gergindir ve diyastol sırasında gevşeyemez. Bu nedenle, kalp fonksiyonu dinlenme sırasında nispeten korunmasına rağmen, periferik dokuların metabolik talep artışını karşılayamaz. Ayrıca, sol ventrikül normal olarak genişleyemediğinden, dolma basıncındaki herhangi bir artış hemen pulmoner dolaşıma geri aktarılır ve bu da pulmoner ödem oluşturur. Hipertansiyon, altta yatan en yaygın etiyolojidir; diabetes mellitus, obezite ve bilateralrenal arter stenozu da nedenler arasındadır.

### Sağ Kalp Yetmezliği

Sol taraflı yetmezlik nedeniyle pulmoner dolaşımdaki herhangi bir basınç artışı kaçınılmaz olarak kalbin sağ tarafını zorladığından, sağ taraflı kalp yetmezliği en yaygın sol taraflı kalp yetmezliğinden kaynaklanır. Sonuç olarak, sağ taraflı kalp yetmezliğinin nedenleri, sol taraflı kalp yetmezliğinin tüm etiyolojilerini içerir. İzole sağ taraflı kalp yetmezliği seyrekdir ve tipik olarak akciğerleri etkileyen çeşitli hastalıklarla birlikte ortaya çıkar. Pulmoner arteryel hipertansiyona yanıt olarak gelişen bu durum kor pulmonale olarak anılır. Kor pulmonale, parankimal akciğer hastalıkları (kronik obstrüktif akciğer hastalığı, pnömokonyoz, interstisyel akciğer hastalıkları, vs), primer pulmoner hipertansiyon, tekrarlayan pulmoner tromboembolizm, obstrüktif uyku apnesi ve yüksek rakımlarda ortaya çıkabilir. Bu bozuklukların ortak özelliği, kalbin sağ tarafında hipertrofi ve pulmoner hipertansiyondur. Aşırı durumlarda, interventriküler septumun sola doğru deviasyonu, sol ventrikül işlev bozukluğuna bile neden olabilir. Primer sağ kalp yetmezliğinin morfolojik ve klinik özellikleri, sol kalp yetmezliğinden farklıdır.

**Tablo 1. Sol kalp yetmezliği nedenleri**

- İskemik kalp hastalığı,
- Hipertansiyon,
- Aort ve mitral kapak hastalıkları,
- Primer miyokard hastalıkları,
- Obezite,
- Diabetes mellitus.



## PATOLOJİ

### Kalp

Morfoloji nedene göre değişir. Nadiren, triküspit veya pulmoner kapak anormallikleri veya endokardiyal fibrozis gibi yapısal kusurlar mevcut olabilir. Bununla birlikte, izole sağ kalp yetmezliğine çoğunlukla akciğer hastalığı neden olduğu için, çoğu olgu sadece hipertrofi ve sağ atriyum ve ventrikülde dilatasyon gösterir.

### Karaciğer ve Portal Sistem

Karaciğer ve portal damarların konjesyon dalak ve gastrointestinal sistemde patolojik değişikliklere neden olabilir. Karaciğerin boyutu ve ağırlığı artar-konjestif hepatomegali- genellikle santral ven çevresinde pasif staz artar. Bu durum, göreceli olarak normal taba rengi periportal bölgelerle kırmızı-kahverengi perisantral bölgeler "hindistan cevizi karaciğeri" görünümü oluşturur. Uzun süreli şiddetli sağ kalp yetmezliğinde santral bölgeler fibrotik hale gelebilir ve sonuçta kardiyak sirozla sonuçlanabilir. Portal venöz hipertansiyon ayrıca trombosit sekestrasyonu (konjestif splenomegali) ile dalağın genişlemesine neden olur. Ayrıca bağırsak duvarının kronik konjesyon ve ödeme katkıda bulunabilir.

### Seröz Effüzyonlar

Plevral, perikardiyal ve periton gibi seröz zarların boşluğunda sıvı birikimi olur. Plevrada biriken sıvıya effüzyon, peritonda ascit olarak adlandırılır. Büyük plevral effüzyonlar akciğerin havalanmasını engelleyerek ateletaziye neden olabilir.

### Subkütan Ödem

Vücudun çevresel özellikle ayak/ayak bileği ve pretibial alanda deri altı dokularda ödem, sağ kalp yetmezliğinin ayırt edici özelliğidir. Kronik yatalak hastalarda presakral ödem baskın olabilir. Genelleştirilmiş masif ödem (anazarka) da ortaya çıkabilir.

## DİĞER

Sağ kalp yetmezliğinde böbrek ve beyin de belirgin şekilde etkilenir. Böbrek konjesyonu sol kalp yetmezliğine göre sağ tarafta daha belirgindir, bu da daha fazla sıvı tutulmasına, periferik ödem ve daha belirgin azotemiye yol açar. Merkezi sinir sisteminin venöz konjesyon ve hipoksisi, zayıf sistemik perfüzyonlu sol taraflı kalp yetmezliğinde görülenlere benzer zihinsel işlev eksikliklerine de neden olabilir.

Sol ve sağ kalp yetmezliği bulgularının karşılaştırılması Resim 3'te gösterildi.



## KAYNAKLAR

1. Richard N, Mitchelland Andrew J. Connolly. Heart. Robbins & Cotran Pathologic Basis of Disease, Philadelphia: Elsevier; 2021;12:527-582.
2. Kumar V, Abul K. Abbas, Jon C. Aster. Heart. Robbins Basic Pathology, Philadelphia: Elsevier, 2018;11:399-440.

# VASKÜLİTLER

Prof. Dr. Halide Nur Ürer

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Patoloji, İstanbul

## TANIM

Vaskülit terimi damar duvarı enflamasyonu için kullanılır. Bu yazıda merkezi sını sistemi, kalp, akciğer, böbrek gibi organlarda çeşitli belirtilerle karakterize özel klinik hastalıklar açıklanacaktır. Vaskülitik hastalıklar, farklı semptomların yanı sıra ateş, miyalji, artralji ve halsizlik gibi sistemik enflamasyon bulgularına sahiptir.

Hemen hemen her organda her tür damar etkilenebilir. Çoğu vaskülit, arteriyollerden kılcal damarlara ve venüllere kadar değişen damarları tutar. Bununla birlikte, bazı vaskülitler, sadece belirli bir boyut veya konumdaki damarları etkileme eğilimindedir. Bu nedenle, esas olarak aortu ve orta büyüklükteki arterler ile yalnızca daha küçük arteriyolleri etkileyenler olarak gruplanır. Vaskülit sınıflaması damar çapı, immün komplekslerin rolü, spesifik otoantikor varlığı, granülom oluşumu, spesifik organ tutulumuna göre yapılabilir (Tablo 1).

Vasküler sistemde damar büyüklüğüne göre vaskülitler sınıflanabilir (Şekil 1).

## PATOGENEZ

Vaskülitin iki temel patogenezi mekanizması bulunur. İlki immün aracılı enflamasyon, ikincisi enfeksiyöz patojenler tarafından vasküler duvarların doğrudan invazyonudur. Enfeksiyonlar ayrıca dolaylı olarak immün kompleksleri oluşturur veya çapraz reaktiviteyi tetikleyerek enfeksiyöz ajan olmaksızın bir vaskülitte yol açar. Herhangi bir hastada, enfeksiyöz ve immünolojik mekanizmaları ayırt etmek kritiktir. Çünkü immünoşüpresif tedavi, immün aracılı vaskülit için uygun, ancak enfeksiyöz vaskülitler için ters etki yapabilir.

Non-enfeksiyöz vaskülitin temel immünolojik mekanizmaları şunlardır:

İmmün kompleks birikimi,

Anti-nötrofilik sitoplazmik antikorlar (ANCA'lar),

Anti-endothel antikorları,

Otoreaktif T-hücreleri.

### İmmüne Kompleks İlişkili Vaskülitler

Bu vaskülit tipi, otoantikor üretimi ile ilişkili sistemik lupus eritematosus gibi immünolojik bozukluklarda görülür.

Vasküler lezyonlar, Arthus fenomeni ve serum hastalığı gibi deneysel immün kompleks aracılı durumlardaki antikor ve komplemanı içerir. İmmün kompleks oluşumundan sorumlu spesifik antijen nadiren belirlenir. İmmün kompleksler bazen kanda tespit edilebilirken, çoğu durumda patojenik antijen-antikor komplekslerinin dolaşımdan birikip birikmediği veya *in situ* oluşup oluşmadığı açık değildir. Bazı olgularda antijen-antikor birikmesi azdır. Bu durum immün komplekslerin biyopsi yapıldığı zamanda yıkılmış olması ya da çok az-pauci immün-oluşması olarak açıklanabilir.

### İmmün kompleks birikmesiyle ilişkili vaskülitler:

**İlaç aşırısı duyarlılık vaskülit:** Penisilin bazı ilaçlar hapten gibi serum proteinlerine bağlanır ya da streptokinaz gibi yabancı proteinlerdir. Ne olursa olsun bunlara yönelik antikorlar, immün kompleksi oluşumuyla sonuçlanır. Klinik belirtiler hafif ve kendi kendini sınırlayan veya şiddetli ve hatta ölümcül olabilir; deri lezyonları en yaygın olanıdır.

**Enfeksiyonlara bağlı vaskülit:** Mikrobiyal bileşenlere karşı antikorlar, immün kompleks birikimleri oluşturabilir. Poliarteritis nodozalı hastaların %30'unda vaskülit, hepatit B yüzey antijeni (HBsAg) ve anti-HBsAg antikorundan oluşan immün komplekslerdir.

### Anti-nötrofil Sitoplazmik Antikorlar

Nötrofil sitoplazmik antijenler (ANCA) ile reaksiyona giren dolaşımda antikorlar vardır. ANCA'lar nötrofil granüllerinin, monosit lizozomları ve endotel hücrelerine karşı gelişen heterojen otoantikorlardır. ANCA'lar çok yararlı tanısal belirteçlerdir. Titreleleri klinik şiddeti yansıtır ve sessiz dönemden sonraki artış, hastalığın nüksünü gösterir. Başlıca iki tip ANCA tanımlanır. Hedef antijeni hücre içi dağılımına göre sitoplazmik (C-ANCA) ve perinükleer P-ANCA) gruplandırılır. Diğer taraftan antijen tipine göre de sınıflandırılır:

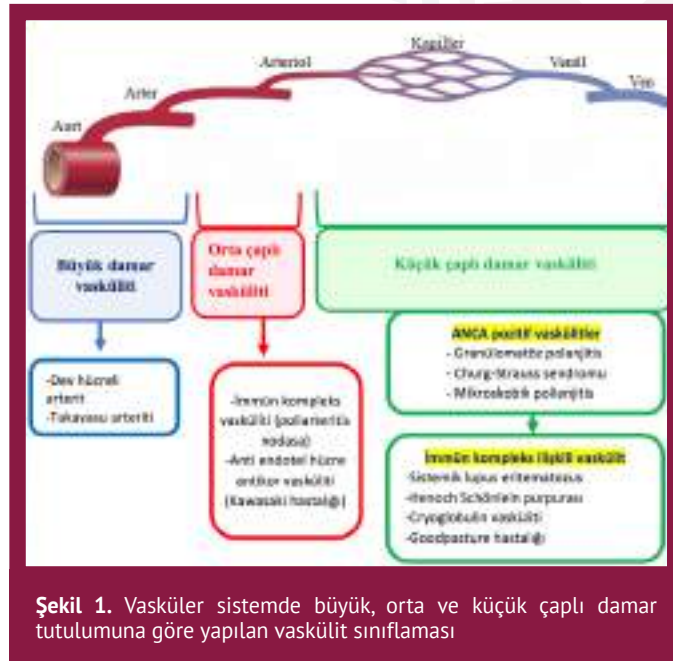
- Anti-proteinaz-3 (PR3-ANCA, daha önce c-ANCA). Proteinaz-3 (PR3), çok sayıda mikrobiyal peptit ile homolojiyi paylaşan, muhtemelen PR3-ANCA'ların oluşumunu açıklayan bir nötrofil azurofilik granül bileşenidir. PR3-ANCA granüloamatöz polianjitis ile ilişkilidir.

- Anti-miyeloperoksidaz (MPO-ANCA, önceden p-ANCA). Miyeloperoksidaz (MPO), oksijensiz serbest radikal oluşumunda rol oynayan bir lizozomal granül bileşenidir. MPO-ANCA

Tablo 1. Vaskülit özellik ve bulguları

	Dev hücreli arterit	Granümatöz polianjitis	Churg-Strauss sendromu	Poliarteritis nodoza	Lökositoklastik vaskülit	Buerger hastalığı	Behçet hastalığı
Tutulum bölgesi							
Aort	+	-	-	-	-	-	-
Orta boy arter	+	+	+	+	-	+	+
Küçük boy arter	-	+	+	+	+	+	+
Kapiller	-	-	-	-	+	-	+
Ven	-	-	-	-	+	+	+
Enflamatuvar hücreler							
Lenfosit	+	+	+	±	±	±	±
Makrofaj	+	+	+	±	±	±	±
Nötrofil	Nadir	+	+	±	±	±	Koşul
Eozinofil	Nadir	±	Koşul	±	±	±	±
Diğer bulgular							
Granülom	+	Koşul	±	-	-	-	Koşul
Dev hücreler	+	±	-	-	-	-	-
Tromboz	±	±	±	±	±	Koşul	±
ANCA* pozitifliği	-	+	+	±	-	-	-
Klinik bulgu	>40 yaş, polimiyalji	Değişken	Astma, atopi	Değişken	Değişken	Genç erkek smoker	Orogenital ülser

\*Anti-nötrofilik sitoplazmik antikor, ANCA: Anti-nötrofilik sitoplazmik antikorlar



Şekil 1. Vasküler sistemde büyük, orta ve küçük çaplı damar tutulumuna göre yapılan vaskülit sınıflaması

mikroskopik polianjitis ve Churg-Strauss sendromu ile ilişkilidir.

ANCA vaskülit mekanizması aşağıdaki gibidir.

- İlaçlar veya çapraz reaktif mikrobiyal antijenler ANCA oluşumunu indükler; alternatif olarak lökosit yüzey ekspresyonu veya enfeksiyonda PR3 ve MPO'nun salımı duyarlı konakçıda

ANCA gelişimini teşvik eder.

- Tekrarlayan enfeksiyon, endotoksin maruziyeti veya enflamatuvar uyarı, nötrofiller ve diğer hücrelerde TNF'yi açığa çıkararak PR3 ve MPO'nun yüzey ekspresyonunu artırır.
  - ANCA'lar sitokinle aktive olan hücrelerle reaksiyona girerek ya doğrudan hasara (endotel) ya da daha fazla aktivasyona (nötrofil) neden olur.
  - ANCA ile aktive olan nötrofiller, granül içeriklerini ve reaktif oksijen türlerini serbest bırakarak doku hasarına neden olur.
- ANCA otoantikorları hücresel bileşenlere yönelik olup dolaşımda immün kompleksler oluşmaz. Bu nedenle ANCA ile ilişkili vaskülitler pauci-immün olarak tanımlanır.

#### Anti-endotel Hücre Antikorları

İmmün regülasyondaki kusurlar tarafından indüklenen antikorların hedefi endotel hücreleridir. Bu grubun en önemli örneği Kawasaki hastalığıdır.

Otoreaktif T-lenfositler

Büyük damar vaskülit dev hücreli arterit ve Takayasu hastalığında etkindir. Otoreaktif T-lenfositler, TNF- $\alpha$  gibi pro-enflamatuvar sitokinlerin rol oynadığı granümatöz iltihapla karakterizedir.

Klinik ve patolojik özgün bulgulara sahip belli başlı vaskülitler aşağıda açıklandı.

### Dev Hücreli (Temporal) Arterit

Büyük ve küçük boyutlu arterlerin kronik, granülatöz bir enflamasyondur. Yaşlı yetişkinler arasında en yaygın vaskülitir. Özellikle temporal arterler tanı koymada en kolay biyopsi yeri olduğu için bu isimle anılır. Vertebral, oftalmik arterlerin yanı sıra aortda (dev hücreli aortit) tutar. Ani ve kalıcı körlüğe yol açabilir.

Patogenezi damar duvarındaki bir antijene karşı T-hücre aracılı bir immün reaksiyondur. TNF gibi pro-enflamatuvar sitokinler ve anti-endoelantikorları katkıda bulunur. Karakteristik granülatöz enflamasyon vardır.

Patolojide arter lümen çapını daraltan intimal kalınlaşma ve ara sıra tromboz gelişir. Damar mediasında iç ve dış elastik laminaya yerleşen granülatöz enflamasyon vardır. T-hücreleri (CD4 +> CD8+) ve makrofaj içerir. Ayrıca multinükleer histiositik dev hücre saptanabilir. Enflamasyon damar boyunca odaksal dağılır ve arada nispeten normal arter segmentleri bulunur. İyileşmiş evresinde, medial zayıflama, intimal kalınlaşma ile skarlaşma izlenir.

### Takayasu Arteriti

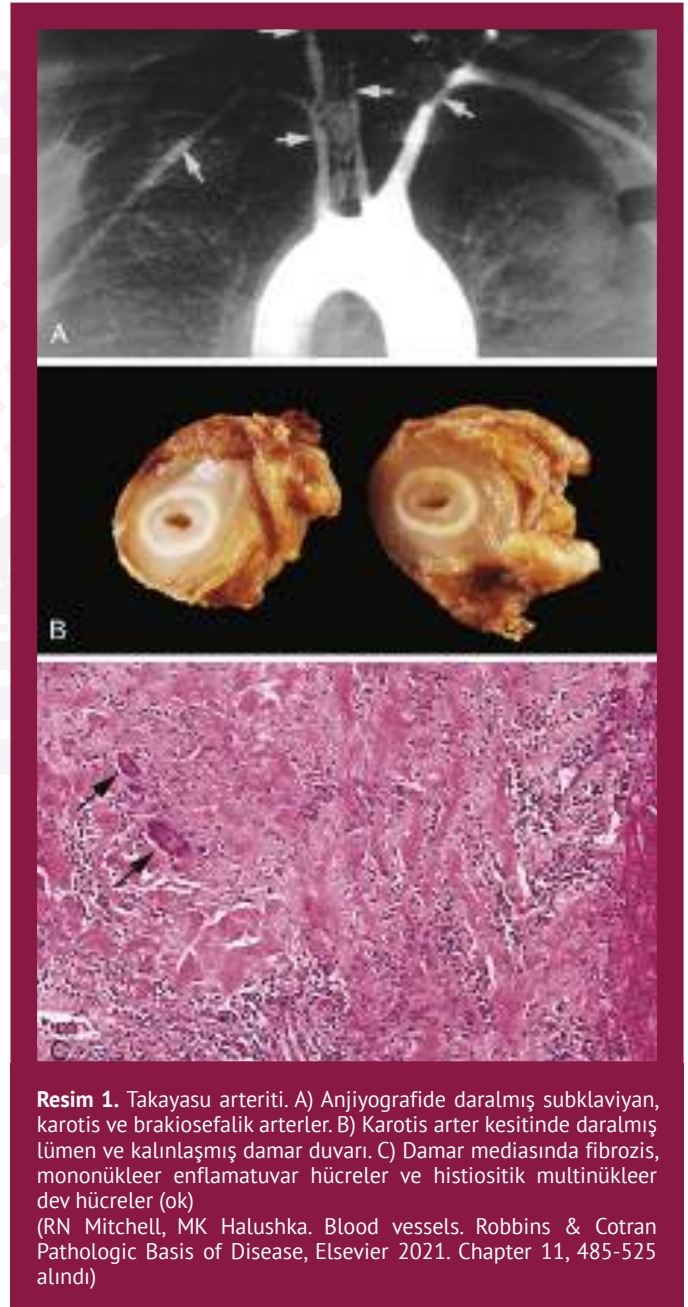
Oküler bozukluklar ve üst ekstremitelerde nabız zayıflaması (nabızsız hastalığı) ile karakterize, orta ve büyük arterlerin granülatöz vaskülitidir. Aortta transmural fibröz kalınlaşmayla ortaya çıkar. Özellikle aortik ark ve büyük damarların majör dallarında lümen şiddetle daralır (Resim 1). Takayasu aortiti, klinik özellikler ve histoloji dahil olmak üzere dev hücreli aortit ile birçok özelliği paylaşır. Ayrım hastanın yaşına göre yapılır. 50 yaşın üzerindeki dev hücreli aortit, altındaki ise Takayasu aortiti olarak adlandırılır. Geleneksel olarak Japon popülasyonu ve insan lökosit antijen haplotiplerinin bir alt kümesi ile ilişkili olmasına rağmen, Takayasu aortiti küresel bir dağılıma sahiptir. Bir otoimmün etiyoloji olasıdır.

Patolojisinde klasik arkus aort tutulumu vardır. Olguların yarısında pulmoner arter tutulumu ile aortun geri kalanı ve dallarını etkiler. Koroner ve renal arterler de katılır. İntimal hiperplazi ile damar duvarında düzensiz kalınlaşma, büyük damar lümenleri belirgin şekilde daralır veya oblitere olabilir. Daralmayla periferik nabız zayıflığı gelişir. Histolojide adventisyadan mediale uzanan halka şeklinde yoğun mononükleer enflamasyon bulunur. Granülatöz enflamasyon nekroz ve multi-nükleer dev hücreleri içerebilir. Hastalık ilerledikçe, damar duvarının her üç katmanında da kronik enflamasyon ve kollajen öz skar oluşur. Bazen aort kökü tutulumu aort dilatasyonu ve kapak yetersizliğine neden olur.

### Poliarteritis Nodosa (PAN)

Renal ve viseral damar tutulumuyla karakterize küçük ve orta boy musküler arterlerin sistemik vaskülitidir. Olguların çoğunda neden bilinmemektedir. Klinik belirtiler, etkilenen doku ve organların iskemisi ve infarktüsünden kaynaklanır. Sıklıkla genç

erişkinlerde rastlanır. Klinik tablo uzun sessiz aralıkları takip eden semptomatik ataklar oluşturur. Semptomlar hipertansiyon, abdominal ağrı, kanlı dışkılama, diffüz miyalji, periferik nörittir. Patolojide sıklıkla üst üste binmiş anevrizmave/veya trombozla karakterize, küçük-orta boy arterlerin segmental transmural nekrotizan enflamasyonudur. Azalan sıklık sırasına göreböbrek, kalp, karaciğer ve gastrointestinal sistem tutulur. Lezyonlar genellikle damar çevresinin sadece bir kısmını kapsar ve dallanma noktaları tercih edilir. Lezyonların distalinde bozulmuş parankim perfüzyonu ülser, infarktüs, iskemik atrofi veya kanamaya neden olur.



(RN Mitchell, MK Halushka. Blood vessels. Robbins & Cotran Pathologic Basis of Disease, Elsevier 2021. Chapter 11, 485-525 alındı)

Akut faz sırasında, sıklıkla fibrinoid nekroz ve lümen trombozunun eşlik ettiği, nötrofil, eozinofil ve mononükleer hücrelerle karışık infiltrasyonu arter duvarında transmural enflamasyona yol açar. Daha eski lezyonlar, adventisyaya uzanan fibröz kalınlaşma oluşturur. Karakteristik olarak, aktivitenin erken ve geç tüm aşamaları farklı damarlarda ve hatta aynı damar içinde bir arada bulunur. Bu devam eden yaralanmayı düşündürür.

### Kawasaki Hastalığı

Kawasaki hastalığı, büyük-orta boy arterlerle ilişkili akut, ateşli bebeklik ve çocukluk çağı hastalığıdır. Klinik önemi, koroner arterlerin tutulmasıdır. Koroner arterit, miyokard infarktüsü, rüptür, tromboz yapan anevrizmalara neden olabilir.

Tipik olarak konjonktival, oral eritem ve blister, ellerde ve ayaklarda ödem, avuç içi ve ayak tabanlarında eritem, deskuamatif döküntü ve servikal lenf nodu büyümesi vardır. Bu nedenle mukokutanöz lenf nodu sendromu olarak anılır.

Genetik olarak duyarlı kişilerde, hastalığı tetikleyen faktör çoğunlukla viral enfeksiyöz ajan olabilir. Vaskülit, çapraz reaktif veya yeni ortaya çıkan vasküler antijene yönelik gecikmiş tipte aşırı duyarlılık yanıtından kaynaklanabilir. Sonraki sitokin üretimi ve poliklonal B hücresi aktivasyonu, vaskülit hızlandıran endotel ve düz kas hücrelerine karşı otoantikolar ile sonuçlanır. Patolojisi PAN'ye benzer. Fibrinoid nekroz ve yoğun transmural enflamatuvar infiltrasyon vardır. Akut vaskülit tipik olarak kendiliğinden veya tedaviye yanıt olarak azalır, ancak duvar hasarına bağlı anevrizma oluşumu görülebilir. Diğer arteritlerde olduğu gibi, iyileşmiş lezyonlar da obstrüktif intimal kalınlaşma gösterebilir.

### Mikroskobik Polianjit

Kapiller damarlar, küçük arteriyol ve venülleri etkileyen nekrotizan bir vaskülitir. PAN'den farklı olarak tüm lezyonlar aynı yaşta olma eğilimindedir. Bu tek bir antikor veya immün kompleks birikimini düşündürür. Ayrıca aşırı duyarlılık vaskülit veya lökosit oklastik vaskülit olarak da adlandırılır. Deri, mukoza zarları, akciğerler, beyin, kalp, gastrointestinal sistem, böbrekler ve kası tutulabilir. Hastaların %90'ında nekrotizan glomerülo nefrit ve pulmoner kapillarit bulunur. Bir dizi immün bozukluğun bir bileşeni olabilir. Örneğin Henoch-Schönlein purpurası, kriyoglobulinemi, konnektif doku hastalıklarındaki vaskülitir.

Patogeneizde penisilin gibi ilaçlar, streptokoklar gibi mikroorganizmalar, heterolog proteinler veya tümör proteinleri gibi antijenlere karşı gelişen antikor tepkileri yer alır. Bunlar, immün kompleks birikimine yol açabilir veya ANCA gibi patojenik ikincil immün yanıtı tetikleyebilir.

Patolojide fokal transmural nekrotizan lezyonla karakterize medyanın segmental fibrinoid nekrozu bulunur. Kanamaya ait hemosiderin birikimleri ve hemosiderin içeren makrofajlar izlenir (Resim 2). Bu lezyonlar PAN'ye benzer, ancak tipik olarak orta-büyük arterleri tutmaz.

Granülomatöz Polianjit (GP-Wegener Granülomatozisi) Hastalığın klasik üçlüsü bulunur.

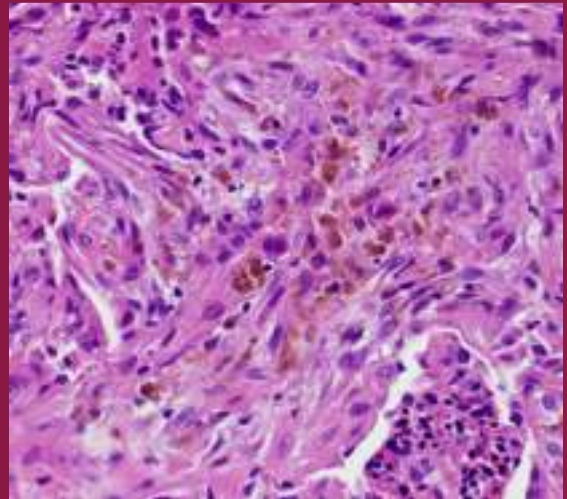
- Üst solunum ve/veya alt solunum yollarında akut nekrotizan granümler
- Küçük-orta boy damarları etkileyen nekrotizan veya granülomatöz vaskülit
- Fokal nekrotizan, genellikle kresentik glomerülo nefrit

“Sınırlı” GP solunum yolu ile sınırlı olabilir. Tersine, hastalığın yaygın formu göz, deri ve diğer organları, özellikle de kalbi etkileyebilir. Klinik yaygın GP solunum tutulumu olması dışında PAN'ye benzer. Ortalama 40 yaşında ve sıklıkla erkeklerde rastlanır. Klasik klinik bulgular bilateral nodüler ve kaviter pnömoni, kronik sinüzit, nasofarengeal mukozal ülser, renal hastalıklar, eritem, miyalji, nörit ve duyma bozukluklarıdır.

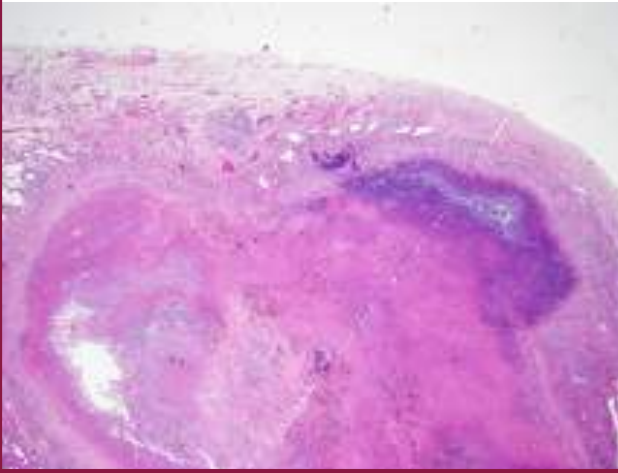
Patogeneizde solunumla alınan muhtemelen normalde “zararsız” mikrobiyal veya diğer çevresel ajanlara karşı T-lenfosit aracılı aşırı duyarlılık yanıtını bulunur. Granümlerin varlığı ve immüno-supresif tedaviye dramatik yanıt bu savı destekler. Olguların %95'inde PR3-ANCA mevcuttur.

Patolojide üst solunum yolunda sinüzit, burun, damak, farenksde ülseratif lezyonlar ve granülom vardır. Granülomda jeografik düzensiz sınırlı nekroz ve vaskülit tipiktir. Granülom tüberküloza benzer. Nekrotizan granülom fibroblast proliferasyonu ile çevrilidir ve histiositik multinükleer dev hücreler bulunabilir. Çok sayıda granülom bir araya gelip birleşerek ortası kaviter lezyon oluşturabilir (Resim 3). Akciğerde alveolar hemorajiye neden olabilir. Kronik evrede fibrozis ve organizasyon gelişir.

Böbrek lezyonları hafif kapiller loop trombozundan (fokal ve segmental nekrotizan glomerülo nefrit) şiddetli diffüz glomerüler lezyona (kresentik glomerülo nefrit) kadar değişen bulgular olabilir.



**Resim 2.** Akciğer interstisyumunda eski kanamaya ait kahve renkte hemosiderin birikimleri



**Resim 3.** Birleşen granülomların oluşturduğu santrali kısmen erime gösteren nekrotik interstisyel nodül

### **Churg-strauss Sendromu**

Churg-Strauss sendromu diğer adıyla allerjik granülomatoz anjitis, klasik olarak astım, allerjik rinit, akciğer infiltratları, periferik eozinofili, ekstremitelerde nekrotizan granülomlar ile damar ve dokuların yoğun eozinofilik infiltrasyonu ile ilişkili vaskülitlerdir.

Deri tutulumu, gastrointestinal kanama ve böbrek hastalığı (fokal ve segmental glomerüloskleroz) bulunur. Olguların %60'da kardiyomiyopati gelişir.

Churg-Strauss sendromu, muhtemelen bazı zararsız allerjik uyarılara karşı aşırı duyarlılığın bir sonucudur. Olguların bir kısmında MPO-ANCA pozitifdir.

### **Tromboanjitis Obliterans (Buerger Hastalığı)**

Orta ve küçük boy arterlerin (özellikle tibial ve radyal) segmental, trombozan, akut ve kronik enflamasyonu ile karakterizedir. Tipik olarak ekstremitelerde vasküler yetmezliğe yol açar. Neredeyse sadece yoğun sigara içenlerde ve genellikle 35 yaşından önce

ortaya çıkar. Klinikte en erken belirti raynauld fenomenidir. Daha sonra egzersizle kladikasyon ve nodüler flebit gelişir.

Patogeneizde sigara kullanımı ile güçlü bir ilişki vardır. Bazı tütün bileşenlerinin neden olduğu doğrudan endotel hücre toksisitesi ya da modifiye konakçı vasküler duvar proteinlerine karşı bir immün reaksiyondur. Hastalarda tütün özütlerinin intradermal enjeksiyonunda aşırı duyarlılık saptanır.

Etkilenen damar lümeni tromboz, akut ve kronik enflamasyon gösterir. Trombüs, granülomatöz enflamasyonla çevrili nötrofillerden oluşan küçük mikroabseler içerebilir. Trombüs organize olabilir ve yeniden kanalize hale gelebilir. Enflamatuvar süreç, bitişik damarlara ve sinirlere (diğer vaskülit formlarında nadirdir) uzanır ve zamanla üç yapı da fibröz doku ile kaplanabilir.

### **Enfeksiyöz Vaskülit**

Genellikle bakteri ve mantarlardan kaynaklanır. En sık etken aspergillus ve mucordur. Lokalize dokudaki enfeksiyonun direkt invazyonu, daha nadiren septisemide hematogen yayılım veya endokardit embolizasyonundan kaynaklanabilir.

Arter duvarında zayıflamaya bağlı mikotik anevrizma, tromboz ya da distal dokuda infarktüs komplikasyonlarına yol açabilir.

### **Behçet Hastalığı**

Behçet sendromu epidermal, mukokutanöz, vasküler, oftalmolojik, gastrointestinal, pulmoner ve santral sinir organ sistemlerini etkileyen sistemik bir vaskülitlerdir. Çoğunlukla oral genital ülserler, üveit olmak üzere tekrarlayan semptom atakları ile karakterizedir. Bazı olgularda anevrizma ve nöral tutulumu içeren daha şiddetli klinik tablo bulunur. Prognoz, tutulan organ ve semptomların sıklığına bağlı olarak değişir.

### **KAYNAKLAR**

1. Mitchell RN, Halushka MK. Blood vessels. Robbins & Cotran Pathologic Basis of Disease. Elsevier; 2021;11:485-525.
2. Suvarna SK. Cardiovascularsystem. Cross SS. Underwood's Pathology, seventh edition. Elsevier; 2019;13:242-283.

# VASKÜLOPATİLER

Prof. Dr. Halide Nur Ürer

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Patoloji, İstanbul

## Anevrizmalar ve Diseksiyon

Anevrizma, doğuştan veya edinilmiş bir kan damarınının da kalbin, lokalize anormal genişlemesidir. Anevrizma, sağlam ancak zayıflamış bir arter veya kalbin ventrikül duvarında tüm katmanları kapsarsa gerçek anevrizmadır. Transmural miyokard enfarktüsüne bağlı ventriküler anevrizma, aterosklerotik ve konjenital vasküler anevrizmalar gerçek anevrizmadır. Tersine, psödo anevrizma damar duvarıyla bağlantılı bir damar dışı hematoma yol açtığı kusurdur. Pulsatif hematoma olarak da anılır. Arteriyel diseksiyon, kanın arter duvarındaki bir kusurdan dolayı medial veya medial-adventisyal tünel açması durumudur. Diseksiyonlar her zaman olmasa da sıklıkla anevrizmaldir. Gerçek anevrizma, psödo anevrizma ve diseksiyonların genellikle katastrofik sonuçları vardır.

Anevrizmalar makroskopik şekil ve boyuta göre sınıflandırılır (Resim 1). Sakküler anevrizmalar küresel keselerdir ve duvarın sadece bir kısmını içerir. Kafa içi damarlarda çap 2-20 mm, aortta 5-10 cm arasındadır ve genellikle trombüs içerirler. Füzyiform anevrizmalar, uzun ekseninde yaygın, çevresel genişleme şeklindedir. Çapları değişkendir. Aortik ark, abdominal aort, iliak arterde bulunur. Bu tipler herhangi bir hastalık veya klinik belirtiyeye özgü değildir.

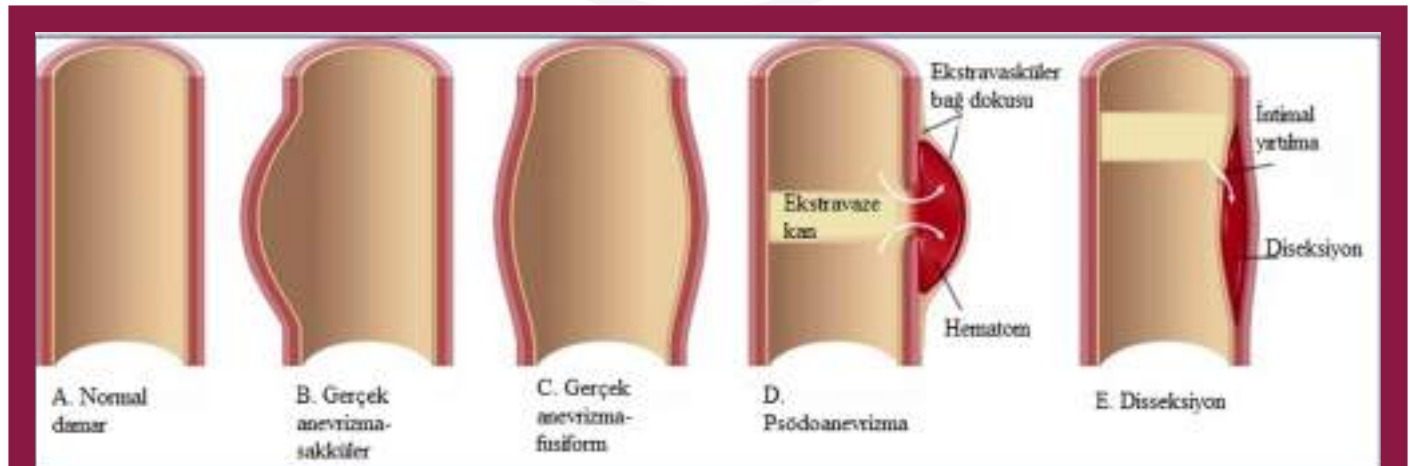
## Patogenez

Arterlerde yapısal ve işlevsel bütünlüğü korumak için duvardaki ekstraselüler matriks (ESM) hasarı, sentezleyerek, bozarak ve onararak sürekli olarak yeniden şekillenir. Damar duvarında bağ dokusunun yapı veya işlevi tehlikeye girdiğinde anevrizma meydana gelebilir. Bağ doku sentezi veya parçalanmadaki herhangi bir kusur hem kalıtsal hemde edinsel anevrizmaya katkıda bulunur. Bu kusurlar şunları içerir:

> Vasküler duvar bağ dokusunun kendine özgü yapısı bozuktur. Ehler-Danlos sendromunda hatalı III kollajen sentezine bağlı damar duvarı zayıflar.

> Anormal transforme büyüme faktörü (TGF- $\beta$ ) sinyali. Aşırı TGF- $\beta$  aktivitesi, öncelikle çıkan aortta ESM içeriği ve bütünlüğünü azaltarak anevrizmal dilatasyona neden olur. Marfan sendromunda yapı iskelesi protein fibrillinin kusurlu sentezi, endojen TGF- $\beta$ 'yı uygun şekilde yok etme yetersizliğine yol açar. Loeys-Dietz sendromunda artmış TGF- $\beta$  sinyalinin nedeni reseptör mutasyonudur.

> Kollajen yıkım ve sentezini, enflamasyon ve proteazlar dengeler. Aterosklerotik aortitte damar duvarında enflamatuvar hücreler bulunur. Özellikle makrofajlarda artmış matriks metalo protein (MMP) sentezi, duvarın tüm katmanlarında ESM'yi (elastin, kollajenler, proteoglikanlar, laminin, fibronektin)



Resim 1. Anevrizma sınıflaması. A) Normal damar, B) Sakküler gerçek anevrizma, C) Füzyiform gerçek anevrizma, D) Psödo anevrizma, E) Diseksiyon

yıkarak anevrizma gelişimine katkıda bulunur. Azalmış MMP doku inhibitörleri (TIMP) ESM yıkımını kolaylaştırır. Genetik yatkınlık MMP ve/veya TIMP polimorfizmi ve lokal enflamatuvar yanıtla ilişkili olabilir.

> Damar düz kas hücre kaybı veya non-kollajenöz, non-elastik ESM'nin uygun olmayan sentezi nedeniyle zayıflar. İntima da atero sklerotik kalınlaşma oksijen ve besinlerin yayılması gereken mesafeyi artırarak iç katmanda iskemiye neden olur. Keza sistemik hipertansiyonda aortun vasa vasorum arteriyollerinde şiddetli daralma medial iskemi yaratır. Tersiyer sifilizde, torasik aortun vasa vasorumunda obliteratif endarterite yol açtığından aort anevrizması meydana gelir.

Yukarıda açıklanan süreçlerin tümü arter duvarında medial dejenerasyona neden olur. Aort anevrizmalarının en önemli iki nedeni ateroskleroz ve hipertansiyondur; abdominal aort anevrizmasında ateroskleroz, çıkan aortta hipertansiyon en yaygın etiyolojilerdir. Damar duvarlarını zayıflatan diğer risk faktörleri ileri yaş, sigara, travma, vaskülit, konjenital kusurlar ve enfeksiyonlardır.

### Abdominal Aort Anevrizma (AAA) Patolojisi

Genellikle renal arter ile aortun çatallanması arasında yer alan sakküler veya fusiform anevrizmalardır. Üç cm'den büyük, ancak sıklıkla >5,5 cm çapındadır. Yirmi beş cm uzunluğa kadar varabilir. Damar bütünlüğü bozulmuş ve incelmış media ve kötü organize trombus bulunur. Üç spesifik varyantı bulunur.

1) Enflamatuvar AAA'lar tüm AAA'ların %5-10'unu oluşturur. Tipik sırt ağrısı ve yüksek inflamatuvar belirteçlerle başvuran genç hastalarda ortaya çıkar. Yoğun periaortik fibrozis, bol makrofaq ve lenfoplazmatik enflamasyonla karakterizedir.

2) İmmüno globulin G4 ile ilişkili hastalığın AAA enflamatuvar tipin bir alt grubudur. Dokularda storiform fibrozis ve immüno globulin G4-pozitif plazmasitler bulunur.

3) Mikotik AAA'lar, dolaşımda mikroorganizmaların duvara yerleşmesiyle gelişen enfeksiyöz anevrizmadır.

Çoğu AAA olguları tamamen asemptomatik olup insidental olarak yakalanır. Klinik bulgular çeşitli şekillerde ortaya çıkabilir:

- Ruptür: Peritoneal boşluk veya retroperitona yayılan masif fatal hemoraji,
- İskemik obstrüksiyon sonucu bacak, mezenter, böbrek, spinal kordda hasar,
- Mural trombus veya ateromdan emboli,
- Çevre dokulara çarpma sonucu üretere bası, vertebrada erezyon,

AAA'sında ruptür riski çapla yakın ilişkilidir. Risk 4-5 cm'de %1; 5-6 cm'de %11; 6 cm'den büyüklerde %25'tir.

### Torasik Aort Anevrizması

Marfan, Loays-Dietz sendromu ve enflamasyon gibi diğer nedenlere rağmen torasik aort anevrizmalarının en yaygın

nedeni hipertansiyondur. Diseksiyon veya rüptür dışında klinik tablo şunları içerebilir: (1) kemiğe erozyondan kaynaklanan göğüs ağrısı, (2) koroner arterin sıkışması nedeniyle miyokardiyal iskemi, (3) yemek borusunun sıkışması nedeniyle yutma güçlüğü, (4) travmadan veya rekürren laringeal sinir basısı sonucu ses kısıklığı (5) bronşlara bası sonucu solunum komplikasyonları gelişebilir.

### Aort Diseksiyonu

Aort duvarında medial tabakanın ayrılarak laminar planda kanın dolmasıyla gelişir. Aort anevrizmasıyla ilişkilidir. Kanama adventisyaya ilerlerse sonuç ölümcül olur.

Aort diseksiyonu esas olarak iki hasta grubunda meydana gelir: (1) Olguların %90'ı erkek, 40-60 yaşındave hipertansiftir. (2) Genç hasta ve Marfan sendrom gibi aortu etkileyen sendromik hastalık bulunur.

Patogeneizde hipertansiyon en önemli risk faktörüdür. Hipertansiyonda aortun düz kas hücrelerinde kayıp ve kusurlu ESM ile medial dejeneratif değişiklikler vardır. Diğer diseksiyonlar, anevrizma ile aynı mekanizmaya sahiptir. Altta yatan etiyolojiye bakılmaksızın, intimal yırtık ve ilk intramural kanamanın tetikleyici sebebi bilinmemektedir. Yine de yırtık oluştuğunda sistemik basınç altındaki kan akışı duvar boyunca hematoma ile ilerlemesine yol açar. Buna göre, agresif basınç düşürücü tedavi, gelişen bir diseksiyonu sınırlandırmada etkili olabilir. Bazı durumlarda, vasa vasorumun penetran damarlarının hasarlanması, intimal yırtık olmaksızın intramural hematoma oluşturabilir.

Patolojide rüptür bölgesinde medial dejenerasyon mevcuttur. Tipik olarak elastik lif parçalanma ve kaybı, mukoid ESM birikimi ile düz kas hücre hasarı bulunur. Enflamasyon yoktur. Diseksiyonlar medial dejenerasyon ortamında meydana gelebilir; tam tersine, diseksiyon olmadan belirgin medial dejeneratif değişiklikler sıklıkla görülmektedir. Bu nedenle yapısal değişikliklerin diseksiyon patogenezi ile ilişkisi belirsizdir.

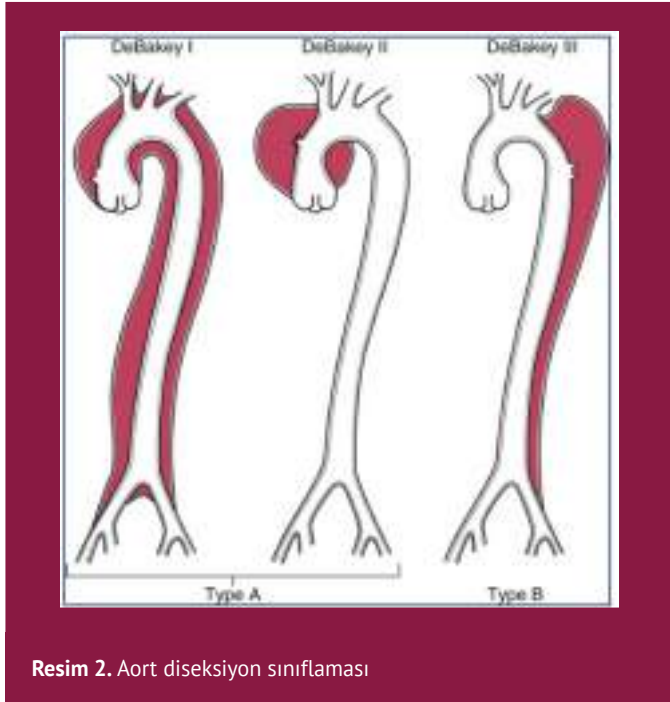
Aort diseksiyonu genellikle intimal rüptür başlar. Spontan diseksiyonda rüptür çıkan aortta, genellikle aort kapağına uzanır. Bunlar tipik olarak 1-5 cm uzunluğunda keskin, pürüzlü kenarlıdır.

Diseksiyon, kalbin yanı sıra distal olarak, bazen iliak ve femoral arterlere kadar uzanabilir. Diseksiyon hematoma karakteristik olarak medianın 1/3 dış tabakası veya media-adventisiya arasına yayılır. Adventisiya yoluyla rüptür yırtılarak büyük kanamaya neden olur. Göğüs veya karın boşluklarına ya da kalp tamponadı gelişir.

### Aort diseksiyon kliniği iki ana gruba ayrılır (Resim 2)

- A tipi diseksiyonlar: Bunlar hem yükselen hem de inen aortu veya sadece yükselen aortu içeren daha yaygın ve tehlikeli proksimal lezyonlardır. De Bakey sınıflandırmasında tip 1 ve 2





Resim 2. Aort diseksiyon sınıflaması

olarak ayrılır.

- B tipi diseksiyonlar: Çıkan aortu içermeyen ve genellikle subklavyen arterin distalinden başlayan distal lezyonlardır. De Bakey tip 3 olarak adlandırılır.

### Raynaud Fenomeni

Soğuk veya duygusal yanıt olarak arter ve arteriollerde gelişen aşırı vazokonstriksiyondur. En yaygın özellikle el ve ayak parmaklarında, bazen burnu, kulak memelerini veya dudakları etkiler. Kısıtlı kan akışı, şiddetli olgularda paroksizmal solukluk ve siyanoza neden olur. Klasik olarak parmaklarda en proksimalden en distale doğru "kırmızı, beyaz ve mavi" renk değişiklikleri gösterir. Damar medial düz kas hücrelerinde hiperreaktivite vardır. Zamanla intimal kalınlaşma gelişir. Fenomenin seyri genellikle selim olmakla beraber şiddetli ve kronik olgularda deri, subkutanöz doku ve kaslarda atrofi ve dijital ülser gelişebilir.

Primer Raynaud fenomeni, nüfusun %3-5'inde sıklıkla genç kadınlarda görülür. Ekstremiteler simetrik olarak etkilenir ve tutulum ciddi boyuta ilerlemez.

Sekonder form sistemik lupus eritematozus, skleroderma, Buerger hastalığı ve hatta ateroskleroz dahil olmak üzere diğer vasküler ve kollajen doku hastalıklarında bulunur. Klinikte asimetrik tutulum bulunur ve zamanla kötüleşir.

### Variköz Venler

Damarda artmış intralüminal basınç ve venöz kapakçıkların yetersizliği sonucu venlerin anormal şekilde genişlemesi ve kıvrımlı hale gelmesidir. Üst ve alt bacağın yüzeysel damarları

genellikle etkilenir. Bu bölgelerdeki venöz basınç, uzun süreli postüre bağlı olarak belirgin şekilde yükselebilir (normalin 10 katı). Erkeklerin 1/5'i, kadınların 1/3'ünde alt ekstremitte varisi gelişir. Obezite, kadınlarda gebelik sırasında vena kava inferiora venöz basınç, riski artırır. Klinik bulguları staz ve konjesyona bağlı ödem, ağrı ve trombozudur. Uzamış konjesyon deri stazi, üst üste binen süper enfeksiyonların yetersiz iyileşmesi ve ülser gelişir. Tromboemboli derin venlerden daha sık kaynaklanır; yüzeysel venlerde çok nadirdir.

### Diğer venöz varis tipleri:

- **Özofagus varisi:** Karaciğer sirozu portal ven hipertansiyonuna neden olur. Portal hipertansiyon, gastroözofageal bileşke (özofagus varisi), rektumda (hemoroid) ve karın duvarının periumbilikal venlerinde (caputmedusa) portosistemik şantların açılmasına yol açar. Özofagus varisleri en önemlisidir çünkü rüptürleri şiddetli üst gastrointestinal kanama ve ölüme yol açabilir.

- **Hemoroidler:** Portosistemik şantın dışında sıklıkla anorektal bileşkede venöz pleksusun variköz genişlemesinden kaynaklanır. Hamileliğe bağlı uzun süreli pelvik vasküler konjesyon veya dışkılamak için zorlanmayla gelişir. Tromboz ve ülserle yol açabilir.

### Tromboflebit ve Flebotromboz

Derin bacak venlerinde gelişen tromboz ve enflamasyondur. Her iki terim birbiri yerine kullanılır. Ayrıca erkeklerde periprostatik venöz pleksus ve kadınlarda pelvik venöz pleksus, kafatasındaki büyük ven ve dural sinüslerde de rastlanır.

Uzun süreli hareketsizlik durumunda azalan kan akışı, alt ekstremitte derin ven trombozunun en yaygın nedenidir. Aynı şekilde uzun süreli yatak istirahati veya uzun uçak veya otomobil gezileri sırasında otururken meydana gelebilir. Postoperatif durumun komplikasyonu olarak gelişebilir. Konjestif kalp yetmezliği, gebelik, oral kontraseptif kullanımı, malignite ve obezite ek risk faktörlerini oluşturur. Genetik hiper pıhtılaşma sendromları özellikle adeno karsinomlar pıhtılaşma faktörleri artar. Bu durumda, göçmen tromboflebit-Trousseau sendromu-venöztrombüs bir yerde ortaya çıkar, kaybolur ve daha sonra başka bir bölgede tekrar meydana gelir.

### Embolizm

Emboli, vasküler sistemde bir damar içine yerleşip lümenini tıkayabilen bir küttedir. Çoğu emboli, trombüs kaynaklıdır. Diğer emboli türleri: ateromatöz plak materyali, kalp kapak vejetasyonları, tümör dokusu, amniyotik sıvı, gaz ve yağdır. En yaygın oluşumu derin bacak ven trombozundan kaynaklanan pulmoner embolidir.

### Pulmoner Emboli

Venöz trombozun yaklaşık %95'i bacak damarlarında meydana gelir. Geri kalan pelvik ve intrakraniyal venöz sinüslerdir. Bu

nedenle, trombüs kaynaklı çoğu emboli, pulmoner dolaşıma ulaşır. Bu tür bir embolinin arteriyel sisteme geçmesi ancak kalpte perfore septum (paradoksal emboli) gibi arteriyel-venöz bir anastomozla gerçekleşebilir. Pulmoner embolinin etkisi büyüklüğüne bağlıdır. Küçük emboli fark edilmeyebilir; akciğerde parçalanabilir. Uzun süre boyunca tekrarlayan emboliler pulmoner hipertansiyona yol açabilir.

Büyük pulmoner emboliler akut solunum ve kalp problemlerine neden olabilir. Dispne, göğüs ağrısı, solunum fonksiyon testlerinde bozulma izlenir. En şiddetli tablomasif embolinin yol açtığı ani ölümdür.

### Sistemik Emboli

Sistemik emboli arteriyel sistemde gelişir. Etkileri, boyut ve yerleştiği damardan kaynaklanır. Genelde kalpten kaynaklanan trombüs veya ateromatöz plak parçasından oluşur (Resim 3). Kalpte, miyokard infarktüsünde ölen dokudan trombüs oluşabilir. Sol ventrikülde ölü miyokard alanı normal kan akımını bozan türbülans nedeniyle trombüs oluşumunu kolaylaştırır. Diğer bir kalp trombüs nedeni atrial fibrilasyondur.

Kalp kaynaklı embolinin en hasar verdiği organ beyindir. Büyük emboliler aortun çatallandığı bölgeye eğer gibi oturarak alt

ekstremiteler dallarını tıkar. Daha küçük emboliler periferde kalan küçük damarları tıkayarak parmaklarda gangrene neden olur. Küçük emboliler bazen böbrek ve dalağa yerleşerek daha az semptomatik olabilirler. Bağırsak süperior mesenterik arter embolisi ölüme yol açabilir.

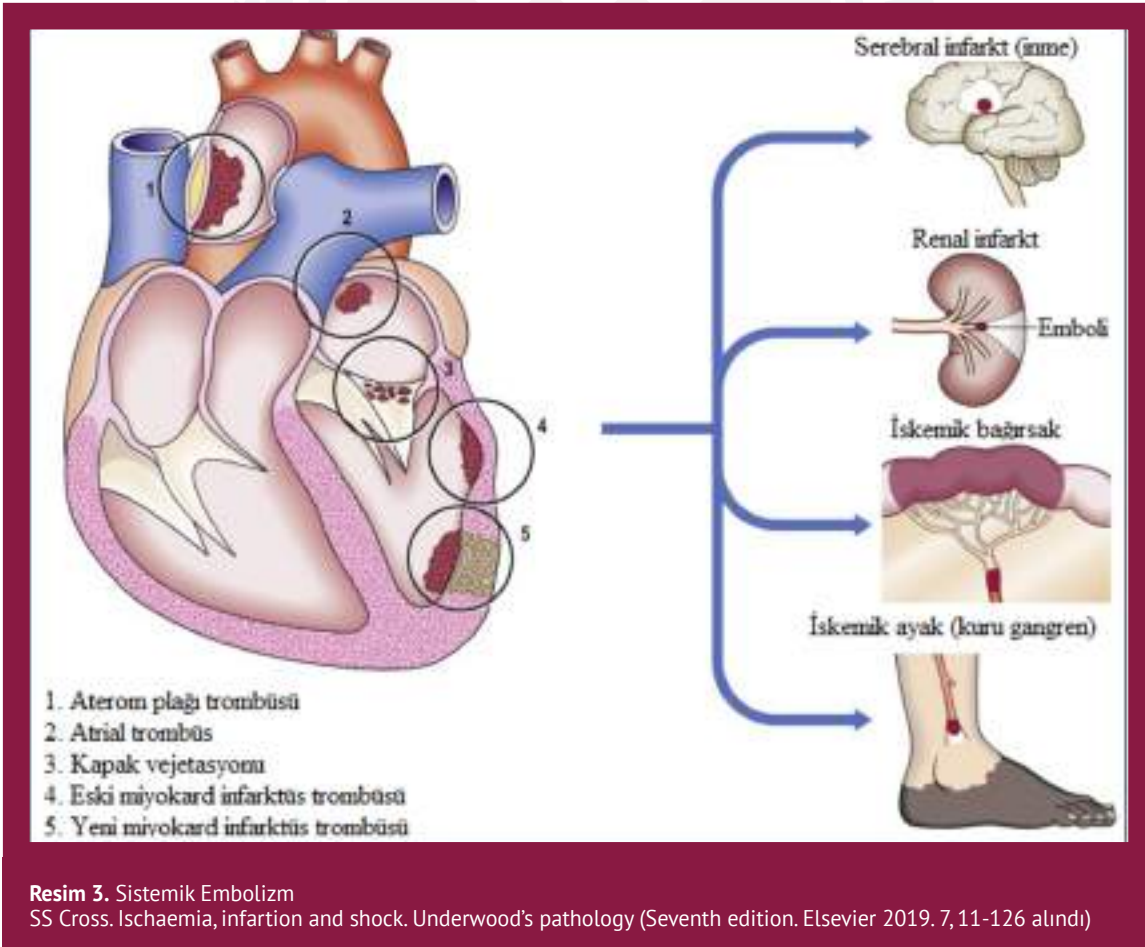
**Aterom embolisi:** Ateromatöz plak fragman embolisi sıklıkla alt ekstremiteler arterlerine gider.

**Trombosit embolisi:** Ateromatöz plağın erken döneminde oluşur. Küçük ve kolay parçalanabilir olduğundan beyin dışında belirgin klinik bulgu içermez. Bunlar sonucu gelişen ve 24 saat içinde düzelen inmeler geçici iskemik atak olarak anılır.

**İnfektif emboli:** Kalp kapaklarından başta infektif endokardit olmak üzere septik vejetasyonlarda kaynaklanır. Bakteri gibi mikroorganizma içerir. Emboli sonucu damar distalinde mikotik anevrizmaya neden olur.

**Yağ embolisi:** Travma sonrasında uzun kemik kırıklarında ya da ağır yanık durumunda gelişir.

**Gaz embolisi:** Klasik form dalgıçların yüksek basınçtan düşük basınçlı ortamlara çok hızlı geçmesiyle gelişir. Yüksek basınçta artan gaz hacimleri kanda çözünür ve hızlı dekompresyon sırasında bunlar kabarcıklar halinde gelir. O<sub>2</sub> ve CO<sub>2</sub> yeniden



çözülür, ancak nitrojen kabarcıkları kalır. Kemik, eklemlerde ağrı; akciğerde solunum problemi ve beyinde hasar neden olur. Diğer nedenleri cerrahi kesiyle bir damarın havaya açılmasıdır. Benzer şekilde intiharda damarların kesilmesi veya iatrojenik olarak hastanın intravenöz kateter bağlantısının kesilmesiyle de gelişir.

**Amniyotik emboli:** Doğum sırasında uterusu artan basınçla amniyotik sıvının annenin damarlarına karışmasıdır. Amniyotik sıvı embosi dolaşıma geçerek akciğerlere yerleşir ve pulmoner emboli tablosu yaratır. Bebeğin dökülen deri hücrelerini içerdikleri için histolojik olarak tanınabilirler.

**Tümör embolisi:** Genellikle küçüktür ve damarı invaze eden tümörden kaynaklanır. Akut sorunlara neden olmaz; ancak malignitenin tüm vücuda yayılmasında (metastaz) önemlidir.

### Süperior ve İnförior Vena Kava Sendromları

Genellikle süperior vena kavayı sıkıştıran veya invaze eden neoplazmalar (akciğer karsinomları, mediastinallenfoma) süperior vena kava sendromuna neden olur. Obstrüksiyon sonucu başta siyanoz, boyun ve kol venlerinde dolgunluk tipik bir klinik kompleks oluşturur. Pulmoner damarların sıkışması dispneye neden olabilir. İnförior vena kava sendromunda da inferior vena kavada aynı durum söz konusudur.

### Lenfanjitis ve Lenfödem

Lenfatik damarların primer bozuklukları son derece nadirdir. Sekonder süreçler sıklıkla iltihaplanma veya neoplaziyle bağlantılıdır.

Lenfanjitis, bakteriyel enfeksiyonların lenfatiklere yayılmasıyla gelişen akut enflamasyondur. A grubu  $\beta$ -hemolitik streptokoklar

en yaygın ajandır. Etkilenen lenfatikler genişler, nötrofil ve monosit eksüdasıyla dolar. İnfiltratlar damar duvarı boyunca uzanabilir; selülit veya fokal apse oluşturabilir. Primer lenfödem, izole bir konjenital kusur veya ailesel Milroy hastalığı (heredofamilial konjenital lenfödem) olarak ortaya çıkabilir. Neden lenfatik agenezi veya hipoplazidir. Sekonder veya obstrüktif lenfödem normal olan lenfatiklerin tıkanmasıdır. Bunlar:

- Lenfatik kanalları veya bölgesel lenf düğümlerini tıkayan tümörler,
- Lenfatik bağlantının kesildiği cerrahi prosedürler (radikal mastektomide aksiller lenf nodu rezeksiyonu),
- Radyasyon sonrası fibrozis,
- Filaryazis,
- Post enflamatuvar tromboz.

Nedeni ne olursa olsun lenfödem, tıkanmanın distalindeki lenfatiklerdeki hidrostatik basıncı artırır ve ödeme neden olur. Kronik ödem ekstraselüler matriks birikimi ve fibroza yol açar. Sonunda yetersiz doku perfüzyonu nedeniyle deri ülserine yol açabilir.

### KAYNAKLAR

1. Mitchell RN, Halushka MK. Blood vessels. Robbins & Cotran Pathologic Basis of Disease. Elsevier; 2021;11:485-525.
2. Cross SS. Ischaemia, infarction and shock. Underwood's Pathology. Seventh edition. Elsevier; 2019;7:11-126.

# SOLUNUM SİSTEMİ TÜMÖRLERİ PATOLOJİSİ

Prof. Dr. Sibel Bektaş

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hamidiye Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

## Burun, Sinüs ve Nazofarenks Tümörleri

**Nazofaringeal anjiofibroma:** Tamamına yakını adölesan erkeklerde görülen benign, lokal agresif bir lezyondur. Cerrahi sırasında kanama eğilimi nedeniyle ciddi klinik problemler ortaya çıkabilir. Mikroskopik olarak; ince duvarlı kan damarları ve fibröz stroma bileşenlerinden oluşur. Vaskülaritesi yüksektir. Androjen bağımlı bir tümördür.

**Sinonazal papilloma:** İverted, silindirik ve septal tipleri bulunur. Kavite içinde polipoid kitleler oluştururlar. İverted papillom; burun ve paranazal sinüslerde görülebilir. Benign, lokal agresif bir lezyondur. Moleküler çalışmalarda lezyonu oluşturan hücrelerde HPV DNA sekansları belirlenmiştir. Histopatolojik olarak mukoza içine skuamöz epitel proliferasyonu tipik görünümüdür. Tam eksize edilemezse rekürrens oranı yüksektir. Komplikasyonları arasında kranium tabanı, orbita destrüksiyonu ve karsinom gelişimi bulunur.

**İzole plazmositoma:** Burun ve sinüslere komşu lenfoid organ kökenlidir. Kaviteye doğru gelişen polipoid kitleler oluşturur. Kitlenin yüzeyi mukoza ile örtülüdür. Histopatolojik olarak bu lezyon monomorfik plazma hücrelerinden oluşur. Nadiren multiple miyeloma progresyon gösterir.

**Olfaktör nöroblastoma:** Olfaktör mukozadaki nöroendokrin hücrelerden gelişen agresif malign bir tümördür. Her yaşta görülebilmekle birlikte 50'li yaşlarda sıktır. Burun superior ve lateralinden kaynaklanır. Nazal fossa tavanında vasküler polipoid kitle oluşturur. Histopatolojik olarak bu lezyon vasküler bağ doku ile çevrelenmiş nöroblastlara benzer küçük yuvarlak hücrelerden oluşan lobüller şeklinde gelişim gösterir. Ayırıcı tanısında Ewing sarkomu, lenfoma, embriyonel rabdomyosarkom, az diferansiye karsinom içeren küçük yuvarlak hücreli tümörler yer alır.

**Nazofarengeal karsinoma:** On beş-yirmi beş ve 60-69 olma üzere bimodal yaş dağılımı gösteren malign tümördür. Afrika'nın bazı bölgelerinde çocukluk çağının en sık tümörüdür, Güney Çin'de ise yetişkinde sıktır. Etiyolojide EBV enfeksiyonu önemli bir faktördür. Histopatolojik olarak üç paterni bulunur:

- Keratinize skuamöz hücreli karsinom
- Non-keratinize skuamöz hücreli karsinom
- Andiferansiye karsinom (non-neoplastik lenfoid infiltrat ile birlikte)

Histolojik olarak keratinize ve non-keratinize skuamöz hücreli karsinom paterni diğer anatomik bölgelerdeki gibidir, intersellüler köprülerin seçilmesi önemli tanısal bulgudur. Andiferansiye karsinom ise yuvarlak veya oval veziküler nükleuslu, belirgin nükleollü, hücre sınırları belirsiz epitelyal hücreler ile yoğun matür lenfositlerden oluşur. Andiferansiye ve non-keratinize skuamöz tiplerinde epitelyal hücrelerde EBV genomu saptanmıştır. EBV enfeksiyonunda virüsün konağın nazofarenks hücrelerinde replike olduğu, sonrasında tonsillerdeki B lenfositleri enfekte ettiği düşünülmektedir.

**Rabdomyosarkom:** Çocuklarda en sık rastlanan nazofarengeal malignite embriyonel rabdomyosarkomdur.

**Enflamatuvar (allerjik) polip:** Sık görülen benign lezyonlardır, malign melanoma, lenfoid tümör ve tümör benzeri lezyonlar diğer nadir görülen tümöral lezyonlardır.

## Larenks Tümörleri

• **Reaktif nodüller (vokal kort nodülleri ve polipleri):** Ağır sigara içicilerinde, ses kullanımı yoğun olanlarda (Şarkıcı nodülü) ve yetişkin erkekte sık görülür. Ses kısıklığı şeklinde klinik bulgu verir. Gerçek vokal kort üzerinde gelişen birkaç mm boyutunda yuvarlak nodül oluşturur. Vokal kort nodülü bilateral, polip ise unilateral lezyonlar için kullanılan tanımdır. Histopatolojik olarak; keratotik, hiperplastik bazen displastik özellikle gösterebilen skuamöz epitelle döşeli, merkezinde gevşek miksoid vaskülarize fibröz doku ve değişen derecede enflamasyon içeren polipoid lezyonlardır. Yüzeyde ülserasyon görülebilir.

• **Skuamöz papillom ve papillomatozis:** Yetişkinde tek, çocuklarda ise sıklıkla çok sayıdadır (juvenil larengeal papillomatozis). <1 cm yumuşak lezyonlardır. Genellikle gerçek vokal kort üzerinde görülür. HPV tip 6 ve 11 ilişkili olduğu gösterilmiştir. Pubertede spontan gerileyebilir. Tekrarlayan papillomalar sık görülür. Histopatolojik olarak; skuamöz epitelle döşeli, santral fibrovasküler koru olan çok sayıda parmaklı çıkıntılar oluşturan benign bir lezyondur.

• **Larenks karsinomu:** Erkekte sıktır. Etiyolojide sigara içimi önemli faktördür, alkol, nütrisyonel faktörler, asbestoz ve radyasyon diğer risk faktörleridir. %15 oranında HPV DNA pozitifliği gösterilmiştir, bu olgular daha iyi prognozludur. Makroskopik olarak düz fokal kalınlaşmadan, irregüler

verrüköz ülsere kitleye kadar değişen boyutta olabilir. Larenks karsinomunun %95'ini skuamöz hücreli karsinom oluşturur, nadir görülen adenokarsinom ise müköz gland kaynaklıdır. Larenksin skuamöz hücreli karsinomu *in situ* karsinom olarak başlar ve invazif karsinoma dönüşür. %60-75 oranında vokal kortlar üzerinde gelişir.

### Akciğer Tümörleri

Dünyada en çok tanı alan kanser tipidir. Erkeklerde kansere bağlı ölümlerin en sık nedenidir. En sık 40-70 yaş aralığında görülür, 40 yaş altı <%2'dir. Tüm evreler için 5 yıllık sağ kalım %15'tir.

### ETİYOLOJİ VE PATOGENEZ

• **Sigara Kullanımı:** Net ilişki bilinmektedir. Günlük sigara içme miktarı, inhalasyon yoğunluğu ve sigara içme süresi önemlidir. Sigara içme bırakıldığında 10 yılda risk belirgin olarak düşer ancak hiçbir zaman kontrol grubu seviyesine inmez. Akciğer kanserlerinin %87'si aktif sigara içicilerinde ve yakın zamanda sigarayı bırakmışlarda görülür. Kadınlar sigara etkilerine daha hassastır. Pasif içicilik de etiyolojide etkilidir. Sigara akciğer epitelinde hiperplastik ve atipik değişiklikler meydana getirir. Skuamöz metaplazi, displazi, karsinoma *in situ* ve invazif karsinom gelişimine neden olur.

• **Endüstriyel Ajanlar:** Radyasyon (atom bombası), uranyum işçilerinde sigarasız 4 kat, sigara ile 10 kat risk artışı vardır, asbest ile çalışan işçilerde sigarasız 5 kat, sigara ile 50-90 kat risk artışı vardır, nikel, kömür, hardal gazı, arsenik, berilyum, demir, hava kirliliği, radon ile oluşan ev içi hava kirliliği önemlidir.

• **Skarlaşma:** Enfarkt alanı, metalik yabancı cisim, yaralar ve granülatöz enfeksiyon (tbc) ile ilişkilidir. Çoğunda skar tümöre reaktif olarak oluşur; nadiren skar tümörü tetikler. Skar kanserlerinin çoğu adenokarsinomdur.

• **Moleküler Genetik:** Çeşitli maruziyetlerin akciğer hücrelerinde oluşturduğu genetik değişiklikler birikir ve tümör gelişimine neden olur.

Epiteliyal akciğer tümörlerinin histolojik sınıflaması (Dünya Sağlık Örgütü 2015):

- Adenokarsinom: Asiner, papiller, mikropapiller, solid, lepidik, müsinöz, fetal alttıpler.
- Skuamöz hücreli karsinom: Keratinize, nonkeratinize, bazaloid alttıpler.
- Büyük hücreli karsinom.
- Nöroendokrin tümörler: Küçük hücreli karsinom, büyük hücreli nöroendokrin karsinom, karsinoid tümör.
- Adenoskuamöz karsinom.
- Pleomorfik karsinom.
- İğsi hücreli karsinom.
- Dev hücreli karsinom.
- Karsinosarkom.
- Pulmoner blastom.
- Tükrük bezi tipi tümörler.

- Papillom.
- Adenom.

Karsinomların çoğu akciğer hilusu ve çevresinde, primer, sekonder ve tersiyer bronşlarda, daha az oranda ise periferde alveolar septal hücreler veya terminal bronşiol kaynaklı olarak gelişir. Döşeyici epitel erode eden düzensiz alanlar oluşturur. Sonrasında; bronşial alanda intralüminal kitle, peribronşial doku infiltrasyonu ile mediasten ve karina infiltrasyonu ve parankimi iten karnabahar tarzında intraparakimal kitle oluşturabilir. Trakeal, bronşial plevra ve perikart, mediastinal lenf nodu yayılımı yapabilir. Lenfatik ve hematojen yayılımla metastaz yapar, metastaz ilk klinik bulgu olabilir: Adrenal (>%50), karaciğer (%30-50), beyin (%20) ve kemik (%20) metastazı sık lokalizasyonlardır.

**Skuamöz hücreli karsinom:** Erkeklerde sık, kuvvetli sigara ilişkisi vardır. Büyük santral bronş kaynaklıdır, lokal yayılır, geç metastaz yapar, orijin yerinde büyüme hızı yüksektir, komşu alanda skuamöz metaplazi, epitelyal displazi, karsinoma *in situ* olabilir. İyi, orta, az diferansiye olarak sınıflanır. Keratin birikimi ve intersellüler köprüler tanısaldır.

**Adenokarsinoma:** Kadınlarda daha sıktır, sigara ile daha az ilişkilidir. Akciğer periferinde küçük lezyonlar oluşturur. Histomorfolojik olarak glandüler diferansiyasyon ve çoğunda müsin üretimi gözlenir. Skar alanı ile ilişkili olabilir.

**Büyük hücreli karsinom:** Histomorfolojik olarak büyük, poligonal şekilli veziküler nükleuslu, eozinofilik sitoplazmalı andiferansiye hücrelerden oluşur. Dev hücre, berrak hücre, iğsi hücre ve intrasellüler müsin içerir. Akciğer karsinomlarının %10'u birden fazla histolojik tip içeren kombine karsinomdur.

### Nöroendokrin Tümörler

**Küçük hücreli karsinom:** Elektron mikroskopi; fetüsdaki bronşial epitel altındaki nöroendokrin argentaffin (Kulchitskysy) hücrelerine benzer; sitoplazmik nörosekretuar dens kor granüller içerir. Hiperkromatik ince granüler nükleuslu, dar sitoplazmalı, yuvarlak veya oval küçük hücrelerden oluşur. Polipeptid sekresyonu: nöron spesifik enolaz, kromogranin, synaptofizin, paratroid hormon benzeri moleküller içerir. Sigara ile ilişkilidir. Hiler veya santral yerleşim olabilir. Agresif seyirlidir ancak radyasyona yüksek sensitivite gösterir.

**Karsinoid tümör:** Daha genç yaş grubunda (40 yaş altı) görülür. Sigara ve çevresel etkilerle ilişkisi belirgin değildir. Düşük dereceli bir tümördür, Kulchitsky hücre orijinlidir. İntakt mukoza ile çevrili lümenle ilerlemiş, polipoid veya parmaklı tümörler oluşturur. Santral veya periferik yerleşebilir. <3-4 cm, bir kısmı küçük bir intralüminal kitle oluşturup peribronşial dokuya penetrasyon ile beraber bronş çevresini dolandır (collar-button lesion- yaka-düğme lezyonu). Kromogranin, synaptofizin, serotonin, NSE, bombesin, kalsitonin içerirler. Histopatolojik olarak ince fibröz stroma ile ayrılmış, uniform, yuvarlak nükleuslu hücrelerin oluşturduğu kordon ve adalar gözlenir. Atipik karsinoid formu

%10 oranındadır, sitolojik atipi, mitoz, nekroz gözlenir, metastaz ve rekürrens riski artmıştır. Karsinoid tümörlerde, aralıklı diare, flushing ve siyanoz içeren klinik bulgular karsinoid sendrom olarak tanımlanır. İntralüminal büyüme, metastaz kapasitesi ve vazoaktif salınımı kliniği belirleyen faktörlerdir. Akciğerde sınırlı olduğunda genellikle karsinoid sendrom gözlenmez.

Akciğer tümörlerine sekonder patolojiler:

- Parsiyel obstrüksiyona bağlı fokal amfizem
- Total obstrüksiyona bağlı ateletazi
- Ülseratif bronşit ve bronşektazi
- Apse
- Superior vena cava sendromu: kolda ödem, venöz konjesyon
- Perikardit, plörit
- **Paraneoplastik Sendromlar:**
- Uyumsuz ADH salınımı-hiponatremi: Küçük hücreli karsinom
- ACTH-Cushing sendromu: Küçük hücreli karsinom.
- PTH; PT-related polypeptid; hiperkalsemi: Skuamöz hücreli karsinom.
- Kalsitonin-hipokalsemi.
- Gonadotropinler-Jinekomasti.
- Serotonin-karsinoid sendrom: Karsinoid tümör.

Akciğerin mezenkimal tümörleri

- Hamartom, fibrom, fibrosarkom, lipom, leiomyom, leiomyosarkom, rbdomyosarkom, hemanjiom, anjiyosarkom, hemanjioperistoma, kondroma

Akciğerin primer lenfoması nadirdir.

**Akciğerin metastatik tümörleri:** Metastatik tümörlerin en sık yerleştiği organdır. Meme, gastrointestinal sistem, böbrek karsinomları, sarkomlar ve malign melanoma akciğere en sık metastaz yapan tümörlerdir. Komşuluk yoluyla metastaz yapanlar özefagus karsinomu ve mediastinal lenfomadır. Subpleval lenfatiklerde tümör varlığı lenfanjitis karsinomatoza olarak adlandırılır.

#### **Pleval Tümörler**

- **Primer tümörleri:** Soliter fibröz tümör, pleval plak, benign ve malign mezotelyoma
- **Metastatik tümörleri:** Metastatik tümörleri primer tümörlerinden daha siktir. En sık metastaz yapan tümörler akciğer ve meme karsinomlarıdır. Yayılım şekli direkt penetrasyon, lenfatik veya hematogen yollar ile olabilir. Pleval yapraklar arasında seröz veya seroanjiogenöz sıvı birikir, bu sıvıdan yapılan sitolojik örneklemede neoplastik hücreler görülebilir, sitolojinin tanısai değeri yüksektir.

**Soliter fibröz tümör:** Ortalama 60 yaş civarında gözlenir. Benign, lokalize, pediküllü, %90 ekzofitik karakterde kitle oluşturur. Kitlenin boyutu değişken ve iyi sınırlıdır. Akciğer yüzeyinde sınırlı kalma eğilimi taşır. Az bir kısmında endofitik karakterde ve akciğere ilerleme gösteren kitle gözlenir. Pleval effüzyon genellikle oluşturmaz. Periton,

orbita, retroperiton, nazofarenks ve mediastinum sık lokalizasyonlardır. Bu tümörün asbestozla ilişkisi yoktur. Makroskobik olarak; visköz sıvı ile dolu kist içerebilen sert fibröz doku kitlesi olarak gözlenir. Mikroskobik olarak; fibroblastlara benzeyen dağınık iğsi hücreler arasında kollajen ve retikülinfibrillerin oluşturduğu demetler izlenir. Tümör hücreleri immünohistokimyasal olarak CD34 (+), sitokeratin (-) dir.Çok nadir olarak malign karakter gösterir, malignite bulguları artmış mitoz, pleomorfizm, sellülaritede artış, hemoraji, nekroz, atipik lokalizasyon, pedikül kaybı, dev hücreler, nükleol belirginliği ve boyutun >10 cm olmasıdır.

**Pleval plak:** Paryetal plevrada vertebral kolumna hizasında, akciğere bağlı veya diyafragma üzerinde, nadir olarak apikal alanda gelişir. Genelde asbestozla ilişkilidir. Gelişim süreci yavaş olup 20-30 yılda gelişir. Zamanla kalsifiye olup akciğer röntgeninde fark edilebilir. Mikroskobik olarak; dens, asellüler, yoğun hyalinize, fokal kalsifiye kollajen fibril içerir. Bazen ağ benzeri görünüme sahip olur

**Benign mezotelyoma:** Benign mezotelyoma peritonda sık, plevrada ise nadirdir. Lokalize lezyondur. Mikroskobik olarak papiller yapıları döşeyen bir ya da birkaç sıralı küboidal mezoteliyal hücreler gözlenir, bu hücrelerde hücrel atipi bulguları izlenmez.

**Malign mezotelyoma:** Viseral veya parietal plevra kaynaklı gelişebilir. Asbeste yoğun maruziyette mezotelyoma gelişme riski %7-10 oranındadır. Tümör gelişimi için latent süre uzundur ve sigara ile ilişkisi yoktur. Morfolojik olarak; pleval yüzeyde yayılım gösterir, yoğun pleval efüzyon ve torasik yapılara direkt invazyon gösterebilir, etkilenen akciğer kalın jelatinöz, yumuşaktümör dokusu ile sarılı hale gelir. Mikroskobik olarak; mezoteliyal hücreler mezenkimal ya da epitel benzeri döşeyici hücreler olarak gelişme yeteneğine sahiptir. Epiteloid tipinde küboidal, kolumnar veya yassı hücrelerden oluşan tübüler veya papiller yapılar oluşturur, daha sık görülen tiptir. Mezenkimal tipi ise (sarkomatoid tip) fibrosarkoma benzer şekilde iğsi malign hücrelerden oluşur. Mikst tip, hem epiteloid hem de sarkomatoid paternleri birlikte içerir. Mezentelyoma hücreleri hyalüronidaz ile sindirilen asit mukopolisakkaridler için (+), adenokarsinomların ekspresse ettiği CEA (-), kalretinin (+), mezotelin (+), trombomodülin (+), vimentin (+), CK 5/6 (+) dir. %50'si tanıdan sonra 12 ay içinde ölür.

#### **Mediasten Tümörlerinin Patolojisi**

Mediastinel tümörler mediastinel yapılardan kaynaklanabilir ya da diğer organ tümörlerinin metastazı olabilir. Akciğerleri kitle etkisi ile sıkıştırabilir ya da invaze edebilir.

#### **Superior Mediasten Tümörleri**

- Timoma ve timik kistler, lenfoma, tiroid lezyonları, paratiroid tümörleri, metastatik karsinomlar.

- **Anterior mediasten tümörleri:**

- Timoma ve timik kistler, germ hücreli tümörler, tiroid lezyonları, paratiroid adenoma, lenfoma, paraganglioma, lenfanjioma, hemanjioma, lipoma.

- **Posterior mediasten tümörleri:**

- Nörojenik tümörler: Schwannoma, nörofibroma, ganglionöroma, ganglionöroblastoma, malign periferik sinir kılıfı tümörü, nöroblastoma, paraganglioma.

- Gastroenterik kist.

- **Orta mediasten tümörleri:**

- Perikardial kist, bronkojenik kist, lenfoma.

**Perikardiyal (çöломik kist):** Birbiriyle ilişkisiz çok sayıda bileşik odacıklar şeklinde perikardial kese oluşur. İç yüzeyi düz veya küboidal bir sıralı mezotel ile döşelidir. Perikard ve diyaframa yapışır. Sağ kardiofrenik köşe ve supraparikardiyal alanda izlenir. Enfekte değildir.

### Timik Kistler

**Uniloküler timik kist:** Timofarengeal duktus kaynaklı 3. brankiyal kesenin artıklarından köken alır. Döşeyici epiteli küboidal, kolumnar veya skuamöz epiteldir. Duvarında timus dokusu olabilir.

**Multiloküler timik kist:** Enflamasyon ve fibrozisle ilişkili reaktif bir durumdur. Döşeyicisi küboidal, silyalı kolumnar, tek veya çok katlı skuamöz epitel olabilir. Kolesterol granülleri sıktır.

**Bronkojenik kist:** Doğumda veya hemen sonrasında suprasternal çukurda görülen psödostratifiye kolumnar epitelle döşeli kistik yapıdır. Brankiyal yarık kaynaklıdır.

**Paraganglioma:** Kalp tabanı ile ilişkili anterosuperior mediastinumda aortikopulmoner paragangliolarla ilişkili oluşur. Posteriora kostovertebral sulkus boyunca aortikosempatik paragangliolarla oluşur. Vaskülarize fibröz septalarla ayrılmış küboidal hücrelerden oluşan (Zellballen patern) tümör adaları izlenir. Kromogranin, synaptofizin, pankeratin ve S-100 pozitiftir.

### KAYNAKLAR

1. Kumar V, Abbas AK, Aster JC. Robbins Basic Pathology. Lung. 10th edition Philadelphia, Pennsylvania: Elsevier; 2018;495-548.
2. Kumar V, Abbas AK, Aster JC. Robbins Temel Patoloji. Akciğer. 9. Baskı. Philadelphia: Elsevier; 2014:459-516.
3. Memiş L. (Editör). Pulmoner Patoloji. Türkiye Klinikleri J Med Pathol-Special Topics. 2018;3:152-160.

## **B4.GASTROİNTESTİNAL SİSTEM PATOLOJİSİ**

**1- AĞIZ HASTALIKLARI PATOLOJİSİ**

**2- ÖZOFAGUS HASTALIKLARI PATOLOJİSİ**

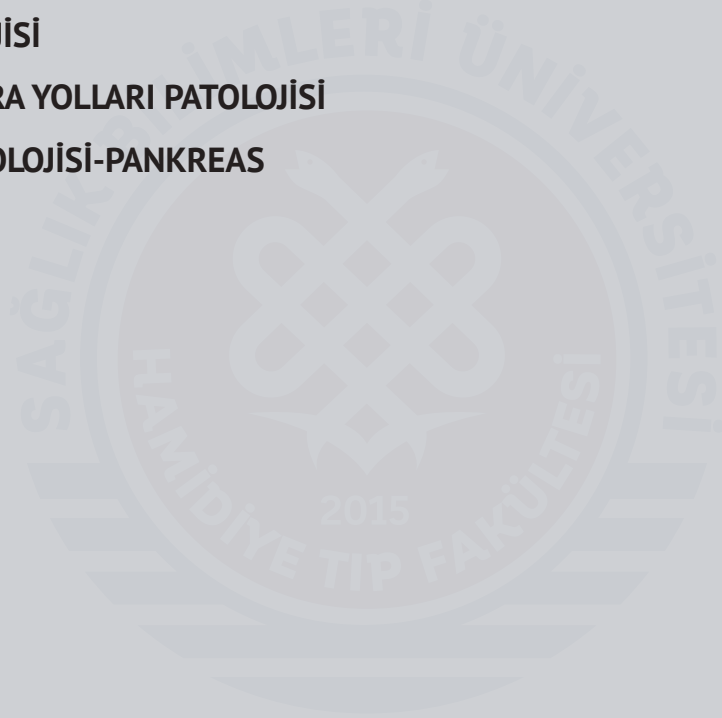
**3- MİDE HASTALIKLARI PATOLOJİSİ**

**4- NON-NEOPLASTİK BARSAK HASTALIKLARI PATOLOJİSİ**

**5- NEOPLASTİK BARSAK HASTALIKLARI VE REKTUM, ANÜS, PERİANAL HASTALIKLAR PATOLOJİSİ**

**6- KARACİĞER VE SAFRA YOLLARI PATOLOJİSİ**

**7- METABOLİZMA PATOLOJİSİ-PANKREAS**





# AĞIZ HASTALIKLARI PATOLOJİSİ

Prof. Dr. Nevra Dursun Kepkep

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Başakşehir Çam Sakura Şehir Hastanesi, Tıbbi Patoloji, İstanbul

## AĞIZ HASTALIKLARI

Ağız hastalıkları patolojisi tükürük bezi patolojilerini, ağız içi mukozası, dişler ve çene kemikleri patolojisini içermektedir. Bu bölümde sadece tükürük bezi patolojisi ve ağız içi mukoza hastalıkları özet şeklinde anlatılacaktır.

### Tükürük Bezi Hastalıkları

Tükürük bezleri majör (parotis, submandibuler ve sublingual) ve minör olmak üzere iki grupta incelenirler. Hem enflamatuvar hem de neoplastik hastalıkları her iki grupta da görülebilir.

### Enflamatuvar Hastalıklar

**Kserestomi:** Tükürük sıvısının azalması sonucu oluşur. Etiyolojisinde Sjögren sendromu, radyasyon terapisi, ilaç yan etkisi gibi etkenler rol oynar. Fissür ve ülserasyonla birlikte kuru mukoza ve/veya dil papillarında atrofiye neden olur. Sjögren sendromunda ek olarak bezde büyüme olur. Klinikte diş çürüğü oluşumu, oral kandidiyazis, yutma ve konuşmada güçlük gibi komplikasyonlarla karşımıza çıkar.

**Sialoadenit:** Tükürük bezi iltihabıdır. Travmatik, enfeksiyöz (viral/bakteriyel enfeksiyonlar) ve otoimmün nedenlerle gelişir. Viral etkenler içinde en sık neden kabakulak hastalığı etkeni paromiksovirüstür.

**Mukosel:** En sık görülen tükürük bezi lezyonudur. Sıklıkla alt dudakta görülür. Histolojik olarak fibröz bağ dokusu veya iltihabi granülasyon dokusu ile çevrili kist, kist içinde müsün ve makrofajlar izlenir.

### Tükürük Bezi Neoplazileri

Tükürük bezi neoplazileri diğer organ sistemi tümörlerine göre daha nadir görülürler. En sık yerleşim yeri parotistir (%65-80); bunu %10 oranında submandibuler gland izler. Parotis yerleşimli tümörlerin %15-30'u, submandibüler gland tümörlerinin %40'ı, minör bezi yerleşimlilerin %50'si, sublingual tümörlerin %70-90'ı maligndir. Çoğunlukla erişkin yaş tümörleridir. Çocuklarda nadir görülür. Dünya Sağlık Örgütü Baş ve Boyun Patolojisi Kitabı Tümör Sınıflaması'nda 30'un üzerinde tümör çeşiti olmasına rağmen klinikte daha sık oranda karşılaştığımız 5-6 tip tümör vardır. Bening tümörlerden en sık pleomorfik adenom görülür ki, bu tümör tüm tükürük bezi tümörlerinin %50'sini oluşturur.

Warthin tümörü ise benign tümörler içinde ikinci sıklıkta görülendir. Malign tümörlerden ise en sık mukoepidermoid karsinom görülür; bu tümör de tüm tükürük bezi tümörlerin içinde %10-15 oranında izlenmektedir.

**Pleomorfik adenom:** Hem epitelyal (duktal-myoepitelyal) hem mezenkimal (mikroid, hyalin ve kondroid matriks, nadiren kemik oluşumu) hücrelerden oluşur. Makroskopik olarak, iyi sınırlı, enkapsüle, ekspansif, kesit yüzü gri-beyaz/mavimsi renkte görünümündedir. Nadiren malign transformasyon görülebilir.

Warthin tümörü (papiller kistadenoma lenfomatosum), bazal hücreli adenom, onkositom, kanaliküler adenom, duktal papillom benign tükürük bezi tümörlerinin diğer örnekleridir.

**Mukoepidermoid karsinom:** Skuamöz, mukus sekrete eden ve intermediyer hücrelerden oluşur. MAML2 kromozom bozukluğu bu tümörlerde sık olarak karşımıza çıkar. Kapsülsüz ve infiltratif, kesit yüzü gri beyaz renklidir ve müsün içeren küçük kistler görülebilir.

Adenoid kistik karsinom, asinik hücreli karsinom nadir görülen ama diğer türlere göre yine de daha sık karşımıza çıkan malign tükürük bezi tümörleridir.

### Ağız Boşluğu Hastalıkları

#### Enflamatuvar Hastalıklar

Popülasyonun yaklaşık yarısının ağız mukozasında aftöz ülserasyon görülür. Aftöz ülserasyonda non-spesifik aşırı ağrılı ülser vardır. Etiyolojisi tam bilinmemektedir. Ancak çölyak, iltihabi bağırsak hastalığı ve Behçet hastalığı olanlarda daha sık görülür.

Dilde oluşan enflamasyona glossit denir. Vitamin B12, ribaflavin, niasin, demir eksikliğinde ve sprue hastalığı ve sifiliste görülür. Dişi çevreleyen yumuşak doku enflamasyonuna gingivitis, dişi destekleyen yapıların (peridental ligaman), alveoler kemik ve sementin enflamasyonuna periodondit denir.

#### Ağız Boşluğu Enfeksiyonları

**Herpes simpleks virüs enfeksiyonu:** Sıklıkla HSV Tip 1 etkenidir. Primer enfeksiyon 2-4 yaş çocuklarında görülür. Çoğunlukla asemptomattır. Nadiren akut herpetik gingivostomatit oluşturur. Latent kalan HSV erişkinde tekrarlayan uçuklar ile ortaya çıkar. Küçük 1-3 mm veziküller görülür ve mikroskopik

olarak etkilenen hücrelerde şişme ve eozinofilik intranükleer inklüzyonlar görülür.

**Oral Kandidiyazis:** Oral kavitenin en sık görülen fungal enfeksiyonudur. İmmünoşüpresyon, oral mikrobiyatanın kompozisyonu bozulması (en sık etken geniş spektrumlu antibiyotiklerin kullanımı) predispozandır.

#### **Oral Kavitenin Reaktif Proliferatif Lezyonları**

Ağız boşluğu proliferatif lezyonları çoğunlukla kronik irritasyon sonucu o bölgedeki reaktif proliferasyon ile oluşur. Bu lezyonlar fibrom, piyojenik granülom, periferik ossifiye fibrom ve periferik dev hücreli granülomdur.

#### **Oral Kavitenin Prekanseröz Lezyonları**

**Lökoplaki:** Ağız boşluğundaki patolojik ve klinik olarak başka bir hastalıkla ilişkili olmayan, kazılamayan beyaz yama ve plak benzeri lezyondur. Bu lezyon %3 oranında görülür ve %5-25'i displastiktir. Skuamöz hücreli karsinoma progresyon gösterebilir; bu nedenle tümü prekanseröz olarak kabul edilir.

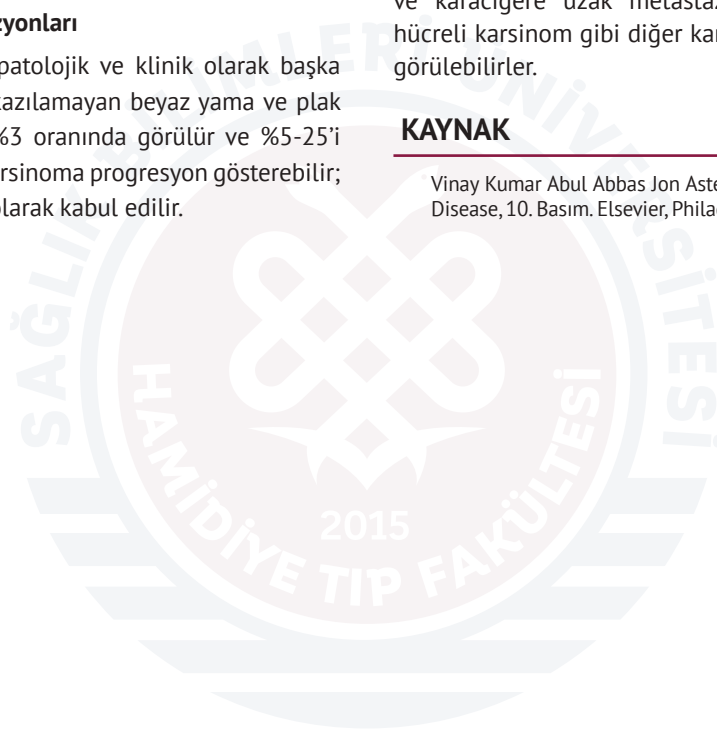
**Eritroplaki:** Yumuşak kadifemsi kırmızı düz veya yüzeyden hafifçe çökük erode görünümündedir. Malignite riski lökoplakiden yüksektir. Her iki lezyonda 40-70 yaş arası sigara içen erkeklerde daha fazla görülür.

#### **Oral Kavite Kanserleri**

En sık görülen karsinom tipi skuamöz hücreli karsinomdur. Ağız boşluğunda her yerde; ancak dil, ağız tabanı, alt dudak yumuşak damak ve gingiva da daha sık ortaya çıkar. Erken dönemde sert hafifçe kabarık eleve, incimsi veya pürüzlü veya verrüköz lezyonlardır. Lezyon büyüdükçe ülser veya protude sert düzensiz sınırlı veya yuvarlak sınırlı hale gelir. Servikal lenf nodlarına lokal metastaz ve mediastinal lenf nodu, akciğer ve karaciğere uzak metastaz yapar. Adenokarsinom, küçük hücreli karsinom gibi diğer karsinom tipleri de daha az sıklıkta görülebilirler.

#### **KAYNAK**

Vinay Kumar Abul Abbas Jon Aster. Robbins & Cotran Pathologic Basis of Disease, 10. Basım. Elsevier, Philadelphia.



# ÖZOFAGUS HASTALIKLARI PATOLOJİSİ

Prof. Dr. Nevra Dursun Kepkep

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Başakşehir Çam Sakura Şehir Hastanesi, Tıbbi Patoloji, İstanbul

## GASTROİNTESTİNAL SİSTEMİN KONJENİTAL VE GELİŞİMSEL ANOMALİLERİ

Organların gelişimlerinin inkomplet olmasına atrezi denir. En sık özofagus görülür. Kas tabakası da içeren sakküler veya elonge kistik kitlelere konjenital dublikasyon kistleri denir ve intestinal sistemde her alanda görülebilir.

**Ektopi:** Gastrointestinal sistemde her alanda görülebilir. En sık özofagus 1/3 üst kısmında mide mukozası görülmesi şeklinde karşımıza çıkar; buna 'inlet patch' denir.

**Meckel Divertikülü:** Fetal gelişiminin 5. haftasında vitellin kanalın kapanmasındaki aksaklık sonucu oluşur. İleoçekal valvin 60 cm proksimalinde ve antimesenterik yüzde mukoza ile kaplı bir ucu kör gerçek divertiküldür.

**Hirschsprung Hastalığı:** Konjenital agangliyonik megakolon olarak da adlandırılır. Distal intestinal segmentte Meissner submukozal ve Auerbach myenterik pleksuslarının yokluğu ile karakterizedir. Bunun sonucunda koordine peristaltik hareket yokluğu, tıkanıklık ve proksimalde dilatasyon meydana gelir. Mikroskopik olarak etkilenen segmentte gangliyon hücreleri yoktur. Rektum mutlaka tutulur, ancak segment tutulumunun uzunluğu bilinemez. Bu nedenle intraoperatif konsültasyon yapılması gereklidir.

## ÖZOFAGUS

### Özofagusun Neoplastik Olmayan Lezyonları

**Akalazya:** Alt özofagus sfinkterinin tonusunun artması sonucu aperistaltik özofagus gelişmesidir. Primer idiyopatik nöron kusuruna bağlı veya Trypanosoma cruzi kaynaklı sekonder görülebilir.

**Özofageal varis:** Karaciğerde venöz sistemde tıkanıklık (sirotik hastalık vs.) sonucu kaval sistemde kollatareller oluşması ve distal özofagus submukozal ve subepitelyal venlerinde genişleme olmasıdır. Sıklıkla asemptomatiktir. Ancak rüptür

olduğunda masif hematemez ve sonucunda ölüme yol açabilir.

**Özofajit:** Özofagus mukozanın enflamasyonuna denir. En sık gastroduodenal içeriğin geriye doğru akımı sonucu gelişen reflü özofajit olarak karşımıza çıkar. Daha az oranda alkol intoksikasyonu, enfeksiyöz etkenler, kimyasallar, ilaçlar, radyoterapi, graft vs. host hastalığı gibi etkenlerle de oluşur.

**Barret özofagus:** Gastroözofageal reflü sonucunda tekrarlayan enflamasyon/rejenerasyon atakları sonrası, skuamöz epitelin yerini intestinal epitelin alması ile karakterize bir lezyondur. Malignite prekürsörü bir lezyondur. Displazi ve adenokarsinom gelişimine neden olabilir.

### Özofagusun Neoplastik Lezyonları

Özofagusun en sık görülen benign mezenkimal tümörü leiomyom, en sık görülen benign epitelyal tümörü ise skuamöz papillomdur.

Özofagusun en sık malign tümörü skuamöz hücreli karsinomdur. Alkol ve sigara kullanımı artmış risk faktörüdür. Erkeklerde kadınlardan 5 kat fazla görülür. Makroskopik olarak plak tarzında, mukozadan hafif yüksek, polipoid, papiller veya ülsere çökük olabilir.

Özofagusta adenokarsinom uzun süreli gastroözofageal reflü hastalığı ve Barret özofagus sonucu gelişir. Sıklıkla alt özofagusta yerleşir. Makroskopik olarak plak, polipoid, ülseratif veya infiltratif görünümündedir. Mikroskopik olarak genellikle tubuler tipte, glandüler patern gösteren müsin yapan bir tümördür.

Özofagus kanserlerinde prognoz evreye bağlıdır. Evrelemede çoğunlukla TNM (tümör, nodal uzak organ metastazı) sistemi kullanılır.

## KAYNAKLAR

1. Vinay Kumar Abul Abbas Jon Aster. Robbins & Cotran Pathologic Basis of Disease, 10. Basım. Elsevier, Philadelphia.
2. Fatma Carniero, John KC, Chan, Nga-Yin Annie Cehung ve ark. WHO Classification of Tumours. Digestive system tumors. 5. Basım.

# MİDE HASTALIKLARI PATOLOJİSİ

Prof. Dr. Nevra Dursun Kepkep

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Başakşehir Çam Sakura Şehir Hastanesi, Tıbbi Patoloji, İstanbul

## MİDE

### Midenin Neoplastik Olmayan Lezyonları

Midenin mukozal enflamasyonuna gastrit adı verilir. Enflamatuvar hücrelerin az olduğu veya olmadığı durumlara ise gastropati denir.

**Akut gastrit:** Midenin kısa süreli enflamasyonuna denir. Hafif veya şiddetli akut eroziv hemorajik gastrit şeklinde görülebilir.

Submukozaya ya da daha derin tabakalara ilerleyen enflamasyona akut gastrik ülserasyon denir. En sık NSAID kullanımı sonucu oluşur. Şok, sepsis ve ciddi travma sonucunda splanktik vazokonstriksiyon meydana gelmesi nedeni ile stres ülserleri oluşur.

**Kronik gastrit:** Kronik gastrit ise en sık *H. pylori* enfeksiyonu sonucu gelişir. Daha az sıklıkta karşımıza çıkan kronik gastrit şekilleri otoimmün gastrit ve radyasyon hasarı, mekanik hasar, reaktif gastropati (kronik safra reflüsü vs.), eozinofilik gastrit, lenfositik gastrit ve granülomatöz gastrit, Chron tutulumu, amiloidoz, graft vs host hastalığına bağlı oluşan gastritlerdir.

*H. pylori* ülkemizde görülen antral kaynaklı kronik gastritlerin yaklaşık olarak %80-90'ından sorumludur. Spiral şekilli kıvrık bir bakteri olan *H. pylori*'nin flagellası mukus içinde hareketi sağlar. Salgıladığı üreaz gastrik asiditeyi artırır ve adezin yüzeye yapışmayı sağlar. Sitotoksin ilişkili gen A (CagA) gibi toksinler ülser ve kanser oluşumunda etkilidir.

*H. pylori* gastriti gastrik ülser, gastrik karsinom ve gastrik lenfoma etkenidir. *H. pylori* gastritinde bakteri morfolojik olarak epitelyal hücrelerin üzerindeki yüzeyel mukusta hematoksilen-eozin, giemsa ve Warthin Stary boyaları ile görülebilir. Ayrıca lenfosit ve plazma hücrelerinin oluşturduğu kronik enflamasyon, lenfoid agregatlar, nötrofilik aktivite sebep olduğu morfolojik görüntüdür. Uzun süreli gastrit sonrası intestinal metaplazi ve atrofi, daha sonra displazi ve kanser görülebilir. *H. pylori* gastriti dışı en sık görülen kronik gastrit otoimmün gastrittir. En sık korpusu tutar. Otoimmün gastrit hastalarında atrofi, intestinal metaplazi, pilorik metaplazi ve endokrin hücre hiperplazisi görülür. Uzun dönem hastalıkta nöroendokrin tümör ve adenokarsinom riski artar. Kronik gastritlerin komplikasyonları peptik ülser hastalığı, mukozal atrofi ve intestinal metaplazi, displazi, adenokarsinom, lenfoma ve gastritis sistikadır.

**Neoplastik olmayan gastik polipler:** Enflamatuvar polipler, hiperplastik polipler ve fundik gland polipleridir.

### Midenin Neoplastik Lezyonları

**Gastrik adenomlar:** Genellikle antrum yerleşimlidir. Tümü displastiktir. Kronik gastrit, atrofi, intestinal metaplazi ilişkili neoplastik polipoid lezyonlardır. Çoğunlukla APC ve MUYTH germline mutasyonu taşırlar ve %30 oranında gastrik karsinoma dönüşebilirler.

**Gastrik adenokarsinomlar:** Midenin en sık malign tümörleridir. Coğrafi dağılım gösterirler. Çoğunlukla sporadiktir. Ortalama yaş görülme yaşı 55'tir ve erkeklerde kadınlardan iki kat fazla görülür. Etiyopatogeneizde, diyet ve lokal faktörler rol oynar. Morfolojik olarak kabaca intestinal ve diffüz (zayıf koheziv) olmak üzere ikiye ayrılabilirler. Ancak Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) sınıflamasında ise başta tubüler (intestinal), papiller, müsinöz, zayıf koheziv tipler olmak üzere çok sayıda mide adenokarsinomu tipi tanımlanmıştır. İntestinal (DSÖ-tubüler) tip karsinomlarda çoğunlukla WNT yolağı/B-katenin mutasyonu, Herediter Diffüz Kanser sendromunda E-Kadherin mutasyonu tanımlanmakla birlikte, çok sayıda mutasyonun mide karsinomunda görülebileceği bilinmektedir.

**İntestinal (DSÖ-tubüler) tip karsinomlar:** Yüksek riskli ülkelerde sıktır ve displazi/adenom ilişkilidir. Makroskopik olarak genellikle polipoid veya ülserle kitle oluştururlar ve mikroskopide malign glandüler infiltrasyon izlenir.

**Diffüz (DSÖ zayıf koheziv) karsinomlar:** Makroskopik olarak duvarda diffüz kalınlaşma/linitis plastika yapar ve mikroskopide tek hücre tarzında infiltrasyon, belirgin desmoplastik yanıt ile karakterizedir.

Mide karsinomları direkt invazyon ile duvara ve komşu organlara, lenfatik yayılım ile bölgesel lenf nodlarına, hematojen yayılım ile uzak organlara, trans çöломik yayılım ile peritona yayılım gösterir. Prognoz evreye bağlıdır. Evrelemede çoğunlukla TNM (tümör, nodal tutulum, uzak organ metastazi) sistemi kullanılır. Erken evrede 5 yıllık sağkalım %90, ileri evrede %20 olan kötü prognozlu tümörlerdir.

**Gastrik lenfomalar:** Ektranodal lenfomaların en sık lokalizasyonu gastrointestinal sistem, özellikle midedir. Mide lenfomaları mide malign tümörlerinin %5'ini oluştururlar ve en sık görülen tip ektranodal marjinal zon B-hücreli lenfomadır (MALT). MALT

lenfoma etiolojisinde çoğunlukla *H. pylori* enfeksiyonu rol oynar.

2. Fatma Carniero, John KC, Chan, Nga-Yin Annie Cehung ve ark. WHO Classification of Tumours. Digestive system tumors. 5. Basım.

## KAYNAKLAR

1. Vinay Kumar Abul Abbas Jon Aster. Robbins & Cotran Pathologic Basis of Disease, 10. Basım. Elsevier, Philadelphia.



# NON-NEOPLASTİK BARSAK HASTALIKLARI PATOLOJİSİ

Prof. Dr. Nevra Dursun Kepkep

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Başakşehir Çam Sakura Şehir Hastanesi, Tıbbi Patoloji, İstanbul

## İnce Bağırsak ve Kolonun Neoplastik Olmayan Lezyonları

**İntestinal obstrüksiyon:** %80 oranında mekanik etkenlerle oluşur. Mekanik obstrüksiyon sebepleri erişkinde en sık herni, 2 yaşından küçük çocuklarda ise intussepsiyondur. Daha az oranda adezyonlar, volvulus ve diğer nedenlerle de obstrüksiyon oluşur.

**İskemik bağırsak hastalığı:** Gastrointestinal sistemde belirgin vasküler kollateral destek olduğundan kronik iskemi bir miktar tolere edilebilir. Ancak ani vasküler tıkanıklık sonucu, hem iskemi hem de reperfüzyon hasarına bağlı ciddi klinik tablo oluşabilir. En sık etkenler çoğunlukla ateroskleroz, aortik anevrizma, hiperkoagülite, OKS kullanımı, embolizasyondur. Ancak şok, dehidratasyon, kalp yetmezliği, ilaçlar, vaskülitler hiperkoagülite, tümörler, siroz, travma da iskemi yapabilir. Hasar sadece mukozal olabileceği gibi mural (mukoza ve submukozayı tutan), transmural infarkt (serozada dahil olmak üzere üç alanın birden tutulumu) şeklinde olabilir. Bağırsak epitelinin uç kısımları bu alanda diffüzyonla beslenme esas olduğundan hasara daha hassastır. Morfolojik olarak bağırsak makroskopide ülsera koyu kırmızı-mor görülür. İleri evrede mukozal hemoraji ve nekroz alanları da izlenebilir. Mikroskopide epitel atrofik veya çamur gibidir. Eğer sağlam kript varsa onlar ise hiperplastiktir. Duvarda ödem ve kanama görülebilir. Kronik iskemide lamina propria fibröz skar görülür ve kronik iskemi iltihabi bağırsak hastalıklarını taklit edebilir.

## Malabsorbsiyon ve Diyare

**Çölyak hastalığı:** Gluten içeren (buğday ve diğer tahıllarda bulunan majör depo proteini) besin alımı sonucu tetiklenen immün-ilişkili enteropatidir. Prevelansı beyaz ırkta %1-0,5'tir. Gluten alan bireylerde CD8+T lenfositler aktive olup IL15 aracılığı ile enterosit hasarı yapmaktadır. Çölyak hastalarında hemen hepsinde Class II HLA-DQ2 veya HLA-DQ8 alleli mevcuttur. Ancak bu alleli taşıyan bireylerin yarısında hastalık oluşur. Epitelyal polarite genlerinde polimorfizm bu hastalığın etiyolojisinde ek faktördür. Diyabet, tiroidit gibi diğer otoimmün hastalıklar ve IGA nefropatisi, Down sendromu ve Turner sendromu gibi sendromlarla birlikte görülebilir. Morfolojik olarak hafif olgularda bulgu izlenmezken daha ağır olgularda duodenum pililerinde silikleşme ve taraklanma bulgusu görülebilir. Mikroskopide villus tepelerinde yoğunlaşan intraepitelyal CD8+T lenfositoz, kript hiperplazisi, villöz atrofi görülür. Ancak bu bulgular Çölyak hastalığı için spesifik değildir.

Tanı klinikopatolojik ve serolojik olarak doku transglutaminaz IgA, demanine gliadine karşı IgA, IgG antikor pozitifliği saptanarak konulur. Daha çok 30-60 yaş hastalığıdır; ancak pediyatrik formu da vardır. Dermatitis herpetiformis, lenfositik gastrit ve lenfositik kolit ile birlikte görülebilir. En sık ilişkili malignite enteropati ilişkili T-hücreli lenfomadır. Ancak bu hastalarda ince bağırsak adenokarsinomu sıklığında da artış saptanmıştır.

Diğer malabsorbsiyona sebep olan hastalıklar arasında tropical sprue, otoimmün enteropati, laktaz eksikliği, abetalipoproteinemi, Mikrovillus İnküzyon Hastalığı, kistik fibrozis sayılabilir.

**Enfeksiyöz enterokolitler:** Global bir problem olup, çocuklarda yaklaşık olarak yılda 100.000 ölüme sebep olmaktadır. Çocuklarda ölüme neden olan enfeksiyöz ajanlar daha çok viral enfeksiyonlardır (en sık rotavirüs ve adenovirüs). Akut diyarenin en sık etkeni ise bakteriyel enfeksiyonlardır.

En sık görülen bakteriyel enterokolit etkenleri *Vibrio kolera*, *Kampliobakter jejuni*, *Şigella* türleri, *Escherisha* türleri, *Salmonella* türleri, *Yersinia* türleri, *Clostridium* türleri, *Tropheryma whippeii*'dir. Bunlardan *Kampliobakter*, *Şigella*, *Salmonella*, *Yersinia* ve *E. coli* akut kendini sınırlayan kolit ismi verilen lamiana propriada ve epitelde belirgin nötrofil infiltrasyonu, kriptit, kript apsesi ile karakterize ortak mikroskopik görünümü oluştururlar. Ek olarak *Yersinia* enfeksiyonlarında ve *salmonella* enfeksiyonlarında granülom görülebilir. *Clostridium difficile*'ye ek olarak *Salmonella*, *C. perfringens* Tip A veya *Staf. aureus* enfeksiyonlarında ise psödomembranöz enterokolit denilen tablo oluşabilir. *Tropheryma whippeii*'nin etken olduğu whiple hastalığında ise ince bağırsak l. propriasında köpüksü makrofajlar ve bunların içinde diastaza dirençli periyodik asit-schiff (PAS) pozitif granüller izlenir.

Norovirüs, rotavirüs ve adenovirüs en sık görülen viral enterokolit etkenleridir.

Paraziter enterokolitler en sık görülen kronik ve tekrarlayan enfeksiyon etkenleridir. İnce bağırsakta 20'den fazla parazit türü enfeksiyon yapar. Bunlar nematodlar (*askaris* ve *strongyloides* gibi), kancalı kurtlar ve kıl kurdu, sestodlar, trematodlar veya şeritler, protozoidlerdir. *Entamoeba histolytica* amibik kolit etkenidir. Bağırsakta flask tarzı ülserler oluşturur. Mikroskopik olarak histiosit benzeri içinde eritrosit izlenebilen mikroorganizmalar görülür. Karaciğere de geçerek karaciğer

apsesi oluşturabilir, daha az oranda böbrek ve kalpte de görülebilir. İnsandaki en sık patojen parazitik enfeksiyon, Giardia lamblia'dır. Mikroskopik olarak bağırsak yüzeyinde armut benzeri mikroorganizmalar görülebilir. Çok uzun yıllar persiste olup malabsorbsiyona neden olabilir.

**Enflamatuvar bağırsak hastalıkları:** İmmün sistemin uygunsuz aktivasyon sonucu oluşan kronik bağırsak hastalıklarıdır. Ülseratif kolit, daha çok rektumu tutan, tüm bağırsakta gözlenebilen mukoza ve submukozada tutan devamlılık gösteren ciddi ülseröz iltihap; Crohn hastalığı, başta ileum olmak üzere tüm gastrointestinal sistemi tutabilen, atlamalı transmural enflamasyon ile karakterize hastalıklardır. Her iki hastalık da daha çok gençlerde 20'li yaşlarda ortaya çıkar. Etiyolojisi tam olarak açığa çıkarılamamıştır. Aşırı hijyen, yiyeceklerdeki koruyucu maddeler suçlanmaktadır; ancak kesin kanıt bulunamamıştır. Çevre ve genetiğin birlikte etkili olduğu düşünülmektedir. Geniş genom ilişkili çalışmalarda çok sayıda genin sorumlu olduğu ortaya konulmuştur. Genetik ve çevresel etkenlere bağlı (*NOD2* geni vs.), mukozal immünitenin aktive olması ve immün regülasyonun suprese olması (TH-1 polarizasyonu, TH17 plastisitesi, IL23 polimorfizmi, TH-2 aktivasyonu), epitelyal bozukluk, mikrobiyaya değişiklikleri (TNF ve diğer immün mediyatörlerin salınım) patogeneizde rol oynamaktadır.

**Ülseratif kolit:** Kolon ve rektumu tutar. Tüm kolonu tuttuğunda ülseratif pankolit, sadece rektumu tuttuğunda ülseratif proktit/ ülseratif proktosigmoidit ve nadir de görülse ileum tutulumu olduğunda "backwash ileit" geriye doğru tutulan ileit olarak isimlendirilir. Morfolojik olarak makroskopide atlamalı alanlar olmadan tüm kolonu veya bir segmenti (çoğunlukla rektum ve sol kolon) tutan devamlı, kırmızı, granüler, frajil psödopolipler izlenen mukoza ile karakterizedir. Mikroskopik olarak, diffüz tutulum gösteren mukoza ve yüzeyel mukozaya sınırlı enflamasyon, epitelit, kriptit, kript apsesi, ülserler gözlenir. Kronisite geliştiğinde submukozal fibrozis, mukozal atrofi, distorsiyon, metaplazi izlenebilir.

**Crohn hastalığı:** Gastrointestinal sistemde tüm alanları tutabilir; en sık terminal ileum, ileoçekal valv ve çekum tutulumu yapar. Makroskopik incelemede keskin sınırlı, çok sayıda atlayan lezyonlar, erken dönemde aftöz ülserler, geç evrede progresyon göstererek bağırsak eksenine paralel birleşmiş ülserler izlenir. Mukozal yapının bozulmasına bağlı kaldırım taşı görüntüsü ve fissür varlığı da görülür. İleri dönemde strüktür ve bağırsak duvarında kalınlaşma ip benzeri görünüm, sarmalayan etraf yağlı doku dikkati çeker. Mikroskopik görünüm ülseratif kolite benzer ancak lezyonlar atlamalı ve derin fissürleşen ülserler görülür. Ek olarak ülseratif kolitte görülmeyen kazeifiye olmayan granülomlar, tutulan ve tutulmayan alanlarda, mezenterik lenf nodlarında izlenebilir. Kronik hastalıkta ince bağırsakta psödopilorik metaplazi, sol kolonda Paneth hücre metaplazisi ve mukozal atrofi gelişebilir.

Her iki hastalıkta da klinik çok değişkendir; en sık aralıklı kanlı mukuslu hafif diyare, ateş ve karın ağrısı görülür. Ancak Crohn'da fissürlere bağlı perforasyon, ülseratif kolitte toksik megakolon gibi hayati tehdit eden klinik tablolarla da karşılaşılabilir. Üveit, migratuar poliartrit, sakroileit, ankilozan spondilit, çomak parmak, ülseratif kolitte daha çok oranda olmak üzere primer sklerozan kolanjit gibi ekstraintestinal tutulumlar da görülebilir. Pankolit varlığında, 8-10 yıldan daha uzun süren hastalık varlığında, aktif enflamasyonun şiddeti ve sıklığı fazlaysa iltihabi bağırsak hastalığı olan olgularda displazi ve karsinom gelişme sıklığı yüksektir. Bu nedenle tarama biyopsileri ile izlem yapılması gerekir.

Diğer başlıca kronik kolit etkenleri diversiyon koliti, mikroskobik kolit, "graft versus host" hastalığıdır.

## KAYNAKLAR

1. Vinay Kumar Abul Abbas Jon Aster. Robbins & Cotran Pathologic Basis of Disease, 10. Basım. Elsevier, Philadelphia.
2. Fatma Carniero, John KC, Chan, Nga-Yin Annie Cehung ve ark. WHO Classification of Tumours. Digestive system tumors. 5. Basım.

# NEOPLASTİK BARSAK HASTALIKLARI VE REKTUM, ANÜS, PERİANAL HASTALIKLAR PATOLOJİSİ

Prof. Dr. Nevra Dursun Kepkep

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Başakşehir Çam Sakura Şehir Hastanesi, Tıbbi Patoloji, İstanbul

## İnce Bağırsak ve Kolonun Polipleri ve Neoplastik Lezyonları

### Polipler

**Enflamatuvar polipler:** Kronik hasar ve iyileşme sonucu oluşurlar. Morfolojik olarak, lamina propria fibromusküler hiperplazi, mikst enflamatuvar hücreler, erozyon ve epitelyal hiperplazi izlenir.

**Hamartomatöz polipler:** Sporadik veya sendromik olarak görülebilirler. Kolonda görülen polipozis sendromları, Peutz-Jeghers sendromu, Juvenile Polipozis sendromu, Cowden sendromu, Cronkhite-Canada sendromu, Bannayan-Ruvalcaba-Riley sendromu, Tuberoskleroz ve Familial Adenomatöz Polipozis sendromudur. Sporadik görülebilen hamartomatöz polip ise juvenil poliptir. Genellikle 5 yaş altı çocuklarda görülmekle birlikte erişkinlerde de görülebilir. Morfolojik olarak enflamatuvar polibe benzer görünümündedir.

**Hiperplastik polipler:** Altıncı-yedinci dekatta görülen patogenezi tam olarak açıklanamayan kolon polipleridir. Çoğunlukla sol kolon yerleşimli 0,5 cm'den küçük poliplerdir. Mikroskopik olarak, matür goblet ve absorbtif hücrelerden oluşan, tırtıklı yıldızlı gland lümenleri ile karakterize lezyonlardır.

**Neoplastik kolon polipleri:** Gastrointestinal sistemde en sık kitle oluşturan lezyonlardır. Boyutları değişkendir. Saplı veya sesil görülebilirler. Ortalama görülme yaşı 50'dir. Epitelyal displazi taşıdıkları ve kanser prekürsörü oldukları için toplumda 45-50 yaşta başlayan tarama endoskopileri yapılmalıdır. Makroskopik olarak yüzeyden kabarık kadifemsi, ahududu görünümde kolayca kopabilen yapıdadırlar. Mikroskopide klasik adenomlarda nükleer hiperkromazi, elongasyon ve sıralanma artışı yani displazi varlığı görülmelidir. Klasik adenomlarda displazi çoğunlukla yüzeyden başlar. Goblet hücrelerinde kayıp, eozinofilik sitoplazma, büyük nükleol olabilir. Pediküle olduğunda fibromusküler tabaka içeren sap içerirler. Klasik adenomlar yapısal olarak gland veya villöz yapıda olmalarına göre tübüler, villöz veya tübülovillöz olarak adlandırılırlar. Villöz adenomlarda karsinom riskinin daha fazla olduğu bildirilmiştir. Sesil serrasyon gösteren adenomlar, sağ

kolon yerleşimli endoskopik ve mikroskopik olarak hiperplastik polibe benzeyen adenomlardır. Hiperplastik poliplerden farklı olarak serrasyon kript bazalinde de devam eder ve bazalde kript tabanında genişleme görülür. Poliplerde displazi düşük dereceli ve yüksek dereceli olarak iki tipte görülür. Bağırsak da adenomlarda karsinom geliştiğinde diğer organlardan farklı olarak sadece lamina propria ve muskularis mukozada sınırlı kalan karsinomlar intramukozal/*in situ* karsinom olarak kabul edilirler. Submukoza invazyonu yapan tümörler invaziv tümör olarak kabul edilir. Adenomlarda boyutun büyük olması ve yüksek dereceli displazi varlığı karsinom gelişme riskini artırır.

### Bağırsak Karsinomu

İnce bağırsakta kanser gelişimi çok nadirdir ve kolon ile benzer özellik taşımaktadır. Bu nedenle sadece kolorektal karsinomlar ele alınacaktır. En sık adenokarsinom görülür. Ancak DSÖ'de tanımlanan pek çok tipte daha az oranda görülebilir. Kolorektal kanserler ABD'de kanser-ilişkili sıralamasında 2'dir. Ayrıca ülkemizde görülen en sık 3. kanser nedenidir. Yağ ve karbonhidratların yüksek alımı ve lifli gıdaların düşük alımı risk faktörü olarak görülmektedir.

Familial Adenomatöz Polipozis sendromu, Hereditör Non-polipozis Kolorektal Kanser sendromu gibi sendromlarla birlikte görülebilir.

**Familial Adenomatöz Polipozis sendromu:** APC gen mutasyonu sonucu gelişen otozomal dominant bir hastalıktır. Nadiren *MUYT* geni mutasyonu da bu sendroma sebep olur. Kolonda 100'den fazla polip görülmesi ile tanı konulur. Bu hastalarda genellikle 30 yaşından önce kanser gelişir. Gardner sendromu ve Turcot sendromu ekstragastrointestinal bozuklukların da görüldüğü varyantlarıdır.

**Hereditör Non-polipozis Kolorektal Kanser sendromu (Lynch sendromu):** Ailesel olarak kolon, endometrium, mide, over, ureter, beyin, ince bağırsak, hepatobiliyer sistem ve deride kanser görülme sıklığının arttığı hastalardır. En sık MLH1 ve MSH2 olmak üzere DNA tamir genlerinde bozukluk vardır. Kanser gelişimi için ikinci kopya mutasyonu ve epigenetik değişiklikler gereklidir. Bu tümörler mikrosatellit instabil tümörlerdir. Genellikle genç yaşta, sağ kolonda görülürler.



### Ailesel olmayan kolorektal adenokarsinom patogenezi:

Patogenezinde en fazla rol oynayan bozukluk APC/B-Katenin yolağı ilişkili WNT sinyal yolağı bozukluklarıdır. Daha az oranda DNA tamir genlerinde defekt sonucu oluşan mikrosatellit insitabilite gelişimi ve mikrosatellit insitabilitesi olmaksızın gelişen CpG ada metilasyonu gibi moleküler bozukluklar rol oynar.

Makroskopik olarak, distal kolon yerleşimli tümörler daha çok lümeni daraltan anüler özellikte tümörler iken sağ kolon tümörleri polipoid ve egzofitik görünümündedir.

Mikroskopik olarak, tümörler kolon adenomlarında izlenen hücrelere benzer displastik kolumnar hücrelerin oluşturduğu infiltratif glandlar ve belirgin desmoplastik stroma vardır. Prognoz diğer organlarda olduğu gibi evreye bağlıdır ve evrelemede çoğunlukla TNM (tümör, nodal tutulum, uzak organ metastazi) sistemi kullanılır. Periton tutulumu en kötü prognostik parametredir.

### ANAL KANAL

En sık görülen anal kanal lezyonu anal ve perianal venöz pleksusun variköz dilatasyonu sonucu oluşan hemoroidlerdir. Anal kanalda adenokarsinom, skuamöz hücreli karsinom ve transizyonel zondan kaynaklanan bazoloid skuamöz hücreli karsinom görülebilir.

### APENDİKS

Apendiks normal gerçek bir divertiküldür. Akut ve kronik iltihap görülebilir. Akut apendisit tanısı için muskularis propria nötrofil görülmesi gereklidir.

En sık görülen apendiks tümörü nöroendokrin tümördür. En sık görülen adenom sesil serrasyon gösteren adenomdur.

Apendiskte nöroendokrin tümörlerden sonra görülen en sık epitelyal neoplazi düşük dereceli müsinöz neoplazidir. Klinikte apendiks lümeninin tamamıyla müsin ile dolduğu mukosel olarak karşımıza çıkar. Çoğunlukla ameliyat sonrası kür sağlanır. Ancak bazı olgularda tüm peritonu tutan psödomiksoma peritonei kliniğine neden olabilir.

### GASTROİNTESTİNAL SİSTEM NÖROENDOKRİN TÜMÖRLERİ

Endokrin tümörlerin çoğunluğu gastrointestinal sistem kökenlidir. Metastaz yetenekleri diğer epitelyal tümörlerden daha

düşük olduğu için önceleri karsinoid olarak adlandırılmışlardır. Makroskopik olarak, submukozal veya intramural yerleşimli polipoid lezyonlardır. Kesit yüzü sarı-ten renkli nodüler görünümündedir.

Mikroskopik olarak, ada, trabekül, kordon, gland, tabaka yapan pembe sitoplazmalı tuz biber kromatinli oval nükleuslu hücrelerden oluşan tümörlerdir. İmmünohistokimyasal olarak, endokrin granül belirteçleri sinaptofizin ve kromogranin pozitif boyanırlar. Prognozda ki67 proliferasyon indeksi ve mitoz önemlidir.

Forgut endokrin tümörleri, en sık mide lokalizasyonlu, benign davranışlıdır. Çoğunlukla lokal ekzisyon yeterlidir. Daha çok jejunum ve ileum yerleşimli olan midgut tümörlerinde ise metastatik hastalık sıktır. Hindgut tümörleri, en sık apendiks ve kolorektal yerleşimlidir. Çoğunlukla insidental saptanırlar ve metastaz nadirdir.

### GASTROİNTESTİNAL STROMAL TÜMÖR

Batında görülen en sık mezenkimal tümördür. GIS'in peristaltizminden sorumlu intersisyel kaval hücrelerinin tümörüdür. En sık mide lokalizasyonludur. %75-80'inde tirozin kinazı kodlayan gen C-Kit mutasyonu, %8'inde PDGFRA mutasyonu görülür. Süksinat dehidrogenaz kompleksi mutasyonları ve diğer mutasyonlar da görülebilir.

Makroskopik olarak, değişken boyutta soliter iyi sınırlı, etli kitleler oluştururlar.

Mikroskopik olarak, çoğunlukla elonge iğsi hücreler daha az oranda epitelioid tip hücreler veya her iki tip hücreden oluşur. İmmünohistokimyasal olarak C-KIT, CD34 ve DOG-1 pozitifliği tanı koydurucudur.

Prognoz, lokalizasyon, çap ve mitozla bağlıdır.

### KAYNAKLAR

1. Vinay Kumar Abul Abbas Jon Aster. Robbins & Cotran Pathologic Basis of Disease, 10. Basım. Elsevier, Philadelphia.
2. Fatma Carniero, John KC, Chan, Nga-Yin Annie Cehung ve ark. WHO Classification of Tumours. Digestive system tumors. 5. Basım.

# KARACİĞER VE SAFRA YOLLARI PATOLOJİSİ

Prof. Dr. Sibel Bektaş

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hamidiye Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

## Karaciğer Hastalığı ile İlişkili Kavramlar

1. Hepatik zedelenme
2. Sarılık-kolestaz
3. Hepatik yetmezlik
4. Siroz

## Hepatik Zedelenmenin Morfolojisi

### 1. Dejenerasyon ve hücre içi birikimler

- Balonlaşma dejenerasyonunda hepatosit şişkin ve ödemli sitoplazması düzensiz berrak boşluk içerir. Foamy dejenerasyonda safra nedeniyle şişkin köpüksü görünüm vardır.
- Demir, bakır vb. birikimi oluşabilir. Steatoz: Yağ birikebilir.

### 2. Nekroz ve apoptoz

- İskemik koagülasyon nekrozu: Hücreler soluk boyanır, nükleuslar lizise uğramıştır.
- Toksik, immünolojik nekroz: Hepatositler küçülmüş, piknotik ve eozinofilik görünür, parçalanmış nükleuslar içerir. Litik nekrozda osmotik şişme ve rüptür gelişir.
- Fokal nekroz: Hepatositleri tek tek etkileyen veya bir kısmında sınırlı kalan nekroz.
- İnterfaz hepatiti: Periportal parankimdeki hepatositlerde nekroz ve portal alan enflamasyonu (piecemeal nekroz)
- Köprüleşme nekrozu: Portal-portal, portal-santral, santral-santral
- Submasif, masif nekroz: Karaciğer yetmezliğine bağlı gelişebilir.
- Abse: Dissemine enfeksiyonda gelişebilir.

### 3. Enflamasyon

Akut veya kronik enflamasyon ile birlikte görülen karaciğer hasarı hepatit olarak adlandırılır. Enflamasyon nekrozu veya nekroz enflamasyonu tetikleyebilir. Viral hepatitlerde T-hücrelerinin hepatositlere saldırması karaciğer hasarında sık izlenir. Enflamasyon portal alanda sınırlı kalabilir veya parankimi etkileyebilir. Hepatositler nekroza veya apoptoza uğradığında makrofajlar bunları temizler, bu alanlarda enflamatuvar hücre birikimleri görülür.

### 4. Rejenerasyon

Bütün karaciğer hastalıklarında görülür. Hücre ölümü veya rezeksiyona yanıt olarak hepatoselüler proliferasyon

gelişir. Karaciğer dokusunda mitoz, hepatik kordların kalınlaşması, parankimde düzensizlik ve portal alanda safra kanalı proliferasyonu gözlenir. Nekrozda bağ dokusu yapısı etkilenmemişse karaciğer normal yapısını tekrar kazanabilir.

### 5. Fibrozis

Enflamasyona veya doğrudan toksik ajanlara yanıt olarak gelişen fibrozis geri dönüşümsüzdür. Kollajen birikimi vardır, erken dönemde portal alan ve santral ven çevresindedir, fibrozis devam ettikçe skar dokusu ile çevrili rejeneren hepatosit nodülleri oluşur.

### Sarılık-Kolestaz

Sarılık: Bilirubin (konjuge olmamış veya olmuş) dokularda birikmesi ve sarı renk vermesidir. Konjuge olmamış bilirubin suda çözünmez, serum albümine bağlıdır, idrara çıkmaz, albumine bağlı olmayan bilirubin artarsa (eritroblastozis fetalis, ilaçlar) dokularda birikir. Konjuge bilirubin suda çözünür, toksik değildir, albumine gevşek bağlanır ve idrara çıkar. Normal bilirubin değeri 0,3-1,2 mg/dL arasındadır. Sarılık durumunda >2-2,5 mg/dL'dir. Konjuge olmamış hiperbilirubinemi nedenleri arasında bilirubin üretiminin artması (hemolitik anemi, gastrointestinal kanama), hepatik geri alımın azalması (ilaçlar) ve bozulmuş konjugasyon (yenidoğanda fizyolojik sarılık, Crigler-Najjar I ve II hepatit, siroz) yer alır. Konjuge hiperbilirubinemi nedenleri arasında ise azalmış hepatik salınım ve safra akımının bozulması bulunur. Herediter hiperbilirubinemiler:

### Konjuge olmamış hiper bilirubinemiler:

- Crigler-Najjar I: OR, üridin difosfat glukuronozil transferaz-glukuronosiltransferaz (UGT) yok, karaciğer normal görünümde, ölümcüldür.
  - Crigler-Najjar II: OD, UGT aktivitesi azalmış, karaciğer normal görünümde, nadiren kern ikterus gelişir.
  - Gilbert: OD, UGT aktivitesi azalmış, karaciğer normal görünümde, masum seyirlidir.
- Konjuge hiper bilirubinemiler:
- Dubin-Johnson: OR, safra kanalı membran transport proteini eksik, karaciğer koyu pigmentli görünümündedir.
  - Rotor: OR, hepatik geri alım ve salınım defektleri vardır, karaciğer normal görünümündedir.

**Kolestaz:** Hepatoselüler disfonksiyon, ekstra hepatic veya intrahepatik biliyer obstrüksiyon ile oluşur. Sarılık, pruritis (safra asidi artışı), deri ksantomları (kolesterol birikimi), serum alkalin fosfataz artışı, beslenme bozukluğuna bağlı semptomlar (A, D, K vitamin eksikliği) görülür.

**Byler hastalığı:** OR, safra tuzu ve fosfotidil kolin salınım bozukluğu olan ilerleyici intrahepatik kolestazdır. Morfolojik olarak genişlemiş kanallarda yeşil-kahverengi safra tıkaçları görülür, kanalların rüptürü ile safra Kupffer hücrelerince fagosite edilir, hepatositlerde pigment izlenir (köpüksü dejenerasyon), apoptozis olabilir, ileri durumda safra gölcükleri gelişir. Portal alanda safra kanalı proliferasyonu, ödem, nötrofiller ve ileri durumda portal fibrozis, siroz gelişir.

### Hepatic Yetmezlik

Akut-kronik olabilir, mortalitesi yüksektir, fonksiyonel kapasitesinin %80-90'ı etkilenmeden görülmez. Masif nekroz fulminant viral hepatit (en sık), ilaç (asetaminofen, halotan, rifampin, MAO inh.) ve CCl4, Amanita phalloides toksikasyonlarında görülebilir. Kronik karaciğer hastalığında en sık neden, sirozdur. Aşkar nekroz olmadan hepatic disfonksiyon sonucunda da gelişebilir hepatic yetmezlik, hepatosit metabolizması bozulmuştur (Reye send., tetrasiklin, gebelikte akut yağlı karaciğer).

**Siroz:** Kronik karaciğer hastalığının son evresidir. Temel özellikleri köprüleşen fibröz septaların ve rejenerasyona bağlı parankimal nodüllerin oluşumudur. Nodüller boyutlarına göre <3 mm mikronodül veya >3 mm makronodül olarak adlandırılır. Sirozda tüm karaciğer temel yapısı bozulur. Etiyolojisinde alkolik karaciğer hastalığı, viral hepatit, biliyer hastalık, primer hemokromatozis, Wilson hastalığı,  $\alpha$ 1-antitripsin eksikliği, kriptojenik siroz, çocukta galaktozemi, tirozinozis, kanser infiltrasyonu, ilaç, sifilis ve kardiyak siroz olmak üzere çok çeşitli durumlar yer alabilir. Patogenezde ilerleyici fibrozise bağlı tip 1 ve 3 kollajen hepatic parankimi istila eder. Normalde tip 1 ve 3 kollajen portal alanda ve santral ven çevresinde; tip 4 kollajen disse aralığında bulunur. Lobülü septalara ayırır, septalardaki damarlar portal damarları santral venlerle birleştirir (şantlar), Disse aralığında kollajen birikimi endotel pencerelerini azaltır, sinüzoidal boşluklar kapillerlere benzer görünüm alır, hepatic protein salınımı bozulur. Aşırı kollajenin kaynağı myofibroblast hücrelerine dönüşen Ito hücreleridir. Karaciğer yetmezliğine bağlı ölüm, portal hipertansiyon ve hepatoselüler kanser gelişebilir. Portal hipertansiyon portal akıma direnç oluşturan nedenlere bağlı olarak gelişir:

- **Prehepatik:** Obstrüktif tromboz, portal ven daralması, masif splenomegali
- **Intrahepatik:** Siroz, masif yağlı değişim, şistosomiyazis, granümatöz hastalık (sarkoidoz, tüberküloz), portal dolaşımı etkileyen hastalıklar

- **Posthepatik:** Sağ kalp yetmezliği, konstrüktif perikardit, hepatic ven obstrüksiyonu

### Viral Hepatic

Hepatic A virüsü, Hepatic B virüsü (HBV), Hepatic C virüsü (HCV), Delta, Hepatic E virüsü, Hepatic G virüsü. Klinik olarak taşıyıcılık, asemptomatik enfeksiyon, akut hepatic, kronik hepatic ve fulminan hepatic oluşturabilir. Morfolojik olarak tüm viral hastalıklarda benzer bulgular görülebilir. İlaç reaksiyonları viral hastalığı taklit edebilir. HBV enfeksiyonunda buzlu cam hepatositler (HBsAg; ince granüllü eozinofilik sitoplazma) vekumlu nükleus (HBcAg; aktif replikasyonu yansıtır) gözlenir. Akut hepaticte balonlaşma dejenerasyonu, kolestaz, HCV'de yağlı değişiklik sık diğerlerinde nadir görülür, nekroz iki şekilde gelişebilir: hepatosit membran rüptürü sonucunda sitoliz, retikülin çatısı çöker, bu alanda makrofajlar bulunur ve diğer şekli olan apoptozis biçiminde görülebilir. Portal alanda enflamasyon, interfaz hepatic, köprüleşme nekrozu ve HCV enfeksiyonunda daha sık olarak safra kanal proliferasyonu gelişir. Kronik formda bunlara ek olarak ileri dönemde siroz gelişir. Fulminant hepatic hepatic yetmezliğin 2-3 haftada hepatic ensefalopatiye ilerlemesidir. %60 viral, %30 ilaç-kimyasal (asetaminofen, isoniazid, MAO inhibitörleri, halotan, metildopa, Amanita phalloides) nedenlidir.

**Otoimmün hepatic:** Çeşitli immünolojik anomalilere sahip hastalarda görülen kronik hepatic formudur. Histopatolojik olarak kronik hepatic bulguları yanı sıra plazma hücresinden zengin enflamasyon gözlenir. Kadında sıktır ve viral seroloji negatiftir. Serum immünoglobulin (Ig)G yüksek, %80 olguda ANA, anti düz kas antikor titresi yüksek ve anti-mitokondriyal antikor negatiftir. Siroz gelişim riski %5'tir.

**İlaç ve toksine bağlı karaciğer hastalığı:** Hasar nedenleri arasında direkt toksisite, karaciğer tarafından aktif hale dönüştürülen toksin ve bir ilaç/metabolitin bir hücrel proteini immünojene dönüştüren haptent etkisi göstermesi ile gelişebilir. Hasar ani ya da haftalar, aylar içinde gelişebilir. Karaciğer fonksiyon bozukluğu, hepatosit nekrozu ve kolestaz bulguları görülür, morfolojik olarak karaciğerde kronik ilaç hasarı, kronik viral hepatic histopatolojisinden ayrılamaz. Serolojik inceleme çok önemlidir. Sınır dozun aşımı ile beklenen ilaç reaksiyonları görülebilir. Bireyin maddeyi metabolize etme potansiyeline bağlı olarak beklenmeyen reaksiyonlar görülebilir.

**Alkolik karaciğer hastalığı:** Hepatic steatoz, alkolik hepatic ve siroz oluşturabilir. Hepatic steatozda karaciğer büyür (4-6 kg). Alkol kullanımında mikroveziküler yağ damlacıkları sonrasında kronik kullanıma bağlı makroveziküler damlalar oluşturur, önce sentrilobüler; sonra tüm lobülde görülür. Alkolik hepaticte intermediate filaman birikimi olan Mallory cisimcikleri görülür, özgül değildir; Wilson hastalığı, primer biliyer siroz, kronik kolestazda da görülebilir. Ayrıca eozinofilik inklüzyon ve dejenerasyon hepatositler çevresinde nötrofilik reaksiyon alkolik

hepatitte görülebilir. Alkolik siroz yavaş gelişir, başlangıç döneminde karaciğer büyük, yağlı ve ağırdır, ileri dönemde küçülür, fibrozis gelişir başlangıç döneminde mikronodüller gelişir, zamanla fibrozis belirginleşir, yağ azalır, karaciğer küçülür, makro ve mikro nodüler siroz oluşur. Laennec sirozu ise nodüllerin iskemik nekrozudur.

**Metabolik ve pediyatrik hastalıklar:** Hemokromatozis, Wilson hastalığı, alfa-1 antitripsin yetmezliği ve neonatal hepatittir. Hemokromatozis pankreas, karaciğer gibi parankimal organlarda demir birikimidir. Genetik (OR herediter hemokromatozis) ve sekonder formu olabilir. Sekonder olarak parantel aşırı demir alımı (transfüzyon), inefektif eritropoez ( $\beta$  talasemi, sideroblastik anemi, piruvat kinaz eksikliği), oral aşırı demir alımı, konjenital atranferrinemi ve kronik karaciğer hastalığında (alkolik karaciğer, porfiria kutenea tarda) gözlenir. Morfolojik olarak karaciğer, pankreas, miyokard, hipofiz, adrenal, tiroid, paratiroid, deri, eklem harabiyeti oluşturan hemosiderin birikimi oluşur. Kalp kahverenkli, büyük, fibrotiktir. Pankreasta fibrozis ve diyabet gelişir. Karaciğerde Prussian mavisi ile boyanan önce periportal hepatositlerde sarı hemosiderin granülleri görülür, doğrudan toksiktir, enflamasyon görülmez, ilerledikçe siroz gelişir. Demir miktarı biyokimyasal olarak taze dokuda ölçülebilir.

**Wilson hastalığı:** OR'dir. Normalde besinlerle alınan bakırın %40-60'ı mide, duodenumda emilir. Albümin ile karaciğere taşınır. Bakır hepatositte  $\alpha$ 2-globülin ile birleşir seruloplazmin (metallotionin) oluşur, tüm bakırın %90-95'ini taşır. Hepatosit kanaliküler membranındaki transmembran bakır-taşıyıcı ATPaz etkilenmiştir. Beş yaş civarında bakır dolaşıma çıkar, karaciğer, beyin, kornea, böbrek, kemik, eklem, paratiroid gibi organlarda birikim başlar. Seruloplazmin düşüklüğü tanısaldır. Karaciğer ve idrar bakırını artır.

$\alpha$ 1-antitripsin eksikliği OR'dir.  $\alpha$ 1-antitripsin, proteaz inhibitörüdür, özellikle enflamasyon bölgesinde nötrofil proteazları etkiler, eksikliği pulmoner amfizeme yol açar. Morfolojik olarak PAS+, diastaz dirençli hepatositte globüler inklüzyonlar, yağlı değişim, Mallory cisimi, hepatit ve kolestaz görülür.

Neonatal hepatitte uzamış konjuge hiper bilirubinemi, kolestaz, infantta koyu idrar, sarılık, hepatomegali görülür. Neonatal kolestazda öncelikle toksik, metabolik ve infeksiyöz etkenler düşünülmelidir, bunlar yoksa idiyopatiktir. Tanı karaciğer biyopsi ile konulur.

**İntrahepatik safra yolları hastalıkları:** Sekonder biliyer siroz, Primer biliyer siroz, primer sklerozan kolanjit ve safra yolu anomalilerini içerir.

**Sekonder biliyer siroz:** Ekstra hepatik tıkanma sonucunda gelişir. Yetişkinde en sık neden kolelitiazis, safra yolu tümörü, pankreas tümörü, cerrahi striktürler; çocukta ise biliyer arazi, koledok kisti ve kistik fibrozisdir. Fibrozis sonucu siroz gelişir. Sekonder enfeksiyonlar gelişebilir.

**Primer biliyer siroz:** En önemli bulgu intra hepatik safra kanallarının granülatöz yıkımıdır, yoğun portal lenfositler, periportal parankimde enflamasyon, nekroz, kolestaz, zamanla fibrozis ve siroz gelişir.

**Primer sklerozan kolanjit:** İntra ve ekstrahepatik safra yollarının enflamasyonu, fibrozis, segmental konstrüksiyon, lümen obliterasyonu konsantrik periduktal fibrozis (soğan zarı fibrozisi) meydana gelir. Etiyolojisi bilinmemektedir. Enflamatuvar bağırsak hastalığı ile birliktelik sıktır.

#### Safra Yolu Anomalileri

- **Von Meyenburg kompleksleri:** Embriyonik safra yolu kalıntılarının gerilememesidir, portal alanda küçük kanallar görülür.
- **Polikistik karaciğer:** OD, çok sayıda safra yolu epiteli ile döşeli kistler vardır, safra içermez.
- **Konjenital hepatik fibrozis:** OR, portal alanda yoğun kollajen birikimi, parankim nodülleri, fibröz doku içinde anormal şekilli safra kanalları gözlenir.
- **Caroli hastalığı:** İntrahepatik safra kanallarında segmental dilatasyon gözlenir.

#### Pasif Konjesyon-Sentrilobüler Nekroz

**1- Sağ kalp yetmezliği:** Sentrilobüler sinüzoidlerde konjesyon, sentrilobüler hepatositlerde zamanla atrofi gelişir.

**2- Sol kalp yetmezliği-şok:** Hepatik hipoperfüzyon ve hipoksiye yol açar. Sentrilobüler iskemik nekroz gelişir.

**3- Ağır kalp yetmezliği:** Tipik sentrilobüler fibrozis görülür.

Sol kalp yetmezliğinden kaynaklanan hipoperfüzyon ve sağ kalp yetmezliğinden kaynaklanan konjesyon kombinasyonu sentrilobüler hemorajik nekroz adı verilen hindistan cevizi karaciğer (Nutmeg karaciğer) görünümüne yol açar.

**Peliozis:** Karaciğerde sinüzoidal dilatasyon durumudur. Anabolik steroidler, oral kontraseptifler, danazol kullanımı ile insan bağışıklık yetmezliği virüslü hastada bartonella enfeksiyonu sonucu gelişebilir.

**Budd-chiari (hepatik ven trombozu):** Polisitemia vera, gebelik, postpartum, oral kontraseptif, hepatoselüler karsinom ile ilişkili olabilir. Karaciğer şişkin, sentrilobüler konjesyon ve nekroz gözlenir.

#### Karaciğer Tümörleri

**Benign tümörler:** Kavernöz hemanjiom, fokal nodüler hiperplazi, karaciğer hücreli adenomdur.

**Primer karaciğer karsinomu:** Çoğunluğu hepatoselüler karsinomdur, %85-90'ında siroz bulunur. Hepatoblastom, anjiyo sarkom ve kolanjiyo selüler karsinom nadir formlarıdır. Etiyolojisinde HBV, kronik karaciğer hastalığı, küflenmiş tahıllar ve yer fıstığında bulunan Aspergillus flavus (aflatoksindir, protoonkogen ve p53 mutasyonuna sebep olur) yer alır.

Kolanjiyo karsinomda yoğun fibröz stromada atipik kolumnar epitel ile döşeli tubuler yapılar gözlenir.

**Metastatik tümörler:** Primer karsinomundan daha sık görülür. En sık kolon, akciğer, meme karsinomları karaciğere metastaz yapar.

### Safra Kesesi ve Safra Yolları Hastalıkları Patolojisi

#### Konjenital Anomaliler

**Şekil anomalileri:** En sık, fundusdistalinin gövdeye katlanması sonucu oluşan "Phrygiancap" deformitesi, divertikül ve kistlerdir.

**Sayı anomalileri:** Duplikasyon, triplikasyon, multiseptasyon (saat camı safra kesesi: transversseptalı safra kesesi), Agenezisdir.

**Pozisyon anomalileri:** Karaciğer içine parsiyel veya tam gömülme, yüzen safra kesesi: uzun, mezenter veya karaciğere zayıf tutunan safra kesesidir.

**Heterotopi:** Safra kesesinde ektopik doku bulunmasıdır.

**Kolesterolozis:** Çoğunluğu erişkin kadınlardır. Kolesterol esterleri ve trigliseridin subepitelyal makrofajlarda/safra kesesi epitelinde birikmesidir. Kan kolesterol düzeyi ile ilişkisi yoktur.

**Kolelitiazis:** %80 kolesterol taşları, %20 pigment taşlarıdır ve bilirubin/kalsiyum tuzları içerir. Patogenezde:

**1. Süpersatürasyon:** Kolesterol konsantrasyonu safrada eriyebilme kapasitesinin üzerine çıkarsa kolesterol monohidrat kristalleri halinde çöker.

**2. Nükleasyon gelişiminin indüklenmesi:** Kolesterol kristallerinin çökmesi için bir nidus- çekirdek oluşumu.

**3. Staz:** Kolesterol kristallerinin safra kesesinde uzun süre kalmasına, taş oluşması ve büyümesinde anahtar rol oynar.

Akut taşlı kolesistit: Patogenezinde safra akımının durmasına bağlı olarak safra kesesi duvarında kimyasal irritasyon ve enflamasyon mukozadaki fosfolipazları aktive eder, biliyer lesitin mukoza için toksik izolesitine dönüşür, normalde koruyucu glikoprotein mukus tabakasının kaybı, mukoza epitelinin safra tuzları ile karşılaşması, distandü kese duvarında prostaglandin salgılanmasının enflamasyona katkısı, distansiyon/artmış kese içi basıncın mukozaya kan akımını azaltması ve bakteriyel kontaminasyon yer alır.

**Akut taşsız kolesistit:** Opere edilen akut kolesistit olgularının %5-22'sinde taş bulunmaz. Büyük cerrahi operasyon geçirenler, ağır travma, ağır yanıklar, sepsis, post partum dönemde görülür. Dehidrasyon, safra kesesi stazive bakteriyel kontaminasyon olaya katkıda bulunur.

**Kronik kolesistit:** Genellikle safra taşları ile birlikte. *E. coli* ve enterokoklar 1/3 olguda safra kültüründe üretilebilir. Akut taşlı kolesistitten farklı olarak safra kesesi obstrüksiyonu zorunlu değildir.

#### Ekstrahepatik Safra Yolları Hastalıkları

**Koledokolitiazis:** Biliyer duktus sisteminde taş oluşumudur. Semptomlar tıkanma, pankreatit, kolanjit, karaciğer apsesi, sekonder biliyer siroz, akut taşlı kolesistite bağlıdır.

**Asendan kolanjit:** Safra duktusunun bakteriyel enfeksiyonudur, genellikle koledokolitiazis zemininde gelişir. Tipik olarak biliyer sisteme Oddi sfinkterinden giren bakteriler (*E. coli*, *Klebsiella*) sorumludur.

**Ekstrahepatik biliyer atrezi:** Ekstrahepatik safra duktuslarının yıkımına veya bazı bölümlerinin yokluğuna bağlı olarak safra akımı tıkanır. Erken çocukluk dönemindeki hızla ilerleyen biliyer siroza bağlı karaciğere bağlı ölüm nedenleri arasında en sık görülendir. Karaciğer transplantasyonuna yönlendirilen çocukların %50 ile %60'ını oluşturur. Enflamasyon ve ekstrahepatik safra yollarının fibröz striktürü ile 3 ile 6 ayda siroz gelişir.

**Koledok kistleri:** Genellikle ana safra kanalının konjenital dilatasyonlarıdır. Sıklıkla 10 yaşın altındaki çocuklarda non-spesifik sarılık ve tekrarlayan karın ağrısı semptomları görülür. Caroli hastalığı (intrahepatik safra duktusu dilatasyonu) ile birlikte bulunabilir. Taş oluşumuna, stenoz, yapışıklık, pankreatit ve erişkinde safra duktusukarsinomuna yatkınlık yaratabilir.

#### Safra Kesesi Benign Tümörleri

**Non-neoplastik polipler:** %90 oranındadır. Kolesterol polipleri, hiperplastik/metaplastik polipler, enflamatuvar polipler ve lenfoid polipleri içerir.

**Neoplastik polipler:** Adenom ve adenomyomayı içerir.

**Safra kesesi karsinomu:** Kadınlarda biraz daha sıktır, safra taşı %60 ile %90'ında bulunur, ancak arada nedensel bir ilişki olup olmadığı bilinmemektedir. Kronik safra kesesi enflamasyonu risk faktörü olabilir. Çoğunluğu adeno karsinom morfolojisindedir.

Ekstrahepatik safra yollarının karsinomu: Ekstrahepatik safra yolları karsinomları ekstra hepatik biliyer sistemin ampulla Vateri'ye kadar olan kısmında yer alan nadir görülen tümörlerdir. Koledok kisti, ülseratif kolit ve kronik *C. sinensis* ve *Giardia lamblia* enfeksiyonu olanlarda risk yüksektir. Çoğu adeno karsinomdur. Sağ ve sol hepatik safra duktuslarının bileşke yerinde gelişen tümörlere Klatskin tümörü denir.

#### KAYNAKLAR

1. Kumar V, Abbas AK, Aster JC. Robbins Basic Pathology. Liver and Gallbladder. 10th edition Philadelphia, Pennsylvania: Elsevier; 2018;637-677.
2. Kumar V, Abbas AK, Aster JC. Robbins Temel Patoloji. Karaciğer, Safra kesesi ve Safra Yolları. 9. Baskı. Philadelphia: Elsevier; 2014;603-644.

# METABOLİZMA PATOLOJİSİ-PANKREAS

Prof. Dr. Nevra Dursun Kepkep

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Başakşehir Çam Sakura Şehir Hastanesi, Tıbbi Patoloji, İstanbul

## PANKREAS

Pankreas hem endokrin hem de ekzokrin salgı yapan bir organdır.

### Pankreasın Konjenital Anomalileri

Pankreasın embriyolojik gelişimi de kompleks bir olay olup hem ventral hem de dorsal primordiumun birleşimi ile karakterizedir. Dorsal ve ventral primordiumun birleşim defekti sonucu oluşan pankreas divisum en sık saptanan konjenital anomalisidir. Diğer sık rastlanan konjenital anomaliler agenezi, anüler pankreas, ektopik pankreas ve konjenital kistlerdir.

## EKZOKRİN PANKREAS

### Ekzokrin Pankreasın Neoplastik Olmayan Lezyonları

**Akut pankreatit:** Pankreatik enzimlerin uygunsuz salınımı sonrası pankreasın otosindirimi ile karakterizedir. Olguların %80'inin sebebi safra taşları ve aşırı alkol alımıdır. Patogeneze duktus obstrüksiyonu, asiner hücre hasarı ve defektif intrasellüler transport rol oynar. Makroskobik olarak, hemorajik kırmızı siyah alanların arasında sarı-beyaz yağ nekrozu alanları izlenir. Mikroskopik olarak, hafif form ödem ve yağ nekrozu, kalsifikasyon izlenirken, ağır formda akut nekrotizan pankreatit/hemorajik pankreatit izlenebilir. Klinikte şiddetli karın ağrısı ve ilk 24 saatte amilaz ve 72-96 saatte lipaz yüksekliği mevcuttur. Çoğunlukla hafif seyirlidir. Komplikasyon olarak apse ve psödokist oluşabilir.

**Kronik pankreatit:** Uzun süreli enflamasyon sonucu pankreas ekzokrin hücrelerinde geri dönüşümsüz hasar ve bunu takiben endokrin adacık hasarı ile karakterize hastalıktır. En sık neden kronik alkol kullanımıdır. Patogenezinde obstrüksiyon, toksik metabolik etki, oksidatif stres ve pankreatik enzimlerin aşırı salınımı etkilidir. Transforme growth factor- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) kollajen birikimi ve fibrozis gelişiminde etkilidir. Makroskopik olarak pankreas serttir; genişlemiş duktus yapıları ve kalsifikasyon görülebilir. Mikroskopide başlangıçta asiner hücrelerin kaybı sonucu endokrin adacıklar büyümüş hissi uyandırır. Ancak daha sonra endokrin hücrelerin de yerini fibrozis ve kronik iltihap alır. Duktal epitel atrofik veya hiperplastik olabilir, skuamöz metaplazi ve duktal birikim izlenebilir. Kalan lobul ve duktuslar

arasında fibrozis ve kronik enflamasyon görülür. Spesifik bir kronik pankreatit tipi olan otoimmün pankreatitte te plazma hücrelerinden zengin iltihap, girdapsı fibrozis ve venülit izlenir. Kronik pankreatit genellikle diyabet gelişene kadar semptomsuzdur. Ancak nadiren tekrarlayan sarılık atakları, halsizlik, hazımsızlık ve persiste tekrarlayan karın ve sırt ağrısı gibi semptomlar görülebilir. Akut hayati tehlike yapan bir hastalık değildir. Ancak 20-25 yılda mortalite %50'ye yakındır. %10 psödokist gelişebilir. Erişkin dönemde gelişen formda 20 yılda yaklaşık %5 kanser gelişimi görülebilir. Daha çok çocukluk döneminde görülen PRSS1 mutasyonlu herediter pankreatitte bu oran %40'a yükselir. Bu nedenle profilaktik pankreatektomi önerilmektedir.

### Pankreasın Kistik Lezyonları

**Pankreatik psödokist:** Çoğunlukla alkolik akut pankreatit sekeli olarak görülür. Pankreatik kistlerin %75'ini oluşturur. Likefiye pankreatik dokunun fibroz bağ dokusu ile çevrilmesi sonucu oluşan bir kisttir. Epiteli yoktur. İçeriği pankreatik enzimlerden zengindir. Mikroskopide kisti epitel olmaksızın çevreleyen iltihabi granülasyon dokusu ve fibroblastlar, kist içinde nekrotik debris ve yağ nekrozu alanları görülür.

**Seröz kistadenom:** Neoplastik pankreatik kistlerin %25'ini oluşturur. İleri yaşta kadınlarda daha sık görülür. Çoğunda von Hippel-Lindau tümör supresör gen fonksiyon kaybı mutasyonu mevcuttur. Makroskobik olarak çoğunlukla seröz mai içeren küçük kistlerin oluşturduğu süngerimsi görünümündedir. Mikroskopik olarak, kisti çevreleyen hücreler glikojenden zengin kübik epitelyal hücreler izlenir. Benign bir lezyondur ve tedavisi cerrahidir.

**Müsinöz kistik neoplazi:** Neoplazilerin, nerdeyse tamamı kadınlarda görülür. Pankreas gövde ve kuyruk yerleşimli ağrısız yavaş büyüyen kitledir. Makroskopide kist kalın, yapışkan müsin içerir. Mikroskopide ovarian stroma benzeri stroma ile çevrili yüksek kolumnar müsinöz hücreler ile karakterizedir. Düşük dereceli displazi, yüksek dereceli displazi ve karsinom gelişimi görülebilir.

**İntraduktal Papiller Müsinöz Neoplazi:** Pankreas başı yerleşimli daha çok erkeklerde görülen bir lezyondur. Ana pankreatik duktus ve yan dal duktusları kaynaklı olabilir. Ovarian stroma içermez. Düşük, orta, ağır displazi, invaziv karsinoma dönüşüm görülebilir. Pankreasın kolloid (müsinöz) karsinomlarının

neredeşse tamamen bu kistlerle ilişkilidir. Olguların üçte ikisinde hücre proliferasyonunu aktive eden GNAS mutasyonu mevcuttur.

### Pankreatik Duktal Adenokarsinom

ABD'de kanserden ölümlerin 3. nedenidir. İleri yaş erişkin hastalarda görülür. Sigara, kronik pankreatit ve diyabet risk faktörleridir. En sık öncül lezyonlar küçük duktus ve duktülleri tutan pankreatik intraepitelyal neoplaziler (PanIN) karsinomların bitişğinde sıklıkla görülür ve tümörlerle aynı genetik değişikliklere sahiptir. En sık rastlanan mutasyonlar somatik mutasyonlar KRAS, CDKN2A/p16, SMAD4 ve TP53 mutasyonlarıdır. Çoğunluğu baş yerleşimlidir. Makroskopik olarak sert, gri beyaz, düzensiz sınırlı yıldızlı kitle oluşturular. Mikroskopik incelemede belirgin infiltratif paternli müsin sekrete eden abortif glandlar veya hücre gruplarından oluşan çoğunlukla orta veya az differansiye adenokarsinom izlenir. Belirgin desmoplastik stroma karakteristiktir. Perinöral invazyon ve vasküler invazyon sıktır. Klinik olarak genellikle geç evrelere kadar sessizdir. Olguların ancak %20'si tanı anında rezektabl olup 5 yıllık yaşam şansı %10'un altındadır. Prognoz diğer organlarda olduğu gibi evreye bağlıdır ve evrelemede çoğunlukla TNM (tümör, nodal tutulum, uzak organ metastazı) sistemi kullanılır.

## ENDOKRİN PANKREAS

### Endokrin Pankreasın Neoplastik Olmayan Lezyonları

Endokrin pankreas tüm pankreasın %1-2'sini oluşturur.  $\beta$ -hücreleri insülin salgılar, glukoz metabolizmasını regüle eder, doku ve kan glukozunu azaltır. Alfa hücreleri glukagon sekrete eder, karaciğerdeki glukojenik aktiviteyi artırır ve glukoz seviyesini yükseltir. Delta hücreleri somatostatin salgılar, insülin ve glukagon salınımını baskılar. PP hücreleri pankreatik polipeptid salgılar, gastrik ve intestinal enzimleri uyarır, intestinal metabolizmayı inhibe eder.

### Diabetes Mellitus

Hiperglisemi ile karakterize bir grup hastalıktır. İnsülin sekresyonu, insülin aksiyonu veya çoğunlukla her ikisinde birden defekt görülür. Tanı çeşitli yöntemlerle kan glukozuna bakılarak konulur. Diyabetik hastalıkların tipleri kabaca, tip 1 diyabet, tip 2 diyabet, genetik  $\beta$ -hücre disfonksiyonu/monojenik diyabet (MODY), insülin etki yollarında genetik defekt, ekzokrin pankreas hastalıkları (kronik pankreatit, pankreatektomi vs), endokrinopatiler, enfeksiyonlar sonucu oluşan diyabet, ilaç ilişkili diyabet ve gebelik diyabeti olarak sıralanabilir.

Tip 1 diyabet: Çocukluk çağında görülen otoimmün beta hücre hasarı ile karakterize bir hastalıktır. Class II MHC (HLA-DR) gen ile güçlü ilişkilidir ve olguların %90-95 HLA-DR3 ve/veya HLA-DR4

haplotipi mevcuttur. HLA-ilişkisiz hastalıkta T-hücre inhibitörü genlerde ve insülin genlerinde bozukluk da gösterilmiştir. Genetik faktörler dışında enfeksiyonlar, mikrobiyaya ve kimyasal toksinler gibi çevresel etkenlerin de hastalığın oluşumunda rol oynadığı düşünülmektedir. Patogenezi T-hücrelerinin  $\beta$ -hücrelerine karşı self toleransında bozukluk antijenlerine karşı otoantikör geliştirmesi ve buna bağlı  $\beta$ -hücre nekrozu olduğu bilinmektedir. Mikroskopide adacık hücrelerinde erken dönemde CD4 ve CD8 hücrelerinden zengin insülitis, geç dönemde ise atrofi ve fibrozis ve  $\beta$ -hücrelerinde azalma görülür. Tip 2 diyabet: Obezite ilişkili erişkin dönem hastalığıdır. Otoimmünite ile ilişkili değildir. Heterojen ve multifaktöriyel kompleks bir hastalıktır. Periferik dokulara insülin cevabı kabiliyetinde azalma (insülin direnci) ve  $\beta$ -hücre insülin sekresyonunda bozukluk/hiperglisemiye yanıtta bozukluk ile karakterizedir. Genetik yatkınlık tip1 diyabetten daha fazladır. Santral obesite serbest yağ asitlerini artırıp toksik etki oluşturarak, kan glukozunu düşüren (leptin/adiponektin gibi) adipokinleri azaltarak, enflamasyon ve makrofaj aktivasyonunu tetikleyerek insülin direnci oluşumunda etkili olur. İnsülin rezistansı tek başına glukoz intoleransı için yeterlidir; ancak diyabet gelişimindeki esansiyel komponent  $\beta$ -hücre disfonksiyonudur.  $\beta$ -hücre disfonksiyonu lipotoksisite, glukotoksisite, insülin salgılatan hormonlarda azalma, adacıklarda amilin birikimi ve insülin salgılatan hormon salgılatan genlerin polimorfizmi sonucu gelişir.

**Diyabet komplikasyonları:** Persistan hiperglisemi ve glikotoksisite sonucu gelişir. Diyabet mikro ve makroanjyopati yapar. Mikroanjyopati sonucu retina, böbrek ve periferik sinir hasarı, makroanjyopati sonucu ateroskleroz, MI, felç ve alt ekstremitte gangreni gelişir. Diyabetik hastaların böbreklerinde glomerüler lezyonlar (kapiller bazal membran kalınlaşması, diffüz mezengial skleroz, nodüler glomerüloskleroz), renal vasküler lezyonlar ve pyelonefrit görülebilir. Nodüler glomerüloskleroz (Kimmelstiel-Wilson lezyonu) diyabet için patognomonik olup, renal disfonksiyonun majör sebebidir. Diyabet gözde retinopati, glokom ve katarakt sebebidir. Diyabet alt ekstremitlerde periferik simetrik nöropati, otonomik nöropati, diyabetik mononöropatinin de sebebidir. Özet olarak diyabet son dönem böbrek yetmezliğinin, erişkin yaştaki körlüğün, non-travmatik alt ekstremitte amputasyonlarının en sık nedenidir. Diyabetiklerde en sık ölüm nedeni koroner arter aterosklerozuna bağlı miyokard infarktüsüdür.

### Pankreasın Endokrin Tümörleri

Tüm pankreatik neoplazilerin %2'sini oluşturur. İnsülinomalar hariç tüm PanNET'ler %60-90'ı lokal invazyon veya uzak metastaz yaptıklarından malign olarak kabul edilirler. Tümörlerde sıklıkla; MEN1 ve PTEN tümör supresör gen mutasyonları veya telomer uzunluğunu belirli bir düzeyde koruyan genlerde (ATRX gibi) inaktivasyon mutasyonları izlenir.

**İnsülinoma:**  $\beta$ -hücrelerinin tümörüdür. Hipoglisemi atakları, atakların öncelikle konfüzyon, stupor ve bilinç kaybı gibi SSS bulgularının oluşması, atakların açlık veya egzersizle presipite olup, yeme ve parenteral glukoz ile düzelmesi ile karakterizedir. Çoğunlukla <2 cm, pankreasta lokalize enkapsüle tümörlerdir. Sadece çoğunlukla iyi differansiye nöroendokrin tümörlerdir, sadece %10'u maligndir. Amiloid birikimi karakteristiktir. Cerrahi ile kür sağlanır.

**Gastrinoma:** Gastrin salgılayan tümörlerdir. Pankreas, peripankreatik bağ dokusu ve duodenum kaynaklı olabilirler. Gastrik asit hipersekresyonu/peptik ülserasyon ilişkili mide ve

duodenumda çok sayıda standart tedaviye yanıtız ulser ile karakterize Zollinger-Ellison sendromuna sebep olur. Histolojik görünüm sakin olmasına rağmen %50'si lokal invazivdir veya tanı anında metastatiktir.

#### KAYNAKLAR

1. Vinay Kumar Abul Abbas Jon Aster. Robbins & Cotran Pathologic Basis of Disease, 10. Basım. Elsevier, Philadelphia.
2. Vinay Kumar Abul Abbas Jon Aster. Robbins & Cotran Basic Pathology. 10. Basım. Elsevier, Philadelphia.
3. Fatma Carniero, John KC, Chan, Nga-Yin Annie Cehung ve ark. WHO Classification of Tumours. Digestive system tumors. 5. Basım.





## B5. ENDOKRİN SİSTEM PATOLOJİSİ

1. HİPOFİZ HASTALIKLARI PATOLOJİSİ
2. TİROİD-PARATİROİD PATOLOJİSİ
3. ADRENAL GLAND PATOLOJİSİ
4. TESTİS-OVER HASTALIKLARI PATOLOJİSİ
5. MEME HASTALIKLARI PATOLOJİSİ



# HİPOFİZ HASTALIKLARI PATOLOJİSİ

Doç. Dr. Serdar Altınay

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Patoloji, İstanbul

## GİRİŞ

Endokrin sistemin ana kontrol merkezi hipotalamustur. Sinir sistemi ve plazma madde düzeyindeki değişim de endokrin sistemden hormon salgılanma düzeyini kontrol eder (Şekil 1). Negatif geri bildirim, hormon salgı düzeyinin düzenlenmesinde temel mekanizmadır (Şekil 2).

Endokrin hastalıklar genel olarak iki bölümde sınıflandırılabilir:

1. Hormonların yetersiz veya aşırı üretimi ile ilişkili biyokimyasal veya klinik olaylar,
2. Kitle lezyonların gelişimine eşlik eden hastalıklar.

Bu tür kitle lezyonlar işlevsel olmayabileceği gibi, hormonların aşırı veya yetersiz üretimi ile ilişkili de olabilir.

### Hipofiz Hastalıklarının Klinik Semptom ve Belirtileri

Hiperpituitarizme bağlı etkiler ve hipopituitarizme bağlı etkiler olmak üzere iki ana gruptur.

### Hipoptuitarizm

Hipofizde hipofonksiyon, ön hipofiz parankiminin  $>75$  veya daha fazlasının yokluğu ya da kaybıyla oluşur. En önemli nedenler; non-fonksiyonel hipofiz adenomları, ön hipofizin

iskemik nekrozu (Sheehan sendromu), cerrahi veya ışınlama sonucu hipofizin ablasyonu, sarkoidoz veya tüberküloz gibi enflamatuvar lezyonlar, travma ve hipofize yayılan metastatik tümörlerdir.

### Hiperpituitarizm

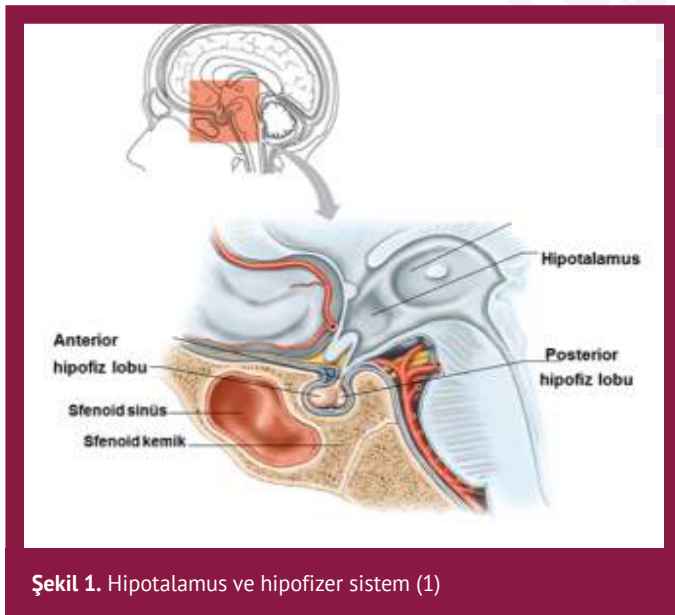
Hiperpituitarizmin en sık karşılaşılan nedeni ön hipofiz adenomudur. Hipofiz adenomları makroadenomlar (çapı 1 cm'den büyük) veya mikroadenomlardır (çapı 1 cm'den küçük). Klinik değerlendirmede fonksiyonel veya non-fonksiyonel olabilirler. Makroadenomlar görme kayıpları dahil olmak üzere kitle etkisi oluşturma potansiyeli taşırlar (Şekil 3).

Fonksiyonel adenomlar belirli endokrin belirti ve semptomlarla birlikte görülür. GNAS1 genindeki mutasyonun uyarıcı G proteinde yapısal bir etkinleşmeye yol açması, hipofiz adenomlarında en sık karşılaşılan genetik değişikliklerden biridir. Adenomlarda çoğunlukla görülen iki ana morfolojik özellik, tekdüze hücrelerden oluşması ve retikülün ağının yokluğudur. Hipofiz adenomlarının çoğu sporadik (non-familyal) gelişir. Bununla birlikte olguların yaklaşık %5'inde kalıtsal yatkınlık söz konusudur. Ailesel hipofiz adenomlarının nedeni olarak dört gen tanımlanmıştır: MEN1, CDKN1B, PRKAR1A ve AIP.

Somatotroph adenoma (GH), Mammosomatotroph adenoma, Lactotroph adenoma ve Acidophilic stem cell adenoma en önemli alt histolojik tiplerdir. Her biri farklı histolojik ve immünohistokimyasal özelliktedir (Tablo 1).

### Hipofiz Adenomlarının Klinik Belirtileri

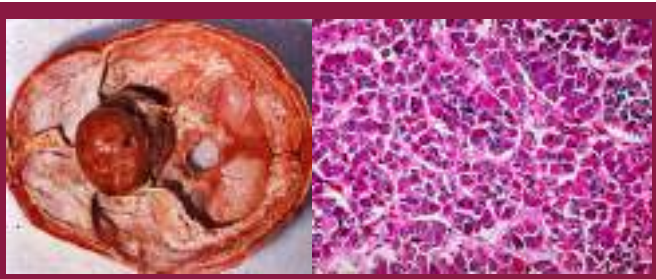
Prolaktinomalar: Amenore, galaktore, libido kaybı ve infertilite.



Şekil 1. Hipotalamus ve hipofizer sistem (1)



Şekil 2. Hipotalamo-hipofizer hormonların etkili



Şekil 3. Hipofizde makroadenom ve mikroskopide monoton hücre morfolojisi (1)

Büyüme hormonu (somatotrof hücre) adenomları: Devlik (gigantizm-çocuklarda), akromegali (erişkinde), glukoz intoleransı, diabetes mellitus.

Kortikotrop hücre adenomları: Cushing sendromu, hiperpigmentasyon.

Tüm hipofiz adenomları, özellikle fonksiyonel olmayan adenomlar kitle etkisi ve hipopituitarizm ile birlikte görülebilir.

#### Arka Hipofiz Hormonları

Arka hipofizden (nörohipofiz) peptid yapılı iki hormon sentezlenir.

- Antidiüretik ve vazokonstriktör etkili vazopressin ya da antidiüretik hormon (ADH),
- Uterus düz kaslarında ve meme bezlerinde vazokonstriktör etkili oksitosindir.

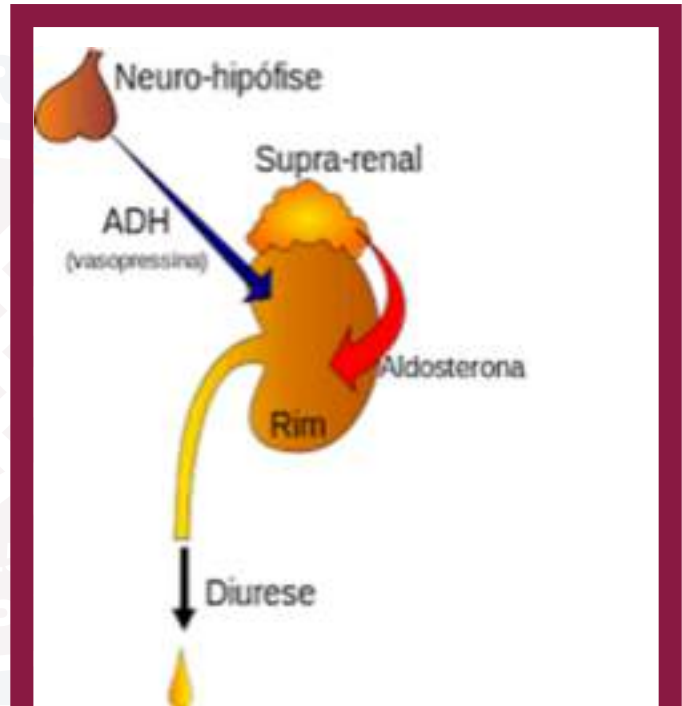
Depolandıkları veziküllerde vazopressin-nörofizin 1 ve oksitosin-nörofizin 1 adı verilen spesifik proteinlerine bağlı olarak bulunurlar.

ADH hormonu yapımı ve salgılanması ön hipotalamusta yer alan supraoptik ve paraventriküler çekirdeklerde bulunan nöronların kontrolü altındadır. ADH önce proprosesfizin denilen bir öncü şeklinde nörosellüler granüllerde paketlenir. Mikro veziküllerde depolanır, nörohipofizyal nöronların depolarizasyonu ile salınır

(Şekil 4). Plazma osmolalitesi ve ADH derişimi arasında doğrusal bir ilişki vardır ve osmolalitedeki her %1'lik artış için ADH düzeyi 1 pg/mL yükselir.

Santral diabetes insipidus (Dİ) (nörojenik Dİ, hipotalamik Dİ, vazopressine duyarlı Dİ).

Nörohipofiz sisteminin su metabolizmasını kontrol etmek için yeterince arginin vazopressin salgılayamaması sonucu ortaya çıkar. Hipotonik poliüri ile karakterize olup, sıvı alımı kısıtlansa bile idrar osmolalitesi 300 mOsm/kg H<sub>2</sub>O'nun altındadır. Serum Na düzeyi ve serum osmolalitesi artmıştır. Dİ'nin ayırıcı tanılarından biri primer polidipsidir.



Şekil 4. Antidiüretik hormon hormon salınımı (1)

Tablo 1. Hipofiz adenomlarının morfolojik tipleri ve sendromlarla ilişkisi (1)

Hipofiz Hücre Tipi	Hormon	Tümör Tipi	Eşlik Eden Sendrom*
Kortikotrop	ACTH ve diğer POMC kökenli peptidler	Yoğun granüllü Seyrek granüllü	Cushing sendromu Nelson sendromu
Somatotrop	GH	Yoğun granüllü Seyrek granüllü	Gigantizm (çocuklarda) Akromegali (erişkinde)
Laktotrop	Prolaktin	Yoğun granüllü Seyrek granüllü	Galaktore ve amenore (kadınlarda) Cinsel işlev bozukluğu, infertilite
Mammomosomatotrop	Prolaktin, GH	Mammomosomatotrop	GH ve prolaktin fazlalığına bağlı ortak özellikler
Tirotrop	TSH	Tirotrop	Hipertiroidi
Gonadotrop	FSH, LH	Gonadotrop, *null hücre*, onkositik adenomlar	Hipogonadizm, kitle etkisi ve hipopituitarizm

- Dürtüsel (kompulsif) veya alışkanlığa bağlı,
  - Psikolojik sorunlarla birlikte,
  - Hipotalamik hasar veya işlev bozukluğuna ikincil olabilir.
- Uyumsuz ADH salınımının en sık nedenleri; malign tümörler (özellikle akciğerin küçük hücreli karsinomları) tarafından ektopik ADH salgılanması, akciğerin tümör dışı hastalıkları ile hipotalamus veya nörohipofizde oluşan bölgesel hasarlardır.

2. Klibanski A: Clinicalpractice: prolactinomas. N Engl J Med 2010;362:1219-1225.
3. Lloyd RV, Osamura RY, Klöppel G, Rosai J. WHO Classification of Tumours of Endocrine Organs. 4th ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2017:355p.
4. Rosai J. Ackerman L. Rosai and Ackerman's surgical pathology. 10th ed. Elsevier Inc. 2011.

## KAYNAKLAR

1. Robbins Basic Pathology 9th Edition" by Kumar V, Abbas A, Aster J, is publishedbyarrangementwithElsevierInc., 1600 John F. Kennedy Blvd, Suite 1800, Philadelphia, PA 19103-2398 United States.



# TİROİD PARATİROİD PATOLOJİSİ

Doç. Dr. Serdar Altınay

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Patoloji, İstanbul

## ÖĞRENME HEDEFLERİ

Hipertiroidi, hipotiroidi, hiperparatiroidi, hipoparatiroidi mekanizmalarını tanımlar.

## TİROİD BEZİ

Tiroid bezi boynun orta hattında, larenksin hemen altında trakeanın üst ön bölümünde yerleşen kelebek şeklinde bir bezdir. Yalnızca 25 gram ağırlığında olmasına rağmen salgıladığı hormonlar ile büyüme ve gelişmede temel rol oynamaktadır. Tiroid bezi, "tüm vücut fonksiyonlarının düzenleyicisi" olarak da adlandırılır. İki lateral lobdan oluşur ve 3 hormon üretir: T3 (triiodotironin) T4 (tiroksin) ve kalsitonin (Şekil 1).

### Tiroid Hormonlarının Görevi Nedir?

T4 ve T3 hormonları vücudumuzun metabolizmasını düzenler ve ayrıca metabolizmanın hızını kontrol ederler. Eğer çok hormon salgılanırsa metabolizma hızlanır ve hipertiroidi hastalığı gelişir. Hipertiroidi durumunda kalp hızı artarak çarpıntı şikayeti oluşurken, bağırsak hareketi artar ve ishal yapabilir. Eğer tiroid hormonu çok az salgılanırsa bu duruma hipotiroidi denir. Hipotiroidi oluşunca metabolizma yavaşlar, kalp hızı azalır ve bağırsak hareketleri azalarak kabızlık ortaya çıkar. Tiroid nodüllerinin değerlendirilmesinde ince iğne aspirasyon biyopsisi basit, hızlı, ağrısız olduğu gibi tiroid hastalığının tanısında oldukça etkindir (biyopsi %85-90 oranında nodülün karakteri konusunda fikir verir).

### HİPERTİROİDİZM

Hipertiroidizm tiroid bezinden aşırı tiroid hormonu (T4 ve T3) salgılanmasıyla oluşan bir hastalıktır. Bu hastalığa

tirotoksikoz ismi de verilir. Hipertiroidiye neden olan hastalıklar şunlardır:

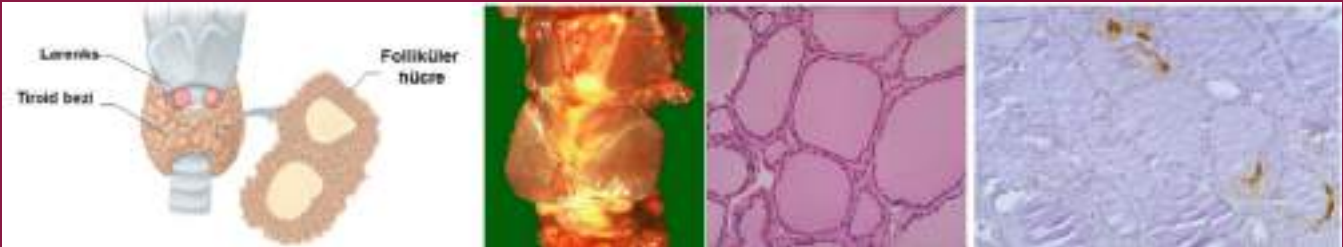
- Graves hastalığı,
- Toksik nodüler guatr (tiroid bezindeki sıcak bir nodülden aşırı hormon salgılanması),
- Tiroid bezinin iltihapları (tiroiditler),
- Aşırı iyod alınması (nodülü olan hastaların iyotlu tuz veya iyotlu öksürük şurubu içmeleri ile),
- Aşırı tiroid hormonu (Levotiron veya Tefor gibi ilaçların aşırı alınması).

Graves hastalığı tiroid bezinin nedeni bilinmeyen otoimmün bir hastalıktır. Vücut tiroid bezine karşı TSH reseptör antikoru üretir ve bu antikolar tiroid bezini uyararak aşırı hormon üretmesine neden olurlar.

Neden antikor oluştuğu henüz bilinmemektedir. Bu hastalarda guatr ve gözlerde öne doğru çıkma-fırlama (oftalmopati) oluşur. Hipertiroidili hastaların çoğunda (%70-80) Graves hastalığı vardır. Tiroid bezinin iltihapları (tiroiditleri) sırasında da hastalığın ilk aşamasında hipertiroidi gelişebilir. Tiroid bezi iltihaplarında boyunda ağrı oluşur. Bazı hastalarda ateş vardır.

## PATOGENEZ

Graves otoimmün hastalık olup otoimmün reaksiyonu başlatan faktörler bilinmemektedir. Supressör T-hücre fonksiyonundaki eksiklik tiroid spesifik otoantikoların oluşumuna yol açabilir. Serumda çeşitli otoantikolar (TSH reseptörü, mikrozom, tiroglobulin, T3 ve T4'e karşı gelişmiş) vardır. Tiroidi uyaran Ig (TSI) antikoru TSH reseptörüne bağlanarak hormonların salgılanmasını artırır. Tiroid gelişimini uyaran Ig (TGI) antikoru follikül epitelinin proliferasyonuna yol açar. TSH-bağlanmasını



Şekil 1. Tiroid bezi anatomik yerleşimi, follikül epitel hücreleri ve kalsitonin+ C hücreleri (4)

engelleyen Ig (TBI) antikoru TSH'nin tiroid epitel hücrelerinde bulunan reseptörlerine bağlanmasını engeller. Bunların bir kısmı TSH etkisini taklit etmek suretiyle tiroisitleri uyarak tirotoksikoz, bir kısmı oftalmopati ve dermopatiye sebep olur.

### Tiroid Dışındaki Dokularda Lenfoid Hiperplazi

**Oftalmopati:** Sempatik aktivitede artış ve göz küresi arkasında mukopolisakkaritten zengin bağ doku depolanması sonucu gelişir. Artmış sempatik aktivite sebebiyle göz kapakları tam kapanamaz, bağ dokusu depolanması ise göz kürelerinin dışı doğru çıkmasına (ekzoftalmus) sebep olur.

Mukopolisakkarit birikimine bağlı olarak orbita dokularında ödem ve lenfosit infiltrasyonu gelişir. Orbital kaslar başlangıçta ödemlidir, fakat hastalığın ileri evrelerinde fibrozis gelişebilir.

### Kalpte Hipertrofi

Hipertiroidik hastalarda kalpte de hipertrofi gözlenmektedir. Deneylede T4 verilisinin birinci haftasında hayvan kalbinde sol ventrikül boyutunda %135'e varan artışlar bildirilmiştir. Tiroid hormonunun kardiyak protein sentezini artırması hipertiroidik hastalardaki kardiyak hipertrofinin bir nedeni olarak düşünülmektedir.

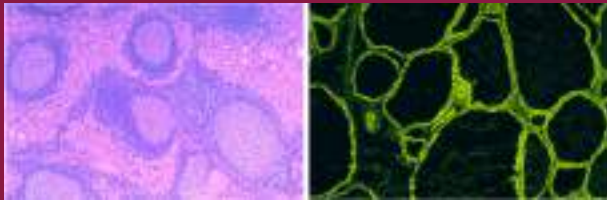
**Dermopati:** Mukopolisakkarit birikimi ve lenfosit infiltrasyonuna bağlı olarak dermisin kalınlaşması ile karakterizedir. Antitiroid ilaçlar (örneğin; propiltiourasil) ve iyot, T3 ve T4 salgılanmasını engelleyerek TSH salınımını uyarır. Bunun sonucu epitelde hipertrofi ve hiperplazi ile kolloid birikimi görülür.

## HİPOTİROİDİZM

Tiroid bezinin az çalışmasına hipotiroidizm adı verilir. Hipotiroidizm tiroid bezinin az hormon salgılaması nedeniyle oluşan bir hastalıktır. Kan dolaşımında tiroid hormonları (T4 ve T3) düşük olduğundan metabolizma yavaşlar ve bu duruma bağlı şikayet ve belirtiler ortaya çıkar.

### Hashimoto Tiroiditi

Hipotiroidiye neden olan hastalıkların başında Hashimoto tiroiditi denilen ve tiroid bezinin nedeni bilinmeyen bir şekilde hasara uğramasıyla oluşan bir hastalık vardır. Hashimoto



Şekil 2. Hashimoto tiroiditi morfolojisi ve immüno Floresanda pozitif antimitokozomal antikor (4)

tiroiditinde önce guatr vardır, ancak yıllar içinde bez küçülür ve hormon salgılayamaz. En önemli özelliği bu hastaların kanlarında anti-TPO ve anti-Tiroglobulin antikorlarının çok yüksek olmasıdır. Mikroskopide belirgin lenfoid agregatlar vardır (Şekil 2).

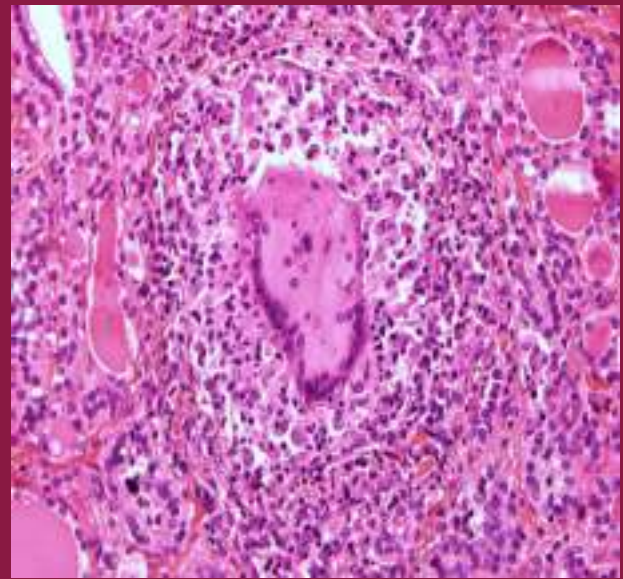
### Tiroidektomi

Hipotiroidiye neden olan diğer nedenlerden birisi de tiroidektomi ameliyatlarıdır. Tiroid ameliyatı sonrası hormon salgılayacak yeterli doku kalmayınca hipotiroidi gelişir. O nedenle tiroid ameliyatı geçiren hastalarda tiroid hormonlarını ölçmek ve izlemek gerekmektedir.

Radyoaktif iyod tedavisi yapılan hastalarda da tiroid bezi tahrip edildiğinden yeteri kadar hormon salgılayamayacağından dolayı hipotiroidi gelişir.

### Subakut tiroidit De-Quervain tiroiditi=granümatöz tiroidit

Haşimato tiroiditinden çok daha az görülür. Otuz-50 yaşları arasında ve kadınlarda daha siktir. Kesin sebebi bilinmemesine rağmen sıklıkla üst solunum yolu enfeksiyonlarını takiben gelişmesi viral etiyojolojiyi düşündürür. Tiroid tek veya iki taraflı genişlemiştir, tiroid serttir ve kapsülü korunmuştur. Mikroskopide yoğun nötrofil infiltrasyonuna eşlik eden az sayıda lenfosit, plazma hücresi ve makrofaj vardır. Tiroid follikül yapısının bozulduğu ve bunun sonucunda kolloidin follikül dışına çıktığı görülür. Kolloide bağlı olarak belirgin dev hücre formasyonu içeren granümatöz enflamatuvar reaksiyon gözlenir (Şekil 3).



Şekil 3. Tiroide granümatöz enflamatuvar reaksiyon (4)

## TİROİD KANSERİ

### Patogenezi

#### Tiroid karsinomu gelişimine yatkınlık sağlayan faktörler şu şekilde özetlenebilir:

- En önemli etken hayatın ilk iki on yılında iyonize radyasyona maruz kalmak. Geçmişte, bebekler ve çocuklarda reaktif tonsil büyümesi, akne, tinea kapitis gibi birçok baş-boyun bölgesi lezyonunda radyasyon tedavisi kullanılıyordu. Çocukluk döneminde bu şekilde tedavi gören kişilerin %9'unda radyasyon tedavisinden birkaç on yıl sonra tiroid malignitelerinin geliştiği görüldü. Çernobil, Fukuşima nükleer felaketine maruz kalanlar ve Japonya'da atom bombası felaketinden kurtulanlar arasında tiroid karsinom insidansının çok yüksek olduğu görülmüştür.
- Hashimoto tiroiditi ve nodüler guatr gibi bazı tiroid hastalıkları. Folliküler adenomların karsinoma dönüştüğünü gösteren kesin veri yoktur.
- Papiller karsinomlarda, PTC onkogeni ve bazı medüller karsinomlarda RET protoonkogeni gibi bazı protoonkogenlerin aktivasyonu tiroid karsinomu gelişiminde rol oynayabilir. RET protoonkogeni bir growth hormon reseptörüdür. RET geninin normal lokalizasyonundan -yeniden düzenleme ile- farklı bir lokalizasyona gelmesiyle PTC onkojeni oluşur ve bu onkojen yeni lokalizasyondaki komşu genlerin etkisi ile aşırı ifade edilir.

**Tablo 1. Hiperkalsemi nedenleri (4)**

Artmış PTH	Azalmış PTH
Hiperparatiroidi	Maligneteye bağlı hiperkalsemi
Primer (adenom > hiperplazi)*	Osteolitik metastazlar
Sekonder	PTH-rp aracılı
Tersiyer	D vitamini zehirlenmesi
Ailesel hipokalsiürik hiperkalsemi	Hareketsizlik
	İlaçlar (tiyazid grubu diüretikler)
	Granümatöz hastalıklar (sarkoidoz)

### Paratiroid Bezleri

Paratiroid bezleri, tiroid bezinin posteriorunda yerleşmiştir. Sarı-kahverengi renkte 4 adet paratiroid bezi bulunur. Paratiroid bezleri parathormon (PTH) üretir ve kan kalsiyum düzeyinin yükselmesini sağlar. Hastalıkları hormon üretiminin seviyesine göre oluşur (Tablo 1).

### Primer Hiperparatiroidi

Primer hiperparatiroidi, hiperkalseminin önemli bir nedeni olup sık görülen bir endokrin bozukluktur ve en sık adenom (%85-95), primer hiperplazi (diffüz veya nodüler %5-10) ve paratiroid karsinomu (<%1) ile oluşur. Patogenezi *Siklin D1* geninde inversiyonlar ve ENIEN1 mutasyonları yer alır.

### Hipoparatiroidi

Hiperparatiroidiye göre çok daha az görülür. Cerrahinin neden olduğu hipoparatiroidi, doğuştan yokluğu, timik aplazi (Di George sendromu) ve otoimmün hipoparatiroidi en sık nedenlerdir.

### Diğer Organlardaki Morfolojik Değişiklikler

Osteitis fibroza sistika; osteoklastik aktivite artışı özellikle uzun tubuler kemiklerin metafizinde kemik matriksin yıkımı ve kalsiyum tuzlarının harekete geçmesiyle sonuçlanır. Osteoklast kümeleri, reaktif dev hücreler ve kanama kırıntıları, bazen tümörlerle karışan kitleler oluşturabilir ("Brown tümör"). PTH'nin yol açtığı hiperkalsemi, böbrek interstisyumu ve tubullerde kalsifikasyona (nefrokalsinozis) yol açtığı gibi, idrar yollarında taş oluşumunu (nefrolitiazis) kolaylaştırır. Hiperkalsemiye ikincil olarak gelişen metastatik kalsifikasyon, mide, akciğerler, miyokard ve kan damarları gibi diğer bölgelerde de görülebilir.

## KAYNAKLAR

1. Bahn RS. Graves' Ophthalmopathy. N Engl J Med. 2010;362:726-735.
2. Cibas ES. Fine-needle aspiration in the work-up of thyroid nodules. Otolaryngol Clin North Am. 2010;43:257-271, vii-viii.
3. Michels AW, Eisenbarth GS. Immunologic endocrine disorders. J Allergy Clin Immunol. 2010;125(2 Suppl 2):S226-237.
4. Robbins Basic Pathology 9th Edition" by Kumar V, Abbas A, Aster J. is published by arrangement with Elsevier Inc; 1600 John F, Blvd K. Suite 1800; Philadelphia: PA 19103-2398 United States.

# ADRENAL GLAND PATOLOJİSİ

Doç. Dr. Serdar Altınay

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Patoloji, İstanbul

## GİRİŞ

### Adrenal Bez Anatomisi

Her biri adrenal korteks ve adrenal medulladan oluşan, böbrek üstlerinde yerleşmiş bir çift bezdir. Korteksin süperfisyel “zona glomeruloza” ortada “zona fasikülata” en derinde “zona retikularis” olmak üzere üç tabakası vardır. Medulla korteksin derinindedir.

### Adrenal Bez Fonksiyonları

Kortekste steroidler üretilir; mineralokortikoidler (aldosteron gibi) zona glomerulozada, glukokortikoidler (kortizol gibi) zona fasikülata ve biraz da zona retikulariste, seks steroidleri (östrojen ve androjenler) zona retikulariste. Medullada ise katekolaminler üretilir (epinefrin gibi).

### Adrenal Bez Hastalıkları

- Kortikal hastalıklar
- Medüller hastalıklar
- Kortikal Hastalıklar
- Hiperadrenalizm (adrenokortikal hiperfonksiyon)
- Hiperaldosteronizm
- Hiperkortikolizm (Cushing sendromu)
- Adrenogenital sendromlar
- Adrenal yetmezlik
- Akut adrenokortikal yetmezlik
- Kronik adrenokortikal yetmezlik (Addison hastalığı)
- İkincil adrenokortikal yetmezlik
- Adrenokortikal tümörler
- Adenomlar
- Karsinomlar.

### Adrenokortikal Adenom ve Karsinom

Rastlantısal olarak saptanan küçük boyutlu tümörlerdir. Tümör hücrelerinin sitoplazmalarında yağ boşlukları görülür. Çekirdeklerdeki şekil farklılıkları belirgin değildir, nekroz ve mitoz görülmez (Şekil 1). Malignite tanısında kapsül invazyonu, nekroz, mitoz önemli kriterlerdendir.

### Hiperaldosteronizm

Primer hiperaldosteronizmde sorun adrenal kortekstedir. Adrenokortikal tümör (genelde adenom) veya primer hiperplazi neden olabilir. Sekonder hiperaldosteronizmde ise adrenal dışındadır. Renin-anjiyotensin sisteminin aşırı çalışmasına bağlıdır (plazma renin düzeyi artar).

### Medüller Hastalıklar

- Medüller tümörler
- Feokromositom
- Nöroblastom ve diğer nöronal tümörler.

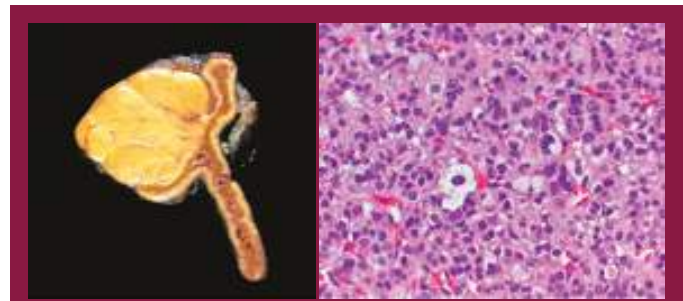
### Cushing Sendromu

Glukokortikoidlerin (başta kortizol) yükselmesine neden olan herhangi bir durumda ortaya çıkar. En sık neden eksojen glukokortikoid alımıdır (adrenal atrofi olur). Diğer nedenler; hipofiz-hipotalamus kaynaklı uyarı [adrenokortikotropik hormon (ACTH) yüksek], adrenokortikal neoplazi (daha sık) veya primer adrenal hiperplazi (seyrek), endokrin olmayan tümör tarafından ektopik ACTH salgısıdır.

Hipofiz-hipotalamus kaynaklı uyarı: Endojen nedenler arasında en sık görülendir. Cushing hastalığı olarak da bilinir. Çoğunlukla ACTH üreten hipofiz adenomu mevcuttur. ACTH üretiminden dolayı adrenal kortekste hiperplazi vardır.

Adrenokortikal neoplazi (daha sık) veya primer adrenal hiperplazi (seyrek): ACTH'den bağımsız Cushing sendromu veya “adrenal Cushing sendromu” olarak da bilinir.

Endokrin olmayan tümör tarafından ektopik ACTH salgısı: En sık neden akciğerin küçük hücreli karsinomu tarafından salınır. Diğer nedenler; karsinoid tümör, tiroidin medüller karsinomu ve pankreasın adacık hücreli tümörüdür.



Şekil 1. Adrenal adenom ve mikroskopik görünümü (3)



### Cushing Kliniği

Glukokortikoidlerin abartılı etkileri görülür. Özellikle vücudun yukarı kısmında yağ birikimi, hipertansiyon, katabolik etkiler (kollajen kaybı, deri incelmeleri, fragilitesi, deri striaları), kemik erimesi (osteoporoz), kas atrofisi, glukoneogenezin uyarılmasıyla hiperglisemi, glukozüri, polidipsi (diyabete benzer bulgular), bağışıklık sisteminin baskılanmasıyla enfeksiyonlara yatkınlık, aşırı kıllanma, menstrüasyon bozuklukları, ruhsal dalgalanmalar, depresyon, psikoz, ACTH yüksek ise deride hiperpigmentasyon (ACTH öncü molekülünün melanosit uyarıcı etkisiyle).

### Adrenogenital Sendromlar

Aşırı androjen varlığı ile karakterizedir. Daha çok adrenokortikal tümörler nedeniyle görülür. Androjen salgılayan tümörler daha çok karsinomlardır. Kadınlarda erkeksileşme (dış genital organlarda belirsizlik, oligomenore, aşırı kıllanma), erkeklerde erken erginleşme ve virilizasyona neden olur.

### Akut Adrenokortikal Yetmezlik

Kortikosteroid tedavisinin ani kesilmesi, kronik adrenal yetmezlikli hastada stres, yaygın adrenal kanama (Waterhouse-Friderichsen sendromu; uzamış sepsise bağlı gelişir, endotoksinlerin damarları zedelemesine bağlı olabilir) nedeni ile olur.

### Kronik Adrenokortikal Yetmezlik (Addison Hastalığı)

Adrenal korteksin progresif yıkımı sonucu oluşur. Majör nedenleri; otoimmün adrenalit, tüberküloz, edinsel immün yetmezlik sendromu (AIDS), metastatik tümördür. Minör nedenleri; amiloidoz, mantar enfeksiyonları, hemokromatozis, sarkoidozdur.

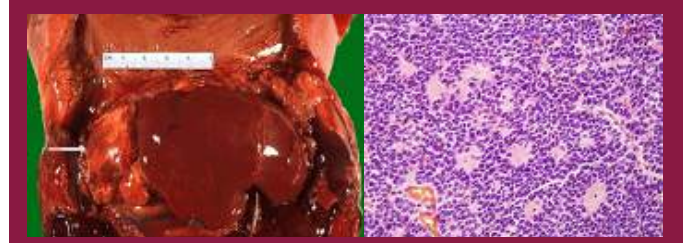
### Adrenal Medüller Tümörler

#### Feokromositom

#### Nöroblastom ve Diğer Nöronal Tümörler

Nöroblastom çocuklarda beyin tümörlerinden sonra en sık görülen tümördür. Adrenal medulla dışında sempatik sinir sisteminin herhangi bir yerinde de ortaya çıkabilirler.

Mikroskopide monoton rozet benzeri yapılar tanı koydurucudur (Şekil 2).



Şekil 2. Nöroblastom mikroskopi ve mikroskopik görünümü (3)

### Multipl Endokrin Hastalıklar

Bir hekim birçok endokrin bezi birden etkileyebilecek hastalıkları tanımak zorundadır. Çünkü hekim bir hastalık tanımlandığında diğer bir organı da etkileyebilecek olan bir patolojiyi de araştırır. Bir organın hastalığı multipl patolojiye ait olduğunda izole olduklarından daha farklı tedaviyi gerektirirler. Birçok hastalık ailesel özellik taşıdıklarından bir bireyde hastalığın tanınması diğerlerinin de araştırılmasını gerektirir, böylece hastalık başlangıç anında tanınabilir.

### Poliglandüler Neoplazi

Üç birbirinden farklı neoplastik sendrom tek bir endokrin bezden fazlasını etkiler. Multipl endokrin neoplazi Tip 1, Tip 2a ve 2b ve McCune-Albright sendromu. *MEN1* geni 11q13 bandında yer alır ve 610 aminoasitli menin adı verilen bir protein üretir. Bunun bir tümör baskılayıcı gen olduğu düşünülmektedir. Yapısal anormalliklerine yol açan mutasyonlarla menin normal fonksiyonlarını kaybederek MEN sendromuna yol açar.

### KAYNAKLAR

1. Pivonello R, DeMartino MC, DeLeo M. Cushing syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2008;37:135-141.
2. Nieman LK. Approach to the patient with an adrenal incidentaloma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:4106-4115.
3. Robbins Basic Pathology 9th Edition" by Kumar V, Abbas A, Aster J, is published by arrangement with Elsevier Inc., 1600 John F. Kennedy Blvd, Suite 1800, Philadelphia, PA 19103-2398 United States.

# TESTİS-OVER HASTALIKLARI PATOLOJİSİ

Doç. Dr. Serdar Altınay

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Patoloji, İstanbul

## GİRİŞ

### Testis Hastalıklarının Ana Sınıflaması

- Tunika vajinalisin lezyonları,
- Kriptorşidizm-atrofi,
- Konjenital anomaliler,
- İltihap,
- Torsiyon,
- Testiküler tümörler,
- Spermatik kord ve paratestiküler tümörler.

### Tunika Vajinalisin Lezyonları

Hidrozel; skrotal büyümenin en sık nedenidir. Tunika vajinaliste seröz sıvı birikimi vardır. İdiyopatik, enfeksiyöz veya tümörle birlikte olabilir. Hematosel; tunika vajinaliste kan birikimidir. Şilozel; tunika vajinaliste lenfatik sıvı birikimidir.

### Kriptorşidizm (İnmemiş Testis)

Testisin skrotuma inmemesidir, normalde testisin skrotuma inmesi doğumdan önce tamamlanır. Erkeklerin %1'inde görülür, %10 bilateraldir. Büyük oranda atrofiye ve steriliteye sebep olur. Testiküler malignite riski artar. Orşiopeksi: Puberteden önce inmemiş testisin cerrahi yöntemle skrotum içine yerleştirilmesidir.

### Testiküler Atrofi

Kriptorşidizm yanı sıra kronik iskemi, travma, radyasyon, antineoplastik kemoterapi, siroz (östrojen yüksekliğine bağlı) da testiküler atrofiye neden olabilir. Kriptorşidizm dışındakiler intratübüler germ hücre neoplazisi riskini artırmaz.

### İltihap

Daha çok epididimi tutar, orşit daha az görülür. Çoğunlukla idrar yolu enfeksiyonundan yayılır.

Kabakulakta ve tüberkülozda görülebilir. Kabakulakta 1/5 oranında orşit görülür; ancak çocuklarda nadirdir. Kabakulağa bağlı orşitte ödem, konjesyon, lenfoplazmositer infiltrasyon görülür. Tübüler atrofi, fibrozis ve steriliteye ilerleyebilir.

### Testis Torsiyonu

Spermatik kordun bükülmesi, venöz drenajın kesilmesi, konjesyon, hemoraji ve infarktla sonuçlanabilir (Şekil 1). Neonatal torsiyon ve erişkin torsiyonu olmak üzere iki tipi vardır. Altı saat içinde cerrahi müdahale olursa nekroz önlenir. Erişkin torsiyonu etiolojisinde genellikle testisin hipermobilitesine sebep olan bilateral anatomik defekt bulunur.

### Testiküler Tümörler

Sert, ağrısız testis büyümesinde ilk olarak düşünülmesi gereken ön tanıdır. Genç erkeklerde daha çok görülür (15-34 yaş). Germ hücreli ve seks kord/stromal tümörler olmak üzere 2 ana grup vardır. Tamama yakını germ hücrelidir ve maligndir. Seks kord/stromal tümörler, yani Sertoli-Leydig hücreli tümörler çok daha az görülür ve iyi huyludur.

### ETİYOLOJİ

Çoğu tümörde bilinmez, kriptorşidizm inmemiş ve karşı testiste riski artırır. Beyaz ırkta daha fazladır. En çok 12. kromozomun kısa kolunu etkileyen anomaliler görülmektedir.

### NEOPLAZİ SINIFLANDIRMASI

#### Germ Hücreli Tümörler

- Seminom,
- Klasik seminom (en sık görülen tip),



Şekil 1. Testis torsiyonunda nekroz (4)

- Spermatositik seminom,
- Embriyonel karsinom,
- Yolk kesesi tümörü (endodermal sinüs tümörü),
- Teratom,
- Matür,
- İmmatür,
- Malign değişim içeren tümörlerdir.

### Seks Kord/Stromal Tümörler

- Leydig hücreli tümör,
- Sertoli hücreli tümör.

### Spermatik Kord ve Paratestiküler Tümörler

Spermatik kordda lipomlar sık görülür. Ancak lipom sanılan çoğu lezyon, herni kesesine inguinal kanal aracılığı ile gelen retroperitoneal yağ dokusudur. Adenomatoid tümör, en sık görülen paratestiküler tümördür. Mezotelyal orijinlidir, genelde epididimin üst polinde küçük nodül şeklinde bulunur, benignidir, lokal invaziv olabilir. En sık görülen malign tümörler çocuklarda rabdomyosarkom, erişkinlerde liposarkomdur.

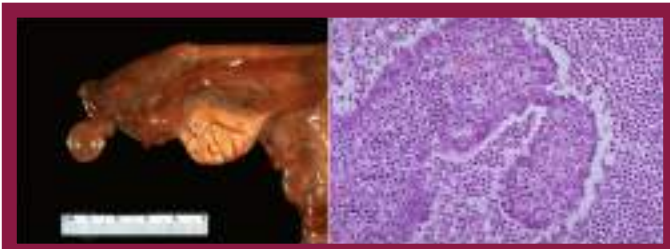
### Fallop Tüpleri

Primer hastalıkları seyrek. En çok süpüratif salpinjit ve tüberküloz salpinjit gibi iltihapları görülür. Daha az sıklıkla paratubal kistler/morgagni kistleri, müllerian duktus artıkları, ektoptik tubal gebelik, endometriozis ve tümörler görülür (Şekil 2). Mezotelyomalar (adenomatoid tümör, benign) adenokarsinom nadir. BRCA germ hücre mutasyonları sık, tanı konulduğunda genellikle yayılmışlardır. Evre 1'de tanı alan olguların bile %40'ı beş yıldan az sağkalıma sahiptir.

### Overler

- En sık lezyonları;
- Fonksiyonel veya benign kistler,
- Tümörlerdir.

Kanserleri serviks ve korpus kanserlerinin toplamından fazladır. Primer iltihapları seyrek. (sıklıkla tuba kaynaklı nadiren otoimmün enflamasyon) endometriozis görülebilir.



Şekil 2. Tubada basit kist ve gonoreye bağlı akut salpinjit (4)

### Non-neoplastik ve Fonksiyonel Kistler

Kistik foliküller; fizyolojik denecek kadar yaygındır. Rüptüre olmamış ya da rüptüre olup hemen kapanmış grafit foliküllerinden kaynaklanır. Folikül kistlerini içte granüloza, dışta teka hücreleri kist lümenini döşer. Luteal kistler luteinize granuloza hücreleri ile döşeli kistlerdir, rüptüre olarak peritoneal reaksiyona neden olabilirler. Eski kanama ve fibrozis oluşturur ve endometriotik kistlerle karışabilir.

### Over Tümörleri

Farklı histogenetik tipleri vardır. Yüzey epiteli (çölom/müllerian epitel), totipotent germ hücreleri, postnatal overlerin endokrin yapılarını oluşturan seks kordlarını içeren over stroması ile olmak üzere 3 over bölümünün birinden ve overin metastatik tümörlerinden oluşur (Şekil 3).

### PATOGENEZ

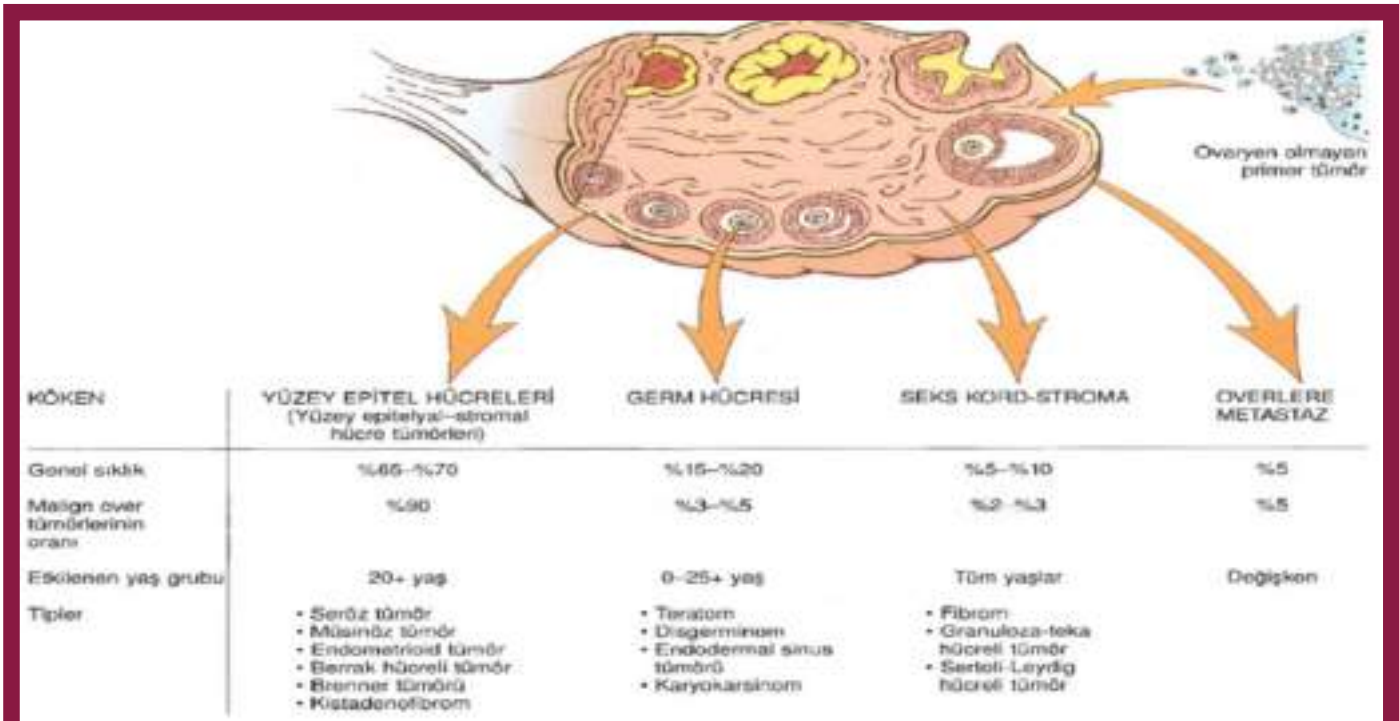
Nulliparite, aile öyküsü, kalıtsal mutasyonlar (gonadal disgenizde risk fazla) patogeneze önemlidir. Bazı over kanserlerinde kromozom 12 ve diğer bazı kromozomlarda kayıp, delesyon, translokasyonlar görülür. Onkogenesinin geç döneminde myc, c-erbB2 (%30), epidermal büyüme faktörü over ekspresyonu vardır. BRCA1 ve BRCA2 geninde mutasyonlar (70 yaşa kadar risk %20-60 daha fazla, özellikle seröz kistadenokarsinom) p53 tümör baskılayıcı gen mutasyonları over kanserlerinin %50'sinde görülür (Li-Fraumeni sendromu).

### Seröz Tümörler

Overin en sık görülen tümörleridir (%30). Benign ve borderline olgular 20-50 yaşlarda malign olgular daha ileri yaşlarda görülür. Solid veya kistik olabilir. %60 benign (kistadenoma), %15 borderline (sınır), %25 malign komponenti oluşturur (kistadenokarsinom). Benign tümörlerin %25'i, malignlerin %65'i bilateraldir. Psammom cisimleri karakteristiktir.

### Seröz Tümörler Makroskopi-Mikroskopi

5-40 cm çaplarında, kesitlerde seröz, kısmen müsinoz sıvı ile dolu kistik boşluklar ve solid yapılar görülür. Benign tümörlerde epitelial kalınlaşma yoktur. Küçük birkaç papiller yapı olabilir (papiller kistadenom). Parlak ve düzgün yüzeyli kistlerdir. Döşeyici epitel siliyalı kolumnar tiptedir. Sınır/borderline tümörlerde papiller uzantılarda kompleksite, döşeyici epitelde sıralanma artışı ve nükleer atipi vardır. Stromada destrüktif-infiltratif büyüme yoktur. Papiller yapı ve solid kitlede artış, kitlede düzensizlik, nodularite malignite belirteçleridir (Şekil 4). Tümör stromanın yerini alır, daha kompleks büyüme yapısı ve epitelde belirgin atipi vardır. Serozaya invazyon, peritona implantasyon, periton sıvısında malign hücreler ve komşu lenf bezlerine yayılım siktir.



Şekil 3. Over tümörlerinin gelişimi ve majör tipleri (4)



Şekil 4. Seröz over tümörlerinde makroskopi; benign/borderline ve malign formlar (4)

### Müsinöz Tümörler

Makroskopik olarak seröz tümörlerden daha büyüktürler. Daha çok multilokülerdir, papiller çıkıntılar daha azdır. İçerikleri müsinöz, jelatinöz, glikoproteinden zengin, yapışkandır. Orta yaşta sık, postmenopozal ve pubertal nadirdir. Malignleşme potansiyelleri seröz tümörlerden daha düşüktür. %80'i kistadenom, %10'u borderline, %10'u maligndir. Benign lezyonların %5'i, borderline olanların %10'u ve malign olguların <%5'i bilateraldir. Kist, kolumnar epitel ile döşelidir. Epitel hücreleri bazalde, hiperkromatik nükleuslu veya belirgin nükleollüdür, sitoplazma müsin içerir, hücre sınırları iyidir (Şekil 5).



Şekil 5. Kolumnar epitel hücreleri ile döşeli kist duvarı (4)

## KAYNAKLAR

1. Bahrami A, Ro JY, Ayala AG. An overview of testicular germ cell tumors. Arch Pathol Lab Med 2007;131:1267-1280.
2. Kathleen RC. Ovarian cancer. Annu Rev Pathol Mech Dis. 2009;4:287-296.
3. Wooster R, Weber BL. Breast and ovarian cancer. N Engl J Med. 2003;348:2339-2348.
4. Robbins Basic Pathology 9th Edition" by Kumar V, Abbas A, Aster J, is published by arrangement with Elsevier Inc., 1600 John F. Kennedy Blvd, Suite 1800, Philadelphia, PA 19103-2398 United States.



# MEME HASTALIKLARI PATOLOJİSİ

Doç. Dr. Serdar Altınay

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Patoloji, İstanbul

## GİRİŞ

### Meme Hastalıklarının Sınıflaması

- Gelişimsel bozukluklar,
- Enflamatuvar hastalıklar,
- Kitle oluşturan hastalıklar,
- Erkeklerde görülen meme hastalıklarıdır.

### Gelişimsel Bozukluklar

Aksilladan perineye uzanan süt çizgisinde fazladan meme başı veya meme dokusu kalıntıları olabilir. Meme başı konjenital olarak içe çökük olabilir bu durum emzirme güçlüğüne sebep olur. Kanserde de benzer bulgu olabilir.

### Enflamatuvar Hastalıklar

En çok laktasyonel dönemde görülür. Enflamatuvar karsinomla karışabilir (laktasyonel dönem dışında şişkinlik ve kızarıklık varsa ayırıcı tanıda olmalı). Tipler arasında akut mastit, periduktal mastit, granülomatöz mastit, duktal ektazi ve rüptürü sonrası iltihap, yağ nekrozu sonrası iltihap, lenfositik mastopati yer alır.

### Memede Kitle Nedenleri (Şekil 1)

#### Epitelyal Lezyonlar

- Non-proliferatif lezyonlar,
- Proliferatif lezyonlar,
- Atipisiz proliferatif lezyonlar,
- Atipili proliferatif lezyonlar,
- *In situ* karsinom,
- İnvaziv meme karsinomudur.

#### Stromal Lezyonlar

- İntralobüler stroma kaynaklı (bifazik tümörler),
- Fibroadenom,
- "Filloides" tümürüdür.

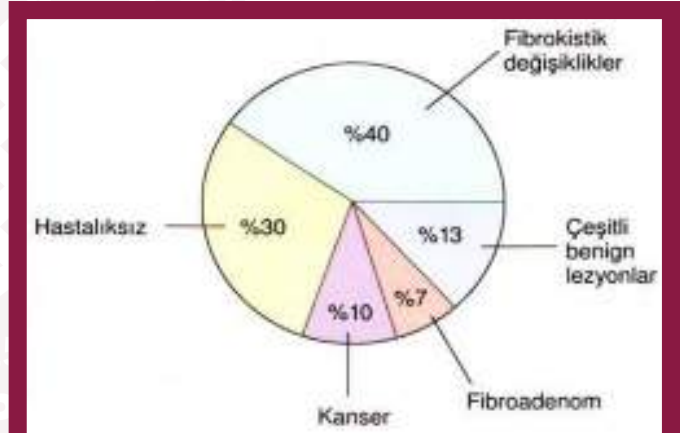
#### Epitelyal Non-proliferatif Lezyonlar (Fibrokistik Değişiklikler)

Bu lezyonlarda malign transformasyon riski yoktur ya da minimaldir. Basit fibrokistik değişiklik (Şekil 2), apokrin

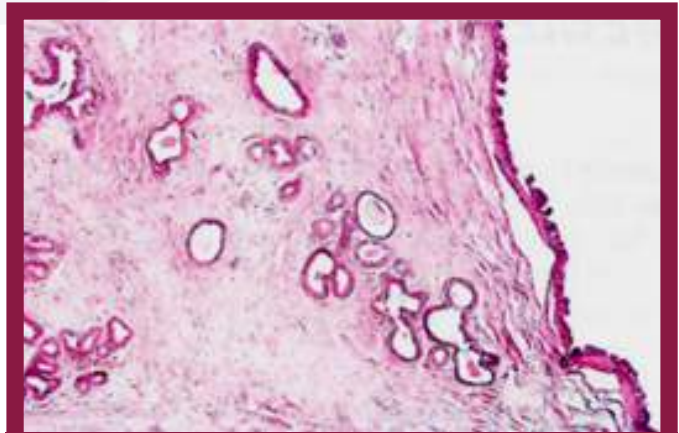
metaplazi, adenozis, duktal ektazi, hafif duktus epitel hiperplazisi, fibroadenom (kompleks olmayan).

### Atipisiz Proliferatif Lezyonlar

Orta-şiddetli duktus epitel hiperplazisi, sklerozan adenozis, radyal skar (travma veya cerrahiyle alakası yoktur), intraduktal papillom, kompleks sklerozan lezyon (yukarıdaki patolojilerin bir veya birkaçını içeren lezyon), kompleks fibroadenom bu grupta yer alır. Bu lezyonlarda malignite gelişme riski 1,5-2 kat artmıştır.



Şekil 1. Memede kitle nedenleri (3)



Şekil 2. Basit fibrokistik değişiklik (3)

### Atipili Proliferatif Lezyonlar

Atipik duktal hiperplazi; monomorfik hücre proliferasyonu ile karakterize daha düzenli yayılmış, bazen elek gibi boşluklar oluşturan çapı 2 mm'den küçük lezyonlardır. Daha büyük olursa *in situ* duktal karsinom (DCIS) adını alır. Papillom içinde olursa sınır 3 mm'dir. Atipik lobüler hiperplazi; asinusların yarıdan azını doldurarak genişleten epitelyal proliferasyonuna denir (Şekil 3). Yarıdan fazla asinide olursa *in situ* lobüler karsinom (LCIS) adını alır. Bu lezyonlarda malignite gelişme riski 4-5 kat artmıştır.

### *In situ* Karsinomlar

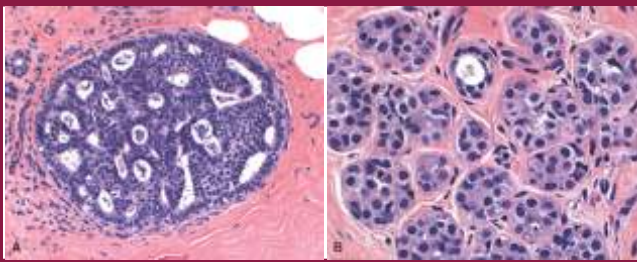
DCIS; 2 mm'den büyük çaplı atipik duktal hiperplazi veya papillom içinde ise 3 mm'den fazla olan lezyonlara denir. LCIS; asini lümenlerini kapatacak ve asiniyi genişletecek şekilde lobülün yarıdan fazlasını tutan atipik lobüler hiperplaziye denir. Bu lezyonlarda malignite gelişme riski 8-10 kat artmıştır.

### İnvaziv Karsinomlar

İnvaziv duktal karsinom, NOS memede en sık görülen malign tümördür. İnvaziv lobüler karsinom ve medüller karsinom, müsinöz karsinom, tübüler karsinom gibi diğer invaziv meme karsinomu çeşitleri yer almaktadır. Neoplastik hücreler, bazal membran ve bunun ardındaki yapıları invazidir (Şekil 4).

### Patogenez

Genetik değişiklikler; invaziv meme kanserlerinin yaklaşık %30'unda amplifikasyon gösteren HER2/NEU protoonkogeninin



Şekil 3. Atipik duktal hiperplazi (sol) ve atipik lobüler hiperplazi morfolojisi (3)

aşırı ekspresyonudur. Bazı insan meme kanserlerinde RAS ve MYC genlerinde amplifikasyonlar izlenmektedir. Herediter meme kanseri olan kadınların kabaca üçte birinde BRCA1 (17q 21.3 kromozom lokusunda) veya BRCA2 (13q12-13 kromozom bandında lokalize) geninde mutasyonlar bulunur. Hormonal etkiler; östrojenler, parakrin ve otokrin mekanizmalarla tümör oluşumunu uyarabilen transforme edici büyüme faktörü-alfa, trombosit kökenli büyüme faktörü, fibroblast büyüme faktörü ve benzerleri gibi büyüme faktörlerinin üretimlerini uyarırlar. Çevresel değişkenler; coğrafi farklar çevresel etkenlerin varlığını düşündürmektedir.

### Prognostik ve Prediktif Faktörler

Tümör invazyonu ve boyutu, histolojik derece (grade 1-2-3), karsinomun histolojik tipi (tübüler-medüller-müsinöz tipler iyi seyirli), lenf nodu tutulumunun yaygınlığı (N0-N1-N2-N3), uzak metastazlar, östrojen veya progesteron reseptörünün varlığı, HER2/Neu aşırı ekspresyonu bunlar arasında yer alır.

### Stromal Lezyonlar

İntralobüler-periduktal stroma kaynaklı olan fibroadenom (kompleks olmayan/kompleks) ve "Filloides" tümörü (benign/malign) en önemli gruptur.

### Fibroadenom

Mememin en sık görülen benign neoplazisidir. Soliter lezyonlarda, intralobüler stroma neoplastik; epitel hafif hiperplastiktir. Bilateral-multipl lezyonlar tamamen hiperplastik olabilir. Epitel, hormonlara yanıt verir, zamanla regresyon ve kalsifikasyon gösterebilir. Kompleks fibroadenomda epitelyal malignite riski artmıştır.

### Filloides Tümörü

Periduktal stromadan köken alan ve fibroadenomdan gelişmeyen neoplazidir. Filloides, "yaprak" anlamına gelir; lezyon, içindeki yaprak benzeri yarıklardan dolayı bu ismi almıştır. Genellikle benignidir, lokal agresif olabilir, malign formu seyrek görülür.



Şekil 4. İnvaziv duktal karsinomda mamografide kalsifikasyonlar, gross görünüm ve dereceler (3)

### Erkek Memesinde Görülebilen Patolojiler

Jinekomasti, miyofibroblastom ve duktal karsinomdur.

### KAYNAKLAR

1. Santen RJ, Mansel R. Benign breast disorders. N Engl J Med. 2005;353:275-282.

2. Yager JD, Davidson NE. Estrogen-carcinogenesis in breast cancer. N Engl J Med. 2006;354:273-284.
3. Robbins Basic Pathology 9<sup>th</sup> Edition” by Kumar V, Abbas A, Aster J, is published by arrangement with Elsevier Inc., 1600 John F. Kennedy Blvd, Suite 1800, Philadelphia, PA 19103-2398 United States.





## B6. ÜROGENİTAL SİSTEM PATOLOJİSİ

1- ÜRİNER SİSTEM ENFEKSİYONLARI

2- ÜRİNER SİSTEM ANOMALİLERİ

3- ÜRİNER SİSTEM OBSTRÜKSİYONLARI

4- ÜROGENİTAL SİSTEM TÜMÖRLERİ PATOLOJİSİ

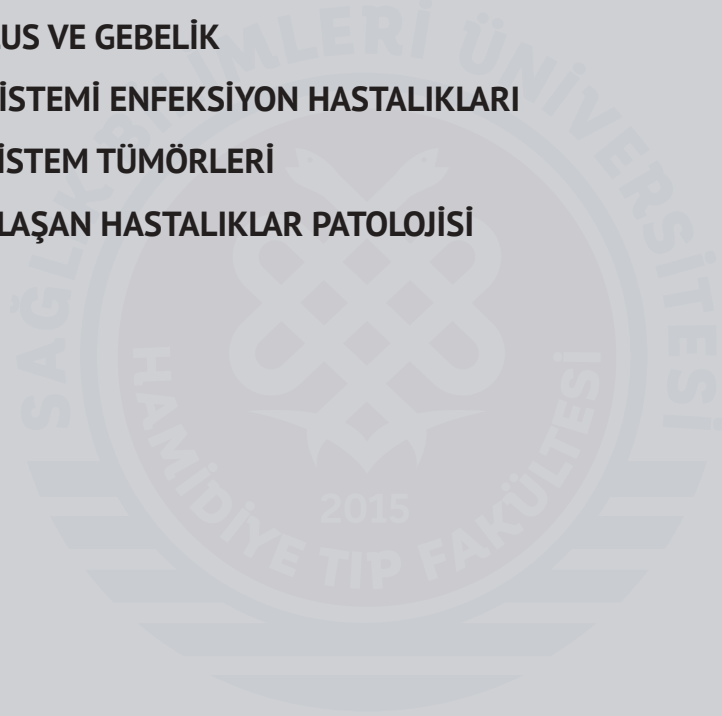
9- BÖBREĞİN GLOMERÜLER VE İNTERSTİSYEL HASTALIKLARI PATOLOJİSİ

5- MENSTRÜEL SIKLUS VE GEBELİK

6- KADIN GENİTAL SİSTEMİ ENFEKSİYON HASTALIKLARI

7- KADIN GENİTAL SİSTEM TÜMÖRLERİ

8- CİNSEL YOLLA BULAŞAN HASTALIKLAR PATOLOJİSİ



# ÜRİNER SİSTEM ENFEKSİYONLARI

Prof. Dr. Nagehan Özdemir Barışık

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Hamidiye Uluslararası Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı; Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi, Tıbbi Patoloji, İstanbul

## Tubulointerstitial Nefrit (TIN)

Böbreğin tubulus ve interstisyumunu tutan enflamatuvar hastalıklardır. Glomerüller geç döneme kadar korunur. Bakteriyel enfeksiyonlarda pelvis tutulumu belirgin olduğundan dolayı pyelonefrit terimi kullanılmaktadır. Bakteriyel olmayan enfeksiyonlar (ilaçlar, hipokalemi, radyasyon, viral enfeksiyonlar, immünolojik nedenler) için interstisyel nefrit terimi kullanılmaktadır. Klinik ve eksudanın özelliğine göre TİN'ler, akut ve kronik olarak ayrılır.

## Akut Pyelonefrit (APN)

**Tanım:** Tübülüs, interstisyum ve renal pelvisin bakteriyel enfeksiyon ile oluşan pürülan enflamasyonudur. İdrar yolu enfeksiyonlarının sonucu ortaya çıkar. Aşağı idrar yollarını (sistit, prostatit, uretrit) yukarı idrar yollarını (pyelonefrit) ya da her ikisini tutabilir.

**Patogenez:** Başlıca etken Gram-negatif enterik basillerdir (*E. coli*, *Proteus*, *Klebsiella*, *Enterobakter*, *Pseudomonas*). *Stafilococ* ve *Streptococcus fecalis* nadiren neden olur. Enfeksiyon ascendan ya da hematogen yolla böbreklere ulaşabilir. En önemli ve en sık enfeksiyon sebebi alt idrar yolundan gelen enfeksiyonlardır (ascendan enfeksiyon). Hematojen yayılım daha az görülür. Septisemi ve enfektif endokardit sırasında kan yoluyla gelen bakteriler böbrekte akut pyelonefrit yapabilir (*Stafilococcus aureus*, fungal enf.). Kateter uygulamaları ve sistoskopi işlemleri ascenden enfeksiyon sürecini kolaylaştırır. Kadınlarda idrar yolu enfeksiyonu üretra kısalığı ve rektuma yakınlığı nedeniyle daha fazla görülür. İdrar akışını engelleyen diğer durumlar prostat hipertrofisi, uterus prolapsusu, mesane çıkış obstrüksiyonları, immün yetmezlik ve diyabet idrar yolu enfeksiyonuna (İYE) yatkınlığı artırır.

## Vezikouretal Reflü (VÜR)

Üretral orifislerinin yetersizliği ascenden enfeksiyonun en önemli sebebidir. Bakteriler ureterden renal pelvisine doğru çıkar. Erken çocukluk çağında vezikoüretal kapak yetersizliğine bağlı çocukların %20-40'ında VÜR bulunur. Spinal kord zedelenmesindeki flask mesane ve diyabete bağlı nörojenik mesanede de VÜR görülebilir. VÜR'de mesanede bir miktar idrar kalır. Bu idrar bakterilerin çoğalmasını kolaylaştırır. VÜR; enfekte idrarın böbrek pelvisine ve papillaların ucundaki

açık kanallardan böbrek parankimine ulaşmasına neden olur (intrarenal reflü).

**Makroskopi:** Tek ya da iki böbrek tutulabilir. Boyutlar büyümüş ya da normaldir. Böbrek yüzeyinden kabarık, sarımsı renkte apseler görülür.

**Mikroskopi:** Parankim içinde apse oluşumu velikefaktif nekroz. Erken dönemde interstisyumda geç dönemde tübülüslerde, püü oluşumu görülür.

**1- Pyonefroz:** Tıkanmanın baskın olduğu durumda eksudanın boşalamaması sonucunda renal pelvis, kaliks ve ureteri doldurması ile oluşan durumdur.

**2- Perinefritik apse:** Enflamasyonun renal kapsülden perinefritik yağlı dokuya ilerlemesidir.

**3- Papilla nekrozu:** Diyabet, idrar yolu obstrüksiyonu, analjezik bağımlılığı zemin oluşturur. Renal papillaların iskemik ve süpüratif nekrozudur.

**Makroskopi:** Renal papillaların apikal uçte iki kısmında gri beyaz, sarı renkte nekroz görülür.

**Mikroskopi:** Papillalarda nötrofil infiltrasyonu koagülasyon nekrozu vardır.

**Klinik:** Komplikasyonsuz APN ani başlangıçlıdır. Kostavertebral açıda ağrı, ateş, titreme, kırgınlık, dizürü, sık idrar yapma ve idrara sıkışma hissi görülür. Genellikle tek taraflı ve uygun antibiyotik tedavisi ile iyileşir. Nekrotizan papillit gelişimi durumu kötüleştirir.

## Kronik Pyleonefrit (KPN)

**Tanım:** Parankimde interstisyel nedbeleşmenin ön planda olduğu ve buna pelvis ve kaliks sistemindeki nedbeleşmenin eşlik ettiği antitedir.

**1-Kronik obstrüktif pyelonefrit:** Tıkanma oluşturan lezyonlar üzerindeki tekrarlayan enfeksiyonlara bağlı olarak böbrekteki iltihap ve nedbeleşme ataklarının sonucu gelişen KPN'dir. Üreter anomalileri ve üreter taşları nedenler arasındadır.

**2-Kronik reflü ilişkili pyelonefrit (reflü nefropatisi):** Doğumsal VÜR ve intrarenal reflüye enfeksiyonun eklenmesine bağlı görülür. Böbrekte nedbe ve atrofi gelişir.

**Makroskopi:** Tek ya da iki böbrek kama şeklinde tutulur. Papillalarda silinme, kaliks şekillerinde bozulma, Pelvis-kaliksial sistemi tutan nedbeleşme karakteristiktir. Nedbelerin

eşit ve homojen olmayışları vasküler skleroz ve kronik glomerulonefritten ayırt edilmesini sağlar.

**Mikroskopî:** Parankimde lenfosit, plazma hücreleri, az sayıda nötrofiller ve interstisyel fibrosis. Tübüller, epitelde atrofi, tübülüs lümenlerinde biriken PAS (+) kolloid silendirler tiroidi anımsattığından tiroidizasyon terimi kullanılır. Tübüllerde nötrofiller görülür, Kalikslerde fibroz ve enflamasyon, arterioloskleroz, glomerüloskleroz görülür (Resim 1).

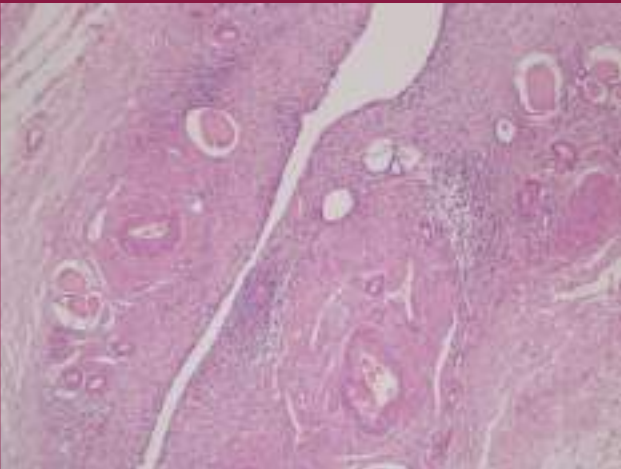
**Ksantogranüloamatöz pyelonefrit:** Parankim köpüksü makrofajlar, lenfosit, plazma hücreleri, polimorf nüveli lökositler ve dev hücreleri içerir. Proteus enfeksiyonu ve obstrüksiyon ile gelişir. Sarımsı turuncu renkli lezyonlardır. Böbrek tümörü ile karışır.

**İlaça bağlı gelişen interstisyel nefrit:** Akut ilaca bağlı TIN'nin en sık nedeni sentetik penisilinler (metisilin ampisilin), diğer sentetik antibiyotikler (rifampin), diüretikler (tiyazid), non-steroid anti-enflamatuvar ajanlardır.

**Patogenez:** Hastalığın özelliği immün mekanizmayı düşündürmektedir. Latent periyodun varlığı eozinofili ve deri döküntüleri, ilaç reaksiyonunun doza bağımlı olmayışı, aynı ya da benzer ilaç alımı sonrası hipersensitivitenin tekrarlamaşı immün mekanizmayı düşündüren sebeplerdir. IgE düzeyi artmıştır. Zedelenme tübülüs hücrelerine ya da bazal membranlarına karşı IgE ve hücre aracılı immün reaksiyonlar tarafından oluşturulur.

**Mikroskopî:** Anormallik interstisyumdadır lenfosit, makrofaj infiltrasyonu ve ödem vardır. Eozinofil ve nötrofiller çok sayıdadır. Bazı ilaçlar (tiyazid, metisilin, rifampin) ile dev hücre içeren non-nekrotizan granülomlar görülür.

**Klinik:** İlaç alımından 15 gün (2-40) sonra başlar. Ateş, eozinofili, deri döküntüleri, böbrek bozuklukları, idrarda hematüri, lökositüri, proteinüri görülür. İlacın kesilmesiyle iyileşme mevcuttur.



**Resim 1.** Hematoksilen & Eosin x10 tubulslerde atrofi, lümende proteinöz material birikimi (tiroidizasyon bulgusu)

**Üreterit:** Üriner sistem enfeksiyonunun parçası olarak gelişir. Klinik soruna nadiren sebep olur.

**Morfoloji:** Subepitelyal lenfosit birikimi, mukozada hafif kabarıklık ve granüler yüzey (üreteritis folikülaris) izlenir. Mukozdaki küçük kistler üreteritis sistika olarak tanımlanır.

**Sistit:** Akut ve kronik formda görülür.

**Etiyoloji:** En sık *Escherichia coli*, daha az oranda *Proteus*, *Klebsiella* ve *Enterobacter* etkindir. İmmün sistem baskılanmış ise *Candida Albicans* ve *kriptococ* enfeksiyonları gelişir. Daha az olarak *Schistosomia*, *Klamidy*, *Mycoplasma* ve *Adenovirus* görülür.

Yatkınlık oluşturan durumlar; Mesane taşı, üriner obstrüksiyon, diyabet, aletli girişim, immün yetmezlik.

#### Akut Sistit

**Morfoloji:** Spesifik değildir. Mukozada hiperemi, kanama eşlik ediyorsa hemorajik sistit (radyasyon hasarı, kemoterapi sonrası). Süpürasyon varsa süpüratif sistit. Mukozada ülser varsa ülseratif sistit olarak tanımlanır.

#### Kronik sistit

**Morfoloji:** Kırmızı, gevrek granüler ülsera yüzey ve epitelde kabarıklık görülür, muskularis propriada fibroz kalınlaşma, mesane duvarında kalınlaşma ve esneklik kaybına yol açar. Mukozada ve duvarda lenfoid folikül oluşturan lenfosit birikimi foliküler sistit. Submukozada eozinofil lökosit birikimi, seyrek dev hücreler ve fibrozis durumunda eozinofilik sistit olarak tanımlanır.

**Klinik semptomları:** Sık idrara çıkma, karın alt bölümü ya da suprapubik bölgede ağrı, dizüri (ağrılı idrar ya da yanma hissi) görülür.

#### Özel sistit formları

**İnterstisyel sistit (Hunner ülseri):** Sıklıkla kadınlarda tüm mesane katlarında fibrozis ve enflamasyon, devamlı ağrılı kronik sistit durumudur. Bakteriyel enfeksiyon bulgusu yoktur. Mesane mukozasında fissür ve noktasal kanama (glomerülasyon) vardır.

**Klinik:** Sık idrara çıkma, hematüri, dizüri görülür.

**Morfoloji:** Enflamatuvar hücreler ve granülasyon dokusu tüm duvarı etkileyebilir. Mast hücreleri karakteristiktir.

**Etiyoloji:** Bilinmiyor. Otoimmün kökenli olabileceği düşünülmektedir.

#### Malakoplaki

**Makroskopî:** Üç-4 cm çapında yumuşak sarı renkli hafif kabarık mukozal plaklardır.

**Mikroskopî:** İri köpüksü makrofajlar seyrek multinükleer dev hücreler ve lenfositler içerir. Makrofajlar bol sitoplazmik granül içerir ve PAS pozitiflerdir. Lizozomlarda kalsiyum depolanması ile oluşmuş Michaelis Gutmann cisimleri görülür.

**Etiyoloji:** *E. coli* ve bazen de proteus türlerine bağlı gelişen enfeksiyonlar sonucu görülür.

**Patogenez:** Makrofajların fagositoz ve degradasyon fonksiyonlarında defekt vardır. Defektlere bağlı fagozomlarda sindirilmemiş bakteri ürünleri birikir.

**Polipoid sistit:** Mesane mukozasının tahrişine bağlı oluşan enflamatuvar hastalıktır. En sık sonda takılması sonrasında görülür.

**Makroskopi:** Submukozadaki ödeme bağlı urotelyal epitel geniş tabanlı bülböz polipoid uzantılar oluşturur.

## ÜRETRİT

Gonokoksik ve non-gonokoksik üretrit olarak ayrılır.

### Non-gonokoksik üretrit

**Etiyoloji:** *E. coli* ve diğer bağırsak organizmaları. *Chlamydia trachomatis* (E: %25-60, K: %20), ureoplasma urealyticum etkindir.

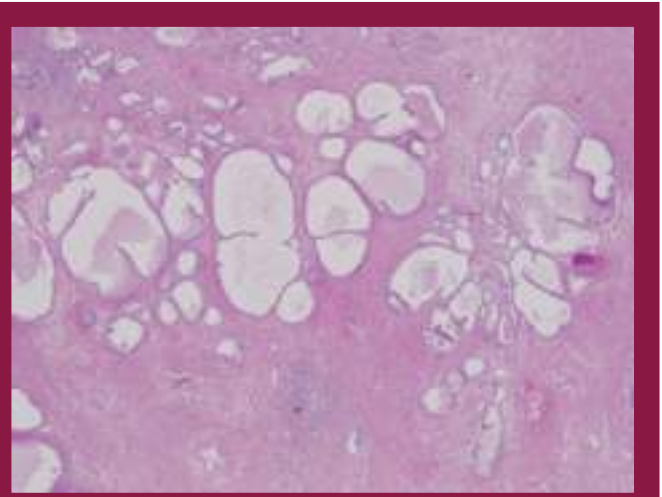
**Klinik:** Tek başına klinik sorun oluşturmaz. Kadınlarda sistit, erkeklerde prostatit ile birlikte. Lokal ağrı, kaşıntı, sık idrara çıkma görülür.

## PROSTATİT

**Akut bakteriyel prostatit:** Olguların %2-5'idir. Akut üriner trakt enfeksiyonu yapan organizmalar ile gelişir.

**Kronik bakteriyel prostatit:** Olguların %2-5'idir. Sık rastlanan üropatojenlerce meydana gelir.

Olguların %90-95'idir (Resim 2). Üropatojen tespit edilmez.



**Resim 2.** Hematoksilen & eozin x4 Kronik prostatit. Sayıca artmış ve kistik prostatik glandular ve stromada mononükleer hücre artışı

**Asemptomatik enflamatuvar prostatit:** İnsidansı bilinmiyor. Patojen olmaksızın prostat sekresyonunda lökositlerin saptanmasıdır.

**Granümatöz prostatit:** En sık neden yüzeysel mesane tümörü nedeniyle intravezikal BCG aşısı uygulamasında görülür.

**Fungal prostatit:** İmmün sistemi baskılanmış kişilerde görülür.

**Nonspesifik granümatöz prostatit:** Parçalanmış prostat duktus ve asini sekresyonlarına karşı gelişen reaksiyondur.

## KAYNAKLAR

- 1- Alpers CE, Fogo AB. Tubulus ve interstisyumu etkileyen hastalıklar. İn: Kumar V, Abbas AK, Aster JC. Robbins Temel Patoloji. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2013;533-536.
- 2- Epstein JI. Alt üriner sistem ve erkek genital sistemi. İn: Kumar V, Abbas AK, Aster JC. Robbins Temel Patoloji. Ankara: Güneş Kitabevleri; 2009:1023-1058.

# ÜRİNER SİSTEM ANOMALİLERİ

Prof. Dr. Nagehan Özdemir Barışık

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Hamidiye Uluslararası Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı; Kartal Dr. Lütüfi Kırdar Şehir Hastanesi, Tıbbi Patoloji, İstanbul

İnsanların %10'u alt üriner sistem malformasyonu ile doğar. Çocuklarda kronik böbrek yetmezliğinin %20'sinden renal displazi ve hipoplaziler sorumludur. Erişkinlerdeki kronik böbrek yetmezliğinin %10'undan ise polikistik böbrek hastalığı sorumludur. Gelişimsel anomaliler böbreğin yapısal komponentlerini ilgilendirir. Genetik anomaliler ise tübüler transportta enzimatik veya metabolik defektlere neden olur.

## BÖBREĞİN BAŞLICA YAPISAL ANOMALİLERİ

**Renal Agenezi:** Bilateral olduğunda yaşamla bağdaşmaz (ekstremitelerde defektleri ve hipoplastik akciğer gibi) diğer anomaliler eşlik eder.

**Renal Hipoplazi:** Böbreğin normal boyuta ulaşmamasıdır. Erken çocuklukta böbrek yetmezliği ile sonuçlanır. Renal lob ve piramitlerin sayısı azalmıştır. Nefronlar belirgin derecede hipertrofikdir.

**Ektopik Böbrekler:** Pelvik çizginin üstünde ya da pelviste görülür. Normal ya da hafif küçüktür. Üreter kıvrımlaşmasına sebep olarak enfeksiyonlara zemin oluşturur.

**At Nalı Böbrekler:** Alt veya üst kutupların füzyonu büyük damarların önünde orta hattı geçerek at nalı şeklinde yapı oluşturur. 1/500-1000 otopside bir görülür. %90'ı alt kutupta füzyon gösterir.

## BÖBREĞİN KİSTİK HASTALIKLARI

Basit kistler, polikistik böbrek hastalığı, otozomal dominant (erişkin) polikistik böbrek hastalığı, otozomal resesif (çocukluk çağı) polikistik böbrek hastalığı ve kist içeren medüller hastalıklar yer almaktadır.

**Basit kistler:** Masum lezyonlardır. Tek ya da multiple olabilir. Genellikle kortekste sınırlıdır.

**Makroskopi:** 1-5 cm çapında, yarı saydam, gri parlak, düz membranla döşeli, berrak sıvı içerirler.

**Mikroskopi:** Tek sıralı kübik ya da yassılaştırmış epitel ile döşelidir. Klinik önemi yoktur. İnsidental saptanırlar. Böbrek tümörlerinden ayırt edilmeleri nedeniyle önemlidir.

**Diyaliz ilişkili edinsel kistler:** Uzun süre diyalize giren son evre böbrek hastalarında görülür. Korteks ve medullada bulunurlar. Hematüri yapabilirler. Kist duvarından adenom ya da papiller adenokarsinom gelişebilir.

**Otozomal dominant (erişkin) polikistik böbrek hastalığı:** Her iki böbreği etkileyen çok sayıda genişleyen kistler zamanla tüm parankimi ortadan kaldırır. İnsidensi 1/500-1000'dir. Kronik böbrek hastalığı olgularının %10'unu oluşturur. %85-90'ında 16. kromozomun kısa kolunda *PKD1* gen defekti vardır. Bu gen hücre membranındaki polisistin 1 proteinini kodlar.

**Patogenez:** Polisistin molekülü ekstrasellülerdir. Tübüler hücrelerin silyumunda yerleşmiştir. Mutasyon durumunda hücre-hücre, hücre-matriks yol açan adezyonu, hücre proliferasyonu ve polaritesinde bozukluğa hücreye  $Ca^{+}$  girişi ile ilişkili uyarı yollarını değiştirir. Olguların %10-15 inde ise *PKD2* mutasyonu vardır. Hedetrodimer oluşturup birlikte hareket ettikleri düşünülür. *PKD2* mutasyonlu hastalar *PKD1*'e göre yavaş progresyon gösterir. Etkilenen bireylerde *PKD1* geni germline mutasyon gösterir.

**Morfoloji:** Böbrekler anormal büyüktür. Pelvise inen kitleler şeklinde palpe edilebilir.

**Makroskopi:** Arada parankim olmadan 3-4 cm çapa ulaşan kistlerdir. Kistler şeffaf, hemorajik sıvı içerir.

**Mikroskopi:** Kistler nefronun her bölümünde olabilir. Epitel sıklıkla atrofikdir.

**Klinik:** Dördüncü dekata kadar semptom vermez. Yan ağrısı ve yorgunluk ana semptomlarıdır. Makroskopik hematüri, hipertansiyon ve üriner enfeksiyonlar diğer klinik bulgularıdır. Bu hastalarda Willis poligonunda sakküler anevrizma ve subaraknoid kanama insidensi yüksektir.

**Prognoz:** Yavaş seyirlidir. Son evre böbrek hastalığı 50 yaş civarında görülür.

## Otozomal resesif (çocukluk çağı) polikistik böbrek hastalığı

İnsidansı 1/20.000'dir. Eşlik eden hepatik lezyonlar ve ortaya çıkış yaşına göre: Perinatal, neonatal, infantil, juvenil olarak alt gruplara ayrılır. Kromozom 6'da lokalize fibrosistin proteinini kodlayan *PKHD-1* geninde mutasyon vardır.

**Morfoloji:** Korteks ve medullada küçük kistler böbreğe sünger görünümü verir. Kistler toplayıcı tübüllerden köken alır. Tek tip kübik epitel ile döşelidir. Her iki böbrek tutulur. Karaciğerde kistler ve portal safra duktus proliferasyonu eşlik eder.

**Klinik:** En sık perinatal ve neonatal form görülür. Hepatik ve renal yetmezlikle kaybedilirler.

### Kist İçeren Medüller Hastalıklar

Medüller sünger böbrek ve Nefronfitizis-medüller kistik hastalık kompleksi bu grupta yer almaktadır.

**Medüller sünger böbrek:** Bilateraldir. İnsidental olarak bulunur. Yetişkinlerde %0,5-1 arasında görülür. Gelişen taşa bağlı üriner enfeksiyon ve hematüri sonucunda tanınırlar.

**Nefronfitizis-medüller kistik hastalık kompleksi:** Genellikle çocukluk çağıında başlayan kronik böbrek hastalığının tanı konmamış olarak kalan sebebinin oluşturur. İnfantil, juvenil, adolosan, yetişkin formu tanımlanmıştır. Juvenil form en yaygın olanıdır. Bu forma ekstrarenal bulgular (retinitis pigmentosa, okülomotor apraksi, mental retardasyon, serebellar belirtiler ve karaciğer fibrozisi) eşlik eder. Çocuk ve genç erişkinlerde son evre böbrek hastalığının en sık genetik lokusu. Otozomal resesif hastalık için NPHP1-NPHP9 olarak 9 gen tanımlanmıştır.

**Morfoloji:** Küçük kontrakte böbreklerdir. Kortiko-medüller bileşkede yassı ya da kübik epitelle döşeli kistler, tübüler atrofi, kalınlaşmış bazal membran ve interstisyel fibrozis izlenen bulgulardır.

**Klinik:** Tübüler fonksiyon azalmasına bağlı poliüri, polidipsi görülür. Tanı koymak güçtür. Genç hasta, açıklanamayan böbrek yetmezliği ve aile hikayesi tanıda yardımcıdır.

**Multikistik renal displazi:** Çocuklarda kistik renal hastalıkların en sık sebebidir. Yeni doğanda abdominal kitle şeklinde görülür. Toplayıcı sistem anomalisi başta olmak üzere üretero pelvik junction obstrüksiyonu, üretral atrezi ve üretra obstrüksiyonu görülmektedir. Özellikle kalp olmak üzere diğer organ anomalileri eşlik eder. Sporadiktir. Nadir familial olgular mevcuttur. Mikroskopide kübik epitel ile döşeli kistler, immatür stromal elemanlar ile çevrelenmiştir.

## ÜRETER ANOMALİLERİ

Tüm otopsilerin %2-3'ünde görülür. Klinik önemi azdır.

**Çift ureter:** Çift veya ayrılmış ureter tomurcuğundan gelişir. Çift renal pelvis ile veya iki bölümlü pelvis içeren iri böbrek ile birlikte olabilir. Mesaneye tek ya da çift açılır. Klinik önemi yoktur.

**Üreteropelvik bileşke obstrüksiyonu:** %20 bilateraldir. Hidronefroza yol açar.

**Divertikül:** Üreter duvarının dışı doğru keseleşmesidir. Rastlantısal lezyonlardır. Staz veya sekonder enfeksiyonlara zemin oluşturur.

**Megaüreter:** Üreterin aşırı genişlemesidir. Üreter kas tabakasının fonksiyonel defekti vardır. Hidronefroz ve böbrek fonksiyonunda azalma yapar.

**Hidroüreter:** Üreterde dilatasyon uzama ve kıvrılmadır. Üreter kas tabakasının innervasyonunda nörojenik defekt vardır.

## MESANE ANOMALİLERİ

**Divertikül:** Mesane duvarının cep şeklinde içeri veya dışarı doğru fıtıklaşmasıdır. Konjenital veya edinsel olabilir. Konjenital olanlar kas yapısındaki odaksal gelişim kusuruna ya da üriner sistem obstrüksiyonlarına bağlıdır. Edinsel olanlar prostat hipertrofisi ile birlikte olabilir. Üriner staz enfeksiyon ve taş oluşumuna neden olduklarından önemlidir. Üreteri etkileyerek vezikoureteral reflüye sebep olabilir. Divertikülde karsinom gelişebilir.

**Ekstrofi:** Karın ve mesane ön duvarının gelişimsel eksikliği nedeniyle mesanenin vücut yüzeyi ile doğrudan ilişkili olması, dışarıya açık kese şeklinde olmasıdır. Cerrahi olarak düzeltilirler. Karsinom gelişimi riski yüksektir.

**Diğer anomaliler:** Vezikoureteral reflü: En sık ve en önemli olanıdır. Mesane vajina rektum veya uterus arasında konjenital fistüller geliştirebilir.

**Urakal lezyonlar:** Urakus; mesane kubbesi ile göbek arasında lokalize 5-6 cm uzunluğunda kalıntı bir yapıdır. Gelişim sırasında allantois ile mesaneyi bağlar. Doğumda urakus mesaneden ayrılır ve oblitere olur fakat lümeni mesane duvarı ve kavitesinde devam edebilir. Bu kalıntıdan tümör gelişebilir.

**Urakus açıklığı:** Mesane ile göbeği birbirine bağlayan fistül oluşumudur.

**Urakus kisti:** Urakus orta bölümde açıktır ve ürotelyal ya da metaplastik epitelle döşelidir. Karsinom gelişim riski vardır.

## PENİS MALFORMASYONLARI

En sık distal uretral orifisi içine alan hipospadias ve epispadiastır

**Hipospadias:** Üretra açıklığı penisin ventral yüzeyinde shaft boyunca herhangi bir lokalizasyonda görülür. Orifis darlığına bağlı üriner trakt obstrüksiyonu ve üriner enfeksiyon riski vardır. K/E oranı:1/300 dür. İnguinal herni ve inmemiş testis eşlik edebilir.

**Epispadias:** Anormal üretra orifisinin penisin dorsal kısmında olmasıdır.

**Fimozis:** Prepisyumun darlığında oluşan durumdur. Sekresyon ve artıkların sünnet derisi altında birikmesine neden olur. Enfeksiyon ve kanser gelişimi riski mevcuttur.

## TESTİS ANOMALİLERİ

**Kriptorşidizm:** Testisin skrotuma inmesindeki yetersizliği tanımlar. Testisler gebeliğin 3. ayında sölom boşluğundan pelvise iner. Son 2 ayda ise inguinal kanal boyunca ilerler skrotuma iner. Kriptorşidizm tanısını 1 yaşından önce koymak zordur. %1'inde 1 yaş civarında kriptorşidizm mevcuttur.%10 bilateraldir. Çoğunda neden belli değildir. İnmemiş testis

atrofiye ve steriliteye neden olur. Kanseri riski 3-5 kat artmıştır. Testisin puberte öncesi cerrahi olarak skrotuma indirilmesi testis atrofisi ihtimalini azaltır. Kanseri ve infertilite riskini azaltır ancak ortadan kaldırmaz.

**Mikroskopi:** Tübüleri atrofi 5-6 yaşında ortaya çıkar. Pubertede hyalinizasyon görülür. İntratübüleri germ hücre neoplazisi görülebilir.

## KAYNAKLAR

1. Alpers CE, Fogo AB. Böbrek ve toplayıcı sistem. İn: Kumar V, Abbas AK, Aster JC. Robbins Temel Patoloji. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2013:533-536.
2. Ebstein J. Erkek genital sistemi ve alt üriner traktus. İn: Kumar V, Abbas AK, Aster JC. Robbins Temel Patoloji. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2013:656-679.
3. Ebstein J. Erkek genital sistemi ve alt üriner traktus. İn: Kumar V, Abbas AK, Aster JC. Robbins Temel Patoloji. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri; 2009:1023-1058.
4. Ebstein JI, Lotan TL. Male genital system and lower urinary tract. İn: Kumar V, Abbas AK, Aster JC. Robbins Basic Pathology. Philadelphia, Pennsylvania: Elsevier; 2018:691-712.



# ÜRİNER SİSTEM OBSTRÜKSİYONLARI

Prof. Dr. Nagehan Özdemir Barışık

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Hamidiye Uluslararası Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı; Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi, Tıbbi Patoloji, İstanbul

Üriner sistem obstrüksiyonları enfeksiyon ve taş oluşumuna sebep olduğundan klinik önem taşır. Tedavi edilmez ise hidronefroz ve obstrüktif üropati olarak tanımlanan renal atrofi gelişir. Obstrüksiyonlar ani veya yavaş tek ya da çift taraflı olabilir. Üretradan renal pelvis'e kadar her yerde görülebilir.

## Nedenleri

Konjenital anomaliler (posterior üretral kapaklar, üretral strüktürler, meatal stenoz, mesane boynu obstrüksiyonu, ureteropelvik bileşke darlığı veya obstrüksiyonu, şiddetli vezikoüreteral reflü), üriner taşlar, benign prostat hipertrofisi, tümörler, enflamasyon, gebelik, uterin prolapsus, sistosel ve fonksiyonel bozukluklardır (nörojenik ureter, mesane).

### Lokalizasyonlarına göre en sık nedenler:

Pelvis: Taş, tümör, ureteropelvik darlık

Üreter:

1-İntrensek faktörler: Taş, tümör, pıhtı, dökülen papillalar, enflamasyon.

2-Ekstresek faktörler: Gebelik, serviks tümörleri, retroperitoneal fibrosis, vezikoüreteral reflü.

Mesane: Taş, tümör, spinal kort zedelenmesine bağlı nörojenik mesane.

Prostat: Hiperplazi, karsinom, prostatit.

Üretra: Arka kapak darlığı ve tümörlerdir.

## HİDRONEFROZ

İdrar akımındaki obstrüksiyona bağlı böbreğin atrofi, renal pelvis ve kalikslerin dilatasyonudur.

**Morfoloji:** Obstrüksiyon ani ve tam olduğunda filtrasyonda azalma pelvis ve kalikslerde hafif dilatasyon, parankimde atrofi görülür. Kısmi ve aralıklı olduğunda filtrasyon baskılanmaz, ilerleyici dilatasyon gelişir. Akımın bloke olduğu yere bağlı olarak önce mesane veya ureterler daha sonra böbreği etkileyebilir.

**Makroskopik:** Böbrekler büyür, parankim basıya ve atofiyeye uğrar. Papillalarda silinme ve piramitlerde basıklaşma görülür. Engellenmenin düzeyine bağlı bir veya her iki ureterde dilatasyon görülür (hidroüreter).

**Mikroskopi:** Erken dönemde pelvis ve kalikslere dilatasyon. Glomerüller göreceli olarak korunur. İnterstisyel enflamasyon

vardır. Kronikleşince interstisyel fibrosis, kortikal tübüler atrofi gelişir. Daha ileri dönemde parankimal atrofi, piramitlerde obliterasyon kortekste incelleme ile kistik hal almış böbrekler ortaya çıkar. Ani ve tam tıkanmalarda papillalarda nekrotizan papillite benzer koagülatif nekroz görülür.

**Klinik:** Akut dönemde toplayıcı sistem veya kapsülün gerginliğine bağlı ağrı mevcuttur. Semptomların çoğu altta yatan sebebe bağlıdır (taş, prostat büyümesi). Tek taraflı veya kısmi hidronefroz uzun süre diğer böbreğin kompensasyonuna bağlı sessiz kalabilir. Etken ortadan erken kaldırılırsa böbrek normal fonksiyonuna geri döner. Bilateral ve kısmi obstrüksiyonda konsantrasyon bozukluğuna bağlı poliüri, noktüri görülür. Bilateral ve tam obstrüksiyonda oligüri ve anüri gelişir. Obstrüksiyon kalkarsa postobstrüktif diürez gelişir.

## BÖBREK TAŞLARI

**Ürolitiazis:** Üriner toplayıcı sistem içinde herhangi bir düzeyde taş oluşumudur. En fazla böbrek içinde görülür. Taşların sıklığı erkeklerde %11, kadınlarda %5-6'dır. Ailesel yatkınlık mevcuttur.

**Patogenez:** Üç tipi vardır. %80'i kalsiyum oksalat ve kalsiyum oksalat + fosfat karışımı taşlarıdır. %10'u magnezyum taşlarıdır. %6-9'u ürikasit veya sistin taşlarıdır. Taş oluşumunun nedeni özellikle kalsiyum taşlarında bilinmemektedir. Çözülen maddelerin konsantrasyonu idrar Ph'sındaki değişiklikler ve bakteriyel enfeksiyonlar hazırlayıcı sebepler arasındadır. En önemlisi taşı oluşturan maddelerin idrar yoğunluklarının çözünürlüklerini açacak biçimde artmasıdır.

**Kalsiyum taşları:** %50'sinde hiperkalsemi ile ilişkisiz hiperkalsiüri vardır. Bu gruptakilerden çoğu bağırsaktan Ca'u fazla absorbe eder (absorbtif hiperkalsiüri) ve idrarla atar. Bazılarında ise Ca reabsorbsiyonunda birincil olarak renal bozukluk vardır.

**Magnezyum amonyum fosfat taşları:** İdrar yolu enfeksiyonlarına bağlı ortaya çıkan sürekli alkali idrar magnezyum amonyum fosfat tuzlarının çökmesine neden olur. Üreyi parçalayan bakterilerle oluşan enfeksiyonlar (proteus vulgaris ve stafilokok) ürolitiazise zemin hazırlar. Ayrıca bakteriler taş oluşumu için çekirdek oluşturur. A avitaminozu durumunda toplayıcı sistemin metaplastik epitelinden dökülen skuamoz hücrelerde çekirdek oluşumuna sebep olur.



**Ürik asit taşları:** Gut ve lösemi gibi hastalıklar idrarda yüksek ürikasit oluşumuna yol açtıkları için ürik asit taşı gelişimi söz konusudur. İdrar PH'si sürekli asidiktir (<5,5).

**Sistin taşları:** Sistin ve diğer aminoasitlerin böbrekten taşınmasında genetik bozukluk vardır. Asidik Ph'da oluşurlar.

**Morfoloji:** %80'inde taşlar tek taraflıdır. En sık pelvis, kaliksler ve mesanede görülür. Küçük düz veya çentiklidir. Ancak tuzların renal pelviste birikimi pelvis ve kalikslerde geyik boynuzu olarak bilinen taşların oluşumuna neden olur. Bu taşlar genellikle magnezyum amonyum fosfat taşlarıdır.

**Klinik:** Pelvis yerleşimli taşlar genellikle klinik bulgu oluşturmaz. Küçük taşlar üretere geçebilir böbrek ya da üreter koliği (kasiğe yayılan yan ağrısı) oluşturur. Makroskobik hematüri yapabilirler. Bakteriyel enfeksiyon eğilimleri vardır.

## ÜRETER OBSTRÜKSİYONLARI

### Başlıca Sebepleri

**1- İntrensek faktörler:** Taş (5 mm'den küçük olanlar üreteropelvik bileşke ve üreterin mesaneye girdiği yerde sıkışarak renal koliğe sebep olur) strüktürler (konjenital ya da edinsel enflamasyonlar sonucu gelişir), tümörler (üreter karsinomu veya fibroepitelyal polipler olabilir), kan pıhtısı (böbrek taşı tümör veya papilla nekrozuna bağlı hematüri sonucunda ortaya çıkan durumdur) nörojenik (mesaneye giden nöral yollarda kesinti)

**2- Ekstresek faktörler:** Gebelik (düz kasların fizyolojik gevşemesi büyüyen uterusun üretere basısı mevcuttur) periüreteral enflamasyon (salpenjit, divertikülit, peritonit, sklerozan retroperitoneal fibrosis) endometriozis (skar oluşumu) tümörler (rektum mesane prostat over uterus, serviks tümörleri lenfomalar sarkomlar). Tek taraflı tıkanmalar proksimal, çift taraflı tıkanmalar distal sebeplere bağlıdır.

### Sklerozan retroperitoneal fibrozis

**Tanım:** Retroperitondaki yapıları saran ve hidronefroza neden olan fibröz proliferatif enflamatuvar süreçtir. Üreterde nadir tıkanma sebeplerindendir. Orta ileri yaşta görülür. %70'inde sebep bilinmez ve idiopatik kabul edilir. Bir kısmında ilaçlar, komşu enflamatuvar durumlar ve malign hastalıklar sorumlu tutulur.

**Mikroskop:** Germinal merkez oluşturan lenfositler, plazma hücreleri ve eşlik eden fibrozis görülür.

## MESANE OBSTRÜKSİYONLARI

Üretra ağzını etkileyen birçok sebep mesanede kısmen ya da tam tıkanmaya sebep olur. Erkeklerde en sık sebep prostatın hiperplazi ya da tümör nedeniyle büyümesi, kadınlarda ise sistoseldir.

**Diğer sebepler:** Konjenital üretra darlıkları, üretranın enflamatuvar darlıkları, sistitler sonrası mesanenin fibrozisi ve kontraksiyonu, benign ve malign mesane tümörleri, mesane boynuna sekonder tümör invazyonları, yabancı cisim ve taşlara bağlı tıkanmalar, nörojenik mesane.

**Morfoloji:** Erken dönemde düz kas hipertrofisine bağlı duvar kalınlaşması görülür. Mukoza normaldir. İleri dönemde kas demetlerinin büyümesi mesane trabekülasyonuna neden olur. Zamanla yarıklar ve edinsel divertiküller gelişir. Son dönemde normal refleksler kaybolur mesane genişleyip büyüyebilir, mesane duvarı incelik ve trabekülasyon kaybolur.

## KAYNAKLAR

1. Alpers CE, Fogo AB. Böbrek ve toplayıcı sistem. In Kumar V, Abbas AK, Aster JC. Robbins Temel Patoloji, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2013;533-536.
2. Ebstein JI. Alt ürinersystem ve erkek genital sistemi. In Kumar V, Abbas AK, Aster JC. Robbins Temel Patoloji, Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri; 2009;1023-1058.

# ÜROGENİTAL SİSTEM TÜMÖRLERİ PATOLOJİSİ

Prof. Dr. Sibel Bektaş

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Hamidiye Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı; Gaziosmanpaşa Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul

## Mesane Tümörleri

Mesane kanseri erkeklerde kadınlara göre 3-4 kat daha sık görülür. Mesane kanserinin %95'i epitelial kökenli olup %98'i ürotelyal epitel kaynaklıdır. Sıklıkla mesane tabanının lateral ya da posterior duvarından köken alır. Makroskopik olarak papiller, nodüler ya da multisentrik gelişim olabilir. İlk ve en önemli semptom ağrısız hematüridir. Etiyolojide sigara, arilaminler gibi kimyasallara mesleksel maruziyet, genetik, çevre ve diyet faktörleri, ilaçlar, mesane mukozasının lokal irritasyonu rol oynar. Şistosomia haematobium enfeksiyonu skuamöz hücreli karsinom etiolojisinde önemlidir.

## Mesane Tümörleri Dünya Sağlık Örgütü Sınıflaması 2016

### • Ürotelyal Tümörler

- Papillom,
- İnvarted ürotelyal papillom,
- Karsinoma *in situ*,
- Düşük malignite potansiyelli papiller ürotelyal neoplazi,
- Papiller ürotelyal karsinom,
- Non-invaziv: Düşük dereceli ve yüksek dereceli,
- İnvaziv: Düşük dereceli ve yüksek dereceli,
- Skuamöz hücreli karsinom,
- Adenokarsinom,
- Nöroendokrin tümörler,
- Mezenkimal tümörler,
- Hematopoetik ve lenfoid tümörler,
- Melanositik tümörler.

**Papillom:** Nadir benign tümördür, 50 yaş altında sık, invazyon ve metastaz kapasitesi yoktur. Histopatolojik olarak ince fibrovasküler kor içeren normal kalınlıkta ve normal sitolojideki hücrelerle döşeli papiller yapılardan oluşur. Mitoz nadirdir.

**İnvarted papilloma:** Üriner traktın nadir görülen benign bir epitelial neoplazmadır. Histopatolojik olarak düz bir ürotelyum altında lamina propriada bazıları yüzeyle ilişkili trabeküller ya da gland ve yuva benzeri adalar izlenir.

**Düşük malignite potansiyelli papiller ürotelyal neoplazi:** İleri yaşta görülür. Bu hastalar genelde aynı histolojide yeni mesane tümörleri geliştirme riskine sahiptirler. Yakın klinik takip gerekir. Histopatolojik olarak papiller yapılar çevresinde düzenli sıralanan minimal sitolojik atipili ürotelyal epitel hücreleri

gözlenir. Papillomdan daha kalın epitel (>7 sıra) içerir, mitoz genelde bazal tabakada sınırlıdır.

**Düşük dereceli papiller ürotelyal karsinoma:** Histopatolojik olarak fibrovasküler kor içeren papiller yapılarda belirgin yapısal ve sitolojik atipi, daha fazla sıralanma artışı ve kalabalıklaşma, daha fazla mitoz gözlenir. İnvaziv formunda lamina propria ve muskularis propriya invazyonu görülür.

**Yüksek dereceli papiller ürotelyal karsinoma:** Histopatolojik olarak fibrovasküler kor içeren papiller yapıları döşeyen epitel belirgin nükleer pleomorfizm ve anaplazi bulguları içerir. Komşu epitelde eşlik eden karsinoma *in situ* ve displazi görülebilir. Mitoz sıktır. İnvaziv formunda lamina propria ve muskularis propriya invazyonu görülür. İnvaziv mesane kanserinde en önemli prognostik faktör mesane duvarındaki invazyon derinliği ve histopatolojik derecedir.

**Karsinoma *in situ*:** Sıklıkla “düz” lezyonlardır. Tedavi edilmezse %83'ünde invaziv karsinom gelişir. Multifokal yüksek dereceli invaziv karsinoma ile ilişkilidir.

**Üreter tümörleri:** En sık görülen benign tümörü fibroepitelial polip ve leiomyomadır. Malign tümörü ise ürotelyal karsinomdur.

**Üretra tümörleri:** En sık görülen malign tümörü proksimal üretradan gelişenler ürotelyal karsinom iken distal üretradan gelişen sıklıkla skuamöz hücreli karsinomdur. Benign tümör olarak ürotelyal papillom gözlenir.

## Erişkin Dönem Primer Benign Böbrek Tümörleri

**Renal papiller adenoma:** Renal tübül epitelinden gelişir, en sık görülen benign tümördür, mikroskopik olarak kistik boşluğa açılan kompleks dallanan papiller yapılar oluşturur, korteks yerleşimlidir. Hücresel atipi göstermez, <5 mm'dir.

**Metanefrik adenom ve adenofibrom:** Nadir görülür. Küçük, uniform, dar sitoplazmalı hücrelerin oluşturduğu tübüler veya asiner yapılar gözlenir. Mitoz nadirdir. Adenofibromda, ek olarak iğsi hücre proliferasyonu bulunur.

**Angiomyolipoma:** Damar, düz kas hücresi ve yağ dokusundan oluşan böbreğin en sık görülen benign mezenkimal tümörüdür. Tüberöz sklerozlu hastaların %25-50'sinde gözlenir.

**Onkositoma:** Gross olarak kırmızı-kahverenkli kanamalı, kapsüllü benign bir tümördür, santral fibröz skar içerebilir. Toplayıcı duktusların interkalat hücrelerinden köken alır. Böbrek tümörlerinin %5'ini oluşturur. Histopatolojik olarak

geniş eozinofilik sitoplazmalı hücrelerden oluşur. Elektron mikroskopik olarak eozinofilik sitoplazmalar çok sayıda mitokondri içerir.

### Erişkin Dönem Primer Malign Böbrek Tümörleri

**Renal hücreli karsinoma:** Erişkindeki renal kanserlerin %85'ini oluşturur. Altıncı-7. dekatta sık, erkeklerde kadınlara göre 2-3 kat daha sık görülür. Bu tümörler tübül epitelden köken alır. Risk faktörleri; sigara, obezite, hipertansiyon, östrojen tedavisi, asbest, petrol türevleri ve ağır metallere maruziyettir. Kronik renal yetmezlik, edinsel kistik hastalıklar ve tüberoz sklerozda risk artar. Klasik olarak; kostovertebral ağrı, palpable kitle ve hematüri triadı vardır hastalarda. Tümöral kitle genelde iyi sınırlı olup, renal dokuyla düzgün bir sınırla ayrılır, yaygın olarak geniş nekroz ve hemoraji odakları içerir.

### Histolojik Klasifikasyonu

**Berrak hücreli karsinoma:** %70-80 oranı ile en sık görülen tiptir. Solid, trabeküler, tübüler paternler oluşturur. Berrak sitoplazmalı (glikojen ve lipid içeriği) poligonal-yuvarlak hücrelerden oluşur. Granüler sitoplazma içerebilir, damar ağı belirgindir. Fuhrman nükleer derece berrak hücreli renal hücreli karsinomun histopatolojik derecelendirmesinde rutin olarak kullanılan sistemdir. Nükleer boyut, nükleer şekil, nükleol varlığı, bizar hücreler ve sarkomatoid değişiklik göz önüne alınarak 1'den 4'e kadar derece verilir. Yüksek gradeli renal hücreli karsinomlar sarkomatoid görünüm içerebilir, agresif seyirle ilişkilidir.

**Papiller karsinoma:** %10-15 oranında görülür. Multifokal ve bilateral olabilir. Atipik hücreler ile dōşeli papiller korda köpüksü makrofajlar ve psammoma cisimcikleri gözlenir. Tümörün en çarpıcı özelliklerinden biri; renal ven invazyonudur, damar içinde gelişerek inferior vena kava ve hatta kalbin sağ tarafına ulaşabilir. Akciğer, kemik ve karaciğer metastazları gözlenir.

**Kromofob karsinoma:** %5 oranında görülür, toplayıcı duktusların interkalat hücrelerinden gelişir, belirgin hücre membranları olan, nükleus etrafında halo içeren hücrelerden oluşur, prognozu daha iyidir. Hale's kolloidal demir ile pozitif boyanır.

**Toplayıcı duktus karsinomu (bellini duktus karsinomu):** Düzensiz tübüler yapıları dōşeyen hobnail hücreler izlenir. Prognozu kötüdür.

**Medüller karsinom:** Agresif seyirli nadir bir tümördür.

Böbreğin primer sarkomları nadirdir: Malign fibröz histiyositoma, fibrosarkom, leiomyosarkom.

**Renal pelvis tümörleri:** Primer renal tümörlerin %5-10'unu oluşturur. Histolojik olarak mesane tümörleri ile aynı özelliktedir.

### Çocukluk Çağı Primer Böbrek Tümörleri

**Wilms tümörü (nefroblastoma):** Çocukluk çağının en sık görülen primer renal tümürüdür. Embriyonel tümürdür. İki-beş yaşları arasında siktir, genelde unilateral, büyük, orta hattı geçen

abdominal kitle oluşturur. Tanı sırasında %10'u bilateral ya da multisentriktir. Kesit yüzü yumuşak, bazen hemoraji, nekroz ya da kist formasyonları içerebilir. Hematüri, ağrı, intestinal obstrüksiyon ve hipertansiyon (renin salgısına bağlı) bulguları gözlenir.

### Wilms Tümörü Riskinin Arttığı Durumlar:

**WAGR sendromu:** Aniridi, genital anomaliler, mental retardasyon ile karakterize bu grupta Wilms tümörü gelişme riski %33.

**Denys-Drash sendromu:** Bu sendromda gonadal disgenezis (erkek psödohermafroditizm) ve renal yetmezliğe neden olan nefropati gözlenmektedir

**Beckwith Wiedemann sendromu:** Vücuttaki organlarda büyüme-hemihipertrofi, renal meduller kistler, adrenal kortekste anormal büyük hücreler (adrenal sitomegali) görülür.

**Nefroblastomatosiz:** Non-neoplastik böbrek parankiminde multisentrik ya da diffüz odaklar şeklinde immatür nefrojenik elemanların gözlenmesidir. Premalign ya da prekürsör lezyon olarak kabul edilir, Wilms tümörü açısından risk artmıştır.

Wilms tümöründe mikroskopik olarak nefrogenezisin çeşitli evrelerine ait farklı oranlarda blastem, stroma ve epitelyal hücreler içeren klasik trifazik kombinasyon gözlenir. Epitelyal diferansiyasyon genelde abortif tübüller ve glomerüller şeklindedir, nadiren skuamöz ve müsinoz epitel oluşturur. Stromal hücrelersıklıkla fibrotik ya da miksoid morfolojidedir, iskelet kası diferansiyasyonu da olabilir. Nadiren düz kas, adipöz doku, kartilaj, osteoid ve nörojenik dokular da gözlenebilir. Blastem oval, dar sitoplazmalı, küçük farklılaşmamış hücrelerden oluşur. Histolojik olarak oldukça heterojen olup, içerdiği bu komponentlerin oranı tümör agresivitesi ile ilişkilidir. Örneğin, yaygın olarak epitelyal elemanlardan oluşan bir tümör evre I (böbreğe sınırlı) olarak davranırken, yaygın olarak blastem içerenler evre III veya IV'tür. Prognostik faktörler evre, yaş, böbrek kapsül invazyonu, anaplazi varlığıdır.

Diğer çocukluk çağı primer böbrek tümörlerinden böbreğin berrak hücreli sarkomu: %5 oranındadır, prognozu kötüdür. Malign rabdoid tümör: %2 oranında ve en kötü prognozlu tiptir. Mezoblastik nefroma: %2-3 oranındadır, neonatal dönemde en sık görülen böbrek tümürüdür, genellikle benign iğsi hücrelerden oluşur.

### Testis Tümörleri

- Germ hücreli (%90),
- Seks kord-stromal,
- Mikst germ hücreli- seks kord-stromal,
- Pirimer olarak testise spesifik olmayan tümörler,
- Metastatik.

**Germ hücreli testis tümörleri:** Seminifer tübüllerin germinal epitelden gelişir. Testis tümörlerinin %90'ını oluşturur. En sık

15-45 yaş grubunda görülür. Predispozan etkenler:

- Kriptorşidizm: İnmemiş testis (%10), skrotuma inmeyen testis abdomen ya da inguinal bölgededir.
- Genetik faktörler (ailesel öykü),
- Başka bir germ hücreli tümör varlığı
- Testiküler disgenezis (germ hücrelerinin anormal gelişimi).

**Seminom:** Germ hücreli tümörlerin en sık görülen tipidir (%40), çocuklarda çok nadirdir, en sık 40 yaşta görülür. Histolojik tipler: Klasik seminom (%93) ve spermatositik seminomdur. spermatositik seminom %4-6 oranındadır, daha ileri yaşta görülür (65 yaş), prognoz çok iyidir. Makroskopik olarak homojen, solid, sarı renklidir.

**Embriyonal karsinoma:** Pür embriyonel karsinom %2'dir, daha sık olarak non-seminomatoz komponentlerle birlikte mikst olarak gözlenir. En sık 20-30 yaşlarda görülür. Tipik seminoma göre daha agresif seyirlidir. Makroskopik olarak küçük, nadiren büyük tümör kitle oluşturur. Histopatolojik olarak pirimitif epitelyal hücrelerden oluşur. Glandüler, alveoler, tübüler, papiller yapılar ve hücre tabakaları gözlenir.

**Yolk kesesi tümörü:** Endodermal sinüs tümörü olarak da bilinir. Bebek ve çocuklarda en sık görülen testis tümörüdür. Erişkinde pür formu nadirdir, mikst germ hücreli tümör komponenti olarak sıklıkla. Santral kapiller çevresinde iki sıralı hücre dizilimi oluşturan primitif glomerul benzeri yapılar Schiller-Duval cisimciği olarak adlandırılır, eozinofilik hyalin globüller görülür.

**Koryokarsinom:** Sito ve sinsityotrofoblastik hücrelerden oluşur, tanı için her iki hücre tipi de gereklidir. Agresif davranış gösterir. Küçük, palpabl tümör oluşturur. Nekroz ve hemoraji karakteristiktir hCG'dir (+).

**Teratom:** Matür (çocuklarda) ve immatür (erişkinlerde) formları bulunur. Herhangi bir yaşta görülebilir, erişkinlerde testis neoplazilerinin %5-10'udur. Her üç germ tabakası hücrelerine farklılaşabilecek totipotensiyel hücrelerden köken alır.

**Seks kord-stromal tümörler:**

**Sertoli hücreli tümör:** Sertoli hücrelerinden köken alır, östrojen veya androjen üretebilir, çoğunlukla endokrin bozukluk oluşturmaz. On beş-80 yaşları arasında görülür. Çoğunlukla benign, %10'u ise anaplastiktir.

**Leydig hücreli tümör:** Androjen veya (androjen + estrojen) üretir. Maskülinizasyon, jinekomastiye neden olur. Histopatolojik olarak eozinofilik sitoplazmalı hücrelerden oluşur, sitoplazmalarında çubuk şeklinde Reinke kristaloidleri görülür.

**Granüloza hücreli tümör:** On altı-76 yaş aralığında görülebilir, jinekomasti oluşturur, malign davranış nadirdir. Granüloza hücrelerinden gelişir.

**Mikst Germ Hücreli-Seks Kord-Stromal Tümörler:**

**Gonadoblastom:** Seminom benzeri hücreler ve seks kord hücreleri içerir.

**Metastatik testis tümörleri:** Prostat, akciğer, malign melanoma, kolon, böbrek tümörleri testise en sık metastaz yapan tümörlerdir.

**Pirimer olarak testise spesifik olmayan tümörler:** Testiküler lenfoma; testis neoplazmalarının %5'ini oluşturur, yaşlı erkeklerde en sık görülen testis tümörüdür, bilateralite sıklıkla.

**Prostatik Karsinom**

Prostat posterior lob periferik zonda sık görülür, çoğu adenokarsinomdur. Görülme sıklığı yaşla birlikte artış gösterir, %75'ini 65 ve üzeri yaş gurubu oluşturur. %10-15'i genetik yatkınlığa sahiptir. Prostat tümörü olan olguların birinci dereceden erkek akrabalarında bu tümörün görülme riski 2-3 kat artar. Normal glandlarda bulunan bazal hücre tabakası karsinomda yoktur. Karsinom hücrelerinde nükleuslar büyük ve belirgin nükleol içerir. İyi sınırlı glandüler yapıardan solid tabakalara kadar değişen gelişim paterni gözlenir. Glandüler yapıların diferansiyasyon derecesine dayanan Gleason derece sistemi, prostatik adenokarsinomda en yaygın kullanılan histolojik dereceleme sistemidir. Hematoksilen-eosin boyalı prostat doku kesitlerinde karsinom hücrelerinin düzenlenme paternine dayanır, bu paternler 1'den 5'e kadar derecelendirilir.

## KAYNAKLAR

1. Kumar V, Abbas AK, Aster JC. Robbins Basic Pathology. Kidney and Its Collecting System. 10th edition Philadelphia, Pennsylvania: Elsevier; 2018;549-581.
2. Kumar V, Abbas AK, Aster JC. Robbins Temel Patoloji. Böbrek ve Toplayıcı Sistem. 9. Baskı. Philadelphia: Elsevier; 2014;517-550.

# BÖBREĞİN GLOMERÜLER VE İNTERSTİSYEL HASTALIKLARI PATOLOJİSİ

Prof. Dr. Sibel Bektaş

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hamidiye Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

## GİRİŞ

**Böbrek hastalıkları, böbreğin yapısı kadar kompleks hastalıklardır, bu yüzden yapısal komponente göre ayırmak bu hastalıkları anlamayı kolaylaştırır:** Glomerüler, tübüler, interstisyum ve kan damarları olmak üzere ayrılır. Başlıca renal sendromlar ve kısa tanımları aşağıdadır:

**Nefritik sendrom:** Hematüri, azotemi, proteinüri, oligüri, ödem ve hipertansiyonun hakim olduğu glomerüler hasar sonucunda gelişir.

**Nefrotik sendrom:** Günde >3,5 gr proteinüri, hipoalbuminemi, hiperlipidemi, lipidüri, şiddetli ödem ile karakterize olan glomerüler hasar sonucunda gelişir.

**Hızlı ilerleyen glomerülonefrit:** Akut nefrit, proteinüri ve akut böbrek yetmezliği ile karakterize ağır glomerüler hasar ile ilişkilidir. Kısa sürede renal fonksiyon kaybı gelişir.

**Akut böbrek hasarı:** Ani başlamış azotemi, oligüri, anürinin hakim olduğu glomerüler, tübüler, interstisyum ve kan damarlarının hasarı ile gelişebilir.

**Kronik böbrek hastalığı:** Azotemi → üremi yıllar içinde ilerleyerek son evre böbrek hastalığı gelişebilir.

**Asemptomatik hematüri veya proteinüri:** Sıklıkla gizli ya da hafif glomerüler anormallik bulgusudur.

## Glomerüler hastalıklar (Glomerulonefritler)

### Primer glomerül hastalıkları:

- Akut diffüz proliferatif glomerulonefritler (GLNF): Post-streptokoksik ve post-streptokoksik olmayan,
- Rapidly progresif-hızlı ilerleyen (kresentik) RPGLNF,
- Miminal değişiklik hastalığı,
- Membranöz GLNF,
- Fokal segmental glomeruloskleroz,
- Membranoproliferatif (mezangiokapiller) GLNF,
- İmmünoglobulin A (IgA) nefropatisi (mezengial proliferatif GLNF),
- Kronik GLNF'dir.

### Sistemik hastalıklarla ilişkili glomerüler hastalıklar:

- Lupus nefriti (sistemik lupus eritematozus),

- Diabetik glomerülosklerozis,
- Henoch-Schönlein purpurası,
- Multipl miyeloma sekonder GLNF,
- Bakteriyel endokardit ilişkili,
- Amiloidozis,
- Goodpasture sendromu,
- Wegener GLNF,
- Trombotik mikroanjyopati,
- Mikroskopik polianjitisdir.

### Hereditör nefritler:

- Alport sendromu,
- Fabry hastalığı (anjyokeratoma korpore diffusum universale),
- Benign familial rekürren hematüri (ince glomerüler bazal membran hastalığı),
- Nail-patella sendromu (hereditör oniko-osteodistrofi),
- Kongenital nefrotik sendrom: Finnish tipi, diffüz mezengial sklerozis,
- Kollagen tip 3 glomerülopati, fibronektin glomerülopatisidir.

Glomerül hastalıklarının patogenezi: %70'inden immün mekanizmalar, geriye kalanından ise immün olmayan mekanizmalar sorumludur.

İmmün mekanizmalar: Hümorale immünitete bağlı yani antikor bağımlı glomerül hasarı (*in situ* immün kompleksler, dolaşan immün kompleksler, sitotoksik antikorlar ve antinötrofil sitoplazmik antikorlar ile oluşabilir), hücresele immünitete bağlı glomerül hasarı ve kompleman alternatif yolağının aktivasyonu ile oluşan glomerül hasarıdır. İmmün olmayan mekanizmalar ise toksik veya bilinmeyen mekanizmalar, hemodinamik değişiklikler ve glomerül içi hemodinamik değişikliklerdir.

Akut diffüz proliferatif GLNF: Nefritik sendrom ile karakterizedir. Glomerül hücrelerinde diffüz proliferasyon ve lökositik infiltrasyon gözlenir. Post-streptokoksik olan tipinde farinks ve derinin (daha az sıklıkta) streptokok enfeksiyonundan 1-4 hafta sonra, genelde 6-10 yaş arası, ancak erişkinlerin de etkilenebileceği A grubu B hemolitik streptokokların (%90'da 1,4,12 suşları nefritojenik) oluşturduğu immün kompleks hasarı vardır. İmmün floresans mikroskopide mezengium ve bazal membran boyunca IgG, IgM, C3 granüler birikimi tanısaldır. Elektron mikroskopide bazal membranın epitelyal yüzünde (subepitelyal) seyrek,

düzensiz, dağınık elektron-dense “subepitelyal hörgüç-hump” olarak adlandırılan antijen-antikor komplekslerini temsil eden depositler gözlenir. Streptokoksik olan tipinde diğer bakteriyel enfeksiyonlar, viral hastalıklar ve paraziter enfeksiyonlar ile gelişir. İmmün kompleks nefritinin karakteristiği olan granüler immünofloresan birikimler ve subepitelyal hörgüçler gözlenir.

Rapidly progresif-hızlı ilerleyen (kresentik) GLNF: GLNF'nin spesifik etiyolojik formunu temsil etmeyen ciddi glomerüler hasarla ilişkili klinikopatolojik sendromdur. Klinikte renal fonksiyonlarda hızlı ve ilerleyici kayıp vardır. Tedavisiz haftalar ve aylar içerisinde renal yetmezliğe bağlı ölüm gelişir. Glomerüler hasar immunolojik orijinlidir. Nedene bağlı olmaksızın klasik histolojik görünüm glomerüllerin çoğunda kresent (yarım ay) oluşumudur. Kresentin ışık mikroskopik görünümünde paryetal epitel hücreleri Bowman aralığını dolduracak şekilde proliferer olur, kapiller yumağı yarım biçiminde sarar, monosit, lökosit ve makrofajlar üriner boşluğa göç eder, glomerüllerin %50'den fazlasında kresent vardır. Bir kısmı böbreğe sınırlı, bir kısmı ise sistemik olan bazı hastalıklar, RPGNF'ye yol açabilir. İmmünolojik bulgular zemininde 3'e ayrılır; tip 1: Anti-glomerül bazal membran hastalığı, tip 2: İmmün kompleks nefriti ve tip 3: Pauci-immün, immün birikimsiz tiptir.

Miminal değişiklik hastalığı (lipoidnefroz): Çocukta nefrotik sendromun en sık sebebidir, 2-6 yaşta pik yapar. Göreceli olarak benign seyredir. Işık mikroskopik olarak neredeyse normal görünümde, elektron mikroskopik olarak glomerüllerdeki epitel hücrelerinin ayaksı çıkıntılarının diffüz olarak silinmesi ile karakterizedir. Proksimal tübüllerde lipoproteinlerin tübüler reabsorpsiyonuna bağlı lipid birikimi oluşur. Kortikosteroid tedavisine dramatik cevap vermesi en karakteristik özelliğidir. Glomerüllerde immün birikim yoktur, immünolojik disfonksiyon sonucu oluştuğu düşünülmektedir. İmmünofloresans mikroskopta immünooglobulin veya kompleman birikimi yoktur.

Membranöz GLNF: Erişkinde gözlenen nefrotik sendromun en önemli nedenidir. Erişkinlerde %15-20'si diğer sistemik hastalıklar ile ilişkili, çocuklarda çoğunluğu idiyopatiktir. Kronik immün kompleks aracılı hastalıkların bir formudur. Işık mikroskopunda glomerül kapiller duvarlarında uniform ve diffüz kalınlaşma gözlenir. Elektron mikroskopide kalınlaşmayı oluşturan bazal membran ile ayaksı çıkıntıları silinmiş epitel hücreleri arasındaki (subepitelyal) düzensiz yoğun depositlerdir. İmmünofloresans mikroskopta IgG ve C3 granüler birikim vardır. Depositler zamanla membran ile kaynaşır, hastalık ilerledikçe membran kalınlaşması progresif olarak kapiller lümeni sarar, mezengiumda skleroz ve glomerül tamamen hyalinize olur.

Fokal segmental glomeruloskleroz: Çocuklardaki nefrotik sendromun %10'unu, erişkindeki nefrotik sendromun %35'ini oluşturur. İnsan immün yetmezlik virüsü enfeksiyonu, orak hücreli anemi, obesite, IgA nefropatisi, diğer renal hastalıkların ilerlemiş evrelerinde, nefrotik sendromun genetik aktarılan kongenital formlarına eşlik edebilir. Işık mikroskopunda

glomerüllerde fokal segmental skleroz ve hyalinizasyon, sklerotik segmentlerde matriks artışı ve kapiller damar duvarı boyunca lümeni tıkayabilen segmental plazma proteinleri yoğunlaşması (hyalinosis) görülür, hastalık ilerledikçe tutulan glomerül sayısı artar, skleroz tüm glomerüllerde yaygınlaşır. İmmünofloresans mikroskopta IgM ve C3 sklerotik alanlarda hyalin kitleler şeklinde birikim yapar. Elektron mikroskopide hem sklerotik hem de non-sklerotik alanlarda foot süreçte diffüz kayıp ile glomerül bazal membran ve epitelyal hücrelerde belirgin, fokal ayrılma gözlenir.

Membranoproliferatif (mezangiokapiller) GLNF: Bazal membran değişiklikleri, glomerül hücrelerinde proliferasyon ve lökosit infiltrasyonu ile karakterizedir. Çocukta ve erişkinde nefrotik sendromun %10-20'sinden sorumludur. Primer (idiyopatiktir, histopatolojik, elektron mikroskopik ve immünofloresan bulgularına göre 3 tipe ayrılır) ve sekonder formu bulunur.

IgA nefropatisi (mezengial proliferatif GLNF, Berger hastalığı): IgA nefropatisi tekrarlayan mikroskopik ve gross hematürinin en sık sebeplerindendir. Patogenezi IgA sekresyonunda artış önemlidir. İzole böbrek hastalığıdır, Henoch Schönlein purpurasında da gözlenebilir. Işık mikroskopunda normal glomerüller, mezengial genişleme ve proliferasyon yanı sıra bazı glomerüllere sınırlı segmental proliferasyon veya kresentik GLNF şeklinde görülebilir. İmmünofloresans mikroskopta IgA'nın mezengial birikimi, elektron mikroskopta ise mezengial ve paramezengial dense birikimler gözlenir.

Alport sendromu (hereditör nefrit): Nefrit, sinirsel tipte sağırılık, göz bozuklukları (lens dislokasyonu, katarakt, kornea distrofisi) mevcuttur. Erkeklerde sık ve ağır seyredir, X'e bağlı geçiş/OR/OD formlarda görülebilir. Glomerül bazal membran sentezinde bozukluk vardır. X'e bağlı geçiş gösteren tipte kollagen tip 4'ün alfa 5 zincirini kodlayan gende mutasyon görülür.

Lupus nefriti: Heterojen lezyonlar grubudur. Temel zedelenme mekanizması immünokompleks birikimidir. Klinik olarak rekürren mikroskopik ya da gross hematüri, akut nefrit, nefrotik sendrom, kronik renal yetmezlik ya da hipertansiyon gözlenebilir. Işık mikroskopik incelemede olguların %60-70'inde böbrek tutulmuştur. Lupus nefritinin 2003 Dünya Sağlık Örgütü morfolojik klasifikasyonu aşağıdaki gibidir:

- **Sınıf I:** Işık, immünofloresan ve elektron mikroskopik olarak normal-minimal hasar,
- **Sınıf II:** Mezengial lupus glomerulonefriti, en hafif formu, hafif proteinüri, hematüri,
- **Sınıf III:** Fokal proliferatif glomerulonefrit,
- **Sınıf IV:** Diffüz proliferatif glomerulonefrit (%50)- en ciddi formu,
- **Sınıf V:** Membranöz glomerulonefrit,
- **Sınıf VI:** İleri sklerozan glomerulonefrittir.

Subendotelyal birikimler yaygın olduğunda kapiller duvarda kalınlaşmaya neden olur ve ışık mikroskopik olarak “wire-

loop” lezyonlar olarak adlandırılır. Bu lezyonlar daha çok diffüz proliferatif tipte (sınıf IV) gözlenmekle birlikte, sınıf III ve V’de de gözlenebilir. Aktif hastalığı ve kötü prognozu temsil eder.

**Diyabetik glomerülosklerozis:** Diyabet, renal mortalite ve morbitidenin en büyük nedenlerinden biridir. Başlıca glomerüller etkilenir ve klinik olarak farklı glomerüler lezyonlar gözlenir. Diyabet aynı zamanda arteriollerini de etkiler ve hyalen arterioller skleroza neden olur; böylece pyelonefrit gelişimine yatkınlık oluşur, papiller nekroz gelişir, tübüler lezyonlar gözlenir.

Diyabette böbrek lezyonları:

**Diyabetik mikroangiopati:** Kapiller bazal membranda kalınlaşma; hemen tüm diyabetiklerde gözlenir. Ancak elektron mikroskopik olarak saptanabilir.

**Diffüz glomeruloskleroz:** Mezengial matrikste diffüz artış, mezengial hücrelerde hafif proliferasyon ve glomerul bazal membranda kalınlaşma ile beraberlik gösterir. Hastalık ilerledikçe mezengial alan genişler.

**Renal tübül epitelinde glikojen vakuelleri:** Armani-Ebstein hücreleri

**Nodüler glomeruloskleroz:** “Kimmelstiel-Wilson hastalığı” olarak da bilinir. Glomerül periferinde yerleşmiş küresel matriks nodülleri şeklindedir. Periyodik asit-Schiff pozitifdir.

**Hyalen materyal birikimi:** Kapiller halkacıklarda ise; fibrin çap, Bowman kapsülü bazal membranında birikirse kapsüler damla olarak adlandırılır.

**Henoch-Schönlein purpurası:** Bu hastalık kol ve bacakların ekstensör yüzünde, bazen de kalçada gözlenebilen purpurik deri lezyonları, abdominal bulgular, migratuar artralji ve renal anomaliler ile karakterizedir. Hastaların 1/3’ünde renal bulgular vardır. Renal bulgular hafif fokal mezengial proliferasyondan diffüz mezengial proliferasyona ve kresentik glomerulonefrite kadar değişebilir. Histolojik lezyonlar ne olursa olsun immünofloresan mikroskopik olarak mezengiumda belirgin IgA birikimi gözlenir.

**Bakteriyel endokardit:** Seyri sırasında gözlenen glomerüler lezyonlar; bakteriyel antijen-antikor komplekslerinin başlattığı immünokompleks nefritleri şeklindedir. Akut nefritik bulgular gözlenirken, nadiren de rapidly progressive glomerulonefrit gözlenebilir.

**Amiloidozis:** Glomerüllerde amiloid birikimi gözlenir. Mezengiumda, subendotelial alanda ve bazen de subepitelial alanda Kongo kırmızısı ile boyanan amiloid mevcuttur. Zamanla bunlar glomerülü tamamen oblitere ederler. Amiloid kan damarlarında ve interstiyumda da gözlenebilir. Polarize ışık altında yeşil çift kırılım vermesi tanısaldır.

#### Böbreğin Tubul ve İnterstiyumunu Etkileyen Hastalıkları

Tübüler hasarın çoğu formu interstiyumu da etkiler. Primer hedefin tübül ve interstiyum olduğu hastalıklar dışında primer glomerüler ve vasküler hastalıklara ikincil olarak tübül ve

interstiyum genelde tüm renal hastalıklarda etkilenir. Başlıca klasifikasyonu:

- Akut tübüler nekroz,
- Tübülointerstiyel nefrit,
- Enfeksiyöz tübülointerstiyel nefrit,
- Akut pyelonefrit,
- Kronik pyelonefrit,
- Reflü nefropatisi,
- Kronik obstrükrif pyelonefrit,
- Ksantogranülomatöz pyelonefrit,
- Malakoplaki,
- İlaçlar ve toksinlerin yol açtığı tübülointerstiyel nefrit,
- Akut ilaca bağlı gelişen (allerjik) tübülointerstiyel nefrit,
- Analjezik nefropatisi ve papiller nekroz,
- Non-steroid anti-enflamatuvar ilişkili nefropatidir.

Diğer tübülointerstiyel hastalıklar

- Ürikasit nefropatisi,
- Hiperkalsemi ve nefrokalsinozis,
- Miyelom ve silendir nefropatisi,
- Oksalikasit nefropatisidir.

**Akut tübüler nekroz:** Klinik olarak renal fonksiyonlarda kayıp, morfolojik olarak tübüler epitel hücrelerinin yıkımı ile karakterize klinikopatolojik bir antitedir. Akut renal yetmezliğin en sık nedenidir. Akut tübüler nekroz (ATN) çeşitli klinik durumlarda ortaya çıkan, reversible bir renal patolojidir:

**İskemik ATN:** Kan akımının azalması sonucu gelişen iskemik durumlarda, periferik organa yetersiz kan akımı; travma, cerrahi, akut pankreatit, hipotansiyon ve şok, böbreğin yetersiz kanlanması sonucu gelişen hipoksi; malign hipertansiyon, PAN’de gözlenir. Tübül hücrelerinde polarite kaybı, bazal membran rüptürü görülür, bazal membrandan kopan epitel hücreleri tübül lümenini tıkar, Tamm-Horsfall proteini, miyoglobulin ve hemoglobin ve plazma proteinlerinden oluşan “ezinofilik hyalen artıklar” ve “pigmente granüler artıklar”, tübüler rejenerasyon ve mitoz, nekroz ve apoptoz ışık mikroskopunda gözlenir.

**Toksik ATN:** Tübüllerde direkt toksik zedelenme; ilaçlar (gentamisin, sefalosporin...), radyografik kontrast ajanlar, ağır metal içeren zehirler (civa), organik solventler (karbontetraklorür) ile meydana gelebilir. İskemik ATN’ye göre zedelenme daha yaygındır, hemen hemen tüm nefronlar üniform etkilenir.

**Akut tübülointerstiyel nefrit:** İlaçlara karşı aşırı duyarlılık reaksiyonu olarak gelişir.

**Üriner obstrüksiyon:** Tümörler, prostatik hipertrofi ve dissemine intravasküler koagülasyonda da ATN gelişir.

**Aşırı ve kronik analjezik kullanımı ile nefropati:** Papiller nekroz, kronik interstiyel nefrit, renal kortikal atrofi, kapiller skleroz, renal papilla ve üriner mukozanın kahve renkli diskolorizasyonu gelişebilir.

### Böbreğin Vasküler Hastalıklarının Patolojisi

- Hipertansiyon ile ilişkili böbrek hastalıkları: Benign nefroskleroz, malign nefroskleroz,
- Renal arter stenozu: Ateroskleroz (%70), fibromusküler displazi,
- Trombotik mikroanjyopati, vaskülitler,
- Renal arter tromboembolisi ve enfarkt,
- Renal kortikal nekroz,
- Ateroembolik böbrek hastalıkları, Renal ven trombozudur.

**Benign nefroskleroz:** Benign hipertansiyon ile ilişkili böbrek lezyonlarıdır. Küçük renal arter ve arteriol sklerozu sonucunda fokal parankim iskemisi gelişir. Patogenezi; hemodinamik değişiklik, genetik defekt, yaşlanmaya yanıt olarak damar duvarında medyal ve intimal kalınlaşma yer alır. Böbrek boyutları bilateral ve simetrik olarak küçülmüştür. Böbrek yüzeyi homojen ince granüler görünümdedir. Hasarlı endotelde plazma proteinlerinin sızması ile arteriol ve bazal membranda hyalin birikim oluşur. Hyalin arterioskleroz ve fibroelastik hiperplazi ile oluşan vasküler daralma sonucunda yama tarzında iskemik atrofi, tübül atrofisi ve interstisyel fibrozis gelişir. Glomerüllerde etkilenir.

**Malign nefroskleroz:** Malign hipertansiyon ilişkilidir. Sklerodermalı hastalarda en sık ölüm nedenidir. Uzun süreli hipertansiyon sonucunda arteriol duvarında zedelenme, arterit, koagülopati, endotel hasarı, permeabilite artışı, küçük damar duvarlarında fibrinojen ve plazma proteini birikimi, trombosit birikimi gelişir. Arteriollerde fibrinoid nekroz, nekrotizan arteriolit, hiperplastik arteriolit- soğan zarı görünümü; nekrotizan glomerülit, vasküler yapılarda daralma- iskemik atrofi ve infarkt görülür.

**Mikroanjyopatik hemolitik anemi ile ilişkili böbrek hastalıkları:** Ortak morfolojileri vücutta yaygın arteriol ve kapiller trombozlar oluşumudur. Ortak klinikleri ise mikroanjyopatik hemolitik anemi, trombositopeni ve böbrek yetmezliğidir.

Trombotik mikroanjyopati ile seyreden hastalıklar: hemolitik üremik sendrom, trombotik trombositopenik purpura, malign hipertansiyon, otoimmün hastalıklar (sistemik lupus eritematozus, primer antifosfolipid sendromu, skleroderma), eklampsi ve preeklampsi, postpartum böbrek yetmezliği, ilaçlar (kemoterapotik, oks), transplantasyondur. Makroskopik olarak kortikal nekroz gözlenir. Mikroskopik bulgular olarak endotelial ve subendotelial şişme, kapiller lümeninde fibrin depozitleri, subendotelial ve mezengial depozitlerle glomerüler kalınlaşma, interlobüler ve afferent arteriolde fibrinoid nekroz, intimal hiperplazi ve trombüs gözlenir.

**Ateroembolik böbrek hastalıkları:** Aorta ve renal arterlerden kaynaklanan ateromatöz plaklar parankim içi renal arterlerde tıkanmaya neden olur. Şiddetli aterosklerozu olan yaşlı bireylerde sıklıkla görülür. Girişimsel radyolojik teknikler, cerrahi operasyonlar veya spontan olarak gelişebilir. Tıkanan damar lümeninde kolesterol yarıkları görülmesi tanısaldır.

### Vaskülitler

**Küçük damar vaskülitleri:** Henoch-Schönlein purpurası, Kriyoglobulinemi, Wegener granülomatozudur.

**Orta çaplı damar vaskülitleri:** Poliarteritis nodosa ve Kawasaki hastalığında interlobar ve arkuat arterlerde nekrotizan arterit ve renal iskemisi gelişir.

**Büyük damar vaskülitleri:** Dev hücreli arterit ve Takayasu arteritinde ana renal arter ve renal arterin aort çıkışı etkilenir, renovasküler hipertansiyon gelişir.

### KAYNAKLAR

1. Kumar V, Abbas AK, Aster JC. Robbins Basic Pathology. Kidney and Its Collecting System. 10th edition Philadelphia, Pennsylvania: Elsevier; 2018;549-581.
2. Kumar V, Abbas AK, Aster JC. Robbins Temel Patoloji. Böbrek ve Toplayıcı Sistem. 9. Baskı. Philadelphia: Elsevier; 2014;517-550.



# MENSTRÜEL SIKLUS VE GEBELİK

Prof. Dr. Sibel Bektaş

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hamidiye Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Uterus kavitesini döşeyen endometrium insan vücudundaki en dinamik organlardan biri olup, seks steroidlerine cevap olarak oluşan hücre proliferasyonu, farklılaşması ve ölümü şeklindeki siklik olaylarla karakterizedir. Fonksiyonel ve bazal tabakası vardır. Proliferatif faz; mitotik aktivite içeren psödostratifiye epitelle döşeli tübüler bezler ve kompakt stroma içerir. Sekretuar faz; kıvrıntılı, uzun, geniş bir sıralı kolumnar epitel ile döşeli bezler, subnükleer vakuolizasyon, intraluminal sekresyon; spiral arteriollerin belirgin olduğu ödemli stroma gözlenir. Yirmi sekizinci günde nekroz ve kanama gelişir.

**Disfonksiyonel uterin kanama:** Menstrüel dönem arasında veya boyunca oluşan aşırı kanamalar olup, yaygın bir sorundur. Endometrium veya uterusun organik (leiomyom, endometriyal polip, adenokarsinom) lezyonlarından daha ziyade fonksiyonel bozukluktan dolayı olan anormal kanamalar olarak tanımlanır. Ovülasyon yetmezliği, luteal faz yetmezliği, kontraseptif kullanımı etiolojide rol oynar.

**Akut endometrit:** Doğum ve düşük sonrası, polimorf nüveli lökosit, mikroabse, bezlerde yıkım.

**Kronik endometrit:** Kronik gonokoksik pelvik enflamatuvar hastalık ile ilişkili; überkülozda miliyer yayılım; doğum ve düşük sonrası; rahim içi araç kullananlarda; %15'te bir neden olmaksızın spontan gelişir.

Histopatoloji; endometrial bezlerin düzensiz proliferasyonu, stromada plazma hücresi, eozinofil, lenfosit ve makrofajdan oluşan enflamasyon vardır.

**Adenomyozis, endometriozis:** Endometrial dokunun uterin kavite dışında olması endometriozis olarak tanımlanır. Endometrial dokunun miyometrial tabakada olması ise adenomyozis olarak adlandırılır. Endometriozisin en sık yerleşim yeri overdir. Bunu Douglas peritonu ve uterosakralligaman izler. Regürjitasyon, metaplazi ve vasküler/lenfatik yayılım teorileri; endometriozis patogenezinde sorumlu tutulmaktadır.

**Endometrial metaplazi:** Metaplazi; matür bir hücre tipinin matür bir başka hücre tipine olan değişikliğidir. Östrojen stimulusuna bağlıdır. Skuamöz, papiller, eozinofilik, tubal, berrak hücreli (hobnail), musinöz, stromal metaplazi şeklinde olabilir. Skuamöz metaplazi, sıklıkla miyomauteri ve polip ile birlikte. Non-keratinize skuamöz hücrelerin diffüz veya kümeler halinde

bulunması adenoa kantosis olarak adlandırılır.

## Gestasyonel Trofoblastik Hastalıkların Patolojisi

**Tanım:** İlerleyici, malign potansiyel taşıyan gebelikle ilişkili trofoblastik dokunun artışı ile karakterize tümör ve tümör benzeri durumları içeren lezyonlar grubudur. Klinik davranışları değişkendir. Gebeliğin nispeten sık görülen bir komplikasyonudur (1/1.000-2.000). Serum hCG düzeyleri bu hastalıkların tanı ve takibinde kullanılan en önemli klinik parametredir.

## Gestasyonel Trofoblastik Hastalıkların Dünya Sağlık Örgütü Sınıflaması

- Hidatiform mol (anormal formlarda plasenta)  
Komplet mol,  
Parsiyel mol,  
İnvaziv mol.
- Trofoblastik tümör benzeri lezyonlar (benign)  
Exaggerated (abartılı) plasental site/reaksiyon,  
Plasental site nodül.
- Trofoblastik tümörler (neoplastik hastalıklar)  
Koryokarsinoma,  
Plasental site trofoblastik tümör (PSTT),  
Epiteloid trofoblastik tümör (ETT).

## Hidatiform Mol

Değişen derecelerde trofoblastik proliferasyonun eşlik ettiği koryonik villüslerin kistik olarak şişmesi ile karakterize gestasyonel trofoblastik hastalıktır. Koryokarsinom öncülü olabilmesi açısından önemlidir. Doğurganlık döneminin herhangi bir yaşında görülebilir. Adolesan dönemde ve 40-50 yaş arasındaki gebelerde risk daha yüksektir. Gebeliğin 4-5. aylarında vajinal kanama ve gebelik haftasına göre daha büyük uterus ile başvururlar. Ultrasonografide üzüm tanesi şeklinde içi sıvı dolu veziküllerin görülmesi tipik bulgudur. Serum hCG düzeyleri belirgin şekilde yükselmiştir.

**Tipler ve Patogenez:** Histolojik, sitogenetik ve akım sitometrisi çalışmaları ile komplet ve parsiyel olarak ikiye ayrılır.

Özellik	Komplet mol	Parsiyel mol
Karyotip	46,XX (46,XY)	Triploid
Villöz ödem	Bütün villüsler	Bazı villüsler
Trofoblast proliferasyonu	Yaygın, çevreleyen tarz	Fokal, hafif
Atipi	Sıklıkla mevcut	Yok
Serum HCG	Artmış	Az artmış
Dokuda HCG	++++	+
Davranış	%2 koryokarsinom	Nadiren koryokarsinom

### Komplet ve Parsiyel Hidatiform Mol Özellikleri

**Komplet mol hidatiform:** Preeklampsi, abondan uterin kanama, uterus perforasyonu, trofoblastik embolizm, koryokarsinom (%2) ve invaziv mol (%10) komplikasyonları arasında yer alır. Daha önce geçirilmiş gestasyonel trofoblastik hastalık varlığı riski artırır.

**Patogenez:** Komplet mol hidatiform fonksiyonel DNA'dan boş ovumun fertilizasyonu sonucu oluşur, embriyonik gelişim olmaz. %90 olguda 46XX diploid patern vardır.

**Morfoloji:** En sık uterin kavitede görülmekle birlikte ektopik gebeliğin olduğu her alanda komplet mol görülebilir. İnce duvarlı, içi sıvı dolu, üzüm salkımı şeklinde villuslar ile dolu uterus görülür. Histopatolojik olarak villusları çepeçevre saran trofoblastik proliferasyon vardır, villöz damar yapıları tam gelişmemiştir veya izlenmez, villus yapılarında sisterna olarak adlandırılan santral boşluklar oluşur. Normal villus yapısı ve fetus görülmez (ikiz gebelik dışında).

**Parsiyel mol hidatiform:** Koryokarsinom gelişme riski komplet mole göre çok daha azdır.

**Patogenez:** Ovumun normal iki spermatozoa (23 kromozom) veya 46 kromozom taşıyan tek bir spermatozoa (mayotik bölünmeye gitmeyen) ile fertilize olması ile gelişir. Karyotipisıklıkla 69 (XXY, triploid), nadiren 92 (XXX, tetraploid) kromozom içerir. Fetal doku gelişimi vardır.

**Morfoloji:** Normal koryonikvilluslar ve hidropik genişlemiş koryonikvillusları içeren iki tip koryonikvillus yapısı birlikte görülür. Trofoblastik hücrelerin fokal proliferasyonu vardır. Villuslardaki fetal eritrositleri içeren villöz kan damarları gözlenir.

### İnvaziv Mol

Villöz trofoblastlar miyometriuma invazyonu sonucu gelişir. Lokal olarak yıkıcıdır. %25-40 olguda venöz damarları invaze ederek en sık akciğer ve beyin olmak üzere diğer organlara yayılım

gelişir. Biyolojik davranışı benigndir, nadiren uterin perforasyon gelişebilir, gerileme gösterebilir. hCG stimülasyonuna bağlı olarak overdetekalutein kistleri gelişebilir.

### Koryokarsinom

Normal ve anormal gebeliği takiben gelişen malign epitelyal tümördür. İnvazyon hızlıdır ve erken dönemde metastaz gelişir. Afrika'da 1/2500, Amerika'da 1/20.000 oranında görülür. %25 term gebelik, %25 spontan abortus ve %50 mol hidatiformdan sonra gelişir. Mol hidatiformdan koryokarsinom gelişme riski %2'dir.

**Morfoloji:** Hemorajik ve nekrotik tümöral kitle gelişir. Koryonikvillus yapıları oluşturmayan, sinsityotrofoblast ve sitotrofoblastların proliferasyonu ile gelişen epitelyal tümördür. Miyometrium ve çevre dokuları invaze eder. Histopatolojik olarak sitotrofoblastlar ve sinsityotrofoblastlardan oluşan dimorfik hücre proliferasyonu gözlenir. Hücresel atipi belirgindir, villus yapısı izlenmez. Yaygın hemoraji ve nekroz görülür. Miyometrial vasküler yapılara yayılım ve akciğer, beyin, gastrointestinal sistem, karaciğer, böbrek ve vajene metastaz gelişir. Nadiren primer tümör total olarak regrese olarak yalnızca metastatik odakla bulgu verebilir.

### Plasental Taraf Trofoblastik Tümör

Miyometriyumu invaze eden intermediyer trofoblastik hücrelerden oluşur. Amenore ve anormal uterin kanama ile bulgu verir. Biyolojik davranışı değişkendir. Metastatik yayılım koryokarsinoma göre daha nadirdir ancak lokal invazyon sıktır.

**Morfoloji:** Miyometriumda sınırları belirgin olmayan, sarı-kahve renkte tümöral kitle oluşur.

Histopatolojik olarak monomorfik intermediyer trofoblastik hücre proliferasyonu gözlenir. İntermediyer hücreler hPL ve hCG pozitifdir. Miyometrial invazyon ve uterus dışına yayılım prognozu belirleyen en önemli parametredir.

### Plasental Site Nodül

İntermediyer trofoblastik hücrelerin oluşturduğu lokalize benign hücre topluluklarıdır.

### KAYNAKLAR

1. Kumar V, Abbas AK, Aster JC. Robbins Basic Pathology. Female Genital System and Breast. 10th edition Philadelphia, Pennsylvania: Elsevier; 2018;713-747.
2. Kumar V, Abbas AK, Aster JC. Robbins Temel Patoloji. Kadın Genital Sistemi ve Meme. 9. Baskı. Philadelphia: Elsevier; 2014;681-714.

# KADIN GENİTAL SİSTEMİ ENFEKSİYON HASTALIKLARI

Prof. Dr. Sibel Bektaş

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hamidiye Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

## Enfeksiyonlar

**Kondiloma aküminatum:** Human papilloma virüsün (HPV) neden olduğu seksüel geçişli verrüköz bir lezyondur. Perine, perianal, vulva, vajen ve serviksi tutabilir. Makroskopik olarak tek veya çok sayıda karnibahar şeklinde lezyon oluşturur, başta serviks olmak üzere bu bölgelerde epitelyal displazi ve karsinom gelişiminde rol oynar. Yüksek riskli 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73, 82; ve düşük riskli 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81 HPV tipleri bulunmaktadır. Yüksek riskli HPV tipleri prekanseröz lezyon ve karsinom gelişiminde önemlidir. Histopatolojik olarak stratifiye skuamöz epitelle döşeli parmaklı papiller proliferasyon gösteren lezyon epitelinde parakeratoz, hiperkeratoz ve perinükleer halo ile birlikte olan nükleer atipili (koilositoz) viral sitopatik etkiyi yansıtan hücreler bulunur.

Servikal lezyonlarda, servikovajinal smear (PAP smear) viral enfeksiyonun varlığını gösteren sitolojik değişikliklerin değerlendirildiği bir tarama yöntemidir, hızlı ve kolay tanıma olanağı sağlar, dokuya zarar vermez ve sık olarak hücre örneği alabilme açısından elverişlidir. Serviks kanseri, kadınlarda "önlenebilir" bir kanser tipi olması sebebiyle majör etken olarak kabul edilen HPV taraması ve takibi önemlidir. Tümör oluşumunda ana role sahip HPV genomunun 2 integral geni vardır; E6: p53'ün rolünü inhibe ederken E7: retinoblastom proteininin (Rb) rolünü inhibe ederek kanser gelişimine sebep olur. Korunmak için tek eşlilik, güvenli seksüel ilişki ve kadınlarda 20 yaşından önce aşılama önemlidir.

**Herpes simpleks enfeksiyonu:** Vulva, vajina ve serviksi tutar. Tip 2 herpes simpleks virüsü cinsel yolla bulaşır. Enfekte bireylerin yaklaşık üçte birinde klinik semptom görülür. Lezyonlar cinsel ilişkiden 3-7 gün sonra başlar. Servikal ve vajinal tutulum, lökoreye neden olur. Vulvada, sırasıyla ağrılı kırmızı papül, vezikül ve birbirleriyle kaynaşan ülserler oluşur. Vezikül ve ülserler, yüksek bulaşma hızından sorumlu olan sayısız virüs parçacığı içerir. Histopatolojik olarak etkilenen epitel hücrelerinde multinükleer anormal görünüm gelişir. Lezyonlar, 1-3 haftada kendiliğinden iyileşir, bölgesel sinir ganglionlarında latent enfeksiyon varlığını sürdürür. Etkilenen kadınların yaklaşık üçte ikisinde, daha az ağrılı olan rekürrensler gelişir. En ciddi sonucu, doğum sırasında yeni doğana bulaşmasıdır.

**Mikotik ve mantar (kandida) enfeksiyonu:** Kadınların %10'unun vulvovajinal mantar taşıyıcısı olduğu düşünülmektedir. Diabetes mellitus, oral kontraseptifler ve gebelik bu enfeksiyonların gelişimini artırır. Vulva, vajina ve serviksi etkiler. Lezyonlardan alınan yaymalarda mantar hifa ve spor şeklinde organizmaların görülmesi ile tanı konulur.

**Trichomonas vaginalis:** Vajinal akıntılarında elde edilen yaymalarda kolayca tanınan flajellalı (kamçılı) ovoid bir protozodur. Pürülan vajinal akıntı ve rahatsızlık hissi yaratır. Vajinal ve servikal mukoza çilek görünümünde serviks olarak tanımlanan karakteristik ateş kırmızısı görünümündedir.

**Mikoplazma türleri:** Vajinit ve servisit neden olurlar. Akıntı ve rahatsızlık hissi yaratır. Spontan düşük ve koryo amnionitlerden sorumlu olabilir.

**Pelvik iltihabi hastalık (PIH):** Pelvik ağrı, adneksiyel hassasiyet, ateş ve vajinal akıntı ile karakterizedir. Gonokok, klamidy ve enterik bakterileri içeren bir grup organizmanın bir veya birkaçından kaynaklanan enfeksiyon sonucu gelişir.

**Morfoloji:** Gonokok enfeksiyonları genellikle Bartholin bezi, vestibüler veya periüretal bezlerde başlar. Serviks tutulumu yaygın ve sıklıkla asemptomattır. Gonokoklarda organizmanın inokülasyonundan yaklaşık 2-7 gün sonra etkilenen glandlarda değişiklikler görülmeye başlar. Mukoza ve submukozada sınırlı akut süpüratif reaksiyon ile karakterizedir. Tanı için, iltihabi eksüdal yaymalarda hücre içi gram-negatif diplokoklar görülmelidir; ancak kesin tanı için, kültür gerekir.

Enfeksiyonun tüplere ulaşması akut süpüratif salpenjit gelişir. Tubal seroza, hiperemik ve fibrin ile kaplanmış hale gelir. Tubal fimbrialara ulaşırsa lümen, fimbriyal uçtan dışarı sızabilen pürülan eksüda ile dolar. Zamanla fimbrialar tıkanabilir veya salpingo-ooforit oluşturacak şekilde overe yapışabilir. Pü, over ve tüplerde (tubo-ovaryan apse) veya tubal lümeninde (pyosalpenks) toplanabilir. Zamanla, enfeksiyona yol açan organizmalar kaybolarak pü, hidrosalpenks oluşturacak şekilde proteolize uğrayan ince seröz bir sıvı halini alır.

**Pelvik iltihabi hastalığın komplikasyonları:** Peritonit, ince bağırsak ve pelvik organlar arasındaki yapışıklıklar sonucu barsak tıkanmaları, endokardit, menenjit ve süpüratif artrite neden olabilecek bakteriyemi, uzun süreli pelvik iltihabi hastalık sonucunda infertilite.

## KAYNAKLAR

1. Kumar V, Abbas AK, Aster JC. Robbins Basic Pathology. Female Genital System and Breast. 10th edition Philadelphia, Pennsylvania: Elsevier; 2018;713-747.
2. Kumar V, Abbas AK, Aster JC. Robbins Temel Patoloji. Kadın Genital Sistemi ve Meme. 9. Baskı. Philadelphia: Elsevier; 2014;681-714.



# KADIN GENİTAL SİSTEM TÜMÖRLERİ

Prof. Dr. Sibel Bektaş

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hamidiye Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

## Serviks Uteri Tümörleri

**Endoservikal polip:** Genelde asemptomatiktir, adult kadınların %2-5'inde oluşan enflamatuvar benign gelişimdir. Histolojik olarak; kistik genişlemiş endoservikal bezler içeren gevşek fibromiksomatöz stromadan oluşur. Enflamasyon, epitel metaplazisi ve ülser içerebilir. Malignite potansiyeli yoktur. Eksizyonla tedavi edilir.

## Servikal İntraepitelial Neoplazi ve Skuamöz Karsinoma

Servikal karsinom; erken tanı ile tedavi şansı en yüksek olan jinekolojik malignitedir. Kadınlarda tüm kanserlerin %2,6'sını oluşturur. Servikal smear tarama testinin yaygınlaşması, serviksin kolposkopik muayenesi ve biyopsi için kolay ulaşılabilir bölge olmasına bağlı kanserin erken tanı şansı yüksektir. Skuamöz hücreli karsinom; büyük bir bölümü servikal intraepitelial neoplazi olarak isimlendirilen prekürsür lezyondan gelişir. Tedavi edilmeyen karsinoma *in situ*'nun %30'u invaziv karsinoma ilerler.

Serviksin premalign ve malign lezyonlarının %80-85'i transformasyon zonundan kaynaklanır.

Genital yüksek riskli human papilloma virüs (HPV) enfeksiyonu servikal kanserlerin %95'inde saptanır. HPV'nin E6 ve E7 adlı genetik bölümünce kodlanan onkoprotein, konağın p53 ve pRB (retinoblastom geni) antionkogenleriyle kompleks oluşturarak bunları inaktive eder. Hücre siklusunu bozar, apoptozu engeller, proliferasyonu uyarır ve onkojenik transformasyon sonucu malignite gelişir.

Yüksek riskli HPV genotipleri dışındaki düşük riskli HPV genotipleri benign siğil adı verilen lezyonları oluşturur, bu benign lezyonlarda HPV hücrede epizomal olarak bulunur, oysa yüksek riskli onkojenik HPV genotipleri konak hücre genomuna entegre olarak malignite oluşturur. Servikal karsinom için diğer risk faktörleri sigara içmek ve immünsupresyondur.

**Servikal intraepitelial neoplazi (CIN):** Epitel içinde sınırlı düşük ve yüksek dereceli neoplastik değişikliktir. Tanı için histolojik kriterler; nükleer atipi, anormal mitotik şekiller ve epitel hücrelerinde normal maturasyon kaybını içerir.

**Karsinoma *in situ*:** Epitelin bütün tabakalarında yoğun olarak atipik hücrelerin saptandığı ve hücre polaritesinin tümü ile kaybolduğu durumdur. Bu değişiklikler hala epitelde sınırlı olup bazal membran sağlamdır. Eğer epitel bazal tabakasını aşarsa

atipik hücreler invaziv kanser meydana gelir.

## Serviksin Malign Tümörleri

### 1. Epitel Tümörleri

Skuamöz hücreli karsinom (%75),  
Adenokarsinom (%10-15),  
Adenoskuamöz karsinom,  
Berrak hücreli karsinom (DES kullananlarda),  
Andiferansiye karsinom.

### 2. Mezenşimal Doku Tümörleri

Endoservikal stromal sarkom,  
✓ Leiomyosarkom,  
✓ Embriyonal rhabdomyosarkom (infantlarda).

### 3. Mikst Tümörler: Karsinosarkom, adenosarkom.

### 4. Diğerleri

Metastatik tümörler,  
Lenfomalar,  
Malign melanoma,  
Nöroendokrin tümörler.

**Makroskopik görünüm:** Ekzofitik yani mantar şeklinde gelişim en sık gözlenir. Ülseratif ve

infiltratif patern olan endofitik gelişim diğer formlarıdır ancak zamanla bu 3 büyüme şekli birbirine karışır.

**Skuamöz hücreli karsinom:** Servikal kanserlerin %75'ini oluşturur. Diferansiyasyon derecesine göre; grade I-II-III olarak derecelendirilir. Histolojik tiplerden en sık görüleni büyük hücreli non-keratinize tiptir, diğer tipleri büyük hücreli keratinize, küçük hücreli ve verrüköz karsinom olarak sınıflanır. Histopatolojik olarak intersellüler köprülerin belirlenmesi önemli bir tanısal bulgudur. Keratinize tiplerinde değişen derecelerde eozinofilik keratin yapımı dikkat çekicidir.

**Adenokarsinom:** Serviks karsinomlarının %10-15'ini oluşturur. Prognozu skuamöz tipe göre daha kötüdür. Bu tümörler bulgu vermeksizin serviksi fiçı şeklinde (barrel-shaped) büyütür ve erken dönemde metastaz yapar. Histopatolojik olarak gland benzeri yapılar oluşturan atipik epitel hücrelerinin oluşturduğu infiltratif tümör gözlenir. İntrasitoplazmik ve ekstra sitoplazmik müsin içerebilir. Adeno skuamöz karsinom hem skuamöz

karsinom hem de adenokarsinom morfolojini birlikte içeren invaziv tümördür.

Küçük hücreli nöroendokrin tümörler %5'ten az görülür.

Tüm bu karsinom tiplerinin etiyojisinde HPV rol oynar. HPV aşısı HPV 16 ve 18'e bağlı enfeksiyonların önlenmesinde etkilidir.

### **Korpus Uteri Tümörleri**

**Endometrial polip:** Bir pedikül ile endometriuma bağlı tek veya çok sayıda, farklı boyutlarda benign lezyondur. Yüzei epitelle çevrili, kollajenden zengin fibröz stroma içerisinde kistik dilatasyon gösteren bez yapılarından oluşur. Merkezinde genişlemiş, kalın duvarlı damarlar vardır.

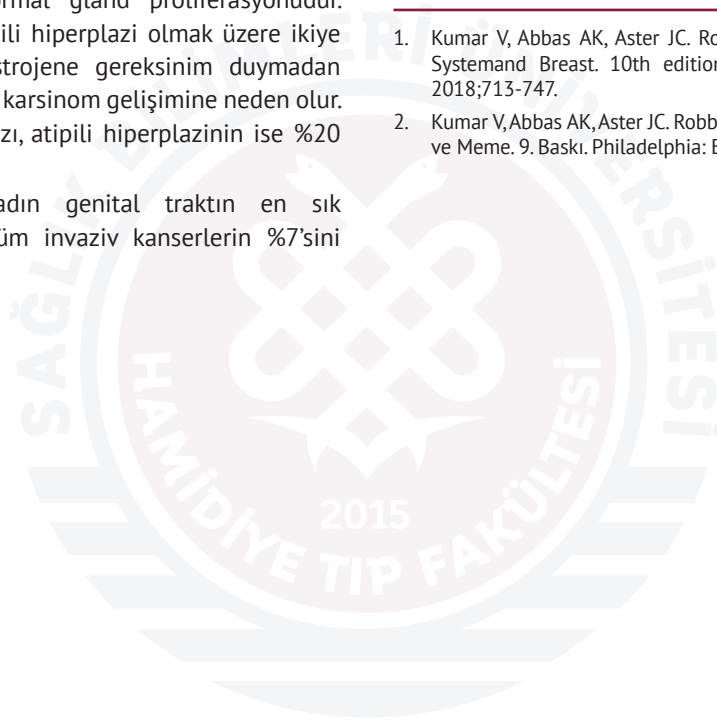
**Endometrial hiperplazi:** Progesteronla karşılanmamış östrojen fazlalığına bağlı oluşan anormal gland proliferasyonudur. Sitolojik olarak atipisiz ve atipili hiperplazi olmak üzere ikiye ayrılır. Hiperplazi zamanla östrojene gereksinim duymadan otonom olarak proliferer olur ve karsinom gelişimine neden olur. Atipisiz hiperplazinin %5'ten azı, atipili hiperplazinin ise %20'den fazlası karsinoma ilerler.

**Endometrium karsinomu:** Kadın genital traktın en sık görülen invaziv tümürüdür. Tüm invaziv kanserlerin %7'sini

oluşturur. En sık 55-65 yaş arasında görülür, postmenopozal kadınların hastalığıdır. Endometrium kanserlerinin %86'sı adenokarsinomdur ve en sık fundus yerleşimlidir. Makroskopik olarak ekzofitik veya infiltratif özellikte olabilir. Histolojik tip, histolojik derece (grade) ve myometrial invazyon prognozu belirleyen en önemli faktörlerdir. Endometrium karsinomu iki farklı tipten oluşmaktadır: Endometrioid karsinom ve seröz karsinom. Bu iki histolojik tip patogenetik olarak birbirinden farklıdır. Endometrioid kanserler perimenapozal dönemdeki kadınlarda östrojen fazlalığında endometrial hiperplazi zemininde gelişirken, seröz karsinomlar ise postmenapozal dönemdeki kadınlarda endometrial atrofi zemininde gelişir.

### **KAYNAKLAR**

1. Kumar V, Abbas AK, Aster JC. Robbins Basic Pathology. Female Genital System and Breast. 10th edition Philadelphia, Pennsylvania: Elsevier; 2018;713-747.
2. Kumar V, Abbas AK, Aster JC. Robbins Temel Patoloji. Kadın Genital Sistemi ve Meme. 9. Baskı. Philadelphia: Elsevier; 2014;681-714.



# CİNSEL YOLLA BULAŞAN HASTALIKLAR PATOLOJİSİ

Prof. Dr. Nagehan Özdemir Barışık

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Hamidiye Uluslararası Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı; Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi, Tıbbi Patoloji, İstanbul

## Giriş

Her yıl yeni tanı alan 15 milyon olgu mevcuttur; 4 milyonu 15-19 yaş, 6 milyonu 20-24 yaş grubundadır. ABD’de bildirim zorunlu enfeksiyöz hastalıklar arasında olanlardır. Klamidy, gonore, sifiliz, AİDS ve Hepatit B yer almaktadır. Cinsel yolla bulaşan hastalıklar Tablo 1’de tanımlanmıştır.

**Sifiliz Etkeni:** *Treponema pallidum* spiroketi olan veneryan enfeksiyondur. 16. yüzyılda Avrupa’da epidemik şekilde görülmüştür. Dünyanın her yerinde endemik enfeksiyon yapar. Doğal konakçısı insandır. Erken dönemde enfeksiyonun kaynağı seksüel partnerdeki kutanöz ya da mukozal lezyon ile temas sonrasında organizma deri veya mukoz membrandaki defekten geçer. Fetusa maternal enfeksiyonun erken döneminde plasenta yoluyla geçer.

**Primer sifiliz:** Şankr erkeklerde genellikle penistedir. Kadınlarda vajina ya da serviks uteride bulunur. Şankr küçük sert papül olarak başlar giderek büyür sınırları sert ve düzgün tabanı temiz ıslak, ağrısız ülser dönüşür. Histolojisinde lenfoplazmasiter infiltrasyon ve proliferatif vasküler değişiklikler görülür.

**Sekonder sifiliz:** Şankrın iyileşmesinden 2 ay sonra ortaya çıkar. Yaygın lenf nodu büyümesi ve mukokutanöz lezyonlar tipiktir. Sıklıkla el ayası ve ayak tabanında makülopapüler, püstüler lezyonlar olabilir. Anogenital bölge, aksilla ve kasık gibi nemli bölgelerde condyloma lata olarak tanımlanan geniş tabanlı yüzeyden kabarık lezyonlar görülür. Histolojik incelemede lenfoplazmositer iltihabi reaksiyon ve proliferatif endarteritis görülür. Lenf nodüllerinde plazma hücre artışı germinal merkezlerde hiperplazi granülom ve nötrofiller görülür. Birkaç hafta sonra iyileşip latent faza geçer.

**Tersiyer sifiliz:** Tedavi edilmeyen olgularda 5 yılın sonunda gelişir. Üç bulgusu: Kardiyovasküler sifiliz (sifilitik aortit tersiyer hastalıkların %80’ini oluşturur), nörosifiliz (%10), Benign tersiyer sifilizdir (deri, kemik ve üst solunum yollarının mukoz membranlarında gomlar oluşur).

**Gom: Makroskopi:** Elastik bağ dokusu ile çevrili düzensiz sert nekrotik doku şeklindedir.

**Mikroskopi:** Santralde koagülatif nekroz, çevresinde lenfosit, plazma hücresi makrofajlar ve seyrek dev hücrelerden oluşan iltihabi hücreler, en dışta fibröz doku içerir.

**Konjenital sifiliz:** Gebeliğin erken döneminde daha fazla olmak üzere enfeksiyonların plasenta ile geçişidir. Ölü doğum, infantil sifiliz ve geç (tardif) konjenital sifiliz şeklinde ortaya çıkar.

**Gonore etken:** *Neisseria gonorrhoeae*’dir. Cinsel yolla bulaşan alt genitoüriner sistem enfeksiyonudur. Tek doğal kaynak insandır. Enfeksiyonun yayılımı için cinsel ilişki sırasında enfekte kişinin mukozası ile temas gerekir.

**Morfoloji:** Üretrada ödem konjesyon ve pürülan akıntı görülür. Nötrofillerin sitoplazmasında gram-negatif diplokoklar vardır. Ascendan enfeksiyon ile akut prostatit, epididimit veya orşite yol açar. Kadınlarda bartholin bezi enfeksiyonu sık, serviks ve üretra lezyonları azdır. Akut salpenjit tuba-ovaryan abse ve pelvik iltihabi hastalık sebebidir.

**Klinik özellikler:** Enfeksiyonun 2-7. günlerinde dizüri, sık idrar ve müko pürülan üretral eksuda görülür. Uygun antibiyotik tedavisi ile iyileşir. Tedavi edilmez ise kalıcı üretral darlık ve sterilite yapabilir. Tedavi edilmeyen erkekler taşıyıcı olabilirler. Kadınlarda asemptomatik olabilir ya da dizüri alt pelvis ağrısı ve vajinal akıntı görülür. Tedavi edilmez ise salpenjit ve ooforit ile komplike olabilir. Tubal fibrozis infertilite ve ektopik gebeliğe neden olabilir. Seksüel uygulamalara bağlı akut farenjit ve proktitis görülebilir. %05-%3 oranında sistemik enfeksiyon görülebilir. Bebekler doğum kanalından çıkışta enfekte olabilirler.

## Non-gonokokal Üretrit ve Servisit

En sık görülen seksüel geçiş enfeksiyonlarıdır. Patogeneizde *C. trachomatis*, trikomonas vaginalis, ureoplasma ureoliticum ve *Mycoplasma genitalium* yer alır.

**C. Trachomatis:** Zorunlu hücre içi gram-negatif bakteridir. Klinik özellikleri gonoreye benzer. Primer enfeksiyonda nötrofillerin baskın olduğu müköpürülan akıntı vardır. HLAB27 pozitif olan hastalarda reaktif artrit (Reitersend) ile birlikte üretrit, konjunktivit, artrit ve yaygın mukokutanöz lezyonlar yapar.

**Lenfogranüloma venerum:** Kronik ülseratif hastalıktır. *C. trachomatis* suşlarıyla gelişir. Çok sayıda seksüel partnerli kişilerde görülür.

**Morfoloji:** Non-spesifik üretrittir. Alt genital organlarda papüler ya da ülseratif lezyonlar, proktokolit, femoral/inguinal lenfadenopati yapar.

**Mikroskopid:** Mikst granülomatöz ve nötrofilik iltihabi yanıt epitel hücrelerinde klamidyal inklüzyonlar görülür. Lenf nodlarında düzensiz nekrozlar ve nötrofil infiltrasyonu vardır. Zamanla fibrozis ve lenf ödem gelişir. Özellikle; kadınlarda rektal darlık oluşur.

**Tanı:** Biyopside veya eksuda da organizmanın gösterilmesiyle konur.

**Şankroid (yumuşak şankr) etken:** Gram-negatif basil *Haemophilus ducreyi*'dir. Akut ülseratif enfeksiyon yapar. Tropikal ve non-tropikal bölgelerde ekonomik düzeyi düşük toplumlarda sık görülür. Güneydoğu Asya ve Afrika'da en yaygın genital ülser nedenidir.

**Morfoloji:** İnokülasyondan 4-7 gün sonra dış genital bölgede eritematöz papül gelişir. Erkeklerde primer lezyon peniste, kadınlarda vajina ya da periüretadadır. Papül ağrılı düzensiz ülsera döner. Tabanı sarı gri renkli eksuda ile kaplıdır. İnguinal lenfadenopati 1.ve 2.haftada gelişir.Tedavi edilmez ise büyümüş iltihaplı nodüller (bubonlar) akıntılı ülsera döner.

**Mikroskop:** Şankroid ülseri nekroz ve tromboze damarlar içeren granülasyon dokusu ile yüzeyde fibrin ve nötrofil artıkları içerir. Granülasyon tabakası altında yoğun lenfoplazmasitik infiltrasyon bulunur. Tanı sıklıkla kliniğe dayanır.

**Granüloma inguinale etken:** *Calymatobacterium granülomatist*ir. Tropikal ve subtropikal bölgelerde çok sayıda seksüel partner öyküsü olanlarda görülür. Tedavi edilmez ise dış genital organ lenfatiklerinde obstrüksiyon, lenf ödem ve skarlar ile karakterizedir.

**Morfoloji:** Genital bölgedeki çok katlı yassı epitelde yüzeyden kalkık papüler lezyon ile başlar. Dışa doğru büyüyen yumuşak ağrısız kitle ve sonrasında ülserasyon gelişir. Lezyon ilerledikçe kenarları yükselir ve sertleşir. Tedavi edilmez ise skarlaşır. Üretral, vulvar, anal darlıklar yapabilir.

**Mikroskopi:** Ülser kenarında epitel hiperplazisi (psödoepitelyamatöz hiperplazi), tabanında nötrofil ve mononükleer hücreler içerir. Giemsa boyasında makrofajlarda kokobasiller (dovonan cisimleri) görülebilir.

**Trikomoniazis etken:** *Trikomonas vaginalis*'tir. Vajinitin en sık nedeni olan ve cinsel yolla geçen protozoon enfeksiyonudur. Trofozoid şeklinde mukozaya tutunur ve yüzeyel lezyonlar yapar. Enfeksiyon sıklıkla asit oluşturan Döderlien basillerinin kaybıyla bir aradadır. Kaşıntı bol köpüklü sarı vajinal akıntı yapar. Üretra yerleşimli ise sık idrara çıkma ve dizüri görülür. Erkeklerde genellikle bulgu vermez ancak bazen non-gonokoksik üretrit benzeri bulgu verebilir.

Tablo 17-3 Seksüel Geçişli Başlıca Hastalıkların Sınıflaması

Patojen	İlişkili Hastalıklar—Cinsiyet dağılımı		
	Erkek	Her ikisi	Kadın
<b>Virüsler</b>			
Herpes simplex virus		Primer ve tekrarlayan herpes, neonatal herpes	
Hepatitis B virus		Hepatitis	
Human papillomavirus	Penis kanseri (bazı olgular)	Condyloma acuminatum	Servikal displazi ve kanser, vulvar kanser
İnsan immünyetmezlik virüsü		Edinsel immün yetmezlik sendromu	
<b>Klamidyal</b>			
<i>Chlamydia trachomatis</i>	Üretris, epididimit, proktit	Lymphogranuloma venereum	Üretral sendrom, servisit, bartolinisit, salpenjit ve sekeli
<b>Mycoplasmalar</b>			
<i>Ureaplasma urealyticum</i>	Üretrit		Servisit
<b>Bakteriler</b>			
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Epididimit, prostatit, üretral darlık	Üretrit, proktit, faranjit, yaygın gonokokkal enfeksiyon	Servisit, endometrit, bartolinisit, salpenjit ve sekeli (infertilite, ektopik gebelik, tekrarlayan salpenjit)
<i>Treponema pallidum</i>		Sifiliz	
<i>Haemophilus ducreyi</i>		Şankroid	
<i>Calymatobacterium granülomatist</i>		Granüloma inguinale (donovanosis)	
<i>Shigella</i> spp.	Enterokolitis*		
<i>Campylobacter</i> spp.	Enterokolitis*		
<b>Protozoz</b>			
<i>Trichomonas vaginalis</i>	Üretrit, balanit	Vajinitis	
<i>Entamoeba histolytica</i>	Amebiazis*		
<i>Giardia lamblia</i>	Giardiazis*		

\*Erkekler ile seks yapan erkek popülasyonunda çok önemlidir.

Veriler Krieger JN: Biology of sexually transmitted diseases. Ürol Clin North Am 11:15, 1984'den güncellenmiştir.



**Genital herpes simpleks etken:** Herpes Simpleks virüsü-1 (HSV-1) ve HSV-2'dir. Konağın mukozal yüzeyi veya hassas derisiyle doğrudan temas sonucu bulaşır.

**Morfoloji:** Genital mukoza ve deride ağırlı eritematöz veziküller izlenir.

**Mikroskopi:** Nekrotik hücre kalıntıları, nötrofiller, intranükleer inklüzyonlar ve intraepitelyal veziküller bulunur. Cowdry tip A inklüzyonlar şeffaf halo ile çevrili açık mor homojen intranükleer yapılar olarak görülür.

**Klinik:** Her iki tipide tekrarlayan mukokutanöz lezyonlar oluşturur. HSV-2 ile oluşan primer enfeksiyon hafif belirtilidir. Lokal ağırlı veziküller, dizüri, üretral akıntı, lokal lenf bezi büyümesi ve hassasiyet, ateş, kas ağrısı, baş ağrısı görülür. Bu dönemde enfeksiyon aktif yayılma özelliğindedir ve birkaç hafta sürebilir. HSV1'in rekürrensi daha fazladır. Genital herpes bağışıklık sistemi yeterli olanlarda risk oluşturmaz. İmmün yetersizliği olanlarda öldürücü yaygın hastalık yapabilir.

Genital herpesli annelerin bebeklerinde doğum kanalından geçişte neonatalherpes enfeksiyonu meydana gelir. Neonatal herpes deri döküntüsü ensefalit, pnömoni ve karaciğer nekrozu oluşturur.

**Human papillomavirüs enfeksiyonu etken:** Condyloma acuminatum'dur. Sıklıkla serviks, daha az olarak penis, vulva ve orofaringeal tonsillerde görülür. Prekanseröz lezyonlara yol açan skuamöz proliferasyonlar ile karakterizedir. Veneryal siğil olarak da bilinen lezyonlarda HPV tip 6 ve 11 etkindir. Bebeklere doğum kanalından bulaşabilir.

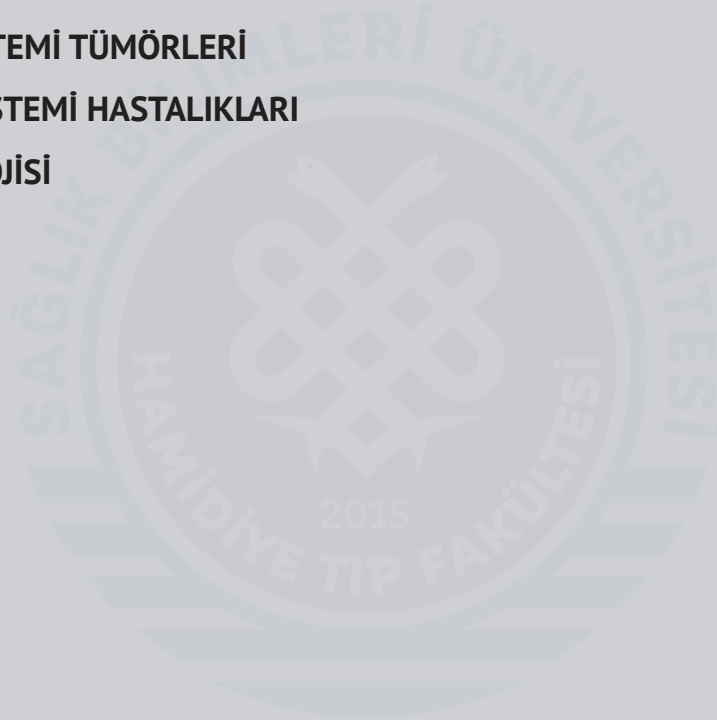
**Morfoloji:** Erkeklerde prepisyumun koronal sulcusu ya da iç yüzeyinde küçük sesil lezyonlardan birkaç cm'ye varan papiller yapılar şeklindedir. Kadınlarda vulvada görülür.

## KAYNAK

Ebstein J. Cinsel yolla bulaşan hastalıklar. İçinde: Kumar V, Abbas AK, Aster JC. Robbins Temel Patoloji, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2013;671-679.

# B7. SİNİR SİSTEMİ VE GÖZ-KULAK-BURUN-BOĞAZ PATOLOJİSİ

- 1- MERKEZİ SİNİR SİSTEMİ ENFEKSİYONLARI
- 2- SANTRAL SİNİR SİSTEMİNİN DEJENERATİF HASTALIKLARI
- 3- SEREBROVASKÜLER HASTALIKLAR
- 4- SANTRAL SİNİR SİSTEMİNİN TOKSİK VE METABOLİK HASTALIKLARI
- 5- SANTRAL SİNİR SİSTEMİ TÜMÖRLERİ
- 6- PERİFERİK SİNİR SİSTEMİ HASTALIKLARI
- 7- BAŞ-BOYUN PATOLOJİSİ
- 8-OFTALMİK PATOLOJİ



# MERKEZİ SİNİR SİSTEMİ ENFEKSİYONLARI

Prof. Dr. Fügen Aker

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Patoloji, İstanbul

Merkezi sistem sistemi (MSS) enfeksiyonlarının tanısında histopatolojik bulguların yanı sıra klinik öykü ve bulguların dikkatlice değerlendirilmesi büyük önem taşır. Bu bağlamda hasta yaşı, hastanın yaşadığı bölge/ülke, hastalığın başlangıç hızı ve gidişatı, öncesinde travma ya da operasyon öyküsü olup olmadığı, immün sistemin durumu, hastanede yatış öyküsü ve seyahat öyküsü önemlidir.

## Enfeksiyon ajanlarının MSS'ye varış yolları çeşitlidir:

- 1. Hematojen yol:** Kaynak genellikle akciğerdir.
- 2. Komşuluk yolu:** Paranasal sinüsler, orta kulak, mastoid, orbita ve dişlerdir.
- 3. Kan-beyin barierinin bozulması:** Travma, cerrahi girişim, konjenital anomalilerdir.
- 4. Nöral yol:** Enfeksiyon ajanının (özellikle bazı virüsler) vücuda giriş yerinden periferik sinirlerinde MSS'ye ulaşmasıdır. Hastalığın hızı önemlidir. Akut başlangıç bakteriyel ve viral enfeksiyonu düşündürürken, subakut ve kronik gidiş mikobakteri, fungus ve parazitik enfeksiyonları öncelikle düşündürür. Tanı sırasında klinik ve serolojik testler (mikrobiyoloji lab.) etkenin ortaya konulması açısından birincil rol oynar. Ancak patolojik materyal alındığında ise patoloji laboratuvarlarında da etkeni ortaya koymak açısından polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) bazlı incelemeler ve histokimyasal/immünohistokimyasal boyamalar kullanılabilir. Patolojik tanı sırasında patern analizi çok önemlidir. Patolog biopsi materyalini incelerken sırasıyla şu sorulara yanıt bulmaya çalışır:

1- Etkilenen anatomik kompartman neresi?

\* Ekstraaksial (epidural/subdural/leptomeningeal)

\* Parankimal

2- Lezyon diffüz mü?/Fokal-sınırlı mı?

\* Diffüz meningeal tutulum (menenjit)

\* Diffüz parankimal tutulum (ensefalit)

\* Fokal parankimal tutulum (temporal lob ensefalit, myelit, ganglionit, radikülit)

\* Sınırlı "Discrete" parankimal tutulum (beyin absesi)

\* Hem leptomeninks hem de parankimal tutulum (meningoensefalit)

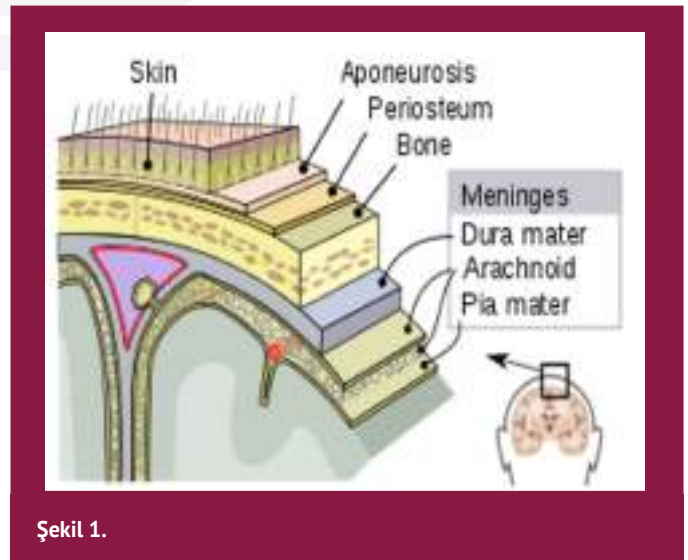
## Menenjit

Beyin ve spinal zarların/subaraknoidal-subpial aralığın enfeksiyon hastalığıdır.

**Akut bakteriyel menenjit:** Etken genellikle H. influenza, N. meningitidis, Strep. pneumoniae, vb. mikroorganizmalarla oluşur. Akut viral menenjit: Sıklık sırasına göre Enterovirus, Arbovirus, Herpes Simpleks virüsü, Ebola virüsü, insan bağışıklık yetmezliği virüsü, İnsan Herpes virüsü-6, adenovirüs, influenza, kızamık, kabakulak, parainfluenza, vb. ile virüsler ile oluşur.

**Subakut/kronik menenjit:** Tipik etken Tbc'dir. Ancak kriptokok, histoplazma, kandida, aspergillus, sifiliz, parazitler (tokso., şistosomia, ekinokok, sistiserkos, amip) gibi mikroorganizma ile enfeksiyon gelişebilir. Tablo 1, 2 ve 3'te çeşitli bakteriyel, viral ve protozoal enfeksiyon etkenleri ve bu etkenlerin spesifik klinik, geografik ve demografik özellikleri sunulmuştur. Şüphesiz ki; bu etkenlere ait daha ayrıntılı bilgiler mikrobiyoloji ve enfeksiyon hastalıkları bölümlerinde daha ayrıntılı olarak sunulacaktır. MSS lezyonlarını değerlendirirken aynı zamanda radyolojik bulguları da bilmek çok önemlidir. Radyolojik olarak kontrast tutan leptomenigeal kalınlaşma bakteriyel menenjitte karşılaştığımız bir bulgu iken, belirgin ödem dışında herhangi bir bulgunun yokluğu viral menenjit ile uyumludur. Yine hidrosefali postenfeksiyöz dönemde beyin omurilik sıvısı (BOS) akışının bozulmasına bağlı olarak daha çok subakut/kronik dönemde beklediğimiz bulgudur.

Patologlar merkezi sinir sistemi (MSS) enfeksiyonlarının patolojisi ile günlük pratikte sık olarak karşılaşmazlar. Ancak otopsi pratiğinde ise çok önemlidir. Genel olarak makroskopik



Şekil 1.

Tablo 1. Yaş gruplarına göre en sık görülen bakteriyel menenjit etkenleri

Bacteria Type	Patient Age		
	Younger Than 1 month (%)	1 month-29 years (%)	Older Than 30 years (%)
<i>Haemophilus influenzae</i>	0-1	<5	1-10
<i>Neisseria meningitidis</i>	0-1	50-60	10-25
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0-5	25-30	50-70
<i>Staphylococcus aureus</i>	5	1-2	Head trauma, neurosurgery, shunt
<i>Listeria monocytogenes</i>	7	1-2	5-10 (~25% if >60 years or decreased cell immunity)
Gram-negative bacilli	30	1-2	1-10
			Age >50 or decreased cell immunity
Streptococci groups A,B,D	50 ( <i>Streptococcus agalactiae</i> )	2-4	<5

Tablo 2. Sıklıkların göre viral menenjit etkenleri

Common	Intermediate or Uncommon	Rare
Enteroviruses	HSV 1	Adenoviruses
Arboviruses	EBV	CMV
HSV-2	VZV	Influenza A, B
WNV	HIV	LCMV
	HHV-6	Measles, mumps, rubella
		Parainfluenza
		Rotavirus

olarak değerlendirildiğinde kısa sürede ölüm gerçekleşirse ciddi ödem, konjesyon, tromboz, hemorajik enfeksiyon alanları vardır. Subakut dönemde ise genel olarak subaraknoidal boşluğu kaplayan opak, purulan, beyaz bir tabaka, peteşiel kanamalar görülür. Daha ayrıntılı bakacak olursak; hematogen yayılım ile gelişen bakteriyel menenjitte, konveksitede tüm yüzey, kafa tabanına yakın kısımlar, «Willis» poligonu bölgesi veya spinal kord etkilenmiştir. Komşuluk yolu ile yayılım ile gelişen bakteriyel menenjitte; bazal kısımlar, viral menenjitte; konveksitede tüm yüzey, kronik menenjitte; bazal kısımlar daha çok etkilenir. Histopatolojik olarak bakıldığında genel olarak; akut dönemde,

leptomeningeal aralığı dolduran akut enflamatuvar hücreler, anjitis, tromboz, BOS'de bol PNL (100 hücre/Mikrolitre) mevcuttur. Subakut ve kronik dönemde ise lenfositler, plazma hücreleri ve histiositler ana hücresel komponenti oluşturur. Kronik dönemde fibrotik skar gelişir.

Daha ayrıntılı bakacak olursak;

**Akut bakteriyel menenjit:** Yoğun PNL, eksudanın yoğun olduğu alanlarda subpial alanlarda gliosis, enflamasyona sekonder vaskülitler ve buna bağlı olarak korteks ve meninklerde peteşiel kanamalar.

**Subakut-kronik bakteriyel menenjit:** Lenfosit, plazma hücresi ve monositlerden oluşan mononükleer iltihap hücreleri, granülasyon dokusu ve meningeal fibrozisana tabloyu oluşturmaktadır.

**Tuberküloz menenjit:** Tipik bulgu olan granümatöz iltihap ve Langans tipi dev hücreler,

**Viral menenjit:** Hafif lenfositik infiltrasyon,

**Fungal ve parazitik menenjit:** Mononükleer hücreler ve granümatöz iltihap vardır.

### Ensefalit

Geniş anlamı ile çoğunlukla virüslerin oluşturduğu beyin parankiminin diffüz ya da bölgesel enflamasyonu olarak tanımlanır. Bakteriyel ensefalitte, yaş ve altta yatan risk faktörleri önemlidir. Viral ensefalitte ise mevsimsel ve coğrafi özellikler önem sırasında ön plana çıkar. Çoğu epidemik viral ensefalit arbovirüslere bağlıdır. İmmünite normal ise sporadik viral ensefalitin en sık nedeni Herpes simpleks, Varisellazoster ve EBV'dir. Progresiv multifokal lökoensefalopati immünosuprese

olgularda gelişen tipik ensefalitlerden biridir. Tablo 4 ve 5'te çeşitli viral ensefalit etkenlerinin demografik ve coğrafi özellikleri anlatılmıştır.

Viral ensefalitlerde etken; olfaktorya da periferik sinir boyunca yayılarak MSS'ye ulaşır. Yine viremi bir yayılım yoludur. MSS'ye ulaşan virüs, nöronlarda, glial hücrelerde ve histiyositlerde çoğalır. Ama harap olan hücreler çoğunlukla nöronlardır. Genellikle diffüz ve daha nadiren bölgesel tutulum olabilir. Makroskopik olarak; beyin dokusu normal görünümünden ciddi ödeme, hiperemi ve herniasyona kadar değişen bir görünüm sergileyebilir. Konik dönemde ise ciddi multi kistik lökotalasi ve ciddi kaviter lezyonlar oluşturabilir.

Histopatolojik olarak; gri cevher tutulumu, meningeal ve perivasküler T-hücreli lenfositik infiltrasyon ve düzensiz dağılmış mikroglial nodüller viral ensefalitin tipik görünümüdür. Mevsimsel (arbovirus) ensefalitlerde viral inklüzyonlar genellikle görülmez. Ancak diğer spesifik viral ensefalitlerde viral inklüzyonlar görülür ve spesifik tanı moleküler (PCR) bazlı tanı testlerin yanı sıra tanı koydurucu özellikte olabilir.

Tablo 3. Geografik dağılımı ile birlikte en sık görülen fungal menenjit etkenleri

Almost All Fungi Occur Worldwide and Disease Is Worldwide in Distribution	Fungi with Geographic Predilection
<i>Histoplasmosis</i>	Coccidioidomycosis occurs in locations where rainfall is low and summer temperatures are high (Southwestern United States, Mexico, Central America, parts of South America)
<i>Chromoblastomycosis</i>	
<i>Cryptococcosis</i>	Blastomycosis and Histoplasmosis in United States occur in river basins with moist soil (Ohio and Mississippi River valleys)
<i>Pseudoallescheriosis</i>	
<i>Candidiasis</i>	
<i>Aspergillosis</i>	
<i>Zygomycoses</i>	

Tablo 4. Viral menenjitlerin mevsimlere göre dağılımı

Summer/Early Fall	Fall and Winter	Winter and Spring	Any Season
Arboviruses (West Nile virus)	Lymphocytic choriomeningitis virus (LCMV)	Mumps	Herpes simplex virus
			EBV, CMV
Enteroviruses			<i>Mycoplasma</i> <sup>+</sup>
Rocky Mountain spotted fever <sup>*</sup>			<i>Leptospira</i> <sup>*</sup>

Tablo 5. Endemik bölgelere spesifik ensefalitler

WWV and St Louis Encephalitis	Entire United States
Western encephalitis	Western 2/3 of the United States
California encephalitis	Eastern and central United States (OH, WI, MN, IL, IN, IA)
Eastern encephalitis	Atlantic and Gulf Coasts
Venezuelan encephalitis	Florida, Texas, Southwest
Colorado tick fever*	Rocky Mountain states
Powassian	Northern states and Canada
Rocky Mountain spotted fever*	Mid- and south Atlantic states

Aşağıda birkaç özel viral ensefalitten bahsedilecektir.

#### PML

İmmün yetmezlikli olgularda sık görülen bir viral ensefalit türüdür. Etken; JC poliomavirüs'dür. Burada diğer viral ensefalitlerden farklı olarak nöronlar değil, oligodendroglial hücreler enfekte olur ve bunun sonucunda MSS'de de myelinizasyon gelişir. Mikroskopik olarak oligodendroglial hücrelerde görülen ve "buzlu cam" şeklindeki viral inklüzyon tipiktir ve tanı koydurucu özelliğindedir. Ayrıca immünohistokimyasal olarak JC virüs antikoru ile dokuda virüsü göstermek mümkündür. Son yıllarda BOS'de de serolojik olarak viral antikolar saptanarak tanı konulmaktadır.

#### SSP

Dünya'da birçok ülkede büyük ölçüde iyi ve tekin aşılama programları ile ekarte edilmişken, son yıllarda dünya ve ülkemizde yeniden çocukluk çağında akut kızamık enfeksiyonları görülmeye başlamıştır. Bu bağlamda yakın gelecekte subakut/kronik olarak seyir gösteren bu hastalığı görmek kaçınılmaz olacaktır.

Etken kızamık virüsü'dür. Genellikle 2 yaşdan önce geçirilmiş kızamık öyküsü vardır. Hastalık 5-15 yaşında sinsi bir klinik seyir ile kendini gösterir. Oligodendroglial hücrelerin enfekte olmasına bağlı demyelinizasyonla birlikte beyaz cevher ağırlıklı tutulum vardır. Nöronal tutulum ile birlikte gri cevher tutulumu ve ikisinin birlikte olduğu karışık formlar da olabilir. Enfekte hücrelerdeki multinükleer görünümdeki inklüzyonlar tipiktir.

Progresiv rubella ensefaliti: Kongenital rubella enfeksiyonundan yıllar sonra 8-19 yaşlarında ortaya çıkar.

#### Kongenital Sitomegalovirüs Ensefaliti

**Varisella zoster ensefaliti:** Küçük ve orta çaplı damarları tutarak vaskülopati ve hemorajik infarkt yapması ile karakterizedir. Ayrıca oligodendroglial hücreleri enfekte ederek demyelinizasyon yapar. Cowdary cisimcikleri tipiktir. Ependimal hücreleri de enfekte ederek ventrikülitis oluşturur.

**HIV lökoensefalopatisi:** Beyaz cevherde sınırları belirsiz demyelinizasyon alanları, multinükleer dev hücreler ve mikroglial nodüller oluşturur.

Çok daha nadiren parazitik enfeksiyon etkenler de ensefalit oluşturabilir. Bunlar içerisinde en tipik olanı nörosistoserkozisdir. Diğer en sık görülen parazitik enfeksiyon etkenleri Amibik ensefalit, malarial ensefalittir. Toxo ensefaliti ise immün yetmezliği olan hastalarda fırsatçı enfeksiyon olarak sıklıkla karşımıza çıkar. Periventriküler bölgede kalsifikasyon ve multi plabseller oluşturur. Parazitler absenin içinde veya çevre dokuda olabilir. Yine ülkemizde en sık karşılaşılan parazitik enfeksiyon Ekinokokkozis (hidatik kist) olup, Ekinokokkus granulosus en çok görülen kist hidatik nedenidir. Ekinokok kusmultilokülaris (alveoler hidatik hastalığı) daha az görülür. MSS'de soliter ya da multipl lezyonlar oluşturur ve diğer organlarda olduğu gibi primer ya da metastatik bir tümörü taklit edebilir

#### Fokal ya da Sınırlı MSS Enfeksiyonları

Günlük patoloji pratiğinde daha sık karşımıza çıkan lezyonlardır ve genel olarak üç klinik formda görülürler:

- Beyin apsesi (hematojen yolla ya da travma)
- Subduralampiyem (komşuluk yoluyla)
- Epiduralapse (komşuluk yoluyla)

Burada etken çoğunlukla polimikrobidir. Radyolojik olarak yüksek grade'li glial tümör ile karışır. Histopatolojik olarak üç dönemde gerçekleşir:

**Erken serebrit (1-3.gün):** Bakteriler hasarlı damarlardan çevre dokuya çıkar. Lokal enflamasyon, damarlarda konjesyon ve peteşiyel kanamalar ve lokal kapillerden çevre dokuya polimorf infiltrasyonu vardır.

**Geç serebrit (4-9 gün):** Nekrotik pürülan merkezi bölüm ve bu bölümü çevreleyen düzensiz granülasyon dokusu ve kronik enflamatuvar hücreler, histiositler izlenir.

**Erken kapsül oluşumu (10-13 gün):** Granülasyon dokusuna, yeni oluşmuş damarlar ve kollajen fibriller ilave olur. Erken kapsül incedir, sınırları keskin değildir.

**Geç kapsül oluşumu (14 gün ve sonrası):** Kapsül sertleşir ve fibroblast ve kollajenden oluşan multipl konsantrik tabakalardan oluşur. En dışta ise reaktif gliozis vardır.

Patolojik ayırıcı tanıda ise nekrotik primer beyin tümörü (glioblastom/gliosarkom) ve metastatik tümörler yer almaktadır.

**NOT:** Tablolar 1 no'lu kitaptan alınmıştır.

#### KAYNAKLAR

1. Kumar V, Abbas AK, Aster JC. Robbins Basic Pathology. In: Infections of the Nervous System. 10th edition, Philadelphia, Pennsylvania: Elsevier; 2018;862-870.
2. Perry A, Brat DJ. Practical Surgical Neuropathology. A Diagnostic Approach. In: Infections and Inflammatory Disorders, Churchill Livingstone: Philadelphia PA; 2010;355-484.
3. Burger P, Scheithauer BW. Diagnostic Pathology Neuropathology. In: Infectious Inflammatory and Reactive Lesions. AmirysPublishing, Salt Lake City: Utah; 2012;283-305.

# SANTRAL SİNİR SİSTEMİNİN DEJENERATİF HASTALIKLARI

Prof. Dr. Nagehan Özdemir Barışık

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Hamidiye Uluslararası Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı; Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi, Tıbbi Patoloji, İstanbul

## Nörodejeneratif Hastalıklar

Fonksiyonları nedeniyle birbiriyle bağlantılı nöron gruplarının dejenerasyonu ile karakterize hastalıklardır. Çoğunda spesifik hastalığı gösteren anormal proteinler birikir. Çoğunda primer hedef bölge olmakla birlikte hastalığın gidişi sırasında diğer beyin bölgeleri de etkilenir.

**Alzheimer Hastalığı (AH):** Yaşlılardaki demansın en sık sebebidir. %5-10'u aileseldir. Çoğu sporadiktir. Patogenez: Beyin parankiminde beta amiloid (A $\beta$ ) peptid birikimi AH ile sonlanan olaylar zincirini başlatmaktadır. Öncü protein amiloid prekürsör protein (APP) dir. APP veya  $\gamma$  sekretaz bileşenlerindeki mutasyon (presenilin 1 veya presenilin-2) A $\beta$  miktarını artırarak ailesel AH'ye yol açar. Diğer genetik risk faktörü apoprotein E4'tür. Ancak A $\beta$  birikimine nasıl sebep olduğu bilinmiyor. A $\beta$ 'nin büyük miktar birikimleri AH nedeni olsa da küçük birikimler nöron iletimini değiştirebilir. A $\beta$  Nöron ve sinapslara toksik etkilidir. Plak biçiminde birikimler nöron ölümüne yol açar. A $\beta$  tau proteinine bağlanan nöronal mikrotubulün hiperfosforilasyonuna neden olur. Fosforilasyon artışı taunun aksonlardan dendritlere ve hücre gövdesine yayılmasına neden olur. Tau yumaklar oluşturarak nöronal disfonksiyon ve nöron ölümüne neden olur.

## Morfoloji

**Makroskopi:** Kortikal atrofi ve sulcuslarda genişleme, frontal, temporal ve pariyetal loblarda belirgindir. Ventriküllerde kompensasyon amaçlı genişleme (hydrocephalus ex vacuo) mevcuttur.

**Mikroskopi:** Tanı plaklar (hücre dışı) nörofibriler yumakların (hücre içi lezyon) saptanması ve klinik bulguların bir arada bulunmasıyla konur. Patolojik değişiklik ilk önce entorinal kortekste (temporal lob üzerinde, hafıza oluşumunda önemli bir rol oynayan beyin bölümü) ortaya çıkar. Sonrasında hipokampal bölge izokorteks, son olarak neokorteks etkilenir. Nöritik plaklar: Fokal genişlemiş, bükülmüş, gümüş boyaları ile pozitif boyanan nöral yapılardır. Ortalarında sıklıkla amiloid yer alır. Mikroglia ve astrositler çevresinde yerleşir. Hipokampus amigdala ve neokortekste yer alır. Amiloid çekirdek A $\beta$  içerir. Diffüz plaklar:

Çevresinde nöritik reaksiyon görülmeyen A $\beta$  birikimleridir. Serebral korteks yüzeyi bazal ganglionlar ve serebellar kortekste görülür.

**Nörofibriler yumaklar:** Nöron sitoplazmasında bazofilik fibriler yapılar şeklindedir. Nöron öldükten sonra da varlıklarını sürdürürler.

**Frontotemporal Lober Dejenerasyon (FTLD):** Frontal ve temporal lob kaynaklı kişilik değişikliği ve progressif konuşma bozukluğunu kapsayan özelliklerdir. Frontal lob tutulumu baskınsa; Davranışsal değişiklikler temporal lob baskınsa; Konuşma ile ilgili problemler ortaya çıkar. Bu bulguların hafıza kaybına öncülük etmesi AH'den ayrımı kolaylaştırır.

**Makroskopi:** Frontal ve temporal lob atrofisi vardır. Nöron kaybı, gliosis, Tau ve TDP-43 olarak bilinen nöronal inklüzyonlar bulunur. İki formu vardır. FTLD-tau pick hastalığıdır ve nöronlarda pick cisimciği olarak bilinen düz yuvarlak sitoplazmik inklüzyonlar bulunur. FTLD'nin diğer formu TDP-43 dür.

**Parkinson Hastalığı:** Substantia nigra dopaminerjik nöron kaybı ve hipokinetik hareket bozukluğu ile görülen nörodegeneratif hastalıktır.

**Parkinsonizm:** Bradikinezi, tremor instabilite, kaslarda rijidite ile karakterize klinik bir sendromdur. Bu bulgular ilaçlar veya toksinlerle indüklenebilir. Nörodejeneratif hastalıklar arasındaki parkinsonizm olgularının çoğu alfa sinüklein içeren karakteristik nöronal inklüzyonlar ile ilişkili parkinson hastalığı ile görülür.

**Patogenez:** Substantia nigra ya da beyinin başka yerinde nöron kaybı, mitokondrial anormalite, protein birikimi ve kümeleşmesi ile ilişkilidir. Genetik temeli otofajideki defekt ya da lizozomal bozulmadan dolayı organel ve anormal proteinleri temizlemedeki bozukluğa dayanır. Tanısal bulgusu Lewy cisimleridir. Alfa sinüklein içeren inklüzyonlardır. Alfa sinüklein sinaptik iletimde görevli proteindir.

## Morfoloji

**Makroskopi:** Substantia nigra ve locus sereleus soluktur.

**Mikroskopi:** Bu bölgelerdeki pigmente katekolaminerjik nöronlarda kayba gliosis eşlik eder. Lewy cisimcikleri geride kalan nöronlarda görülebilir. Tek ya da multiple sitoplazmik

eozinofilik inklüzyonlardır. Lewy cisimleri alfa sinüklein, nörofilament ve ubiquitinden oluşur. Diğer bulgu ise Lewy nöritleridir; anormal alfa sinüklein agregatları içeren distrofik nöritlerdir.

**Klinik özellikler:** Bilinen etioloji ve toksik hasar olmadan hareket bozukluğu ile ortaya çıkar. On-15 yılda ağır motor yavaşlamaya ilerler. Ölüm enfeksiyon ya da düşmelere bağlıdır. L-DOPA'ya yanıt verir ancak ilerlemeyi yavaşlatmaz, zamanla L-DOPA daha az etkili olur ve motor fonksiyonlarda dalgalanmalara yol açar. Demans serebral korteksin tutulumuna bağlıdır. Demans motor semptomların başlangıcından 1 yıl sonra ortaya çıkarsa Lewy cisimciği demansı denir.

**Huntington Hastalığı:** Striatum (kaudat ve putamen)'ün dejenerasyonu ile ilişkili otozomal dominant hareket bozukluğudur. Tüm vücutta artmış istek dışı düzensiz koreiform (dans eder gibi) hareketler biçiminde görülür. Ekstremitelerde kıvrılma hareketi tipiktir. Hastalık kesintisiz ilerler. Ortalama 15 yılda ölüme neden olur. Patogenez: Huntington proteinini kodlayan ve 4p16.3 lokalizasyonunda yer alan gendeki CAG trinükleotid tekrarlarının genişlemesi sonucu ortaya çıkar. Normal alelde sayı 11-34 arasında iken hastalıkta yüzlere ulaşabilir. Mutant protein intranükleer agregatlar oluşturur. Bu agregatlar transkripsiyon faktörlerini hapsedebilir, protein yıkım yollarını bozabilir, mitokondrial işlevleri aksatabilir, beyin kaynaklı nörotrofik faktör sinyalizasyonunu değiştirebilir.

**Makroskopi:** Beyin küçüktür kaudat nükleus ve putamende atrofi vardır. Globus pallidusta sekonder atrofi lateral ve 3. ventrikülde genişleme frontal lob ve daha az parietal lobda atrofi bazen ise tüm kortekste atrofi görülür.

**Mikroskopi:** Striatumda ağır nöron kaybı ve gliosis gelişir. Kortikal nöron kaybı ile demans ilişkilidir. Geriye kalan nöronlarda ubiquitinlenmiş huntingtin proteininin birikimini içeren intranükleer inklüzyonlar görülür.

**Spinocerebellar Ataksiler (SSA):** Duyusal ataksi, spastisite, duyu-motor periferik nöropati kombinasyonunu içeren klinik olarak heterojen hastalıklar grubudur. Sebep olan mutasyonlar, başlangıç yaşı, kalıtsal paternleri, semptom ve bulguları ile birbirinden ayrılırlar. Bu grup hastalıklar serebellar korteks, spinal kord, diğer beyin bölgeleri ve periferik sinirleri etkiler. Nöron dejenerasyonlarının ayırt edici histopatolojik özellikleri yoktur. Hafif gliosis eşlik eder. SSA'nın birçok formu çeşitli genlerdeki poliglutamin yolağını kodlayan (CAG) trinükleotid tekrarlarının genişlemesinden kaynaklanır. SSA'nın bu formlarında nöronlarda intranükleer inklüzyonlar bulunur.

**Friedreich Ataksisi:** Otozomal resesiftir. İlk 10 yılda yürüme ataksisi ile ortaya çıkar. Ardından ellerde beceriksizlik ve dizartri gelişir. Pes kavus, kifoskolyoz kalp hastalığı ve diyabet insidansı yüksektir.

**Patogenez:** Mitokondride hücresel demir düzeyini regüle eden frataxini kodlayan gende (GAA) trinükleotid tekrarının

genişlemesinden kaynaklanır. Tekrarlar transkripsiyonun sessizleşmesi ile protein düzeyini düşürür. Azalmış fartinin artmış oksidatif hasar ve mitokondrial işlev bozukluğuna neden olur.

**Amiyotrofik Lateral Sklerozis (ALS):** Spinal kord ve beyin sapındaki alt motor nöronlar ile motor kortekste üst motor nöronların (Betz hücreleri) ölümü nedeniyle ortaya çıkar. Alt motor nöronların kaybı kasların denervasyonu, kas atrofisi (amyotrofi), güçsüzlük ile fasikülasyonlara neden olur. Üst motor nöronların kaybı parezi, hiperrefleksi, spastisite ve babinski bulgusuna yol açar. Üst motor nöron kaybı sonucu ek olarak spinal kordun lateral bölümünde kortikospinal traktusların dejenerasyonu (lateral skleroz) görülür. Algı genellikle etkilenmez ancak frontotemporal demans biçiminde bilişsel bozukluk görülebilir.

**Klinik:** Erkeklerde kadınlara göre daha fazla ve 40'lı yaşlarda hafif dereceli asimetrik distal ekstremitelerde güçsüzlüğü olarak kendini gösterir. Hastalık ilerledikçe kas gücü ve miktarı azalır, motor ünitelerin istek dışı kasılmaları ortaya çıkar. Solunum kaslarının tutulması ve pulmoner enfeksiyon atakları ölüm nedenidir.

**Patogenez:** Çoğu sporadiktir. %5-10 olgu otozomal dominant geçişlidir. Ailesel olanlar erken yaşta başlar. En sık görülen genetik neden 21. kromozomdaki süperoksid dismutaz (*SOD1*) genindeki mutasyonlardır. Mutasyonların anormal katlanmış *SOD1* proteininin katlanmamış protein yanıtını oluşturabildiği ve nöronların apoptotik hücre ölümüne yol açtığı düşünülmektedir. Ailesel ALS'deki diğer genetik değişiklik hekzonükleotid tekrarlarının genişlemesi ve genin hantallaşmasıdır. *TDP43* ve *FUS* geni diğer iki gendir. *TDP43*, FTLD'ye neden olmakta ve ALS ile örtüşen özellikleri mevcuttur.

**Makroskopi:** En çarpıcı değişiklikler omuriliğin (spinal kord) ön köklerinde saptanır. İnce ve gri renkte lezyonlardır. Ağır olgularda presantral gyrus (motor korteks) hafif atrofik olabilir.

**Mikroskopi:** Omuriliğin uzunluğu boyunca ön boynuz hücresi nöronlarının sayıca azaldığı ve reaktif gliosis geliştiği ön kök miyelinli liflerin kaybolduğu görülür. Motor kafa çift çekirdeklerinin tutulumu da benzer bulgu gösterir. Ekstraoküler kaslara ait olanlar dışındaki kafa çiftleri korunmuştur. Ancak uzun yaşayanlarda onlarda tutulur. Ön boynuz hücrelerinin ölümüne bağlı innervasyon kaybı sonucunda iskelet kaslarında nörojenik atrofi görülür.

## KAYNAKLAR

1. Froesch MP. Santral sinir sisteminin dejeneratif hastalıkları. In: Kumar V, Abbas AK, Aster JC, Robbins Temel Patoloji. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2013;836-841.
2. Froesch MP. Neurodegenerative Diseases. In: Kumar V, Abbas AK, Aster JC, Robbins Basic Pathology. Philadelphia, Pennsylvania: Elsevier; 2018;874-880.



# SEREBROVASKÜLER HASTALIKLAR

Prof. Dr. Nagehan Özdemir Barışık

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Hamidiye Uluslararası Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı; Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi, Tıbbi Patoloji, İstanbul

Kan damarları ile ilgili patolojik süreçlerin neden olduğu beyin hastalıklarıdır.

Temel patojenik mekanizmaları: Trombotik tıkanma, embolik tıkanma ve damar yırtılmasıdır.

İnme (stroke): Bu durumların tümü için kullanılan klinik tanımlamadır. Tromboz ve emboli etkilenen bölgedeki oksijen ve metabolik substrat kaybına bağlı iskemi ya da infarkta neden olur. Damar yırtılmasında ise ikincil iskemi hasarı yanı sıra doku hasarı da vardır.

**Hipoksi, iskemi, infarkt:** Beyin oksijen bağımlı dokudur. Toplam vücut ağırlığının %2'sini oluşturur. Kalp debisinin %15'ini alır. Toplam oksijen tüketiminin %20'sini gerçekleştirir. Damar direncindeki otoregülasyon sayesinde kan basıncı ve intrakranial basınç değişiklikleri beyin kan akımını etkilemez. Ancak iki sebeple beyin oksijensiz kalabilir.

**1- Fonksiyonel hipoksi:** Kısmi oksijen basıncının düşük olduğu durumlar (yüksek rakım), oksijen taşıma kapasitesinin bozulması (ağır anemi, karbonmonoksit zehirlenmesi), oksijen kullanımına engel olan toksinler (siyanür zehirlenmesi) nedeniyle oluşabilir.

**2- Geçici ya da kalıcı iskemi:** Hipotansiyon, vasküler obstrüksiyon ya da ikisinin birlikte neden olduğu hipoperfüzyona bağlı gelişebilir.

**İskemi:** Yaygın ve fokal serebral iskemi olarak iki formda görülebilir.

**Yaygın serebral iskemi:** Kalp durması, şok ve ağır hipotansiyon (sistolik basınç <50 mmHg) durumunda ortaya çıkar. İskemiye nöronlar glial hücrelerden daha duyarlıdır.

En duyarlı nöronlar: Hipokampus ve neokorteksin piramidal hücreleri, serebellumun purkinje hücreleridir. Hafif iskemide tam iyileşme görülürken, ağır iskemi yaygın nöron ölümü, ağır nörolojik kayıplar ve bitkisel hayata neden olur. Geri dönüşsüz hasara bağlı mekanik solunum sağlandığında beyinde yavaş yavaş otoliz gelişir buna respiratör beyin adı verilir.

**Makroskopi:** Beyin şişer, gyruslar genişler, sulkuslar daralır. Kesitte gri-beyaz madde sınırı kaybolur.

## Mikroskopi

**1- Erken değişiklikler:** On iki-24 saat sonra ortaya çıkan değişiklikler mikro vakuolizasyon, sitoplazmik eozinofili, nükleer piknoz ve karyoreksis (kırmızı nöron) ile karakterize

akut nöronal değişikliklerdir. Daha sonra oligodendrosit ve astrositlerde de benzer değişiklikler görülür. Sonraki aşamada nötrofil infiltrasyonu başlar.

**2- Subakut değişiklikler:** Yirmi dört saat-2 hafta arasındadır. Dokuda nekroz, makrofajların toplanması, damar proliferasyonu ve reaktif gliyozis görülür.

**3- Onarım:** İki hafta sonra görülen değişikliklerdir. Tüm nekrotik doku kalkar. SSS organize yapısı kaybolur. Yerini gliyozis alır.

**Sınır bölgesi (watershed) infarktları:** Beyin ve spinal kordda arteriyel kan akımının en uzak bölgelerinde oluşan kama şeklindeki infarktlardır. En riskli bölgeler serebral hemisferde anterior ve orta serebral arterlerin birleşme noktalarıdır.

**Fokal serebral iskemi:** Serebral arter tıkanıklığı önce fokal iskemi devamında infarktüse neden olur. Hasarın derecesi kollateral akıma bağlıdır. Willis (poligonu) halkasında ya da kortikal-leptomeningeal anastomozlardaki kollateral akım nedeniyle hasar sınırlı olabilir. Bazal ganglion talamus, derin beyaz madde bölgelerinde kollateral akım çok az ya da yoktur.

**Embolik infarktlar:** Tromboza bağlı infarktlerden daha sıktır. En sık emboli kaynağı kardiyak mural trombüslerdir.

Diğerleri: Karotid arter veya arkus aortadaki aterom plakları, çocuklardaki kalp anomalileri (paradoks emboli), derin bacak venlerindeki tromboemboli ve kemik travmasına bağlı yağ embolisidir. Embolik infarkt en sık orta serebral arterin beslediği alanda görülür. Trombotik tıkanıklıklar aterosklerotik plak üzerinden gelişir. En sık; karotis bifurkasyonu, orta serebral arterin başlangıcı ve baziler arterin iki ucu etkilenir. Tıkanıklıklar ileri ve öne doğrudur. Trombüs parçalanırsa distal emboli gelişir.

## Morfoloji

Non-hemorajik (soluk) infarkt; Akut damar tıkanıklığı sonucu oluşur. Olaydan hemen sonra tespit edilirse trombotik tedaviye çok iyi yanıt verirler.

Hemorajik infarkt: İskemik dokunun reperfüzyonuna sekonder olarak (ya kollateraller ile ya da intravasküler tıkanıklığın açılmasından sonra) gelişir. Lezyonlar birleşip peteşiyal kanama şeklinde de görülebilir. Trombotik tedavi kontrendikedir.

## Non-hemorajik İnfarkt

**Makroskopi:** Hasarın ilk 6 saatinde değişiklik görülmez. Kırk sekiz saat içinde doku solgun, yumuşak ve şişkin hal alır. İki-

10 gün içinde jelatinöz ve kolay parçalanabilir hal alır. Canlı dokudaki ödem çözüldükçe sınır belirginleşir. On gün-3 hafta arasında koyu gri doku ile çevrili sıvı ile dolu boşluk oluşur. **Mikroskopî:** İlk 12 saat içinde kırmızı nöronlar ve ödem gelişir. Endotel hücreleri, gliyal hücreler (özellikle astrositler) şişer. Miyelin lifler dağılmaya başlar. Kırk sekiz saat içinde nötrofil göçü olur. İki gün-3 hafta arasında mononükleer fagositik hücreler göç eder. Fagositoz ilerledikçe çevredeki astrositler bölünerek sitoplazmik uzantılardan oluşan ağ yapar. Birkaç ay sonra astrositlerdeki nükleer ve sitoplazmik büyüme geriler. Kavite duvarında astrositik uzantılar yeni kapiller damarlar ve privasküler bağ dokusu liflerini bir arada tutan glial fibrillerden zengin fibröz ağ oluşur.

## İntrakraniyal Kanama

### Nedenleri:

- 1- Hipertansiyon ve diğer damar duvarı hasarına yol açan hastalıklar.
- 2- Arteriovenöz ve kavernöz malformasyonlar gibi yapısal lezyonlar.
- 3- Tümörler

Subaraknoid kanamanın en sık nedeni anevrizma rüptürüdür. Diğer vasküler malformasyonlara bağlı da görülür. Subdural ve epidural kanamalar travmaya bağlıdır.

### 1- Primer beyin parankim kanaması

Travmaya bağlı olmayan spontan gelişen parankim içi kanamalardır. En sık 60'lı yaşlarda görülür. Parankim içi küçük damar yırtılmalarına bağlı gelişir. Önde gelen sebep hipertansiyondur. Bazal gangliyonlar, talamus, pons, serebellum en sık etkilenen bölgelerdir.

**Morfoloji:** Akut dönemde damar dışına çıkan kan, parankime bası yapar. Hemoraji zamanla çevresinde kahverengi hat bulunan kaviteye dönüşür.

**Mikroskopî:** Erken dönemde merkezde pıhtılaşmış kan çevresinde anoksik nöroglial değişiklikler ve ödem görülür. Geç dönemde ödem azalır pigment ve lipid yüklü makrofajlar kanama alanında yer alır. Çevresinde reaktif astrosit proliferasyonu görülür. Devamında kapiller damarlar perivasküler bağ doku lifleri ve glial fibrillerden oluşan fibröz ağ gelişir (serebral infarkt seyri).

### 2- Serebral amiloid anjiyopati

Amiloidojenik peptidlerin orta ve küçük çaplı kortikal ve meningeal damarlarda birikmesi ile ortaya çıkan hastalıktır. Amiloid birikimi damar duvarını kalınlaştırır zayıflatır ve kanama riskini artırır. Kongo kırmızısı ile boyanır. Hipertansiyondan farklı olarak serebral korteks loblarında siktir (lobar hemoraji). Kortikal mikrohemorajiler (<1 mm) de görülebilir.

**Subaraknoid kanama:** Non-travmatik subaraknoid kanamada en sık neden sakküler (berry) anevrizma rüptürüdür.

Diğer nedenler; Damar malformasyonları, travma, intraserebral kanamanın ventriküle açılması, hematolojik hastalıklar ve tümörlerdir. Kafa içi basıncındaki ani artışa bağlı görülür. Arteriel kan subaraknoid boşluğa akar. %25-50'si ilk kanamada yaşamını yitirir.

**Sakküler anevrizmalar:** %90'ı anterior dolaşımda ve ana arteriyel dallanma noktalarına yakın ortaya çıkar. %20-30'unda multiplerdir. Damarların medya tabakasındaki kusurlara bağlı gelişirler.

**Morfoloji: Makroskopî:** Yırtılmamış damarda dışa doğru genişlemiş ince duvarlı kese şeklindedir.

**Mikroskopî:** Anevrizmanın boynunun dışında kas tabakası ve lamina elastika interna yoktur. Kese kalınlaşmış hiyalinize intima ile döşelidir. Adventisyana ana arterinki ile devamlılık gösterir. Yırtılma genellikle kesenin apeksinde olur. Kan subaraknoid boşluğa, beyne ya da ikisine akar.

Diğer intrakraniyal anevrizma türleri: Aterosklerotik anevrizmalar sıklıkla baziler arteri tutar. Mikotik, travmatik, dissekan anevrizmalar anterior dolaşımda siktir. Sakküler anevrizma dışındakiler serebral infarktüs ile kendini gösterir.

### 3-Vasküler Malformasyonlar

Dört tipe ayrılır:

- 1- Arteriovenöz malformasyonlar (AVM)
- 2- Kavernöz malformasyonlar
- 3- Kapiller telenjiektaziler
- 4- Venöz anjiomlar.

**1-Arteriovenöz malformasyonlar (AVM):** En sık görülenidir. Erkeklerde 2 kat fazla, 10-30 yaşlarda siktir. Klinik: Epilepsi ya da kanama ile kendini gösterir. En tehlikeli malformasyonlardır. Multiple olanlar TGF beta yolağını etkileyen mutasyonlarla ilişkili hastalık olan otozomal dominant herediter hemorajik telenjiektazilerle ilişkilidir.

**Morfoloji:** Subaraknoid aralıktan parankime uzanan damarları tutar. Sadece parankimde de olabilir.

**Mikroskopî:** Karışık ağ oluşturan solucan benzeri vasküler kanallar şeklindedir. Glial doku ile ayrılmış geniş kan damarları görülür. Bazı damarlar elastik lamina tabakası ile arter olarak tanımlanır. Diğerleri media tabakasının kalınlaştığı ya da yerini hyalinize dokunun aldığı damar özelliğindedir.

**2-Kavernöz malformasyonlar:** İnce kollajenize duvarlı geniş gevşek organize vasküler kanallardan oluşur. Arada sinir dokusu yoktur. Serebellum pons, subkortikal alanda siktir. Düşük akan akımlıdır. Damarlar çevresinde eski kanama, infarkt, kalsifikasyon görülür.

**3-Kapiller telenjiektazi:** En sık ponsta görülür. Normal beyin parankimi ile ayrılmış dilate ince duvarlı vasküler kanallardan oluşur.

**4-Venöz anjiomlar:** Ektatik venöz kanal topluluklarından oluşur.

**5-Diğer vasküler hastalıklar:** Hipertansif serebrovasküler hastalık ve vaskülitlerdir.

Hipertansif serebrovasküler hastalık: Bazal ganglion, serebral hemisferlerin beyaz maddesi ve beyin sapı tutulur. Bu bölgelerdeki derin penetran arter ve arteriollerde hyalinize arterioller skleroz gelişir. Damarlar daha zayıf ve yırtılmaya eğilimlidir.

**1-Laküner infarktlar:** Kaviter infarktlardır. En sık bazal ganglion ve talamusta (derin gri madde) internal kapsül, derin beyaz madde ve ponsta görülür.

**2- Küçük çaplı penetran arter yırtılmaları:** Küçük kanamalara yola açar rezorbe olunca kahve renkli renk değişikliği ile çevrili çatlak şeklinde kavite bırakır (ince hemoraji).

**3-Akut hipertansif ensefalopati:** Diyastolik kan basıncının ani olarak 130 mmHg'yi aştığında baş ağrısı, konfüzyon kusma, konvülsiyon ve koma ile görülen tablodur.

**Mikroskopi:** Gri ve beyaz cevher arteriyollerinde peteşi ve fibrinoid nekroz görülür.

**Vaskülitler:** Tüberküloz, sifiliz, immünsüpresyon zemininde fırsatçı enfeksiyonlar, (CMV Herpes, Aspergillus) ve periarteritis nodosa serebral infarkt sebebi olabilir. Primer santral sinir sistemi anjiti de kanama nedeni olarak görülebilir.

### KAYNAK

1. Frosh MP. Santral sinir sisteminin serebrovasküler hastalıkları. İçinde: Kumar V, Abbas AK, Aster JC. Robbins Temel Patoloji, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2013;814-819.



# SANTRAL SİNİR SİSTEMİNİN TOKSİK VE METABOLİK HASTALIKLARI

Prof. Dr. Nagehan Özdemir Barışık

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Hamidiye Uluslararası Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı; Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi, Tıbbi Patoloji

- 1- Beslenme bozuklukları (Tiamin eksikliği, B12 vitamini eksikliği)
- 2- Metabolik bozukluklar (Hipoglisemi, hiperglisemi, hepatik ensefalopati) ve
- 3- Toksik bozukluklardır.

## Beslenme Bozuklukları

**Tiamin eksikliği:** Sistemik eksikliği beriberi olarak tanımlanır. Ani konfüzyon gelişimi, göz hareketi anormallikleri, ataksiyle ortaya çıkmasına ise Wernicke ensefalopatisi denir. Tiamin tedavisi ile düzelir. Akut evrede tedavi edilmez ise bellek bozukluklarının ön planda olduğu geri dönüşsüz dönem (Korsakoff sendromu) gelişir. İki durum ilişkili olması sebebiyle Wernicke-Korsakoff sendromu olarak adlandırılır.

Wernicke-Korsakoff sendromu; Sıklıkla kronik alkolizm, gastrik karsinom, kronik gastrit gibi inatçı kusmalardan kaynaklanan tiamin eksikliğinde de görülebilir.

**Morfoloji:** Wernicke ensefalopatisi özellikle corpus mamillare ve 3. ve 4. ventrikül komşuluğunda hemoraji ve nekroz odakları ile karakterizedir. Nöronların bir kısmı nekroza rağmen korunur. Erken dönemde kapiller damarlarda dilatasyon ve endotelde belirginleşme görülür. Bunlar zamanla kanamaya neden olur. İyileşme döneminde makrofaj infiltrasyonu izlenir. Hemosiderin yüklü makrofajların çevrelediği kistik boşluklar görülür. Bellek bozukluğu talamusun medial dorsal çekirdeğindeki lezyonlara bağlıdır.

**B12 vitamin eksikliği:** Pernisiyöz anemi yanı sıra omurilikte nörolojik defisitler görülür (omuriliğin subakut kombine dejenerasyonu).

**Erken klinik bulgular:** Hafif ataksi ve uyuşma alt ekstremitelerde karıncalanma, hızla alt ekstremitede spastik güçsüzlük ve tam parapleji gelişebilir. Tedavi vitaminin yerine konmasıdır.

## Metabolik Bozukluklar

**Hipoglisemi:** Beyin enerji üretiminde substrat olarak glikoza ihtiyaç duyar. Glikoz açlığının hücresel etkileri global hipoksiye benzer. Hipokampal nöronlar özellikle etkilenir.

**Hiperglisemi:** En sık diabetes mellitusta görülür. Ketoasidoz ve hiperosmolar koma ile ilişkilidir. Hiperosmolar ortam nedeniyle ortaya çıkan intrasellülerde hidrasyona bağlı konfüzyon, stupor ve koma gelişir. Tedavi hipergliseminin aşamalı olarak düzeltilmesidir.

**Hepatik ensefalopati:** Karaciğer fonksiyonun bozulmasına bağlı bilinç düzeyinde baskılanma ve koma halidir. Erken dönemde: flapping (ellerde kanat çırpma tarzında) tremor görülür. Karaciğerden normalde temizlenen amonyağın yükselmesi enflamasyon ve hiponatremi ile beyin fonksiyonlarında değişikliğe neden olur. Korteks ve bazal ganglionlardaki astrositler şişkin ve soluk çekirdekli hale dönüşür (Alzheimer tip II hücreleri).

## Toksik Bozukluklar

**Başlıcaları:** Kurşun (diffüz ensafolopatiye neden olur), arsenik, civa, organofosfatlar (pestisitler), metanol (retinal hasar ve körlük) endüstriyel kimyasallar, karbonmonoksit (hipoksi ile globuspallidus hasarı), çevresel kirleticilerdir.

**Etanol:** Akut intoksikasyonu geri dönüşlü iken, aşırı alımı beyinde şişme ve ölüme yol açar. Kronik alkole maruziyet beyincikte %1 fonksiyon bozukluğu yapar. Gövdesel ataksi, sarsak yürüyüş ve nistagmus görülür.

**İyonize radyasyon:** Tümör tedavisinde kullanılır. Baş ağrısı, bulantı kusma, pupilla ödemi bulgular arasındadır (1). Etkilenen beyinde nekroz, ödem, damarlarda fibrin benzeri madde birikimi görülür.

## KAYNAK

Frosh MP. Edinsel metabolik ve toksik hastalıklar. In Kumar V, Abbas AK, Aster JC. Robbins Temel Patoloji, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2013;835-836.

# SANTRAL SİNİR SİSTEMİ TÜMÖRLERİ

Prof. Dr. Nagehan Özdemir Barışık

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Hamidiye Uluslararası Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı; Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi, Tıbbi Patoloji

**İnsidans:** İntrakraniyal olanlar: 10-17/100.000, intraspinal olanlar: 1-2/100.000. Bu tümörlerin  $\frac{3}{4}$ 'ü metastatiktir. Çocuklarda %20 sıklıktadır. Yetişkinlerde supratentorial, çocuklarda posterior fossa da.

**Diğer organ tmlerinden farkları:** Premalign- in situ dönemleri yoktur. Düşük dereceli olanlar bile tam olarak çıkarılamayabilir ve ağır klinik tablo yapabilir. Anatomik lokalizasyonları histolojik özelliklerinden bağımsız olarak hastalığın seyri etkileyebilir. Santral sinir sistemi (SSS) dışına nadiren yayılırlar.

## Gliomlar

Beyin parankiminin tümörleridir. Glial tümörlerin major tipleri astrositomlar, oligodendrogliomlar ve ependimomlardır.

**Astrositom:** En sık görülenleri diffüz astrositom ve pilositik astrositomdur.

**Diffüz astrositom:** Erişkin gliomlarının %80'ini oluşturur. En sık 4. ve 6. dekatlar arasında görülürler. Sıklıkla serebral hemisferde lokalizedirler. Histolojik özelliklerine göre 3 gruba ayrılırlar. İyi diferansiye astrositomlar II/IV, anaplastik astrositomlar III/IV, glioblastom IV/IV. İyi diferansiye astrositomlarda ortalama yaşam süresi 5 yıldan fazladır. Zamanla anaplastik astrositoma dönüşür hastanın durumu kötüleşir. Glioblastomlarda prognoz kötüdür. Ortalama yaşam süresi 15 aydır. Glioblastomarda p53 ve PI3K yolağındaki mutasyonlar tümör gelişiminde önemli rol oynadığı gösterilmiştir. Düşük gradeli astrositomlarda ise izositrat dehidrogenaz enziminin iki metabolik formunda (IDH1 ve IDH2) aktivite değişikliği vardır.

## Morfoloji

**Makroskopi:** Gri renkli, sınırları seçilemeyen, kitle oluşturmadan beyin şeklini bozan tümörlerdir. Makroskopik görülen sınırların ötesinde daima tümör mevcuttur. Kesit yüzü yumuşak, jelatinöz veya sert olabilir. Kistik dejenere olabilir. Glioblastomda tümör içinde farklı alanlar bulunur. Bazı alanlar beyaz sert diğer alanlar sarı ve yumuşak kıvamlıdır (nekroza bağlı). Kistik ve kanamalı alanlarda bulunabilir.

**Mikroskopi:** İyi diferansiye astrositomlarda glial hücre sayısı hafif-orta derecede artar. Nükleer pleomorfizm hafiftir. Zeminde fibriller görünüm veren glial fibriller asidik protein (GFAP) pozitif astrositik uzantılar vardır (Resim 1).

**Anaplastik astrositom:** Hüresellik daha belirgin, nükleer pleomorfizm ve mitoz görülür.

## Glioblastom

Anaplastik astrositoma benzer. Ek olarak nekroz ve vasküler proliferasyonlar görülür (Resim 2).

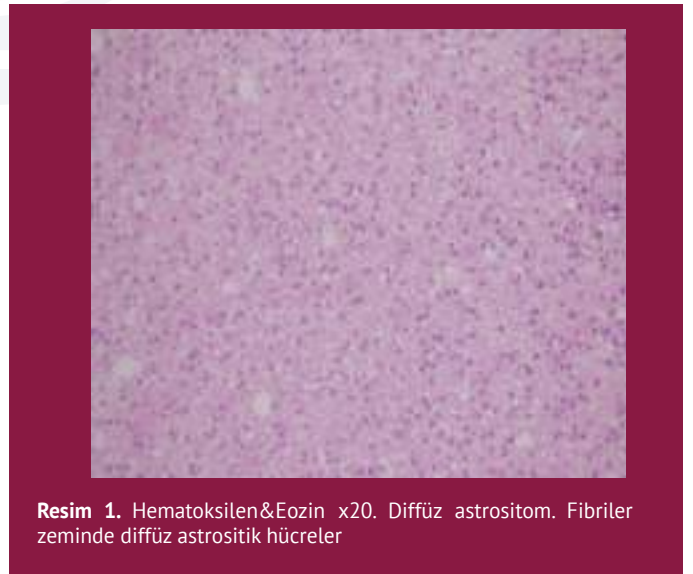
## Pilositik astrositom

Nispeten benign tümörlerdir. Çocuk ve genç erişkinlerde görülür. En sık serebellumda yerleşim gösterir. 3. ventrikül, optik yolaklar, medulla spinalis ve serebral hemisferlerde de görülür. Kistik komponent sıktır. BRAF mutasyonu mevcuttur.

**Morfoloji:** Duvarda mural nodül bulunan kistler vardır. Tümör uzun ince GFAP pozitif saç benzeri uzantıları olan bipolar hücrelerden oluşur. Rosenthal lifleri eozinofilik granüler cisimler ve mikrokistler mevcuttur. Nekroz, mitoz nadirdir.

## Oligodendrogliom

Gliomların %5-15'ini oluştururlar. 4-5. dekatlarda, temporal ve frontal lobda sıktır. Beyaz cevherde yerleşim gösterir. Astrositomlara göre daha iyi seyirlidir. 1p ve 19q delesyonları birlikte bulunur. 1p19q delesyonu bulunanlar KT ve RT'ye duyarlı tümörlerdir. Morfoloji iyi diferansiye tümörler kistik, fokal



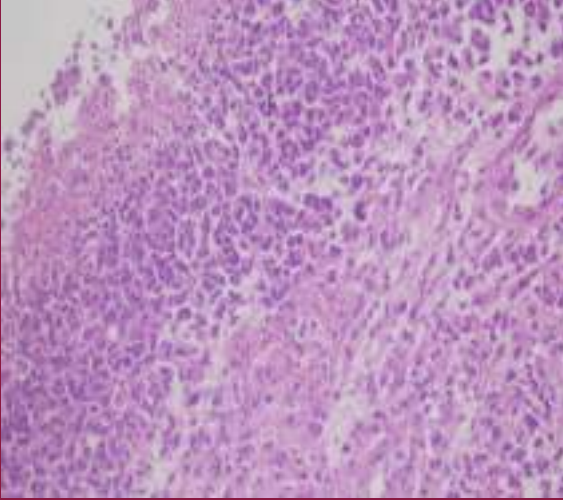
Resim 1. Hematoksilen&Eozin x20. Diffüz astrositom. Fibriller zeminde diffüz astrositik hücreler

kanama ve kalsifikasyon içerir. Jelatinöz gri renkte infiltratifler.

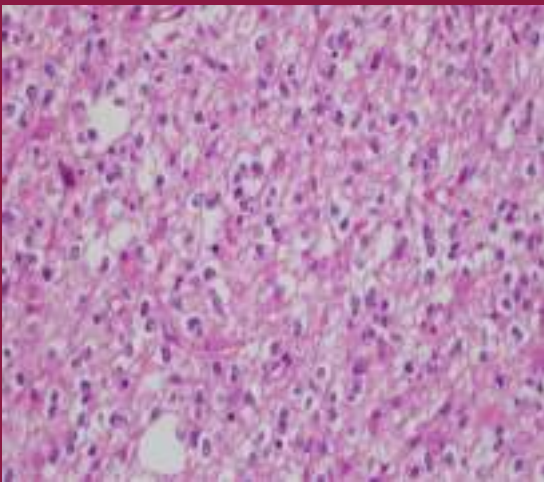
**Mikroskopi:** İnce granüler kromatinlisferik çekirdek ve sitoplazmanın berrak halesinden oluşan düzenli hücre tabakalarından oluşur. İnce anastomozlaşan kapiller ağ tipiktir. Mikroskopik odaktan masif birikime değişen kalsifikasyonlar vardır. Mitoz zor görülür (Resim 3). Anaplastik oligodendrogliomlarda hücresellik, anaplazi ve mitoz artar.

### Ependimom

Ependim ile çevrili ventriküler sistem ve spinal kanalın iç yüzünden gelişen tümörlerdir. İlk iki dekatta 4. ventriküle yakın ortaya çıkar. Yetişkinlerde en sık medulla spinaliste görülür.



**Resim 2.** Hematoksilen&Eozin x20. Glioblastom. Nekroz, hücresellikte artış, pleomorfizm damar artışı



**Resim 3.** Hematoksilen&Eozin x40. Oligodendrogliom damar artışı, perinükleer halo içeren oligodendrositler

Çocuklarda bu yaş grubu tümörlerin %5-10'unu oluştururlar. Erişkinlerde nörofibromatozis tip 2 zemininde gelişirler.

**Morfoloji:** 4. ventriküldeki tümörler solid veya papiller kitlelerdir. Mikroskopik incelemede yuvarlak-oval çekirdekli granüler kromatinli hücrelerdir. Zemin fibrillerdir. Tümör hücreleri lümene doğru uzanan ince uzun uzantıları ile embriyonel ependimal kanala benzer rozetler, kanallar oluşturur. Damarlar etrafında ependimal uzantılar oluşturmaya da perivasküler psödorozet (yalancı rozet) denir (Resim 4). Anaplastik tiplerde hücre yoğunluğu artar. Mitoz oranı artar nekroz görülür. Ependimal farklılaşma azalır.

### Nöronal tümörler

**1. Santral nörositom:** Ventrikül sistemi içinde ya da komşuluğunda yer alır. En sık lateral ventrikül ve 3. ventriküller de görülür. Düşük dereceli tümörlerdir. Mikroskopta düzenli dağılımlı yuvarlak nükleuslar ve nöropil adaları içerir.

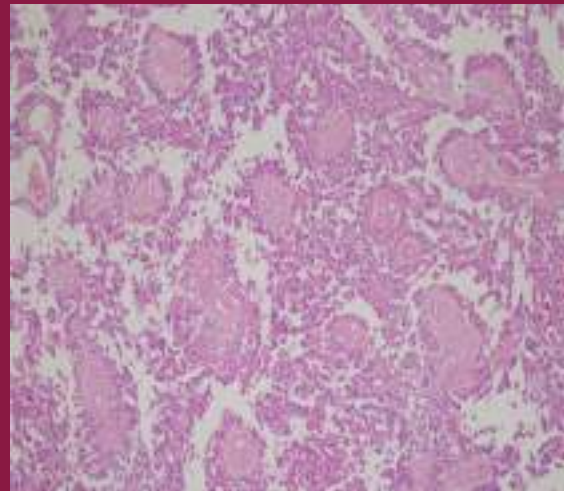
**2. Ganglioglioma:** Düşük dereceli astrositom olan glial elemanlar ve matür nöronların karışımıdır. Yavaş büyürler. Nadiren glialkomponent anaplastik hale gelir.

**3. Disembriyoplastik nöroepitelyal tümör:** Çocukluk çağı tümördür. Yavaş büyür. Düşük derecelidir. Temporal lob yerleşimlidir. Çıkarıldıktan sonra iyi prognozludur.

Embriyonel (Primitif) Neoplaziler

### Medülloblastom

Pediyatrik beyin tümörlerinin %20'sini oluşturur. Sadece serebellumda yerleşir. Prognozu kötü malign tümördür. Cerrahi ve radyoterapi sonrası 5 yıllık sağkalım %75'tir. Beynin diğer bölgelerinde bu tür primitif hücrelerden gelişen tümörler PNET olarak tanımlanır.



**Resim 4.** Hematoksilen&Eozin x10. Ependimom. Papiller yapılar oluşturan ependimal hücreler

**Morfoloji:** Çocuklarda serebellumun orta hattındadır. Yetişkinlerde sıklıkla lateral yerleşimlidir.

**Makroskopi:** İyi sınırlı gri renklidir.

**Mikroskopi:** Aşırı hücrelidir. Küçük anaplastik (küçük mavi) hücrelerden oluşur. Çekirdekler hiperkromatik sitoplazma dardır. Mitoz boldur. Homer Wright veya nöroblastik rozet şeklinde nöronal diferansiyasyon görülebilir. Myc amplifikasyonu gösteren tümörler kötüdür. WNT sinyal yolağındaki genlerde mutasyon içerenler iyi prognozluudur.

#### Diğer parenkimal tümörler

**Primer SSS lenfoması:** Çoğu diffüz büyük B hücreli lenfomadır. İntrakraniyal tümörlerin %1'idir. İmmün sistemi baskılanmış kişilerde görülen en sık tümördür. Bu grup EBV ile ilişkilidir. İmmün yeterli olanlarda 60 yaş üstünde artar. Agresif hastalıklardır.

**Morfoloji:** Beyaz madde korteks ve derin yapıları tutar. Periventriküler yayılım sıktır.

**Germ hücreli tümörler:** Orta hatta sıklıkla pineal bölge ve suprasellar alanda görülürler. İlk iki dekatta sık görülürler. En sık görülen tümör germinomdur.

#### Meningiomlar

Araknoid inmeningotelyal hücrelerinden kaynaklanan genellikle benign tümörlerdir. Sıklıkla duraya tutunurlar. Erişkinlerde görülür. Beynin dış yüzeyinde görülebilirler. Ancak koroid pleksusun stromasındaki araknoid hücrelerinden kaynaklanarak ventriküler sistemin içinde de bulunabilirler. Komşu beyin dokusuna bası yaparlar. Kolaylıkla alttaki beyin dokusundan ayrılırlar. Beyin infiltrasyonu rekürrens riskini arttırır. Lezyonun çapı lokalizasyonu, cerrahi ulaşılabilirliği, histolojik derecesi, prognozu belirler. 8. sinir schwannomu, glial tümörler, multiple meningiomlar varsa nörofibromatozis tip 2 düşünülmelidir.

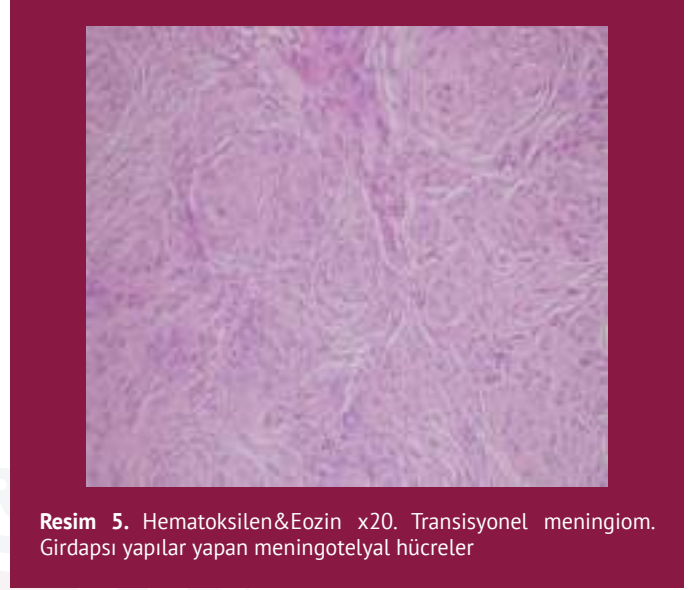
**Morfoloji:** Meningiomlar Dünya Sağlık Örgütü (WHO) sınıflamasında I-IV'e derecelendirilir.

**Makroskopi:** Beyin parankimini basıya uğratan, infiltrate etmeyen dura kaynaklı, kolay ayrılabilen kitlelerdir. Kemiğe uzanım gösterebilirler.

**Mikroskopi:** Sitoplazma membranları seçilemeyen girdapsı yapılar yapan sinsistyal tip, arada kollagen içeren iğsi hücrelerden oluşan fibroblastik tip, her iki tipin özelliklerini taşıyan transisyonel tip, psammomatöz tip, PAS pozitif sekret içeren sekretuar tip (Resim 5).

**Atipik meningiom:** WHO II/IV derece tümörlerdir. Belirgin nükleoldür. Patern kaybı, hücresel artış, yüksek mitoz içerirler. Agresif lokal büyüme ve yüksek rekürrens izlenir.

**Anaplastik meningiom:** WHO III/IV derece tümörlerdir. Agresiftirler, sarkom ya da karsinoma benzerler.



Resim 5. Hematoksilen&Eozin x20. Transisyonel meningiom. Girdapsı yapılar yapan meningotelyal hücreler

#### Metastatik tümörler

En sık görülenler karsinomlardır. İntrakraniyal tümörlerin 1/4-1/2'sini oluştururlar.

**En sık metastaz yapan tümörler:** Akciğer, meme, deri (malign melanom), böbrek ve gastrointestinal sistem tümörleridir. Bu tümörler metastatik tümörlerin %80'ini oluşturur. Metastazlar gri-beyaz cevher sınırına yerleşir. Keskin sınırlı kitleler yapar. Çevresinde ödem vardır. Tümör ile beyin parankimi arasında sınır oluşturan reaktif gliosis vardır. Lokal etki yanında paraneoplastik sendroma neden olurlar.

#### Ailesel tümör sendromları

**Tüberoz skleroz:** Otozomal dominant geçişlidir. Beyin ve diğer dokularda hamartom ve benign neoplazilerle karakterizedir. SSS hamartomları, kortikal tuber, subependimal dev hücreli astrositom. Foramen monronun proksimalinde yerleşerek obstrüktif hidrocefaliye neden olurlar.

**Beyin dışı lezyonlar:** Renal anjiolipom, Retinal glial hamartoma, pulmoner lenfanjiomatozis, kardiyak rabdomyomlardır, karaciğer, dalak pankreasta kistler, kutanöz lezyonlar, subungal fibromla görülür. Tüberoz skleroz hamartini kodlayan TSC1'de ya da tuberini kodlayan TSC2'de hasarlanma sonucu gelişir. İkisinden birinin kaybı m-TOR aktivitesinde artışa bu da besin sinyalizasyonunu bozarak hücre büyümesine neden olur.

**Morfoloji:** Kortikal hamartomlar normal korteksten daha serttir. Patates benzeri görünüm nedeniyle tuber (yumru) olarak tanımlanırlar. Normal laminer yapı kaybolmuştur. Bu yapılar gelişigüzel dağılmış nöronlardan oluşur. Hücrelerin nükleoluları büyük belirgin çekirdekleri veziküler (nöron benzeri) sitoplazmaları geniş eozinofilik (gemistositik astrosit gibi)dir. Glial+nöronal hücre karışımı görünümündedirler. Kortikal

tuber benzeri hücreler ventriküler sistemde ve subependimal nodül olarak da görülürler.

**Von Hippel-lindau hastalığı:** Otozomal dominanttır. Serebellar hemisfer, retina, beyin sapı, medulla spinalis ve sinir köklerinde hemanjioblastom gelişimi ile karakterizedir. Karaciğer, pankreas ve böbrekte kistler görülür. Renal hücreli karsinom riski artmıştır. Etkilenen tümör süpresör gen Von Hippel-lindau genidir. Bu genin proteini fonksiyonunu yapamaz. Yüksek düzeyde HIF ekspresse edilir. HIF artışı VEGF ve diğer büyüme faktörlerinin artmasına yol açar.

**Morfoloji:** Serebellar kapiller hemanjioblastom hastalığın nörolojik göstergesidir.

**Makroskopi:** İçi sıvı dolu kist ve mural nodül şeklindedir.

**Mikroskopi:** Stromal hücreler PAS pozitif, vakuollü ve lipidden zengin sitoplazmalıdır. Stromal hücrelerle bölünmüş damarlar kapiller çapında veya kalın duvarlıdır.

#### KAYNAKLAR

1. Frosh MP. Edinsel metabolik ve toksik hastalıklar. In Kumar V, Abbas AK, Aster JC. Robbins Temel Patoloji, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2013;835-836.
2. Frosh MP. Santral sinir sistemi tümörleri. İçinde: Kumar V, Abbas AK, Aster JC. Robbins Temel Patoloji. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2013;842-849.





# PERİFERİK SİNİR SİSTEMİ HASTALIKLARI

Prof. Dr. Fügen Aker

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Patoloji, İstanbul

Merkezi sinir sistemi (MSS) ile organlar arasındaki iletişimi sağlayan MSS dışındaki tüm sinir sistemini periferik sinir sistemidir (PSS). Periferik sinirler motor, duyu ve otonom lifler içerirler. Uyarıları periferden MSS'ye ya da MSS'den periferine taşır. Beyinle bağlantılı olan 12 çift kafa siniri (kraniyal sinirler) ve medulla spinalis bağlantılı 31 çift spinal sinir, duyu organları ve diğer organlarla bağlantıyı sağlar.

- İstemli (somatik)
- İstemsiz (otonom)
- \*parasempatik
- \*sempatik

Periferik sinirler, dıştan içe epinörium, perinörium ve endonörium denilen kılıflar ile sarılı olup, çeşitli kalınlıklarda demet yapıları oluşturur. Endonörium içerisinde miyelin kılıf ile sarılı nöronların aksonlarından oluşan sinir fasikülleri bulunur. Miyelinin ana görevi aksonu sararak çevre dokudan izole etmek ve iletimi Ranvier boğumundan diğerine en kısa sürede iletilmesini sağlamaktır.

Periferik sinir zedelenmeleri üç şekilde oluşur:

- 1- Wallerian dejenerasyon: Akson bütünlüğünün bozulduğu yerin distalinde akson ve miyelinde hasar oluşumu
- 2- Segmental demyelinizasyon: Fokal alanda schwann hücrelerinde hasar sonucunda demiyelinizasyon
- 3- Aksonal dejenerasyon

Bu temel mekanizma ile gelişen PSS'nin non-neoplastik patolojileri nöroloji bölümü tarafından ayrıntısı ile anlatılacak olup, bu derste sadece neoplastik patolojilere değinilecektir. Sinir ve kas patolojisi patoloji disiplininde son derecede özel konular olup hem patoloji laboratuvar koşulları hem de bilgi ve deneyim açısından farklı özellikleri içerisinde barındırmaktadır.

## PSS'nin Benign ve Malign Tümörleri

- Schwannoma
- Nörofibrom
- Perinöroma
- Malign periferik sinir kılıf tümörü
- Nörofibromatozis tip I
- Nörofibromatozis tip II

## Schwannoma (nörolemmoma/nörinoma)

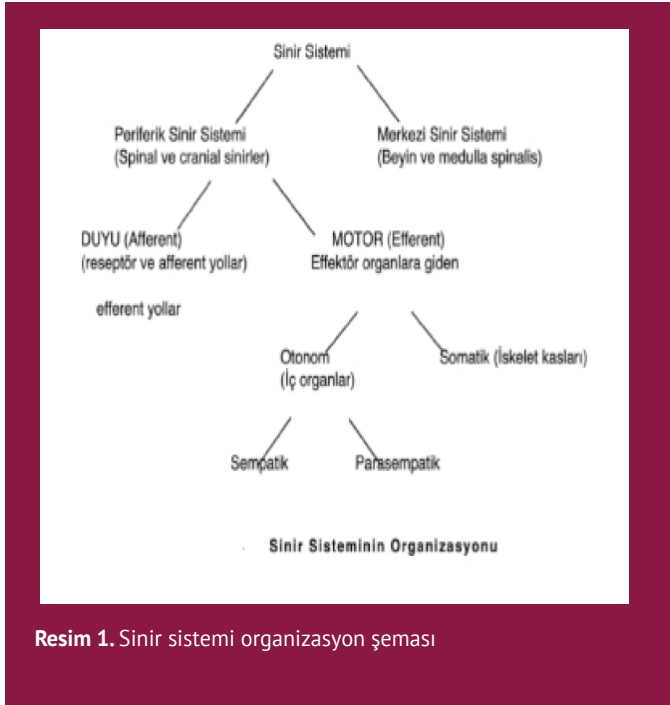
Benign (WHO grade I) tümörlerdir. Makroskopik olarak tipik bir şekilde enkapsüledir. Schwann hücrelerinden kaynaklanır. Sıklıkla soliter, sporadik ve her yaşta, cinsten görülebilir. Multiple olduklarında NF2 ile ilişkilidir. İntrakranial tümörlerin %8'dir. %85 oranında pontoserebellar köşede yerleşim gösterir. %29 ise spinal sinir kaynaklıdır. Çoğu periferik yerleşimlidir (deri ve subkutan doku). %90 sporadik ve %4 ise NF 2 ile birliktelik söz konusudur. %5'i multipldir ancak NF2 ile birlikte değildir. Semptomlar lokalizasyon ile ilgilidir ve çoğu duyu sinir grubunu tuttuğu için motor semptom oluşturmaz. Asemptomatik olabildiği gibi radikülopati, spinal ya da sinir kök basısı semptomları ya da 8. tutulumuna bağlı işitme bozuklukları, çınlama ya da baş dönmesi olabilir. Nadir durumlar dışında kapsüllüdür. Kesit yüzeyi solid, dejenere olduğunda kistikdir. Mikroskopik tipik patern Antony A (hipersellüler) ve Antony B (hiposellüler)'dir. Bazen bir patern daha baskın olabilir. Selüler schwannomada Antony A alanları baskın iken, dejenere/ancient schwannomada hiposellüler Antony B alanları baskındır. Çoğunlukla derin yerleşimli (retroperiton, posterior medisten) olup, çok büyük boyutlara ulaşabilir, kistik dejenerasyon çok sık karşılaşılan bir durumdur.

## Neurofibrom (NF)

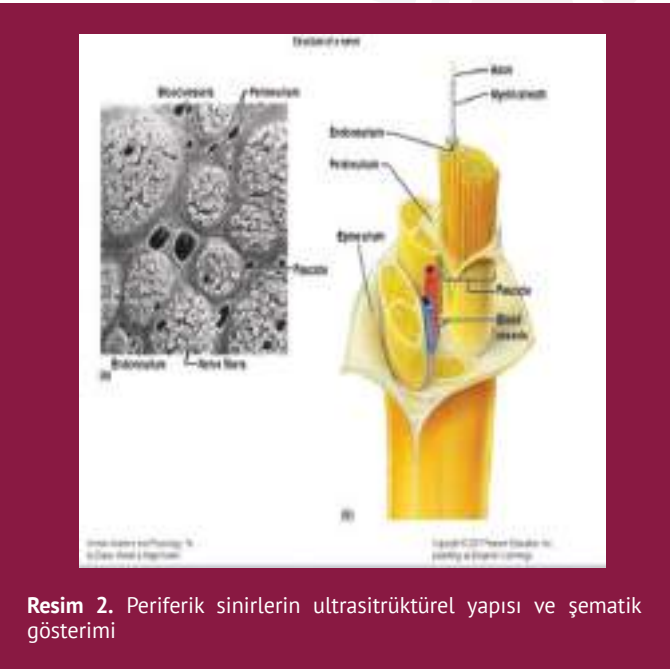
Benign (WHO grade I) tümörlerdir. Sporadik ya da NF1 ile birlikte olabilir. Soliter ya da multipl nodüller şeklinde, sıklıkla kutanöz nodüller ya da daha seyrek olarak büyük sinir gövdelerinde ya da pleksuslarda pleksiform şekilde görülürler. Schwann hücreleri, fibroblast, ve miksoid ve kollogenöz matriks'den oluşur. Büyük sinirlerden köken aldığı sinir gövdesini genişleterek kalın bir epinörium ile çevrelenir. Kutanöz olanlar derimde ve subkutan dokuda diffüz dağılım gösterir. Bu yapı daha çok Antony A alanlarına benzer. Çeşitli varyantları vardır:

\*Atipik nörofibrom

\*Pleksiform nörofibrom: Pleksiform tiptir ve büyük sinirlerden kaynaklanan NF'ler malign periferik sinir kılıfı tümörlerinin prekursoru olarak kabul edilir. Büyük NF'de malign transformasyon %5-10'dur. Büyük kutanöz NF ve massive yumuşak doku NF'de de malign transformasyon vardır.



Resim 1. Sinir sistemi organizasyon şeması



Resim 2. Periferik sinirlerin ultrasitruktürel yapısı ve şematik gösterimi

## Perinöroma

Perinöral hücrelerin tümörüdür. Çoğunlukla benign (WHO I)'dir ve çok nadiren malign transformasyon gösterir. Aksionlar

etrafında preinöral hücrelerin konsantrik proliferasyonu klasik "pseudo onion bulb" görünümünü oluşturur.

## Malign Periferik Sinir Kılıfı Tümörü

Schwann ve perinöral hücrelerden kaynaklanan malign tümördür. Genç ve orta yaş görülür. %50 olgu *NF1* ile birlikte. Büyük sinirlerden kaynaklanır ve bu nedenle ekstremitelerde yerleşimi sıktır. Progresiv olarak büyüyen kitleler şeklindedir ve çoğu 5 cm'den büyüktür. Mikroskopik olarak işi hücreli mezenkimal tümör görünümündedir. Diverjan diferansiyasyon göstererek kartilaj, kemik, çizgili kas, düz kas komponenti içerebilir. Prognoz oldukça kötüdür.

## Nörofibromatosis Tip I

Otozomal dominant geçişlidir. 17. kromozomda *NF1* geni nörofibromin adındaki geni kodlar. Bu alanda meydana gelen mutasyon *NF1*'i oluşturur.

- Multipl nörofibromlar
- Cafe-au-lait lekeleri
- Aksiller ve inguinal çiller
- Optik gliom
- İris hamartomu (Lish nodülleri)
- Ossöz lezyonlar
- Malign periferik sinir kılıfı tümörü geliştirmede artmış bir risk vardır.

## Nörofibromatosis Tip II

Otozomal dominant geçişlidir. 22. kromozomda meydana gelen mutasyon *NF2*'yi oluşturur.

- Bilateral vestibüler schwannoma
- Diğer sinirlere ait schwannomalar
- Kranial ve spinal meningiom
- Spinal ependimom ve diğer gliomlar
- Non-neoplastik hamatomatöz lezyonlar.

## KAYNAK

1. Perry A, Brat DJ. Practical Surgical Neuropathology. A Diagnostic Approach. In: Peripheral Nerve Sheath Tumors. Churchill Livingstone, Philadelphia PA; 2010;235-286.

# BAŞ-BOYUN PATOLOJİSİ

Prof. Dr. Fügen Aker

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Patoloji, İstanbul

Bu bölge oldukça geniş ve farklı organ ve yapıları barındırmaktadır. Birçok patoloji kantite ortaklaşmaktadır.

## Sinonazal Bölge

Bu bölgede görülen patolojiler aşağıdaki gibi sıralanabilir:

- Rinosinüsitler,
  - Nasal (enflamatuvar) polipler: Daha çok 20 yaş üstü olmak üzere, kadın/erkeklerde eşit sıklıkla, çoğunlukla lateral duvar ya da etmoid sinüslerde, tek taraflı ya da bilateral, tek ya da çok sayıda olabilir.
  - Antrochoanal polip,
  - Paranasal sinus mukosel,
  - Heterotopik SSS doku ve ensefalosel,
  - Nasal dermoid sinus and kist,
  - Hamartomlar.
- İnfeksiyöz hastalıklar: Fungal (fungal sinusitis, vb.), Bakterial (rhinoscleroma, vb), Protozoal (leishmaniasis, v.b), Viral
- Sarkoidoz,
  - Myosferulosis,
  - Masiv lenfadenopati ile birlikte ektranodal sinus histiosis (Rosai-Dorfman disease),
  - Vaskulitler (granulomatosis with polyangiitis; Churg-Strauss disease),
  - Nekrotizing sialometaplazi,
  - Eosinofilikan jiyo sentrikfibrom,
  - IgG4-ilişkili hastalıklar,
  - Diğerleri.

## Benign Neoplaziler

### Epithelial

- Schneiderian papillomlar (sinonazal bölgede en sık görülen benign tümör),
- Squamoz papillom (nasal vestibul),
- Minor tükürük bezi neoplazileri.

### Mezenkimal

- Lobularkapiller hemangioma (pyogenic granuloma),
- Sinonasal glomangioperistom,
- Sinonasal meningiom,
- Ektopik pituitary adenoma,

- Solitary fibrous tumor, benign periferel sinir kılıf tumorü, benign fibröz histiositom, Leiomyom, Rabdomyom, Osteoma, Fibro-osseous lezyonlar (ossifying fibroma, juvenile active ossifying fibroma), kondrom, Miksoma/fibromiksoma/kondromiksoşdfibrom, Ossifying/nonossifyingfibromyxoid tumor,
- Ameloblastoma,
- Diğerleri.

## Malign Neoplaziler

### Epithelial

- Squamöz hücreli karsinom,
- \*Keratinize,
- \*Non-keratinize,
- \*Diğer özel varyantlar.

### Etiyoloji:

- Sigara,
- Endüstriyel materyaller (odun, deri, kömür, vb.),
- HPV,
- Sinonasalin differansiye karsinom,
- SMARCB1 (INI1) -deficient karsinom,
- NUT orta hat karsinom,
- HPV-ilişkili adenoid kistik benzeri karsinom,
- Adenokarsinom.

### Mezenkimal/neuroektodermal tümörler

- Olfaktor neuroblastom,
- Neuroendokrin karsinom,
- Mukozal malign melanoma,
- Non-Hodgkin malign lenfoma,
- Ewing sarkom ailesi tümörleri,
- Un differansiye pleomorfik sarkom,
- Fibrosarkom, leiomyo sarkom, malignant schwannoma, angiosarcoma,
- Osteosarkom, kondrosarkom,
- Nörol ve myojenik diferansiyasyon gösteren düşük dereceli tümör (LGSSNMF),
- Teratokarsinom,

- Sekonder tümörler.

Olfaktor nöroblastom: Sinonazal traktın olfaktor membrandan kaynaklanır. Nadir tümördür (%2-3). Yaş aralığı değişkendir. Yaşam boyu iki pik dönemi vardır (2. ve 6. dekat). Nasal obstrüksiyon en sık görülen semptomdur. Komplet cerrahi eksizyon ve RT tedavi yöntemidir. On yıllık sağkalım %80'dir.

### Oral Kavite

#### Benign Epithelial Tümörler

- Squamous papilloma: HPV tip 6 ve 11,
- Minor salivary gland tümörleri,
- Ektomezenkimal kondromiksoid tümör,
- Diğerleri.

#### Mezenkimal/neuroektodermal tümörler:

- Periferik sinir kılıfı tümörü (schwannoma, neurofibroma, granular hücreli tümör, mukozal nöroma),
- Fibröz tümörler (fibromatosis, myofibroma/myofibromatosis),
- Vaskular neoplaziler (anjyofibrom, hemangiom, lenfanjiom),
- Lipom,
- Leiomyom,
- Rhabdomyom,
- Fibröz histiositiktümör,
- Osseoustümör (ossifying fibroma, giant cell tumor, osteoma, osteoblastoma, vb.),
- Kartilaginöz tümör (kondrom, kondrosarkom, vb.),
- Odontojenik tümör.

#### Premalign lezyonlar:

- Lökoplakia,
- Proliferatif verrukoid lökoplaki,
- Eritrolökoplaki,
- Aktinik şelitis,
- Keratinize ve non-keratinize displazi.

#### Malign tümörler:

- Skuamöz hücreli karsinom ve varyantları,
- Minor tükrük glandı tümörü,
- \*Muko epidermoid karsinom,
- \*Adenoid kistik karsinom,
- \*Polimorfoz low-grade adenokarsinom,
- Diğerleri vb.

#### Non-epitelyal tümörler:

- Mukosal malign melanoma,
- Neuroen dokrin karsinom,
- Malign hematolen foit tümörler (non-hodgkin lenfoma,

Hodgkin lenfoma, plasma hücreli neoplazmlar),

- Sarkomlar (rabdomyosarkom, leiomyosarkom, liposarkom, MPNST), fibrosarkom,
- Undiff. Pleomorfik sarkom,
- Alveolar soft part sarkom,
- Angiosarkom,
- Kaposi sarkom,
- Osteosarkom, kondrosarkom,
- Malign odontogenik tümör,
- Sekonder neoplaziler.

#### Farenks, Nazofarinks, Orofarenks ve Hipofarenks

##### Benign tümörler:

##### Epithelial

- Skuamöz papillom
- Minor tükrük bezi tm.

##### Mesenkimal-nöroektodermal tümörler:

- Anjyofibrom,
- Kraniofarenjiom,
- Vasküler neoplazler (hemangiom, lenfanjiom),
- PNST,
- Paraganglioma,
- Lipom,
- Rabdomyom,
- Fibröz histiositik tümör,
- Leiomyom,
- Osseous ve kartilojinöz tümör,
- Diğerleri vb.

##### Malign tümörler:

##### Epitelyal/nöroendokrin

- Skuamöz hücreli skarsinom ve varyantları,
- Virüs ilişkili baş ve boyun kaynaklı skuamöz hücreli karsinom,
- HPV-ilişkili skuamöz hücreli karsinom,
- EBV-ilişkili skuamöz hücreli karsinom,
- Nöroendokrin karsinom,
- Minor tükrük glandı tümörü,
- Low-grade nasoparingeal papiller adenokarsinom.

##### Hematolenfoit malign neoplazi

- Non-hodgkin lymphomas, Hodgkin lymphoma, Plasma cell neoplasms.

##### Melanositik-mesenkimal/nöroektodermal tümör

- Mukosal malign melanom,
- Rabdomyo sarkom,
- Sinovyal sarkom,

- Kordoma,
- Retikülin culum dendritik hücreli sarkom,
- Leiomyo sarkom,
- Lipo sarkom.
- MPNST
- Vasküler tümör (anjiosarkom, diğerleri),
- Teratokarsinom.

### **Sekonder Noplaziler**

Nasofarengeal karsinom

WHO Type I: Keratinize tip (iyi, orta ve az diferansiye), HPV ilişkili,

WHO Tip II: Non-keratinize diferansiye ve non-keratinize andiferansiye, %90 üzeri EBV pozitif, HPV, bazoloid tip.

### **KAYNAK**

Bruce M. Wenig. Atlas of head and neck pathology. In: Nasal Cavity and Paranasal Sinuses, Oral Cavity, Pharynx, Including nasopharynx, oropharynx, and hypopharynx, the neck, larynx and trachea. third edition, Elsevier, Philadelphia; 2016;3-801.



# OFTALMİK PATOLOJİ

Prof. Dr. Fügen Aker

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Patoloji, İstanbul

## Katarakt

Lenste herhangi bir nedenle meydana gelen opositeye katarakt denir. Çok yaygın bir durumdur ve dünyada birçok insan 70 yaş civarında katarakt nedeniyle opere edilmektedir. Görme etkilenebilir/ya da etkilenmez. Genellikle yaşla birlikte dejeneratif bir süreç olarak gelişir. Başka oküler patolojiler ya da sistemik başka hastalıklara sekonder olarak gelişebilir. Nadiren konjenital olarak ya da infantil dönemde de görülebilir.

Lens; transparan semisolid avasküler bikonveks yapıdadır. İris ve vitreus arasında yerleşir ve suspensor ligamentler tarafından tutulur. Görevi refraktif özelliği sayesinde görüntüleri retina üzerine düşürmektir. Yaşam boyunca lensin kalınlığı, ağırlığı ve volümü artar. Optik ve mekanik işlevi değişir. Işığı dağıtması artar, selektif olarak ışık soğurması artar, mekanik olarak rijidite artar. Anterior lens kapsülü posteriordakinden kalındır ve sağlıklı bir lenste posterior epitel hücresi bulunmaz. Katarakt cerrahisinde lens fibrilleri boşaltılır, yerine suni lens yerleştirilir. Bazen ince posterior kapsül yırtılabilir.

Başlıca dört tip katarakt tanımlanabilir:

### 1) Anterior subkapsüler katarakt

Kapsül altındaki epitel hücreleri proliferasyonunda ışığın geçişine izin vermez.

### 2) Nükleer katarakt

Lensin iç kısmında lifefaksiyon vardır ve lensteki normal dalgalanmalar bozulmuştur. Bu durum ışığın geçişine izin vermez.

### 3) Posterior subkapsüler katarakt

Bladder hücreleri ya da "Wedl" hücreleri şişmiş lens epitel hücreleri olup, posterior subkapsüler katarakt'dan posterior kapsüle doğru göç ederler.

### 4) "Soemmerring Ring" katarakt

Katarakt ameliyatı sonrası gelişen benign bir yan etkidir. Burada lensin ortta kısmı oküler kaviteye doğru kaçabilir. Lensin

kenarında proliferasyon olan epitel hücreleri irisin arkasında kaldığı için görmeyi etkilemezler.

## Glokom

Göz içi sıvısı silier cisimcikten salgınır. Trabeküller ve uveoskleral yolla drene olur. Retina iki kısımdan meydana gelir.

### Neurosensöriyal retina

- Işığı, beyine iletilmek üzere elektrik impulslarına çevirir
- Rodlar: Siyah ve beyaz görme
- Konlar: Renkli görme

### Retinal pigment epiteli

- Işığı absorbe ederek yansımayı önler
- Fotoresptör disklerden dökülen artıkları fagosite ve degrade ederler

- Kan/retinal bariyerin bir parçasıdır

Bir grup hastalığa bağlı olarak göz içi basıncının artması ve oküler dokuda meydana gelen hasara Glokom denir. Çoğunlukla meydana gelen hasar optik atrofidir.

### Glokom nedenleri:

- Primer/sekonder ve açık/kapalı glokom
- Akut/kronik
- Konjenital/infantil, juvenil, adult

### Glokom'un sonuçları:

- Retinal ganglion hücrelerinde atrofi
- Optik sinirde atrofi
- Körlük

### Diabetes Mellitus (DM)

DM'ye bağlı körlük USD'de 4-5. sıradaki körlük nedenidir. 3-4 yıllık DM'den sonra retinopati görülme sıklığı insülin bağlı DM'de %19, insülin bağımlı olmayan DM'de ise %24'tür. 20 yıldan sonra ise bu oran insülin bağlı DM %50'ye, insülin bağımlı olmayan DM'de ise % 60'a ulaşmaktadır.

**İki ayrı dönemde görülebilir.**

### 1- Preproliferatif diyabetik retinopati

- Retinal kan damarlarının bazal membranında kalınlaşma
- Perisit sayısında azalma
- Mikroanevrizmalar
- Maküler ödem
- Kanamalar
- "Cotton wool" spotları (sinir liflerindeki mikroinfarklarına bağlı)
- Intraretinal angiogenesis

### 2- Proliferatif diyabetik retinopati

- Retinanın yüzeyinde yeni oluşmuş vasküler yapılar
- İnternal limiting membranı penetre eden vasküler yapılar
- Komplikasyonlar:
  - \* Retinal ayrışma
  - \* Kanamalar
  - \* İris'de neovaskülarizasyon

Diyabetik mikroanevrizmalar perisit hasarına bağlı olarak gelişir ve bu anevrizmalar yapısal olarak zayıf olduğu için kanamaya eğilim gösterirler.

### Malign Melanom (MM)

Gözde yerleşen MM nadir görülen MM tipidir. Yaşla sıklık artmaktadır. Sıklık sırasına göre yerleşim yeri; koroid>silier

cisimcik>iris şeklinde sıralanmaktadır. En önemli prognostic faktör lokasyondur. İris tümörleri daha sessiz gidişlidir. Tümör boyutu ve hücre morfolojisi de prognostik önemi olan parametrelerdir. Hematojen metastaz ile öncelikle karaciğere yayılırlar. Tedaviden çok uzun yıllar sonra çoklu metastaz yapabilir.

### Retinablastom (RB)

Çocukluk çağının intraoküler en sık görülen tümörü retinablastom'dur. Nöronal orijinlidir. %40'ında RB geninde "germ-line mutation" vardır. Bilateral olabilir. Hatta trilateral (bilateral retinoblastoma+pinealoblastoma) de olabilir. Hereditör ve sporadik tipler arasında histopatolojik olarak fark yoktur. Tümör; undifferansiye, hiperkromatik küçük, yuvarlak hücrelerden oluşur. İyi diferansiye tümörlerde fotoreseptördif vardır. Histopatolojik tipik görünümü "Flexner-wintersteiner" ya da "fleurette like" rozetleridir.

### KAYNAK

1. Cumming TJ. Ophthalmic Pathology. A Concise Guide. Springer Link; Media New York; 2013;p1-181.