

## **KONFERANS VE PANEL ÖZETLERİ**

## Panel 1-a

### TIBBİ BİYOKİMYA UZMANLIK EĞİTİMİNDE STANDARDİZASYON ÇEKİRDEK EĞİTİM MÜFREDATIN YERİ

**Hülya Aybek**

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya A.D.

Tıpta uzmanlık eğitiminin temel amacı daha sağlıklı bir toplum yaratmak için nitelikli, yetkin “iyi” uzman hekim yetiştirmektir. Şüphesiz bu süreçte uzmanlık eğitimi niteliğinin sürdürülmesi çok önemlidir. Ülkemizde tıpta uzmanlık eğitimi ile ilgili yapılarda alan kapsamı gözetildiğinde Sağlık Bakanlığı Tıpta Uzmanlık Eğitim Kurulu (TUK) öne çıkmaktadır. Uzmanlık eğitiminde ulusal düzeyde standardizasyonun sağlanmasına yönelik çabalar giderek hız kazanmaktadır. Türk Tabipleri Birliği, Uzmanlık Dernekleri Eşgüdüm Kurulu (UDEK) ve Tıpta Uzmanlık Yeterlik Kurulları Eşgüdüm Kurulu (TUYEK) işbirliği ile günümüzde, hemen tüm uzmanlık dernekleri bir yandan kendi alanlarında uzmanlık eğitiminin müfredatları geliştirmekle, bir yandan da merkezi yeterlik sınavlarının alt yapısını oluşturmakla yoğun bir biçimde uğraşmaktadırlar.

Tüm tıp alanlarındaki uzmanlık eğitimi süreci, Sağlık Bakanlığı Tıpta Uzmanlık Kurulu tarafından hazırlanan, TIPTA VE DIŞ HEKİMLİĞİNDE UZMANLIK EĞİTİMİ YÖNETMELİĞİ ile düzenlenmektedir. Tıpta uzmanlık müfredatına göre temel tıp alanındaki uzmanlar TUK tarafından, alanındaki bilimsel, eğitsel, akademik yetkinliklerin yanı sıra klinik ve girişimsel yetkinliklere sahip bir hizmet sunucu olarak tanımlanmaktadır.

Yeterlik ne demektir? Yeterlik, tıptaki bir uzmanlık alanında yapılacak eğitimde uzman adayının dalı ile ilgili eğitimi yeterli bir şekilde alıp almadığının değerlendirilmesidir. Değerlendirmenin olabilmesi için adayın uzmanlık süresi boyunca belirlenmiş bir eğitim programını senelere yayılmış şekilde, kuramsal ve uygulamalı bir şekilde alması, alıp almadığının bir deftere kaydı ve takibi, bu eğitimi alacağı kurumun altyapı ve insan gücü yeterliliği ve sonunda neleri öğrendiğinin sınanması gerekmektedir.

Türk Klinik Biyokimya Yeterlik Kurulu; kurul ve komisyonları ile birlikte uzmanlık eğitimi programının geliştirilmesi, uygulanması ve değerlendirilmesi için standartlar belirleyen, yeterlik sınavları aracılığıyla yeterlik belgelendirmesi yapan, yeterlik belgesinin sürdürülmesinde koşulları belirleyen ve değerlendirmeleri sağlayan, uzmanlık eğitimi veren birimler için rehber bilgiler ve standartlar oluşturan, eğitim birimlerini gönüllülük temelinde ziyaret ederek değerlendiren, eksikleri belirleyen, giderilmesi için öneriler geliştiren ve eğitim birimlerinin akreditasyonunu sağlayan bir kuruluş olup, Türk Klinik Biyokimya Derneği ile eşgüdüm içerisinde ve bilimsel açıdan özerk olarak çalışır.

Tıbbi Biyokimya uzmanlık eğitimi müfredatının amacı; evrensel uzmanlık eğitimi kriterleri temel olmak üzere, ülke gereksinimleri de dikkate alınarak, ülkemizde sağlık hizmeti verebilecek nitelikli uzmanların yetiştirilmesidir. Bu müfredat ile uzmanlık eğitiminin bilgi, beceri ve tutum alanlarında tüm öğelerinin tanımlanması ve eğitim veren kurumlardaki standardizasyonun sağlanmasına katkıda bulunmak hedeflenmiştir.

## Panel 1-c

### TIBBİ BİYOKİMYA UZMANLIK EĞİTİMİNDE AKREDİTASYON YOLCULUĞU

**Ece Onur**

Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı

Akreditasyon; kurumların, hizmetlerin ve faaliyetlerin belirli yetkinlik ölçütlerine uygun olduğunu güvence altına almaya yönelik bir sistem olarak tanımlanabilir. Bir uzmanlık alanında eğitimin standardizasyonu ve uyumu ise, alanın tüm uzmanlarının yetkin ve yeterli bir hizmet sunabilmesi için bir ön koşuldur. Uzmanlık eğitiminin standardizasyonu için öncelikle tüm paydaşların katılımı ve katkısı ile hazırlanan bir çekirdek eğitim programının var olması gerekir. Eğitim kurumlarında, uzmanlık eğitiminin çekirdek eğitim programını kapsayacak şekilde düzenli bir şekilde verildiğinin güvence altına alınması ise akreditasyon ile mümkün olur.

Akreditasyon sürecinde değerlendirilen standartlar;

1. Uzmanlık öğrencilere yönelik standartlar.
2. Eğitim ve öğretim amaçlarına yönelik standartlar.
3. Eğitim programının hedefleri.
4. Program çıktıları ve değerlendirmeye yönelik standartlar.
5. Eğitim kadrosunun kalitesine yönelik standartlar.
6. Kurumun eğitimi ilgilendiren altyapısına yönelik standartlar olarak sıralanabilir.

Türkiye’de ilk defa 1994 yılında Türk Tabipleri Birliği (TTB)’nin önderliğinde gerçekleştirilen I. Tıpta Uzmanlık Eğitimi Kurultayı’nda tıpta uzmanlık eğitimi programları, eğitim kurumlarının altyapıları ve uzmanlığın belgelendirilmesine ilişkin sorunlar ve çözüm önerileri tartışılmıştır.

Bu tarihten itibaren Uzmanlık Dernekleri kendi alanlarındaki eğitim programlarını hazırlamaya başlamıştır. TKBD, Yeterlik Kurul ve Akreditasyon komisyonlarını kurarak Tıpta Uzmanlık Mevzuatı, Türk Klinik Biyokimya Derneği Tüzüğü, Türk Tabipleri Birliği Uzmanlık Dernekleri Eşgüdüm Kurulu (TTB-UDEK) ve Ulusal Yeterlik Kurulu (UYEK) Yönergeleri ile uyumlu olacak şekilde hazırlıklarını sürdürmüştür.

Amacı Tıbbi Biyokimya Uzmanlık Eğitim Programının eğitim birimlerinde uygulanması ve sürekli geliştirilmesi olan ve Türk Klinik Biyokimya Derneği Yeterlik Kurulu’nun bir alt komisyonu olarak görev yapan Akreditasyon Komisyonu; eğitim veren birimlerin gönüllülüğüne dayanan, ziyaret programları ana ilkeleri ile yürütülen bir akreditasyon mekanizması kurar. Akreditasyon için rehber bilgiler, değerlendirme formları, anketler ve standartlar oluşturur. Bu formların içeriği; eğitim programının amaç ve hedefleri ve bunları gerçekleştirmedeki etkinliği, uzmanlık alanındaki hedeflerin, bilgi, beceri, tutum ve davranışların, ölçülebilir davranışlar olarak açıkça tanımlanmış olup olmadığı, asistanların kazanımlarının beklenen düzeyde olup olmadığı, bu programın düzenli olarak uygulanıp uygulanmadığı, sağlık hizmeti ve eğitim açılarından alt yapının yeterliliği ve uygunluğu, eğitici ve tıbbi personelin sayısı ve yetkinliği, hizmetin hacmi ve çeşitliliği, sağlık hizmeti sunumunun organize ve sistematik olup olmadığı, görev tanımları, hizmet-eğitim dengesi açısından eğitim ortamının uygunluğu, araştırma olanaklarının bulunup bulunmadığı, eğitim alanların bu etkinliklere yeterince katılımı katılmadığı olarak sıralanabilir.

Akreditasyon Komisyonu tarafından gerçekleştirilen Kurum Ziyaretleri; Ziyaret öncesi etkinlikler, Ziyaret ve Ziyaret sonrası etkinlikler olarak gruplandırılır.

Akreditasyon Komisyonu eğitim birimlerini ziyaret ederek değerlendirir eksiklikleri belirler ve giderilmesi için öneriler geliştirir. Eğitim ve uygulama etkinliklerinin ayrıntılı ve zamanında kaydedilip kaydedilmediğini denetler. Asistan karneleri ve/veya portfolyoları yoluyla süreç içinde uygulanan becerileri, nicelik ve nitelik olarak izler ve akreditasyon raporunda değerlendirilir. Kurum ziyaretleri

ekibinde yer alacak kişilerin nitelikleri ve eğitimleri çok önemli olup akreditasyon ziyaretini gerçekleştirebilecek sertifikalı eğitimcilerin yer aldığı bir ziyaretçi havuzunun oluşturulması gerekir. Bu nedenle TKBD Yeterlik Kurulu tarafından Ziyaretçi Eğitim Toplantısı düzenlenerek katılımcılar sertifikalandırılmıştır. Her Ziyaret ekibinde TTB-UDEK temsilcisi de gözlemci olarak katılmaktadır. Tıbbi Biyokimya Uzmanlık Eğitimi alanında ilk kurum ziyareti 2020 yılının Ekim ayında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı'na gerçekleştirilmiştir.

Tıpta uzmanlık eğitiminin temel amacı daha sağlıklı bir toplum yaratmak için nitelikli, yetkin “iyi” uzman hekim yetiştirmektir. Eğitimde niteliğin sürdürülmesi akreditasyon süreci ile sağlanabilir. Ülkemizde Tıbbi Biyokimya uzmanlık eğitiminde akreditasyonun yaygınlaşması, eğitimin kalitesini arttırarak standardizasyonu sağlayacaktır. Bunun ötesinde, genç meslektaşlarımız akredite bir kurumda Tıbbi Biyokimya Uzmanlık Eğitimi almayı tercih edecektir. Eğitim Kurumları için hem araç hem de amaç olarak kabul edilebilen akreditasyon, hepimizin tercihi ve hedefi olmalıdır.

## **Panel 2**

### **YÜREKLER BİRLEŞTİ, YOK SAYILAN VAR EDİLDİ**

#### **Oya Bayındır**

Türk Klinik Biyokimya Derneği Kurucu Başkanı

"Yürekler birleşti, yok sayılan var edildi" başlıklı oturum klasik bir konferans/sunum niteliğinde değildir.

Burada camiamızın tıpta uzmanlık alanımızı kabul ettirme yolundaki saygın mücadelesi, yaşanmışlıklarla, anılarla, acı tatlı hatıralarla bir sohbet/tartışma ortamında uzmanlarımız ve tıpta uzmanlık öğrencilerimizin katkılarıyla tartışılacak ve geçmişten geleceğe bir bağ oluşturulacaktır.

## Panel 3-a

### BİR KAMU ÜNİVERSİTE HASTANESİ MERKEZ LABORATUVARI'NIN ISO 15189 AKREDİTASYONU

**Canan Çoker**

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı

Bir üniversite hastanesinin bölümü olarak tıbbi laboratuvarlarda akreditasyona hazırlık çalışmalarının yürütülmesi hem avantaj hem de dezavantajlar içermektedir. Üniversite Hastanesinde Tıbbi Biyokimya ve Tıbbi Mikrobiyoloji'nin farklı alanlarında yetkinleşmiş öğretim üyelerinin bulunması bir yandan laboratuvar akreditasyonuna derinlemesine ve alana özgü yaklaşımı mümkün kılar iken bir yandan da farklı görüşlerin varlığı sürecin uzamasına yol açabilmektedir. Teknik elemanların, öğretim üyeleri tarafından eğitilebilme olanağı, akreditasyonu içselleştirmesine büyük katkı sağlayabilmekte ancak çalışanların seçimi ve motivasyonu konusunda özellikle kamudaki bir üniversite hastanesinin laboratuvar yöneticisinin yaptırımlarının sınırlı olması akreditasyona uyumu güçleştirebilmektedir.

Laboratuvar, akredite olduktan sonra akreditasyonun gereklilikleri yıllar içinde bir kurum kültürüne dönüşmekte ve laboratuvarın hastane içindeki değeri ve prestiji artmaktadır. Ancak, ne yazık ki günümüz koşullarında ne bir üniversite hastanesi laboratuvarı olmak ne de akredite olmak laboratuvarın gelirin olumlu bir katkı yapmamaktadır. Bu sorun aşılamadığı sürece özellikle kamudaki üniversite hastanesi laboratuvarlarının akreditasyona yönelik girişimleri kısıtlı olacaktır.

## Panel 3-b

### LABORATUVARDA AKREDİTASYON; DENETÇİ BAKIŞI STANDART NEDİR? NE SAĞLAR?

**Fatih Bakır**

Lokman Hekim Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya A.D.

15189 standardı Aşağıdaki tabloda görüldüğü gibi beş ana başlık altında laboratuvara ait tanımlamaları içeren bir çerçeve sağlar.

- 1 **KAPSAM**
- 2 **ATIF YAPILAN STANDARD VE/VEYA DOKÜMANLAR**
- 3 **TERİMLER VE TARİFLER**
- 4 **YÖNETİM ŞARTLARI**
- 5 **TEKNİK ŞARTLAR**

İlk üç madde daha çok standart terminolojisi içinde standardın kapsamı, ilgili olduğu diğer standart ve dokümanlar ile içerisinde geçen terimler ve tariflerin olduğu maddelerdir. Asıl alan ile ilgili maddeler standardın 4. ve 5. Maddelerinde ifade edilmektedir. Dördüncü maddede asıl olarak yönetsel konulardan bahsedilirken 5. Maddede teknik konular ifade edilmektedir. Bu maddeler içerisinde her biri konunun detaylarını ifade eden 10-15 alt başlık yer almaktadır. Aslında bunlarda kendi içinde daha ayrıntılı başlıklar içeren üst başlıklardır.

#### 4 Yönetim Şartları

- 4.1 KURULUŞ VE YÖNETİM SORUMLULUĞU
- 4.2 KALİTE YÖNETİM SİSTEMİ
- 4.3 DOKÜMAN KONTROLÜ
- 4.4 HİZMET ANLAŞMALARI
- 4.5 BAŞVURU LABORATUVARLARI TARAFINDAN YAPILAN ANALİZLER
- 4.6 DIŞ HİZMETLER VE MALZEMELERİN TEMİNİ
- 4.7 DANIŞMANLIK HİZMETLERİ
- 4.8 ŞİKAYETLERİN ÇÖZÜMLENMESİ
- 4.9 UYGUNSUZLUKLARIN TANIMLANMASI VE KONTROLÜ
- 4.10 DÜZELTİCİ FAALİYET
- 4.11 ÖNLEYİCİ FAALİYET
- 4.12 SÜREKLİ İYİLEŞTİRME
- 4.13 KAYITLARIN KONTROLÜ
- 4.14 DEĞERLENDİRME VE TETKİKLER
- 4.15 YÖNETİMİN GÖZDEN GEÇİRMESİ

Yönetim şartları maddesi içinde laboratuvarın yönetim sistemini tanımlayan tam ve bütüncül bir yaklaşım sergilemektedir. Bu yaklaşım içerisinde yöneticinin sorumluluğundan tutun kalite yönetim sistemine, anlaşmalı kurumlarla yapılan anlaşmalardan dışarıdan alınan hizmetlerin tanımına, satın alma sürecinden müşteri ilişkilerin yönetimine kadar pek çok detayı barındırmaktadır.

#### 5 TEKNİK ŞARTLAR

- 5.1 PERSONEL
- 5.2 YERLEŞİM VE ORTAM KOŞULLARI
- 5.3 LABORATUVAR DONANIMI, REAKTİFLER VE SARF MALZEMELERİ
- 5.4 ANALİZ ÖNCESİ PROSESLER
- 5.5 ANALİZ PROSESLERİ

- 5.6 ANALİZ SONUÇLARI KALİTESİNİN GÜVENCE ALTINA ALINMASI
- 5.7 ANALİZ SONRASI PROSESLER
- 5.8 SONUÇLARIN RAPOR HALİNE GETİRİLMESİ
- 5.9 SONUÇLARIN YAYIMLANMASI
- 5.10 LABORATUVAR BİLGİ YÖNETİMİ

Beşinci maddenin alanı olan teknik şartlar başlığında laboratuvarda test yapılması için gerekli üç ana başlığa yönelik tanımlamaları içermektedir; Personel, reaktif ve sarf malzemeleri, donanım. Burada ele alınma şekli bizlerin laboratuvarlardaki günlük pratiği ile uyumlu olarak pre-analitik, analitik ve post-analitik süreç yaklaşımı şeklindedir.

Standartlarda detaylı tanımlamalar mevcuttur ancak hiçbir zaman bizler için hazır uygulama reçeteleri sağlamaz. Burada amaçlanan ilgili başlık hakkında gerekli tanımlamaları yaparak günlük uygulamalarla bağlantısının laboratuvar yetkilileri tarafından kendilerine ait yöntemlerle kurulmasıdır.

### **DENETÇİ DENETİMDE NE GÖRMEYİ BEKLER? NEYLE KARŞILAŞIR?**

Denetimler sırasında denetçiler bahsedile günlük uygulamalar ile standart arasında sınırları doğru çizilmiş bağlantılar görmeyi ister. Bunu sağlamanın en önemli şartı öncelikle standardın laboratuvar yönetimi ve personeli tarafından dikkatle okunup anlaşılmasıdır. Sonrasında standardın maddelerinde ifade edilen kavramların laboratuvar uygulamalarında nasıl sağlandığını gösteren kayıt ve uygulamaları görmek ister.

Ancak çoğunlukla karşılaşılan şey standarda dokümantasyon gözüyle bakan ve faaliyetlerinin odağını doküman hazırlamaya konumlandırmış bir kalite ekibi ve daha önceki bilgi birikimine uygun şekilde çalışmaya devam eden bir laboratuvar ekibidir. Hatta çoğu zaman alınan danışmanlıklar yoluyla daha önceden hazırlanmış doküman setine laboratuvarın bilgi ve verilerinin girilerek denetçinin ikna edilmeye çalışılmasıdır. Oysa burada beklenen doğru uygulama laboratuvarın daha önce sahip olduğu kurumsal kültürle oluşturduğu işleyiş düzenini dokümanla etmesidir.

Her laboratuvarın personel altyapısı, yönetimin yaklaşımı, finansal gücü ve o ana kadar yürüttüğü işlerin getirdiği kendine ait bir karakteristik yapısı vardır. Standardı okuyup buna uygun olarak gösterilecek faaliyetlerde bu karakteristik yapıdan kaynaklı sebeplerle farklı şekillerde sonuçlanacaktır. Örneğin sahada bazı laboratuvarlar bu dokümanda ifade edilen hususları daha çok şekli unsurları ile ele alırken karakteristik altyapısı daha iyi düzeyde olan laboratuvarlar buradaki tanımlamaları teknik konulara odaklanarak yorumlamakta ve test sonuçlarını etkileyebilecek yeni düzeltmeleri için fırsat olarak kullanmaktadır. Bazı laboratuvarlar fiziki altyapısını tamamen yenileyip yeni bir binada konumlanarak bu gereklilikleri sağlayabileceğine inanırken Yetkinliği daha yüksek olan bir laboratuvar fiziksel koşulları ne kadar kötü olursa olsun teknik yeterliliği ile standardın taleplerini çok daha kolay yerine getirebilmektedir.

Standardın hem yönetsel hem de Teknik maddelerini içeren tam ve kapsamlı uygulama dokümanı hazırlamış bir laboratuvar aslında kendisi için çok faydalı olabilecek bir işletme modeli oluşturmuş olur. Bu model sadece testlerin sağlıklı bir şekilde gerçekleştirilmesini sağlamakla kalmaz stok takibinden finansa, müşteri ilişkilerinden, hasta şikayetlerine kadar oldukça geniş bir çerçevede içerisinde günlük faaliyetlerin kolaylaştırılmasına yönelik bir araç olarak da kullanılabilir.

### **AKREDİTASYON SÜRECİ NASIL YÜRÜTÜLÜRSE SAĞLIKLI SONUÇLANIR**

Her laboratuvar kendi işletim modeline uygun olarak bir kalite ekibi oluşturmalıdır. Bu ekibin içerisinde standardı anlayabilecek yetkinliğe sahip daha öncesinde bu alanda deneyimli bir kalite temsilcisi olmalıdır. Laboratuvardaki tüm uygulamalar hakkında bilgi sahibi, alanında uygulamaları bilecek düzeyde deneyimli, yabancı dili iyi düzeyde bir laboratuvar uzmanı veya yöneticisi de bu ekipte yer almalıdır. Aynı ekibin içerisinde günlük uygulamaları yöneten laboratuvarın farklı birimleri arasında koordinasyonu sağlayabilecek deneyimli bir teknisyen veya başteknisyen de bulunmalıdır. Laboratuvarın büyüklüğü ve Finansal gücüne odaklı olarak daha büyük kalite ekipleri de kurulabilir. Bu ekipteki bir kişi yönetim tarafından kalite temsilcisi olarak atanmalı ve ihtiyaç duyacağı yetkiler kendisine verilmelidir. Daha da iyisi laboratuvar yöneticisinin doğrudan bu ekipte yer almasıdır.



Sonrasında bu ekip laboratuvar içindeki birimlerden ihtiyaç duyduğu kişilerin katılımıyla standardın belirlediği gereklilikleri yerine getirmek için genişletilebilir.

Kalite ekibi dokümanların hazırlığında öncesinde sahip olduğu doküman ve kayıtları da dikkate alarak standardın tüm maddelerini içerecek bir kalite el kitabı oluşturarak işe başlayabilir. Kalite el kitabı içerisinde standarttaki sırayı izleyerek talep edilen dokümanlara atıfta bulunarak tek tek maddeler kontrol edebilir. Eksikleri not alır ve sonrasında eksik dokümanları oluşturabilir. Bunların anlamlı bir bütün oluşturması için de ekip içerisindeki kalite deneyimli kişi doküman yönetim sistemi oluşturup bunu ekipteki diğer arkadaşlarını ile paylaşabilir. Ekipteki diğer kişiler doküman yönetimi eğitimi alıp bir dokümanın nasıl kalite sistemi içinde yer alacağını öğrendikten sonra kendi dokümanlarını oluşturmaya geçebilirler. Böylece laboratuvarı halihazırdaki doküman ve kayıtları kullanarak kendisine ait bir kalite yönetim sistemi oluşturabilir. Danışmanlık yoluyla elde edilen dokümanlar da kullanılabilir ancak hiçbiri kendilerinin oluşturulduğu doküman sistemi kadar kendilerine uyumlu olmayacaktır.

Bu yöntem kalite biriminde hazırlanmış, standardın ihtiyaç duyduğu tüm dokümanları hazırlamış ancak laboratuvarın günlük pratiğinden kopuk bir kalite sistemi oluşma riskini ortadan kaldıracaktır. Ayrıca standardın temel amaçlarından biri olan laboratuvarında yürütülen tüm iş ve süreçleri gözden geçirerek verimli haline getirilmesine yönelik bir imkan da ortaya koyacaktır. Eğer bu süreçleri gözden geçirilmeden gerekli düzeltme ve geliştirmeleri yapmadan sadece dokümantasyon oluşturmaya odaklanılırsa sonuç başarısız olacaktır.

## Panel 3-c

### ÖZEL TIBBİ LABORATUVARDA ISO 15189 AKREDİTASYON DENEYİMLERİ

**Murat Tahiroğlu**

Özel Yaşamlab Laboratuvarı

ISO 15189, tıbbi laboratuvarların akreditasyonuna hazırlık için gereken kalite yönetim gereklilikleri, teknik gereklilikleri ve tıbbi gereklilikleri içeren uluslararası standarttır. Bu standart tıbbi laboratuvar işlemlerinde, ekipmanlarında ve sonuçlarında rekabet ve sorumluluğun gelişimini teşvik etmektedir. Tıbbi laboratuvarların akreditasyonu ülkemizde hala gönüllük esasına dayanmaktadır.

Tıbbi Laboratuvar Akreditasyonunun yararlarından bazıları;

- Hastaya verilen hizmet kalitesinin artması,
- Çevreye duyarlı olmasının gerekliliği,
- Analitik performansın objektif değerlendirilmesinin sağlanması,
- Hasta ve çalışan gibi paydaşların dengeli memnuniyetinin önemsenmesi,
- Personellerin eğitim ile sürekli gelişmeyi gerektirmesi,
- Kalite hedeflerinin olması ve sürekli iyileştirmeyi hedeflemesi,
- Kuruma duyulan güveni artırması,
- Tüm sürecin izlemeyi ve kontrol altına alınmasını sağlamasıdır.

Akredite olmaya karar veren bir tıbbi laboratuvar akreditasyon standardına, kılavuzuna veya kontrol listelerine göre performansını kanıtlamak zorundadır. Standart ilk başta anlaşılması zor gibi görünse de terminolojinin anlaşılması veya herhangi standart maddesinin laboratuvarda uygulamasının ne olduğunun anlaşılması için özümsemesi gereklidir. Standartlar çoğunlukla ne yapılması gerektiğini belirtir, ancak nasıl yapılması gerektiği konusunda bir yol göstermemektedir. Nasıl yapılacağı konusunda rehberler, kılavuzlar gibi yayınlar yol gösterici olmaktadır.

Akreditasyon hazırlığında stratejik plan ve zaman çizelgesi geliştirilmesi önerilir. Hazırlanan stratejik planda yer alan maddeler;

- Mevcut durumun tespiti,
- Standartın yerleşim ve ortam koşulları maddesine uygun olarak fiziki koşullarda iyileştirmeler, düzenlemeler yapılması,
- Laboratuvarın Misyon, vizyon ve kalite politikasının belirlenmesi,
- Organizasyon Şemasının belirlenmesi,
- Teknik çalışmalar devam ederken yönetim için gereklilikler için çalışmalar yapılması,
- Toplam Kalite yönetimi konusunda personel eğitimi ve bilinçlendirme yapılması ve herkesin katılımının önemini vurgulanması,
- Örneklerin kabulü, taşınması ve saklanması için sistem oluşturulması,
- Laboratuvarın akredite olmak istediği deney ve analiz kapsamının belirlenmesi,
- Prosedürler, Talimatlar, görev tanımları, rehberlerin yazılması ve her yazılan dokümantasyonun Kalite El Kitabına dahil edilmesi,

Dokümanlar laboratuvarda yürürlüğe girdikten sonra laboratuvar içinde kullanımın eğitimi ve kontrolü gerekmektedir.

Nasıl ilerledik?

- Sistem hatları ortaya çıkmaya başlanınca laboratuvar içi denetim yapılması,
- Problemleri olan veya olabilecek alanların tespit edilmesi,
- LBYS'de ve kayıtlar ile ilk veri analizlerinin yapılması,
- Kalite indikatörlerinin belirlenmesi,
- Düzeltilici ve iyileştirme çalışmalarının yapılması,
- Verifikasyon çalışmaları, yeterlilik testleri, cihazlar arası karşılaştırma, ölçüm belirsizliği gibi analitik performansların ölçülmesi,
- Personelin bilgi ve becerisinin geliştirilmesi için standardın belirlediği eğitimlerin verilmesi,
- İç tetkikçi belirlenmesi ve eğitimlerinin alınması,

- Sistem hatları genel olarak tamamlanınca detaylı iç tetkik yapılması,
- Yıllık kalite hedeflerinin belirlenmesi ve kalite atraksiyon ve takip planı ile takip edilmeye başlanması,
- Yönetimin Gözden Geçirilmesinin yapılması.

TÜRKAK'a müracaat ettikten sonra süreç şu şekilde sıralanabilir;

- Dokümantasyonların ve istenen kayıtların elektronik ortamda yüklenmesi,
- Denetim ekibinin incelemesi,
- Laboratuvar denetiminin gerçekleşmesi,
- Uygunsuzlukların giderilmesi ve ihtiyaç duyulan dokümantasyonların güncellenmesi,
- Akreditasyon belgelendirilmesinin gerçekleşmesi.

Denetimlerden neler öğrendik?

Akreditasyon denetimleri laboratuvarın tüm performansının geliştirilmesi için önemli bir fırsattır. Rutin körlüğü içerisinde dikkatlerden kaçan uygunsuzlukların giderilmesi açısından değerlendirilmelidir.

- Standart-Kalite El Kitabı-Prosedür-Talimat-Uygulama uyumluluğu
- Personelin yeterlilik ve yetkinlik değerlendirmesinin objektif deliller içeren kayıtlarının tutulması
- Risk analizinin çalışan güvenliğinin yanında hasta güvenliğini içermesinin gerekliliği
- Covid-19 pandemisi ile birlikte Biyogüvenlik sorumlusu ve Biyogüvenlik rehberinin önemi, Covid-19'a yönelik risk analizi
- Tüm personelin öğrenim ve mesleki nitelikleri, eğitim ve deneyim ve yeterlilik değerlendirmelerine ilişkin tüm kayıtların izlenebilirliği
- Analiz için gerekli reaktif ve sarflarla ilgili kayıtların izlenebilirliğinin önemi
- Numunenin ilk alımından sonuçlanmasına kadar tüm aşamaların izlenebilirliğinin önemi
- Arşivin haritalandırılması ve izlenebilirliğinin sağlanmasının önemi
- Kalibrasyona tabi cihazların değerlendirilmesinin yapılmasının gerekliliği ve mikropipet gibi kalibrasyonu yapılan cihazların kalibrasyonun doğrulamasının belirli periyotlarda yapılmasının gerekliliği

Özel tıbbi laboratuvarda karşılaşılan zorluklar şu şekilde sıralanabilir;

- Personel sirkülasyonu ve eğitimlerin yapılması
- Preanalitik evrenin kontrolünün zorluğu
- Hizmet verilen kurum veya kuruluşlarda düzeltici önleyici faaliyetlerin yapılması
- Artan test talebi ile yeni donanımı devreye alınmasındaki sürecin zorluğu
- Değişen talepler ile sıfır stok yönetiminde zorluklar
- Standart maddesinin yorumlanmasında farklılıklar
- Maliyet

a) Görünen maliyetler-TÜRKAK'ın belirlediği yıllık katkı payları 2022 yılı için kapsam dahilindeki testler için %0.06

b) Görünmeyen maliyetler

Nelere Hazırlanıyoruz?

- İSO 15189:2022 standardı ve getirdiği risk modeli yönetim anlayışı
- CLIA 2024 ile analitik performans hesaplanmasında değişiklikler

## Panel 4-a

### ULUSAL YENİDOĞAN METABOLİK VE ENDOKRİN TARAMA PROGRAMI

**Nurgül Özcan**

Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Halk Sağlığı Referans Laboratuvarları Dairesi Başkanlığı

Tarama, bir toplumda hızla uygulanabilen testler ve muayenelerle bilinmeyen hastalıkların ortaya çıkarılmasıdır. Taramaların amacı; kronik hastalığı başlangıç döneminde saptamak ve erken dönemde tedaviye başlayarak olası sekellerin oluşmasını engellemek, hastalıkların toplumda yayılışını önlemek, sağlık açısından kişiyi bilinçlendirmek, hastalığın gidişini izlemek ve hekim-hasta ilişkilerini olumlu hale getirmektir.

Tarama yapılacak hastalık; toplum için önemli bir halk sağlığı sorunu olmalıdır. Tespit etmek nispeten kolay olmalı, hastalığın seyri bilinmeli, tedavi imkanı bulunmalı, maliyeti uygun olmalı, uzun vadeli prensip ve kriterler belirlenmelidir.

Yenidoğan tarama programları, tüm dünyada gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde halk sağlığı programları içerisinde çok önemli yeri olan koruyucu sağlık hizmetleridir.

Ülkemizde tüm yenidoğanların, Fenilketonüri ve Konjenital Hipotroidi yönünden taraması amacıyla 25.12.2006 tarihinde Sağlık Bakanlığı tarafından (AÇSAP Genel Müdürlüğü ve RSHM Başkanlığı koordinasyonu ile) ülke genelinde Ulusal Yenidoğan Tarama Programı başlatılmıştır. 2008 Ekim’de Biotinidaz eksikliği, Ocak 2015’ten itibaren ise Kistik Fibrozis taraması panele eklenmiştir. Konjenital Adrenal Hiperplazi taraması ise 27.03 2017 tarihinde pilot çalışma olarak başlatılmış, daha sonra her yıl il sayısı artırılarak devam etmiş ve 2022 yılında Ulusal Program kapsamına alınmıştır. Halen bu program Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü tarafından Halk Sağlığı Referans Laboratuvarları Dairesi Başkanlığı ve Çocuk ve Ergen Sağlığı Dairesi Başkanlığı koordinasyonu ile yürütülmektedir.

Tarama Programının işleyişi şu şekilde olmaktadır. İllerdeki tüm kamu ve özel sağlık kuruluşlarında yenidoğarlardan alınan kanlar, İl/ İlçe sağlık müdürlükleri tarafından bir otomasyon sistemine kayıt edildikten sonra Ankara ve İstanbul’daki tarama laboratuvarlarına gönderilmektedir. Ankara laboratuvarına 54 il, İstanbul laboratuvarına 27 il numune gönderilmektedir. Numunelerin laboratuvara kabulünden itibaren 72 saat içinde sonuç verilmekte ve sonuçlar NTP web sisteminde yayımlanmaktadır.

Ulusal Yenidoğan Metabolik ve Endokrin Tarama Programı kapsamında 5 hastalık taranmaktadır.

Fenilketonüri (FKU) taraması için flourometrik olarak fenilalanin düzeyi analiz edilmektedir. Doğrulama yöntemi olarak Tandem MS kullanılmaktadır.

Konjenital Hipotroidi taraması için FEIA yöntemi ile TSH düzeyi analiz edilmektedir.

Biotinidaz Eksikliği, taraması için flourometrik olarak biotinidaz enzim aktivitesi analiz edilmektedir.

Kistik Fibrozis, taraması için FEIA yöntemi ile immunreaktif tripsinojen düzeyi analiz edilmektedir.

Konjenital Adrenal Hiperplazi, Konjenital adrenal hiperplazi taramasında FEIA yöntemi ile 17 OH-Progesteron düzeyi analiz edilmektedir. Tandem MS yöntemi ile doğrulama analizi yapılmaktadır. Tandem MS ile 17-OHP, kortizol, 11-deoksikortizol, 21-deoksikortizol ve androstenedion düzeylerine bakılmaktadır.

Ülkemizde Yenidoğan Taramalarında kısa zamanda çok yol katedilmiştir. Gelecekte tarama paneline yeni parametreler eklenmesi için çalışmalar devam etmektedir.

## Panel 4-b

### YENİDOĞAN TARAMALARINDA VİZYON

Gülden Gökçay

İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Beslenme ve Metabolizma Bilim Dalı

Yenidoğan taramaları (YDT) belirli bir hastalık riski altında olabilecek çocukların belirlenmesi için tasarlanmış bir halk sağlığı hizmetidir. Testler, gözlemlenebilir herhangi bir semptom olmadan önce yapıldığında, sorun gelişmeden bir hastalığın veya durumun tanımlanmasına olanak sağlar. Erken tanı ve tedavi sekelleri engelleyebilir. Bir tarama testi belirli bir durumu doğrulayamaz veya dışlayamaz. Testin belirlediği vakalarda ileri değerlendirme gerekir. Tarama programı tanı, izlem, tedavi, eğitim ve değerlendirmeyi de içeren kapsayıcı bir sistem içinde yürütülmelidir.

Dünyada YDT'nin gelişimi 1960'lı yıllarda bakteriyel inhibisyon yönteminin kullanıldığı topuktan özel filtre kağıdına emdirilerek alınan bir damla kandan fenilketonüri (PKU) taraması ile başlamıştır. Konjenital hipotiroidi (1973), tirozinemi taraması (1975) gibi tek hastalık taramalarının programa ilave edilmesini izleyerek 1990'lı yıllarda tandem kütle spektrometrisinin (MS/MS) yenidoğan taramasında kullanımı, bir damla kanda 35'in üzerinde hastalığın taranabilmesine olanak sağlayarak genişletilmiş yenidoğan tarama (GYT) kabul görmüş ve taramanın boyutu değişmiştir. 2010'lu yıllarda ise genetik alanındaki gelişmeler sonucu yeni nesli dizileme teknolojisi YDT pilot çalışmalarında yerini almıştır.<sup>1</sup>

Tarama programların yaygın uygulanmaya başlaması ile taranması gereken hastalıkları belirleyebilmek için kriterlere gereksinim ortaya çıkmıştır. 1968'de Wilson ve Jungner'in tanımladığı ilk tarama kriterleri, 2008'de Dünya Sağlık Örgütü'nün çalışması ile güncellenmiştir.<sup>2,3</sup>

#### Wilson ve Jungner Tarama Kriterleri (1968)<sup>2</sup>

1. Taranacak durum önemli bir sağlık sorunu olmalıdır.
2. Hastalar için kabul edilmiş tedavi olmalıdır.
3. Tanı ve tedavi olanakları olmalıdır.
4. Tanımlanabilir latent, ya da erken bulgu veren bir evresi olmalıdır.
5. Hastalık taraması için bir test veya inceleme yöntemi bulunmalıdır.
6. Test toplum tarafından kabul görmelidir.
7. Hastalığın doğal seyri yeterince anlaşılmış olmalıdır.
8. Kimlerin tedavi edileceğine ilişkin fikir birliği olmalıdır.
9. Bir vakanın belirlenmesi için gereken harcama, aksi durumda yapılacak harcamalarla dengede olmalıdır.
10. Tarama işi tek seferlik değil, devamlı bir süreç olmalıdır.

#### WHO Tarama Kriterleri (2008)<sup>3</sup>

1. Tarama programı bilinen bir gereksinime cevap vermelidir.
2. Taramanın amaçları başlangıçta tanımlanmalıdır.
3. Tanımlanmış bir hedef kitle olmalıdır.
4. Tarama programının etkinliğine dair bilimsel kanıtlar bulunmalıdır.
5. Program eğitim, test, klinik hizmetler ve programı yönetimi ile entegre etmelidir.

6. Taramanın potansiyel risklerini en aza indirecek mekanizmalarla kalite güvencesi olmalıdır.
7. Program, bilinçli seçim, gizlilik ve özerkliğe saygı göstermelidir.
8. Program, eşitliği ve tüm hedef toplumun taramaya erişimini teşvik etmelidir.
9. Program değerlendirmesi en başından itibaren planlanmalıdır.
10. Taramanın genel faydaları zararından daha ağır basmalıdır.

2012’de bir çalışmada, Wilson-Jungner 10 kriterine YDT’ye özel 11 kriter daha eklenip, maddelere verilen puanla [karar puanı = toplam “evet sayısı” – “hayır sayısı” + (Fikir birliğinin olmadığı madde sayısı /2)] yapılan hesapla “pNBS karar puanı” elde edilerek, tarama adayları hastalıkların tarama programına dahil edilme endikasyonu açısından 21 tam puan alan PKU puanı ile kıyaslanması ve tarama önerisi açısından değerlendirilmesi önerilmiştir.<sup>4</sup>

YDT Avrupa’da 1960’larda PKU taraması ile başladı. Panel giderek genişletildi. Bugün 51 ülkede farklı tarama programları ortak bir uygulama olmadan ülkelerin kararlarına göre toplamda 39 hastalık için uygulanıyor.<sup>5</sup> Bu programlarda ülkemizde halen taranan hastalıkların dışında, tandem MS ile taranan organik asidemiler, yağ asidi oksidasyonu bozuklukları, aminoasidopatiler, galaktozemi, X’e bağlı adrenolökodistrofi, orak hücreli anemi, beta-talasemi, glukoz-6-fosfatdehidrogenaz eksikliği ve ağır kombine immun yetersizlik tarama programlarında yer alıyor. Lizozomal depo hastalıkları (LDH) pilot tarama programlarına girmiş durumdadır.<sup>6</sup> LDH’larında etkilenen bebeklerin erken tanısında MS/MS kullanımının yaygınlaşması, klinik açıdan da amino asit ve organik asit bozukluklarının tespiti kadar hassas ve değerli olduğu kanıtlanmaktadır. Dünyada tarama programlarının ülkelere göre güncel durumunun görülebileceği interaktif bir web sitesi üniversitemizin de içinde yer aldığı bir Tübitak projesi desteği ile geliştirilmiştir.<sup>7</sup>

Amerika Birleşik Devletleri önerilen ortak tarama programı (RUSP) kapsamında 35 esas ve 26 ikincil toplamda 61 hastalığın taranmasını önerse de eyaletler kendi programlarını uygulama eğilimindedir. Connecticut (66), Illinois (65), Kaliforniya (64), Kolumbiya (62), Newyork (60) hastalık ile YDT programının en yaygın uygulandığı eyaletler arasında olup yeni pilot tarama programlarına da yer verilmektedir.<sup>8,9</sup> Tarama programlarının denetiminde özellikle tanı gününün erken çekilmesi, geri çağırma oranının azaltılması ve kesin tanı sürecinin iyileştirilme çalışmaları dikkat çekmektedir. Sağlık açısından tanı zamanının kritik olabileceği hastalıklarda hekime bildirim yaşamın 5. gününü, tüm diğer durumlarda 7. gününü geçmemesi önerilmektedir.<sup>10</sup>

Türkiye’de YDT ilk olarak bir proje kapsamında 1986’da Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesinde fenilketonüri taraması ile başlatılmıştır. 1993’te programa İstanbul Tıp Fakültesi, Cumhuriyet ve Dokuz Eylül Üniversitelerinin katkısı ile program ülke içinde yaygınlaşmıştır. 2006 yılında Sağlık Bakanlığı sorumluluğunda Ulusal Yenidoğan Tarama Programı başlatılmış, fenilketonüriye konjenital hipotiroidi taraması eklenmiştir. Biyotinidaz eksikliği (2008), kistik fibroz (2015), konjenital adrenal hiperplazi (2021), spinal kaslar atrofi (2022) taraması güncel Ulusal YDT programında yer almaktadır.<sup>11,12</sup>

Ülkemizde ilk olarak Bilimdalımız’da yapılan tandem MS ile genişletilmiş yenidoğan taraması (GYT) İstanbul İlinde 2005- 2006 döneminde doğan 77,840 bebekte hastalık sıklığını 1:837 olarak saptamıştır.<sup>13</sup> Sağlık Bakanlığının 2012 GYT projesinde taranan 100,342 yenidoğanda hastalık prevalansı 1:1788 olarak bildirilmiştir. İstanbul İlinde 2016-2018 döneminde 17,066 yenidoğanda tandem MS sonuçlarının retrospektif değerlendirildiği bir başka çalışmada prevalans 1:1,422 olarak bildirilmiştir.<sup>14</sup>

Ülkemizde YDT programının geliştirilmesi için öneriler:

- Ülkemizde yılda yaklaşık 1.350.000 bebek doğmakta olup YDT kapsamında tekrar testlerle birlikte yıllık yaklaşık 1.500.000 test yapılmaktadır.
- Türkiye’de GYT’ye geçilmesi önemlidir ve gereklidir.
- Ülkemiz için hangi hastalıkların tarama panelinde yer alması gerektiği konusunda tavsiye kararı verecek bir Ulusal Tarama Komitesi oluşturulması gereklidir.

- GYT'ye geçiş ile ilgili detaylı bir değerlendirme için Bilim Komisyonu ile birlikte çalışmalara gereksinim vardır.
- GYT'ye geçiş için kapsamlı bir alt yapı hazırlığının planlı bir biçimde hayata geçirilmesi gereklidir.
- Tanı, tedavi merkezleri ve insan gücü planlaması önemli olup ilgili Bakanlık birimlerinin koordinasyon içerisinde yürüteceği çalışmalara gereksinim vardır.
- Tarama organizasyonun, özellikle kalıtsal metabolik hastalıkların erken tanısının, dünyadaki gelişmiş ülkelerdeki standartlarda yürütülebilmesi için çocuk metabolizma uzmanlarının ve kliniklerinin sayılarının artırılması, var olanların güçlendirilmesi gerekmektedir.
- Tanı laboratuvarlarını geliştirilmesi, tedavi merkezlerinin planlaması gerekmektedir.
- MS/MS teknolojisinin Ulusal GYT'de kullanılmaya gecikmeden başlanması gerekir.
- Mevcut sistemdeki 2 merkezle Ulusal GYT'nin sürdürülmesi mümkün değildir.
- Tarama merkezleri coğrafi bölgelere göre sayıca arttırılmalıdır.
- Çocuk metabolizma hastalıkları uzmanlarının olduğu bölgesel merkezler olarak planlanabilir.
- Taramada tüm MS/MS panelinin değerlendirmesi yerine skorlama sistemleri kullanılarak taranacak hastalıklar belirlenebilir.
- GYT Pilot Program olarak alt yapısı pozitif vakaları değerlendirmeye uygun bölgelerde başlatılmalıdır.
- Program geri çağırma oranlarının düşürülebilmesi 2. basamak tanı testleri ile birlikte planlanmalıdır.

#### Kaynaklar

1. <https://www.babysfirsttest.org/newborn-screening/screening-101>
2. Wilson JM, Jungner YG. Principles and practice of mass screening for disease. Bol Oficina Sanit Panam. 1968; 65(4):281-393.
3. Bull World Health Organ, 2008; 86(4): 317-319.
4. Petros M. Revisiting the Wilson-Jungner criteria: how can supplemental criteria guide public health in the era of genetic screening? Genet Med 2012; 14(1): 129-134.
5. Loeber JG, Platis D, Zetterström RH et als. Neonatal Screening in Europe Revisited: An ISNS Perspective on the Current State and Developments Since 2010. Int. J. Neonatal Screen. 2021, 7, 15. <https://doi.org/10.3390/ijns7010015>
6. Scott CR, Elliott S, Buroker N et als, Identification of infants at risk for developing Fabry, Pompe or Mucopolysaccharidosis-I from newborn blood spots by tandem mass spectrometry. J Pediatr 2013;163:498-503.
7. <https://www.nbsww.org>
8. <https://www.babysfirsttest.org/newborn-screening/states>
9. <https://www.hrsa.gov/advisory-committees/heritable-disorders/rusp/index.html>
10. <https://www.uclahealth.org/mattel/workfiles/Newborn-Screening/CA-NBS-Update-May-2018.pdf>
11. <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/>

12. Tezel B. Et al. The Development and Organization of Newborn Screening Programs in Turkey. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*. 2014;28(1):63–69.
13. Demirkol M., Gokcay G. et al., Expanded Newborn Screening Experience in İstanbul, *Journal of Inherited Metabolic Disease*. 2007;30:3-3.
14. Demirelce Ö, Aksungar FB, Saral NY, Kilercik M, Serteser M, Unsal I. Institutional experience of newborn screening for inborn metabolism disorders by tandem MS in the Turkish population. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2020;29:33(6):703-711.



## Panel 4-c

### ARDIŞIK KÜTLE SPEKTROMETRESİ İLE GENİŞLETİLMİŞ YENİDOĞAN TARAMALARI

Hüseyin Kayadibi

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Eskişehir

Yenidoğan taramalarında araştırılan doğumsal metabolik hastalıklarda bir enzim, taşıyıcı protein veya kofaktöründeki eksiklik ya da anormallikten dolayı spesifik metabolitler birikir veya eksilir. Bu metabolitlerin tespiti ve kantitasyonu için kullanılan ardışık kütle spektrometresi (LC-MS/MS) iki veya daha fazla kütle analizörünün birbirine bağlandığı enstrümental analiz tekniğidir. Bu ileri analitik teknik ile yapılan yenidoğan taramalarında serbest karnitin, açıl karnitinler ve amino asitler ölçülerek organik asidemiler, karnitin döngüsü, üre döngüsü, amino asit metabolizması ve yağ asidi oksidasyon bozuklukları saptanmaya çalışılır. Doğumsal metabolik hastalıkların tanısındaki gecikmeler ölüme bile neden olabileceği için yenidoğan tarama testleri ile bu hastalıklardan şüphe edilip erken tanı konulması çok önemlidir (1, 2). Hastanın hayat kalitesinin artacağı bu süreçte tıbbi biyokimya uzmanlarının klinisyenler ile iş birliği içinde olmaları oldukça kıymetlidir.

Yenidoğan taramalarının amacı, hastalıkların klinik bulgu ve belirtiler vermeden önce belirlenerek erken tanı ile morbidite ve mortalitenin azaltılmasıdır. Yenidoğan taraması yapılacak hastalıklar toplumda sık görülen, uygun bir tarama testi olan, taraması yapılmadığında erken tanısı zorlaşan, tedavi edilebilir, tedavi edilmediğinde ağır hasar bırakan ve maliyet etkin hastalıklar olmalıdır (2).

Dünyadaki ülkelerin farklı yenidoğan tarama programları olsa da taraması yapılan metabolik hastalıklar fenilketonüri, konjenital hipotiroidi, biyotinidaz eksikliği, akçaağaç şurubu idrar hastalığı, homosistinüri, galaktozemi, kistik fibrozis ve konjenital adrenal hiperplazidir. Ülkemizdeki Ulusal Yenidoğan Tarama Programı 25.12.2006 tarihinde fenilketonüri ve konjenital hipotiroidi taramaları ile başlamış ve sırasıyla biyotinidaz eksikliği, kistik fibrozis, konjenital adrenal hiperplazi ve spinal musküler distrofi taramaları eklenmiştir (3). Bu taramalar için LC-MS/MS kullanılmasına gerek olmamakla birlikte ülkemizdeki akraba evliliği oranının yüksek olması nedeni ile doğumsal metabolik hastalıkların görülme sıklığının fazla olması sebebiyle LC-MS/MS ile genişletilmiş yenidoğan taramalarının yapılması gerekliliği kaçınılmazdır.

Elektrospray iyonizasyon ardışık kütle spektrometresinin 1990'lı yılların başında yenidoğan taramalarında kullanılmasıyla birlikte tek bir kuru kan örneğinden aynı çalışmada yaklaşık 50 farklı hastalık taranabilir hale gelmiştir (2, 4). Doğumdan sonraki 48-72 saat içinde alınan kan örneğinden LC-MS/MS ile yapılan genişletilmiş yenidoğan taramalarında ürün iyon tarama, öncül iyon tarama, nötral kayıp tarama ve çoklu reaksiyon izleme modları kullanılarak amino asitler, serbest ve açıl karnitinler kantite edilebilir.

Sonuç olarak LC-MS/MS ile genişletilmiş yenidoğan taramalarını öğrenerek çocuk metabolizma hastalıkları uzmanları ile iş birliği halinde çalışıp doğumsal metabolik hastalığı olan yenidoğanların erken tanı ve tedavi izlemlerinde gerekirse ileri tetkiklerin yapılmasını, ayrıca uygun tedavilerinin hızlıca başlanmasını sağlamak konusunda biz klinik biyokimya uzmanlarına çok önemli görevler düşmektedir.

Anahtar kelimeler: Doğumsal Metabolik Hastalıklar, Genişletilmiş Yenidoğan Taramaları, LC-MS/MS

#### Kaynaklar

1. Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, editors. The Metabolic and molecular bases of inherited diseases, 8th ed. New York: McGrawHill; 2001.
2. Ozben T. Expanded newborn screening and confirmatory follow-up testing for inborn errors of metabolism detected by tandem mass spectrometry. Clin Chem Lab Med, 2013;51(1):157-176.

3. [https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/cocukergen-tp-liste/yenidogan\\_tarama\\_programi.html](https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/cocukergen-tp-liste/yenidogan_tarama_programi.html)

4. Lehotay DC, Hall P, Lepage J, Eichhorst JC, Etter ML, Greenberg CR. LC-MS/MS progress in newborn screening. Clin Biochem, 2011;44(1):21-31.

## K-1

### DOKTOR MUSTAFA ŞEVKET BENGİSU'NUN HİKÂYESİNDE, KURTULUŞ, KURULUŞ VE CUMHURİYET DEĞERLERİNİN ÖYKÜSÜ

Serra Menekay Öncel

Cumhuriyetimizin yüzüncü yılını kutladığımız bu günlerde; devletimizin kurtuluş ve kuruluş öyküsünü bilmek ve anlamak, Cumhuriyet değerlerini kavrayabilmenin ve anlamlandırabilmenin temelinde yer almaktadır. Bir Tıp Doktoru ve Biyokimya Uzmanı olarak, ikinci bir meslek şeklinde sürdürmekte olduğum tarihi roman yazarlığı sayesinde bugün siz değerli meslektaş ve hocalarıma bu konuşmayı yapma onuruna erişiyorum.

“**Kurtuluş, Kuruluş ve Cumhuriyet Değerlerinin öyküsü**” adlı konuşmamla sizi bir tarih yolculuğuna çıkaracağım. Üstelik bu yolculukta rehberliğimizi de yine bir hekim yapacak. Kurtuluş ve kuruluş mücadelesinde, liderimiz Mustafa Kemal Atatürk’ün yanı başında yer almış bir hekim olan Doktor Mustafa Şevket Bengisu’nun öyküsünde kurtuluşun, kuruluşun ve Cumhuriyetimizin değerlerine birlikte uzanacağız. Doktor Mustafa Şevket Bengisu’nun ilginç yaşam öyküsünde birlikte bulacağız temel değerlerimizi. Çok iyi bilmediğimiz, belki de hiç duymadığımız bir yaşam öyküsünde özetleyivereceğiz aslında hiç unutmamamız gereken geçmişimizi. Haydi, şimdi tutun elimden ve birlikte uzanalım geçmişe. Bugünü anlamak ve yarınları kurgulamak için geçmişe gitmek ve onu iyi bilmek gerek çünkü.

İzmir’in Ödemiş ilçesinin Mursallı köyünden Kasap Koca Ali’nin onuncu çocuğu olarak doğar Mustafa Şevket. Normalde koyun çobanı olacaktır ama çok zeki olduğunu abisi Süleyman fark eder. Onun ısrarıyla önce mahalle mektebine sonra da Ödemiş’in Emmioğlu mahallesindeki Rüştüye’ye gönderilir. Mustafa Şevket rüştiyeden sonra askeri liseye gider. Okuyup subay olmak en büyük arzusudur. Mustafa, askeri lisede de üstün başarılar sergileyip askeri tıbbiyeye seçilir. Tıbbiyeden mezun olduğunda Osmanlı’da muteber mesleklerden olan hem subay hem de doktor olmuştur.

Kulak burun boğaz ve göz hastalıkları ihtisası yapar. İhtisası sırasında Paris’e gönderilir. Paris’te en hayran kaldığı şey; Paris’in kendisi olur. “**Neden bizim şehirlerimiz de böyle değil?**” diye sorar kendine. Ödemiş’i de bir gün Paris gibi yapmak hayalini o günlerde kurar.

Uzmanlığını alır ve kura çeker, kurada Gülhane Askeri Hastanesi çıkar ama o ne yapıp edip Ödemiş’e gitmenin yollarını arar. Bulur da sonunda. Ödemiş’teki Redif taburu doktoruna becayiş yazısı yazar. Hasret biter. Ödemiş’e kavuşur ama bu görev sadece 3 ay sürer. Görevli olduğu redif taburu Yemen’e yollanır. Tabii Doktor Mustafa da. Yemen’de ordunun durumunu, askerinin perişanlığını, salgın hastalıkları, İngilizlerin oyunlarını yakından görür. Memleket iyiye gitmemektedir.

1905’te Şam’dayken tanışır Mustafa Kemal ile. O dönemde artık her aydının aklında tek bir soru vardır; “Ne olacak bu memleketin hali?” Mustafa Kemal, Vatan ve Hürriyet Cemiyetini kurmuş, kendisi gibi düşünenleri bu çatı altında toplamaktadır. Doktor Mustafa da katılır bu cemiyete.

1908’de Trablusgarp’ta yine beraber olurlar Mustafa Kemal ile ve Bingazi’de Şeyh Mansur ayaklanmasını birlikte bastırırlar. 1912’de Derne’de Recep Paşa’nın kumandasında Yüzbaşı rütbesiyle birliğin doktorluğunu yaparken, Kolağası rütbesindeki Mustafa Kemal ile aynı çadırda kalırlar. Dostlukları pekişir. Doktor Mustafa bu yıllarda İtalyanca öğrenmektedir. Mustafa Kemal bunu bir kenara not eder.

Doktor Mustafa Trablus’tayken Balkan harbi kaybedilir, Selanik elden gider, Osmanlı Trablusgarp’ı da İtalyanlara bırakmak zorunda kalır. Vatan eriyip gitmekte, devlet parçalanmaktadır. Doktor Mustafa ihtisasını alalı neredeyse on yıl olmuştur ama cepheden cepheye koşmaktan başka bir şey yapamamış kendisine bir aile bile kuramamıştır. Bingazi dönüşü Ödemiş’te Mısırlızadelerin torunu Suat Hanımla tanışılır. Ancak 1914’te patlayan Birinci Dünya Savaşı Doktor’u yeni cephelere sürükler. 28 Temmuz

1914 Birinci Dünya Savaşı başlar. 29 Ekim 1914 Osmanlı Almanların yanında savaşa girer. 18 Mart 1915 İngiliz ve Fransız donanmaları Çanakkale'ye saldırır.

Mustafa Kemal o sırada Softa Askeri Ataşesidir. Uzun çabalar ve ısrarlar sonucu Çanakkale'de görev almayı başarır ve firkasına Baştabip olarak da Doktor Mustafa'yı aldırır. 25 Nisan'da Conkbayırı'nda birliktedirler. Mustafa Kemal «*Asker süngü tak! Yere yat! Ben size taarruzu emretmiyorum, ölmeyi emrediyorum! Biz ölünceye kadar geçecek zaman zarfında yerimize başka kuvvetler ve komutanlar geçebilir.*» emrini o gün verir. Savaş tam olarak o gün kazanılır belki de. Doktor Mustafa'nın atının başı o gün uçaktan atılan bir bomba ile uçar. Doktor hafif yaralanır. Ama Çanakkale geçilmez.

1916'da Doktor Mustafa artık Filistin Cephesindedir. Çok kötü yaralı bir Yüzbaşı getirirler. Yüzbaşı nişanlısının resmine bakarken şehit olur. Doktor Mustafa nişanlı 3 yıl olmuştur ama bu sürede yine yeni cephelere koşmaktan nişanlısını görememiş ve memleketine gidememiştir. Artık savaşın sonu da bellidir. Tayin ister, senelik izin alır, Ödemiş'e gider. Hemen düğünleri yapılır. 24 Ekim 1916'da evlenirler ve Doktor cephe gerisi göreve atanır. Tarsus'a tayin olurlar.

Tarsus başlangıçta sakindir. İlk çocukları Sami burada dünyaya gelir. Doktor eşine doğum hediyesi olarak bir pırlanta kolye armağan eder. Birinci Dünya Savaşı Doktor Mustafa Tarsus'tayken biter. Mondros Mütarekesi imzalanır. Ancak barış gelmez. Mütareke sonrası işgaller başlar. Fransızlar Adana'dadır, Ermeniler huzursuzluklar çıkarmaya başlamıştır. Tarsus da artık güvenli değildir. Doktor Mustafa kararını verir, ordudan istifa eder. Niyetleri Ödemiş'e yerleşip, memleketlerinde ailelerini büyütmek ve sakin bir hayat sürmektir. Ancak bu da mümkün olmaz çünkü 15 Mayıs 1919'da başlayan Yunan işgali Ödemiş'e 31 Mayıs 1919'da ulaşır. Ödemişlilerin büyük kısmı Doktor gibi düşünmekte ve haksız Yunan işgaline karşı direnmek istemektedir. Oysa saray sessiz kalınmasını ve işgale boyun eğilmesini istemektedir. Ödemişliler bunu içlerine sindiremez. Bir direniş organize edilir. Mütarekeden kalan silah depoları açılır, tüfekler onarılır. Anadolu'da başlayan milli hareket ile irtibata geçilir. Ödemiş'te Kuvayı Milliye Hükümeti kurulmuştur. Doktor Mustafa da bu hükümetin üyesidir.

Yunan Ordusu Ödemiş'te kurşunlarla karşılaşacaktır. Bunun için gerekli tüm hazırlıklar yapılır ve cephe kurulur. Yunan işgaline karşı bütünüyle halk tarafından verilen ilk cephe savaşı olan «İlkkurşun direnişi» 1 Haziran 1919'da Ödemiş'te yaşanır. Doktor Mustafa da bu savaşta cephe gerisine sahra hastanesi kurar, Kuvayı Milliyecilerden yaralananların ilk müdahalelerini yapar. O gün Ödemiş'te 300 kişilik Yiğit Ordusu, 3000 kişilik tam teçhizatlı Yunan Ordusuna saatlerce kafa tutar, silah sıkar ama işgali önleyemez. 2 Haziran 1919'da Ödemiş Yunan ordusu tarafından işgal edilir.

Rum Doktor Kotrilli'nin Doktor Mustafa'yı Yunan karakoluna şikâyet etmesiyle Doktor'u sorguya çeker Yunanlılar. Bu sırada kendisine işkence edilir. Artık Ödemiş'te kendisine ve ailesine rahat verilmeyeceğini anlayan Doktor, karısıyla çocuğunu İzmir'e yerleştirip Alaşehir cephesine geçer. Alaşehir Gureba Hastanesi Başhekimi Doktor Binbaşı Mustafa Şevket olarak yeni görevine başlar. Bu sırada Mustafa Kemal ile temasları sürmektedir. Mustafa Kemal Paşa, Erzurum ve Sivas kongrelerini gerçekleştirmiş ve Müdafai Hukuk Cemiyetlerinin yurt sathına yayılmasını istemiştir. Doktor burada da görev alır ve gizlice Ödemiş'e geçerek Müdafa-i Hukuk Cemiyeti Ödemiş Şubesini kurar. 23 Nisan 1920'de Mustafa Kemal Paşa tarafından İzmir milletvekili olarak Ankara'ya çağrılır. Aynı gün İzmir'den kızının doğduğu haberini alır. Doktor Mustafa, İzmir'deki eşini telgrafla tebrik edip Ankara'nın yolunu tutar.

Ankara'ya gelir gelmez Mustafa Kemal Paşa, Doktor Mustafa Bey'i yanına çağırır. Doktor Mustafa'nın İtalyanca bildiğini unutmayan Mustafa Kemal Paşa, kendisine İtalyanlardan silah ve istihbarat temini yapacağı gizli bir görev verir. Görev ikisinin arasında kalacaktır ve Doktor bu görev için ailesiyle birlikte Rodos adasına gidecektir. Görev kurtuluşa kadar sürecektir ve maaşı da yoktur. Doktor bu son derece gizli ve tehlikeli görevi kabul eder. Hemen milletvekilliğinden istifa dilekçesini yazar ve Mustafa Kemal Paşa'ya gerektiğinde kullanmak üzere verir. İzmir'e gidip karısını ve iki çocuğunu alır, Rodos'a gider.

Rodos'ta ilk günlerde otelinde kaldıkları Arif Bey ile dostluk kurarlar. Suat Hanım da, Arif Bey'in eşi Vasfiye hanımla arkadaş olur. Doktor Mustafa ve Suat Hanım Rodos'ta sakin ve güzel bir aile hayatına başlarlar. Ancak bir süre sonra Doktor Mustafa, gizlice ortadan kaybolmaya başlar. Bazen geceleri bile eve gelmemektedir. Elbette bu sırada İtalyanlarla temas kurmakta ve Anadolu'ya silah taşımaktadır.

Ancak Suat Hanımdan bile gizli icra edilen bu görev Suat Hanımı endişelendirmekte Doktor'u ise ev yaşantısında zorlamaktadır. Doktor bir süre sonra İtalyanların güvenini kazanır ve İtalyanlardan yüklüce silah ve cephane sağlamayı başarır. Bu mühimmatın Anadolu'ya geçirilmesi kolay değildir. Büyük bir gemi gerekmektedir ve böyle büyük bir geminin navlun ücretini ödemek için çok para lazımdır. Oysa Doktor Mustafa'nın elindeki avucundaki bütün para çoktan tükenmiştir. Doktor ne yapacağını bilemeyerek kıvrınmakta, sıkıntısı eşi Suat Hanım'ın da gözünden kaçmamaktadır. O günlerde Suat Hanım eşine ne olup bittiğini, neden bu kadar sıkıldığını sorar. Doktor eşine gizli görevini açıklamak zorunda kalır ve geminin ücretini temin edemediği için çok sıkıldığını söyler. Bunun üzerine Suat Hanım Tarsus'ta Doktor'un kendisine hediye ettiği pırlanta kolyeyi satması için kocasına verir. Memleket kurtuluş savaşını kazanamazsa ben bu kolyeyi de takamam der. Doktor pırlanta gerdanlığı satar ama en değerli eşyasını satmış olmasına karşın gemi kirası olarak istenen parayı yine de denkleştiremez. Derdini Arif Bey'e anlatmak zorunda kalır. Arif Bey, derhal otelin kasasını açıp gereken parayı Doktor'a verir. Hemen ayarlamaları yapan ve son hazırlıkları tamamlayan Doktor, silahları gece yarısından sonra gemiye yükler ve bizzat kendisi de silahların başında Anadolu'ya geçer. İtalyanlardan sağlanan silah ve mühimmat desteği Batı Cephesi için kritik bir değerdedir.

Rodos'taki Türkler Kurtuluş Savaşını uzaktan izlemektedirler. Nihayet 3 Eylül'de Ödemiş'in ve 9 Eylül'de İzmir'in kurtulduğunun haberi Rodos'a geldiğinde sevinçten çılgına dönerler. Hemen toparlanırlar, memlekete döneceklerdir. Bu kez yanlarında Rodoslu Arif Bey ve ailesi de vardır. Hep birlikte İzmir'e geçerler. İzmir yeni kurtulmuştur ve Mustafa Kemal Paşa henüz İzmir'dedir. Doktor, Mustafa Kemal Paşa'yı ziyarete gittiğinde iki dostun sınımsız kucaklaşmaları etraflarındaki herkesi hayrete düşürür. Çünkü Mustafa Kemal Paşa'nın bu kadar içtenlikte sarıldığı ve yakın oldukları çok belli olan bu kişiyi Paşa'nın etrafındaki kimse tanımamakta, herkes **"Bu kim?"** diye sormaktadır. Mustafa Kemal Paşa, Doktor'u; **"Kurtuluş düşüncesinin başından beri ortağı, mücadelemizin ısrarlı savaşçılarından biri ve ideal arkadaşım."** diyerek etrafındakilere tanıtır. İnönü savaşlarının kahramanı Albay İsmet Bey ile Doktor Mustafa bu şekilde tanışmış olur. Memleket Lozan'ın eşliğindedir. Cephedeki savaş bitmiş olmasına karşın, iktidar olma mücadelesi nedeniyle başlayan siyasi savaş artan hızıyla sürmektedir. Mustafa Kemal Paşa, hizipleri birleştirmek için çok çalışmış ancak bu mümkün olmamıştır. Memleketin bütünlüğünü, ulusun bağımsızlığını ve barışın devamını sağlamak için gereken tüm hedeflere ülkenin yönlendirilmesi gerekmektedir. Bunu sağlamak için Mustafa Kemal Paşa, Müdafaa-i Hukuk Cemiyetini bir siyasi partiye çevirmek ve her yerde bu partinin şubelerini açmak istemektedir. Düşündüğü bu yapılanmayı daha o ilk günkü görüşmelerinde Doktor'a anlatır ve ona Ödemiş'te seçimler için şimdiden halka fikir aşılması görevini verir. Çoluk çocuğu İzmir'e yerleştiren Doktor, Mustafa Kemal Paşa'dan aldığı görevi yerine getirmek üzere hemen Ödemiş'e doğru yola çıkar. Şimdi böyle anlatınca çok normalmiş gibi gelmiş olabilir belki size ama hiç de normal değil bu yaşananlar aslında. Daha İzmir yeni kurtulmuş, kazanılması imkânsız denilen bir savaş yeni kazanılmış. Zaferin mimarı Mustafa Kemal Paşa kutlama yapacağına, sonraki adımları çoktan planlamış olarak görev dağılımı yapıyor. Öbür tarafta Doktor Mustafa Bey, zaferi duyar duymaz biri yeni doğmuş bebek, üç çocuğunu ve karısını, evini, eşyasını toparlayıp hızla İzmir'e geliyor, yetmezmiş gibi yanına bir de dava arkadaşı Arif Bey'i ailesiyle birlikte alıyor. Daha yeni geldik diyeceğine Mustafa Kemal Paşa'dan aldığı yeni yeni görevi yerine getirebilmek için herkesi İzmir'de bırakıp Ödemiş'e gidiyor. Normal mi? Tıpkı daha yeni milletvekili olarak Ankara'ya ilk meclise gitmişken her şeyi bir anda bırakıp Rodos'a gizli görevle gittiği kadar normal. Ama zaten vatan kurtaran kahraman olmak normal bir şey değil, öyle değil mi? Biz Doktor Mustafa Bey'in öyküsünü anlatmayı sürdürelim.

Doktor o gün burnunda tüten memleketi Ödemiş'e trenle döner. Ayrıralı iki yıl olmuştur. Döndüğünde bulduğu Ödemiş, işgalle ve savaşla daha da perişan hale gelmiştir. Bu durum memleket aşkı ile yanan Doktor'u çok üzer. Öğrenciliği zamanında gördüğü Paris'i düşündüğünde içini gıpta ve hatta kıskançlık hissi kaplar ve **"Niçin Ödemiş de Paris gibi olmasın?"** diye yeniden sorar kendine. Bu zor görünen işi kendisinin başarabileceğini düşünür. Bir sonraki hedefi bu olmalıdır. Vatan kurtulmuştur artık, şimdi yeniden kurulma zamanıdır. Kuruluş için de örgütlenme gereklidir. Bunun için Doktor, Ödemiş'teki arkadaşlarını toplar ve Paşa'nın kendisine verdiği görevi anlatır. Hep birlikte örgütlenirler ve Cemiyetin kuruluş haberini Mustafa Kemal Paşaya bildirirler. Bir sonraki hedef seçimlerdir. 1923 yılında yapılacak Millet Meclisi seçimlerine cemiyetin iyi bir aday hazırlaması gerekmektedir. Bu adayın önce Belediye Başkanı seçilmesi ve bu şekilde halka tanıtılması en kısa ve doğru yoldur. Doktor'un kafasında bu aday hazır; Saracoğlu Şükrü Bey. Şükrü Bey, Doktor'un Ödemiş'teki Rüştüyeden arkadaşıdır. Daha sonra

İzmir’de ve İstanbul’da öğrenimini sürdürmüş, sonra da Cenevre’de siyaset okumuştur. Mart sonunda yapılacak milletvekili seçimleri için Mustafa Kemal Paşa, Doktor Mustafa Bey’in aday olmasını ister. Ancak Doktor’un hedefi Ödemiş’te kalıp doğrudan Ödemiş’e hizmet etmek, Ödemiş’i Paris gibi modern bir şehir haline getirmektir. Doktor, Mustafa Kemal Paşa’ya milletvekilli aday olarak Şükrü Bey’i önerir. Mustafa Kemal Paşa, Şükrü Bey’i tanımadığı için Doktor’a Şükrü Bey’e kefil olup olamayacağını sorar. Doktor kefil olduğunu Paşa’ya bildirince Şükrü Bey milletvekili adaylığına kabul edilir. Yapılan genel seçimlerde Şükrü Bey, İzmir Milletvekili olarak seçilir. Saracoğlu Şükrü Bey’in daha sonra Başbakanlığa ve Meclis Başkanlığına kadar varacak olan siyasi kariyeri böyle başlar.

Doktor Mustafa, Ödemiş’te hem belediyenin işleriyle ilgilenmekte, hem de doktorluk yapmaktadır. Doktor’un başkanlığını yürüttüğü Cemiyet, 9 Eylül 1923 tarihinde Halk Fırkası olur. Halk Fırkasının kurulmasından sonra daha da güçlenen Mustafa Kemal Paşa ve kadrosu 29 Ekim 1923’te Cumhuriyeti ilan eder. Doktor Mustafa’nın uzun zaman önce Mustafa Kemal ile birlikte kurduğu hayal böylece gerçek olur, kayıtsız şartsız milletin egemenliğindeki Cumhuriyet rejimi artık yeni kurulan ülkenin yönetim şeklidir. Mustafa Kemal Paşa ülke için düşünüp planladığı bir önemli hedefi daha yerine getirmiştir. Doktor’un da Ödemiş için hayalleri vardır. Onun Ödemiş’te yapmaya çalıştığı ve yaptığı şeylerin her biri birbirinden değerlidir. Ödemiş’te ilk tütüncüler kooperatifinin kurulmasından tutun da elde edilen tütünün kooperatif kanalıyla doğrudan Avrupa’ya pazarlanması çalışmalarına veya Işık şirketi adlı şirketin kurularak Ödemiş’e elektrik getirilmesi çabalarına kadar pek çok çalışma, bazıları tam olarak başarıya ulaşmasa da önemli ve uzak görüşlü çabalarlardır. Doktor 1927 yılında Ödemiş Belediye Başkanı seçildikten sonra da çok önemli hizmetlerde bulunur. Bugün bile halen Ödemiş’te Doktor’un eserlerini görmekte ve onları kullanmaktayız.

Ödemiş o yıllarda tahminen on-on beş bin nüfuslu, çevresiyle birlikte 80 bin kişinin yaşadığı, kasaba görünümünde tipik bir Anadolu şehridir. Etrafında su kaynakları bol olduğu halde şehrin kendisi susuzdur. Halk suyu mahalle çeşmelerinden almaktadır. Ödemiş’in bir şehir planı yoktur ve yerleşim çok düzensizdir. Kanalizasyon da yoktur. Ekonomik olarak da pek parlak durumda olmayan Ödemiş’te 1927 yılında, tarım ve hayvancılığın dışında 15 zeytinyağı fabrikası, el tezgâhlarına dayalı ipek mensucat (mendil, eşarp ve kumaş dokumacılığı) dokuma bez ve peştamal üretimiyle Ödemiş’in eski bir sanatı olan urgancılıktan başka gelir getirecek kaynak veya yatırım yoktur. Doktor 1930 yılında Ödemiş’te bir kalkınma planı başlatır. Ödemiş’e elektriği, suyu, kanalizasyonu, şehir imar planını getirir. Ayrıca Gölcük’e de bir otel yapılır. Bütün bunların yapılması kolay olmaz. Her biri okunması, öğrenilmesi ve ders alınması gereken ayrı bir süreç, hatta bir maceradır. Örneğin imar planı için yapılan kamulaştırmalar halkla doktorun arasının bozulmasına neden olur. Suyu getirme süreci başlı başına bir roman konusu olabilecek kadar uzun ve zorlu bir mücadeledir. Sonuçta Cumhuriyetin ilk on yılında bir ilçe olarak Ödemiş de Doktor’un sayesinde elektriğe kavuşur. Ödemiş’in şehir planını İzmir’de yaşayan Macar asıllı mühendis Scarpa, kanalizasyon planını ise Fransız asıllı mühendis Jüber, doktorun isteği üzerine yaparlar. Jüber, Paris’teki benzerlerinden hareketle Havuzlu Parkı tasarlar. Nihayet adım adım Ödemiş Paris olmaktadır. Doktor Ödemiş Belediye Başkanı iken elektriği, suyu ve Gölcük yaylasına yolu getirmek için Ankara’nın yolunu epeyce tutar. Bayındırlık Bakanlığına bolca başvurur. O yıllarda hükümette Saracoğlu Şükrü Bey Maliye Bakanı olarak görev yapmaktadır. Bu Ödemiş’in yeniden yapılanmasına kuşkusuz önemli katkı sunar.

Yaylaya yolun yapılacağı müjdesini vermek üzere Doktor Genev (Zeytinlik) köyüne gittiğinde, köylüler bu haberi hiç de sevinçle karşılamazlar çünkü Genev köylüleri yaylaya çıkmak isteyen insanları hayvanlarla taşıyarak para kazanmaktadırlar. İnsanların kendi otomobilleri veya araçlarıyla gidebilecekleri bir yol açılıyor olması onları kazançlarından edecektir. Yolun açılması çalışmalarını sürerken Doktor, bu köylülere nasıl yapıp da bir gelir kaynağı oluşturulabileceğini düşünür durur. Ödemiş’in Bozdağ ve Gölcük yaylalarında geniş çayırlar ve mezzarlar vardır. Bunlar devletin ve hazinenin malıdır. Devlet bu toprakları köylüye dağıtırsa köylü buraları ekip biçerse, köylüye yeni bir gelir olanağı yaratılmış olur ve inşa ettikleri bu yol da köylünün yeni tarlalarına ulaşmasını sağlar diye düşünür Doktor. Hemen Ankara’nın yolunu tutar ve bu fikrini hemşerisi Maliye Bakanı Saracoğlu Şükrü Bey’le paylaşır. İkisi birlikte konuyu, bu işin yurt çapında yapılabileceğini de belirterek, Başbakan İnönü’ye aktarırlar. İnönü de bu fikre sıcak bakınca konuyu hep birlikte Mustafa Kemal Paşa’ya iletirler. Mustafa Kemal Paşa, öteden beri toprak reformuna yürekten inanmaktadır. **“Biz köylü memleketin efendisidir dedik, bu hareket bu sözümüzün yerine getirilmesi olacaktır.”** diyerek Ödemiş yaylalarında

hazine arazilerinin köylülere dağıtılmasının örnek bir başlangıç olarak denenmesini ister. Maliye Bakanı Saracoğlu Şükrü Bey'e dönerek, "**Siz iki hemşeri, bu işi başarınız.**" der. Ödemiş pilot bölge olur ve hemen Ankara'dan yaylalardaki çayırları ölçüp nüfus ve aile başına dağıtım işini yapacak bir tapu fen heyeti Ödemiş'e gelir. Kısa sürede tamamlanan Köylüyü Topraklandırma Projesi ile 1928 yılı baharında Gölcük ve Bozdağ yaylalarındaki köylüler kendilerine verilen toprakları sürmeye ve oralara patates ekmeye başlarlar. Böylece iki Ödemişli devlet adamı Türkiye'deki ilk toprak reformunu birlikte gerçekleştirirler. Sonrasında Şükrü Saracoğlu bu modeli örnekleyerek tüm Türkiye'de toprak reformunu uygulamak için büyük çaba harcar. Ancak bu çabası onun siyasi kariyerinin de sonunu getirir. Biz şimdi tekrar toprak reformunun başladığı yer olan Ödemiş'in o yıllarına ve Doktor Mustafa Bey'e geri dönelim.

Ödemiş'e modern bir buz fabrikası yapılması bu sayede yine doktorun zamanında gerçekleşmiştir. Buz fabrikasına sonradan bir de gazoz fabrikası belediye tarafından eklenmiştir. Doktor Ödemiş'in sosyal yaşamına da önemli katkılar sunar. Doktor'un zamanında Ödemiş'teki Türk Ocakları 1931 yılında kendini fesheder ve yerine Türkiye Halk Evi kurulur. Halkevleri Cumhuriyet tarihinde halkın bilinçlenmesini ve toplumun uygarlaşmasını sağlamada önemli yer tutar. Ödemiş'te Tayyare Cemiyeti (Türk Hava Kurumu)'nin alt katı Halk Evi'ne verilir. Orada müzik ve temsil kolları kurulur ve büyük bir heyecanla çalışmaya başlarlar. Halk evinde toplanan gençler Yeni Ödemiş Mecmuası'nı yayımlarlar. 1927 yılında Ödemiş Türk Ocağının bir sineması bile vardır. Ödemiş ayrıca halktan topladığı bağışlarla Türk Hava Kurumuna Ödemiş-I, Ödemiş-II, Adagide ve Birgi isimli uçakları satın alarak armağan eder. 1934 yılında Türkiye Büyük Millet Meclisi'nden geçen soyadı yasası ile Büyük Meclis Mustafa Kemal'e Atatürk soyadını verirken, Ödemiş Belediye Meclisi de Ödemiş'i suya kavuşturan Doktor başkanlarına hayat suyu anlamına gelen Bengisu soyadını vermeyi uygun bulur. Doktor bundan çok duygulanır, onun adı bu günden sonra Doktor Mustafa Şevket Bengisu olur.

Gölcük yaylasına ilk otelin yapımı da doktorun Belediye Başkanlığı döneminde gerçekleşir. 1934 yılında Gölcük Oteli yapılır. Bu otelin işletmesini, önceden deneyimi olan Doktor'un can dostu Rodoslu Arif Bey üstlenir ve yıllar boyunca sürdürür.

Doktor Gölcük'te kaldığı yaz aylarında elma yetiştiriciliği yapar. Bataklık olarak alıp kuruttuğu ve tarıma açtığı bir bahçesi vardır. O tarihlerde Amasya Valisi olan Faik Üstün, Doktor'a Amasya'dan özel bir elma aşısı gönderir ve Doktor Gölcük'teki kendi elma bahçesinde bu aşıları, İtalya'dan getirttiği diğer aşılarla birlikte dener. İki tür elma üretir; birisi İtalyan kökenli aşıdan üretilen iri mayhoş, bir yanı kırmızı diğer yanı yeşil olan, hoş kokulu bir elma. Ağustos ayında olgunlaşan bu iri elmaya köylüler "Doktor elması" adını verirler. Diğer elma da Amasya elmasına benzeyen Gölcük elmasıdır.

İlk kez 1927 yılında Ödemiş Belediye Başkanlığına seçilen Doktor, 1931'deki seçimlerde bir kez daha başkan olur ve bu görevini 1935 yılına kadar sürdürür. 1935 yılındaki genel seçimlerde belediye başkanlığından hiç ayrılmak istemese de Mustafa Kemal Paşa'nın ısrarıyla 5. Dönem Çanakkale milletvekili olarak seçilir. 1938 yılının 10 Kasım'ında eski dostu, dava arkadaşı ve ulusun lideri Mustafa Kemal Atatürk'ün ölümü doktoru çok derinden üzer ve yıpratır. Bütün memleket yastadır ama Doktor bu zamansız ölümden daha da derinden etkilenir. 1942 yılının Şubat ayında Doktor Mustafa Bengisu Çanakkale'de aniden hayata gözlerini yumar.

Osmanlı'nın savaştığı pek çok cephede doktor ve asker olarak yer alan Doktor Mustafa Bengisu, hayatı boyunca memleketini yaşamının merkezine koymuştur. Ödemiş için çok çalışan ve çok büyük eserlere imza atan Doktor Mustafa Bengisu'nun halk içindeki sevgisi ve saygısı hâlâ yaşamaktadır. Doktor'un Gölcük'teki evinin önünden geçen yola Gölcük Belediyesi 1930'lu yıllarda, bir kadirşinaslık yani değerbilirlik örneği olarak, Doktor Mustafa Bengisu Caddesi adını vermiştir. Doktor'un ölümünden elli yıl sonra, Zeytinlik Belediye Meclisi bu caddenin adını değiştirir. Bengisu Ailesi harekete geçer ve dava açar. Bölge İdare Mahkemesi bu davanın sonunda örnek oluşturacak bir karara imza atar ve; "**İstiklal Savaşı'na katılmış Kuvayı Milliyecilerin cadde, sokak, park gibi kamuya açık yerlere verilen adları değiştirilemez.**" kararını verir. Böylece Doktor Mustafa Bengisu Caddesi yazan tabela Doktor'un evinin önündeki caddeye bir daha indirilmemek üzere yeniden çakılır. Ne ayıp olmuş değil mi? Neyse ki bu ayıp, ibretlik ve örnek bir kararla mahkemeden dönmüş.

Peki; isimleri değiştirmek gerçekleri değiştirebilir mi? Bırakın Kuvayı Milliye'yi şimdi bile her Ödemişli hükümet meydanında yürürken, parklarında otururken, çeşmesinden akan suyla yüzünü

yıkarken, onun getirdiği elektrikle aydınlanırken, ektiği patateste ve yediği elmada onu hatırlarken, siz onun adını bir levha indirerek silebilir misiniz?

Unutursak silinir!

Bütün tarihimiz gibi; unutursak silinir!

Geçmişini unutan bugününü anlamlandıramaz ve yarınları kurgulayamaz.

Doktor Mustafa Şevket Bengisu gibi nice kahramanın birlikte ve Mustafa Kemal Paşa'nın liderliğinde kurdukları Cumhuriyetimizin değerleri;

- Demokrasi, seçme ve seçilme hakkı
- Eşitlik
- Adalet
- Hukukun üstünlüğü
- Kadın hakları
- Fikir hürriyeti
- Özel hayata saygı
- Sosyal devlet yapısı
- Milli iradenin belirleyici rolü

Bizler kendimizi bu ülkenin okumuş kişileri ve aydınları sayıyorsak bizlerin bu Cumhuriyet değerlerinin anlaşılması ve yaşatılmasındaki sorumluluğumuz nedir? Ne olmalıdır? Bu soruyu kendimize her gün sormalı ve gereğini yapmalıyız.

Değerlerimize ve devletimize sahip çıkmak, anlamak ve anlatmak her aydının görevidir. Aydın olmanın bilinci ve sorumluluğuyla Cumhuriyete olan borcumuzu ödemek için çalışmalıyız. Sadece doktor ve Biyokimya Uzmanı olarak yaptıklarım yetmez diye düşünerek elimden gelen bir başka konuda daha bu değerlere sahip çıkmak gerektiğini düşünerek tarihi romanlar yazmaya başladım. Pek yakında on birincisi basılacak olan kitaplarım bu amaçla yazıldı. Cumhuriyetimizin yüzüncü yılını yaşamakta olduğumuz bu günlerde, yine bana ait olan "Bin Asır" adlı şiirim, besteci Dr. Aysim Dolgun Ildız tarafından Yüzüncü Yıl Marşı olarak bestelendi. Şimdi sizlerle bu marşı paylaşmaktan büyük bir mutluluk duyuyorum. Ayrıca bu güzel marşın söz yazarı olarak Cumhuriyete olan borcumun bir minik taksitini daha ödemiş olmanın büyük gururunu yaşıyorum.

Cumhuriyetimizin yüzüncü yaşı kutlu olsun.

Türkün şanlı tarihi geleceğe yol olsun  
Ne Mutlu Türküm diyen nesillerce var olsun.  
Türkün şanlı tarihi geleceğe yol olsun  
Bir asır yetmez bize, binlercesi az olsun!



## K-2a

### HASTANE KALİTE STANDARTLARI KAPSAMINDA KLİNİK BİYOKİMYA LABORATUVARLARI

**İbrahim Karakuş**

T.C. Sağlık Bakanlığı, Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü, Ankara, Türkiye

Türkiye’de tıbbi laboratuvar hizmetleri planlanması, ruhsatlandırılması, açılması, denetlenmesi, sınıflandırılması, izlenmesine ilişkin usul ve esaslar; 992 Sayılı Bakteriyoloji ve Kimya Laboratuvarları Kanunu, 1219 Sayılı Tıp Sanatının Dalları ve Uygulamaları Hakkında Kanun ve Tıbbi Laboratuvarlar Yönetmeliği kapsamında yürütülmektedir. Üniversiteler, kamu kurum/kuruluşları, özel hukuk tüzel kişileri ve gerçek kişilere ait tıbbi laboratuvarlar bu mevzuat kapsamında hizmet vermektedir.

Ülkemizde Tıbbi Biyokimya Laboratuvarı hizmeti kamu-özel toplam; 1437 adet laboratuvar ile hizmet vermektedir. Ülkemizdeki sağlıkta kalite çalışmaları 2003 yılında Sağlıkta Dönüşüm Programı ile gündeme gelmiş ve bu kapsamda görevlendirilen Genel Müdürlüğümüz sağlıkta kalite çalışmalarını başlatmıştır. Hasta ve çalışan güvenliğinin ve memnuniyetinin sağlanması amacıyla çıktığımız bu yolda geçen 20 yıllık sürenin ardından geldiğimiz noktaya bakıldığında tüm dünyaya örnek teşkil edecek bir sağlıkta kalite sistemine sahip olduğumuzu söyleyebiliriz.

Tanı hizmetlerinde Sağlık Bakanlığı'nın temel amacı, ülkemizdeki tüm tıbbi laboratuvarlarda uluslararası standartlar temelinde preanalitik, analitik ve postanalitik süreçlerin maliyet etkin ve sürdürülebilir şekilde yürütmektir. Bu kapsamda WHO, CLSI ve IFCC gibi uluslar arası kuruluşlar ile yakın işbirliğine açık bir şekilde tüm mevzuatımızı güncelliyoruz. Standartların uygulanmasına yönelik uygulama rehberlerinin güncellenmesi ve yeni rehberlerin geliştirilmesine yönelik çalışmalarımız da ayrıca devam etmektedir.

## K-2b

### GERİ ÖDEME SİSTEMLERİNİN LABORATUVAR KALİTE STANDARTLARINA ETKİSİ

**Bahattin Avcı**

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya A.D.

Sağlık hizmetini finanse eden kurumun, sağlık hizmeti sunucularına, güvence altına aldığı bireylerin kullandığı hizmet karşılığında ödeme yapması gerekir. Geri ödeme mekanizmaları finansör kurumlar ve hizmet üreticisi kurumlar arasındaki ilişkiyi tanımlamaktadır.

Geri ödeme yöntemleri, sağlık hizmetlerini satın alanlardan, sağlık hizmeti sunucularına fon aktarmak için kullanılan mekanizmaları ifade etmektedir. Bu yöntemler ileriye yönelik ve geriye dönük olmak üzere iki ana gruba ayrılmaktadır.

İleriye yönelik ödeme yöntemlerinde sağlık hizmeti sunum bedeli hizmet sunulmadan önce tahsil edilmektedir. Geriye dönük ödeme yöntemlerinde ise sağlık hizmetlerinin sunum bedeli hizmet sunumu gerçekleştirildikten sonra tahsil edilmektedir.

İleriye yönelik yöntemler finansal riski düşük ve sağlık hizmeti sunumunda verimliliği artırıcı yöntemler olarak kabul edilirken, geriye dönük ödeme yöntemleri finansal riski yüksek ve verimliliği kısıtlayıcı yöntemler olarak kabul edilmektedir.

Ödeme yöntemleri sağlık hizmeti sunucularını ve ödeme yapanları farklı düzeyde finansal risk altına sokmaktadır. İleriye dönük ödeme mekanizmaları geriye dönük olanlara göre sağlık hizmetleri sunucularını daha çok finansal baskı altına sokabilir ve sağlık hizmeti sunucuları sundukları sağlık hizmetleri maliyetlerini azaltmaya çalışırlar. Buna karşın hastalara alması gereken sağlık hizmetlerinin bazılarını vermeyebilirler.

Sağlık hizmetlerinin geri ödemesinde kullanılan başlıca geri ödeme yöntemleri şunlardır;

- Harcama Kalemler Bütçe Yöntemi
- Global Bütçe Yöntemi
- Gün Başına Ödeme Yöntemi
- Hizmet Başına Ödeme Yöntemi
- Kişi Başına Ödeme Yöntemi
- Vaka Başına Ödeme Yöntemi
- Değere Dayalı Ödeme Yöntemi.

Tüm sağlık hizmeti alanlarında olduğu gibi tıbbi laboratuvarlarda da kalite yönetimi kavramı hizmetin tüm unsurlarını bir bütün olarak ele almaktadır. Hizmet, ana faaliyetlerin yanında, pek çok idari ve destek faaliyetinin belli bir sistematik içinde gerçekleştirilmesi sonucunda elde edilen bir üründür. Bu faaliyetlerin nitelikli bir şekilde ve belirli bir düzen dahilinde yürütülmesi neticesinde kaliteli bir ürün elde etmek mümkün olmaktadır.

Tıbbi laboratuvarda toplam kalite yönetimi kavramı; laboratuvar yönetim yapısı, insan kaynakları yönetimi, doküman yönetimi, bilgi yönetimi, etkin iletişim yönetimi ve tıbbi laboratuvarın ana faaliyetleri olan laboratuvar süreçlerinin tümünü içermektedir.

Sağlık hizmeti, multidisipliner bir hizmet alanıdır ve ekip çalışması kavramı ile birimler arası iletişim kavramları ön plana çıkmaktadır. Laboratuvar hizmetleri ve klinik hizmetlerin iş birliği ve iletişimi bu ekip çalışmasının temelidir. Toplam kalite yönetimi anlayışıyla laboratuvar uzmanları ve çalışanlarının da karşılaşılabilecekleri problemler en aza indirilebilir.

Güvenilir ve güvenli laboratuvar hizmeti sunumu tıbbi laboratuvar için hizmetin temel amacıdır. Güvenilir laboratuvar hedefi, doğru hastadan doğru numunenin alınmasından, doğru ve güvenilir test sonuçlarının hastaya ve hekime güvenli bir şekilde iletilmesi sürecindeki tüm hizmetleri ifade ederken; güvenli laboratuvar hedefi ise çalışanların güvenli bir ortamda hizmet sunmalarını sağlamak ve bu süreçte onların sağlığını ve güvenliğini temin etmektir.

Hem sağlık hizmetinin finansmanı hem de kaliteli bir sağlık hizmetinin sürdürülebilirliği birbiriyle iç içe süreçlerdir. Sağlık hizmetinin önemli bir bileşeni olan tıbbi laboratuvarların doğru, güvenilir ve

kaliteli hizmet verebilmesi mevcudun devamının yanında sürekli gelişen teknolojiye ayak uydurma zorunluluğu göstermektedir. Mevcut ihale süreçlerinin yönetimi, gelişen ve yenilenen teknolojiye sahip olabilmek, personelin ve hastanın memnuniyetini sağlayabilmek sağlık kurumlarının finansman alt yapısına bağlıdır. Sağlık Kurumlarının ürettikleri hizmet karşılığında elde ettikleri gelirler ve bu gelirlerden laboratuvarlara ayrılan pay günümüzde toplam kalite yönetimini etkilemektedir. Kurumların sağlık politikalarına uygun olarak belirlenmiş geri ödeme sistemlerinin; laboratuvarın geleceğinin ve teknolojisinin planlanmasında, iş kalitesinin sağlanması ve sürdürülmesindeki etkisi büyük önem arz etmektedir.

#### **KAYNAKLAR**

- Aykal G**, Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi “*Tıbbi Laboratuvarlarda Toplam Kalite Yönetimi*”.*Online erişim* 10.04.2023
- Barnum H**, Kutzin J. ve Saxenian H. *Incentives and Provider Payment Methods*. USA World Bank HRO Working Papers. 1995
- Işıçelik F**, Öztürk N ve Ağırbaş İ. *Sağlık Hizmetlerinde Geri Ödeme Yöntemlerinden Teşhis İlişkili Gruplar*. Sosyal Güvenlik Dergisi 9(2). 431-448. 2019
- Jegers M**, Kesteloot, K, De Graeve D, Gilles W. *A Typology for Provider Payment Systems in Health Care*. Health Policy. 60. 255-273. 2002
- Langenbrunner JC**, Cashin, C. Ve O'dougherty, S. *What, How, and Who:An Introduction to Provider Payment Systems*. The International Bank for Reconstruction and Development / The World Bank. 2009.
- Oğuzhan G**, Ondokuz Mayıs Üniversitesi UZEM Sağlık Yönetimi, Sağlık Ekonomisi; *Geri Ödeme Yöntemleri*, Samsun. 2022
- Sarı, N**. *Teşhise Dayalı Ödeme Sistemlerinin Sağlık Sektör Reform Tartışmalarına Yansımaları*. Sağlıkta Umut Vakfı Yayını. 2007
- Waters H**. and Hussey P. *Pricing Health Services for Purchasers: A Review of Methods and Experiences*. Washington Hnp Discussion Paper. 2004
- Yıldız G**. *Kurumsal Sağlık Hizmeti Sunucularından Hastanelere Yapılan Ödeme Yöntemlerine İlişkin Sorunların Algılanma Biçimleri: Ankara İli Uygulaması*. Yüksek Lisans Tezi. Gazi Üniversitesi, Sosyal Bilimler Enstitüsü. Ankara. 2008

## K-3a

### KAN BANKASI YÖNETİMİ VE MEVZUAT

**Banu Kırgız**

Bahçelievler Devlet Hastanesi

Kan her biri son derece önemli fonksiyonlara sahip spesifik komponentler bütünüdür. Canlı bir dokudur.

Kan ya da kan ürünlerinin tedavi amacıyla damar yolu ile dolaşıma verilmesidir. Canlı bir doku nakli söz konusudur dolayısıyla ;Transfüzyon bir organ transplantasyonudur.

Hastanın ihtiyacı olan kan ürününün ne olduğunu bulup hedefe yönelik tedavi yapılabilmesi amacı ile donörden alınan tam kan, bazı endikasyonlar dışında genellikle komponentlerine ayrılarak transfüze edilir. Kan ürünleri tanımı, kandan hazırlanan tüm tedavi edici ürünleri yani hem kan bileşenlerini hem de plazma fraksinasyon ürünlerini içerir. Kan bileşenleri tanımına ise eritrosit, granülosit ve trombosit süspansiyonları ile taze donmuş plazma ve kriyopresipitat dahil edilmektedir.

Çok iyi düşünülmeden yapılmamalıdır. Gereksiz yere yapılmamalıdır. Gereğinden fazla yapılmamalıdır. Doğru ürün seçilmelidir. Transfüzyon risksiz değildir. RİSK YÖNETİMİDİR.

Transfüzyon kararı verirken şu sorular sorulmalıdır:

- Hastada gerçekten transfüzyon endikasyonu var mı?
- İhtiyaç duyulan komponent hangisi?
- Kaç ünite transfüzyon yapılmalıdır?
- Kan komponentinin hastaya yararları ve zararları ne olacaktır?

Bu sorular cevaplandırıldıktan sonra yapılması gereken özgün bileşen tedavisinin uygulanmasıdır. Daha etkilidir. Daha az yan etki olasılığı taşır. Daha ekonomiktir.

Transfüzyon çeşitleri; Direkt Transfüzyon, İndirekt Transfüzyon, Exchange Transfüzyon, Otolog Transfüzyon, Acil Transfüzyon, Masif Transfüzyon başlıkları altında toplanabilir.

1667 yılında ise Fransız Dr. Jean Baptiste Denis ilginç bir şekilde hayvandan insana başarılı görülen bir transfüzyon gerçekleştirdi. Verilen kan miktarın az olması nedeniyle hemolitik reaksiyonun hastada belirgin semptomlar oluşturmaması, hayvandan insana kan transfüzyonunun başarılı olduğunu düşündürmüştü ancak farklı kişilerde denenen hayvandan insana kan transfüzyonlarının ölüme sebebiyet vermesi, izleyen yıllarda hem Fransa ve İngiltere hem de Papa tarafından hayvandan insana transfüzyonun yasaklanması sonucunu doğurdu. Yaklaşık 150 yıllık bir aradan sonra 1818 yılında Dr. James Blundell insandan insana ilk başarılı transfüzyonu gerçekleştirdi ve bugün kullanılan enjektörlerin benzer özelliklerini taşıyan mekanizmaya sahip bir alet de geliştirerek kan transfüzyonunun mümkün olmasını sağladı. Türkiye’de ise 1920’li yıllarda Dr. Burhanettin Toker kan transfüzyonu konusunda çalışmalara başladı ve 1938 yılında Cerrahpaşa Hastanesinde ilk kan transfüzyonunu gerçekleştirdi. Yine bu dönemde İspanya, İngiltere ve ABD ilk transfüzyon merkezlerini açtılar. Türkiye’de de bu yıllarda birkaç hastane kan merkezlerini işletmeye başladı.1953 yılından itibaren Kızılay bünyesinde kan yardım teşkilatı kuruldu ve kan transfüzyonu konusunda eğitim almaları için İngiltere ve ABD’ye doktorlar gönderildi. 1957’de Ankara ve İstanbul’da eş zamanlı ilk modern Kızılay Kan Merkezleri açılarak kan bankacılığı alanında da hizmet vermeye başlandı.

Türkiye’de kanun düzeyinde yasal düzenlemeler ise 1983 tarihli 2857 sayılı Kan ve Kan Ürünleri Kanunu’nun yayınlamasıyla başladı (7). 2007 yılında ise bu kanun yerine 5624 sayılı Kan ve Kan Ürünleri Kanunu yürürlüğe girmiştir ve güncel yönetmelik ile düzenlemeler halen bu kanuna göre

yapılmaktadır (8). Bu kanunun 1983 yılındaki kanuna göre önemli farkı, kan bağışının gönüllülük esasına dayandırılması idi. Bu kanun ve yönetmelik ile kan bağışı alma yetkisi ise Türk Kızılay'ına verilmiş, çalışan eğitiminden kullanılacak laboratuvarların genel özelliklerine, kalite güvence sistemlerinin kullanılması dahil olmak üzere kapsamlı düzenlemeler getirilmiş ve ruhsata tabi bir alan olarak tanımlanmıştır. Aynı kanuna göre kan merkezleri, Bölge Kan Merkezi, Kan Transfüzyon Merkezi ve Kan Bağış Merkezleri olarak 3 Kısıma ayrılmıştır. Bölge Kan Merkezleri sayısı şu an için 18 olup Kızılay'ın yetki ve sorumluluğundadır. Kan Bağış Merkezleri ise Bölge Kan Merkezlerine bağlı çalışmaktadır. Hastanelere kan tedariki Bölge Kan Merkezleri tarafından sağlanmaktadır. Hastanelere ise Kan Transfüzyon Merkezleri açma zorunluluğu getirilmiş ve bu merkezlerin kan bağışı kabulü ancak acil durumlarda olmak kaydıyla sınırlandırılmıştır. Kan merkezlerinin tüm transfüzyon aşamalarında kalite güvence sistemleri kullanmaları zorunlu hale getirilmiştir.

2005 yılında "Güvenli Kan Tedariki Projesi" uygulamaya konularak transfüzyonun güvenli hale getirilmesi amaçlanmış ve 2012-2014 yılları arasında "Türkiye'de Kan Tedarik Sisteminin Güçlendirilmesi Teknik Destek Projesi" dahilinde tüm transfüzyon aşamalarının güçlendirilmesi sağlanmıştır. Transfüzyon sonrası bağışıcı ve alıcının izlenmesi, alıcı ve vericide ortaya çıkabilecek komplikasyonların bildirilmesi 2007 yılında Kan ve Kan Ürünleri Kanunu ile zorunlu hale getirilmiş, ulusal hemovijilans sistemi kurularak 2016 yılından itibaren hastanelerde hemovijilans sorumluları belirlenmiş ve aktif olarak çalışmaya başlamıştır. Hemovijilans sistemi ile Kızılay'ın bağışıcıya bağlı bulaşıcı hastalıkların takibi, gerektiğinde bağışıcıdan hastaya- hastadan bağışıcıya iz sürme yöntemi ile hastanelerin haberdar edilmesi, hastanelerin ise transfüzyona bağlı istenmeyen olayların izlenmesi, kayıt altına alınması ve bildirmesi amaçlanmaktadır.

Kan merkezinde çalışanların ise Sağlık Bakanlığı tarafından 2014 yılında yayınlanan "Sağlık Bakanlığı Sertifikalı Eğitim Yönetmeliği" kapsamında "Kan Bankacılığı ve Transfüzyon Tıbbi Sertifikalı Eğitim Programı"na katılımı gerekmektedir. Pratisyen hekimlerin sertifikasyon programına katılmaları zorunlu olmakla birlikte uzmanlık eğitimi almış hekimler için sertifikasyon eğitimi zorunlu olmamasına rağmen eğitime katılabilmektedirler. Uzmanlıklar arası sertifikasyon eğitim süresi açısından farklılıklar bulunmakta, enfeksiyon hastalıkları ve klinik mikrobiyoloji, pediatrik hematoloji, pediatrik hematoloji-onkoloji, erişkin hematoloji, tıbbi mikrobiyoloji uzmanı (tıp fakültesi mezunu) uzmanları alan hekimleri olarak görülmekte 40+2 iş günü, diğer uzmanlar ise 60+2 iş günü eğitim almaları istenmektedir.

Kan ve Kan Ürünleri Yönetmeliği'nde "Bölge Kan Merkezi laboratuvar sorumlusu; kendi uzmanlık dalı müfredat programında laboratuvar eğitimi almış Türkiye'de mesleğini icra etme yetkisine sahip uzman tıp doktoru olmalıdır." Denilmektedir. Kan transfüzyon merkezlerinin sorumluluğunu yürütenlerin ise ilgili kan ve kan ürünleri yönetmeliğine göre tıp doktoru olması istenmektedir. Tıbbi biyokimya uzmanlarının bölge kan merkezi sorumluluğunu alması bu madde nedeniyle mümkün olmamaktadır.

Kan transfüzyonu eğitimi, ülkeler arasında büyük farklılıklar göstermek ile birlikte, bazı ülkelerde müstakil bir uzmanlık eğitimi şeklinde verildiği gibi bazılarında ise farklı isimlendirmeler ile de olsa tıbbi biyokimya uzmanlık eğitimleri dahilinde zorunlu rotasyonlar ve teorik dersler şeklinde verilmektedir. Bu ülkelerde uzmanlık eğitimi sonrası ilave olarak 3 ila 12 aylık bir kan transfüzyon eğitimi alınarak kan transfüzyon uzmanlığına hak kazanılmaktadır.

Ülkemizde ise tıbbi biyokimyanın kan transfüzyonu konusunda "alan uzmanlığı" olarak kabul görmemesinin en önemli sebebi çekirdek eğitim müfredatında teorik ve pratik eğitimlerin olmamasıdır. Kan transfüzyonu eğitimi gibi temel bir becerinin müfredatta bulunmaması, büyük bir eksiklik olmasının yanında, uzmanlık eğitimini tamamlayarak sahada çalışan meslektaşlarımızı zorda bırakmaktadır. Çoğu kan merkezinin sorumluluğu mikrobiyoloji uzmanları tarafından yürütülse de yer yer tıbbi biyokimya uzmanlarının da bu sorumluluğu alması istenmektedir. Özel sektörde daha belirgin olmak üzere, meslektaşlarımızdan bu sorumluluğu üstlenmeleri talep edilmektedir. Her ne kadar kan transfüzyon merkezlerinin acil durumlar dışında kan bağışı kabul edemeyeceği öngörülse de Kızılay'ın tedarik sıkıntısı çektiği dönemlerde hastanelerde kan bağışı kabulü yapılmaktadır. Ayrıca tam kan kullanımı özellikle kalp damar cerrahisi gibi alanlarda yoğun şekilde devam etmektedir. Ayrıca özel sektör hastanelerinde son derece tartışmalı da olsa tam kan kullanımı oranlarının yüksek olduğu gözlenmektedir. Bu nedenle az da olsa her daim kan bağışı kabulü yapılan bu merkezlerde bağışıcının tıbbi açıdan değerlendirilmesinin yetkin kişilerce yapılması gerekmektedir.

Sonuç olarak; TM Sorumlu Hekimi olarak görev yapan Biyokimya uzmanları Kan ve kan ürünlerinin temininden hastaya ulaşana kadar geçen tüm süreçler konularında hastane politikası oluşturmaktadır, bunun sürdürülebilirliğini sağlamaktadır. Kan merkezi yeterliliğini her daim değerlendirmekte ve gereken kararları hızla almaktadır. Kan ve kan ürünlerinin kullanıldığı tüm uzmanlık alanları ve disiplinlerle interaktif bir iletişim içindedir. Dolayısıyla Tıbbi Biyokimya uzmanlarınca yürütülen kan merkezi sayısının giderek artması, kapsamlı bir kan transfüzyonu eğitiminin tıbbi biyokimya uzmanlık eğitimi dahilinde verilmesini gerekli kılmaktadır.

#### Kaynakça

- (1) Moog, F. P., & Karenberg, A. (2003). Between horror and hope: Gladiator's blood as a cure for epileptics in ancient medicine. *Journal of the History of the Neurosciences*, 12(2), 137–143. <https://doi.org/10.1076/jhin.12.2.137.15533>
- (2) Fastag, E., Varon, J., & Sternbach, G. (2013). Richard lower: The origins of blood transfusion. *Journal of Emergency Medicine*, 44(6), 1146–1150. <https://doi.org/10.1016/j.jemermed.2012.12.015>
- (3) Dzik, S. (2018). James Blundell, Obstetrical Hemorrhage, and the Origins of Transfusion Medicine. *Transfusion Medicine Reviews*, 32(4), 205–212. <https://doi.org/10.1016/j.tmr.2018.08.003>
- (4) Berner, B. (. (2020). *Strange Blood The Rise and Fall of Lamb Blood Transfusion in 19th Century Medicine and Beyond*. transcript Verlag. <https://doi.org/10.14361/9783839451632>
- (5) Sandler, S. G., & Abedalthagafi, M. M. (2009). Historic milestones in the evolution of the crossmatch. *Immunohematology*, 25(4), 147–151. <https://doi.org/10.21307/immunohematology-2019-247>
- (6) Atamer, T. (2009). Kan Transfüzyonunun Tarihçesi. 35. Ulusal Hematoloji Kongresi.
- (7) 2857 sayılı Kan ve kan ürünleri kanunu 25.6.1983 Resmi Gazete Sayısı: 18088
- (8) 5624 sayılı Kan ve kan ürünleri kanunu 02.05.2007 Resmi Gazete Sayısı: 26510
- (9) Kan ve kan ürünleri yönetmeliği 04.12.2008 Resmi Gazete Sayısı: 27074
- (10) Müller, N. (2005). Overview of transfusion medicine in Europe: Training and education. *Blood Transfusion*, 3(3), 248–252.
- (11) Goodnough, L. T., & Murphy, M. F. (2016). How I train specialists in transfusion medicine. *Transfusion*, 56(12), 2923–2933. <https://doi.org/10.1111/trf.13862>
- (12) Tıbbi biyokimya *Uzmanlık Eğitimi Çekirdek Müfredatı V.2.3* <https://tuk.saglik.gov.tr/TR-82498/mufredatlar.html>

## K-3b

### KAN BANKACILIĞI VE TRANSFÜZYON TIBBİ: İMMÜNOHEMATOLOJİK TESTLER

Ömer Emecen

Giresun Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya A.D.

İmmünohematolojik testler ile kan dokusunun güvenli transfüzyonu/ transplantasyonun sağlanması ve transfüzyon/transplantasyon sonrası immün nedenlere bağlı istenmeyen reaksiyonların ortaya çıkışını engellemek amaçlanır. Bu anlamıyla transfüzyon öncesi testler olarak da anılmaktadır. Aynı zamanda gebelik döneminde anne ile bebek eritrositleri arasındaki uyumu/uyumsuzluğu değerlendirmek amacıyla da kullanılmaktadır.

Kan grubunun belirlenmesi, Cross match testi, Direk ve İndirek Coombs testleri alıcı ile verici (hasta-donör, anne-bebek) arasındaki uyumun sağlandığının gözlenmesi, hemolitik reaksiyonların tanısı veya tedavisinin izlenmesi amacıyla gerçekleştirilmektedir. Bu testler eritrosit aglütinasyonuna dayanan immün yöntemler gerçekleştirebileceği gibi akış sitometrisi ve moleküler genetik yöntemleri ile de gerçekleştirilmektedir.

Kan grubu belirlenmesi

Uluslararası kan transfüzyonu derneğinin (ISBT) Eylül 2022 verilerine göre 354 farklı eritrosit antijeni 44 farklı kan grubu sisteminde gruplandırılmıştır. Bu kan grubu sistemlerinin tamamının aynı anda belirlenmesi mümkün olmadığı gibi gerekli de değildir. Bunun nedeni immün yanıt ile ilişkilidir. ABO kan grubu sistemi, eritrosit yüzeyindeki antijenik farklılaşmanın yanında, doğumdan 3. aydan sonra başlayan, içermediği diğer ABO antijenlerine karşı plazmadaki antikor varlığı ile güçlü bir immün yanıtı neden olarak intravasküler hemoliz, hidrops fetalis gibi durumlara sebebiyet verebilmesi nedeniyle en önemli kan grubu sistemidir. Bunun yanında Rh kan grubu sisteminde benzer tablolara yol açabilmesi nedeniyle tüm kan transfüzyonu işlemleri öncesi ve prenatal dönemde belirlenmesi gerekli olan kan gruplarıdır. Diğer kan gruplarının ise ancak antikor tarama ve tanımlama testleri ile antikor geliştirip geliştirmedeği belirlenmektedir.

Transfüzyon öncesi kan gruplamak amacıyla eritrosit yüzeyindeki ABO antijenlerinin belirlenmesi (forward/düz tiplendirme) ve plazma ABO antikorlarının belirlenmesi (test tiplendirme) ve Rh kan grubu antijenlerinin belirlenmesi stratejisi izlenmektedir. Transfüzyon öncesi antijenik yapıyı belirlemek amacıyla sadece forward/düz tiplendirme hiç bir şekilde tek başına yapılmamalıdır. Mutlaka ters/revers tiplendirme ile birlikte gerçekleştirilmelidir.

ABO kan grubu sistemi karbonhidrat yapılıdır ve antijenik yapı bu karbonhidrat yapılarının oluşturulması glikozil transferaz enzimleri ile gerçekleştirilir. Eritrosit yüzeyinde H antijeni üzerine A veya B antijeni eklenerek ABO antijenik yapısı oluşturulmaktadır. Bu durumda A kan grubu H ve A antijeni, B kan grubu H ve B antijeni, O kan grubu ise sadece H antijeni içermektedir. Özel bir kan grubu olan Bombay kan grubu ise H antijeni de içermemektedir. A kan grubu bireyler plazmalarında ise anti B, B kan grubu bireyler plazmalarında ise anti A, O kan grubu bireyler plazmalarında ise anti A, anti B, anti AB antikorları taşımaktadırlar.

Rh kan grubu ise protein yapılı bir kan grubu olmakla birlikte iki farklı gen bölgesinde (RhCE ve RhD) antijenleri kodlanmıştır. En önemlisi D antijeni olmakla birlikte C, E antijenleri de bulunmaktadır. En büyük kan grubu sistemi olmasının yanında, son derece fazla Rh alelinin bulunması, protein yapılı olması nedeniyle aminoasit değişimine neden olabilecek mutasyonların mevcudiyeti, iki farklı gen bölgesinin farklı antijenik kombinasyonlar oluşturacak şekilde transpozisyonu nedeniyle çok fazla sayıda Rh fenotipi mevcuttur. Kan transfüzyonu merkezleri pratiğinde bu farklı Rh kan grubu fenotipleri Varyant D olarak adlandırılmaktadır. Varyant D fenotipleri serolojik olarak yapılan bir adlandırmadır.

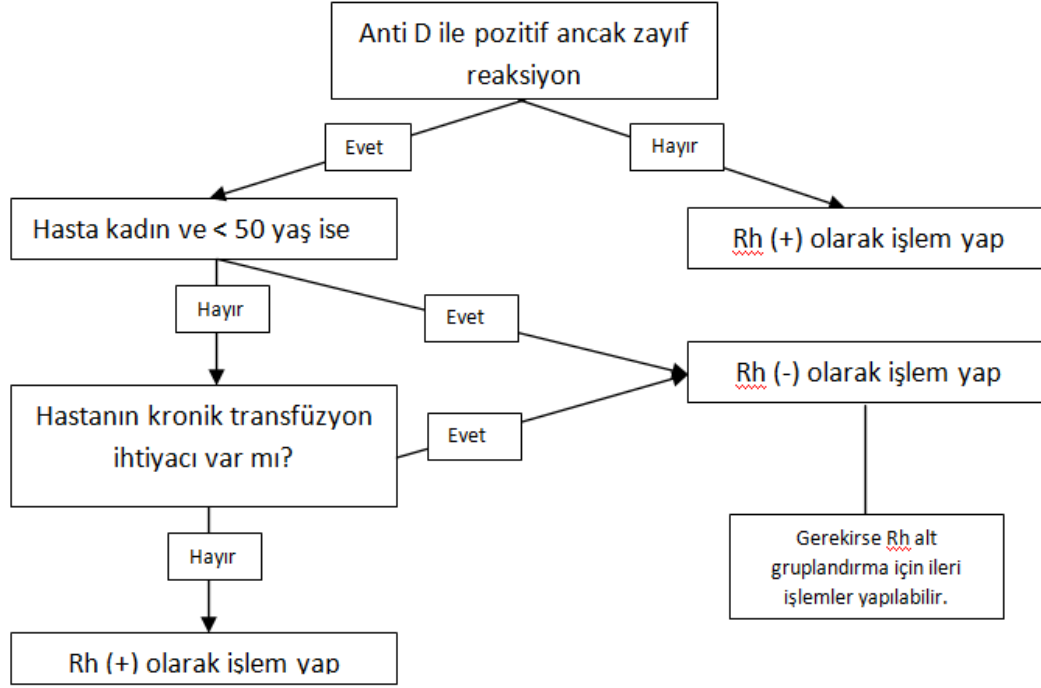
Anti D ile düşük düzeyde reaksiyon veren D antijeni durumunda zayıf D olarak adlandırılmaktadır. Bazı epitop bölgelerinin eksik D antijeninin varlığında ise kısmi (parsiyel) D olarak adlandırılmaktadır. Varyant D fenotipleri Rh (+) olarak işlem görmesi durumunda anti D üretme potansiyeline sahip olmaları nedeniyle doğru şekilde tiplendirilmeleri önemlidir. Anti D üretme potansiyeli bulunan en önemli varyant D tipleri tip DIV, DV, DVI 'dır. Rh tiplendirmesinin ortaya çıkaracağı klinik durumların önemi nedeniyle Varyant D'nin tespit edilmesi ve doğru kan grubu notasyonunun kullanılması için transfüzyon merkezlerinde şu şekilde bir strateji izlenmektedir. Kan merkezinde kan grubunun belirlenmesi istenen kişinin donör ya da hasta olması durumunda Rh kan grubu tipi farklılık gösterebilir.

Eğer kişi hasta ve kısmi (parsiyel) D ise; bu kişinin Rh (-) olarak işlenmesi gerekir. Ve Rh(-) transfüze edilebilir. Bu kişinin bazı epitopları mevcut olması nedeniyle Rh(+) olarak tiplendirme riski bulunmaktadır. Rh(+) kan transfüzyonu yapılması durumunda ise kendisinde bulunmayan antijenik bölgelere karşı antikor geliştirecektir. Dolayısıyla kan transfüzyonu pratiğinde yanlışlıkla Rh (+) olarak tiplendirilmesini önlemek amacıyla hastaların kan grubu belirlenmesi için , en önemli varyant D'leri (DVI) tespit edebilecek kan grubu antikorları kullanılmaması önerilmektedir. Yani hasta kan grubu reaktifleri DVI+ içermemelidir.

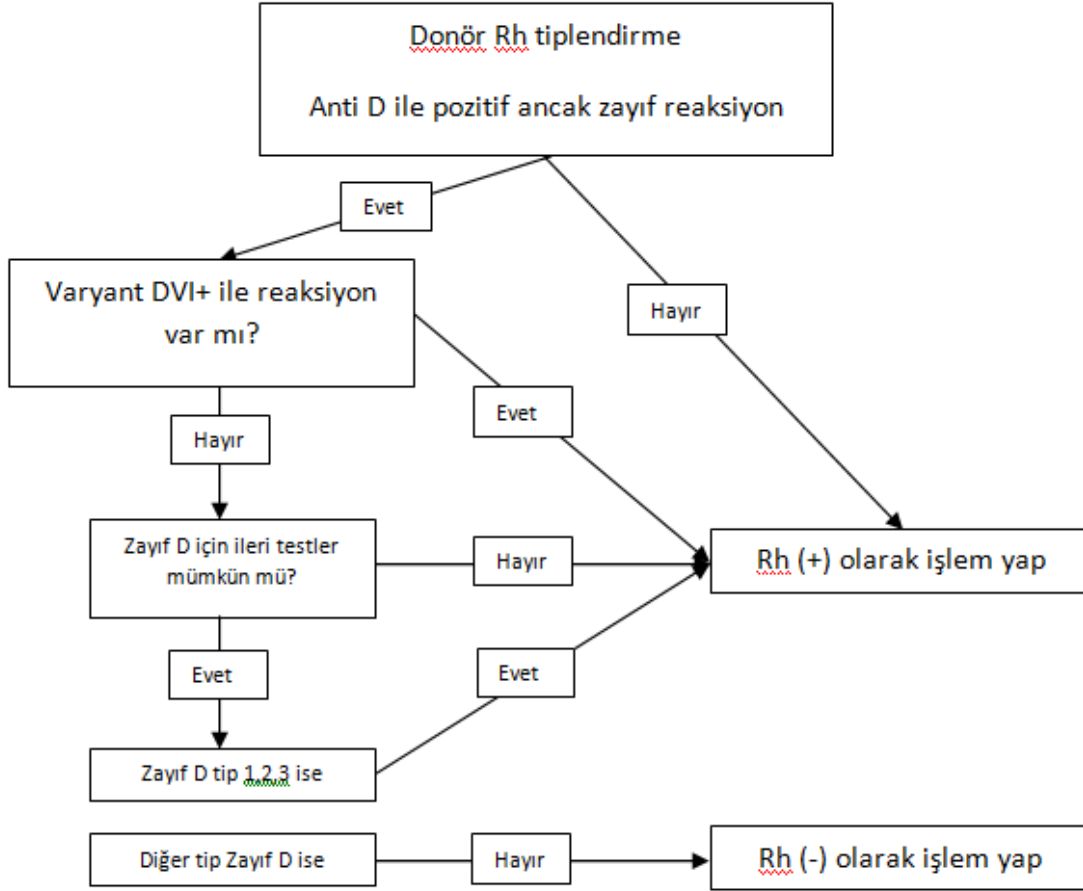
Tam tersi kısmi (parsiyel) D taşıyan kişi, donör olarak kan grubu tiplendirmesi için başvurduğunda zayıf reaksiyon nedeniyle Rh(-) olarak tiplendirilme riski bulunmaktadır. Bu durumda Rh(-) olarak tiplendirilen donör kanı, Rh(-) bir hastaya transfüze edildiğinde, D antijeninin bazı kısımları mevcut olduğundan, hastanın bu D antijeni kısımlarına karşı immunize olarak anti-D üretmesine neden olacaktır. Bu durum özellikle doğurganlık çağındaki Rh (-) anne adayları için büyük risk oluşturmaktadır. Zaten immunize olmuş Rh(-) bireyler taşıdıkları anti D antikorları nedeniyle örneğin ilk gebelikteki Rh(+) fetusta hidrops fetalise neden olabilecektir. Dolayısıyla varyant D taşıyan kişilerin tespiti için DVI(+) içeren reaktifler kullanılmalı ve varyant D varlığında donörler Rh(+) olarak tiplendirilmelidir.

Zayıf D ise antijenik yapı tam olmasına rağmen tiplendirme aşamasında anti D ile reaksiyonu zayıf karakter göstermektedir. Ancak çoğunluğu bu tam antijenik yapı nedeniyle anti D geliştirmezler. Ancak zayıf D tabiri de serolojik reaksiyonlara göre yapılmış olup aslında moleküler düzeyde aminoasit dizisi değişimleri olmasına rağmen hücre membran proteini olan D antijeninin hücre dışı kısımları değişmemiştir. Ayrıca zayıf D'lerin küçük bir kısmı da anti D geliştirme potansiyeli taşımaktadır. Bu nedenle zayıf D ve kısmi D'nin birlikte ele alınması gerekmektedir. Hasta ve donör kan grubu belirlenmesi esansında Anti D ile zayıf reaksiyon gözlenmesi durumunda aşağıdaki örnek algoritmalar (şekil 1, şekil 2) kullanılarak Rh tiplendirmesi yapılabilir;





Şekil 1 : Zayıf reaksiyon durumunda hastanın Rh tiplendirmesi



Şekil 2 : Zayıf reaksiyon durumunda donörün Rh tiplendirmesi

Direk Coombs testi (direk antiglobülin test-DAT)

Hastanın eritrosit yüzeyinde bağlı haldeki antikorları veya kompleman C3'ü tespit etmek amacıyla yapılmaktadır. Hastanın eritrositleri coombs reaktifi ile inkübe edilerek test gerçekleştirilir. Coombs reaktifi insan immunoglobülinine ve kompleman C3'e bağlanan antikor karışımıdır. AHG (anti human globulin) olarak adlandırılır. Eğer hastanın eritrosit yüzeyinde bağlı halde antikor veya kompleman var ise Coombs/AHG bu antikor/komplemana bağlanarak aglütinasyon gözlenecektir. Bu durumda direk coombs testi pozitif olarak belirtilir.

İndirek Coombs testi (indirek antiglobülin test-IAT)

Hastanın plazmasında serbest haldeki antikorları belirlemek amacıyla gerçekleştirilir. Bu amaçla hastanın plazma çeşitli kan grubu antijenleri içeren reaktif eritrositler ile inkübe edilir. Bu antijenlere karşı plazmada antikor bulunması durumunda antijen ile birleşen antikorlara AHG ile inkübeasyon sonrası AHG bağlanarak aglütinasyon gözlenecektir.

İndirek Coombs testi antikor tarama amacıyla da kullanılmaktadır. İndirek coombs testi pozitifliği antikor varlığını göstermektedir. Kullanılan eritrosit reaktiflerinin pozitiflik durumu reaktif üreticisinin ilgili reaktif tablosu kullanılarak muhtemel antikorlar belirlenebilmektedir. Daha ileri aşamada ise monoklonal antikorların tespiti için antikor tanımlama testleri yapılabilmektedir.

Çapraz karşılaştırma testi (Cross match testi)

Transfüzyon öncesi hasta ile donör kanı laboratuvar ortamında karşılaştırılarak reaksiyon/aglütinasyon varlığı gözlenmektedir. Kan grubu uyumu durumunda tiplendirilmeyen minor kan gruplarına bağlı antikor varlığını göstermeye yaramaktadır. Temel olarak indirek coombs testini esas almaktadır. Hastanın plazması donör eritrositleri ile inkübe edilmekte ve AHG eklenmesi ile hastanın plazmasında donörün minor kan grubu antijenlerine karşı antikor bulunması durumunda aglütinasyon gerçekleşmektedir. Bu durumda Cross Match testi pozitif ya da uyumsuz olarak belirtilmekte ve bu donör kanı hasta için kullanılmamaktadır.

Kan transfüzyon merkezlerinde alt kan gruplarının belirlenmesinde veya Rh tiplendirme ile ilgili sorunlar sık karşılaşılmaktadır. Bu nedenle güvenli transfüzyonun sağlanması için yoğun bir şekilde disiplinler arası iletişime ihtiyaç duyulmaktadır. Teorik ve pratik birlikteliğinin güçlü bir şekilde sağlanması için tıp eğitimi ve tüm uzmanlık dallarının eğitim süreçlerinin, kan ürünleri güvenli kullanımı ve kan transfüzyonu konusunda desteklenmesi gerekmektedir.

Kaynakça

1. Geoff Daniels and Imelda Bromilow, *Essential Guide to Blood Groups* Third Edition. 2014 John Wiley & Sons,

2. Jill R. Storry ve ark., International Society of Blood Transfusion Working Party on Red Cell Immunogenetics and Blood Group Terminology: Report of the Dubai, Copenhagen and Toronto meetings *Vox Sanguinis* (2019) 114, 95–102

## K-4a

### İNSAN LÖKOSİT ANTİJENLERİ, YAPILARI, İŞLEVLERİ ve ADLANDIRILMASI

Rasime Derya Güleç

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Doku Tipi Laboratuvarı, İzmir

Büyük Doku Uyumluluk Kompleksi (MHC) glikoproteinleri, 1940'larda greft rejeksiyonunun genetik temelini analiz etmek için yapılan çalışmalarda keşfedilmiştir. MHC proteinleri lökosit dahil birçok çekirdekli hücrenin yüzeyinde bulunmaktadır. İlerleyen çalışmalarla CD4<sup>+</sup> ve CD8<sup>+</sup> T hücreleri tarafından antijenlerin tanınmasında MHC proteinlerinin rolünün anlaşılması, lenfositlerin aktivasyonu ve işlevlerine ilişkin mevcut bilgilerimize temel oluşturmuştur<sup>1</sup>.

#### İnsan Majör Histouyumluluk Kompleksi (İnsan Lökosit Antijen Lokusu)

Özgül antikolar kullanılarak MHC proteinleri, lökosit antijenleri olarak tanımlandığından insan lökosit antijenleri (HLA) şeklinde adlandırılır. MHC genleri 6. Kromozomun kısa kolunda bulunur. Sınıf I, II, III antijen gen lokusları; HLA-A, B, C, DR, DQ, DPA, DP genleri, psödogenler, LMP1, LMP2, TAP1, TAP2 gibi antijen işlenmesinde rol alan ve C4B, C4A, Bleferidin, C2, HSP-70, TNF-a, TNF-b gibi bazı proteinleri kodlayan 220'den fazla immün sistemde görevli proteinleri kodlayan genleri içerir<sup>2</sup>.

Oldukça polimorfik olan HLA sınıf I molekülleri, tüm çekirdekli hücrelerde ifade edilir ve genellikle hücrelerin sitozolünde işlenen proteinlerin CD8<sup>+</sup> T hücrelerine sunumunda görevlidir. Bu antijenik proteinler; enfekte hücrelerde yaşayan virüslerden, vezikülden kaçmış fagosite mikroptan, mutasyona veya değişime uğramış proteinlerden kaynaklanabilir. Yine polimorfik olan HLA sınıf II molekülleri, antijen sunucu hücreler, makrofaj ve B lenfositlerinin yüzeyinde ifade edilir. Hücre dışı proteinler hücre içi veziküllere alınıp işlendikten sonra Sınıf II moleküllerince CD4<sup>+</sup> T hücrelerine sunulur. Antijen işlemenin bu iki farklı yolu, hücre içi ve dışı tüm proteinlerin MHC molekülleri ile sunulmasına ve farklı T hücre sınıflarının farklı yerlerde antijenleri tanınmasına olanak sağlar.

#### MHC Moleküllerinin Yapısı

Sınıf I ve II MHC genleri MHC sınıf I (HLA-A, -B, C) ve sınıf II (HLA-DR, DQ, DP) moleküllerini kodlar. Bu moleküller amino uçlarında peptit bağlama oluğu bulunan membran proteinleridir. Sınıf I proteinleri  $\alpha$  ( $\alpha 1$ ,  $\alpha 2$  ve  $\alpha 3$ ) zinciri ve ona non-kovalan bağlı non-polimorfik  $\beta 2$ -mikroglobulin ( $\beta 2$ -Mg) proteininden oluşur. Sınıf I proteinleri hücre membranına  $\alpha 3$  zinciri ile bağlıdır. Alfa1 ve  $\alpha 2$  zincirleri arasında 8-11 amino asit büyüklüğünde bir peptit bağlama oluğu bulunur. Bu oluğun tabanı T lenfositlere sunulan peptit antijenlerin bağlanabildiği kısımdır. Oluğun yanları ve üst kısmı da T hücre reseptörleri (TCR) ile temas eder. Farklı bireylerin farklı MHC moleküllerine sahip olmasının nedeni  $\alpha 1$  ve  $\alpha 2$  zincirlerindeki bu aminoasitlerin polimorfik özelliğinden kaynaklanır. Peptit bağlama oluğunda bulunan polimorfik noktalar sayesinde farklı MHC moleküllerinin değişik bağlama özellikleri ortaya çıkar. Alfa3 zinciri değişken değildir ve  $\beta 2$ -Mg ile temasta olduğu alan, T hücre eş reseptörlerinden olan CD8'in bağlanma noktasıdır ve CD4'ü bağlamaz. T hücrelerinin aktivasyonu için MHC ile sunulan peptitin tanınması ve eş zamanlı T hücre eş reseptörlerinin MHC ile bağlanması gereklidir. Bu yüzden CD8<sup>+</sup> T hücreleri sadece sınıf I, CD4<sup>+</sup> T hücreleri de sadece sınıf II moleküllerince gösterilen peptitleri tanır. Ayrıca bu eş uyaranların yanında kostimülasyon sinyalleri (CD80, CD86, CD40 gibi) ve çeşitli sitokinler de (IL-2, IL-1, TNF-  $\alpha$  gibi) T hücrelerinin aktivasyonunda görevlidir.

MHC sınıf II proteinleri ise bir  $\alpha$  ( $\alpha 1$  ve  $\alpha 2$ ) ve bir  $\beta$  ( $\beta 1$  ve  $\beta 2$ ) zincirlerinden oluşur. Sınıf II proteinleri hücre membranına  $\alpha 2$  ve  $\beta 2$  zincirleri ile bağlıdır. Alfa1 ve  $\beta 1$  zincirleri polimorfiktir ve her iki zincirin amino uçları arasında 10-30 aa büyüklüğünde bir peptit bağlama oluğu bulunur. Beta2 zinciri polimorfik değildir ve T hücre eş reseptörlerinden CD4'ün bağlanma noktasıdır. Böylece CD4 içeren T hücreleri sadece sınıf II MHC moleküllerine bağlanır<sup>3</sup>.

T hücre aktivasyonunun sınırlandırılmasında; MHC-T hücre etkileşimi ile artan immün yanıt esnasında T hücrelerden gittikçe ekspresyonu artan CTLA-4 proteini ve yapımı azalan IL-2 gibi inhibitör sinyaller rol oynar.

### MHC Genleri ve Proteinlerinin Özellikleri

HLA genleri eş-baskındır (kodominant), yani anne ve babadan geçen alleller hücre yüzeylerinde eşit ifade edilir. Her bir kromozomda bulunan MHC allellerinin tümüne haplotip denir. Her ebeveyn 2 haplotip taşır ve bunlardan herhangi birini çocuklarına verebilir. HLA-A, -B, -C üç sınıf I geni birer set halinde anne ve babadan kalıtılır ve hücreler altı ayrı sınıf I molekülünü ifade eder. Sınıf II genleri de bir çift HLA-DQ (DQA1 ve DQB1), bir çift HLA-DP (DPA1 ve DPB1), bir HLA-DRA ve bir ya da iki HLA-DRB geni (DRB1 ve DRB3, DRB4 ya da DRB5) olarak 6'dan 8'e kadar sınıf II molekülünü hücrelerde ifade edilir. Her heterozigot birey iki ayrı HLA haplotip taşır ve o bireyin HLA genotipini oluşturur. "Linkage Disequilibrium" (Bağlantı Dengesizliği) ise bazı alellerin birlikteliğinin rastgele olmadığını ifade eder<sup>4</sup>. Yani yan yana iki komşu allelin haplotip olarak bir arada bulunma olasılığı, tek tek toplumdaki sıklığından daha az veya daha fazla olabilir. Böylece bazı haplotipler toplumda korunur<sup>5</sup>. Özellikle HLA ve hastalık ilişkisini araştıran çalışmalarda haplotip frekansları allel frekanslarından daha fazla anlam ifade edebilir.

MHC genlerinin ileri derecede polimorfik olması birden çok sayıda MHC alleli bulunmasına sebep olur. Popülasyonda 25228 HLA alleli bulunmaktadır ve bunun 9164'ünü HLA-B lokusu oluşturur. MHC sisteminde görülen polimorfizm evriminin temel avantajı yeni antijenlere karşı etkin immün yanıt geliştirilebilmesidir. Bu polimorfizmin en büyük dezavantajı ise organ nakli hastalarına donör bulmakta güçlük çıkarmasıdır. Özellikle hastalar nakil öncesi kan transfüzyonu, gebelik veya organ nakli geçirmişler ise kendinden olmayan HLA moleküllerine karşı gelişmiş antikorlar hızla doku reddine neden olabilir.

MHC molekülleri peptit bağlama oluğuna sadece protein yapıdaki antijenleri bağlar ve bunları T hücrelerine gösterir. Peptit bağlama oluğunun tabanında bulunan ceplere, antijenlerin aminoasit yan zincirleri bağlanır ("anchor" noktaları) ve peptitin MHC oluğuna tutunmasını sağlar. Oluğa yerleşen peptitin bazı dışa kıvrılan aminoasitleri ise TCR'nce tanınır. MHC molekülleri sentez aşamasında sunacağı peptiti, peptit bağlama oluğuna yerleştirir. Bu yüzden MHC molekülleri sadece hücre içindeki peptitleri sunarlar. Bu da T hücrelerinin neden sadece hücre kaynaklı antijenlere karşı immün sistem cevabı oluşturduğunu açıklar. MHC molekülleri sentez aşamasında eğer bir peptit ile yüklenmiş ise hücre yüzeyinde ifade edilir, aksi takdirde hücre içerisinde yıkılır. MHC proteinleri bireyin kendi proteinlerini de sunabilir. Timüsteki gelişim aşamasında MHC molekülleri ile sunulan öz peptitleri tanıyan T hücreleri, kendi proteinlerine karşı immün yanıt oluşturmaz.

### HLA Alellerinin Adlandırılması

Yeni HLA genlerinin, allel dizilerinin adlandırılması ve bunların kalite kontrolü, Dünya Sağlık Örgütü HLA Sistemi Faktörleri Adlandırma Komitesi'nin sorumluluğundadır<sup>6</sup>. İlk olarak 1968'de toplanan kurul toplantılarının ardından HLA isimlendirmesine (nomenklatür) ait kriterleri belirlenmiştir. HLA moleküllerini kodlayan genlerin oldukça polimorfik olması nedeniyle sistematik bir terminolojiye ihtiyaç duyulduğu kabul edilmiştir. Bu raporlar HLA allellerini ilk zamanlar serolojik olarak, son yıllarda ise nükleotid sekanslarıyla kaydetmektedir. İlk serolojik olarak saptanan HLA antijenlerinin ilk 8'i HL-A1, A2, A3, A4, A5, A6, A7, A8 olarak isimlendirilmiştir. İlerleyen süreçte moleküler yöntemler ile çalışılan doku tipleme testlerini serolojik yöntemlerden ayırt etmek için, asteriks "\*" işareti kullanılmaya başlanmıştır. Tanımlanan allel sayıları arttıkça uzayan allellerin değerlendirilmesinde kolaylık sağlamak için allellerde iki dijital rakam (:) işareti konulmaktadır. Böylece her bir HLA allel adı, en fazla dört rakam grubuna karşılık gelen benzersiz bir numaraya sahiptir. Allel sonuna eklenen harf protein ekspresyonu hakkında bilgi verir. N (Null), ekspresyon olmayan, L (Low) düşük düzeyde hücre yüzey ekspresyonu olan, S (Solubl) salgılanan molekülün olduğu fakat hücre yüzey ekspresyonunun olmadığı bir proteine spesifik alleli göstermektedir. C (Cytoplasmic) sitoplazmada mevcut olan fakat hücre yüzeyinde ekspresyon olmayan, A (Aberrant) proteine ekspresyon olup olmadığı konusunda bazı şüpheler olan ve Q (Questionable) Ekspresyonu kuşku allel anlamına gelmektedir<sup>6</sup>.

**Örnek:**

HLA-DRB1\*01:01:01:03 HLA-DRB1: HLA bölgesi DRB1 lokusu,  
HLA-DRB1\*01: DRB1\*13 alleli,  
HLA-DRB1\*01:01: DRB1\*13:01 spesifik allel,  
DRB1\*01:01:01: DRB1\*13:01:02'den sinonim bir mutasyonla farklılık gösteren bir allel,  
DRB1\*01:01:01:03: DRB1\*13:01:01:02'den kodlama bölgesinin dışında bir mutasyon içeren bir allel,  
HLA-A\*01:11N: 'N'- ifade edilmeyen bir alel

Sonuç olarak protein antijenlerden kaynaklanan peptitleri immün sisteme sunma işlevini MHC Sınıf I ve II molekülleri gerçekleştirir. MHC genleri çok polimorfiktir. Bu polimorfizm çok çeşitli antijenlerin sunumunda avantajlar sağlarken solid organ ve kök hücre nakillerinde başarının önündeki en büyük engeldir. HLA tiplemesi ve doğru isimlendirme başta olmak üzere, akraba olmayan hasta-donör çiftinin arasındaki HLA uyumu tanımlamak oldukça önemlidir.

**Kaynaklar**

- 1- Shiina T, Inoko H, Kulski JK. An update of the HLA genomic region, locus information and disease associations: 2004. *Tissue Antigens* 2004;64(6): 631-49.
- 2- Abbas AK, Lichtman A, Pillai S. *Cellular and molecular immunology* E-book. Elsevier Health Sciences. 2014.
- 3- Male D. T-cell receptors and major histocompatibility complex molecules. *Immunology*. 2001;126:91-189.
- 4- Klein, JAN, Sato A. The HLA system. *New England Journal of Medicine*. 2000;343(10), 702-709.
- 5- Complete sequence and gene map of a human major histocompatibility complex. The MHC sequencing consortium. *Nature*. 1999;401:921-3.
- 6- <https://hla.alleles.org/nomenclature/index.html>

## K-4b

### TRANSPLANTASYONDA HLA TESTLERİNİN KLİNİK YORUMU VE LABORATUVAR KONSÜLTASYONU

Özlem Görüroğlu Öztürk

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Adana

Transplantasyon immünolojisi, solid organ nakillerinin çok önemli bir halkasını oluşturmaktadır. Donör ile alıcı arasındaki immünolojik uyum organ nakillerinde sağkalımı etkilemektedir. Bu amaçla gerek **nakil öncesi** dönemde hasta ile vericisi arasında gerekse **nakil sonrasında** rejeksiyon şüphesini değerlendirmek amaçlı immün-monitorizasyon gereklidir. Ülkemizde, nakil hastalarının vericisi ile immünolojik uyumunu belirlemek üzere testleri çalışan laboratuvarlar; Sağlık Bakanlığı tarafından ruhsatlı Doku Tipleme Laboratuvarlarıdır.

Organ nakillerinde immünolojik olarak, kan grubu uyumu, moleküler HLA (Human Leukocyte Antigen) doku tipleme yöntemlerinin çalışılması, Anti-HLA antikorların tespiti, Crossmatch (sitotoksik ve akım sitometrik yöntemler) negatifliği saptanması esastır. Doku Tipleme Laboratuvarlarında bu testlerin sıfır hata ile çalışması kadar sonuçların doğru yorumlanması da önem taşımaktadır.

**1. Moleküler HLA Doku Tipleme Testleri;** HLA gen bölgesi insanda 6.kromozomun kısa kolu üzerinde ve en polimorfik bölgelerden birisidir. Günümüzde HLA alellerinin belirlenmesi için yaygın olarak PCR temelli, hızlı ve tekrarlanabilen moleküler yöntemler kullanılmaktadır. HLA tipleme yöntemleri; sekans spesifik primerler ile polimeraz zincir reaksiyonu (PCR-SSP), sekans spesifik oligonükleotid problemler ile PCR (PCR-SSOP) ve sekansa dayalı tiplendirme (SBT). Solid organ transplantasyonunda da verici ve alıcının HLA antijenlerinin eşleştirilmesi ile doku reddi minimuma indirilmeye çalışılmıştır. Uyum için 3 lokusun, HLA-A,-B ve DR'in en değerli olduğu kabul edilmektedir.

Sekans spesifik oligonükleotid problemler ile PCR (PCR-SSOP) yöntemi, hedeflenen dizilimdeki en değişken bölgeleri tiplendirmeye yöneliktir. Bu amaçla kullanılan problemler oldukça kısadır (yaklaşık 18-22 baz). Hibridizasyon öncesinde lokusa özgün primerler kullanılarak incelenecek HLA lokusu amplifiye edilir. Amplifikasyonu takiben oluşan amplikonlar ile hibridizasyon işlemi solid bir ortam üzerinde (ör: naylon bir membran, kuyucuklar ya da boncuklar) gerçekleşir. Rutin laboratuvarlarda en sık kullanılan hibridizasyon yönteminde aynı reaksiyon tüpünde bulunan 100 farklı renkli boncuk üzerine bağlanmış olan herbiri farklı olan problemler kullanılan yöntemdir (Luminex). Bu yöntemde floresans ölçümüne dayalı değerlendirme yapılır. HLA class II için en polimorfik bölge olan ekson 2, Class I için ise ekson 2 ve 3 e yönelik primerler kullanılmaktadır.

Sekans spesifik primerler ile polimeraz zincir reaksiyonu (PCR-SSP) metodunda hedef bölgeyi (allel) amplifiye edecek primerler kullanılır. Amplikonların görüntülenebilmesi için genellikle jel veya benzeri bir ortamda elektroforez işlemi gerektirir. Her reaksiyon tüpüne internal kontrol amacıyla polimorfik olmayan hücresel bir proteini kodlayan gene özgün bir primer seti daha eklenir. Böylece pozitif reaksiyon olan tüplerde iki adet PCR ürünü görünürken, negatif olarak değerlendirilen reaksiyonlarda sadece internal kontrol için kullanılan genin amplifiye olduğu görülür. Değerlendirme aşamasında bilgisayar programlarına gereksinim vardır.

Dizi Analizine Dayanan Tiplendirmede (Sequence Based Typing (SBT)) ise hedef dizilim, yüksek özgüllükte primerler ve her biri farklı renkte boyanmış bazlar kullanılarak saptanır. Son yıllarda Moleküler HLA tiplemesinde Yeni Nesil Dizileme (NGS) yöntemleri kullanılmaya başlanmıştır. Bu yöntem hedef bölgelerin geleneksel PCR amplikasyonlarına ve ardından büyük paralel amplikonların dizilişine dayanır. NGS' nin avantajı, örnekleme ve lokus başına artan miktarda sıralama okumasıyla kombine edilen tek sarmallı sıralama niteliğinin olmasıdır. Allellerin tam olarak saptanmasına olanak tanır.

**2. Lenfosit Crossmatch Testleri;** komplemana bağımlı hücresel sitotoksosite (CDC) ve akım sitometrik crossmatch (FCXM) yöntem olarak en az iki yöntemle çalışılmalıdır. CDC Crossmatch yöntemiyle donöre spesifik antikorlar transplantasyondan önce tespit edilebilmektedir. Bu yöntemde Terasaki Plağında alıcı serumu ile verici lenfositleri birlikte inkübe edilerek kompleman eklenir. Serumda alıcının HLA antijenlerine karşı antikor varsa antijen-antikor birleşimi sonucu kompleman aktive olur, lenfositler ölür ve sonuç pozitif olarak tespit edilir. Bu durumda alıcı-verici arasındaki uyumsuzluktan söz edilir. CDC cross-match testi günümüzde hiperakut rejeksiyona yol açan antikorların saptanması için altın-standarttır. FCXM yönteminde ise donör hücreleriyle hasta serumu reaksiyona girdiğinde eğer donöre spesifik antikor mevcutsa işaretli bir antikor kullanarak tespit edebilir. Bu durumda, akım sitometrik crossmatch pozitifdir ve erken graft harabiyeti için önemli bir risk faktör olarak kabul edilir.

**3. Panel Reaktif Antikor (PRA) Testleri;** Anti-HLA antikor düzeyinde artış ile akut transplant reddi arasında güçlü bir korelasyon bulunmaktadır. HLA sınıf I ve II antijenlerine karşı immün yanıtın tetiklenmesi kan transfüzyonu, gebelik ve önceden yapılan doku nakli sonucu oluşmaktadır. Nakil bekleyen adayların serumlarının belirli aralıklarla HLA tipi bilinen lenfositlerle karşılaştırılarak yapılan panel reaktif antikor (PRA) testi ile HLA duyarlılıkları belirlenir. Panel reaktif antikorların oluşup oluşmadığı, eğer oluşmuşsa hangi antijenlere karşı olduğu günümüzde çeşitli yöntemlerle tespit edilmektedir. Alıcıların duyarlılaşma ölçüsü PRA yüzdesi ile gösterilmekte ve antikor belirlemede lenfositotoksosite, ELISA, akım sitometrisi ve Luminex teknolojisine dayalı yöntemler kullanılmaktadır.

Sonuç olarak; Doku Tipleme Laboratuvarlarında, transplant hastalarının laboratuvar izlemi; klinisyenlere klinik karar aşamasında, transplantasyon kararı, transplantasyonun hangi alıcıya yapılacağı ve greft sağ kalımının takibi gibi önemli durumlarda çok değerli bilgiler sunmaktadır.

## K-5a

### FARKLI GÖRÜŞLER, ORTAK ÇÖZÜMLER İLE ARAŞTIRMA, YAYIN VE LABORATUVAR ETİĞİ

**Tevfik Noyan**

Ordu Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Ordu

Ahlâk ifadesi; Latince “moralitas” “gelenek veya alışkanlık” kelimesinden türetilmiştir ve davranışta doğru veya yanlış ile ilgili ilkeler, standartlar veya alışkanlıklar olarak tanımlanmaktadır. Etik ifadesi ise; Yunanca ‘gelenek ve alışkanlıkla ilgili’ “etikos” kelimesinden türetilmiştir ve ahlaki yaşamı anlamının ve incelemenin çeşitli yolları için genel bir terimdir. Etik, ahlakın doğası ve yapılacak belirli ahlaki seçimlerin incelenmesini kapsayan geniş bir terimdir. Etik, klinik tıbbın doğasında var olan ve ayrılmaz bir parçasıdır. Genel kabul görmüş tıp etik kuralları şu üç esas üzerinde yapılmıştır, (i) hastaya fayda sağlama, zarardan kaçınma veya en aza indirme (ii) adalet ve (iii) hastanın değerlerine ve tercihlerine saygı gösterme.

Gerek uluslararası gerekse ulusal tıbbi laboratuvar cemiyet ve dernekleri, iyi klinik uygulamalar rehberliğinde laboratuvar tıp etiğine yönelik üyeleri için kılavuz işlevi gören ortak davranış ilkeleriyle birlikte etik kurallar geliştirmiştir. Tıbbi laboratuvar süreçleri esas alınarak analiz öncesi, analitik ve analiz sonrası evrelere yönelik etik ilkeler bulunmaktadır. Kısaca özetleyecek olursak, analiz öncesi evreye ait temel etik ilkeler; bilgilendirilmiş onam, hastanın faydasına test seçimi ve tüm testlere makul maliyetle erişim olarak sıralanabilir. Analitik evreye ait etik ilkeler ise, iyi laboratuvar uygulama süreçleri; iç ve dış kalite kontrol programları, yeterlilik testleri ve laboratuvar akreditasyon süreçlerini kapsayan titiz bir kalite güvence programının olması, hastanın incelenen numuneyi reddetme hakkına sahip olması, hasta için en doğru test sonucu ve yaş, cinsiyet, ırk temelli yaklaşım göstermeksizin numuneyi inceleme ve sonuç üretme olarak sıralanabilir. Analiz sonrası evreye ait etik ilkeler ise; raporlama ve sonuçların yorumu, artık numuneler, veri erişim gizliliği, depolama ve tıbbi atık süreçlerine ilişkin ilkeler olarak sıralanabilmektedir.

İyi Laboratuvar Uygulamaları (İLU); klinik çalışmalar dışındaki sağlık ve çevre güvenliği çalışmalarının planlanması, yapılması, izlenmesi, kaydedilmesi, arşivlenmesi ve rapor edilmesi şartları ve yönetim usulleri ile ilgili kalite sistemini tanımlamaktadır. İLU; test verilerinin kalitesini ve geçerliliğini teşvik eden düzenlemelerdir. İLU amacı, endüstriyel kimyasal madde ve ürünlerin güvenilirlik test verilerinin ülkeler arasında karşılıklı tanınması için ön şart olan kaliteyi ve güvenilirliği sağlamaktır. İLU’nun yerine getirilmesinde çalışma yöneticisi ve çalışan personel arasında tam ve uyumlu iş birliği esastır. Laboratuvarlarda çalışma sırasında üretilen verilerin güvenilirliğini ve kalitesini sağlamak için yönetim tarafından onaylanmış yazılı standart çalışma yöntemleri ve yazılı bir plan bulunmalıdır. Arşiv birimi ve atıkların imha edilmesine yönelik prosedürlerin tanımlı olması ve uygulamaya geçirilmesi gerekmektedir. Testlere yönelik iyi bir kalite kontrol programı olmalı, ayrıca validasyon ve verifikasyon süreçlerine ait işlemler yerine getirilmesi İLU’nun en önemli unsurları arasındadır. Laboratuvarlar hizmet ettikleri sektör ve genel anlamda topluma standart hizmet vermeli ve verdiği bu hizmet “Akreditasyon süreci” ile belgelenecek kalite güvencesi sağlanmalıdır.

Laboratuvar güvenliği hem çalışanların sağlığı hem de test sonuçlarının doğruluğu ve güvenilirliği için son derece önemlidir. Laboratuvar güvenliği ve çalışan sağlığı için alınabilecek bazı önlemler vardır, bu önlemler; kişisel koruyucu donanım ve ekipman, çalışan eğitimi, tehlike bildirim ve ikaz işaretleri, acil durum hazırlık planı, temizlik ve sterilizasyon süreçleri, ekipman bakım ve kontrolleri, iklimlendirme ve havalandırma, kimyasal depolama, çalışanların periyodik sağlık kontrolleri başlıkları altında toplamamız mümkündür. Bu önlemler uygulandığında, laboratuvar güvenliği önemli ölçüde artırılabilir ve kazalar veya sağlık sorunları riski önemli ölçüde azaltılabilir.



## K-6

### AZƏRBAYCAN POPULYASIYASINDA TALASSEMİYANIN LABORATOR DİAQNOSTİKASI

#### Xoşqədam Əliyeva

Referans Klinik Laboratoriya Merkez

#### Talassemiya

- Autosom ressesiv ötürülür
- Hemoqlobin molekulunda qlobin zəncirlərinin sintez olunmaması və ya zədəli sintezi.
- Azərbaycan əhalisinin hər 25 nəfərdən 1-i yəni, təxminən 4%-i Talassemiya daşıyıcısıdır.
- Milli Hematologiya Transfuziya

Mərkəzində B-TM diaqnozu ilə izlənən 1388 xəstə var.

- B-TM izlənən və davamlı qan transfuziyası alan 977 xəstə bilinməkdədir.
- Bu çalışma B-TM xəstələrin yaşama dövrünün uzadılmasına doğru seçilmiş və zamanında şelasiya müalicəsinin müsbət nəticəsini ortaya qoymağdadır.

“Talassemiya ilə mübarizəyə dair 2015-ci ildən Dövlət Proqramı”na salınmışdır.

#### Differensasiya

- Mentzer indeksi (MCV/RBC )
- Nəticə >13 - dəmir defisti
- MCV ↓, RBC ↓
- Nəticə <13- talassemiya gen daşıyıcılığına şübhə
- RBC↑

#### Səssiz daşıyıcı

- Qlobin zəncirində orta dərəcəli azalma
- Hb A2 - N
- Periferik yayma – N
- MCV – zəif ↓
- Hər iki valideyn səssiz daşıyıcılırsa
- Homoziqot uşaqda Hb 6-7 g/dl

#### Talassemiya minor

- Hb A2 ↑
- Ən çox təsadüf olunur
- Hb A2: 3,5-8%
- Hb A2 ↑ və Hb F ↑
- HbF 5-20%2
- Səssiz daşıyıcılardan fərqləndirilməli
- Hipoxrom mikrositar anemiya
- Hb A2 sərhəddə aşkar olunur

#### Talassemiya intermedia

- QUA
- Hct, RBC, MCV, MCH, MCHC - ↓
- RDW - ↑
- Periferik yayma
- Hipoxromiya, mikrositoz, anizositoz, poykilositoz, hədəf hüceyrələr, polixromatofillik, bazofil danəlilik, normoblastlar

- Retikulosit
- Zəif ↑ ( 2-4 %)
- Hemoqlobin fraksiyaları
- Hb A2 ↑, Hb F ↑( 70-80%)

#### Talassemiya major

- Laborator nəticələr demək olar ki intermediya ilə eynidir
- Hemoqlobin fraksiyalarında Hb F ↑↑(> 80%)
- Mutasiyanın tipi daha ağır olur

#### α -Talassemiya

- Hb Barts/Hidrops fetalis (homoziqot α talassemiya)
- Ciddi anemiya, yayılmış ödem, assit, skelet və

kardiovaskulyar anomaliyalar, bətdaxili ölüm

- Hb H (α talassemiya intermediya)
- Orta-ağır hipoxrom mikrositar hemolitik anemiya, zəif sarılıq, hepatosplenomeqaliya
- α talassemiya minor
- Zəif anemiya, mikrositoz, hipoxromiya
- α səssiz daşıyıcı
- Normal

#### β Talassemiya

- Səssiz daşıyıcı (talassemiya minima )
- Hematolojik olaraq normal
- Talassemiya minor (daşıyıcı, heteroziqot)
- Zəif hipoxrom mikrositar anemiya
- Talassemiya intermedia (xəstə,

homoziqot)

- Transfuziya ehtiyacı çox olmur
- Talassemiya mayor ( xəstə, homoziqot )
- Transfuziyaya bağlı olur

#### ANAMNEZ (Ailə tarixi)

- Talassemiya irsi xəstəlik olduğu üçün ailə tarixini mütləq nəzərə almaq lazımdır. Əgər ailədə xəstəlik varsa, hər bir yeni doğulan körpə və nikahdan əvvəl cütlüklər Dövlət programı çərçivəsində test müayinələrindən keçirlər. Bu da bizə xəstəliyin sayının qismən azalmasına kömək edir.

#### Talassemiya Diaqnozunda İstifadə Olunan Testlər

Elektroforez

HbH inklüzyon cisimləri

IEF (Onlar qələvi

elektroforezlə eyni şəkildə miqrasiya edirlər, lakin qətnamə çox yaxşıdır və daha etibarlı kəmiyyət göstəricisi var)

Kapilyar IEF (Kapilyar EF + HPLC)

HPLC

DNT analizi

#### Tam Qan Sayımı

- MCV (< 72 fl)
- RDW (normal)
- RBC (artmış)
- Hemoglobin (azalmış)

Ən vacib parametrlər MCV-dir (orta korpuskulyar həcm, orta eritrosit həcmi). MCV dəyəri 75 fL-dən azdırsa, bu, çox vaxt üç vəziyyəti göstərir: alfa talassemiya, beta talassemiya, dəmir çatışmazlığı. Dəmir

çatışmazlığı serum demir və ferritin səviyyələrini ölçməklə asanlıqla istisna edilə bilər. HbA2 ölçülməsi alfa talassemiya və beta talassemiya minorunu ayırd etmək üçün istifadə edilə bilər. HbA2 3,5%-dən yuxarı olarsa, beta talassemiya daşıyıcısı hesab edilməlidir. Sağlam insanlarda retikulosit təxminən 1% təşkil edir. Retikulositlərin sayı 2%-dən çox olarsa, hemoliz, hemolitik anemiyalar, oraqvari hüceyrəli anemiya və talassemiya majora gətirib çıxaran vəziyyətlər qiymətləndirilməlidir.

#### Periferik qan yayması

Periferik qan yayması bir çox xəstəyə rəhbərlik edə bilər. Eritrositlərin forması bəzi hemoglobinopatiyaların diaqnozunu asanlaşdırır. Məsələn, oraqvari eritrositlər oraqvari hüceyrə anemiyasını (Şəkil 4), mikrositoz demir çatışmazlığını, alfa və ya beta talassemiyanı, sferositlər irsi sferositozu, ortoxromatik və ya polixromatik hüceyrələr hemolizi göstərir.

#### Globin Zənciri HPLC (“əks faza” HPLC)

Bu üsulda WyDac C4 kimi tərs fazalı HPLC sütunları

istifadə olunur və Hb komponentlərini globin

zəncirləri ( $\alpha$ ;  $\beta$ ;  $\delta$ ;  $\gamma$ ) kimi fərqləndirir. Çox aşağı pH tamponunda denaturasiya edildikdən sonra hemoglobinləri hidrofobikliyinə görə ayırır. Bu metodun iki mühüm istifadəsi var. Birincisi, normal globin zəncirini anormal zəncirdən ayırmağa imkan verir, hansı genin ardıcılığına qərar verməyimizi asanlaşdırır. İkincisi, o, fetal Hb-nin iki alt növünü, G $\gamma$  və A $\gamma$ -ni ayırır, bəzi irsi davamlı fetal Hbs (HPFH) identifikasiyasını asanlaşdırır.

#### DNT analizi

##### Sekanslama (Ardıcılıq)

Qlobin genlərinin ardıcılığı tək gen mutasiyaları nəticəsində yaranan anormallıqları dəqiq müəyyən etməyə imkan verir. İki növ strategiya tətbiq oluna bilər:

1. Promotor bölgədən Poly A bölgəsinə qədər bütün genin ardıcılığı və  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$  talassemiya mutasiyalarının skriningi
2. Yalnız üç kodlaşdırma bölgəsinin skriningi və  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$  globin genlərindəki mutasiyalara görə Hb variantlarının müəyyən edilməsi. Şəkil 7-də 4 nukleotid delesiya görə (beta-qlobin gen kodonları 41-42 arasında) Hb E beta talassemiyası olan xəstənin sekvens analizinin nəticəsi verilmişdir.

##### Gap PCR

Gap PCR  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$  globin genlərində delesiya mutasiyalarını aşkar etmək üçün istifadə edilə bilər. Bu üsulla talassemiya, HPFH və ya hibrid Hb sindromlarına (Hb Lepore və ya Keniya kimi) səbəb olan tək gen və ya ikiqat, üçlü və ya dördlü gen delesiya aşkar edilə bilər.

Sequencing və Gap PCR Hb S-HPFH kimi birdən çox globin genetik anormallığının birləşdiyi mürəkkəb hallar üçün istifadə olunur.

#### Sekanslama və Gap PCR

Hb S-HPFH kimi birdən çox globin genetik anormallığının birləşdiyi mürəkkəb hallar üçün istifadə olunur.

Alfa talassemiyalar globin zəncirinin tam olmaması və ya qeyri-ekspressiyaya səbəb olan kompleks globin gen anomaliyaları nəticəsində yaranır. Onlar  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  və ya  $\delta$  globin genlərində keyfiyyət (talassemiyaya səbəb olan Hb variantları), kəmiyyət (delesiya) və ya qeyri-delesiya (tək nukleotid mutasiyası) nəticəsində inkişaf edir. Alfa talassemiyalar  $\alpha 2$  və ya  $\alpha 1$  genlərində tək genin və ya ikiqat genin delesiya nəticəsidir. Beta globin gen klasterində beta genində tək delesiya, hər iki  $\beta$ -talassemiya, delta və hər iki beta geninin  $\delta$   $\beta$  talassemiya, sağlam insanda aşkar edilən hər üç genin silinməsi və  $\gamma$   $\delta$   $\beta$  talassemiya və ya dörd genin silinməsi. silmələr, o cümlədən embrion epsilon geni  $\epsilon$   $\gamma$   $\delta$   $\beta$  talassemiya yaradır. Alfa talassemiyaların əksəriyyəti delesiya, bir neçəsi qeyri-delesiya mutasiyalarıdır,  $\beta$  talassemiyaların əksəriyyəti tək gen mutasiyası nəticəsində baş verir, bir neçəsi delesiya mutasiyaları nəticəsində inkişaf edir.

Bunlara G $\gamma$  və A $\gamma$ -qlobin genləri deyilir və onların məhsulları fetal Hb-nin strukturunda olur. Buna görə də, fetal hemoglobinin 2 forması var: G $\gamma$  (doğumda 70%) və A $\gamma$  - globin (doğumda 30%).

Doğuşdan bir il sonra bunlar aşkar edilmir. Bu zəncirlər müxtəlif hidrofobik xüsusiyyətlərə malikdir; Onlar bir zülal kimi tək HbF kimi davransalar da, əks fazalı yüksək performanslı maye xromatoqrafiyası (HPLC) ilə asanlıqla fərqləndirilə bilər.

Onlar tetramer əmələ gətirənlər də,  $\alpha$  genlərinin lokalizasiyası fərqlidir.  $\alpha$ -qlobin genləri 16-cı xromosomun qısa qolunda,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$  globin genləri isə 11-ci xromosomun qısa qolunda yerləşir. Alfa globin genləri 3' UTR ucunda fərqlənən iki eyni gəndən ibarətdir. Buna görə də onların məhsulları da orijinaldır.  $\beta$  və  $\delta$  globin genləri tək genlərdir.  $\alpha$ -qlobin geni təkrarlanır və onun məhsulları arasında cüzi fərqlər var.

## K-7a

### TİROİD FONKSİYON TESTLERİNDE TUZAKLAR

**Sedat Can Güney**

Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı

#### **Tiroid Hormonları Giriş ve Genel Bilgiler**

Tiroid bezi, boyun ön bölgesinde trakeanın önünde konumlanan, kelebek şeklinde, yaklaşık 20-25 gram ağırlığında, endokrin hormon salgısı yapan bir bezdir. Tiroid bezinin majör sekretuar ürünü T4 hormonudur. Periferal dokularda tiroid hormonunun etkisi, T3 hormonunun nükleer reseptörlerine bağlanması ile mümkündür. Günlük total T3 üretiminin %80'i T4→T3 dönüşümünden sağlanır. Geri kalan %20'si tiroid bezi kaynaklıdır.

Toplumda tiroid fonksiyon bozukluklarına çok sık rastlanmaktadır. Bunun yanı sıra duygu durum değişiklikleri, saç dökülmesi, yorgunluk, obezite gibi sağlık sorunlarında akla hemen tiroid fonksiyon bozuklukları gelmekte ve bu yönde testler istenmektedir. Bir hastanın tiroid durumu hakkında karar vermek için şikayetlerini, FM bulgularını ve TFT'yi birlikte değerlendirmek gerekir.

Bazen klinik bulgular ile laboratuvar testlerinin uyumsuz çıktığı da görülebilir. O zaman interferans yapan bazı faktörlerden şüphelenilir ve daha ileri tetkikler istenebilir. Anormal test sonuçlarının varlığında doğru tanı koymak için klinik tablonun çok iyi ve tekrar değerlendirilmesi, kullanılan ilaçların öğrenilmesi ve ileri laboratuvar testlerin yapılması gerekebilir. İleri laboratuvar tetkiklerin yapılması pahalı ve zaman alıcı olduğundan ilk yapılacak şey laboratuvar sonucunun doğru olup olmadığından emin olmaktır.

Laboratuvar testlerinin yorumlanamaması hastada var olan bir hastalığın tedavi edilmemesine yol açabileceği gibi, tersine var olmayan bir durumun varmış gibi tedavi edilmesi de hasta için ciddi sonuçlar doğurabilir. Bu konuşmada tiroid fonksiyon testlerini yorumlarken düşülebilecek tuzakların birçoğuna değinilmeye çalışılacaktır.

#### **TSH (Tiroid Stimulan Hormon)**

Sistemik bir hastalık bulunmadıkça normal bir TSH konsantrasyonu, primer hipotiroidi ve hipertiroidiyi dışlamada %99 negatif prediktif değere sahiptir. Serum tiroid hormonları ile TSH arasında, ters log-lineer ilişki vardır; yani serum tiroid hormonlarındaki çok küçük değişiklikler bile TSH'de büyük oynamalara yol açar. Bu sebeple, hassas immünometrik yöntem ile yapılan TSH ölçümleri tiroid fonksiyonunu değerlendirmede tarama testi olarak kullanılabilir.

#### **Tuzak-1: TFT Değerlendirmede Sadece TSH Kullanılması Durumunda Atlanabilecek Tanılar**

- Santral hipotiroidi
- Hipertiroidi sebebi ile TSH'si süprese olan hastalar, tedavi altında ötiroid hale geldiklerinde bile, TSH bir süre daha düşük kalabilir.
- TSH salgılayan adenom (TSHoma)
- Tiroid hormon direnci (THD)
- ÖHS'ye bağlı ağır hastalıklarda görülen tiroid hormon değişiklikleri

#### **Tuzak-2: Referans aralıklarının değiştiği fizyolojik durumlar**

TSH'nin normal değerlerinin ne olması gerektiği konusundaki tartışma bitmemiştir. Genel olarak laboratuvarlar TSH için normal değerlerin sınırlarını 0.35-4.5 mU/mL arasında vermektedir. Fakat genç yetişkin, orta yaş birey için normal TSH sınırları 0.5-2.5 mU/L arasındadır. Yaşla TSH fizyolojik olarak

yükselir. NHANES-III verilerine göre 20-29 yaş arasında TSH üst sınırı (97.5'uncu persantil) 3.5 mU/mL, 50-70 yaş arası 4.5 mU/mL, 80 yaş üzeri 7.5 mU/mL'dir. Benzer şekilde Vücut Kitle İndeksi arttıkça TSH seviyelerinin yükseldiği bilinmektedir. Net referans aralıkları olmasa da obez bireylerde bu bilgi akılda tutulmalıdır.

Referans aralıklarının yapılan çalışmalar sonucunda yaklaşık %95 hastayı kapsayan veriler olduğu unutulmamalıdır, yani bazı kişilerin herhangi bir problemi olmamasına rağmen laboratuvar testleri bu referans değerlerin dışında olabilir.

### Tuzak-3: Gebelikte değişen TFT yorumlama

Gebelik, tiroid fonksiyonu ve morfolojisinde önemli değişikliklere yol açar. Bu nedenle gebelerde TFT sonuçları, gebe olmayan bir kadına göre önemli farklılıklar gösterir. Tiroidin fizyolojisinde ve morfolojisinde, gebelik sırasında ortaya çıkan değişiklikleri bilmeden tiroid hastalıklarının doğru tanı ve tedavisinin yapılması mümkün değildir. Mümkün olduğunca "laboratuvar spesifik" ve "trimester spesifik" referans değerlerin kullanılması teşvik edilmelidir.

TEMĐ ÖNERİSİ	
Gebelikte Tiroid Fonksiyonlarının Değerlendirmesinde TSH ve sT4 Kullanılır. Değerlendirmede sT4 İndeksi (sT4I) de Kullanılabilir.	
1. trimester	0,1-2,5 mU/L
2. trimester	0,2-3,0 mU/L
3. trimester	0,3-3,0 mU/L

### Tuzak-4: Ötiroid hasta sendromu

Ötiroid hasta sendromu (ÖHS), tiroid dışı hastalık sendromu veya düşük T3 sendromu olarak da bilinir. Tiroid hastalığı olmaksızın oluşan tiroid hormon değişikliklerine verilen addır. T3 düşüklüğü ile beraber tiroid dışı hastalık bulgularının eşlik ettiği, hipotalamo-hipofizer-tiroid (HPT) aksında fonksiyonel bir bozulma ile karakterize bir tablodur. Neredeyse her çeşit tiroid fonksiyon test bozukluğuna yol açabileceği için; kuvvetli tiroid disfonksiyonu şüphesi olmaması durumunda, ciddi hastalığı olan ve yoğun bakım ünitelerinde yatan hastalarda tiroid fonksiyonunun değerlendirilmesi önerilmez.

### Tuzak-5: TFT üzerine İlaçların Etkisi

Birçok ilaç TFT'yi etkileyebilir. Bu ilaçların tiroid hormon homeostazisine etkileri geçici olsa da bu durum TFT'nin yorumunu güçleştirebilir. Farmakolojik ajanlar tiroid hormon homeostazisini beş farklı seviyede etkileyebilirler: 1. TSH sekresyonunun santral regülasyonunu hipotalamik ve hipofizer seviyede etkileyerek, 2. Tiroid bezinde sentez ve salgı aşamasında etkileyerek, 3. Tiroid hormon bağlayıcı protein afinitesini veya düzeyini değiştirerek, 4. Periferik tiroid hormon metabolizmasını ya da hücre düzeyinde tiroid hormon girişini etkileyerek, 5. Tiroid hormon replasman veya supresyon tedavisi alan hastalarda, gastrointestinal sistemden tiroid hormon absorpsiyonunu etkileyerek

**Glukokortikoidler:** Farmakolojik dozlarda akut glukokortikoid uygulaması pulsatil TSH salınımını inhibe eder. Bu etki muhtemelen hipotalamik TRH salgısının inhibisyonuna bağlıdır. Steroid alan (prednizon >20 mg/gün) hospitalize hastalarda TSH düzeyleri sıklıkla düşüktür. Farmakolojik dozlarda steroid uygulaması, ayrıca normal kişilerde ve tiroid hormon replasman tedavisi alan hastalarda serum T3 düzeylerini de azaltır.

**Heparin:** Fraksiyone ve fraksiyone olmayan heparin nadir de olsa geçici olarak sT4 ve sT3 artmasına sebep olabilir. Bu artış, dolaşımda serbest yağ asitlerinin artışına bağlı olarak T4 ve T3'ün TBP'den ayrılmasına bağlıdır. Hafif olan bu artışlar takip ve tedavi gerektirmez. Mümkünse TFT değerlendirilmesi heparin tedavisinden önce yapılmalıdır.

**İyot:** Son dönemde fonksiyonel tıpin popülerleşmesi ile eksojen iyot alımı hastalar arasında artış göstermiştir. İyot alımı ile hem hipotiroidi (Wolf-Chaikoff etkisi) hem de hipertiroidi (Jod-Basedow

etkisi) görülmesi mümkün olabilir. Normal bir bireyin günlük ihtiyacı 100-500 mcg iken piyasada bulunan Lugol solüsyonlarının 1 damlası 6500 mcg iyot içermektedir. TEMD hiçbir tiroid hastalığında bu miktarda eksojen iyot alımını önermemektedir.

#### **Tuzak-6: Heterofil Antikorlar**

Klinik ve laboratuvar bulgularla uyumlu olmayan şaşkırtıcı TFT ile karşılaşıldığında akla heterofil antikorlar gelmelidir.

Heterofil antikorlar (HA), hayvan Ig'ne karşı insanda gelişmiş olan antikorlardır. Özellikle fare monoklonal antikorlarının kullanıldığı hormon ölçüm yöntemlerinde interferansa yol açarlar. Hayvanlarla uğraşan veya tanı/tedavi amaçlı fare monoklonal antikorunun parenteral verildiği insanlarda heterofil antikorlar gelişebilir. İmmünetrik yöntemlerde antijeni yakalayan ve işaretleyen iki antikor kullanılmaktadır. HA her iki antikor ile reaksiyona girerek antijen olmadığı halde, yüksek antijen varmış gibi yanlış bir sonuca yol açarlar. Daha nadir olarak, ölçülen antijenin düşük görünmesine sebep olurlar. HA rastlanma sıklığı %30 civarında olmakla beraber, TSH'yi yalancı olarak yüksek veya düşük göstermeleri ancak 3000 hastadan birinde görülmektedir. HA, İCMA ile interferansa sebep olarak TSH, Tg, total T4, total T3, sT4'ün yüksek bulunabilmesine yol açarlar.

Bu antikorları elimine etmenin en pratik yolu, hasta serumu ile non-immünize fare serumunu inkübe etmektir (1 saat oda sıcaklığında). PEG presipitasyonu veya anti-immün Ig eklenmesi de mümkündür. HA bloke edici tüp (fare IgG) kullanılması daha da hassas bir yöntemdir.

#### **Tuzak-7: Eksojen Biotin Alımı**

Yüksek doz eksojen biyotin alanlarda immünetrik yöntem ile interferans olduğundan sT4 değerleri yalancı olarak yüksek ölçülmekte; buna karşılık TSH düşük olarak saptanmaktadır. Sonuçta yanlışlıkla hipertiroidi tanısı konulabilmektedir. Yüksek doz biyotin alımı en az 2 gün kesildikten sonra testler tekrarlanmalıdır.

#### **Tuzak-8: MakroTSH**

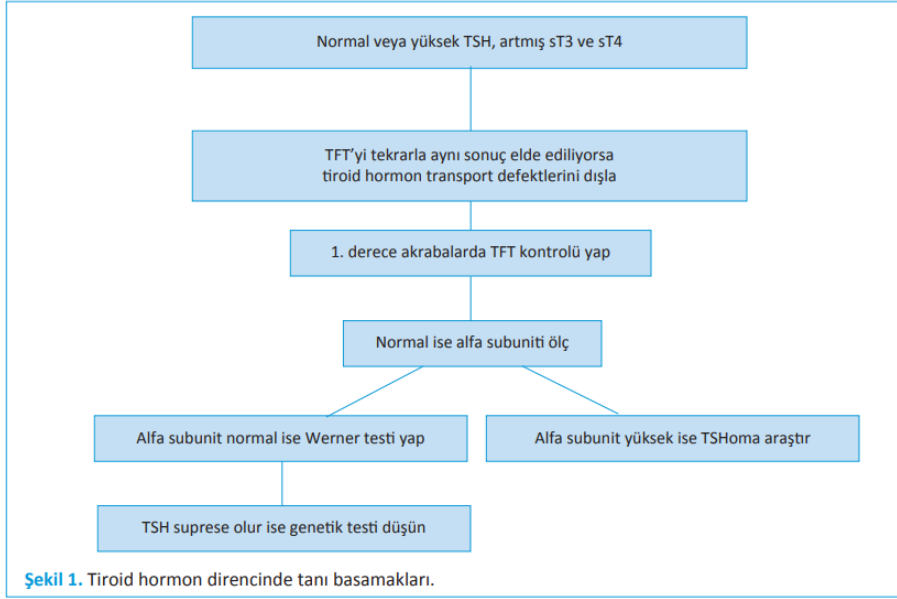
MakroTSH denilen durumda TSH kanda mevcut olan bir Ig ile birleşmekte ve böbreklerden atılamayan büyük bir kompleks oluşturmaktadır. Bu kompleks serumda artmaktadır. Biyoaktif olmayıp, immünoaktiftir. Bu durumda klinik olarak ötiroid olan bir kişi TSH yüksekliği sebebiyle subklinik hipotiroidi tanısı alabilir. Bu durumdan şüphelenildiğinde laboratuvar ile iletişime geçilerek PEG ile çöktürme yöntemi kullanılarak testlerin tekrarlanması uygun olacaktır.

#### **Tuzak-9: Tiroid Hormon Direnci**

Tiroid hormon direnci (THD), hedef dokularda tiroid hormonlarına karşı gelişen yanıtlarda azalma olarak tanımlanmaktadır. Aşağıdaki ana bulguların varlığı THD'yi düşündürmektedir.

1. Artmış sT4 ve genellikle sT3 düzeyleri,
2. Normal TSH düzeyi veya beklenildiği kadar baskılanamamış TSH düzeyi,
3. Tiroid hormon artışına bağlı tipik klinik bulguların ve metabolik etkilerin olmaması,
4. Sıklıkla guatr varlığı.

Kesin tanı aile taraması (genellikle OD geçiş) ve detaylı genetik inceleme ile konur, ancak genetik araştırmadan önce ÖHS, heterofil antikorlar, TSH salgılayan hipofiz adenomları ekarte edilmelidir.



## Sonuç

Sonuç olarak tiroid fonksiyon testlerini yorumlarken; iyi bir anamnez ve fizik muayene bulguları ile birlikte değerlendirme yapılmalı, uyumsuz durumlarda mutlaka Biokimya Anabilim Dalı ile iletişime geçilerek uygun şekilde testlerin tekrarı planlanmalı, uyumsuz durumların devamı durumunda ise nadir görülen tanıların gözden geçirilmesi düşünülmelidir.

## Kaynaklar:

1. Tiroid Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu 2020, Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, Tiroid Çalışma Grubu
2. Sheehan MT. Biochemical testing of the thyroid : TSH is the best and, oftentimes, only test needed- A review for primary care. Clin Med Res 2016;14:83-92.
3. Führer D, Brix K, Biebermann H. Understanding the healthy thyroid state in 2015. Eur Thyroid J 2015;4(suppl 1): 1-8.
4. Levy JM. How to interpret thyroid function tests ? Clinical Medicine 2013;13:282-6.
5. Koulouri O, Moran C, Halsall D, Chatterjee K, Gurnell M. Pitfalls in the measurement and interpretation of thyroid function tests. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2013;27:745-62.
6. Mebis L, van den Berge G. The hypothalamus-pituitary-thyroid axis in critical illness. Neth J Med 2009;67:332- 340
7. Koukkou EG, Roupas ND, Markou KB. Effect of excess iodine intake on thyroid on human health. Minerva Med 2017;108:136-146
8. Ghosh S, Howlett M, Boag D, Malik I, Collier A. Interference in free thyroxine immunoassay. Eur J Intern Med. 2008 May;19(3):221-2.
9. Elston MS, Sehgal S, Toit SD, Yarnley T, Conaglen JV. Factitious Graves disease due to biotin immunoassay interference. A case and review of the literature. J Clin Endocrinol Metab 2016;101:3251-55
10. Loh TP, Kao SL, Halsall DJ., et al. Macro-thyrotropin: A case report and review of the literature. J Clin Endocrinol Metab 2012;97:1823-8.
11. Fu J, Refetoff S, Dumitrescu AM. Inherited defects of thyroid hormone-cell-membrane transport: review of recent findings. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes 2013;20:434-440.



## K-7b

### TİROİD FONKSİYON TESTLERİNDE TUZAKLAR

Gülden Başkol

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya A.D.

Serbest T4 (sT4) konsantrasyonu ile TSH konsantrasyonu çok sıkı bir şekilde düzenlenirler ve sT4 konsantrasyonundaki, düşük değişimler, TSH konsantrasyonunda önemli değişikliklere neden olur. TSH ve serbest T4 arasındaki ilişki negatif log-lineer olarak tanımlanır, yani serbest T4'teki 2 katlık bir artışın TSH'de 100 katlık bir düşüşle sonuçlandığı anlamına gelir. Benzer şekilde, serbest T4'te 2 kat azalma, TSH'de 100 kat artış sağlar. TSH ve fT4 arasındaki ilişki, geleneksel olarak, en azından TSH konsantrasyonları 23 mU/L'den büyük olana kadar log-lineer olarak tanımlanmıştır. Ancak, merkezi sinir sisteminde üretilen birçok madde, TSH üretimini artırabilir veya baskılayabilir. Ayrıca, ırk, yaş, bireysel değişkenlikler gibi faktörler de TSH seviyelerindeki değişkenliğe katkıda bulunur. Çeşitli hastalıklar da, normal hipofiz tepkisindeki değişikliklerde olabilmektedir. TSH ölçmek için kullanılan immünojenik ölçümlerin hasta sonuçlarındaki değişkenliğin başka bir kaynağı olduğu da uzun zamandır kabul edilmektedir.

Her immünoassay interferanslara eğilimlidir. Önceki sonuçlardan farklı bir sonuç veya klinik bulgularla Tiroid fonksiyon testleri (TFT) arasındaki tutarsızlık durumunda, interferans düşünülmelidir. İnterferansların doğru şekilde raporlanması klinik laboratuvarın sorumluluğundadır. Bir interferansı belirlemek için tek bir testin nadiren yeterlidir. Bu nedenle, interferansları belirlemek için birkaç testin mevcut olması önerilir. Hastanın sonucunun bir interferanstan kaynaklanıp kaynaklanmadığını belirlemek için kontrol numesinin kullanılması önerilmektedir.

Tip 2 endojen analitik hatalar, interferansların önemli nedenleri arasında yer alır ve bu hata grubu araştırılmadan önce klinisyenle iletişime geçilmelidir. Numune sahibinin hastalıkları, aldığı tedaviler, yaşam şekli ve dosyasında interferans öyküsünü olup olmadığı konsulte edilmelidir. Hastanın tıbbi kayıtlarındaki ilgili öğeler, tip 2 endojen etkileşimleri belirlemek ve interferansın doğasını belirlemek için çok yararlı olabilir: Örneğin; monoklonal antikolarla tedavi öyküsü, hayvanlarla temas öyküsü (örn. veteriner, çiftçi, laboratuvar personeli vb), viral veya bakteriyel enfeksiyon öyküsü, kronik alerji, aşılama, romatoid faktör-pozitif otoimmün hastalığı öyküsü, endojen analitik tip 2 hatadan süphe duyulması için önemli kanıtlar olabilir. TFT'lerinde endojen analitik hata tip 2 grubunda, Makro-TSH, heterofilik antikolar, anti-hayvan antikoları, anti-mouse antikoları, anti-tiroid-hormon antikoları, anti-streptavidin antikoları, anti-rutenyum antikoları, hook effect ve biotin yer almaktadır.

TFT'de Makro-TSH, önemli bir interferans nedenidir. TSH'ye yönelik otoantikolar tarif edilmiştir. TSH:Ig kompleksi, Jel filtrasyon kromatografisi ile analiz edildiğinde TSH'nin görünür moleküler kütledeki artış göz önüne alındığında genellikle "makro-TSH" olarak adlandırılır. Makro-TSH, monomerik TSH'in, otoimmün anti-TSH antikoları ile kompleks oluşturduğu bir TSH formudur. Bu antikolar, IgG, IgM veya Ig A türünde olabilir.

Makro-TSH'nin şu anda aktif olmadığı, biyoaktivite göstermediği düşünülmektedir. TSH'ye bağlı otoantikoların, sterik engelleme nedeniyle TSH'ın reseptör etkileşimini engellediği yönündedir. Makro TSH'si olan hastalar, yanlış subklinik hipotiroidi tanısı alabilirler ve uygun olmayan Levotiroksin tedavisine alabilirler. Yerine koyma tedavisi yaşam boyu devam eder; bu nedenle, makro TSH'nin neden olduğu yüksek serum TSH düzeylerini monomerik TSH'nin neden olduğundan ayırt etmek çok önemlidir. MakroTSH'nin prevalansı %0,8'e kadar çıkabilir ve anti-TSH antikoları trans-plasental olarak aktarılabildiğinden, yenidoğan tarama testlerinde, yanlış pozitif konjenital hipotiroidizm neden olabilir.

Anti-hayvan antikoları (HAAA)'lar, teorik olarak bir türe özgü olmaları ve daha yüksek aviditeye sahip olmaları bakımından heterofil Ab'lerden farklıdır. HAAA'lar birkaç günden birkaç aya veya yıla kadar

sürede geçici olabilir. Bunlar, hayvansal antijenlere maruz kalmanın iatrojenik ve iatrojenik olmayan nedenlerinden kaynaklanır. Murin mAb'leri tıbbi amaçlar için kullanıldığından, İnsan anti-mouse antikorları (HAMA)'lar en sık karşılaşılan müdahale edici HAAA tipidir. Kanserleri, otoimmün hastalıkları ve diğer klinik durumları tedavi etmek için immünoterapilerde son zamanlarda devrim niteliğinde ilerlemeler olmuştur. Tedavide kullanılan bu antikorlar, test prosedüründeki antikor ile ilişkili interferans olasılığını artırır çünkü terapötik bir antikor, HAMA'ların oluşumuna yol açan bir Ag gibi davranabilir. Tanısal veya terapötik antikora daha önce maruz kalma bilgisi önemlidir; "heterofil" terimi teorik olarak yalnızca hayvan Ig'sine maruz kalındığına dair bir kanıt olmadığında kullanılmalıdır.

Bazı klinik analizlerin tasarımı, onları terapötikler gibi ekzojen bileşiklerden kaynaklanan etkileşime yatkın hale getirir. İmmünolojik testte biyotin etkileşimi iyi rapor edilmiştir ve bunun nedeni, birçok immünoanaliz üreticisi tarafından antikor reaktiflerini immobilize etmek için kullanılan biyotin-streptavidin bağlantısı üzerindeki ekzojen biyotinin etkisidir. Biotin, hasta örneğinde yeterince yüksek konsantrasyonda mevcutsa, non-kompetatif immünetrik deneylerde yanlış negatif sonuçlara veya kompetatif tasarımlarda yanlış pozitif sonuçlara yol açabilir. Bu durum, yanlış negatif TSH sonucu veren tiroid fonksiyon testleri sonuçlarının yanlış yorumlanmasına yol açabilir ve tiroid hormonu ve tiroid uyarıcı antikor testleri için yanlış pozitif sonuçlarla Graves hastalığının hatalı teşhisine yol açabilir. Biotin dirençli bir yöntem kullanılarak numunelerin yeniden kontrol edilmesi veya biotin tedavisine 48 saat ara verildikten sonra yeniden numune alınması bu etkiyi ortadan kaldırabilir. T4'e yönelik antikorlar iyi tanımlanmıştır ve Hashimoto tiroiditinin yıkıcı fazında yaygındır. Hasta serumunda bulunan anti-T4 antikorları, işaretli T4 antijenini bağlayabildiğinden, tek adımlı fT4 ölçümleri yanlış pozitif sonuçlara neden olabilir. T4 otoantikorlarının insidansı %1,8 olarak bildirilmiştir.

fT3 ve fT4 gibi genellikle düşük moleküler ağırlıklı analitlerin belirlenmesi için kompetatif yöntemler kullanılır. Yüksek moleküler ağırlıklı antijenlerin analizi için nonkompetatif (two-side sandwich) yöntemler kullanılır. Reaksiyon sonunda oluşan komplekslerin karışımdan ayrılması gerekir. Testin üretimine bağlı olarak, bu izolasyonlar farklı şekillerde ilerler, bu amaç için en popüler olan kullanılan teknik biotin-streptavidin/-avidin sistemidir. Streptavidin, biotine yüksek afinitesi olan bir glikoproteindir. Bununla birlikte anti-streptavidin antikorları da TFT'lerini etkilediği bildirilmiştir.

Rutenyum (Ru), bazı immunokimyasal reaksiyonlarda kullanılan kimyasal bir elementtir. Elektrokemilüminesansa dayalı tahlillerde bir etiket olarak kullanılır. Anti-rutenyum antikorlarının, fT3 ve fT4 ölçümlerine müdahale edebileceği, rapor edilmiştir. İnterferansları belirlemek için, farklı metolojiyi kullanan bir cihaz ile ölçümün tekrarı, dilüsyon testi, PEG presipitasyonu, bloklayıcı ajanların kullanılması ve streptavidin içeren boncukların kullanılması ilk etapta uygulanan testlerdir. Daha ileri doğrulama için, jel filtasyon kromatografisi ve üretici firma ile iletişim önerilmektedir.

Sonuç olarak, laboratuvar, klinisyenler ve üreticiler arasında sürekli iletişim, interferansları belirlemek ve önlemek için çok önemlidir

## K-8a

### STRES YANITININ BİYOKİMYASAL ÖLÇÜMÜ VE YERİ

**Soycan Mızrak**

Uşak Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya A.D.

Tüm organizmaların temel önceliği hayatta kalmaktır ve hayatta kalmak dış uyaranlar, stres gibi çeşitli homeostatik zorluklara uyum sağlama yeteğine bağlıdır. Hans Selye, stres konusunda uzun yıllar çalışarak, stres ve stresör kavramlarını tanımlamıştır. Buna göre bireyde bir dizi tepki yaratan çevresel uyarıları stresör; bireyin bu tür uyarıcılara karşı gösterdiği tepkiyi ise stres olarak ifade etmiştir. Yani stres "bireyin çeşitli çevresel stresörlere karşı gösterdiği genel bir tepki" olarak tanımlanır.

Peki stres canlılar için gerçekten zararlı ve olumsuz mudur? Aslında zararlı ve olumsuz olan; stres ile baş edemememizdir. Yapılan birçok çalışma da göstermiştir ki stresi doğru yönetebilirsek bir motivasyon aracı gibi davranıp kişiyi ileriye, mutluluğa ve hatta başarıya da götürebilmektedir. Gündelik yaşamımızda stresten kaçmak mümkün değildir. O zaman stresin vücudumuz biyokimyasında yaptığı değişiklikleri bilerek, onunla birlikte yaşamayı ve yönetme yollarını öğrenerek hayatımızda bir yan etki oluşturmasını engellemeliyiz.

Stres vücutta hipotalamusta başlar. Hipotalamus pituiter aksın (HPA) ilk adımını harekete geçer. Hipotalamus, enerji, gıda alımı, vücut ağırlığı, sıvı alımı ve dengesi, uyku döngüsü, kan basıncı, susuzluk ve vücut ısısı gibi günlük yaşamın birçok yönünü etkileyen endokrin organımızdır. HPA aktivasyonu homeostatik zorluğa birincil hormonal yanıttır. Hipotalamus, kortikotropin salgılayan hormonu (CRH) sentezleyen ve salınan nöroendokrin hücreleri içerir. CRH salgılanması, hipofizden kana adrenokortikotropik hormonun (ACTH) salınmasını aktive eder ve insanlarda glukokortikoidlerin prototipi olan kortizolü üretmek için adrenal bezi aktive eder. Sonuç olarak kandaki kortizol düzeylerini artıran fizyolojik stres; karşılama şeklinize göre hiperglisemiye, insülin direncine, kemik ve kasta protein azalmasına, hiperlipemiye, enfeksiyona veya ACTH azalmasına neden olabilir.

Vücudumuzun küçük bezleri olan adrenal bezlerin bir amacı bireyi akut ve kronik strese karşı korumaktır. Stres süresince sempatik sinir sistemi aracılığı ile adrenal bez medullasından dolaşıma katekolaminler salıverilir. Katekolaminler, vücut homeostazisinin korunmasında akut strese "savaş-kaç" yanıtı ile önemlidir. Bununla simultane olarak ön hipofiz bezinden prolaktin, büyüme hormonu ve kortikotropin, arka hipofiz bezinden da antidiüretik hormon salgılanır. Kronik stresteki vücut homeostazisi de glukokortikoidlerin (kortizol) yanıtı ile sağlanır.

Stres acaba ölçülebilir mi? Stressöre verilen tepki, bireyin algılama biçimiyle birlikte değişken bir durumdur. Stres, standardize olarak yapılandırılmış anketler ve formlar aracılığıyla öznel olarak veya vücudun strese karşı verdiği tepkilerini ölçerek nesnel olarak değerlendirilebilir. Klinik uygulamada stres değerlendirilmesinde kullanılan ölçekler; Cohen'in Algılanan Stres Ölçeği, Trier Sosyal Stres Testi (TSST) veya Visual Analog Scale for Stress (VASS) gibi öz bildirimli görsel ölçekler örnek olarak verilebilir. Nesnel ölçümde fizyolojik değişimler için kan basıncı ve kalp atış hızı değişimi, cilt sıcaklık ölçümü yapılabilmektedir. Katekolaminler, copeptin, prolaktin, kortizol ve a-amilaz gibi biyokimyasal belirteçlerin düzeyleri de yardımcıdır. Bu biyokimyasal parametrelerin ölçümünde çoğunlukla tercih edilen yöntem ELİSA 'dır. Sabah tek düzey yapılan ölçümler diurnal ritim ile salınan hormonların, bütüncül sağlık ile bütünlüğünü göstermede yetersiz kalmaktadır. Bu durumda numunenin alım kolaylığı, hızlılığı ve numune alımının kendisinin strese yol açmamasından ötürü tükürük kortizol ya da kuru idrar kortizol testi ve kurutulmuş idrarda kapsamlı hormon incelemesi (DUTCH test) tercih nedeni olmaktadır. Stresi biyokimyasal olarak ölçmek, stresin sağlık üzerindeki etkilerinin daha iyi anlaşılmasına ve uygun tedavi yöntemleri geliştirmeye yardımcı olabilir.

Bununla birlikte, stresi biyokimyasal olarak ölçmenin dezavantajları da vardır. Biyokimyasal ölçümler, stresin psikolojik etkilerini ölçmekten daha zordur ve sonuçlar, stresin kendisi kadar değişken olabilir. Ayrıca, biyokimyasal ölçümlerin maliyetli ve zaman alıcı olabileceği de unutulmamalıdır.

Aynı stresöre verdiğimiz farklı tepkilere göre değişen hayatlarımızda, verilen yanıtlarımızı yönetebilmek ve tükenmişlikten kaçınmak için yapılması gereken ilk iş, bireysel ve mesleki yaşantımızda gerginlik yaratan ve bizi mutsuz eden durumları fark edip tanımaktır. Daha sonraki adım ise bu durumların etkin olarak üstesinden gelebilecek baş etme mekanizmaları geliştirmektir. Günlük hayatımızda aniden stres yaşamak kadar süregelen streslerle de mücadele etmek gerekmektedir. Stres ile ne kadar iyi mücadele edebilirsek bütüncül sağlığımızı o kadar iyi koruyabiliriz. Bunun için öncelikle iyi beslenmeli (özellikle omega 3, magnezyum, probiyotikler, yeşil çay), su ve mineral ihtiyacımızı karşılayabilmeli, düzenli nefes egzersizleri ve fiziksel egzersizler yapmalı, meditasyon ile gevşeyebilmeli, kaliteli uykuya sahip olmalı, her gün sevdiğimiz aktiviteler için kendimize zaman ayırabilmeli ve sahip olduklarımıza şükretmeyi bilmeliyiz. Kendini tanıyan ve seven, kendi sağlığının sorumluluğunu üstlenen bireyler olabilmek için alışkanlıklarımızı gözden geçirmeliyiz. Sağlıklı yaşam biyokimyamızı ne kadar iyi koruduğumuza bağlıdır.

Kaynaklar:

1. Selye H. The Stress of life. New York: McGraw-Hill, 1956
2. Iqbal T, Elahi A, Redon P, Vazquez P, Wijns W, Shahzad A. A Review of Biophysiological and Biochemical Indicators of Stress for Connected and Preventive Healthcare. *Diagnostics* 2021, 11, 556
3. Chrousos GP. Stress and disorders of the stress system. *Nature Reviews , Endocrinology*, 2009,5
4. Gonzalez M, Miranda-Massari J. Diet and Stress. *Psychiatr Clin N Am* 37 (2014) 579–589

## K-8b

### SAĞLIKLI YAŞAM VE MİTOKONDRI

Metin Yıldırımkaaya

Lokman Hekim Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya A.D.

**Mitokondri** tüm nükleuslu hücrelerin stoplazmasında bulunan membranla çevrili bir organel, başlıca fonksiyonu büyük miktarlarda ATP formunda enerji üretmek.

Mitokondri oval biçimli, 0.5-10 µm büyüklüğünde, sayısı hücre türlerine göre değişkenlik gösteren, kendi DNA'sına sahip çift membranlı bir organel. Enerji üretimine ilaveten hücrenin kalsiyumu depolaması, hücre sinyal aktiviteleri, ısı üretimi ve hücre gelişimi ve ölümüne aracılık etme gibi görevleri bulunur.

Mitokondriyi oluşturan proteinlerin ve diğer moleküllerin çoğu hücre nükleusundan köken alır. İnsan mitokondri genomunda 37 gen bulunur, 13'ü elektron transport zincirinin (ETZ) çeşitli komponentlerini üretir. Birçok organizmada mitokondriyal genom maternal geçişlidir.

#### Enerji üretimindeki rolü

Dış mitokondriyal membran küçük moleküllere serbestçe geçirendir ve büyük moleküllerin geçişini sağlayan spesifik kanallar içerir. Tersine, iç membran daha az geçirendir ve sadece çok küçük moleküller matris içine geçebilir. Matris mitokondriyal genomun DNA'sını, TCA döngüsü enzimlerini ve yağ asitlerinin beta-oksidasyon enzimlerini içerir.

Besin maddelerini enerjiye dönüştüren süreçler başlıca iç mitokondri membranında gerçekleşir. Krista adı verilen kıvrımlı yapılarda ETZ'nin protein bileşenleri bulunur. ETZ bir seri oksidasyon-redüksiyon reaksiyonları kullanarak elektronların bir protein bileşenden diğerine hareketini sağlar, sonuçta üretilen serbest enerji ADP'nin ATP'ye fosforilasyonunda kullanılır.

Mitokondri içinde gerçekleşen enzimatik reaksiyonlarda ve oksidatif fosforilasyonda çeşitli vitamin ve minerallerin bulunması gerekir. Bunların eksikliği durumunda ATP üretiminde aksamalar gelişir.

#### Hastalıklardaki rolü

Mitokondriyal DNA (mtDNA) mutasyonlara oldukça duyarlıdır çünkü DNA tamir mekanizmalarına sahip değildir. Ayrıca, mitokondri serbest elektronların atipik salınımına yüksek ilgiden dolayı serbest oksijen radikallerininin (ROS) başlıca üretim yeridir. Mitokondri içinde birkaç farklı antioksidan proteinler bu molekülleri yakalayıp nötralize etseler de bazı ROS mtDNA'da hasara yol açabilir. İlaveten, bazı kimyasal ve enfeksiyöz ajanlar, yoğun alkol tüketimi mtDNA'yı hasara uğratabilir.

Mitokondriyal disfonksiyonla (azalmış mitokondriyal kapasite) ilişkili bazı hastalıklar ve bozukluklar mtDNA'daki mutasyonlarla ilişkilidir. Bu tür bozukluklar maternal geçişli olup anneden diğer tüm çocuklarına geçer. Bu mutasyonlar mitokondrinin diğer fonksiyonları arasında genellikle sellüler ATP üretimini etkiler. mtDNA'daki mutasyonlar sonucu gelişen bozuklukların şiddeti değişken olup genellikle heteroplazmi (tek bir hücrede normal ve mutant mitokondriyal DNA'nın birlikte bulunması) ve diğer genetik ve çevresel faktörlerin kombine etkisine bağlıdır. Bazı mitokondriyal hastalıklarda mtDNA mutasyonları rol oynamakla beraber aslında hastalıkların çoğunluğu nükleer genomdaki genlerin mutasyonu sonucudur.

Çok sayıda kalıtsal ve akkiz mitokondriyal hastalıklar bulunmakta olup birçoğu herhangi bir yaşta gelişebilmekte ve çok değişken klinik ve moleküler özelliklere sahip olabilmektedir. Sadece tek bir organı etkileyen nispeten hafif şiddetli bir hastalıktan çoklu organları etkileyen, kuvvetten düşüren ve bazen de fatal olan hastalıklara değişkenlik gösterebilmektedir. Kalıtsal ve mitokondriyal disfonksiyonların birlikteliği Alzheimer hastalığı, Parkinson hastalığı, tip 2 diyabet, kardiyovasküler hastalıklar dahil çeşitli hastalıkları kapsamaktadır. Bir canlının yaşamı boyunca mtDNA mutasyonlarının birikmesi yaşlanmada ve bazı kanserlerin ve diğer hastalıkların gelişiminde önemli bir

rol oynadığı düşünülmektedir. Mitokondri apoptoziste (programlı hücre ölümü) merkezi bir bileşendir ve normalde artık yararlı olmayan veya düzgün fonksiyon göstermeyen hücreler vücuttan uzaklaştırılmaktadır fakat hücre ölümünü inhibe eden mitokondriyal disfonksiyonlarda bu durum aksamakta ve kanser gelişimine katkıda bulunabilmektedir.

### Mitokondriyal disfonksiyonun etyolojileri

Genetik mutasyonlar

Yaşlanma

Sedanter yaşam tarzı

İnfeksiyonlar

### Mitokondriyal disfonksiyon ve Yorgunluk

Mitokondriyal disfonksiyon doğrudan aşırı yorgunlukla ilişkilidir. Yorgunluk tüm enerjinin kaybı ve efor harcamadan basit işlerin dahi yapılamaması olarak algılanan çok yönlü bir duygudur. Hafif yorgunluk birçok nedene (depresyon ve diğer psikolojik durumlar vb) bağlı gelişebilmekte iken orta ve ağır dereceli yorgunluklar sellüler enerji sistemlerini içerir ve mitokondriyal fonksiyon kaybı ve azalmış ATP üretimi ile ilişkilidir. Uyku ile düzelmeyen 6 aydan uzun süreli inatçı yorgunluklar (kronik yorgunluk) genel tıp tedavisine ihtiyaç duyan hastaların en sık şikayetidir.

### Tedavi yaklaşımları

mtDNA ve nükleer DNA kaynaklı mitokondriyal disfonksiyonlarda ve psikolojik olmayan yorgunluklarda tedavi yaklaşımı olarak mitokondrinin sayısını ve fonksiyonunu arttıran kontrollü fiziksel egzersiz ilk sırada gelmektedir. Ayrıca vitaminler, mineraller, antioksidanlar, metabolitler, enzim inhibitörleri ve kofaktörler, mitokondriyal taşıyıcılar, şifalı otlar, amino asitler ve membran fosfolipidlerini içeren çeşitli doğal suplementler kullanılmaktadır.

Kategori	Örnekler
Vitaminler	Vitamin B kompleksi, folinik asit, vitamin C, D, E, K
Mineraller	Magenzyum, kalsiyum, fosfat, selenyum, mangan, çinko, bakır
Lipidler	Membran fosfolipidleri, ansatüre yağ asitleri, omega 3 yağ asitleri
Metabolitler	Kreatin, piruvat
Kofaktörler	CoQ <sub>10</sub> , $\alpha$ -lipoik asit, NADH, nikotinik asit
Taşıyıcılar	L-karnitin, membran fosfolipidleri
Antioksidanlar	CoQ <sub>10</sub> , $\alpha$ -lipoik asit, NADH, glutatyon
Enzim inhibitörleri	$\alpha$ -lipoik asit, dikloroasetat
Herbs	Kurkumin, schisandrin, resveratrol, kuersetin
Amino asitler	Arginin, sitrullin, L-sistein, karnozin
Karbonhidratlar	Glukozamin, D-riboz

Bu suplementlerden bir kısmı lipofilik katyonlarla konjuge edilerek mitokondri hedefli olarak üretilmekte ve mitokondri içine geçişleri ve etkinlikleri oldukça arttırılmaktadır.

## **K-9a**

### **THE LABORATORY MEDICINE DOCTOR CHALLENGE – YESTERDAY FUTURE IS TODAY'S PAST AND STILL GOING ON**

**Augusto Machado**

Independent Consultant

The modern Laboratory Medicine is a multi-professional field of activity using demanding expertise on multiple technologies and sciences. Since the last 4/5 decades the introduction of IT was seen and, more recently, AI is becoming a challenging new tool.

The core activity and mindset for the physician in Laboratory Medicine remains strongly linked to the laboratory activity and Laboratory Medicine physician has the unique role of acting as interface and consultant for the more clinically addressed MDs, while every individual patient cannot be forgotten or excused. The main focus is addressed to the results interpretation of the lab tests, its report including recommendations for the next steps towards the clinical diagnosis, treatment or follow-up.

Ethical reasons and sometimes legal reasons impose to every MD to remain up to date about the so many and fast-developing amount of medical and non-medical knowledge which is not possible to be accomplished without continuous and life-long education and training.

## **K-9b**

### **FROM ALCHEMY TO PERSONALIZED MEDICINE: THE JOURNEY OF LABORATORY MEDICINE**

**Roberto Verna**

Professor of Clinical Pathology  
In Unam Sapientiam  
President Elect, World Association of Societies of Pathology and Laboratory Medicine  
President, World Pathology Foundation  
President, Academy for Health and Clinical Research  
President, Italy Taiwan Scientific Exchange Association  
Director, Master Course in Clinical research and Medical Affairs. Drugs and Medical Devices, UniMarconi, Roma

This presentation summarizes the long period in which man has approached nature to understand its powers, also trying to control it through physical and chemical, but also magical, practices. From the attempt to manage nature to the development of primordial drugs and medical practices and later to achieve modern biomedical science, the Laboratory practices always played a pivotal role. Going on with the years – and with the centuries – the Laboratory has acquired more and more importance, aiming at the improvement of health.

In addition to the well known importance of Laboratory Medicine in the early diagnosis and appropriateness, the discoveries of the last fifty years have also given to the Laboratory a decisive role in regenerative and personalized medicine.



## K-10a

### HEMOGRAMDA GÜNCEL ALT PARAMETRELER VE KLİNİĞE KATKILARI, HEMATOLOJİ ANALİZÖRLERİNDE VERİFİKASYON

Berrak Güven

Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Zonguldak

Hemogramda incelenen üç ana kan hücresi (eritrosit, lökosit ve trombosit) ile ilgili olarak son yıllarda geliştirilmiş birçok alt parametre bulunmaktadır. Burada en güncel olanları ve kliniğe katkıları incelenmiştir.

#### 1-ERİTROSİT (RBC) İNDEKSLERİ

Kemik iliğinde progenitör hücrelerden farklılaşan pronormoblast hücresi normoblast hücrelerine dönüşürken, hücrenin hemoglobin içeriği artar, hücre boyutu ve çekirdek küçülür. Daha sonra hücrenin çekirdeği sitoplazmadan atılır ve böylece olgunlaşmamış bir eritrosit olarak bilinen retikülosit hücresi oluşur. Retikülositin olgun RBC'ler haline gelmesine kadar geçen süre yaklaşık 3- 4 gündür ve bunun yarısı periferik kanda geçer.

RBC indekslerini aşağıdaki başlıklar üzerinden eritropoezis süreçleriyle birlikte incelemek faydalı olabilir.

**Retikülosit Hücresi ve Olgunlaşma Süreci:** Retikülosit sayısının ölçülmesi kemik iliğinde eritropoezis miktarının hızlı bir ölçüsüdür. Kan kaybı, hemoliz gibi nedenlere yönelik aktif eritropoezin olduğu hiperproliferatif durumlarda yükselirken, demir, B<sub>12</sub> vitamini eksikliği, aplastik anemi gibi hipoplastik durumlarda azalır. Retikülosit yüzdesi ve hematokritten hesaplanan bir değer olan “retikülosit yapım indeksi (RPI)” oranlarının <2 olması anemilerin hipoproliferatif, >3 olması ise hiperproliferatif olarak sınıflanmasını sağlar. İmmatür retikülositler (IRF) retikülosit değerlerinin yüzdesi olarak ölçülür. RPI değerleriyle benzer klinik bilgiler sağlar.

**Retikülosit ve RBC Hemoglobinizasyonu:** RET-He (retikülosit hemoglobin eşdeğeri) veya CHR (retikülosit hemoglobin içeriği), demir eksikliği anemisini teşhis etmenin ve izlemenin bir yoludur. RET-He değerleri, eşzamanlı inflamatuvar durumlardan bağımsızdır, demir mevcudiyetindeki değişikliklere hızlı yanıt verir. İnflamasyon durumlarından etkilenen klinik kimya belirteçlerine (demir, ferritin vb.) göre daha üstündür. RBC-He, eritrositlerin hemoglobin içeriğidir ve bu nedenle kabaca MCH ile eşdeğerdir. RET-He'den RBC-He değerinin çıkartılmasıyla Delta-He değeri hesaplanır. Fizyolojik koşullar altında, retikülositlerdeki hemoglobin içeriği RBC'den daha yüksek olduğundan bu parametrenin değeri pozitifdir. RBC'nin hemoglobinizasyon dinamikleri ve akut enflamasyonla birlikte değişen eritropoez kalitesi hakkında bilgi sağlar.

**Mikrositik (makrositik) ve hipokromik (hiperkromik) RBC:** %MicroR ve %MacroR parametreleri mikrositik ve makrositik RBC'lerin, %HYPO-He ve %HYPER-He parametreleri, hipokromik ve hiperkromik RBC'lerin bir yüzdesidir. Bu parametreler anemi sınıflamasına katkıda bulunurlar.

**Diğer RBC Formları:** Çekirdekli eritrositler (NRBC) sağlıklı yetişkinlerin dolaşımında az oranda görülen olgunlaşmamış RBC öncüleridir. Özellikle inflamasyon veya hipoksi durumlarında artma eğilimindedirler. Normal koşullarda dolaşımında az oranda bulunan diğer bir RBC formu, fragmente RBC (FRC) veya şistositler olarak adlandırılan hücrelerdir. Bu hücreler özellikle mikrovasküler hasarda artma eğilimindedirler.

#### 2-LÖKOSİT (WBC) İNDEKSLERİ

Toplam lökosit sayısı ve türlerinin dağılımı inflamasyonu genel olarak değerlendirmek için yararlı bir ölçü olmasına rağmen, son yıllarda kan hücrelerinin birbirleriyle ilişkilerini incelemenin inflamatuvar süreçlere çok yönlü bir bakış açısı sağladığı keşfedilmiştir. Bu nedenle literatürde son on yılda artan oranda WBC türlerinin birbirlerine, plateletlere ve inflamasyon belirteçlerine oranları üzerine yapılmış araştırmalar bulunmaktadır. Bu parametrelerden en çok bilinenleri şunlardır:

- Nötrofilin lenfosit oranı (NLR): 1µL periferik kandaki nötrofil sayısının lenfosit sayısına bölünmesiyle hesaplanır.

- Plateletin lenfosit oranı (PLR):  $1\mu\text{L}$  periferik kandaki platelet sayısının lenfosit sayısına bölünmesiyle hesaplanır.
- Sistemik immün-enflamasyon indeksi (SII):  $\text{Nötrofil sayısı} \times \text{Platelet sayısı} / \text{Lenfosit sayısı}, 10^9\text{L}$

Bu belirteçler, çeşitli klinik durumlarda (kanser, kardiyovasküler hastalıklar, COVID vs.) inflamatuvar ve prognostik belirteçler olarak giderek daha fazla ön plana çıkmaktadır.

### 3-TROMBOSİT İNDEKSLERİ

Trombositler kemik iliğinden salındıklarında RNA içeriği fazla olan daha büyük hücre görünümündedirler. Artmış trombopoez durumunda, genç, daha büyük trombositler kan dolaşımında daha sık görülür. Ortalama platelet volümü (MPV) trombositlerin boyutunun, platelet dağılım genişliği (PDW) trombosit boyutundaki değişkenliğin, trombosit-büyük hücre oranı (P-LCR) dolaşımdaki daha büyük trombositlerin, plateletkrit (PCT) trombosit kütlelerinin, immatür trombositler (IPF) yeni salınan trombositlerin göstergeleri olarak, trombosit yapım azlığı ve yıkım fazlalığı nedeniyle oluşan trombositopeniler arasında ayırım yapılmasına katkıda bulunurlar.

### Hemogram Analizöründe Verifikasyon

Bir klinik laboratuvar yeni bir hemogram analizörü (HA) edindiğinde veya farklı bir modele güncelleme yapıldığında, ISO 15189 standardına göre verifikasyonu zorunludur. Verifikasyon, Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) tarafından 2010 yılında basılmış *H26A2 "Validation, Verification, and Quality Assurance of Automated Hematology Analyzers"* veya *The International Committee for Standardization in Haematology (ICSH)* tarafından 2014 yılında basılmış rehberlere göre yapılır.

Verifikasyon sürecinde değerlendirilecek parametreler şunlardır: WBC, RBC (Hb, Hct, MCV, MCH, MCHC, RDW dahil), platelet sayımı (MPV dahil) ve NRBC. Bu parametrelerin doğruluk, kesinlik, doğrusalık, çalışma aralığı, tespit limiti, tayin sınırı, carryover, interfere eden maddeler ve referans intervalleri doğrulanmalıdır. Kesinlik için en az üç düzey kontrol numunesiyle 20 kere gün içi ve günler arası çalışma yapılır. Doğruluk için referans metotla veya verifikasyonu yapılmış mevcut analizörle karşılaştırma çalışmaları yapılır, ancak hemogram analizörü için referans metodu tanımlanmış parametrelerin sınırlı olduğu unutulmamalıdır. Karşılaştırma çalışmalarında preanalitik standardizasyonun sağlanması, verifikasyon süreci için oldukça önemlidir. Farklı cihazlarda karşılaştırma yapılırken kullanılan tüp, numune çeşidi, numunenin bekleme süresi ve koşulları gibi unsurlar yakından takip edilmelidir. Karşılaştırma için eş sayıda normal ve patolojik numune içeren, mümkün olduğu kadar çok (her parametre için 400 örnek veya daha fazla) örnek kullanılmalıdır. Carryover (bulaş) riskini değerlendirmek için, yüksek konsantrasyonlu bir numunenin üç kere analizinin ardından üç kez düşük konsantrasyonlu numunenin analiziyle yüzde bulaş değeri hesaplanmalıdır. ICSH, en az 120 tane sağlıklı kişide (60 erkek/60 kadın) bir referans aralığı çalışması, mümkünse pediatrik grup da dahil edilerek, yapılmasını önermektedir.

## K-10b

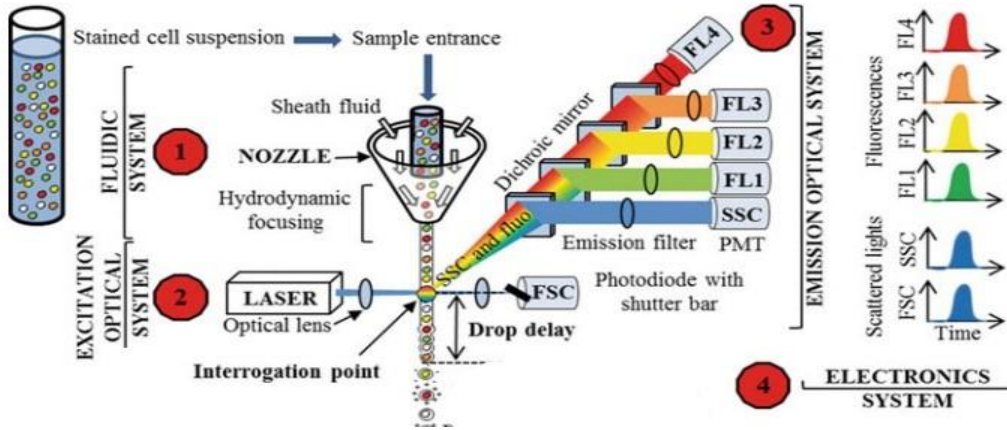
### HEMOGRAMDAN AKIM SİTOMETRİSİNE GEÇİŞ: NE ZAMAN? NASIL VE HANGİ UYARILAR İLE? PERİFERİK YAYMA SİSTEMLERİNİN ÖNEMİ

Berna Yavuz Aksu

Düzen Laboratuvarlar Grubu, İstanbul

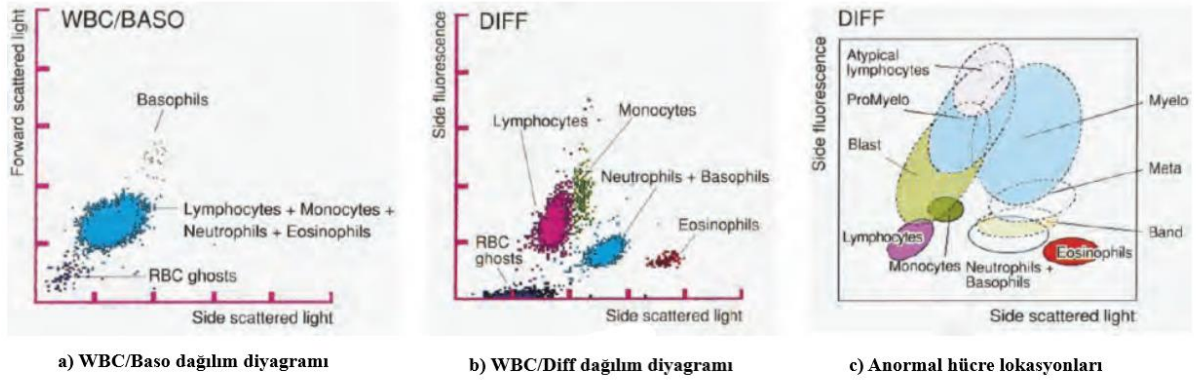
Akım sitometrisi (AS), hücre populasyonlarını yüksek hassasiyetle incelemeye olanak veren, araştırma ve klinik laboratuvarlarında yaygın kullanılan güçlü bir tekniktir. AS kökleri Moldovan'ın sıvı bir kılıf içinde, mikroskop altında hücrelerin tek tek sayılması fikri ile 1930'lara dayanmaktadır. Bugün yaklaşık onyedü üretici AS ve sorter cihazı üretmektedir. Gelişmiş çok renkli cihazlar, nadir hücre populasyonlarının hassas bir şekilde sayılmasını ve yeni hücre alt kümelerinin tanınmasına olanak sağlar. AS hücre sayımı, immun fenotipleme, multiparametrik DNA analizi, proliferasyon gibi geniş yelpazede kullanılır duruma gelmiştir.

Akım sitometrisi üç bileşenden oluşur: 1) Akışkan sistem; hidrodinamik odaklanmayı sağlar. 2) Optik kısım; dalga boyu filtrelerinden dedektörlere kadar olan uyarım kaynağı ve optik emisyon sistemlerinden oluşur. 3) Elektronik sistem; sinyalleri veriye dönüştürür (Şekil 1).



Şekil 1: Akım sitometrisi bileşenleri

Hidrodinamik odaklama hücrelerin ışık kaynağın önünden birer birer geçişini sağlar. Uyarıcı ışık kaynağından geçen hücrelerden ileri ve yana saçılma (forward scatter/side scatter) ile floresan ışık sağlanır. İleri saçılma hücre büyüklüğü, yana saçılma ise hücre granulositesi hakkında bilgi verir (Şekil 2).



Şekil 2: İleri ve yana saçılan ışık, floresan yoğunluğu kombinasyon grafikleri

İleri AS cihazları monoklonal antikorlarında eklenmesi ile hücre tipi analizindeki hassasiyeti arttırırken, rutin laboratuvarlarımızda kullandığımız kan sayımı otoanalizörlerinin bir çoğu AS ile lökosit formülünü sağlarlar (Tablo1).

Ragav et al.; JPRI, 33(63A): 294-301, 2021; Article no.JPRI.82308

Tablo 1: Farklı hematoloji analizörlerin ölçüm teknolojileri

Parameters	Instruments				
	Cell-Dyn Sapphire	DxH 800	Advia 2120i	XE- 5000	XN- 2000
Hemoglobin	Photometry	Photometry	Photometry	Photometry	Photometry
RBC count	Impedance/ Light scatter	Impedance	Light scatter	Impedance	Impedance
PLT count	Impedance/ Light scatter/ Ab based	Impedance	Light scatter	Impedance/ Light scatter/ Fluorescence	Impedance/ Light scatter/ Fluorescence
WBC count	Light scatter/ Fluorescence	Impedance	Light scatter/ Peroxidase	Impedance/ Light scatter/ Fluorescence	Light scatter/ Fluorescence
5- part differential	Light scatter/ Fluorescence	Impedance/ Conductivity/ Light scatter	Light scatter/ Peroxidase	Light scatter/ Fluorescence	Light scatter/ Fluorescence
Reticulocytes	Light scatter/ Fluorescence	Impedance/ Conductivity/ Light scatter	Light scatter	Light scatter/ Fluorescence	Light scatter/ Fluorescence
NRBC count	Light scatter/ Fluorescence	Impedance/ Conductivity/ Light scatter	Light scatter/ Peroxidase	Light scatter/ Fluorescence	Light scatter/ Fluorescence

Mevcut tam kan sayımı cihazları kan sayımını ve lökosit formülünü güvenilir, verimli ve uygun maliyetli gerçekleştirebilmektedir. Otomatik formülde anormalliklerin görüldüğü durumlarda, doğru sınıflandırma için eğitimli bir uzmanı tarafından periferik yaymanın morfolojik incelenmesi gerekir. Otomatize yayma cihazları normal vakalarda doğru değerlendirme yaparken, hematolojik vakalarda doğruluğu azalmaktadır.

Periferik yaymanın mutlaka incelenmesi önerilen durumlar;

Anormal değerler:	Uyarı varlığı:
WBC <4 veya >10 K/mm <sup>3</sup>	WBC anormal dağılımı
HB <8 g/dL	İmmatur granulosit/band
MCV <75fl veya >105 fl	Sola kayma
Trombosit <100 veya >1000 K/mm <sup>3</sup>	Atipik lenfosit
Nötrofil <1 veya >20 K/mm <sup>3</sup>	Blast
Lenfosit >5 K/mm <sup>3</sup>	
Monosit >1,5 K/mm <sup>3</sup>	
Eozinofil >2 K/mm <sup>3</sup>	
Basofil >0,5 K/mm <sup>3</sup>	
NRBC +	

VAKA 1:

**Kan sayımı:** WBC:3,27 K/mm<sup>3</sup> Hb:7,7 g/dL Nötrofil:0,2 K/ mm<sup>3</sup> Lenfosit:2,94 K/ mm<sup>3</sup>

**Monosit:**0,13 K/ mm<sup>3</sup> **Trombosit:**108 K/ mm<sup>3</sup> **NRBC:** 0,3 %

**Cihaz uyarıları:** Nötropeni, Blast/anormal lenfosit, Anemi

**Akim Sitometrisi:** B-ALL

VAKA 2.

**Kan sayımı:** WBC:386 K/mm<sup>3</sup> Hb:6,5 g/dL Nötrofil:33,6 K/mm<sup>3</sup> Lenfosit:226 K/mm<sup>3</sup>

**Monosit:**122 K/mm<sup>3</sup> **Bazofil:** 3,91 K/mm<sup>3</sup> **Trombosit:**62 K/mm<sup>3</sup>

**Cihaz uyarıları:** Anormal WBC dağılımı, Lökositoz, Nötrofili, Lenfositoz, Monositoz, Basofili, IG+, Blast/anormal lenfosit, Sola kayma

**Akim Sitometrisi:** B-ALL

VAKA 3:

**Kan sayımı:** WBC: 83 K/mm<sup>3</sup> Hb:9,1 g/dL Nötrofil: 1,51 K/mm<sup>3</sup> Lenfosit: 16,50 K/mm<sup>3</sup>

**Monosit:** 65 K/mm<sup>3</sup>

**Cihaz uyarıları:** Anormal WBC dağılımı, Lökositoz, Lenfositoz, Monositoz, Blast/anormal lenfosit

**Akim Sitometrisi:** AML

VAKA 4:

**Kan sayımı:** WBC: 29 K/mm<sup>3</sup> Hb: 13,5 g/dL Nötrofil: 2,16 K/mm<sup>3</sup> Lenfosit: 26 K/mm<sup>3</sup>

**Cihaz uyarıları:** Lenfositoz, Lökositoz

**Akim Sitometrisi:** KLL

VAKA 5:

**Kan sayımı:** WBC: 16 K/mm<sup>3</sup> Hb:10,7 g/dL Nötrofil:4 K/mm<sup>3</sup> Lenfosit: 6 K/mm<sup>3</sup>

**Monosit:** 6 K/mm<sup>3</sup>

**Cihaz uyarıları:** Anormal WBC dağılımı, Lenfositoz, Monositoz

**Akim Sitometrisi :** B lenfoproliferatif hastalık

VAKA 6:

**Kan sayımı** WBC: 56,28 K/mm<sup>3</sup> Hb: 8,8 g/dL Nötrofil: 27,57 K/mm<sup>3</sup> **Monosit:** 26 K/mm<sup>3</sup>

**IG:** 0,6

**Cihaz uyarıları:** Anormal WBC dağılımı, Lökositoz, Nötrofili, Monositoz, Trombositopeni, Giant platelet, IG, Blast/anormal lenfosit

**Akim Sitometrisi:** AML (M4M5)

VAKA 7:

**Kan sayımı** WBC: 14,18 K/mm<sup>3</sup> Hb:13,8 g/dL Nötrofil: 5,32 K/mm<sup>3</sup> **Monosit:** 0,31 K/mm<sup>3</sup>

**Eozinofil:** 4,72 K/mm<sup>3</sup> **Basofil:**0,26 K/mm<sup>3</sup>

**Cihaz uyarıları:** Eozinofili, Basofili, Blast/anormal lenfosit

**Akim Sitometrisi:** Hiper Eozinofili

Kaynaklar:

- 1: Barnes PW, McFadden SL, Machin SJ, Simson E. The international consensus group for hematology review: suggested criteria for action following automated CBC and WBC differential analysis. Lab Hematol. 2005;11(2):83–90.
- 2: Gene Gulati, Jinming Song, Alina Dulau Florea, Jerald Gong. Purpose and Criteria for Blood Smear Scan, Blood Smear Examination, and Blood Smear. Ann Lab Med. 2013 Jan; 33(1): 1–7.
- 3: A.M. Cenci et al. Evaluation of the diagnostic performance of the Sysmex XT-2000i Automated Hematology Analyzer in The Detection of Immature granulocytes. Sysmex Journal International Vol15. No:1.2005
- 4: Julien Picot, Coralie L Guerin, Caroline Le Van Kim, Chantal M Boulanger. Flow cytometry: retrospective, fundamentals and recent instrumentation. . Cytotechnology. 2012 Mar;64(2):109-30.

## K-11a

### KİSTİK FİBROZİS: FİZYOLOJİK VE KLİNİK ÖZELLİKLERİ

Fazilet Karakoç

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Kistik fibrozis (KF) yaşamı tehdit eden en sık rastlanan otozomal resesif hastalıktır. Vücuttaki mukus üreten hücrelerin apikal yüzeyinde görev yapan kistik fibrozis transmembran regülatör proteindeki (CFTR) mutasyonlardan kaynaklanan, akciğerleri, pankreası, karaciğeri, reproduktif sistemi ve bağırsağı etkileyen multisistemik bir hastalıktır. Kistik Fibrozis 2015 yılında ülkemizdeki yeni doğan taramasına dahil edilmiştir. Klinik bulgular hastanın genetik mutasyonuna, tutulan organlara ve komplikasyonların varlığına göre değişiklikler gösterir. Yenidoğan döneminde hastaların %10-18'inde mekonyum ileusu nedeniyle intestinal obstruksiyon bulguları gelişir. KF'li yenidoğanlarda koyu kıvamlı safranın kanallar içinde tıkanıklığa neden olması nedeni ile uzamış sarılık görülebilir. Pankreatik yetersizlik hastaların %85-90'ında görülür, bu hastalarda yağlı, çok miktarda, kötü kokulu gaita yapma ve kilo alamama gibi malabsorbsiyon bulguları mevcuttur. Koyu ve yapışkan balgamların hava yollarında tıkanıklık oluşturması sonucu öksürük, hışıltı, retraksiyonlar, takipne, hipoksi gibi bulgular gelişebilir, akciğer grafisinde havalanma artışı, atelettazi, pnömonik infiltrasyon ve konsolidasyonlar saptanabilir.

Daha büyük çocuklarda ise kronik öksürük, balgam çıkarma, parmaklarda çomaklaşma görülebilir. Akciğer grafi ya da tomografisinde erken dönemlerde havalanma artışı, peribronşiyal kalınlaşmalar görülürken; atelettazi, konsolidasyonlar ve bronşektazi daha geç dönemlerde tespit edilir. Özellikle üst loblarda görülen bilateral bronşektazi KF için tipiktir. Hastaların balgam kültürlerinde sıklıkla KF için tipik olan S.Aureus ve P.Aeruginosa gibi patojenler ürer. Tekrarlayan ve düzelmeyen sinüzit, nazal polipler sık görülür. Pankreatik yetersizlik olan çocuklarda batın distansiyonu, steatore, aşırı gaz çıkarma, çok miktarda sık, yağlı ve kötü kokulu gaita görülür. Hastaların %15'inde rektal prolapsus da tabloya eşlik edebilir. Pankreatik yeterliliği olan hastalarda ise tekrar eden pankreatit atakları olabilir. Yağda eriyen vitaminler ve esansiyel yağ asitlerinin eksikliği sonucu hastalarda hemolitik anemi, kanama diyatezi, rikets, cilt döküntüleri, keratokonjunktivit ve protein malabsorbsiyonu sonucu hipoproteinemik ödem görülebilir. Terde Na ve Cl konsantrasyonları zaten yüksek olan bu hastalarda sıcak havalarda ya da oral tuz alımları bozulduğu zaman hipokloremik, hiponatremik metabolik alkaloz (psödo-Bartter sendromu) ve dehidratasyon tablosu gelişebilir. KF'li erkeklerde konjenital bilateral vas deferens yokluğu azospermi ve infertiliteye yol açar, bu nedenle erkeklerin %98-99'u infertildir. KF'li kadınlarda ise koyu kıvamlı servikal mukus nedeniyle fertilitede azalma görülebilir.

Kistik Fibrozis tanısında altın standart test ter testidir. Ter testi 36 haftadan daha büyük ve 2 kg dan daha ağır olan, sistemik hastalığı olmayan ve normal hidrasyona sahip bebeklerde yapılabilir. Fakat yeterli miktarda ter toplanamaz ise ter testinin tekrarlanması gerekebilir. Ter testinin yılda en az 150 test yapan bir merkez tarafından yapılmasında fayda var

KF'li hastalarda morbidite ve mortalitenin önemli bir kısmı solunum sistemi tutulumu nedeni ile olmaktadır. Bu neden ile KF'li hastaların izleminde solunum sistemi tedavileri önemli bir yer tutmaktadır. KF'li hastalarda solunum sistemi tedavisinde temel prensipler 1-Enfeksiyonların uygun şekilde tedavi edilmesi 2-Bozulmuş olan mukosilyer klirensin sağlanması ve 3-İnflamatuvar yanıtın azaltılması şeklinde özetlenebilir. Kistik Fibrozis tedavisinde son yıllarda çok önemli ve heyecan verici gelişmeler oldu.

Modülatörler olarak adlandırılan bu yeni tedaviler, CFTR kanalının çalışmasını artıran potansiyatörler (Ivacaftor) ve CFTR'in hücre içi transportünü düzenleyen lumacaftor, tezacaftor, elexacaftordan oluşur. Ivacaftor (Kayldeko®) 2012 yılında FDA (Food and Drug Administration) onayı alan ilk modülatuar tedavidir, altı ay ve üzeri KF tanılı hastalarda kullanılabilir. KF'li hastalarda CFTR kanallarının çalışmasını arttırarak; FEV1'de %8-10 artış, ter testi düzeylerinde azalma, kilo alımı, solunum yetmezliği nedeni ölüm sayısında azalma ve yaşam süresinde uzamaya neden olmaktadır.

Elexacaftor/Tezacaftor/İvacaftor (Trikafta®) tedavisi başlangıçta sadece homozigot ya da heterozigot delta F508 mutasyonuna sahip hastalar için onaylanmışken şu anda 178 mutasyonda kullanılmaktadır. 2019 yaşında 12 yaşın üzerindeki hastalar için, 2021 yılında da altı yaşından büyük hastalar için onaylanmıştır.

Elexacaftor, tezacaftor ve ivacaftor ile kombinasyonunun delta F508 CFTR fonksiyonunu, solunum semptomlarını, terde klor konsantrasyonunu iyileştirdiği ve FEV1’de düzelmeler sağladığı görülmüştür.

## K-11b

### NADİR HASTALIKLAR-KİSTİK FİBROZİS

Özgür Baykan

Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya A.D.

Kistik Fibrozis, otozomal resesif geçiş gösteren, beyaz ırkta daha sık görülen, akciğerler, sindirim sistemi, ter bezleri, üreme sistemi başta olmak üzere birçok doku ve organı etkileyen multisistemik bir hastalıktır. İnsidansı popülasyonlar arasında farklılık göstermektedir. Hastalığın oluşumunda 7. kromozomda yer alan kistik fibrozis transmembran regülatör (KFTR) geninde oluşan mutasyonlar rol almaktadır. Literatürde 1500'ün üzerinde varyantı tespit edilen KFTR geni 1480 aminoasitten oluşan KFTR proteininin sentezlenmesinde görev almaktadır. En bilinen patojenik varyantı vakaların yaklaşık %70'inden sorumlu olan delta F508 (delF508, p.Phe508del, c.1521\_1523del CTT)'dir Ancak mutasyonların görülme sıklığının farklı popülasyonlarda değişiklik göstereceği de akılda tutulmalıdır.

KFTR proteini ABC (ATP- Binding Cassette) transporter ailesine ait transmembran transport fonksiyonlarının düzenlenmesinde rol alan proteinlerdendir. 2 transmembran domaini, 2 nükleotid bağlayıcı domain ve çok sayıda fosforilasyon bölgesi içeren R domaininden oluşmaktadır. Epitel hücre membranlarında klor kanalı olarak fonksiyon göstermekte ve diğer iyonların transportunu da düzenlemektedir. Klorun ve suyun hücre dışına çıkışının engellenmesi sonucu lümendeki sıvının yoğunluğunun artması, sekresyon ve mukusların koyu ve yapışkan olmasıyla sonuçlanır. Bu aktivite kaybı her hastada aynı oranda olmayıp, kanal aktivitesindeki kayıp oranı fenotipik farklılıkların nedenini oluşturmaktadır.

KFTR proteini birçok hücrede bulunmasına karşın en sık akciğerlerde, pankreas başta olmak üzere gastrointestinal sistemde, üreme sistemlerinde ve ter bezlerinde tutulumu neden olmaktadır. Geçmişte sıklıkla çocukluk çağı hastalığı olarak bildirilse de kistik fibrozis tarama programlarının, tanı ve tedavi olanaklarının artması günümüzde ortalama beklenen yaşam süresinin 40 yıla kadar ulaşmasıyla sonuçlanmıştır.

Tanı ve izlemde laboratuvarların rolü kaçınılmazdır. Klinik bulgular, aile öyküsü, tarama testinde yüksek immünreaktif tripsinojen düzeylerinin bulunması, terde yüksek klor düzeyi saptanması, mutasyon varlığı ve/veya nazal potansiyel farkı ölçümü gibi yöntemler hastalığın varlığının tespitinde kullanılmaktadır. Laboratuvarların rolü tanı koymakla birlikte tanıyı destekleyen diğer testlerle devam etmektedir. Yağda çözünen vitamin düzeyleri, kan şekeri, karaciğer fonksiyon testleri, gaitada elastaz ölçümü, tam kan sayımı, kan gazı analizi gibi tetkikler de tanının desteklenmesi, tedavinin izlenmesi ya da etkilenen sistemlerin tespitine yönelik testler olarak rol almaktadır.

1. Cindy L. Vnencak J, Best DH, Genetics, In Nader R, Andrea RH, Wittwer, C. (Eds.), Tietz textbook of clinical chemistry and molecular diagnostics, Sixth edition, (pp 1025-1071), Elsevier, 2018.
2. Katkin JP, Cystic fibrosis: Genetics and pathogenesis, In: UpToDate, Mallory GB (Ed), UpToDate, Waltham, MA (Erişim tarihi:12.04.2023)
3. Türk Toraks Derneği Kistik Fibrozis Tanı ve Tedavi Rehberi, Türk Toraks Dergisi, 2011, 12(2); 1-12