

a LANGE medical book

Hastalıkların Patofizyolojisi Klinik Tipla Tanışma

Sekizinci Baskı

Editörler

Gary D. Hammer, MD, PhD

*Millie Schembechler Professor of Adrenal Cancer
Director, Endocrine Oncology Program
Rogel Cancer Center
University of Michigan
Ann Arbor, Michigan*

Stephen J. McPhee, MD

*Professor of Medicine, Emeritus
Division of General Internal Medicine
Department of Medicine
University of California, San Francisco
San Francisco, California*

Çeviri Editörü

A. Emre Eşkazan

*İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa,
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Hematoloji Bilim Dalı*

İSTANBUL TIP KİTABEVİ

İçindekiler

Yazarlar v
Önsöz xi

1. Giriş 1
Gary D. Hammer, MD, PhD, &
Stephen J. McPhee, MD
2. Genetik Hastalıklar 3
Shane C. Quinonez, MD, &
Gregory Barsh, MD, PhD
3. Bağışıklık Sistemi Hastalıkları 31
Jeffrey L. Kishiyama, MD, Jennifer J. Chang, MD,
& Suzanne M. Donovan, MD, MPH
4. Enfeksiyon Hastalıkları 61
Christina T. Fiske, MD, MPH, &
Karen C. Bloch, MD, MPH
5. Neoplazi 89
Mark M. Moasser, MD, &
Weiyun Z. Ai, PhD, MD
6. Kan Hastalıkları 141
J. Ben Davoren, MD, PhD, &
Gerald Hsu, MD, PhD
7. Sinir Sistemi Hastalıkları 171
Vikram G. Shakkottai, MD, PhD, &
Catherine Lomen-Hoerth MD, PhD
8. Deri Hastalıkları 217
Laura B. Pincus, MD, & Timothy H.
McCalmont, MD
9. Solunum Sistemi Hastalıkları 245
Thomas H. Sisson, MD, Dru Claar, MD, Mark S.
Chesnutt, MD, & Thomas J. Prendergast, MD
10. Kardiyovasküler Hastalıklar:
Kalp Hastalıkları 289
Fred M. Kusumoto, MD, FACC
11. Kardiyovasküler Hastalıklar:
Vasküler Hastalıklar 329
Igor Mitrovic, MD
12. Adrenal Medulla Hastalıkları 355
Lauren Fishbein, MD, PhD, & Tobias Else, MD
13. Gastrointestinal Sistem Hastalıkları 369
Jason C. Mills, MD, PhD, AGAF, &
Matthew A. Ciorba, MD
14. Karaciğer Hastalıkları 421
Nizar A. Mukhtar, MD, &
Mandana Khalili, MD, MAS
15. Pankreasın Ekzokrin Hastalıkları 465
Timothy L. Frankel, MD, & Christopher J.
Sonnenday, MD, MHS
16. Böbrek Hastalıkları 493
Rachel L. Perlman, MD,
& Michael Heung, MD, MS
17. Paratiroid, Kalsiyum ve
Fosfor Metabolizması Hastalıkları 519
Dolores M. Shoback, MD
18. Pankreasın Endokrin Hastalıkları 553
Janet L. Funk, MD
19. Hipotalamus ve Hipofiz
Bezi Hastalıkları 583
Tobias Else, MD, & Gary D. Hammer, MD, PhD
20. Tiroid Hastalıkları 609
Nazanene H. Esfandiari, MD, &
Stephen J. McPhee, MD

21. Adrenal Korteks Hastalıkları 633

Tobias Else, MD, & Gary D. Hammer, MD, PhD

**22. Kadın Üreme Sisteminin
Hastalıkları 665**

*Erika B. Johnston-MacAnanny, MD, Bansari G.
Patel, MD, & Robert N. Taylor, MD, PhD*

**23. Erkek Üreme Sisteminin
Hastalıkları 693**

*Mikkel Fode, MD, PhD, Jens Sønksen, MD, PhD,
& Dana A. Ohl, MD*

24. İnflamatuvar Romatizmal Hastalıklar 719

*Allan C. Gelber, MD, MPH, PhD, Stuart M.
Levine, MD, FACP, & Erika Darrah, PhD*

25. Vaka Çalışmaları Cevapları 741

Yeong S. Kwok, MD

İndeks 793

Çeviri Kurulu

Bölüm 1

Dr. Kübra Akkaya

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Bölüm 2

Dr. M. Şamil Aslan

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Bölüm 3

Dr. Nurgül Özgür Yurttaş

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı

Bölüm 4

Dr. Kübra Akkaya

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Bölüm 5

Dr. Nihan Şentürk Öztaş

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı

Bölüm 6

Dr. Tuğrul Elverdi

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı

Bölüm 7

Dr. Şakir Delil

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı

Bölüm 8

Dr. Özge Aşkın

Dr. Tuğba Kevser Uzunçakmak

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı

Bölüm 9

Dr. Yonca Sekibağ

TCSB Hakkari Devlet Hastanesi

Bölüm 10

Dr. Hasan Tokdil

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı

Dr. Özge Özden Tok

Memorial Hastanesi, Kardiyoloji Bölümü

Bölüm 11

Dr. Eser Durmaz

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı

Bölüm 12

Dr. Tahacan Aydın

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Bölüm 13

Dr. Tuğçe Eşkazan

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Gastroenteroloji Bilim Dalı

Bölüm 14

Dr. Oğuz Kağan Bakkaloğlu

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Gastroenteroloji Bilim Dalı

Bölüm 15

Dr. Uğur Önal

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Gastroenteroloji Bilim Dalı

Bölüm 16

Dr. Ahmet Murt

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Nefroloji Bilim Dalı

Bölüm 17

Dr. M. Tamer Dincer

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Nefroloji Bilim Dalı

Bölüm 18

Dr. Cem Sulu

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji Ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı

Bölüm 19

Dr. Emre Durcan

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji Ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı

Bölüm 20

Dr. Mebrure Burçak Yüzbaşıoğlu

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Bölüm 21

Dr. Serdar Şahin

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji Ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı

Bölüm 22

Dr. Adnan Nuri Güzel

Dr. Sena Fidan

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Bölüm 23

Dr. Sinharib Çitgez

Dr. Uğur Aferin

Dr. Sami Berk Özden

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı

Bölüm 24

Dr. Zeynep Toker Dincer

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı

Bölüm 25

Dr. Beyza Tükek

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Hedef ve Hedef Kitle

Hastalıkların Patofizyolojisi: Klinik Tıpla Bir Tanışma'nın amacı, giriş bölümünde (Bölüm 1) ana hatlarıyla belirtildiği gibi, çeşitli yaygın hastalıkların semptom ve belirtilerinin patofizyolojik temelini gözden geçirerek öğrencileri klinik tıpla tanıştırmaktır.

Kitabın, tıp okullarındaki Patofizyoloji ve Klinik Tıba Giriş dersleri için yararlı bir metin olduğu kanıtlanmıştır; hemşirelik okullarında, asistan hekimlerin eğitim programlarında ve diğer yardımcı sağlık programları kurslarında da popüler olmuştur. Tıp fakültesinin ilk yıllarındaki öğrenciler için, temel bilim derslerinin klinik uygunluğunun altını çizerek ve USMLE Step 1 sınavlarına hazırlık açısından da değerlidir. Kitap ayrıca dahili ve cerrahi bölümlerde stajyerlik yapan öğrencilere, alanlarıyla ilişkili fizyolojinin bir özeti ve temel referansların kaynağı olarak da yardımcı olmaktadır. Aktif olarak çalışmakta olan (gerek iç hastalıkları uzmanları gerekse genel bakım sağlayan uzmanlar), sık karşılaşılacak 132 hastalık ve bozukluğun altında yatan mekanizmalar hakkındaki bilgilerini güncellemek için tasarlanmış bir gözden geçirme metni olarak yararlı bulacaktır. Hemşireler, pratisyen hemşireler, asistan hekimler ve diğer yardımcı sağlık personelleri kitabın kısa formatı ve geniş bakış açısının temel hastalıkları anlamalarını kolaylaştırdığını farkedecektir.

Hastalıkların Patofizyolojisi, Amerika Birleşik Devletleri, Kanada ve Birleşik Krallık'ta yaygın olarak benimsenmiş ve İspanyolca, İtalyanca, Çince, Japonca, Yunanca ve Türkçe'ye çevrilmiştir. Hem metin hem de örnek vaka soruları ve cevapları, McGraw-Hill'in birçok tıp ders kitabının çevrimiçi versiyonu olan accessmedicine.mhmedical.com adresinde de mevcuttur ("Patofizyoloji" için "Kitaplar, Kütüphane, Temel Bilim" başlığı altında alfabetik olarak arama yapın).

Bu Sürüm İçin Yeni Özellikler

Sekizinci baskıya hazırlık olarak, editörler ve yazarlar kitabın tamamını gözden geçirdiler. Bilgileri güncellemeyi, anlaşılabilirliği artırmayı ve küçük hataları ortadan kaldırmayı amaçlayarak pek çok metin revizyonu yapılmıştır. Son derlemelere vurgu yapılarak incelemeler, referanslar, şekiller ve tablolar tamamen

güncellenmiştir. "Kendimiz Sınavalım" gözden geçirme soruları bölüm sonlarında olup revize edilmiştir.

Sekizinci Baskıda Bulunan Önemli Yeni İçerik Örnekleri

- Normal bağışıklığın bileşenleri ve fizyolojisi hakkında güncelleme
- HIV enfeksiyonu için en son sürveyans vaka tanımı
- Doğal bağışıklık ve patojenle ilişkili moleküler kalıp kavramlarının açıklanması
- 19 yeni şekil ve 4 yeni tablo dahil olmak üzere neoplazi üzerine tamamen revize edilmiş bölüm
- Duodenal enterositte demir taşınmasını ve düzenlemesini gösteren yeni şekil
- Ürtiker (perivaslüler dermatit) ile ilgili yeni bölüm
- Spinoserebellar ataksinin çeşitli formları üzerine yeni bölüm
- Ventilasyon ve perfüzyonun genel dağılımına atıfta bulunan metin ve şekillerde bölgesel değişikliklerin açığa kavuşturulması,
- Astım riski ile ilişkili genetik faktörlerin yanısıra allerjik ve non-allerjik astıma ilişkin güncellemeler
- Restriktif akciğer hastalığının prototipi olan idiyopatik pulmoner fibrozis hakkında yeniden yazılmış bölüm
- Pulmoner ödem, akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) ve pulmoner venöz tromboembolizm ile ilgili bölümlerin kapsamlı revizyonu
- Paragangliyomalar üzerine genişletilmiş materyal
- Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığına ve hepatik steatoza yol açan mekanizmalarla ilgili yeni rakamlar
- Akut Pankreatit Sınıflaması Çalışma Grubu'nun 2012 sınıflamasından türetilmiş olan akut pankreatitte olumsuz prognostik belirtileri özetleyen yeni tablo, Atlanta uluslararası konsensus sınıflamasının ve akut pankreatit tanımlamasının bir revizyonu
- Pankreas kanseri ile ilişkili genetik sendromları özetleyen yeni tablo
- 2016 ABD Renal Data Sisteminde ABD Medicare alıcıları için son dönem böbrek hastalığının çeşitli nedenlerinin yaygınlığını özetleyen yeni tablo

- Kronik böbrek hastalığında kemik hastalıklarının patogenezi özetleyen gözden geçirilmiş akış şeması
- Ailevi hipokalsemi, malign hiperkalsemi, otozomal dominant hipokalsemi ve otoimmün poliendokrin yetmezlik sendromları hakkında güncellenmiş bilgiler
- Amerikan Diyabet Derneği'nin yeni diyabet teşhisi ve etiyolojik sınıflaması
- Human proinsülinin aminoasit dizilimini ve kovalent yapısını gösteren yeni şekil
- Pankreas hücresinden glikozla uyarılan insülin salınımının yeni şematik diyagramı
- Resiprok olarak glukoz tarafından düzenlenen glukagon (alfa hücrelerinden) ve insülinin (beta hücrelerinden) pankreatik adacık hücresi salgılarının, glukoz homeostazının sürdürülmesinde nasıl önemli roller oynadığını gösteren yeni şekil
- Tip 1 diabetes mellitus gelişiminde beta hücre otoantikörlerinin ortaya çıkması, ardından disglisemi, insülinopeni ve ardından da açlık hiperglisemi aşamalarını gösteren diyagram
- Tip 2 diabetes mellitus için onaylanmış en güncel farmakolojik ajan sınıflarının mekanizmalarının gözden geçirilmesi
- Diyabeti olan bireylerde değiştirilebilir kardiyovasküler risk faktörlerini gösteren şekil
- Besin alımı açısından hem uyarıcı hem de inhibe edici nöronlar olan arkuat nükleus nöronları enerji homeostazının kontrolünü gösteren yeni şekil
- Tiroid nodülü ince iğne aspirasyon biyopsisi hakkında güncellenmiş bilgiler
- Gebelikte tiroid bozuklukları hakkında güncelleme
- Gebelik öncesinde, gebelik sırasında, gebelik sonrasında ve laktasyonda kadın memesinin alveolar salgı birimlerinde ve kanal sisteminde meydana gelen değişikliklerin sırasının yeni şematik çizimi
- Hafif-orta preeklampsi-eklampsi ile şiddetli preeklampsi-eklampsi ayrımının güncellenmesi
- Anormal uterin kanamanın patogenezi için yeni Uluslararası Jinekoloji ve Kadın Hastalıkları Federasyonu sınıflama sisteminin dahil edilmesi
- İnflamatuvar miyopatilerin ve romatoid artrit patogenezi ve patofizyolojisinde güncelleme
- Ankilozan spondilit, reaktif artrit, inflamatuvar bağırsak hastalığı ile ilişkili artrit ve psöriatik artrit dahil olmak üzere spondiloartropatlere ilişkin yeni bölüm
- Genellikle 2015, 2016 ve 2017'den makaleler dahil olmak üzere metin boyunca güncellenmiş referanslar
- Metin boyunca gözden geçirilmiş ve güncellenmiş şekil alıntıları

Örnek Vaka Soruları Ve Cevapları

Her bölüm Vaka Çalışmaları ile bitmektedir. Bu klinik sorular okuyuculara tartışılan her bir klinik konunun patofizyolojisini ne kadar anladıklarını test etme ve ayrı klinik durumlarda klinik bilgileri uygulama fırsatı verir. Bu sekizinci baskıda, Michigan Üniversitesi'nden Yeong S. Kwork, MD, soru içeren ek

12 Vaka Çalışması ile toplam sayıyı 132'ye çıkarmıştır. Yeni Vaka Çalışma başlıkları şunları içermektedir:

- Dengeli robertsonian translokasyonunun bir sonucu olarak Down Sendromu
- Kronik granülomatöz hastalık
- Malign hiperkalsemi
- Serebellar ataksi
- Ürtiker
- Ülseratif kolit
- Tip 1 diabetes mellitus
- Subklinik hipotiroidizm
- Polikistik over sendromunun neden olduğu amenore
- Endometrial kanserin bir sonucu olarak anormal vajinal kanama
- Ankilozan spondilitin bir sonucu olarak spondiloartropati

Daha önce de olduğu gibi, vakaların ayrıntılı analizleri Bölüm 25: Vaka Çalışmaları Cevapları'nda yer almaktadır. Dr. Kwok, bölüm yazarlarının revizyonlarında yaptıkları değişiklikleri vurgulamak için mevcut 120 Vaka Çalışma Sorusunun Cevaplarını güncelledi ve 12 yeni Vaka Çalışması için sorulara cevaplar ekledi.

Yazarlarda Değişiklikler

Sekizinci baskı ile pekçok bölümün yazarlığı gelişti ve değişti. Kitabın ilki 1992'de ilk kez yayınlandığından beri birden fazla baskısı ve kitabın baş editörlüğünün San Francisco'daki California Üniversitesi'nden (Stephen J. McPhee, MD), Michigan Üniversitesi'ne (Gary Hammer, MD, PhD) geçişi göz önüne alındığında bu durum şaşırtıcı olmamalıdır. Yeni katılanlara "hoşgeldiniz" derken şu anda yazarlıktan ayrılan ve geçmişte emeği geçenlere de teşekkür etmek isteriz:

- Michigan Üniversitesi'nden Shane C. Quinonez, MD; Genetik Hastalıklar başlıklı 2. Bölüm'ü, Stanford Üniversitesi'nden Greg Barsh, MD, PhD'den devraldı. Dr. Barsh kitabın ilk baskısından beri bu bölümün yazarıydı, sekizinci baskı için yalnızca ortak yazar olarak devam etti.
- Jennifer J. Chang, MD ve Suzanne M. Donovan, MD, MPH, Bölüm 3 İmmün Sistem Bozuklukları'nın revize edilmesinde Jeffrey L. Kishiyama, MD'ye katıldı. Ne yazık ki, Dr. Kishiyama bu baskının son üretim sürecinde vefat etti; lütfen aşağıdaki Anısına bölümüne bakın.
- Vanderbilt Üniversitesi'nden Christina T. Fiske, MD, MPH; Enfeksiyon Hastalıkları başlıklı 4. Bölüm'ün revizyonunda Karen C. Bloch, MD, MPH'ye katıldı.
- Neoplazi başlıklı 5. Bölüm'deki hematolojik bozukluklar kısmı Mark M. Moasser, MD tarafından UCSF'den Weiyun Z. Ai, PhD, MD asistanlığında revize edildi.
- UCSF'den J. Ben Davoren, MD, PhD, Kan Hastalıkları başlıklı 6. Bölüm'de; Gerald Hsu, MD, PhD ile ortak yazar olarak Sunny Wang, MD'nin yerini aldı. Dr. Wang'a altıncı ve yedinci baskılarda yaptığı revizyonlar için teşekkür etmek isteriz.

- Michigan Üniversitesi'nden Vikram G. Shakkottai, MD, PhD, Bölüm 7 Sinir Sistemi Bozuklukları'nın mevcut revizyonunu UCSF'den Catherine Lomen-Hoerth, MD, PhD devraldı. Dr. Lomen-Hoerth bir kez daha sekizinci baskının ortak yazarı olarak devam edecek.
- UCSF'den Laura B. Pincus, MD; Timothy H. McCalmont ile birlikte ortak yazar olarak Bölüm 8, Deri Hastalıkları'nda Melissa M. Meier, MD'nin yerini aldı. Yedinci baskıda yaptığı revizyonlar için Dr. Meier'e teşekkür etmek isteriz.
- Michigan Üniversitesi'nden Thomas H. Sisson, MD ve Dru Claar, MD, Bölüm 9, Akciğer Hastalıkları'nın mevcut revizyonunu Mark S. Chesnutt, MD ve Oregon Sağlık ve Bilimler Üniversitesi'nden Thomas J. Prendergast, MD'den devraldı. Dr. Chesnutt ve Prendergast, yalnızca sekizinci baskı için ortak yazar olarak devam edecek. Kitabın ilk baskısındaki orijinal bölümün birlikte yazılmasındaki rolü ve sonraki yedi basım için yaptığı revizyonlar için Dr. Prendergast'a ve yedinci ve sekizinci baskılara olan yardımı için Dr. Chesnutt'a teşekkür ederiz.
- Colorado Üniversitesi'nden Lauren Fishbein, MD, PhD; Bölüm 12 Adrenal Medulla Hastalıkları'nda Michigan Üniversitesi'nden Tobias Else, MD ile ortak yazar olup, altıncı ve yedinci baskılardan sonra, Gary Hammer, MD, PhD, bu bölümün ortak yazarlığından artık ayrıldı.
- Washington Üniversitesi, St. Louis'ten Matthew A. Ciorba, MD'de Bölüm 13 Gastrointestinal Hastalıklar kısmında meslektaş Jason C. Mills, MD, PhD ortak yazar olarak katıldı. Altıncı ve yedinci baskıların revizyonuna yaptığı geçmiş katkılarından dolayı Thaddeus S. Stappenbeck, MD, PhD'ye teşekkür ederiz.
- UCSF'den Mandana Khalili, MD, MAS; şu anda Bölüm 14, Karaciğer Hastalıkları'nın güncel revizyonunu aşamasında Seattle İsveç Tıp Merkezi'nden Nizar A. Mukhtar, MD ile çalışmaktadır. UCSF'den Blaire Burman, MD'a yedinci baskı revizyonu ile ilgili yardımlarından dolayı minnettarız.
- Bölüm 15 Ekzokrin Pankreas Hastalıkları kısmının güncel revizyonunun üretim aşamasında, Timothy L. Frankel, MD, Michigan Üniversitesi'nden meslektaş Christopher J. Sennenday, MD, MHS'a yeni katıldı.
- Joachim H. Ix, MD; şu an ortak yazarlarının Rachel Leah Pearlman, MD ve Michael Heung, MD, MS olduğu Bölüm 16 Böbrek Hastalıkları kısmındaki ortak yazarlığından ayrıldı.
- Deborah E. Sellmeyer, MD; Bölüm 17 Paratiroid, Kalsiyum ve Fosfor Metabolizması'nın Dolores M. Shoback, MD ile olan ortak yazarlığından "emekli oldu". Dr. Sellmeyer'e beşinci, altıncı ve yedinci baskılarındaki katkılarından dolayı teşekkür ederiz.
- Michigan Üniversitesi'nden Nazanene H. Esfandiari, MD; Tiroid Hastalıkları başlıklı 20. Bölümde UCSF'den Douglas C. Bauer'i, Stephen J. McPhee, MD ile yardımcı yazar olarak değiştirdi. ikinci baskıdan yedinci baskıya yaptığı revizyonlar için Dr. Bauer'e teşekkür ediyoruz. Önceki yedi baskıda yazar veya ortak yazar olarak var olan Dr. McPhee, bu sekizinci baskı için yalnızca ortak yazar olarak devam edecek.

- Wake Forest Üniversitesi'nden Bansari G. Patel, MD, Kadın Üreme Sistemleri başlıklı 22. Bölümün ortak yazarı olarak; Richmond, Virginia'dan Erika B. Johnston-MacAnanny, MD ve Utah Üniversitesi'nden Robert N. Taylor, MD, PhD'ye yeni katıldı.
- Herlev, Danimarka'daki Kopenhag Üniversitesi'ndeki Herlev & Gentofte Hastanesi'nden Mikkel Fode, MD, PhD, ve Jens Sønksen, MD, PhD ve de Michigan Üniversitesi'nden Dana A. Ohl, MD ; Erkek Üreme Sisteminin Bozuklukları başlıklı 23. bölümün yazarlığını üstlenmişlerdir. Yedi baskının ardından, Stephen J. McPhee, MD artık bu bölümün yazarlığı veya ortak yazarlığından ayrıldı.
- Allan C. Gelber, MD, MPH, PhD ve Stuart M. Levine, MD'ye Bölüm 24, İnflamatuvar Romatizmal Hastalıklar için yeni bir ortak yazar olarak Johns Hopkins Üniversitesi'nden Erika Darrah, PhD katılmıştır. Bölümün yazarları ve editörleri; bu bölümde, kitabın üçüncü baskısından yedinci baskısına kadar, Antony Rosen, MB, ChB, BSc (Hons) 'ın entelektüel katkılarını minnetle kabul etmektedir.

Sekizinci baskının üçte ikisinden fazlasının içeriği, yeni katkıda bulunanların bakış açılarından ve görüşlerinden büyük ölçüde yararlandı (örnek vermek gerekirse, kitabın çekici dört renkli tasarımına 36 yeni illüstrasyon eklenmesi ve düzenlenmesi).

Anısına: Jeffrey L. Kishiyama, MD

Hastalıkların Patofizyolojisi 8. baskısı için İmmün Sistem Bozuklukları başlıklı 3. Bölüm'ün revizyonunun sunulmasının ardından, kitabın baş yazarı olan Jeffrey L. Kishiyama, MD'nin vefatından ötürü üzüntü duyuyoruz.

Stanford Üniversitesi biyoloji ve ekonomi bölümlerinden derece ile mezun olan Dr. Kishiyama, MD ünvanını Creighton Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden aldı. Northwestern Üniversitesi'nde iç hastalıkları ihtisasını tamamladı, ardından Kaliforniya Üniversitesi, San Francisco'da (UCSF) alerji ve immünoloji yandal ihtisasını tamamladı. Daha sonra Dr. Kishiyama, UCSF Klinik İmmünoloji Laboratuvarı müdürlüğü ve UCSF Stanford Alerji ve İmmünoloji eğitim programı direktörlüğü de dahil olmak üzere çeşitli pozisyonlarda görev yaptığı hem UCSF hem de Stanford Üniversitesi'nde uzun yıllar geçirdi. Akademik pozisyonlarına ek olarak, Dr. Kishiyama, Kuzey Kaliforniya Alerji Astım Derneği'nde hasta tedavi ederek aktif çalışma hayatını sürdürdü.

Jeff, Hastalıkların Patofizyolojisi'ne ilk olarak, 2000 ve 2003 yıllarında yayınlanan üçüncü ve dördüncü baskılarında Richard Shames, MD ile birlikte ortak yazar olarak katıldı. Sonrasında Jeff; 2006'da beşinci, 2010'da altıncı ve 2014'te yedinci baskı için tek başına yazar olarak devam etti. Sekizinci baskı için, HIV konusunda uzman olan Jennifer J. Chang, MD ve Enfeksiyon Hastalıkları'ndan Prof. Dr. Suzanne M. Donovan dahil edildi.

Jeff, Patofizyolojiye mükemmel bir katkıda bulundu ve giderek karmaşıklaşan immünoloji alanını daha anlaşılır hale

getirmeye yardımcı oldu. Yıllar boyunca okuyucularımız, en çok da öğrenci okuyucularımız, bu konudaki katkıları için minnettar oldular. Küçük bir örnek verecek olursak, Jeff, hem Bölüm 3'te hem de kitabın tamamında kullanılan kısaltmaları ve kısaltmalara giriş tablosunun boyutunu üç katından fazla artırdı.

Kitabımıza olağanüstü katkıları olan Jeff'i çok özleyeceğiz. Sekizinci baskının yayınlanmasıyla editörler; sadece eskiden katkıları olan ve yeni katılan yazarlara değil, aynı zamanda önceki baskıların her birinde faydalı yorumlar ve eleştirilerde bulunan öğrenciler ve meslektaşlara da özel teşekkürlerini sunmaktadır. Yazarlar ve editörler, yazılı olarak veya

e-posta yoluyla gelecekteki baskılar için yorum ve önerileri memnuniyetle karşılamaya devam etmektedir. Editörlerin ve yazarların kurumsal ve e-posta adresleri Yazarlar bölümünde verilmiştir.

Gary D. Hammer, MD, PhD
Ann Arbor, Michigan

Stephen J. McPhee, MD
San Francisco, California

Çeviri Editörünün Önsözü

Tıp fakültesinde öğrenciyken okumaktan en çok keyif aldığım kitaplardan birisi o dönemde elimden düşürmediğim patofizyoloji kitabıydı. Her ne kadar o dönemde patofizyoloji dersleri fakültede anlatılmıyor olsa da, patofizyolojinin hastalıkların oluşum mekanizmalarını anlamak için çok gerekli olduğunu düşünüyordum. Kuşkusuz ki, öğrenciliğimden sonraki dönemde, hastalıkların patogenezi ile teşhis, tedavi ve prognozları açısından o dönemde aklımıza dahi gelmeyecek birçok gelişme yaşandı, halen de yaşanmaya devam ediyor. Bu bilgilerin gayet güzel özetlenmiş olduğu ve çok sevgili meslektaşlarımızla çevirisini yaptığımız bu kitabın tıp öğrencileri ve meslektaşlarımız için faydalı olmasını umuyorum.

Yanımda olduğunu bana her zaman hissettiren ve bana her konuda sonuna kadar destek olan çok sevgili eşim Dr. Tuğçe Eşkazan'a ve yaşama sevincimiz, canım kızımız sevgili Defne'ye hayatımda oldukları için çok teşekkür ederim. Eğitim sürecimde ve yaşamım boyunca desteklerini asla esirgemeyen çok sevgili annem Uzm. Dr. Ş. Gönül Eşkazan ve çok sevgili babam Prof. Dr. E. Esat Eşkazan'a da üzerimdeki emekleri için sonsuz teşekkürlerimi sunarım. Hepiniz iyi ki varsınız. Son olarak da tıp ve ihtisas eğitimlerim boyunca bugünlere gelmemi sağlayan ve üzerimdeki emekleri çok büyük olan tüm hocalarıma çok teşekkür eder, saygı ve sevgilerimi sunarım.

Dr. A. Emre Eşkazan

Giriş

Gary D. Hammer, MD, PhD, &
Stephen J. McPhee, MD

Çeviren: Dr. Kübra Akkaya

“Bir kişi, insan anatomisi ve fizyolojisine dair yeterli bilgiye sahip olmadan yetkin bir cerrah olamaz; fizyoloji ve kimya bilmeyen bir klinisyen de anlamsızca çırpınıp durur ve hastalık kavramını asla tam olarak kavrayamaz, adeta bir mantar tabancası gibi kimi zaman hastayı kimi zaman hastalığı vurur, hangisini vurduğunu kendisi de bilemez.”

Sir William Osler (1849–1919)

Osler, yukarıdaki özlü sözle temel bilimler ve klinik tıp arasındaki ilişkiyi oldukça güzel vurgulamıştır. Gerçekten de, Orta Çağ'dan beri bilge hekimler ve hasta ile hastaların bakımıyla ilgilenen diğer insanlar; insanlardaki hastalıkların birçoğunun, gerçek anlamda fizyolojideki bozulmanın (patofizyolojinin) kavranmasıyla anlaşılabilirdiğini farketmiştir. Bir şey (örn. bir gendeki mutasyon [patojenik varyant] veya bakteriyel bir organizmayla invazyon) bir hastalığı tetikler ve vücut; moleküler, selüler ve sistemik düzeyde yanıtlar verir, bu yanıtlar hastalıkların semptom ve bulgularıdır. Bu nedenle, vücudun normal yapısı ve işleyişine ve bu yolların bozulmasına ilişkin uygun bilgilerin varlığında; hastalıkların anlaşılması, mantıklı ve etkili tedavilerin düzenlenmesi mümkün olabilmektedir. Ek olarak, elbette ki hastalık ve patofizyoloji arasındaki ilişki iki yönlüdür. Hastalıklar, daha önceden bilinmeyen veya anlamamış fizyolojik mekanizmaları açığa çıkarabilen “doğanın deneyleri” olarak düşünülebilir, normal bireylerde bu fizyolojik mekanizmaların araştırılması temel biyomedikal bilgimizi ilerletir. Bu nedenle, öğrencilerin normal yapıyı, işleyişi ve bu işleyişin nasıl bozulabileceğini kavraması ve bu bilgileri hastalıkla karşılaştığında uygulayabilmesi oldukça önemlidir.

Bu kitabın amacı, hastalıkları patofizyolojinin manifestasyonları olarak ele almak suretiyle öğrencilerin klinik tıbbı bir giriş yapmasını sağlamaktır. Yazarlar (hepsi kendi alanlarında uzmanlardır) vücudun her bir sisteminin normal yapı ve işleyişini kısaca gözden geçirmemizi sağlamışlar ve devamında da ilgili sistemlerle ilişkili yaygın görülen birçok hastalığın altında yatan patofizyolojik mekanizmayı tanımlamışlardır. Bu yaklaşımla her hastalıkla ilgili semptom ve bulguların

açıklanması, öğrencilerin ileri düzey tedavi stratejilerini anlayabilmesini beraberinde getirir. Tek bir vücut sistemi ile sınırlı olmayan birçok konuya da yer verilmiştir (neoplaziler, infeksiyon hastalıkları gibi) ve aynı yaklaşım bu durumlarda da geçerlidir. Bölümlerin çoğunda teşhis ve tedavi kısmı bu kitapta ele alınmamış olup, daha detaylı çalışmalar ve her yıl güncellenen Güncel Tıbbi Tanı ve Tedavi gibi kitaplarla daha sonrasına bırakılmıştır. Burada kapsamlı ve tam anlamıyla eksiksiz olmak gibi bir girişimde de bulunulmamıştır. Her bölümün patofizyoloji başlığında bir ila beş klinik tablo; görülme sıklıkları (koroner arter hastalığı, hipertansiyon gibi) ya da fizyolojik sistemin nasıl bozulduğunu anlamının öneminden (örn. Fragil X mental retardasyon ya da feokromositoma) yola çıkılarak tartışılmıştır. Amaç, öğrencileri bozulan işleyişin manifestasyonu olan hastalıklarla tanıştırmak ve ilişkili semptomlar ve bulguları patofizyolojik temelde düşünmeye başlamalarını sağlamaktır.

Bu kitap, ilk baskısı 1992'de yayınlanan temel bilim ders kitabının sekizinci baskısıdır. İlk olarak 20 bölümden 25 bölüme çıkarılmış, tartışılan klinik tabloların sayısı gitgide artarak üçüncü baskıda 38'e, dördüncü ve beşinci baskıda 89'a, altıncı baskıda 111'e, yedinci baskıda 120'ye ve son olarak da sekizinci baskıda 132'ye yükselmiştir. Ek olarak; yedinci baskı ile kıyaslandığında, sekizinci baskıda 18 yeni yazar ve ortak yazar ile bölüm yazarlıkları aşamalı olarak değiştirilmiştir. Son olarak, birçok patofizyolojik tablonun genetik ve genomik kökenine ilişkin hızlı gelişmelerle, bu belirli hastalık mekanizmalarına ayrılan içerik miktarı da büyük ölçüde artmıştır. Örneğin bu yeni baskıda, [Tablo 15-9](#)'da pankreas tümörleri ile ilişkili genetik sendromların listesi revize edilerek çok daha uzun bir hale gelmiştir. Yeniden yazılmış olan Bölüm 5, epitelyal neoplazilerin çeşitli tipleri (karsinomlar); mezenkimal, nöroendokrin, germ hücreli neoplaziler (nöroendokrin tümör, testiküler germ hücreli tümörler ve sarkomlar) ve hematolojik neoplaziler (lenfomalar, akut ve kronik lösemiler) dahil birçok neoplastik hastalığın genetik ve genomik orijinlerine ilişkin detaylı bir açıklama sağlamıştır.

Genetik Hastalıklar

Shane C. Quinonez, MD, &
Gregory Barsh, MD, PhD

Çeviren: Dr. M. Şamil Aslan

Genetik hastalıklarda hücre ve doku fonksiyon bozukluğu mekanizmaları, etkiledikleri organlar kadar çeşitlidir. Bu mekanizmalar, bir ölçüde kalıtsal olmayan hastalıklarda görülen mekanizmalar ile benzerlik göstermektedir. Örneğin, osteoporozda kemik yoğunluğunun azalmasına bağlı gelişen bir kırık, osteogenezis imperfekta için de defektif kollajen geninin sebep olduğu kırıkla aynı yolla iyileşir ve çoğu bireyde koroner ateroskleroza cevap, bu bireylerde kalıtım yolu ile geçmiş bir defektif LDL reseptörü varlığına bağlı değildir. Bu nedenle, genetik hastalıkları ayırt eden ilkeler, etkilenen organ sisteminden çok, mutasyon mekanizmasına, kalıtıma ve genotipten fenotipe giden moleküler yollara odaklanırlar.

Bu bölümün ilk kısmında, kalıtılan hastalıkları tanımlamak için kullanılan terminoloji, genetik hastalıkların sıklığı ve klinik genetikle ilgili bazı temel ilkeler ve konulardan bahsedilmektedir. Bölümde kullanılan önemli terimler ve anahtar kelimeler, [Tablo2-1](#)'de tanımlanmıştır.

Sonraki bölümlerde, kollajen genlerinde meydana gelen mutasyonlar sonucu ortaya çıkan bir grup hastalık, yani **osteogenesis imperfekta** tartışılmaktadır. Osteogenesis imperfekta genelde tek bir hastalık olarak ele alınsa da, farklı mutasyonlar ve mutasyona uğrayan genlerin farklı olmasıyla, geniş bir klinik fenotip spektrumu ortaya çıkarır. Osteogenesis imperfekta'nın farklı tipleri, tipik otozomal dominant ve otozomal resesif kalıtım paterni gösterir ve **mendeliyen kalıtılan** hastalıklara örnek oluşturur. Çevresel faktörlerin genotip ile fenotip arasındaki ilişkiyi nasıl etkileyebileceğini göstermek için, başka bir mendeliyen hastalık olan ve yeni doğan tarama çalışmaları ve genetik hastalıkların tedavisi için model oluşturmuş **fenilketonüriden** de bahsedelim. Birçok genetik

hastalığın sadece kalıtılan gene değil, aynı zamanda ebeveynin fenotipine veya cinsiyetine de bağlı olduğu ortaya çıkmıştır. Klasik olmayan kalıtım gösteren bir hastalığa örnek olarak, **frajil X ile ilişkili mental retardasyon sendromu** tartışılmıştır. Bu sendrom, mental retardasyonun en yaygın kalıtsal sebebi olmasının yanında, farklı mutasyon tiplerinin şaşırtıcı **genetik antisipasyonlar** ile nasıl açıklayabileceğini de göstermektedir. Burada bir mendeliyen sendromun şiddetinin, kalıtıldığı her nesilde arttığı görülmektedir. Ebeveynin fenotipine ve cinsiyetine bağlı olarak kalıtılan bir başka grup hastalık da mitokondriyal genomu etkileyen hastalıklardır. Örnek olarak, **Leber'in Herediter Optik Nöropatisi (Leber's Hereditary Optic Neuropathy, LHON)** ve **Miyoklonik epilepsi ve düzensiz kırmızı fiberler (Myoclonic epilepsy with red ragged fibers, MERRF)** hastalıklarını ele alacağız. Bu hastalıklar mitokondriyal kalıtım ve patofizyolojisinin ilkelerini sergilemektedir. İnsanda en yaygın genetik hastalık tiplerinden biri olan, DNA'nın yapısının etkilemeyen ancak hücre başına düşen normal kromozom içeriğinde değişikliklerle sonuçlanan **anöploidiyi** tartışacağız. Örnek olarak ele alınmış olan **Down Sendromu**, reproduktif tıpta ve reproduktif karar almada büyük etki yaratmıştır ve bu örneklerle birçok anöploid hastalık için geçerli olan genel ilkeleri ortaya koyabilir. Sonuç olarak, hastalıklar için bu bölümde genom dizilerinin ve diziliminin çoğu için patafizyoloji anlayışımızı geliştiriyoruz. İnsan genomunun açıklanmasının tamamlanması ve bireylerin genomlarının hızlı ve ucuz biçimde dizilenebilmesini sağlayacak teknolojik gelişmeler, herhangi bir insan fenotipinin genetik bileşeninin tanımlanabilmesini, böylece gerçekten kişiselleşmiş sağlık bakımı alabilmesini sağlayacaktır.

GENETİK HASTALIKLARININ BENZERSİZ PATOFİZYOLOJİK YÖNLERİ

Genetik hastalıkların farklı fenotipleri olsa da, nedenleri çeşitlilik göstermez. Herhangi bir genetik hastalığın ortaya çıkışının başlıca nedeni, DNA'nın diziliminde veya hücre

içerisinde meydana gelen ve sonuçta gen ekspresyonunda bozukluğa sebep olan bir değişikliktir. Çoğu genetik hastalık, DNA dizisinde meydana gelen ve tek bir gen ürününün sentezi

TABLO 2-1 Terimler ve anahtar kelimeler sözlüğü.

Terim	Tanım
Akrosentrik	13, 14, 15, 21 ve 22. kromozomlarda sentromerin terminal konumunu tanımlar.
Allelik heterojenite	Tek bir lokustaki çoklu alellerin bir ya da birden fazla hastalık fenotipi oluşturabildiği durumdur.
Amorfik	Tam fonksiyon kaybına sebep olan , böylece tam gen delesyonu ile aynı fenotipin oluşumuyla sonuçlanan mutasyonları tanımlar.
Anöploidi	Herhangi bir dengesiz kromozom içeriğini tanımlayan genel bir terimdir.
Antimorfik	Mutant olmayan bir allele birlikte heterozigot olarak bulunduğu, fonksiyon kaybı mutasyonlarında homozigotluk durumundakine benzer bir fenotipe sebep olan mutasyonları tanımlar.
Birey seçiminde önyargı (ascertainment bias)	Bir genetik çalışmada bireylerin veya ailelerin, tanımlanma şekillerine bağlı olarak genel popülasyonu temsil etmediği durumdur.
Otozomal	X veya Y kromozomu dışında, 1-22. kromozomlarda bulunan.
CpG adacığı	Oldukça yüksek oranda 5'-CG-3' dinükleotid bulunduran bir DNA segmentidir. Bu gibi segmentler, genellikle metillenmemiştir ve yaygın ekspresyonu olan genlere yakın bulunurlar.
Diktiyoten	Dişi mayoz I'de, fetal oositlerin ovülasyon öncesi tutulduğu profaz evresinin sonudur.
Dominant	Varyant allelin etkilerinin, mutant olmayan bir allel varlığında da gözlenebildiği kalıtım şekli veya gen etki mekanizmasıdır.
Dominant negatif	Mutant allelin, mutant olmayan gen ürününün normal fonksiyonunu engellediği zaman ortaya çıkan bir patofizyolojik mekanizmadır.
Dozaj kompensasyonu	İki hücre arasında gen dozundaki farklılığın eşitleme mekanizmasıdır. Memelilerde XX hücrelerdeki iki X kromozomundan birinin ifadesinin azalması, gen ürün konsantrasyonunun, bir XY hücredekine benzemesiyle sonuçlanır.
Son ürün eksikliği	Belirli bir enzimatik reaksiyonun ürününün eksikliği ya da azalmasının hastalığa yol açtığı patolojik mekanizma.
Epigenetik	Genotipe bağlı olmayan bir fenotipik etkiyi tanımlar. Gametogenez sırasında meydana gelen DNA metilasyonu, zigotik hücrelerdeki gen ekspresyonunu etkileyebilir, ancak metilasyon paterni sonraki nesillerde geri döndürülebilir ve böylece genotipi etkilemez
Ekspresivite	Mutant bir genotipin fenotipi etkileme derecesidir; hafiften şiddetliye değişebilen, ancak hiçbir zaman tamamen yok olmayan bir hastalık durumunun kantitatif bir ölçümüdür.
Fitness (üreyebilme yeteneği)	Varyant alelin, bireyin çocuk sahibi olabilmesi üzerindeki etkisi
Kurucu etki	Bir popülasyonda zararlı bir allelin beklenmedik bir şekilde yüksek sıklıkta bulunmasının bir çok muhtemel açıklamalarından biridir. Eğer popülasyon küçük bir atasal grup tarafından kurulmuşsa, şans eseri zararlı geni taşıyan bireylerin sayısı fazla olabilir.
Gamet	Bir sonraki nesil için üreme potansiyeli olan yumurta veya sperm tanımlar. Gametler mayoz geçirmiştir, dolayısıyla zigotik hücrelerde bulunan normal kromozom sayısının yarısını içerirler.
Gen dozajı	Belirli bir genden eksprese olan ürünün miktarının, hücre başına mevcut olan gen kopyası ile ortak olma ilkesidir.
Genetik beklenti	Zararlı bir geni taşıyan bireylerde gözlenen fenotipin, sonraki nesillerde daha şiddetli olarak ortaya çıktığı bir klinik durumdur. Muhtemel açıklamalar arasında birey seçiminde önyargı (ascertainment bias) veya üçlü tekrarların genişlemesi gibi çok basamaklı bir mutasyon mekanizması sayılabilir.
Haplotip	Rekombinasyonla kolayca ayrılmayan, yakın bağlantılı olan aleller kümesidir; genellikle, restriksiyon fragmant uzunluğu polimorfizmi gibi DNA dizi değişimlerini tanımlar.
Hemizigot	Bir lokusta, diğer alelin silinmesi veya normalde var olmaması dolayısıyla sadece tek bir alelin bulunması durumudur. örnek olarak erkeklerdeki X'e bağlı genler verilebilir.
Heterokromatin	Kromozomal materyalin iki farklı formundan biridir (diğeri ökromatindir). Kromozomal DNA proteinlere bağlı olup kondanse durumdadır. Heterokromatin yüksek oranda kondansedir ve genellikle aktif olarak transkripsiyona uğrayan genleri içermez

(Devam)

TABLO 2-1 Terimler ve anahtar kelimeler sözlüğü. (devam)

Terim	Tanım
Heteroplazmi	Bir hücrede normal ve anormal mitokondriyal DNA'nın bir arada bulunmasıdır.
Heterozigot avantajı	Belirli bir populasyonda resesif olarak kalıtılan mutasyonun beklenmedik derecede yüksek sıklığını açıklamanın bir yoludur. Yakın geçmişteki evrim sırasında, taşıyıcı (yani heterozigotların) fitness düzeyinin, mutant olmayan homozigot bireylerden daha yüksek olduğu ileri sürülür.
Heterozigot	Aynı lokusta birbirinden farklı olan iki alelin bulunması durumudur.
Homozigot	Aynı lokusta birbiriyle aynı olan iki alelin bulunması durumudur.
Hipermorfik	Hücre başına normal gen kopya sayısını artıran bir etkisi olan bir mutasyonu tanımlar.
Hipomorfik	Belirli bir gen ürününün aktivitesini azaltan ama tamamen yok etmeyen bir mutasyonu tanımlar.
İmprinting	Bir genin ifade edilip edilmemesinin anneden ya da babadan kalıtılmasına bağlı olduğu süreci tanımlar.
Bağlantı dengesizliği (Linkage disequilibrium)	Birbiriyle yakın ilişkili alellerin belli kombinasyonlarının ya da haplotiplerin, bir popülasyonda bireysel alel frekanslarıyla tahmin edilemeyen bir frekansta bulunması.
Lokus heterojenitesi	Farklı genlerdeki mutasyonların benzer veya eş fenotip sergilemeleri durumudur. Genetik heterojenite olarak da ifade edilir.
Mendelyen	Mendel kurallarına uygun, yani otozomal dominant, otozomal resesif, X'e bağlı dominant, veya X'e bağlı resesif geçiş gösteren bir kalıtım biçimidir.
Monozomi	Zigotik hücrelerde, belirli bir kromozomal segment veya kromozom kopya sayısının ikiden bire inmesi.
Mozaizm	Bir genetik değişikliğin, bir bireyin sadece bazı hücrelerinde var olması durumudur. Germline veya gonadal mozaizmde, değişiklik somatik hücrelerde bulunmaz, sadece germ hücrelerinde bulunur. Somatik mozaizmde, genetik değişiklik somatik hücrelerin hepsinde değil bazılarında bulunur. (ve genel olarak germ hücrelerinde bulunmaz).
Neomorfik	Gen ürününe yeni bir işlev kazandıran ve sonuçta gen dozajında değişiklikten farklı bir fenotip le sonuçlanan bir mutasyonu tanımlar.
Nondisjunction (Ayrılmama)	İki homolog kromozomun mayoz I'in metafaz evresinde ayrılmaması, veya iki kardeş kromatidin mayoz I'in metafazında veya mitozda birbirinden ayrılmaması durumudur.
Penetrans	Varyant genotipli bir bireyde, penetrans, belirtilen fenotipik kriterlerin var olup olmasına göre bir kalitatif ya hep ya hiç durumudur. Bir populasyonda eksik penetrans, varyant bir genotipe sahip bireyin aynı fenotipik kriterlere göre tanınmaması ihtimalini içerir.
Fenotipik heterojenite	Tek bir gendeki mutasyonların birçok farklı fenotip oluşturduğunda ortaya çıkan durumu ifade eder.
Postzigotik	Döllenmeden sonra meydana gelen ve genellikle mozaizme yol açan mutasyonel olay
Premutasyon	Kendi başına fenotipik bir değişikliğe yol açmayan, ancak ikinci bir değişikliğe yol açarak - tam patojenik varyant/tam mutasyon-fenotipik bir değişiklik oluşturma olasılığı yüksek olan genetik bir değişiklik.
Primordial germ hücresi	Gelişimin erken döneminde farklılaşarak gametleri oluşturan hücre grubu.
Resesif	Belirli bir mutant alelin, sadece mutant olmayan alelin yokluğunda bir fenotip oluşturduğu kalıtım modeli veya gen etkisidir. Bu nedenle, otozomal hastalıklarda, varyant ya da hastalık fenotipi, mutant alelin iki kopyası da mevcut olduğunda ifade edilir. X'e bağlı koşullar için, varyant veya hastalık fenotipi, normal alelin inaktif olduğu (heterozigot bir dişi) veya mevcut olmadığı (bir hemizigot erkek) hücrelerde, dokularda veya bireylerde ortaya çıkar
Robertsonian translokasyonu	İki akrosentrik kromozomun tek bir fonksiyonel sentromer ile kaynaştığı bir translokasyon tipidir. 45 kromozomlu bir Robertsonian translokasyon taşıyıcısı, normal miktarda kromozom materyaline sahiptir ve öploid olarak tanımlanır.
SNP	Tek nükleotid polimorfizmi (single nucleotide polymorphism) en çok görülen genetik varyasyondur. Bunların çoğu protein yapısını etkilemez, ancak ortak SNP'ler, diyabet, kalp hastalığı, hipertansiyon ve obezite gibi karmaşık ve yaygın hastalıklar ve bozukluklar üzerindeki genetik varyasyonların etkilerini belirlemek için değerli belirteçler olarak hizmet edebilir.

(Devam)

TABLO 2-1 Terimler ve anahtar kelimeler sözlüğü. (devam)

Terim	Tanım
Yapısal varyant	Genellikle tekrar eden öğeler arasındaki rekombinasyondan kaynaklanan bir silme, ekleme veya daha karmaşık yeniden düzenleme. "Kopya sayısı varyantı" (CNV) ve en yaygın genomik varyasyon türü olarak da anılır. Çoğu yapısal varyant, nispeten küçük (<10 kb) ve herhangi bir klinik fenotipe neden olmayan delesyon veya insersiyonları içerir. Daha büyük yapısal varyantların (> 100 kb) klinik etkilere sahip olma olasılığı giderek artmaktadır.
Substrat birikimi	Belirli bir enzimin eksikliğinin, o enzimin substratının dokuda veya kanda birikmesi sebebiyle hastalığa yol açtığı patojenik mekanizma.
Üçlü tekrar	Bir çok kez ardarda tekrar edilen bir trinükleotid dizisi örn. (XYZ) _n . Bu tip basit tekrarların uzunluğunda meydana gelen değişiklikler (dinükleotidve tetranükleotid de olabilir), birçok diğer tip mutasyondan çok daha sık ortaya çıkar; ayrıca trinükleotid tekrarların uzunluğunda meydana gelen değişiklikler, birçok kalıtsal hastalığın moleküler temelini oluşturur.
Trizomi	Hücre başına iki yerine üç kopya kromozom bölümü veya kromozomun bulunduğu anormal bir durumdur.
Varyant	Genetik bir dizi değişikliği. Bir varyant, "patojenik", "olası patojenik", "belirsiz anlamlılık", "muhtemelen iyi huylu" ve "iyi huylu" gibi etiketler kullanılarak ayrıca sınıflandırılabilir. Bu terminolojinin kullanımı, daha önce kullanılan "polimorfizm" ve "mutasyon" terimlerinin yerini almıştır.

etkileyen bir değişiklik sonucu ortaya çıkar. Bununla birlikte, bazı genetik hastalıklara (1) yakından bağlı bir grup genin silinmesine veya çoğalmasına neden olan yapısal yeniden düzenlemeler ve ya (2) mitoz veya mayoz sırasında hücre başına anormal sayıda kromozom ile sonuçlanan anormalliklere neden olur.

Genetik hastalıkların çoğunda hasta bireydeki her bir hücre, mutasyona uğramış geni veya genleri bir mutant yumurta veya sperm hücresi (**gamet**) den gelen kalıtım sonucu edinir. Bununla birlikte, gametik hücrenin mutasyonu, gelişimi sırasında ortaya çıkmış olabilir, bu durumda ebeveynin somatik hücrelerinin varyantı taşıması ve etkilenen bireyin 'de novo varyantı' olduğunu gösterir. Ek olarak, erken embriyogenez sırasında bazı varyantlar ortaya çıkabilir, bu durumda etkilenen bireyin dokuları anormal ve normal hücrelerin bir karışımı ya da **mozaizmi** içerir. Embriyogenez ve yeni mutasyonu germ hücrelerinin hepsinde değil bazılarında (**germline mozaizmi**), ya da somatik hücrelerinin hepsinde değil bazılarında (**somatik mozaizim**) taşıyabilir, veya her iki durumda geçerli olabilir.

Hastalar ve aileleri ile genetik hastalıkların tartışmasında yaygın olarak kullanılan terimlerin kısa bir incelemesiyle başlamak faydalıdır. Genler, DNA'nın yapısının ortaya konmasından çok önce bilinip çalışılmış olsa da, ancak yaygın olarak kullanılan tanımlama, bir geni ölçülebilir bir özellikten sorumlu olan bir ürün (genellikle protein) kodlayan kısa bir DNA dizisi (genellikle, <100,000 baz çifti uzunluğunda) olarak tanımlanır. DNA uzunluğu tipik şekliyle baz çifti, kilobaz çifti(kb), veya megabaz çifti (Mb) olarak ölçülür; kromozom uzunlukları 46-245 Mb arasında değişiklik gösterir. **Lokus**, belirli bir genin kromozom üzerinde bulunduğu bölgedir. Bir genin DNA sekansı, bir popülasyondaki ilgisiz birçok kişiyle karşılaştırıldığında neredeyse her zaman küçük farklılıklara sahiptir. Bu küçük farklılıklara o genin farklı **alelleri** denir. Tarihsel 'polimorfizm' ve 'mutasyon' terimleri mevcut bilimsel ve klinik söylemlerde nadiren kullanılmaktadır, bir 'polimorfizm' DNA sekansında % 1'den fazla bir popülasyon frekansı sergilediğinde ve hastalık oluşmasına katkıda bulunmadığında, iyi huylu bir değişken olarak tanımlanır. **Mutasyon**, DNA sekansında hastalık belirtisine katkıda bulunan

patojenik bir değişiklik olarak tanımlanır. Güncel olarak 'varyant' terimi, popülasyon açısından DNA sekansındaki bir değişikliği tanımlamak için önerilen terimdir ve şu şekillerde kullanılır; 'patojenik', 'olası patojenik', 'belirsiz anlamlılık', 'olası selim' ve 'selim'. Bir genin DNA dizisinde bir çok değişiklik meydana gelir, intronlarda veya belirli aminoasitleri kodlayan kodonların üçüncü gevşek (wobble) pozisyonunda meydana gelen bir çok değişiklik, gen ürününün yapısını veya ekspresyonunu etkilemez; dolayısıyla, tüm mutasyonlar biyokimyasal veya moleküler biyolojik bir fenotip ile sonuçlansa da, yani DNA'da bir değişiklik meydana gelse de, sadece bazıları klinik olarak anormal fenotiple sonuçlanır.

Moleküler düzeyde, varyant sekanslar genellikle laboratuvar değerlendirmesi (DNA sekanlama) yoluyla tespit edilir ve tek bir baz çifti değişikliği meydana geldiğinde tek bir nükleotit varyantı (single nükleotid varyant, SNV) olarak adlandırılır. Klinik düzeyde, varyant aleller, insan lökosit antijeni (HLA) tipi veya saç rengi gibi bir fenotip üzerindeki etkileri ile tanınır. Her otozomal genin iki kopyası veya aleli (yani, kromozomlar 1-22 üzerindeki genler) hücre başına mevcuttur. Özdeş kopya taşıyan bireyler **homozigotken**, iki kopyası birbirinden farklı olan bireyler **heterozigottur**. Bu terimler; 'homozigot' ve 'heterozigot' DNA dizisine, protein ürünlerine veya klinik fenotipe uygulanabilir. Başka bir deyişle, bir birey protein ürününü değiştirmeyen tek bir nükleotid polimorfizmi (single nucleotid polymorphism, SNP) için heterozigot olabilir, genetik bir hastalığa neden olan bir delesyon için heterozigot olabilir veya protein yapısında bir değişikliğe neden olan bir DNA sekansı değişikliği için heterozigot olabilir, ancak hastalığa neden olmaz.

Bu tartışma, sadece ölçülebilen herhangi bir özelliği ifade eden **fenotip** kelimesinin kullanımını göstermeye yardımcı olur, ölçüm, fenotipin niteliğine göre belirlenir. Saç rengi ve boyu, hastalıkla açıkça ilişkili olmayan sıradan bir gözlemciye kolayca görünen fenotiplerdir; diyabet ve koroner arter hastalığı, tipik olarak klinik araştırmayı gerektiren hastalık fenotipleridir; kısıtlama uzunluğu polimorfizimleri (restriction fragment length polymorphisms, RFLPs), basit dizi uzunluğu polimorfizimleri (simple sequence length polymorphisms, SSLPs) ve SNP'ler ancak bir laboratuvar testi ile tespit edilebilen moleküler biyolojik fenotiplerdir.