

Orijinal Soru: Temel Bilimler 77

77. Seksen yaşındaki erkek hastada son 10 yıldır giderek kötüleşen hafıza kaybı mevcuttur. Fiziksel muayenesinde hiçbir motor nöron ve duyuşal defisiti olmayan hasta 6 ay sonra bilinç kaybı ve koma sonrası kaybediliyor. Yapılan otopsi sonucunda beyinde mikroskobik olarak çok sayıda nöritik plak ve nörofibriler yumak izleniyor.

Bu hastalığın patogenezinin en olası sorumlusu hangisidir?

- A) Patolojik prion protein birikimi
- B) IDH1 ve IDH2 mutasyonları
- C) Dopamin eksikliği
- D) Orta serebral arterde tromboemboli
- E) Beta-amiloid protein birikimi

Doğru Cevap: E

KAMP NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

Temel Bilimler 77. soru
Tusdata Patoloji Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 103

ALZHEIMER HASTALIĞI

- Yaşlılarda görülen **en sık demans** nedenidir, **Down sendromunda** 40 yaş altında görülür.
- %5-10 OD geçer. Amiloid prekürsör protein (APP), **presenilin 1 ve 2** (PSEN1 ve 2) genleri bu formdan sorumludur. APOE2 alleli düşük risk, **E4 ise yüksek riskle** ilişkilidir.
- Tüm korteksi etkileyen **beyin atrofi**, ventriküllerde simetrik **dilatasyon** ve hidrosefali ex vacuo görülür.
- **Mikroskobide nörofibriler yumaklar (en sık tau proteini içerir), senil plaklar (amiloid beta protein), hirano cisimleri (en sık hipokampüste) ve granülovaküoler dejenerasyon** görülür.
- Nörofibriler yumakların sayısı demans ile koreledir.
- Klinikte ilk hafıza kaybı, kişilik bozukluğu ve motor paralişi görülür.

FRONTOTEMPORAL LOBER DEJENERASYONLAR

Pick Hastalığı

- Orta yaşta görülen, 3-10 yıl içinde ölüme götüren ve tek taraflı **frontal** ya da **temporal lob atrofi** ile karakterize (**bıçak sırtı atrofi**) hastalıktır.
- **Pick cisimleri** görülür.

PARKİNSON HASTALIĞI

- Sıklıkla 6. dekada görülen bir hastalıktır.
- **Tremor (istirahatte, para sayar tarzda), rijidite ve bradikinezi** tiradından oluşur.
- İdiopatik, OD veya OR geçişli formları olabilir.
- OD formunda **α -synuclein** ve LRRK2 (lösin-rich repeat kinaz 2) mutasyonları izlenirken, mitokondriyal disfonksiyon OR formunda izlenir.
- **Substantia nigra**da, dopamin sekrete eden nöronların dejeneratif hasarı ve depigmentasyon (nöromelanin kaybı) ile karakterizedir.
- İkinci sıklıkta etkilenen bölge **locus ceruleus**dur.
- Mikroskobisinde **α -synuclein'den oluşan Lewy cisimcikleri** görülür.

PERİFERİK SİNİR SİSTEMİ TÜMÖRLERİ

SCHWANNOM

- Schwannomların 8. kafa çiftini tutmaları özellikle sıktır (**akustik nörinom**).
- En sık **serebellopontin köşe** tümörüdür.
- Mikroskobik olarak hücreden zengin **Antoni A** ve miksoid hücreden fakir **Antoni B** alanları ile **Verocay** cisimleri içerirler.
- Malign potansiyel taşımazlar.
- NF-2'de görülme sıklığı artar.
- **S-100 pozitif** boyanır.

NÖROFİBROM

- Yüzeyel kutanoz, diffüz veya plexiform olabilir.
- **Pleksiform olanlar** nörolojik defisite neden olabilir ve **malignleşebilirler**.
- **NF-1'de sıklığı artar**.

MALİGN PERİFERİK SİNİR KILIF TÜMÖRÜ

- Genellikle **sporadiktir** ama **NF-1'de pleksiform nörofibromdan** veya **radoterapi** ile ortaya çıkabilirler.



Triton tümörü: Malign periferik sinir kılıfı tümörü içinde glandüler, kartilaginöz, osseöz ve rabdomiyoplastik alanların bulunmasıdır.

İLGİLİ NOTLAR

Tüm soruya **detaylı cevap yazalım** desek ancak bu kadar olur... İşte güzelliğimiz burda, biz cevapları **sorudan önce yazarız...**

4. Kafa içi yer kaplayıcı lezyonlar
 - ✓ Neoplazi
 - ✓ Subdural hematom
5. İnfeksiyon
6. Otoimmün-İnflamatuar (MS, Behçet hastalığı)
7. Psikiyatrik nedenler (depresyon)

PRİMER (DEJENERATİF) DEMANSLAR

Alzheimer Hastalığı

- Demansın en sık nedenidir.
- Sinsi ve yavaş seyirlidir.
- **Tanı kriterleri;** Mini mental test ve benzer testlerde doğrulanmış demans tablosu,
- İki ya da daha fazla kognitif süreçte bozulma
- Bilinç bozukluğu **yok**
- Başlangıç yaşı sıklıkla 65 yaşından sonradır.

Genetik özellikler:

Otozomal dominant geçiş özelliği taşırlar. Üç ayrı gen tanımlanmıştır; Amiloid prekürsör proteini (APP) presenilin 1 ve 2 (PSEN1 ve PSEN2)

- ✓ **APP geni 21. kromozomda lokalize olduğu için down sendromlu hastalar 30'lu yaşlarda → Alzheimer tipi demans olur.**
- ✓ Etiyolojide en büyük risk faktörü yaşlanmadır. Kadın olmak, düşük eğitim, ailede demans öyküsü, APOE-ε4 aleli, kafa travmaları, alüminyum maruziyeti, otoimmünite, diğer etiyolojik nedenler.
- ✓ Yüksek eğitim düzeyi APOE-ε2 koruyucudur.
- ✓ Morfolojide sulkuslar ve ventriküller genişlemiş, giruslar daralmıştır.

Temel Bilimler 77. soru

Tusdata Küçük Stajlar Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 022

eyinde

Mikroskopik bulguları ****TUS****

- ✓ **Amiloid plaklar**
- ✓ **Nörofibriler yumaklar**
- ✓ **Hirano cisimcikleri**
- ✓ **Kolinerjik innervasyon kaybı**
- ✓ **Nöron ve sinaps kaybı**
- ✓ **Granülovakuoler dejenerasyondur.**
- ✓ Nörofibriler yumaklar hiperfosforile tau, ubiquitin ve A-β amiloid birikim içerir.
- ✓ Nörofibriller yumaklar **ilk **TUS**** olarak **hipokampusta** (bellekten sorumludur) oluşur.

Tanı:

- ✓ Demansın diğer olası nedenleri ekarte edilerek tanı konulur.
- ✓ BOS'ta tau proteinlerinde artış görülebilir.
- ✓ MR ve BT ile atrofik beyin dokusu ve genişlemiş ventriküller gösterilebilir. SPECT yardımıyla hipoperfüzyon alanlar gösterilebilir.
- ✓ Alzheimer'in kesin tanısı biyopsi ile konur.

Tedavi:

- ✓ NMDA-glutamat reseptör antagonistleri (**memantin**)
- ✓ Santral etkili antikolinesteraz olan **takrin, galantamin, rivastigmin, donezepil** kullanılır.

Prognoz:

- ✓ Hastalık genellikle sinsi başlar ve yavaş ilerler.
- ✓ Ortalama yaşam süresi 8 senedir.
- ✓ Kolinerjik ajanlarla yaşam süresi 1-2 sene uzatılabilir.

KLİNİK KORELASYON III

Temel Bilimler 77. soru

Tusdata Biyokimya Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 122

hücrelerde yok demir. Ancak zaman zaman özemi de yağında ne beraber bu nedenle kanımız proteinlerin birikimleri kanımıza çıkar ve çeşitli hastalıklara yol açar.

Amiloidoz:

- β -tabaka yapısında anormal agrege olan protein (amiloit) birikimi ile karakterizedir. Amiloit birikimi dejeneratif hastalıklara yol açar. Örneğin; Alzheimer hastalığında biriken amiloit plak amiloit- β yapısında izlenir.

Prion hastalıklar:

- Prionlar, nükleik asit içermeyen proteinlerdir.
- İnsan matür prion proteini (PrP^C) 210 amino asitten oluşan ve 20. kromozomun kısa kolu tarafından kodlanan monomer yapıda bir glikoproteindir.
- İnsan matür prion proteini PrP^C alfa-heliks yapısındadır
- Anormal prion proteini (PrP^{Sc}) primer yapısı normal ancak tersiyer yapısı yanlış olan bir proteindir. Anormal prion proteini PrP^{Sc} ise çoğunlukla beta tabakadan oluşur.
- Organizmaya anormal PrP^{Sc}'nin girmesiyle, organizmada üretilen normal PrP^C'ler de anormal katlanmaya başlar. Lizozomal enzimler, anormal prion proteini PrP^{Sc}'yi yıkamazlar. Hücrede PrP^{Sc} birikmeye başlar ve buna bağlı olarak ya apoptoz izlenir veya transmissible spongiform ensefalopatiler ortaya çıkar. Nöronlar dejenere olur, glial hücrelerde plaklar şeklinde protein birikimi glial hücreleri büyütür. Hastalarda progresif demans, ataksi ve nörolojik defektler ortaya çıkar.
- Tüm prion hastalıklarının gelişimi çok yavaş olmamakla birlikte hepsi sonuçta fataldir.
- İnsanda görülen başlıca prion hastalıkları:
 - ✓ Kuru
 - ✓ Creutzfeldt-Jakob hastalığı
 - ✓ Gertsmann-Straussler-Scheinker hastalığı
 - ✓ Fatal ailesel insomnia

VÜCUTTA BULUNAN PROTEİNLER VE ÖZELLİKLERİ**Kollajen**

- ✓ İnsan vücudunda en fazla bulunan proteindir.
- ✓ Kollajende bulunan her üç amino asitten biri glisindir.
- ✓ Prolin, hidroksiprolin ve hidroksilizin kollajenin yapısında bulunan diğer önemli amino asitlerdir.
- ✓ Hidroksiprolin ve hidroksilizin posttranslasyonel modifikasyonla oluşur.
- ✓ Kollajen her biri yaklaşık 1000 amino asitten oluşmuş üç adet α -zincirinden meydana gelir.
- ✓ Hidroksiprolin kollajenin üçlü heliks yapısını sağlamada önemlidir.

Üçlü heliks



Alfa zinciri



Amino asit dizilimi

- Gly - Pro - Y - Gly - X - Hyp - Gly - Pro - Y - Gly - X - Hyp -

Şekil 4-4. Kollajen yapısı