

Konferans ve Panel Özetleri

K-1

20. YÜZYILDAN 21. YÜZYILA TÜRKİYE

Prof. Dr. Ergün Aybars

Tüm dünyada büyük bir saygınlık kazanmış, askeri, bağımsızlık ve özgürlük savaşçısı, aydınlanma devrimi ile çağdaş bir ulus yaratan, Türkiye Cumhuriyeti'ni kuran, düşünceleri ve eserleri ile Dünya tarihinin akışını etkileyen ve değiştiren 20. y.y.'in en büyük insanlarından Atatürk, Çanakkale'de Anafartalar zaferi ile İngiliz ordusunu yenerek Dünya tarihinin akışını değiştirdi. İngiliz Savaş Bakanı Kitchener ve Bahriye Bakanı Churchill'in savaşı bir yıl içinde bitirebilecekleri sandıkları ve stratejilerinin odak noktası olan Gelibolu operasyonu felaketle sonuçlandı. Churchill anılarında *"bu genç yarbay benim siyasi kariyerimi yirmi yıl kararttı, Kitchener yaşlı olduğu için onun kariyerinin sonu oldu"* diyor. Çanakkale'de M. Kemal'in bu büyük başarısı sebebiyle savaş dört yıl sürdü. Rusya'da Bolşevik ihtilali ile komünizm ve 1922'de İtalya'da faşizm kuruldu. Savaş içinde yaklaşık 20 milyon ve savaş sonrası sefaletin yarattığı ortam ve İspanyol Gribi salgınıyla da 30-40 milyon arası insan öldü. Avrupa ve ABD bu savaşın getirdiği ekonomik ve sosyal çöküntüden kurtulamadı. 1930 Dünya'yı sarsan *"Ekonomik Buhran"* sonrası 1932'de Almanya'da Nazizm ve İspanya, Portekiz dâhil tüm orta ve doğu Avrupa'da faşizm yükselen bir değer oldu. İmparatorluklar çağı kapandı. İngiliz İmparatorluğu için sonun başlangıcı oldu. Diğer yönüyle de bu savaş sonu yapılan antlaşmalar, II. Dünya Savaşı'nın da hazırlayıcısı oldu. Atatürk'ün böyle bir ortamda *"Yurtta Sulh, Cihanda Sulh"* sözü Türkiye'nin dış politikasının ölümsüzü olacaktır.

100. Yıl Sempozyumu'nda Güney Avrupa Müttefik Kuvvetleri Başkomutanı William Crowe *"Doğumunun 100. Yılında, ölümünden kırk üç yıl sonra bütün Dünya Atatürk'ü anıyorsa, O insanda tüm Dünya'yı etkileyen, örnek alınacak çok şey vardır. Ben bu sebeple O'nun yalnız askeri yönünü ele alacağım"* diyordu. UNESCO ilk kez ölümünün 25. Yılında ve ikinci kez doğumunun 100. Yılında 1981'de Atatürk'ü ve eseri olan Türkiye Cumhuriyeti'nin *"Eğitim, bilim ve kültür"* alanındaki başarılarıyla örnek insan olarak andı. 1968'de Türkiye, İran, Pakistan arasında CENTO üyeleri sempozyumu yapıldı. Sempozyumun konusu *"Atatürk Önderliğinde Türk Kültür Devrimi"* idi.

Çin Halk Cumhuriyeti'nden Latin Amerika'ya, Hindistan'dan Cezayir'e, tüm mazlum ulusların manevi lideri olarak sevilen Atatürk, Türkiye Tarihi'nin en karanlık gününde, Türklüğün Birinci Dünya Savaşı'ndaki gizli anlaşmalardan Sevri'ye uzanan süreçle yok edilmek istendiği, Anadolu'nun Yunan davası ve Büyük Ermenistan uğruna yağmalandığı bir dönemde 1919-1922 yılları arasında, Batı'nın *"Doğu Sorunu ve Avrupa'nın Hasta Adamı'nın mirası"* oyunlarını bozup; emperyalist, Haçlı, Yunan ve Ermeni hayallerini 9 Eylül 1922 günü İzmir'de denize döken ve Türkiye'nin kaderini Lozan ile noktlayan; modern Türkiye'yi kuran insandır. Belçikalı bir diplomat, meslektaş bir Türk diplomata *"Türk ulusu, Atatürk'ü Allah'a borçlusun, ondan sonra her şeyi Atatürk'e"* dediği bu büyük dahi, düşünceleri ve eserleriyle evrensel bir lider olmuştur. Atatürk'ün kişiliğinin oluşmasında en önemli kurum, bağrından yetiştiği Türk Silahlı Kuvvetleri olmuştur. Vatan, namus, şeref, bağımsızlık ve devrimci düşüncesi bu ortamda oluştu.

Konuya açıklık getirmek bu ve bundan sonraki bölümlerin anlaşılmasını kolaylaştırmak için Atatürk'ün *"Batı Uygarlığını"* nasıl anladığını belirtmek istiyorum. Batı uygarlığı bir Hıristiyan uygarlığı değildir. Hıristiyan dogmasını ve Kilise'nin bağımlılığını aklın, bilimin, düşüncenin özgürlüğü ile yıkan; kapitalizm, burjuva sınıfının yarattığı ekonomik gücün sonucunda oluşan Rönesans ve hümanizm ile *"Greko-Romen uygarlığının demokrasi, felsefe, cumhuriyet, hukuk, vatandaş"* anlayışını keşfetmesi ve bunun gelişmeleriyle aydınlanma çağı, İngiliz, Amerikan, Fransız devrimleri, sanayi devriminin oluşturduğu değerler bütünüdür. Batı akılcı, analitik düşünce, müspet bilimin öncülüğü ile olguları değerlendiren bir uygarlıktır. Coğrafi değil, bir uygarlık kavramıdır. Atatürk bu algılamayı şu veciz sözlerle dile getirir: *"Hayatta en hakiki mürşit ilimdir, fendir."* Descartes'i bir cümlede özetleyen bu söz, İslam âlemi için bir devrimdir.

İngiliz 1688 Parlamento devrimi ulusal egemenliği meşrutiyet ve demokrasi modeli ile kurarak ilk adımı attı. Batı Avrupa'daki krallıkların demokrasi ile yönetilmesi bu sebeple başarılı oldu. 1776-1783 Amerikan bağımsızlık savaşı ve 1787 Amerikan Anayasası ile insanların hür ve eşit olduğu, adaleti istemenin hak olduğu bir düzen kurulması ve 1789'da George Washington'un ABD Cumhurbaşkanı olması ile Başkanlık artı demokrasi modeli ve 1789 Fransız Devrimi ile de cumhuriyet artı demokrasi modeli oluştu. Bu üç devrimin ortaya koyduğu ilkeler 1948 Birleşmiş Milletler *"İnsan Hakları Evrensel Bildirisi"* nin de esasını meydana getirdi.

Arnold Toynbee, *"biz batıların dört yüz yılda çok kanlı bedeller ödeyerek kurduğumuz demokrasi kurumlarını M. Kemal ülkesinde dört yılda kurdu."* derken önemli bir noktaya değinmektedir. Bernard Lewis de aynı görüşü belirtir ve *"demokrasi bir gecede kurulmaz"* diyerek demokrasinin bir yaşam biçimi ve cumhuriyetin bir rejim olduğuna dikkat çekmektedir. İngiltere, ABD ve Fransa'da da demokrasi bir gecede gelmedi. Kadın hakları bu ülkelerde 20.y.y.'da ancak çözülebildi.

Atatürk Selanik'te büyüdü. Batıya açılan bir kapı olan Selanik Abdülhamit baskısının çok az etkili olduğu bir kentti. Bu sebeple İttihat Terakki bu bölgede daha etkili idi. Birinci Meşrutiyet'in anayasasını hazırlayan Genç Osmanlıların etkisi hala sürüyordu. Tebliğlerde bunlara önem verilerek ele alındılar. 1861'de gazete, roman ve tiyatro, hürriyet, meşrutiyet, parlamento, kanunu esasi kavramları bu süreçte oluştu. Etkili olmasa da Ali Suavi'nin yazılarında *"Cumhuriyet"* kelimesi de yine bu dönemde duyuldu. Russo, Montesquieu, Didero'nun görüşleri, Durkheim ve Owgus Comt'un etkisi bu dönem aydınlarını kısmen ve Atatürk'ü ise

20.y.y. çok etkiledi. Atatürk'ün okul yıllarındaki öğretmenlerinin düşünce boyutunu geliştirmesi, okumasını teşvik etmeleri ve özellikle Tevfik Fikret, Namık Kemal, Ziya Gökalp, Türkçülerin ve Garpcıların düşüncelerinin Türk Devrimi aşamalarında laiklik, milliyetçilik, cumhuriyetçilik, kadın erkek eşitliği, halk devrimi vb. konularda etkileri görülmektedir.

Atatürk Birinci Meşrutiyet'in 1878'de Rus ordularının Yeşilköy'e gelmesi ile sona erdiğini, Düyun-u Umumiye ile mali tutsaklığın başladığı, kapitülasyonlarla yarı sömürge olduğu bir dönemde 20.y.y. başında bu ortamda kurmay yüzbaşı oldu. Trablus'ta gerilla savaşını başardı. Balkan felaketini gördü ve bunun sonucunda II. Meşrutiyet'in sona erişini ve bir yıl sonra Birinci Dünya Savaşı tüm acılarını yaşadı. Balkan Savaşı'nın katliamlarına ve milyonların Anadolu'ya doğru göçüne tanık oldu. Bu acı, o kuşağın bütün insanlarında vatan ve milliyetçilik duygularını ve inançlarını kamçıladı. 1897'de Göktürk Kitabeleri'nin okunması bu yeni süreci güçlendirdi.

Atatürk bu dönemin acılarını, daha ileriki yıllarda şu veciz sözle dile getirdi: *"Hürriyet ve İstiklal benim karakterimdir."* Abdülhamit'in istibdadına karşı *"Hürriyet"*, emperyalizme karşı *"İstiklal"* düşünce ve duyguları bu dönemde oluştu. 1907 yılında *"Osmanlı İmparatorluğu'nun ömrü sona ermiştir. Onu yaşatmaya çalışmak boşunadır. Asıl olan Türklerin çoğunlukta olduğu yerlerde bağımsız, uygar bir Türk devleti kurmaktır."* Bu ileride *"Misak-ı Milli'nin"* ilk adımı idi. 1909 İttihat Terakki Kongresi'nden de *"cumhuriyetçi"* olduğu için dışlanmıştı. Bu sebeple askerlik mesleğine ait eserler yazdı ve tercüme yaptı.

Atatürk Samsun'a ayak bastığında, Balkan Savaşı'nda *"Osmanlıcılığın"* ve Birinci Dünya Savaşı'nda Arapların İngilizlerle anlaşmasından sonra da *"İslâmcılığın"* iflas ettiği gerçeğini görmüştü. Tek ideali, Türk milletinin vicdanından doğduğuna inandığı Türk milliyetçiliği ve buna dayanarak bağımsız, uygar Türk Devleti kurmaktı. Atatürk 1919'da bunlara dayanan, gerçekçi bir savaşa hazırlanıyordu. Atatürk ilkeleri tarihsel süreç içinde aşama aşama gerçekleşecektir. Amasya Genelgesi bir ihtilâl bildirisidir. Osmanlı'nın ömrünün bittiğini belirliyor, Türk ulusunu, bütün imkânsızlıklarına rağmen, vatanın kurtuluşu için bağımsızlık savaşına çağırıyor, yeni bir devletin kuruluşunu duyuruyordu. Atatürk, Kongreler, B.M.M.'nin açılışı ile bunu gerçekleştirdi ve Teşkilat-ı Esasiye kanunu ile de karşıtlara rağmen Türk adı *"Türkiye Büyük Millet Meclisi Hükümeti"* olarak, kurulmakta olan devletin adı olarak belirlendi. Bu Meclis yüz yılı aşkın gelen göçlerin ve Anadolu'ya Türklük damgasını vuran 800 yıllık kaynaşmanın Meclisi idi. İstiklal Marşı'nı yazan şair Mehmet Akif Arnavut idi; ama marş T.B.M.M.'nin temsil ettiği Türklüğün İstiklal Marşı idi. Atatürk 1931 yılında, Türk milletini tanımlarken bu gerçekten hareket etti. *"Türkiye Cumhuriyetini kuran Türkiye halkına Türk milleti"* denir. *"Ne mutlu Türküm diyene"* veciz sözünde iradi bir ulus tanımını tamamlamaktadır. Bu, Cumhuriyet'e yönelik atılmış ilk hakiki adımdır. Cumhuriyet kelimesi Sivas'ta dile getirildiyse de Atatürk bunu engelledi. Onun için öncelikli konu vatanın işgalden kurtuluşu idi. A.B.D.'li General Harbord raporunda Sivas'ta görüştüğü M. Kemal'in Cumhuriyet kurduğunu yazıyordu.

Atatürk İstiklâl Savaşı'nda dış politikanın ilkelerini açık bir şekilde ortaya koydu. Tam istiklâl. Sovyetlerden yardım istediğinde 2 Mayıs 1920'de Mecliste, *"Biz dışarıdan gelecek maddi ve manevi her yardımı alırsak. Ancak bunun için milli bağımsızlığımızdan ve milli ananelerimizden asla ödün vermeyiz."* "Dışarıdan yardım gelmeyecekmiş gibi, kendi kaynaklarımızla her an hazır olmalıyız". Dış politikada eşitlik ilkesi Cumhuriyet döneminin esasını oluşturdu. Komünizm, Faşizm, Nazizm'in Avrupa'yı kasıp kavurduğu bir dönemde *"Yurtta Sulh, Cihanda Sulh"* sözünü dış politikanın yöntemi olarak açıkladı. İçerde Serbest (Liberal) Parti denemesinin başarısızlığı üzerine ve Menemen'de Kubilay'ın katledilişinden sonra, demokrasi idealini, Orta Öğretim için yazdığı *"Medeni Bilgiler"* kitabının *"Hürriyet"* bölümünde, demokrasiyi ideal olarak öğrencilerine öğretti. *"Fikri hür, vicdanı hür ve irfanı hür"* olan gençlik istedi. Oysa Avrupa'da aynı dönemde faşizm ve nazizm yükselen değer olmuştu. Albert Einstein, bu rejimlerin insanlarını kast ederek, *"Bu sürünün beyne ihtiyacı yok, bunlar omurilik soğanı ile yaşayabilirler"* diyordu. Platon iki bin beş yüz yıl önce *"Bilge kişiler toplumları yönetmezlerse cahiller tarafından yönetilmeye mahkûm olurlar"* diyordu.

Cumhuriyet'e giden yol, Atatürk'ün devrimci kimliğinin göstergesidir. Saltanat'ın kaldırılışında, başlangıçta direnen Rauf Bey (Başbakan) ve arkadaşları, Vahdettin'in ihaneti sebebiyle Atatürk'e destek verdiler. Atatürk'ün Komisyondaki, Saltanat'ın kaldırılışını engellemek isteyenleri, *"ihtimal bazı kafalar kesilir"* sözüyle uyarması etkisini göstermiş ve 1 Kasım 1922'de Saltanat kaldırılmıştı. Kısa bir süre sonra Atatürk'ü vatandaşlık haklarından yoksun bırakmak girişimi. O'nun Batı Anadolu gezisini fırsat bilip, Hilafet ve Saltanat bir bütündür ayrılmaz kitapçığının yayınlanması aşırı muhafazakârların niyetini gösteriyordu. İzmit'te Aralık 1922'de İstanbul basını ile gizli bir toplantı yaptı. Bu toplantının tutanakları 1929'da açıklandı. Bu toplantıda inkılâp yaptığını, kendisini desteklemelerini, hiç değilse karşı çıkılmamasını rica etti. Bir gazeteci, hangi kanunlarla inkılâp yapacağını sorunca, *"inkılâbın kanunu bütün kanunların fevkindedir. Beni öldürmedikçe, kafamdaki cereyanı boğmadıkça kimse beni ilerlemediğim yolda durduramaz"* yanıtını verdi. 15 Nisan 1923'de, Saltanatı geri getirmek isteyenlere karşı, *"herkes çekilse tek başıma bile kalsam yine onların tepelerim, öldürürüm"* açıklamasını yaptı.

Bu ifadeler Cumhuriyet'e gidişin Lozan ile bağlantılarını ayrıntılı bir biçimde açıkladılar. Ankara'nın başkent oluşu ile atılan adım, Cumhuriyet'in ilanının da habercisi oldu. Türkiye'nin kendi dinamikleri ile bağımsızlığını kazandığı, oysa Balkan uluslarının Batı'nın büyük güçleri sayesinde bağımsızlarını kazandığı ve krallarının batılı prenslere verilerek monarşi kurulduğu tespiti ve bu ülkelerin faşizme geçişleri, buna karşılık Türkiye demokrasi idealinden vazgeçmedi.

29 Ekim 1923'de Türkiye Cumhuriyeti kurulduğunda, on yıl savaştan (1912-1922) yeni çıkmış olan ülke harabe halinde idi. Orta çağ usulüyle yapılan ilkel bir tarım ülkesi olan Türkiye'de nüfusun 4/5'i köylerde yaşamaktadır. 1927 yılı nüfus sayımına göre, nüfusu yaklaşık onüç milyon beş yüz bin olan ülkede 5-10 bin arası nüfuslu 79 kaza, 10-20 bin arası 39 ve 20-30 bin arası nüfuslu 14 şehir bulunmaktadır. Nüfusu 40 binden çok olan ancak 8 şehir vardı. En büyük şehirler Konya (47.286), Bursa (61.451), Adana (72.652), Ankara (74.704), İzmir (153.745) ve İstanbul (796.141)'dir. Ülkenin büyük bölümü, kara ve demiryolları ulaşamadığı için feodal bir görünümündedir. Moltke'nin dediği gibi, Konya ve Haymana Ovalarında kuraklıktan kıtlık

yaşanırken, Bursa'nın malları oraya ulaşamaz. İstanbul'un buğdayı, Bulgaristan, Romanya, Kırım ve hatta bazen ABD'den getirilirdi. Sermayenin denetimi yabancıların ve azınlıkların elinde olduğu için şehir ve kasabalarda Türkler yaygın olarak esnaflıkla uğraşıyordu. 1924 yılında ulusal gelir yaklaşık 700 milyon TL'dir. Kişi başına düşen ulusal gelir ise 65 dolar kadardır. Ürünlerin 1/3'ü ihraç edilmektedir. Tütün, pamuk, meyve gibi malların ihracına karşılık sanayi mallarının tümü ithal edilmektedir. Türkiye'de 15 milyon metre kumaş üretilmekte olup, bunun değeri 5.5 milyon TL. dir. Dış ülkelerden 38 milyon liralık yünü, 32 milyon liralık ince yünü ve 86 milyon liralık pamuklu satın alınmaktadır. Zayıf bir endüstri, ilkel bir zirai ekonomi, rejî, demiryolları, limanlar, deniz taşımacılığı ve hatta tramvay işletmeleri ile maden işletmeciliğinin tümünün yabancıların elinde olduğu; Duyun-u Umumiye(Osmanlı Genel Borçları ve borçları toplayan alacaklı ülkelerin temsilcilerinden oluşan kurul) ve Kapitülasyonların bıraktığı enkazı devir almış olan Türkiye Cumhuriyeti'nin sorunları korkunç derecede büyüktü. Lozan'da ekonomik bağımsızlık için verilen mücadele ve özellikle kapitülasyonların kaldırılması için savaşa devam kararlığının önemi bu tablo ile açıkça görülmektedir.

Osmanlı Devleti'nin son yıllarında özellikle İttihat ve Terakki'nin çalışmaları sayesinde okuma-yazma oranı %10'a çıkarılabilmişti. 1923-1924 ders yılında ilkokullarda 336.161, Ortaokullarda 5.905 ve Liselerde 1.241 öğrenci, Darü'l Fünun'da(Üniversite) ise 185'i kız 1.903'ü erkek toplam 2.088 öğrenci vardı. En çok satan gazetelerin tirajı 2-3 bin arasındadır. Ülkenin eğitilmiş ve üretici genç nüfusunun çoğu savaşlarda yitirildiği için, insan yetiştirmek sorunların başında geliyordu.

İş hayatı hemen tamamen durmuş gibiydi. Ermeni tehciri(göç ettirme) sebebiyle zanaat kollarında büyük bir boşluk doğmuştu. Türkiye ile Yunanistan arasında gerçekleştirilen Türk-Rum mübadelesinin yarattığı sosyal-ekonomik sorunlar, meslek dallarındaki boşluğun daha da artmasına yol açtı. Türkiye'nin diğer bir sorunu da yüz yılların kökleştirdiği ve son savaşların asker kaçakları sebebiyle yoğunluk kazanmış olan eşkıyalık idi. Sıtma, uyuz, tifo, dizanteri, trahom, verem, bel soğukluğu, frengi gibi hastalıklar etkin durumda idi. Ve bununla mücadele edecek doktor yokluğu ve yetersiz sağlık hizmetleri başka önemli sorun olarak sırada bekliyordu. İzale'i Şekavet (eşkiyalığı yokeme) Kanunu ve Frengi – Belsoğukluğu ile Mücadele Kanunu, Büyük Zaferi sonrasında çıkarılan kanunlardır. 1839'dan 1918'e kadar geçen sürede fuhuş ve frengi- belsoğukluğu, eşkıya Osmanlı Devleti'nin baş edemediği ciddi sorunlardı.

Türkiye'deki devrimci değişim, kendi özel koşullarının bir sonucu olarak yukarıdan aşağıya doğru olmuştur. Türk Devrimi'nin örneğin Saltanat ve Hilâfet makamlarının kaldırılması, Cumhuriyet'in ilânı, lâik kurumların getirilişi, basit zannedilen şapka giyilmesi, hafta tatili değişikliği referanduma sunulsa idi ne olacağını kestirmek hiç zor değildir diyen Niyazi Berkes (Cumhuriyet 28-31 Ocak 1979), "*Halka rağmen, halk için*" olmasının Türk Devrimi'nin başarılı bir özelliği ve gerçekçi bir yöntem olduğunu belirtmektedir. Türkiye Cumhuriyeti'nin kuruluşunu ve çağdaşlaşmanın ülkü oluşu belirtilen süreç ve koşullar bilinmeden anlaşılabilir.

Türkiye Büyük Millet Meclisi, Türkiye Cumhuriyeti Atatürk'ün eseridir. Onun ideali olan demokrasi, çağdaş uygarlık düzeyine ulaşmamız için Türk Ulusu'nun ülküsü olmalıdır. Bunun içinde tek rehberimiz Atatürk'ün bize gösterdiği akıl ve bilimin öncülüğünde ilerlemektir.

K-2a

DÜNYADA VE TÜRKİYE’DE LABORATUVAR UZMANLIK ALANLARI

Sevgi Eskiocak

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Edirne

Dünya’da ve Türkiye’de laboratuvar uzmanlık alanları oturumundaki sunumun amacı Avrupa ülkeleri, Amerika, Avustralya ve Kanada’daki laboratuvar uzmanlık alanlarını hakkında bilgi paylaşımıdır.

Amerika Tıp Uzmanlıkları Board’u (The American Board of Medical Specialties; ABMS) tarafından laboratuvar uzmanlık alanları olarak anatomik patoloji, klinik patoloji veya kombine anatomik/klinik patoloji tanımlanmıştır. Polivalan olan bu uzmanlık alanlarında kan bankası/transfüzyon tıbbı, klinik informatik, sitopatoloji, dermatopatoloji, nöropatoloji, adli patoloji, kimyasal patoloji, tıbbi mikrobiyoloji, moleküler genetik patoloji, pediatrik patolojisi yan dal uzmanlıkları da tanımlanmıştır.

Avustralya Tıp Kurulu’nun (The Australian Medical Council; AMC) laboratuvar uzmanlık alanı olarak belirlediği patolojinin çalışma alanları genel patoloji, anatomik patoloji, sitopatoloji, kimyasal patoloji, hematoloji, immünoloji, mikrobiyoloji, adli patolojisinden oluşmaktadır.

Kanada Tıp Birliği’nde (Canadian Medical Association; CMA) laboratuvar uzmanlık alanları; anatomik patoloji/klinik patoloji, tıbbi biyokimya ile tıbbi mikrobiyoloji şeklinde monovalandır.

Ülkemizde tıbbi biyokimya, tıbbi mikrobiyoloji ve tıbbi patoloji laboratuvar uzmanlık alanları olarak belirlenmiştir.

K-2b

DÜNYADA VE TÜRKİYE’DE LABORATUVAR UZMANLIK ALANLARI

Canan Çoker

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, İzmir

Avrupa’da tıbbi laboratuvar alanları ile ilgili uluslararası nitelikte başlıca iki kuruluş bulunmaktadır. Avrupa Tıp Uzmanları Birliği (UEMS)’nin Tıbbi Biyopatoloji/Laboratuvar Tıbbi Bölümü, Avrupa’daki laboratuvar alanlarını Genel Laboratuvar Tıbbi gibi tek bir multivalan uzmanlık alanından Hematoloji ve Transfüzyon Tıbbi, Klinik Kimya, İmmunoloji, Tıbbi Mikrobiyoloji ve Laboratuvar Genetiği gibi birbirinden bağımsız monovalan uzmanlık alanlarına kadar değişen bir spektrumda tanımlamaktadır. Avrupa’da tıbbi laboratuvar alanları ile ilgili ulusal dernekleri şemsiyesi altında toplayan diğer kuruluş ise Klinik Kimya ve Laboratuvar Tıbbi Avrupa Federasyonu (EFCC) dur. EFCC de laboratuvar alanlarını benzer şekilde tanımlamakta ve Klinik Kimya’nın Klinik Biyokimya, Kimyasal Patoloji veya Tıbbi Biyokimya ile eş anlamlı olduğunu ve Laboratuvar Tıbbi’nin bir bölümünü oluşturduğunu ifade etmektedir. Laboratuvar yönetimi, sağlık ve güvenlik, arayüz oluşturma, kalite/denetim, biyoinformatik, bilgi teknolojileri, preanalitik, postanalitik, fizyoloji/fizik/kimya/biyoloji, terminoloji, metroloji tüm laboratuvar disiplinlerinde ortak konular olarak benimsenmektedir. Bununla beraber, tıbbi laboratuvar alanlarındaki farklılığının ötesinde, her alanın kapsamı da ülkeden ülkeye farklılık göstermektedir.

Birçok konuda farklı uygulamaları ile kıta Avrupa’sından ayrılan İngiltere’de tıbbi laboratuvar alanlarının monovalan uzmanlıklar şeklinde gruplandırıldığı görülmektedir. Hematoloji ve Kan Transfüzyonu, Kimyasal Patoloji, İmmunoloji, Tıbbi Mikrobiyoloji ve Viroloji, Genetik yanısıra Klinik Embryoloji, Histopatoloji ve ilişkili alt uzmanlıkların tümü Ulusal Sağlık Servisi (NHS) ‘ne bağlı hastanelerde hizmet üretmektedirler. Bu ülkedeki Patologlar Birliği (RCPath) bu alanların her biri için standartların tanımlanmasını sağlar. İngiltere’de tıbbi laboratuvar alanlarında “konsültan” düzeyinde görev yapanların niteliklerinin kalitesinin temini de bu birliğe üyelikleri (MRCPath) ile gerçekleşir. İngiltere’de Klinik Biyokimya laboratuvarlarında “konsültan” olarak görev yapan tıp doktorları laboratuvar yönetimi, sonuç raporlama, klinikler ile işbirliği kurma, kalite, eğitim, araştırma ve geliştirme, bilimsel kaynak oluşturma, sürekli mesleki gelişim gibi işlevlerinin yanı sıra doğrudan hasta sorumluluğu da üstlenmektedirler.

Tıbbi laboratuvarların geleceğine bakıldığında; biyoteknolojideki ilerlemeler ve “omik” uygulamalarındaki gelişmeler sonucunda laboratuvar tıbbinin alt bölümleri arasındaki ayırımın ortadan kalkacağı öngörülebilir.

Panel-1a

TÜRKİYE’DE KLİNİK BİYOKİMYA UZMANLIK EĞİTİMİ

Beyhan Ömer

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

Tıpta Uzmanlık Eğitimi, sağlık alanına özgü, özel yetenek ve yetki kazandırmaya yönelik, nitelikli insan yetiştirmeyi amaçlayan eğitimidir. Bu alanda eğitim alan her bireyin, yetkin hale geldiği, gerekli bilgi ve beceriye sahip olduğu kabul edilir. Yasalar, uzman olarak görev yapma hakkını verir.

Türkiye’de uzmanlık eğitimi ile ilgili çalışmalar; 14.04.1928 tarih ve 1219 sayılı “Tababet ve şubati sanatlarının tarzi icrasına dair kanun” ve 29.06.1929 tarih 8034 nolu kararname ile “Tababet ve ihtisas vesikalari hakkında nizamname” ye bağlı olarak başlamıştır.

Bu nizamnamede (tüzük) uzmanlık dalları:

- 9 adet Seririyat ihtisas şubeleri (klinik uzmanlık alanları) ve
- 6 adet Laboratuvar ihtisas şubeleri (laboratuvar uzmanlık alanları) olmak üzere iki grupta tanımlanmıştır

Laboratuvarlardaki 6 uzmanlık dalı ise; Bakteriyoloji, Teşrihi Marazi, **Kimyayı Tıbbi**, Tababeti Ruhiye ve Adliye, Radyoloji Hikemi Tedavi’ den oluşmuştur.

06.09.1962 tarihinde yayınlanan tıpta uzmanlık tüzüğünde yer alan uzmanlık alanları ise

-Klinik Tababet Uzmanlıkları,

-Laboratuvar Tababet Uzmanlıkları,

-Koruyucu Tababet Uzmanlıkları ve

-Akademik Uzmanlıklar olmak üzere 4 gruba ayrılmıştır.

Görüldüğü gibi Tıbbi Biyokimya Uzmanlık alanı 1929 yılında başlayan ilk uzmanlık alanlarından biridir.

Tıbbi Biyokimya, insanlarda sağlığın değerlendirilmesi, hastalıkların önlenmesi/risk faktörlerinin belirlenmesi, tanısı, takibi, prognoz öngörüsü ve tedavinin izlenmesi amacıyla; insana ait biyolojik örneklerin çeşitli laboratuvar yöntemleri ve organ fonksiyon testleri aracılığı ile incelenmesinde, testlerin seçimi, uygulaması, laboratuvar bulgularının tıbbi yorumu, konsültasyonu ve laboratuvar tanıyı da içeren, tıbbi ve kliniğe özgün bir laboratuvar bilimi ve tıp laboratuvar uzmanlık alanıdır.

Tıpta uzmanlık eğitiminde amaç, uzmanlık alanında yeterliliğin oluşturulmasıdır. Bu nedenle çok sayıda yerde ve farklı kurumlarda verilen biyokimya **uzmanlık eğitiminin standardizasyonu** sağlanmalıdır.

Belirlenecek standartlar;

- Gereksinimleri karşılamalı,
- Sağlık uygulamaları ve sağlık hizmetleriyle uyumlu olmalı,
- Toplum yararına sonuç vermelidir.

Bu standardizasyon 4 basamağı kapsamalıdır.

1-Uzmanlık eğitimi veren kurumların niteliği

2-Eğiticilerin nitelikleri

3-Uzmanlık eğitim programı ve eğitimin denetlenmesi

4- Uzmanlık eğitimi alanlar

Avrupa TıpUzmanlar Birliği yapısına paralel olarak Türk Tabipler Birliği, uzmanlık derneklerinin çalışmalarına katkıda bulunmak ve eşgüdüm sağlamak üzere 01.11.1994 Türk Tabipler Birliği- Uzmanlık Dernekleri Koordinasyon Kurulu (TTB-UDKK) nu kurmuştur. Amaç çok farklı Kurularda gerçekleşen uzmanlık eğitimlerinin standardizasyonunu sağlamaktır. Tıpta Uzmanlık Kurulu Müfredat Oluşturma Sistemi (TUKMOS), Tıpta Uzmanlık Kurulu (TUK)’un TUEY’de belirtilen 94 adet uzmanlık alanının çekirdek müfredatlarını belirleyebilmek için oluşturduğu komisyonların çalışmalarını sanal ortamda yürütebilmeleri için geliştirilmiş olan bir yazılımdır. Ocak 2010 yılında başlayan çekirdek eğitim müfredat çalışmaları halen devam etmektedir. Sonuna yaklaşılan bu çalışmalarla birlikte Kurum ziyaretlerine başlanmıştır.

Panel-1b

TÜRKİYE’DE KLİNİK BİYOKİMYA UZMANLIK EĞİTİMİ UZMANLIK EĞİTİMİNDE NOKSANLIKLAR

Funda Kırtay Tütüncüler

İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya Laboratuvarı, İzmir

Asistanlık bitiyor ama öğrenme süreci hiç bitmiyor. Tüm eğitim kurumlarında verilen eğitimin amacı bizi iyi birer uzman olarak yetiştirmek olsa da hem eğitimcilerden ve eğitim alanlardan hem de eğitim alınan laboratuvarın özelliklerinden kaynaklı yetersiz kalınan noktalar olabiliyor. Mümkün olduğunca uzmanlık derneklerinin önerileri doğrultusunda güncellenen ve geliştirilen ortak bir program çerçevesinde hareket edilerek bu engel aşılabilir.

Öyle görüyorum ki bizim ihtiyacımız olan şey biraz hukuk bilgisi biraz işletme bilgisi birazda insan kaynakları yönetimi. Bu ilk bakışta belki ütöpik bir fikir olarak görülebilir. Ama bir şeylerin hayata geçmesi için öncelikle sorunun ve çözüm önerilerinin ortaya konulması gerekiyor. Bu bilgilerin nasıl ve kimler tarafından aktarılacağı hususuna gelince eğitim kurumlarında kendini insan yetiştirmeye adanmış hocalarımıza güveniyorum. Bunun için kaynak kitapçıklar hazırlanabilir. Olgu sunumları eşliğinde ayrıntılı olarak olası sorunlar irdelenebilir.

Genç uzmanlık döneminde özellikle ihaleler konusu ortak olarak herkesin yetersizlik hissettiği konuların başını çekiyor. Laboratuvarın ihtiyaçlarının belirlenmesinden başlayan bu süreç ihale ile ilgili bir sorun çıktığında hukuki olarak nasıl hareket etmemiz gerektiğine kadar herkes için endişeye neden olan bir durum. Oysa hukuki açıdan avantaj ve dezavantajlarımızı bilmek, gidilecek yolu öngörebilmek belirsizliğin verdiği tedirginliği ortadan kaldıracaktır. Personelin idaresi ile ilgili olarak çıkacak olası sorunlarda nasıl davranılacağı eğitim programına eklenebilir. Diğer uzmanlık alanlarının çoğundan farklı olarak çok daha fazla personeli idare etmemiz gerekiyor. Bazen bu durum yeni uzman olmuş tecrübesiz biri için çok sıkıntılı durumların ortaya çıkmasına neden olabiliyor. Tecrübenin yerini hiçbir şey tutamaz ancak her duruma karşı donanımlı bir eğitim almış olmak yönetici olarak kriz durumunda daha sağlam bir duruş kazandırır. Eğitim programına eklenecek ”insan kaynakları yönetimi “ dersi laboratuvarlardaki personeli daha etkin kullanmayı beraberinde ise daha huzurlu ve verimli bir çalışma ortamını getirecektir.

Diğer bir husus neredeyse her hafta yeni sürprizlerle kapımızı çalan kalite birimi. Kalite nedir? Neden sürekli bir şeyler değişiyor? Biz bu sürecin neresinde duruyoruz –durmalıyız? Asistanlık dönemi bitmeden kişinin bu soru işaretlerinin de cevap bulması gerektiği kanaatindeyim.

Panel-1c

TÜRKİYE’DE KLİNİK BİYOKİMYA UZMANLIK EĞİTİMİ

Eren Vurgun

Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Biyokimya, İstanbul

Uzmanlık eğitimine konusuna öncelikle neden biyokimya uzmanlığı diye sorgulayarak başlamak gerekiyor aslında. TUS’ta yapılan tercihlerin değişimini, bu değişimin gelecekteki olası getirilerini ve götürülerini öngörmek de gerekiyor bir yandan. Nedenlerini tartışıp zamanınızı almayacağım ancak sonuçlarını en azından benim gözlemlerimle tartışmak isterim. Sonuçlarını tartışmaya açmadan önce hangi biyokimya asistanının bölümü yazmadan önce bölüm hakkında ne kadar bilgiye ne kadar doğru olarak sahip olduğunu da tekrar sorgulatmak isterim sizlere. Başka branşlardan istifa edip geldiklerini görmekteyiz daha çok. Biyokimyayı isteyerek girmiş olma ihtimalini de azaltmakta ve geçirdiği mutsuz/stresli/zor bir dönemin ardından kısmen tükenmiş olarak gelmesi de cabası. Bir de klinisyenlerin biyokimya hakkındaki yorumları/düşünceleri ışığında gelmiş oluyorlar. Aslında pek de istenmeyen yani iyi olmayan bir noktadan başlamış oluyorlar. Bunlar için negatif yanları iken; bu konularda neler yapılabileceği üzerinde düşünmenizi isterim. Neler yapılabileceği konusuna ilişkin pozitif yanlarına da baktıktan sonra giriş yapalım ki ben arada bir bağlantı görüyorum çünkü. Klinisyen olarak da çalıştıklarından o konularda daha bilgili ve deneyimli olmaları bir avantaj. Ayrıca klinisyenlerin biyokimyaya hangi noktalarda az, hangi noktalarda daha fazla ihtiyaç duyduklarını bilmeleri aslında kendilerini o yönlere geliştirebilmeleri ve o alanları daha fazla göz önüne getirebilmek açısından bir diğer avantaj. Bir diğer önemli noktanın da birlikte çalıştıkları klinisyen arkadaşlarına kendilerinin nerelerde ve nasıl onlara yardımcı olabileceklerini daha kolay anlatabilecek olmaları.

İşte bence uzmanlık eğitiminde öncelikle yapılması gereken (ki pek çok yerde yapılmadığına eminim); yeni başlayan uzmanlık öğrencisine oryantasyon ama hastanenin ya da laboratuvarın değil, biyokimyanın oryantasyonu olmalı. Aslında bir önceki basamağa daha da fazla önem verilmeli diye düşünmekteyim. Yani üniversitelerdeki klinik biyokimya öğretim üyelerinin öğrenci derslerinde öncelikli hedeflerinin ve önem vermeleri gereken noktanın klinik biyokimyayı tanıtmak/anlatmak ve gelecekte biyokimya ile ilgili oluşabilecek olan önyargıların önüne geçmeye çalışmak olmalı çünkü gelecekte birlikte çalışacağımız ekipleri oluşturuyor o öğrenciler. Derneğimizin ana sayfasında yer alan klinik biyokimya tanımı üzerinden uzmanlık eğitiminde eksik kaldığını düşündüğüm konulara değinmek isterim.

Klinik Biyokimya; sağlık ve hastalığındaki biyokimyasal mekanizmaları, hastalıkların önlenmesi, tanı, ayırıcı tanı, prognoz ve tedavinin izlenmesinde vücut sıvıları, dokular, hücreler ve vücut salgılarının kimyasal ve moleküler biyolojik yöntemler ve organ fonksiyon testleri aracılığı ile incelenmesinde; testlerin seçimi ve uygulamasını, sonuçların tıbbi yorumlarını, klinisyenlere konsültasyonu ve laboratuvar tanıyı içeren tıbbi ve kliniğe özgün laboratuvar bilimi ve tıp laboratuvar uzmanlık alanıdır. Klinik biyokimya; analitik kimya, temel biyokimya, elektronik, bilgisayar, otomasyon, işletme ve istatistik gibi çok sayıda disiplinden yararlanmakta ve karşılıklı olarak etkileşmektedir. Biyokimya ve klinik biyokimya birbirleri ile ilişkili, ancak farklı disiplinlerdir. Bir başka deyişle temel biyokimya alanındaki bilgi ve beceriler klinik biyokimya için gerekli ancak yeterli değildir.

Bunlara ek olarak; İngilizce bilmeyen uzmanlık öğrencilerini öğrenmeye teşvik etmek gerektiğini düşünüyorum. Araştırma yapma ve bilimsel makale yazma konularına da şu an olduğundan daha fazla önem vermek gerektiğini düşünüyorum. Araştırmaya bu kadar açık bir branş olmamıza rağmen ve çok geniş bir alanda çalışma imkanımız varken klinisyenlerin daha ağır iş yükü altında bizden daha fazla bilimsel araştırma yapıyor olmalarını da eksiklik olarak görmeliyiz.

XXI. Tıpta Uzmanlık Eğitimi Kurultayı “Asistan ve Genç Uzman Hekimler Çalışma Grubu”nda konuşulan ve bence can alıcı olan 2 maddeyi burada da huzurlarınızda paylaşmak istiyorum;

1- Üniversitelerde uzman-asistan sayılarının (öğretim üyesi çok olmasına rağmen) göreceli az olması ve bu durumun tersi olarak ise Eğitim-Araştırma Hastanelerinde uzman-asistan sayılarının eğitim kadrosuna göre göreceli yüksek olması

Ancak bu konuda bizim ayrıca bir problemimiz var; üniversite ve EAH’lerinde verilen eğitimlerin birbirinden farklı olması yani standardize olmaması. Standardizasyonu tartışmayacağım tabii ki çok çeşitli ve fazla sayıda etkeni var. Ancak standardizasyon olmasa bile, bu durumu eleştirebilmek için öncelikle eğitim gören asistanların gördükleri farklı (standardize olmayan) ne varsa o konularda fark yaratmaları gerektiğini düşünüyorum. Çünkü branşımızın pek çok alanının hala çok açık kalmış olduğunu ve geliştirilmesi gereken çok şey olduğunu düşünüyorum ben. Ayrıca yine de öğretim üyesi imkanı yeterli olan kurumlardaki hocalarımıza eğitim konusunda biraz daha fazla görev düştüğünü düşünmekteyim.

2- Hastanelerin hizmet hastanelerine dönüşmeleri sonucunda, hem eğitime pek zaman ayırlamamasına hem de performans sisteminin eğitimcilerde maddi kaygılara yola açmasının eğitimcilerin eğitime olan ilgilerinin düşmesine sebep olduğu

Bu madde için de, “Eğiticilerin Eğitimi veya Motivasyonu” adı altında gönüllü olarak belirli aralıklarla toplanıp durum değerlendirmelerinde bulunmaları faydalı olabilir diye düşünmekteyim.

Hep asistanlardan ve eğitimcilerden bahsettim buraya kadarki konuşmamda. Ancak asistanların eğitiminde ve deneyimlerinin artmasında uzmanların da çok önemli olduğunu düşünmekteyim çünkü özellikle EAH’lerinde gözlenen veya örnek alınan çalışma hayatı onların durumları oluyor. Uzmanlarımızın da teorik olarak kendilerini güncel tutup, gelişmeleri pratik olarak uygulayabilmeleri de bence uzmanlık eğitiminin vazgeçilmez bir parçası. Derneğimizin de hep bahsettiği ve yapmaya çalıştığı “Sürekli Mesleki Gelişim” etkinliklerini bu yönden çok önemli ve faydalı buluyorum fakat bir yandan da bu etkinliklere olan katılımların nasıl artırılacağı hususunda fikirler üretmemiz gerektiğini de düşünüyorum.

Uzmanlar ve asistanlar olarak branşımıza ve geleceğimize daha fazla sahip çıkmalıyız.

Panel-2a

TÜRKİYE'DE YASADIŞI VE KÖTÜYE KULLANILAN MADDE KULLANIMI VE LABORATUVAR MADDE BAĞIMLISI HASTA YÖNETİMİNDE KLİNİSYEN - LABORATUVAR UZMANI İŞBİRLİĞİ

Hakan Coşkunol

Ege Üniversitesi Madde Bağımlılığı, Toksikoloji ve İlaç Bilimleri Enstitüsü, İzmir

Psikoaktif özellikleri olan, kullanımlarında zehirlenme belirtileri oluşturabilen, zararlı kullanım, bağımlılık ve kullanım bozukluğu gibi davranışsal sendromlara yol açarak işlevsellikte bozulma ve belirgin sıkıntıya yol açan kimyasal bileşenler madde olarak adlandırılmaktadır.

Madde kullanım bozuklukları, madde kullanımı kişi için bir sıkıntıya yol açtığı ve/veya sosyal, mesleki, tıbbi alanlarda işlevsellik sorunları ortaya çıkarttığı ve oluşan bozukluklar kümesidir. Farklı sınıflama sistemlerinde madde bağımlılığı, madde kötüye kullanımı, madde zararlı kullanımı şeklinde madde kullanımının etkilerine göre belirlenmiş sendromlar tanımlanmıştır.

Madde kullanımı ve eşlik eden bozukluklar son 30 yıldır giderek artmakta ve farklı biçimlerde karşımıza gelmektedir. Bu konuda dünyada oluşan gelişmelerle paralel olarak ülkemizde de madde kullanımı ile ilişkili bir çok sorunla karşı karşıya gelmekteyiz. Madde kullanımının belirlenmesine yönelik yöntemlerin geliştirilmesi ve bu konuda yasal düzenlemeler yapılması madde kullanan grupta son 10 yılda kullanım özelliklerinde belirgin değişiklikler yapmıştır. 2005 yılında yürürlüğe giren yeni TCK ve madde kullanımına yönelik başta Denetimli Serbestlik Uygulamaları gibi bir çok düzenleme bu olguların yasal sistem aracılığı ile zorunlu tedaviye yönlendirilmesini sağlamıştır. Tedavi ve gözetim süreçlerinde olguların madde kullanımını belirlemek için önemli yöntemlerden birisi de maddelerin kromatografik yöntemlerle farklı matrislerden belirlenmesidir.

Kromatografik madde analiz yöntemlerinin gelişmesi, madde kullanıcılarının belirlenmesini kolaylaştıracağından adli ve işyeri sorunları yaşayabilecek madde kullanıcılarında bu kromatografik yöntemlerle belirlenmesi daha zor olabilecek maddelere geçiş yapıldı veya kullandığı maddenin belirlenmesini önleyebilecek yeni çözümler oluşturuldu. Son 5 yıllık süre içinde büyük çoğunluğu sentetik doğada olan bir çok madde erken uyarı sistemleri tarafından belirlenmiştir. Bu maddeler çoğunlukla Clandestine laboratuvarları olarak da adlandırılan yasadışı laboratuvarlarda üretilmektedirler.

Bu durum madde kullanım bozuklukları ile ilgilenen klinisyeni ve laboratuvar uzmanını bir çok açıdan olumsuz yönden etkilemektedir. Öncelikle kullanılan maddelerin entoksikasyon belirtilerinin, başka ilaç/maddelerle etkileşiminin yeterince bilinmemesi/öngörülmez olması madde kullanımında mortalite ve morbiditeyi arttırmaktadır. Farklı yöntemlerle kullanımlarının olması farmakodinamiklerini etkilemekte ve kromatografik belirlemede zorluklar oluşturmaktadır. Bu durumda klinisyenin madde kullanım özelliklerini ve etkilerini ayrıntıları ile belirleyip, bu durumu laboratuvar uzmanları ile paylaşabileceği bir zeminin oluşması madde kullanıcılarında tanısal değerlendirme ve tedavi açısından çok belirgin avantajlar sağlayacaktır. Madde kullanımının belirlendiği laboratuvardaki uzmanlar ile klinisyenler arasında iletişimin artırılmasına yönelik düzenli eğitim toplantılarının oluşturulması, yanlış değerlendirmelerin olabileceği olguların ele alınacağı, hızla değişen madde kullanımı ile paralel hızda organize olabilecek şekilde çalışan ekip çalışması yapılmalıdır.

Kaynakça

1. Clarke's Analytical Forensic Toxicology (Second Edition) Edited by Adam Negrusz and Gail Cooper (2013)
2. Textbook of Addiction Treatment: International Perspectives. Naddy el-Guebaly, Giuseppe Carra, Marc Galanter (2015)

Panel-2c

TÜRKİYE'DE YASADIŞI VE KÖTÜYE KULLANILAN MADDE KULLANIMI VE LABORATUAR LABORATUVAR UZMANININ SORUMLULUĞU

Semra Aydın Akfırat

Kaanmed Tıbbi Tahlil Laboratuvarı-Toksilab, İstanbul

Yasadışı madde kullanımı, uyutucu/uyuşturucu/uyarıcı ilaç ve maddelerin suistimalidir. Bu maddelerin en önemli özellikleri merkezi sinir sistemine etki etmeleri ve bağımlılık yapmalarıdır.

Kötüye kullanımlı (suistimal edilen) ilaçlar: Tedavi amacıyla kullanılmakta olup suistimal edilebilen ilaçlardır. Bunların başlıcaları: Benzodiazepinler (diazepam, oxazepam, lorazepam), Barbitüratlar (fenobarbital), Petidin (meperidin/Aldolan), Phencyclidine (PCP), Ketamin, Buprenorfin (suboxone), Metadon, Ketiapin, Kodeinli ilaçlar (A Ferin cap, Apranax-plus...)

Kötüye kullanılan maddelerin başlıcaları : Amfetaminler (amfetamin, metamfetamin, ekstazi), Opiatlar (morfin, kodein, eroin), Esrar (THC), Kokain, Sentetik Esrarlar (JWH-018, JWH-073, AM-2201, UR-144, XLR-11...), Sentetik Amfetaminler (Cathinon, bath salts)

TOKSİKOLOJİDE LABORATUVAR UYGULAMALARI:

İlaç/madde kullanımının tanısında, bağımlılık tedavisinin takibinde, intoksikasyon tanı tedavi ve takibinde , işyeri kötüye kullanım kontrolünde (ulaşım sektörü çalışanları gibi kritik görev yapanların kontrolü, doping kontrolü vs.) yarar sağlar. Adli bir olayda, olay anında kişinin yasadışı maddenin etkisi altında olup olmadığının tesbiti, kişinin kendi isteği dışında maddeye maruz bırakılmasına bağlı olayların aydınlatılması, yasadışı madde ile yakalanan kişinin kullanıcı / satıcı ayrımının tesbitinde yarar sağlar.

1. LABORATUVAR-PREANALİTİK DÖNEM

Test istemi yapılırken hastanın kullandığı ilaçlar , yaş/ cinsiyet, numune türü belirtilmelidir. Klinik Laboratuvarda toksikolojik testler için kullanılan başlıca muayene maddeleri: Kan, Ağız sıvısı, İdrar ve Saç dır. Kan ve ağız sıvısında ilaç/madde analizleri son 0-36 saatlik dönem, İdrarda son 0-7 günlük dönem, saçda ise saçın uzunluğuna bağlı olarak son 12 aylık dönem hakkında bilgi verir.

Doğru kişiden doğru numune alımı en önemli basamaktır, mutlaka kimlik doğrulama yapılmalıdır (resimli), onam formu alınmalıdır, idrar alımında gözetim zinciri mutlaka uygulanmalıdır, idrar alınır alınmaz sıcaklık ölçümü yapılmalı, şahit numune ayrılmalı, 2 adet barkoddan biri bardak yan yüzeyine, diğeri hem kapak hem de bardağa gelecek şekilde yapıştırılmalıdır. Numunenin laboratuvara güvenli transferi sağlanmalı, numune çantasında kilit sistemi olmalı, tutanakla/İMZA karşılığı teslim alınmalıdır.

NUMUNE BÜTÜNLÜK TESTLERİ: Uyuşturucu kullanıcıları genellikle test için idrar örneği vermeden önce, analizi etkilemek amacıyla idrar örneklerine deterjan, çamaşır suyu, sirke, kromat, nitrit veya sinameki çayı gibi çeşitli maddeler katabilirler, su ekleyebilirler, numune vermeden önce aşırı miktarda su içerek zorunlu diürez girişiminde bulunabilirler ya da yanlarında temiz idrar getirebilirler. Hileli girişimleri önlemek için öncelikle numune direkt gözlem altında alınmalıdır. Numune alınır alınmaz numune kabında elle sıcaklık kontrolü yapılmalı ve idrar sıcaklığı ölçülmelidir. İdrar sıcaklığı : 32,5-37,7 ° C, PH : 4-9 arasında olmalıdır. Kreatinin : > 25 mg/dl olmalıdır.

2. LABORATUVAR-ANALİTİK DÖNEM :

Uyutucu/Uyuşturucu/Uyarıcı Madde Analizlerinde Başlıca Toksikolojik tayin yöntemleri :

1. Immunokromatografik yöntemler (hızlı testler) : kalitatif
2. Immunoassay yöntemler (antijen-antikor reaksiyonları) : semi-kantitatif
3. Kromatografik-kütle spektrometrik yöntemler (GC/MS, LC/MS/MS) : kalitatif/kantitatif

2.1. IMMUNOKROMATOĞRAFİK YÖNTEMLER (KART TEST/ KASET TEST/ HASTABAŞI TESTLERİ /POCT) : Hızlı, kolay, cihaz gerektirmeyen kalitatif ön tarama testleridir. İlacın/maddenin varlığını/yokluğunu gösterir (kanıtlamaz)

Hızlı sonuç vermeleri nedeniyle özellikle acil durumlarda tercih edilebilir. Çok fazla sayıdaki gruplar için ön taramalarda pratiktir. Test kapasitesinin çok düşük olduğu birimlerde tercih edilebilir. Ancak değerlendirmede Pozitif-Negatif ayrımının net yapılamadığı durumlar olabilmektedir. Çapraz reaksiyon verebilirler. Özellikle Pozitif sonuçların doğrulanması gerekir.

2.2. IMMUNOASSAY YÖNTEMLER: CEDIA –cloned enzyme donor immunoassay, EMIT-enzyme multiplied immunoassay technique, ELISA-enzyme linked immunosorbent assay vb.. Antijen antikor reaksiyonu prensibine dayalı semi-kantitatif yöntemlerdir.

İlk basamak tarama testi olarak yaygın kullanılmaktadır. Hızlı olmaları, hemen sonuç vermeleri, otomatize edilebilmeleri, numune ön hazırlık işlemi gerektirmemeleri başlıca avantajlarıdır. Manuel işlemlerin az olması kişisel hata oranını azaltır. Çok sayıda test aynı anda aynı numunede çalışılabilir. Ekonomik olmaları da avantajdır.

İmmunoassay yöntemlerin en önemli dezavantajları:

1. Çapraz reaksiyonlara bağlı yanlış pozitiflik
2. Cut-off değerlerine bağlı yanlış negatiflik

ÇAPRAZ REAKSİYONLAR (Cross-Reactivity): İmmünokromatografik ve immünolojik yöntemlerde bazı ilaçlar ve maddeler çapraz reaksiyona girerek madde olmadığı halde yalancı pozitif sonuç verebilirler. Kit üreticilerinin yaygın kullanılan ilaçlarla ilgili çapraz reaksiyon (cross-reactivite) yönünden çalışma yapmaları ve bunları yayınlamaları yararlı olmaktadır.

İmmünolojik tarama testlerindeki özellikle pozitif sonuçların doğrulama/konfirmasyonu için alternatif olarak daha spesifik bir kimyasal metod kullanılmalıdır. NIDA (National Institute of Drug Abuse), Gaz Kromatografi/Kütle Spektrometresi (GC/MS) ve (LCMSMS) Likit Kromatografi/Kütle Spektrometresi'nin tercih edilen doğrulama/konfirmasyon yöntemleri olduğunu resmileştirmiştir.

2.3. KROMATOGRAFİK YÖNTEMLER

Bir örnek karışımındaki çözünmüş yapıların iki fazda (sabit ve hareketli faz) farklı dağılımlarına dayanan fiziksel bir ayırma yöntemidir. Kromatografik ayırma yönteminde hareketli faz, numuneyi (analit), hareketsiz (sabit) fazı içeren yatak, düzlem veya kolon boyunca taşımaktadır. Çözünmüş molekülün kolondan çıkması ve dedektörden geçmesi için gereken Zaman (tutulma süresi/retention time) ve Hacim (tutulma hacmi) ne göre maddenin adı ve miktarı belirlenir.

Hareketli fazın gaz veya sıvı oluşuna göre: Gaz kromatografisi (GC) ve Sıvı kromatografisi (LC) denir.

LC veya GC , kütle spektrometresine bağlanırsa: LC/MS ve GC/MS

LC, 2 ADET kütle spektrometresine bağlanırsa: LC/MS/MS olur.

Kromatografik Yöntemler : Yalancı pozitiflik yoktur. Özellikle adli vakalarda kesin sonuç vermesi nedeniyle değerlidir. Sonuç verme süresi uzundur. Çalışılması ve yorumlanması özel bilgi ve deneyim gerektirir. Manuel işlemleri fazla olduğu için kişiye bağlı analitik hatalardan etkilenir. Pahalı yöntemlerdir.

3. LABORATUVAR- POST ANALİTİK DÖNEM :

Sonuçların raporlanması: Raporla Analiz Yöntemi ve numune türü belirtilmelidir. Pozitif/negatif karar değeri mutlaka belirtilmelidir (Cut-off , LOD, LOQ).

Tarama yöntemlerinde pozitif sonuçların GC/MS veya LC/MS yöntemiyle teyid edilmesi gerekebileceği belirtilmelidir. Gizlilik ilkesine uyulmalıdır. Adli vakalarda kişinin kendisine değil isteyen makama sonuç verilmelidir. Denetimli Serbestlik hastalarında da tedavi gören hastalarda da sonuç doktora verilmelidir. Hasta sonuçlarının laboratuvarla analizi yapan kişi ve uzman dışında kimsenin görmemesi sağlanmalıdır. Hastanelerde de hasta sonuçlarının ilgili doktor dışındakilerin görmemesi için gerekli önlemler alınmalıdır.

Uyutucu-uyuşturucu-uyarıcı madde laboratuvar test sonucu değerlendirmeleri, klinik değerlendirme ile birlikte olmalıdır. Her pozitif sonucun doğrulanması gerekmez, Klinik olarak uyumsuz olarak değerlendirilen ya da itiraz edilen sonuçlar doğrulanmalıdır. Sadece pozitif değil negatif sonuçlarda da (cut off'a yakın sonuçlar, klinik olarak uygunsuz değerlendirilen sonuçlar) doğrulama gerekebilir.

Özellikle POZİTİF sonuçlara ait numuneler < -15 °C de en az 1 yıl saklanmalıdır. Hastalara ait onam formları, gözetim zinciri formları da saklanmalıdır.

Panel-3a

TARAMA TESTLERİNDE KARŞILAŞILAN SORUNLAR

Aslı Pınar

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Ankara

Tıbbi laboratuvarlarda, madde analizleri tıbbi, adli veya sosyal amaçlı olabilmektedir. Madde kullanımı tarama ve doğrulama olarak adlandırılan analizlerle değerlendirilmektedir. Tarama testleri bir ön analiz olup pozitif örnekleri saptamaya yöneliktir. Doğrulama testlerinin ise yüksek özgüllük ile hatasız analiz yapması gereklidir. Adli amaçla istenen testler, bazı sosyal amaçlı istemler ve gerekli görülen tıbbi durumlarda doğrulama analizleri mutlaka yapılmalıdır.

Madde analizlerinde tarama testleri için pek sorun söz konusudur. Bu sorunlar şu ana başlıklar altında değerlendirilebilir:

I. Birey ile ilgili

- Test istenen birey: Birey ile ilgili farmakokinetik parametreler analiz sonuçlarını etkileyebilmektedir.
- Saptama penceresi: Numunede madde ve metabolitlerinin saptanabilme süresi olup farmakokinetik faktörlerden etkilenmektedir.
- Numune seçimi: Uygulama amacına göre seçim yapılması gerekmektedir.

II. Örnek ile ilgili

- Örnek hileleri: Laboratuvara gelen örneklerin öncelikle analize uygunluğu değerlendirilmelidir. Analizde kullanılan metodu etkileyebilecek örnek hileleri değerlendirildikten sonra analize başlanması doğru sonuç için gereklidir. Rutin olarak numune bütünlük değerlendirmesi için pH, dansite, kreatinin, sıcaklık ve nitrit analizleri yapılmaktadır. Numune alma yöntemleri değiştirme, dilue etme, madde ekleme gibi hileleri önleyecek biçimde planlanmalıdır.

III. Analitik yöntemler ile ilgili

Tarama analizleri için immünokimyasal ve kromatografik yöntemler kullanılmaktadır.

- İmmünokromatografik prensiple çalışan hasta başı testler hızlı sonuç almanın önemli olduğu durumlarda kullanılmaktadır. İmmünokimyasal yöntemlerden Enzim çoğaltmalı immün yöntem (EMIT), Klonlanmış donör enzim immünyöntemi (CEDIA), Mikropartikülleri kinetik etkileşimi (KIMS) ve Floresan polarizasyon immün yöntem (FPIA) klinik laboratuvarlarda kullanılan otomatize analizörlerde tarama analizlerinde yaygın olarak kullanılmaktadır.

İmmün yöntemler madde analizinde genellikle spesifik bir ilaç veya metabolitini değerlendirmektedir. Bu yöntemlerle karşılaşılan başlıca problem antikorun yapısal olarak benzer bileşiklerle yanlış pozitif sonuçlara neden olabilen çapraz reaksiyon girebilmesidir.

- İnce tabaka kromatografi (TLC) yöntemi günümüzde yerini gaz kromatografi- kütle spektrometri (GC-MS) analizlerine bırakmıştır. Tarama için yine sıvı kromatografi-kütle spektrometrisi (LC-MS/MS) ve diğer sıvı kromatografi- yüksek rezolüsyonlu kütle spektrometri (LC-HR/MS) sistemleri yüksek doğrulukta ve çok kapsamlı madde taramalarında kullanılmaktadır. Bu sofistike cihazlarla tanımlanabilen tüm maddelerin taranması mümkün olmaktadır.

Numune hazırlık ve işleme teknikleri, ölçülen analit ve metabolitleri, diğer medikasyonlar, benzer bileşikler yine bu yöntemlerde de hatalı sonuçlara neden olabilmektedir.

Madde analizleri için bahsedilen bütün bu problemlerin saptanabilmesi öncelikle bilgi ve farkındalık ile mümkün olacaktır. Madde analizlerinin hasta yararına ve doğru olarak sonuçlanması klinisyen ve laboratuvar uzmanı arasında sağlıklı bir iletişim içinde değerlendirilmesi ile sağlanacaktır.

Panel-3b

ORAL FLUID TESTING FOR DRUGS OF ABUSE

Marilyn A. Huestis

University of Maryland Baltimore School of Medicine, USA

Oral fluid testing is currently utilized for clinical and workplace drug testing and driving under the influence of drugs programs. Our research program at the Chemistry and Drug Metabolism Section, National Institute on Drug Abuse, NIH conducts controlled drug administration studies to characterize the pharmacodynamics and pharmacokinetics of drugs in humans. We conducted a series of cocaine, methamphetamine, codeine, MDMA and cannabis administrations studies to evaluate the advantages and limitations of oral fluid testing and to improve interpretation of oral fluid results and identify its advantages and limitations compared to other biological matrices. Δ^9 -tetrahydrocannabinol (THC), the primary psychoactive compound in cannabis, is deposited in the oral mucosa and oral fluid during cannabis smoking, but not during oral dronabinol (FDA-approved synthetic THC) dosing. The inactive THC metabolite, 11-nor-9-carboxy-THC, presence in oral fluid can distinguish passive environmental contamination from actual cannabis ingestion. Other important oral fluid interpretation questions are how poppy seed ingestion may affect oral fluid opiate results and how Vicks VapoInhaler use affects methamphetamine and amphetamine oral fluid results. Oral fluid is an important new alternative matrix and toxicologists need to understand when its use is appropriate and how to interpret oral fluid test results.

Panel-3c

HAIR TESTING FOR DRUGS OF ABUSE

Alain Verstraete

Department of Laboratory Medicine, Ghent University Hospital and Department of Clinical Chemistry, Microbiology and Immunology, Ghent University, Ghent, Belgium

Since the first application of hair analysis by radio immunoassay in the 90s, there have been many developments and hair analysis is used frequently in many countries, for forensic analysis, workplace drug testing, and regranting of driver's licenses.

The main advantage of hair analysis is a very long detection window, as hair grows approximately 1 cm per month. Hair analysis also allows establishing a chronological profile of the consumption, estimating the severity of consumption, and establishing past drug consumption. Drugs are incorporated into hair by different mechanisms: by diffusion from the blood into the hair follicles, by sebaceous and apocrine glands, by sweat glands and also by external contamination. In the hair, the drugs bind to proteins, melanin and lipids.

Screening analysis can be performed by immunoassays like ELISA after suitable sample preparation. Confirmation is performed by gas and liquid chromatography coupled to mass spectrometry. The interpretation of the results can be difficult as it involves many different aspects: cut-off values, the relationship between the dose and concentration, the severity of the consumption, the time of the appearance and disappearance of the drugs in hair, the influence of cosmetic treatment, and other limitations. Establishing cut-offs in hair has been the subject of very long discussions. For some drugs like cocaine and codeine, a relationship has been established between the concentration in hair and the consumed dose. But other studies could not find any relationship. There are many reasons why there is no correlation: the exact dose that this consumed is difficult to determine, as it also depends on the purity of the drug. Additionally there are many individual factors like physiopathology and nutrition and the secretions of the different glands. Different institutes have established estimations of consumption based on the quartiles of the concentrations of the drugs in hair. Differences are observed between the different centres, reflecting the different drug use patterns in different countries.

It is generally accepted that drugs appear in hair after 2 to 3 days. The time of disappearance from hair depends on the dose and the timing of the consumption.

Cosmetic treatment does have an influence on the drug concentrations in hair. Usually the concentrations are decreased but the drugs don't completely disappear from hair.

One must realise that there are limitations to hair analysis: it is not possible to establish on what exact day a person has consumed the drug and it is also not possible to establish whether that person was under the influence of drug or was intoxicated by the drug; neither can it be used to determine the degree of independence from a drug.

In conclusion hair is the matrix of choice to establish drug consumption (chronic, in the past) or to know the chronological profile and to estimate the degree of severity of drug consumption. Interpretation needs to be done very carefully, and many aspects are still not completely understood.

Reference:

Guidelines for Testing Drugs under International Control in Hair Sweat and Oral Fluid, UNODC, UN document ID number: ST/NAR/30/Rev.3, March 2014, 126 pages, <https://www.unodc.org/unodc/en/scientists/guidelines-for-testing-drugs-under-international-control-in-hair-sweat-and-oral-fluid.html>

Panel-4a

BASIC CONSIDERATIONS IN CLINICAL TOXICOLOGY AND THERAPEUTIC DRUG MONITORING

Saeed Jortani

University of Louisville School of Medicine, Department of Pathology, Louisville, USA

The focus of Dr. Jortani's lecture in Turkey will be the use of clinical chemistry and toxicology laboratory in support of emergency room patients especially those presenting with suspected poisonings and overdoses. Various serum and urine tests routinely screened and analyzed for the presence of drugs and alcohol in a level one trauma center will be described. Obviously the diagnostic value, financial concerns as well as technical abilities to fulfill toxicology and laboratory services will be discussed.

Panel-4b

WHAT TESTS ARE NEEDED TO SUPPORT THE EMERGENCY DEPARTMENT IN THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF OVERDOSED PATIENTS?

Alain Verstraete

Department of Laboratory Medicine, Ghent University Hospital and Department of Clinical Chemistry, Microbiology and Immunology, Ghent University, Ghent, Belgium

This presentation will be based on the Guidelines for laboratory analyses for poisoned patients in the United Kingdom (1). Guidelines should be adapted to the local situation and the poisons that are used in the region where the laboratory is situated.

Laboratory assays can be requested in suspected overdose cases to confirm the diagnosis of poisoning when this is in doubt, to influence patient management (e.g. the need for further investigations, antidotes, haemodialysis or other extracorporeal methods, cessation of treatment), to plan the re-institution of chronic therapy, in the diagnosis of brain death and in assessing the suitability of potential organ donors and finally for medicolegal or forensic reasons.

The use of laboratory investigations out-of-hours should be restricted to those instances when an urgent result is needed to inform immediate patient management. It may also be appropriate to obtain samples to be stored for later analysis.

The following (routine clinical chemistry and hematology) laboratory investigations should be available on a 24-h basis to all hospitals where patients with acute poisoning are admitted: full blood count, sodium, potassium, urea, creatinine, glucose, calcium, albumin, magnesium, international normalized ratio (INR), liver function tests (transaminases), bilirubin, anion gap (chloride and bicarbonate), plasma osmolality (freezing point depression method), osmolar gap, arterial blood gases and creatine kinase.

The following more specialised toxicology (or therapeutic monitoring) assays should also be available on a 24-h basis in all acute hospitals: carboxyhaemoglobin, digoxin, ethanol, iron, lithium, methaemoglobin, paracetamol, paraquat (qualitative urine test), salicylate, theophylline and valproate. Results should normally be available within a maximum of 2 h of presentation (or sooner if possible).

Specialist or infrequent assays from the list below should not necessarily be available directly from all acute hospital laboratories. However, arrangements should be in place so that these assays can be accessed urgently when necessary: arsenic, carbamazepine, cholinesterase (plasma and erythrocyte), cyanide, ethylene glycol, lead, mercury, methanol, methotrexate, paraquat (quantitative plasma assay), phenobarbital, phenytoin, thallium, thyroxine, toxicology screen (the scope of the toxicology screen may vary according to local needs).

Of course, these guidelines should be adapted to the local situation, to the poisons that are encountered locally. It has been our experience in Western Europe that poisonings with very toxic substances (methanol, pesticides) have decreased in the last few decades, but the laboratory should still be able to detect and quantify them. The challenge for a toxicology laboratory is to be ready at all times to perform analyses that are needed vary rarely.

References

1. Thompson JP, Watson ID, Thanacoody HK, Morley S, Thomas SH, Eddleston M, Vale JA, Bateman DN, Krishna CV, Guidelines for laboratory analyses for poisoned patients in the United Kingdom. *Ann Clin Biochem.* 2014 May;51(Pt 3):312-25. doi: 10.1177/0004563213519754

Panel-4c

İLAÇ DÜZEYİ İZLEMİNDE PRE VE POST ANALİTİK SÜREÇ

Fatma Taneli

Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Manisa

Terapötik ilaç düzeyi izlemi, doğru ve klinik olarak anlamlı ilaç düzeylerinin analizini hedefleyen ve klinik biyokimyacı, farmakolog, klinisyen ve hemşire işbirliğinin sağlanması ile en mükemmel şekilde gerçekleştirilebilen multidisipliner bir alandır. Bu ekipteki iletişimin en optimal düzeyde sağlanması terapötik ilaç izlemindeki en mükemmel sonuçları ulaşmamızı sağlayacaktır. Terapötik ilaç izlemi ilaç dozlarının ayarlanmasında rehberlik etmek için, hastanın ilaç uyumunun sağlanmasında ve ilaç-ilaç etkileşimlerinin saptanmasında, akut ve kronik zehirlenmelerde ilacın atılımını izlenmesinde kullanılmaktadır. Bu aşamada hastanın yaşı, tanısı, örnek alım saati, ilacını en son saat kaçta aldığı, kullandığı diğer ilaçlar gibi bilgiler, doğru ilaç analizi için gerekli bilgilerdir. Bu sunumda ilaç test sonuçlarını etkileyen ve en sık görülen preanalitik faktörler, ilaç analizlerinde farklı numunelerin avantaj ve dezavantajları, örnek alım saatinin ilaç analizindeki önemi, postanalitik süreçte sonuç raporlanması ve ilaç düzeyini etkileyebilecek ilaç-ilaç etkileşimlerinden kısaca bahsedilecektir.

Preanalitik fazda örnek türü, örnek alım saati, örnek türü, örnek stabilitesi, post analitik dönemde ilaç-ilaç etkileşimleri, kişinin kullandığı sigara, alkol, bitkisel ürünler ile olası ilaç etkileşimi, diyet gibi faktörler incelenecektir. Analitik fazda hemoliz, hiperbilirubinemi, lipide mi, hipoproteinemi, hiperproteinemi, paraproteinemi, fibrin presipitasyonları, endojen human antikorlar gibi faktörler interferans sonucu hatalı sonuçlara neden olabilmektedir. Terapötik ilaç izleminde uygun örnek alınmaması, hatalı kan alma tüpüne örnek alınması, uygun olmayan saatte örnek alımı başlıca preanalitik evredeki hataları oluşturmaktadır. İlaç düzeyi izleminde, kan ilaç düzeyleri ile ilacın dozları arasında değişkenlik gösterir. Bu nedenle ilaç alım saatine göre kan alım saatlerinin bilinmesi ilaç düzeyinin doğru yorumlanmasını sağlamak için zorunludur. Kan örneği ilaç sabit konsantrasyona ulaştıktan sonra, en az 5 yarılama süresi sonrası alınmalıdır. Oral kullanılan birçok ilaç için terapötik düzeyin en düşük olduğu, bir sonraki ilaç dozundan hemen önce kan örneği alınır. İlaç toksitesinden şüphe edildiğinde ise ilacın pik konsantrasyonunda kan örneği alınmalıdır. Kan örneği alınırken özellikle jelsiz tüpe alınmış kan örneği terapötik ilaç izleminde tercih edilmektedir. İlaç düzey sonuçları klinik bulgularla paralellik gösterir ve ilaç dekontaminasyon takibinde kullanılır. İlaç saptama aralığı kan örneğinde kısadır, ancak yakın zamanda ilaç kullanımını gösterir. Tam kan örneğinden de bazı ilaç analizleri yapılabilir ancak lipofilik ilaçların eritrositlerde birikmesi, eritrositlerdeki enzimlerin ilacı metabolize etmesi gibi nedenlerle tercih edilmez.

İlaç düzey analizinde idrar örneğinin kullanılmasının avantajı birçok ilaç için ilaç kullanımından birkaç gün sonra da ilacın saptanabilmesidir. İdrar numunesinin dezavantajları ise anlık değişimleri yansıtamaması, alınan ilaç dozajını yansıtamaması, ilaç metabolitlerinin çok sayıda olması durumunda yakın dönem kullanımı gösterememesi olarak sayılabilir. İdrar numune saflık doğrulama için SAMHSA guideline kriterleri: Normal idrar için pH 5.0-8.0 olması, kreatinin değerinin > 20 mg/dl olması, idrar dansitesinin 1.005-1.030 olması bulunmaktadır. İdrar kreatinin düzeylerinin <20 mg/dl olması, idrar dansitesinin 1.001-1.003 olması idrarın dilüe edildiğini göstermektedir. İlaç analizleri için mekonyum, tükürük örneği rutin kullanımda az kullanılmaktadır. Kıl saç kıl örneği de kullanılabilir.

Sitratlı, okzalatlı ve jelli tüplerin feniton ve valproik asit gibi ilaçlarla etkileşime girerek hatalı düşük sonuçlara yol açtığı bildirilmiştir. Heparinli tüplerde lipoprotein lipazı aktive ederek albumine bağlı ilacın serbest hale geçerek yerine serbest yağ asitlerinin bağlanması sağlayabildikleri gözlenmiştir. Bu sebeple kanda serbest ilaç düzeylerini arttırabilmektedirler. Jelli tüplerin kardiyak ilaçlar, trisiklik antidepresanlar, feniton, valproik asit, karbamezapin, fenobarbital ve lidokain gibi lipofilik yapıdaki ilaçlarla etkileşime girerek hatalı düşük sonuçlara yol açtığı bildirilmiştir. Rutinde sıklıkla kullanılan jelli tüplerin yine sıklıkla çalışılan bu ilaçlarla etkileşimi önem taşımaktadır.

Preanalitik hatalar arasında ilacın stabilitesi önem taşır; örneğin hızlı metabolize olan ilaçlar çok hızlı hatta tüp içerisinde metabolize olup hatalı düşük sonuçlara yol açabilir. Örneğin: immünsüpresan mikofenolik asit. Preanalitik faktörler arasında ışıktan (karbamazepin) ve ortam sıcaklığından etkilenebilen ilaçlar fenitoin, valproik asit, karbamezapin, lityum yer alır. Kanda akut faz reaktantlarının düzey değişimleri ilaçların plazma protein bağlanmasındaki değişikliklere yol açmaktadır. Bu nedenle kanda proteine bağlı ilaç miktarı arttıkça serbest ilaç miktarı relatif olarak azalacağından terapötik etki azalacaktır. Aksi durumda da ilacın proteine bağlanması azaldığında serbest ilaç konsantrasyonu arttıracak ve ilaç toksik etki gösterebilecektir.

Preanalitik faktörler arasında egzersiz, diurnal varyasyonlar ve sigara kullanmak sayılmaktadır. Egzersiz ilaç düzeylerinde geçici değişikliklere yol açmaktadır. Özellikle valproik asit, karbamezapin ve aminoglikozidler gibi ilaçların diurnal varyasyonlar nedeniyle gün içinde hep aynı saatte (sabah) kan alınması önerilmektedir. Sigara kullanmak hidrokodon düzeylerini azalttığı, teofilin, kafein, imipramine, haloperidol, propranolol düzeylerini arttırdığı gözlenmiştir. Sigara kullanımı heparin klirensini arttırmaktadır.

Kan alındıktan sonraki saklanma koşulları da ilaca bağılı değişkenlik göstermektedir. Buzdolabında saklamak ilaç metabolizmasını, yıkılımını ve bakteri üremesini yavaşlatacaktır. Çok labil ilaçları dondurarak saklamak gereklidir. İlaçlar kan alma tüplerinin yapışabilirler, protein denatürasyonu sonucu düzeyleri değişkenlik gösterir ve evaporasyon sonucu ilaç konsantrasyonu artabilir. Ayrıca serum ya da plazma örneğinin tekrarlayıcı dondurulup çözme işlemlerinden de kaçınmak gerekir.

Postanalitik süreçte ilaç düzeyini etkileyebilecek ilaç-ilaç etkileşimleri, bitkisel ürün- ilaç etkileşimi ve sonuç yorumu önem taşımaktadır. İlaç-ilaç etkileşimi hatalara neden olabilmektedir. CYP450 sistemini inhibe eden antibiyotik, steroid, antifungal, midazolam gibi ilaçlar bu yolla metabolize olan ilaçların kan düzeylerini arttırabilir ve toksisiteye yol açabilir. CYP450 sistemini uyaran fenoobarbital, fenitoin, karbamezapin rifampin gibi ilaçlar da bu yolu kullanan ilaçların kan düzeylerini ve terapötik etkisini azaltabilir. Bazı ilaçlarda diğer ilaçların klirensini ve atılımını azaltarak kan düzeylerinin yükselmesine neden olur. Bitkisel ürünler de genelde hekime anamnezde söylenmemekte ancak birçok ilaçla etkileşime girerek ilacın kan düzeylerini etkilemektedir. İlaç analiz sonuçlarının raporlanmasında ilaç düzeyi ile birlikte, mutlaka kan alma saati, ilacın kan almadan önce en son saat kaçta alındığı raporda paylaşılmalıdır. İlaç analizleri preanalitik, analitik ve postanalitik evrede birçok faktörden etkilenebileceği eğitimi klinisyenlerle paylaşılmalıdır. Klinik uyumlu olmayan sonuçların yine multidisipliner bir şekilde beraberce irdelenmesi ancak klinik olarak hastaya fayda sağlayabilecektir.

K-3

NOVEL PSYCHOACTIVE SUBSTANCES

Marilyn A. Huestis

University of Maryland Baltimore School of Medicine, USA

Toxicologists primarily focused attention on the identification and quantification of amphetamines, benzodiazepines, cannabinoids, cocaine, ethanol and opiates. However, the new face of drug abuse includes hundreds of novel psychoactive substances (NPS) that continue to appear on the drug market in an effort to bypass controlled substances' legislation. These purported "legal highs" or designer drugs pose problems for emergency departments, driving under the influence of drugs, criminal justice, postmortem, military and clinical toxicology drug testing programs. The European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA) reported 41 NPS identified for the first time across Europe in 2010, 81 in 2013 and 101 in 2014. By the end of December 2014, the United Nations Office on Drug Crime (UNODC) early warning advisory reported a total of 541 NPS. There are few pharmacological and toxicological data on NPS, a wide range of compounds including synthetic cathinones and cannabinoids, phenethylamines, tryptamines, piperazines, ketamine, and other plant-based psychoactive substances.

The Chemistry and Drug Metabolism Section, National Institute on Drug Abuse, NIH conducts controlled drug administration studies in human drug users, but due to the lack of basic toxicology data for NPS, we were not permitted to conduct these vital studies on synthetic cannabinoids and cathinones due to the lack of basic toxicology preclinical data needed to obtain a Food and Drug Administration Investigational New Drug Application. The identification of urinary synthetic cannabinoids and cathinones metabolites is critical for widening the window of drug detection, for tying adverse events to specific NPS intake, and educating the public on the dangers of NPS use. We developed a system for determining a new NPS' metabolism by combining human liver microsome and human hepatocyte incubation with high-resolution mass spectrometry identification of the full metabolic profile and the optimal urinary metabolites to document drug intake. We propose that the best approach to remaining current with NPS is to use non-targeted QTOF data.

K-4a

ACİL ve YOĞUN BAKIM HASTALARININ TANI ve İZLEMİNDE LABORATUVAR

Hülya Aybek

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Denizli

Laboratuvar testleri tıbbi olarak karar vermede kullanılan temel araçlardan biridir. Acil servisten istenen laboratuvar testlerinin yüksek öncelikle hazırlanıp, analiz edilip raporlanması önemlidir. Etkin çalışan laboratuvar, acil servis departmanının etkinliği için zorunlu şartlardan biri olarak kabul edilir. Hızlı, güvenilir ve doğru laboratuvar raporları acil servis hastalarına tanı koymada yardımcı olmaktadır.

Acil servise başvuran hastaların yönetiminde laboratuvar kullanımının artması, artan iş yükü ve test çeşitliliği laboratuvar giderlerinde önemli artışa neden olmaktadır. Laboratuvar testlerinin aşırı ve kanıta dayalı olmayan istemi hastanın yönetiminde yanıltıcı sonuçlar doğurabilir. Laboratuvar uzmanları ve klinisyenler arasındaki işbirliği, her iki taraftan sürekli geri bildirimlerin alınması başarılı bir çalışma ortamı için temel oluşturmaktadır. Türkiye Acil Tıp Derneğinin acil servis planlaması ve standartlarında hazır bulundurulması istenen laboratuvar tetkikleri belirlenmiştir. Bu testler; Biyokimyasal: Amonyak, amilaz, antikonvülzan ve diğer ilaçların kan seviyelerinin ölçümü, arteryel kan gazları, direkt ve total bilirubin, elektrolitler, etanol, glikoz, kalsiyum, karaciğer fonksiyon testleri (ALT, AST, Alkalen fosfataz), karboksihemoglobin, kardiyak enzimler (CK-MB mass, troponin T-I, miyogloblin dahil olmak üzere), klor (kan ve beyin omurilik sıvısında), kreatinin, methemoglobin, osmolalite, protein (Beyin omurilik sıvısında), serum asetonu, serum magnezyumu, üre nitrojeni Hematoloji: Hücre sayımı ve hücre tipi ayırımı (kan, beyin omurilik sıvısı, eklem sıvısı analizi), koagülasyon testleri, tam kan sayımı, eritrosit sedimentasyon hızı, trombosit sayımı, retikülosit sayımı, orak hücre yaymaları Mikrobiyoloji: Asit fast yayma ve boyaması, klamida testi, bakteri izolasyonu ve tip tayini için kounterimmün elektroforez, gram boyası ve kültürü/antibiyotik duyarlılığı, herpes testi, streptokok taraması, viral kültürler, wright boyası Kan bankası: Hazır banka ürünleri, kan grubu tayini ve cross tetkikleri Diğerleri: Hepatit tarama tetkikleri, HIV tayini, eklem ve beyin omurilik sıvısı incelemeleri, Mono spot, kalitatif ve kantitatif gebelik testleri, VDRL, RIA gibi serolojik testler, toksikoloji ve ilaç seviyeleri tayini, tam idrar tahlili olarak listelenmiştir.

Yoğun bakım hastalarında ise, gerçek ve muhtemel sorunları tespit etmek, durum değişikliği ve tedavilerin etkinliğini izlemek için farklı vücut sıvılarında çeşitli ve sık laboratuvar testi istemini gerektirir. Elektrolitler, arterial kan gazı, böbrek fonksiyon testleri, karaciğer fonksiyon testleri, kardiyak enzimler, tam kan sayımı, koagülasyon testleri, kan glukoz düzeyi, tam idrar tetkiki, kan ve idrar kültürleri, BOS ve diğer vücut sıvılarındaki biyokimyasal çalışmalar sıklıkla istenen testlerdendir.

K-4b

ACİL ve YOĞUN BAKIM HASTALARININ TANI ve İZLEMİNDE LABORATUVAR

Yusuf Ali Altuncu

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Acil Tıp Anabilim Dalı, İzmir

Otuz beş yaşında oral kontraseptif kullanan kadın hasta Acil Servisinize ani başlayan nefes darlığı ve çarpıntı şikayeti ile başvuruyor. Hastanız hipotansif, taşikardik ve bacaklarında çap farkı var. Böyle bir hastada D-Dimer düzeyi pulmoner emboli tanısında ne kadar kullanışlı olabilir?

Giriş

Acil Tıp hekimleri sıklıkla komplike durumlarda bütün o kalabalığa ve kafa karıştırıcı durumlara rağmen, kısıtlı zamanda doğru kararı vermek için uğraşırlar. Günümüz hekimleri tanı araçları açısından geçmişte olduğundan çok daha fazla seçeneğe sahiptirler. Ancak zor olan nokta hangisini ne zaman kullanmalı sorusuna cevap vermektir. Teknoloji ne kadar çok gelişse ve günlük pratiğimize girmiş olsa da doğru ve zamanında tanı için klinik uzmanlık ve beceri önemini hala korumaktadır. İyi hikaye ve tam bir fizik muayene, tanısız test karmaşasından sıyrılmanızı sağlayacak yegane yollardır.

Öyleyse, her bir hastalık için güncelliği, keskinliği ve maliyet avantajı olan tanısız bir yol var mıdır? Bu sorunun cevaplanabilmesi için klinik karar kuralları geliştirilmiştir ve bu kuralların modern Acil Tıbbın gelişimine ciddi oranda katkısı olmuştur.

“Hastanızı dinleyin, size tanısını söylüyor.”- William Osler (1849-1919)

Tanısız Test

Polimorbid hastalar, farklı test ve tedavi alternatifleri, hastanelerin olanakları, maliyet ve tabii ki tıbbi hata çekincesi hekimler üzerinde baskı yaratmaktadır. Hızlı tanı-tedavi ya da hastane yatış- taburculuk kararı ihtiyaçları olan Acil Servis hastaları için bu durum özellikle geçerlidir. Hastaların hikayesi ve fizik muayenesi ışığında isteyeceğiniz testler ya tanı koydurucu ya da dışlayıcı olmak durumundadır. Acil Servis pratiğinde, özellikle hayatı tehdit eden durumları dışlayıcı bir yaklaşım içinde olmak daha ağır basmaktadır.

Tanısız strateji için sorular

- Bu testin sonucu ile ne yapacağım?
- Bu test tanıyı koymama ya da dışlamama yardımcı olacak mı?
- Bu testin sonucu benim tanı stratejimi, tedavimi ya da nihai eğilimimi nasıl etkileyecek?

“Tıp, belirsizliğin bilimi ve olasılığın sanatıdır”- William Osler (1849-1919)

İstatistik

Hastanız için tanısız bir teste karar verdiniz. Ancak dikkat etmeniz gereken nokta şudur ki rastgele test istemek, test performansındaki ya da yorumlamadaki eksiklikler tanısız hataya yol açabilir. Testler yanlış pozitif veya yanlış negatif sonuçlar ile belirsizlik yaratabilir, gereksiz zarar ve maliyet oluşturabilir.

	Test Sonucu Pozitif	Test Sonucu Negatif	
Hastalık Var	Gerçek pozitif GP	Yanlış negatif YN	Sensitivite $S_n = GP / (GP + YN)$
Hastalık Yok	Yanlış pozitif YP	Gerçek negatif GN	Spesivite $S_p = GN / (GN + YP)$
	Pozitif Prediktif Değer $PPD = GP / (GP + YP)$	Negatif Prediktif Değer $NPD = GN / (GN + YN)$	

Olasılık

Bir diğer önemli konu ise testin olasılığıdır. Eskiden Acil Tıpta hekimin rolü sadece anamnez ve fizik muayene ile klinik problemi çözmek idi. Şimdilerde ise bu durum tetkik isterken ve yorumlarken pre ve post test olasılıklar esasını belirleme yönünde değişmiştir. Bir testin olasılığı, hastanızın esas mevcut hastalığını veya durumunu belirleme kaygınız ve bu kaygının tanısız test sonuçları ile nasıl etkilenip etkilenmeyeceği ile bağlantılıdır.

Test bağlantılı tanısız hatalar

Acil Servisler birkaç saat içinde birçok testin sonuçlarının alınabileceği bir tanısal test merkezleridir. Acil Tıpta tanısal testin önemi inkar edilemez. Örneğin günümüzde mevcut olan görüntüleme yöntemleri sayesinde eskiden otopsi tanısı olarak görülen pulmoner emboli, aort diseksiyonu gibi tanılar günümüzde klinik problem olarak karşımıza çıkmaktadır. Ancak maalesef, birçok “rutin” laboratuvar testi tanısal veya tedavi amaçlı yaklaşıma herhangi bir etkisi olmayacak şekilde “yığın” halinde istenmektedir.

Test bağlantılı tanısal hataların beş nedeni

- Uygunsuz test isteme
- Uygun olan testi istememe
- Uygun test sonucunu yanlış uygulama
- Uygun test istenir ancak test sürecinde bir yerde gecikme meydana gelir
- Uygun olarak istenmiş testin sonucu kesin değildir

Tanı stratejisi

Teknoloji ilerledikçe, hastalarımız için daha çok sayıda tanısal test alternatifine, daha kolay ulaşılabilir hale geliyoruz. Ancak tıp pratiğimizi, bedel etkin şekilde hastaya yararlı, yük olmayacak ve sağlık sistemini gereksiz ve tekrarlayan tetkiklerden koruyacak şekilde yürütmeye devam etmeliyiz.

Günümüzde Acil Tıp pratiği için kullanılmaya aday yeni biyomarkerlar yeni birçok çalışma ile ortaya konmaktadır. Bu belirteçler klinik kararlarımıza gelecekte yenilikler getirebilirler. Ancak günümüzde karar verirken kabul gören en güvenli yol klinik karar verme kurallarıdır (Ottawa, Nexus vs.). Bu kurallar makul kararlar verirken kullanışlı ve pratiktirler. Karar verme kuralları, kimin teste ihtiyacının olduğu, kimin olmadığı konularındaki ayrıma yardımcı olabilecek, objektif kriterler ortaya koymaya çalışırlar. Bazı insanlar bunu “yemek kitabı tıbbi” olarak yorumlasa da günümüz verileri içerisinde kanıt düzeyi en fazla olan yaklaşımlardır. Tabii ki her hasta için her kural uymayabilir ancak klinik karar verme kuralları dahilinde kalmak tanısal test stratejinize yardımcı olabilecek en iyi yoldur.

Tanısal testin arkasındaki kanıt kavramak ve ne zaman test istenip istenmeyeceğine karar vermek için klinik karar verme kurallarını kullanmak, Acil Tıp pratiğinin merkezini oluşturmaktadır.

Tanısal test istemeden önce cevaplamanız gereken iki soru:

- Bu testin sonucu hasta yönetimimi değiştirecek mi?
- Test sonucu pozitif, negatif ya da arada gelirse bunlarla ilgili bir planım var mı?

Kaynaklar:

1. Kovacs G, Croskerry P. Clinical decision making: an emergency medicine perspective. Acad Emerg Med. 1999;6(9):947-52.
2. Wahner-Roedler DL, Chaliki SS, Bauer BA, Bundrick JB, et al. Who makes the diagnosis? The role of clinical skills and diagnostic test results. J Eval Clin Pract. 2007;13(3):321-5.
3. Diagnostic Testing in Emergency Care. In: Pines JM, Carpenter CR, Raja AS, Schuur JD eds. Evidence-Based Emergency Care: Diagnostic Testing and Clinical Decision Rules 2nd ed. Wiley-Blackwell. 2012.29-36.
4. Schuetz P, Aujesky D, Mueller C et al. Biomarker-guided personalised emergency medicine for all – hope for another hype? Swiss Med Wkly. 2015;145:w14079 .
5. Diagnostic Testing in the Emergency Department. In: Wald DA, editor. Emergency Medicine Clerkship Primer. A Manual for Medical Students. IL: Clerkship Directors in Emergency Medicine 2011:47-53.
6. Brett AS, McCullough LB. Addressing requests by patients for nonbeneficial interventions. JAMA. 2012;307(2):149-50.
7. Epner PL, Gans JE, Graber ML. When diagnostic testing leads to harm: a new outcomes-based approach for laboratory medicine. BMJ quality & safety. 2013;22(Suppl 2):ii6-ii10.

K-5a

MADDE ANALİZİNDE POST-ANALİTİK SÜREÇ

Çiğdem Karakükcü

Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Biyokimya, Kayseri

Madde bağımlılığı analizlerinde postanalitik süreçte en önemli konulardan biri raporda yer alan sonucu doğru yorumlamaktır. Özellikle tarama testleri için verilen kalitatif test sonuçlarını (pozitif veya negatif) yorumlamak basit gibi görünür; ancak aslında madde bağımlı analizleri oldukça komplekstir ve analiz sonuçlarını yorumlamak özel bir bilgi gerektirir (hangi madde grubu içerisinde hangi metabolitlerin tespit edilebildiği, bu maddelerin varlığını gösteren eşik konsantrasyonun ne olduğu, olası çapraz reaksiyon ve interferanslar, pozitif ve negatif test sonuçlarının tam olarak ne anlama geldiği, gibi). Madde analizleri ile ilgili yapılan çeşitli çalışmalar düzenli olarak bu testleri isteyen klinisyenlerin çoğunun aslında gönderilen numunede hangi maddelerin tespit edildiğini anlamadıkları veya pozitif veya negatif sonuçları nasıl yorumlamaları gerektiğini bilmediklerini göstermektedir. Madde analiz raporlarını doğru yorumlayabilmek için klinisyenin madde kullanımı veya maruziyeti şüphesinin nedenini ve olası yanlış pozitif veya yanlış negatif test sonuçlarına neden olabilecek klinik bilgiyi (kullanılan bitkisel ürün, ilaç, kişinin bireysel metabolik özellikleri gibi) test istemi esnasında vermesi gerekir.

Bu sunumda madde analizlerini değerlendirme, klinisyenin test sonucunu anlamasını kolaylaştırıcı doğru rapor formatında sunma, raporda yer alan sonuçların yorumlanması, olası interferanslar, maddelerin vücutta tespit edilebilirlik süreleri, hangi numunelere doğrulama analizleri yapılması gerektiği, doğrulama analizleri için numune gönderim kuralları, numune saklama koşulları ve süreleri gibi konu başlıkları anlatılacaktır.

K-5b

MADDE ANALİZİNDE ÖRNEK LABORATUVAR UYGULAMALARI

Hakan Kalafat

Ordu Devlet Hastanesi, Merkezi Laboratuvar, Ordu

Son yıllarda, ülkemizde bağımlılık yapıcı maddelerin analizi tıbbi, adli ve sosyal amaçlı olarak tıbbi laboratuvarlarda gittikçe artan oranlarda yapılmaya başlanmıştır. Bu maddelerin ve metabolitlerinin idrar yoluyla vücuttan atılımının daha uzun sürede olması ve rutin yöntemlerle analizinin nispeten kolay olması nedeniyle teşhis, takip ve uygulanabilirlik açısından saç, kan ve diğer vücut sıvılarına oranla idrar numunesinden analiz çok daha fazla tercih edilmektedir.

Bağımlılık yapıcı maddelerin kötü amaçlı kullanımı adli ve sosyal süreçlere ciddi oranda etki etmektedir. İlgili testin isteminden, numunenin alınmasına, çalışılmasına, şahit numunenin saklanmasına ve gerektiğinde doğrulama laboratuvarlarında çalışılmasına kadar olan süreçlerin takibi oluşabilecek malpraktisler açısından önemlidir. Bu yüzden her aşamanın titizlikle ele alınması ve kayıt altına alınması gereklidir. Laboratuvarımızda ilk olarak 2011 yılında denetimli serbestlik kapsamındaki hastalardan numune alımı ve test analizi yapılmaya başlandı; ancak Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü'nün Temmuz 2014'te Yasadışı ve Kötüye Kullanılan ilaç ve Madde Analizi Yapan Tıbbi Laboratuvarlar ile Madde Bağımlılığı Teşhis ve Tedavi Merkezlerindeki Tıbbi Laboratuvarların Çalışma Usul ve Esasları Hakkında Genelgesi yayınlanana kadar Hastanemizde kendi ihtiyaçlarımıza yönelik oluşturduğumuz talimat ile işlemleri yürüttük. Bu süreçte hekim ve adli makamlar ile ciddi problemler yaşadık.

İlgili genelgenin yayınlanmasından sonra hızlı bir şekilde genelgeye uygun olarak talimatımızı güncelledik. Hastanemizde bağımlılık yapıcı madde analizi yapılmasının yanı sıra adli makamlarca şahıslardan saç, tükürük, kan örneği ve diğer vücut materyalleri istendiğinden doküman kargaşası yaşanmaması için formları birleştirdik ve talimatımızı da Adli Vaka Numune Alma, Taşıma ve Saklama Talimatı olarak adlandırdık. Talimat ve formlarla ilgili hekimlerimize, acil servis hemşire, sekreter ve personellerine, gözetim görevlilerine, hastane güvenlik personeline ve laboratuvar çalışanlarına eğitim verip kayıt altına aldık.

Genelgeye uygun şekilde numune alma odası / tuvalet oluşturduk, idrarın sıcaklığını ölçmek için çubuk uçlu termometre temin ettik. Mesai dışındaki çalışmalar için hasta başı test cihazı ve cihaz ile uyumlu panel kart testlerini laboratuvarımızda konumlandırdık. Ayrıca sosyal ve adli amaçlı test çalışılacak vakalar için mevcut biyokimya cihazında çalışılmak üzere kit temin ettik. Ancak ihale dönemlerinin uzun sürmesi nedeniyle tüm bu işlemlerin mevzuata uygun hale getirilmesi uzun zaman aldı.

Laboratuvarımızdaki uygulama talimata uygun olarak aşağıdaki şekilde olmaktadır:

Hekim her durumda (adli, sosyal veya tıbbi amaçlı) mutlaka vakayı görür ve laboratuvar bilgi sistemi (LİS) üzerinden test istemi yapar. Ayrıca Gözetim Altında Numune Verme Formu'nda ilgili yerleri doldurur.

Gözetim görevlisi eşliğinde kimlik doğrulaması ve kişinin onayı alınarak numune alma işlemi tamamlanır, numuneyi veren ve gözetim uygulayan aynı form üzerinde bulunan kendilerine ait yerleri imzalar.

Alınan numune form ile birlikte laboratuvara ulaştırılır. Varsa adli makamlarca başhekimliğe gönderilen yazının bir nüshası da forma iliştilir.

Eğer adli makamlarca saç, tırnak, tükürük gibi diğer vücut materyalleri istenmişse laboratuvar personeli tarafından numuneler talimata uygun olarak alınır.

Numune kabul red kriterlerine göre laboratuvara kabul edilir (Numunenin sıcaklığı, bütünlük analizleri yapılır). Numune çalışılır. LİS üzerinden onaylanır.

İki adet tüp şahit numune olarak kilitli numune saklama dolabına (-25,-150C) konulur. Adli Vaka Şahit Numune Saklama Kayıt Formu da doldurularak kayıt altına alınır. Numune 6 ay saklanır.

Klinisyenin gerek duyması veya adli makamlardan gelen doğrulama talebi üzerine numune doğrulama laboratuvarına gönderilir. Bunun için Doğrulama Testi İstek Formu iki nüsha olarak doldurulur. Bir nüshası laboratuvarda kalır. Ayrıca Doğrulama Gönderilen Numune Takip Formu doldurulur. Doğrulamadan gelen test sonucu birbirine iliştilerle Adli Vaka Evrakları Klasörü'nde saklanır. Sonuçlar ise LİS'e girilir ve onaylanır.

Diğer yandan etil alkol analizi için de şahit numuneler 6 ay süreyle saklanır. Kişiden saç, tükürük, tırnak örneği alınmışsa mutlaka Gözetim Altında Numune Verme Formu'na yazılır ve bu numuneleri teslim alan kolluk kuvveti görevlisi formdaki ilgili yerleri imzalar. Ayrıca Adli Vaka Evrakları Klasörü'nde saklanan formlar belli dönemlerde hastane arşivine gönderilerek 5 yıl boyunca muhafaza edilir.

Tıbbi laboratuvarlarda madde analizi ile ilgili süreç yönetimi bölgesel farklılıklar gösterebilir. Bazılarında madde analizi hiç çalışılmaz iken bazılarında bunlara ek olarak etanol testi çalışılır ve hatta yukarıda görüldüğü gibi adli amaçlı vücut materyalleri alınır ve bunların muhafazası ve adli tıp kurumlarına gönderilmesi gerekebilir. Dolayısı ile tıbbi laboratuvarlarda konu bir bütün halinde ele alınmalı ve her laboratuvar hiçbir yasal boşluk bırakmadan, mevzuatlara uygun olarak kendi prosedürünü oluşturmalıdır.

Panel-5a

BİYOĞÜVENLİK ve ATIK YÖNETİMİ

Beyhan Ömer

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

Sağlık kuruluşlarından kaynaklanan atıklar evsel katı atıkların dışında havada, suda ve toprakta kalıcı özellik gösteren ve ekolojide dengeyi bozan atıklar olarak tanımlanır. Bunlar tehlikeli ve zararlı atıklar sınıfına girmektedir.

Laboratuvarlarda üretilen atıklar, sağlık sektörünün diğer alanlarında olduğu gibi pek çok atık türünü kapsamaktadır. Laboratuvar atıkları ve tıbbi atıkların uzaklaştırılması; Çevre ve Şehircilik Bakanlığı, Türkiye Atom Enerjisi Kurumu (TAEK) ve Sağlık Bakanlığının ilgili mevzuatına tabidir. Dolayısı ile bu tür atıkların toplanması, taşınması veya uzaklaştırılmasına yönelik uygulamalarda ilgili düzenlemeler dikkate alınmalıdır. Tıbbi atıkların kontrolü yönetmeliğine göre ünitelerin başhekimleri, başhekimin bulunmadığı yerlerde mesul müdürler tıbbi atık sorumlusu olarak tanımlanmıştır.

Tıbbi atıkların kontrolü yönetmeliğine göre; tıbbi atıkların çevre ve insan sağlığına zarar verecek şekilde doğrudan veya dolaylı olarak alıcı ortama verilmesi yasaktır. Tıbbi, tehlikeli ve evsel atıkların oluşumu ve miktarı kaynağında en aza indirilmelidir ve tıbbi atıklar, tehlikeli ve evsel atıklarla karıştırılmamalıdır. Sağlık kuruluşlarından kaynaklanan atıklar; evsel nitelikli atıklar (genel atıklar ve ambalaj atıkları), tıbbi atıklar (enfeksiyöz atıklar, patolojik atıklar, kesici delici atıklar), tehlikeli atıklar, radyoaktif atıklar olarak gruplandırılır. Hastane içinde tıbbi atık taşıma araçlarının hastaların tedavi olduğu yerler ile diğer temiz alanlardan insan ve hasta trafiğinin yoğun olduğu bölgelerden mümkün olduğunca uzak olacak şekilde geçmesi için yol belirlenmelidir.

Tıbbi atık üreticileri; atıkların kaynağında ayrı toplanmasını, taşınmasını ve geçici depolanmasını, bir kaza anında alınacak tedbirleri içeren ünite içi atık yönetim planını hazırlamalı ve uygulamalıdır. Atıkların yönetiminde görevli personeli periyodik olarak eğitmek/egitimini sağlamak ile yükümlüdür. Atıkların bertarafı için gerekli harcamalar tıbbi atık üreticilerinin sorumluluğundadır. Oluşan tıbbi atık miktarları düzenli olarak kayıt edilmeli yıl sonunda valiliğe gönderilmeli, talep edildiğinde verilmek üzere üç yıl süre ile saklanmalıdır.

Konuya laboratuvarlarda oluşan atıklar açısından bakıldığında; evsel nitelikli atıklar siyah renkli plastik torbalara konularak “Katı Atıkların Kontrolü Yönetmeliği”ne, ambalaj atıkları mavi renkli torbalara konularak “Ambalaj Atıkların Kontrolü Yönetmeliği”ne, Tıbbi atıklar, kırmızı renkli torbalara konularak “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” hükümleri doğrultusunda taşıma ve bertarafı sağlanmalıdır. Tehlikeli atıklar “Tehlikeli Atıkların Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak geri kazanılır veya bertaraf edilir. Tehlikeli atıklar kesinlikle kanalizasyon sistemine boşaltılmazlar, doğrudan havaya verilemezler, düşük sıcaklıkta yakılamaz, evsel atıklarla karıştırılmaz ve depolanarak bertaraf edilemez.

İstanbul Tıp Fakültesinde Çevre Yönetim Birimi, 08.09.1983 tarihli ve 2872 sayılı Çevre Kanunu kapsamında, 21.11.2008 tarih ve 27061 sayılı Resmî Gazetede yayımlanan Çevre Denetimi Yönetmeliği’ne dayanılarak 18.04.2012 tarihinde İstanbul Üniversitesi Hastaneleri Genel Direktörlüğü (HAGED) yönetim kurulu kararı ile kurulmuştur.

Panel-5b

BİYOĞÜVENLİK ve ATIK YÖNETİMİ

F. Yüce Ayhan

İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Mikrobiyoloji Laboratuvarı, İzmir

Laboratuvar çalışmaları çeşitli tehlikeler ve bu tehlikelerden kaynaklanan riskler içermektedir. Laboratuvarlardaki tehlikeler biyolojik, kimyasal ve fiziksel tehlikeler olarak sınıflandırılır. Laboratuvar güvenliği yönünden öncelikle atılması gereken adım risk değerlendirmesidir.

Risk, bir tehlikenin olumsuz bir sonuca neden olma olasılığı olarak tanımlanmaktadır. Risk değerlendirmede iki bileşen bulunmaktadır:

- Riskin gerçekleşme olasılığı
- Riskin gerçekleşmesi durumunda ortaya çıkacak sonucun etkisi veya şiddeti

Risk değerlendirme, tehlike temelli veya iş temelli yapılabilir. Risk değerlendirmede laboratuvardaki mevcut durum tanımlanarak risk düzeyinin belirlenmesi laboratuvar güvenliği açısından alınacak önlemlerin doğru ve etkili biçimde belirlenmesini sağlayacaktır. Laboratuvar güvenliğinin çalışan ve toplum sağlığını ilgilendiren iki boyutu nedeniyle iki farklı kavram üretilmiştir: Biyogüvenlik ve bioemniyet.

Biyogüvenlik (biosafety) patojenlere ve toksinlere istenmeksizin maruz kalınmasını ya da bunların kaza ile yayılımını önlemek üzere gerçekleştirilecek uygulamaları kapsar.

Bioemniyet (biosecurity) ise patojen ve toksinlerin kaybını, çalınmasını, kötüye kullanılmasını veya istenmeyen şekilde yayılımını önlemek üzere alınacak kurumsal ve kişisel güvenlik önlemlerini kapsamaktadır.

Laboratuvarlar, biyolojik risklere ve çalışılan biyolojik etkenlerin özelliklerine göre dört farklı düzeyde sınıflandırılmaktadır. Çalışma alanının tasarımı ve kullanılacak ekipmanın belirlenmesi ise bu sınıflandırma temelinde gerçekleştirilir.

İnsanda, bağışıklık sistemi sağlam bireylerde hastalık oluşturmeyen etkenlerle çalışılan, çalışanlar ve toplum için minimal tehlike içeren laboratuvarlar biyogüvenlik düzeyi 1 (BGD-1) olarak tanımlanır. Temel araştırma ve eğitim laboratuvarları bu sınıfta yer alır.

Çalışanlar ve çevre için orta düzey tehlike içeren etkenlerle çalışılan, uzman gözetiminde çalışan eğitimli personel ve laboratuvara kısıtlı erişim şartını sağlayan; aerosol ve/veya sıçramaları en aza indirecek prosedürlerin yürütüldüğü laboratuvarlar biyogüvenlik düzeyi 2 (BGD-2) olarak tanımlanır.

Solunum yolu ile maruz kalınması durumunda ciddi/öldürücü sonuçlar doğuracak etkenlerle çalışılan laboratuvarlar biyogüvenlik düzeyi 3 (BGD-3) olarak tanımlanır. Bu laboratuvarlarda BGD-2 laboratuvar şartlarının sağlanması yanısıra bu tür etkenlere yönelik işlemler açısından özel eğitim almış personel uzman enfeksiyon etkenleriyle çalışma konusunda yetkin uzmanların gözetiminde çalışması zorunluluğu vardır.

Aerosollerle bulaş riski yüksek, aşı ya da tedavisi bulunmayan öldürücü etkenlerle çalışılan laboratuvarlar biyogüvenlik düzeyi 4 (BGD-4) olarak tanımlanır. Bu laboratuvarlarda BGD-3 şartlarına ek şartlar aranır.

Hasta numunesi esaslı çalışmalarla tıbbi laboratuvar hizmetlerinin verildiği rutin hizmet laboratuvarları BGD-2 şartlarını taşımak zorundadır.

Bu şartlar

- Laboratuvara yetkisiz girişin kısıtlanması
- Laboratuvar ortamında yiyecek-içecek tüketiminin ve makyaj, lens takma gibi uygulamaların engellenmesi
- Laboratuvarda işle ilgili olmayan her türlü hayvan ve bitkinin laboratuvara sokulmaması
- Laboratuvarda sıçrama ve aerosollerin en aza indirecek prosedürlerin uygulanması
- Enfektif aerosol üretme potansiyeli olan işlemlerin biyogüvenlik kabininde gerçekleştirilmesi
- Enfekte atıkların dekontaminasyonu
- Kapaklı güvenlik kabı/taşıyıcısı veya güvenli rotorları bulunan santrifüjlerin kullanılması
- Laboratuvar çalışmalarında kişisel korucu donanım kullanılması
- Laboratuvarda uygun biçimde el yıkama olanaklarının bulunması

- Çalışanlara yönelik tıbbi sürveyans çalışmalarının yürütülmesi olarak özetlenebilir.

Bu gereklilikler yürürlükteki “Tıbbi Laboratuvarlar Yönetmeliği”(09 Ekim 2013 tarih ve 28790 sayılı Resmi Gazete) ile mevzuat haline gelmiştir. Yönetmeliğin yer alan 28. maddesinde “Tıbbi Laboratuvar Güvenliği” başlığı altında laboratuvar güvenliğine ilişkin, 29.maddesinde ise atık yönetimine ilişkin ayrıntılı hükümler yer almaktadır.

Türkiye Halk Sağlığı Kurumu tarafından 2014 yılında yayınlanan “Laboratuvar Güvenliği Rehberi” ise Dünya Sağlık Örgütü tarafından yürütülen, Avrupa Birliği tarafından finanse edilen “Bulaşıcı Hastalıkların Sürveyansı ve Kontrolü Projesi (TR0802.16)” kapsamında ortaya çıkmış önemli bir ulusal kaynaktır.

Bu rehber, laboratuvar güvenliğine ilişkin terminolojiyi ortaklaştırması ve ulusal standartları belirlemesinin yanında laboratuvarlarda risk değerlendirilmesinde kullanılacak formları ve bazı risk kodlarını da içermektedir. Dekontaminasyon, laboratuvar temizliği, atık yönetimi, çalışan sağlığı, acil durum ve kazalar da ayrı başlıklar halinde ele alınmıştır. Rehberin son bölümünde ise laboratuvarlarda güvenli çalışma pratiği için yazılı prosedürleri içeren bir Laboratuvar Güvenlik El Kitabı (LGEK)’nın gereği vurgulanmakta ve her birimin kendi çalışma akışına özgü uygulamaları belirterek hazırlayacakları LGEK için bir kılavuz/şablon yer almaktadır.

Sağlık hizmeti sunumunda kalite güvence ve değerlendirme sisteminin de önemli bir bileşeni olan laboratuvar güvenliği kavramı, ülkemizde ulusal mevzuatta yer almasına ve standartlarda ifadesini bulmuş olmasına karşın uygulayıcılarda olumlu yönde davranış değişikliği sağlanması güncel bir hedef olma özelliğini sürdürmektedir.

Kaynaklar:

1. Chosewood LC, Wilson DE (Eds). Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories. 5th Ed. CDC, USA (2009)
2. Abacıoğlu H, Sönmez C (Eds). Laboratuvar Güvenliği Rehberi. THSK, Ankara (2014)
3. Tıbbi Laboratuvarlar Yönetmeliği. Resmi Gazete(Sayı: 28790 Tarih:09.10.2013)

Panel-5c

BİYOĞÜVENLİK ve ATIK YÖNETİMİ

Görkem Akıncı

Dokuz Eylül Üniversitesi, Çevre Mühendisliği Bölümü, İzmir

Sağlık sektöründe hizmet vermekte olan kurum ve kuruluşlarda uygulanması gereken biyogüvenlik seviyeleri, kullanılması gereken güvenlik ekipmanı, altyapı ve tasarım ilkeleri laboratuvar ve hizmet birimi türüne göre farklılıklar göstermektedir. Sağlık kuruluşlarından kaynaklanan atıklar ise iki ana başlıkta gruplanır; evsel ve tıbbi atıklar. Evsel nitelikli atıklar genel atıklar ve geri kazanılabilir atıklar olarak ayrılmaktayken, tıbbi atıklar enfeksiyöz, patolojik, kesici delici, tehlikeli ve radyoaktif türde atıklar olarak beş ayrı grupta ele alınır ve yönetilir. Atıkların ünitelerde ayrı biriktirilmesi, toplanması, geçici depolanması, taşınması ve bertarafında 25883 sayılı Resmi Gazete’de yayınlanmış Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği esas alınır.

Tıbbi atıkların bertarafında karşılaşılan belli başlı sorunlar; birimlerde risk analizi ve analiz sonucuna uygun atık yönetim stratejisinin belirlenmemiş olması, geçici depolama alanlarının ihtiyaca yetmeyecek hacimde ve yetersiz altyapıyla oluşturulması, enfeksiyöz atıkların sterilizasyonu amacıyla hizmet verebilecek sterilizasyon tesislerinin sayısı, kapasite ve hizmet mesafesi yönünden yetersiz olması, sterilizasyon tesisleri için iyi tanımlanmış bir teknik şartnamenin eksikliği ve Yönetmelikte sterilizasyon sistemlerinin etkinliğinin denetimine yönelik bazı eksikliklerin mevcut olması ve nihai sorumlu kurumlarda bu konuda yetişmiş personel sayısının kısıtlı olması şeklinde tanımlanabilir.

Öte yandan çalışan personelin önceki dönemlere kıyasla tıbbi atık temas riski konusunda daha iyi eğitilmiş, bilgili ve bilinçli olduğu görülmektedir. Ancak aynı olumlu söylemi hasta ve hasta yakınları için kullanabilmek şimdilik mümkün görünmemektedir. Tıp konusunda hizmet veren kurumların ve kuruluşların hasta ve yakınlarının tıbbi atıklar ve temas riski konusunda bilinçlendirilmesi konusuna bir sosyal sorumluluk projesi olarak yaklaşması, kısa vadede olumlu sonuçlar doğurabilecek bir faaliyet olarak önerilebilir.

Panel-6a

UZMANLIK ALANIMIZIN SORUNLARI

Aliye Çelikkol

Tekirdağ Devlet Hastanesi Biyokimya Laboratuvarı, Tekirdağ

Her geçen gün hastanelere başvuran hasta sayısı artmakta ve test sayısı, hasta sayısına oranla daha fazla artış göstermektedir. Kanıta dayalı çalışma gereksiz bir çok test istemini de beraberinde getirmektedir. Dolayısıyla tıbbi laboratuvarların ve tıbbi biyokimya uzmanlarının iş yükü de artmaktadır.

Tıbbi laboratuvarlar çok yönlü bir iletişim ağı içerisinde. Bu nedenle tıbbi biyokimya uzmanının yaşadığı sorunlar ve sorumluluklarını kategorize etmek oldukça zordur. Laboratuvar süreçleri pre-preanalitik, preanalitik, analitik, postanalitik ve post-postanalitik evrelerde incelenmektedir. Bu evreler kullanılarak Devlet hastanelerinde çalışan tıbbi biyokimya uzmanlarının yaşadığı gerçekler dile getirilecektir.

Pre-preanalitik evrede, ihale alım yöntemleri, üst yönetimin laboratuvara ve uzmanlarına bakışı, yönlendirme veya kararları, laboratuvar çalışanlarının sayıları ve yetkinlik düzeyleri ve yönetimi, vb.,

Preanalitik evrede ihale sonrası malzeme ve cihaz temini, teknik personelin eğitim ve yetkinliği ve yönetimi, klinisyen hekimlerin akılcı istemler konusunda bilgi düzeyleri, örnek alım, transfer ve ön işlemler, vb.,

Analitik evrede kurulan cihaz ve testlerin doğru kullanımı, örneklerin çalışılması, iç ve dış kalite kontroller ile değerlendirmeler, cihaz arızaları ve takipleri, vb.,

Postanalitik evrede hasta sonuçlarının hekimine iletilmesi LBYS programlarının yeterliliği, laboratuvar hata ve hedeflerinin değerlendirilmesi(LHSS), vb.,

Post-post analitik evrede, yapılan çalışmaların tıbbi biyokimya uzmanınca değerlendirilmesi, üst yönetim, hekim ve diğer çalışanların bilgilendirmeleri, akılcı test istemleri, panik değerler, Ruhsat, Kalite ve Verimlilik değerlendirmeleri, adli örnekler, gözetimli laboratuvarlar, performans kriterleri ve yaşanan sorunlar, bir biyokimya uzmanının onaylayabileceği test listesi ve test sayısı, tıbbi biyokimya uzmanlık alanının geleceği, vb. gibi konular değerlendirilecektir.

Tüm tıbbi biyokimya uzmanları sorunlara rağmen çözümün bir parçası olmak için gayret sarf etmektedir. Yaşanılan güncel tıbbi, idari, iletişim, mevzuat ile ilgili sorunlar yukarıdaki konu başlıkları ile bu sunumda ortaya konacak ve çözüm önerileri hep birlikte oluşturulmaya çalışılacaktır.

Panel-6b

UZMANLIK ALANIMIZIN SORUNLARI

Turhan Söğütçü

Diyarbakır Özel Bağlar Hastanesi Biyokimya Laboratuvarı, Diyarbakır

Türkiye; belirlemiş olduğu vizyon 2023 hedefleri doğrultusunda; alanımızda da 2004 yılından beri uygulamakta olduğu "Sağlıkta Dönüşüm Programı" ile 2023 yılında küresel anlamda en büyük 10 ekonomi arasına girmeyi hedeflemektedir. Bu değişim süreci yetiştiremeyen bir hızla devam etmektedir.

Laboratuvar hizmetleriyle ilgili, piyasa endeksli yasal düzenlemeler, Laboratuvar alanındaki tüm çalışanları yıldırılmış, umutsuz ve değişen şartları takip edemez hale getirmiştir.

Alanımızla ilgili bu yapılanma sürecinde; yıllardır çaktığımız sıkıntılar ve yaşanacak çelişkiler konusunda farkındalık yaratmak gereklidir.

Bu sunumda özel hastanelerde alanımızla ilgili, belirsiz durumlar ele alınarak, daha iyi bir gelecek için laboratuvar branşı ile ilgili tüm hekimlerin, derneklerin ve komisyonların birlikteliğinin kaçınılmaz olduğuna vurgu yapılacaktır.

Panel-6c

UZMANLIK ALANIMIZIN SORUNLARI

Ali Yalçındağ

Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Biyokimya Laboratuvarı, Ankara

Tüm sağlık kuruluşlarında yaşanan uzmanlık alanımıza ait genel sorunlardan sözedecek olursak,

- * İhale süreçleri, hizmet alım, doğrudan temin, ara-alım konularında eksiklikler ve belirsizlikler, muayene ve kontrol komisyonlarındaki sorunlar
- * Ruhsatlandırma, denetimler, hukuki ve teknik destek yetersizlikleri
- * Acil servislerde tutulan nöbet sorunları
- * Ek ödeme ile ilgili sorunlar

Eğitim Araştırma Hastanelerinde Yaşanan Alanımıza Ait Sorunlar

- * Eğitim Araştırma Hastanelerinde kadro sorunları
- * Asistan eğitiminde karşılaşılan sorunlar
- * Laboratuvar işleyişi ile eğitimi birlikte vermenin güçlükleri
- * Diğer Kliniklerle yaşanan sorunlar
- * Eğitim Araştırma Hastanelerinde yönetsel ve hiyerarşik sorunlar
- * Merkezi ihale ve dış laboratuvar ihale sorunları
- * Bilimsel aktivite, araştırma konularında başta bütçe olmak üzere sorunlar
- * Ek ödeme ile ilgili eğitim araştırma hastanelerine özgü sorunlar başlıkları altında değerlendirilecektir.

Panel-6d

UZMANLIK ALANIMIZIN SORUNLARI

Esin Avcı Çiçek

Uşak Halk Sağlığı Müdürlüğü Halk Sağlığı Laboratuvarı, Uşak

Sunumdaki amacım Halk Sağlığı Laboratuvarlarında Tıbbi Biyokimya uzmanların yaşadığı sıkıntılarını sistematik bir yaklaşımla ortaya koyabilmek ve dernek, bakanlık ve uzman işbirliği ile çözüm odaklı öneriler oluşturabilmektir. Halk sağlığı laboratuvarlarının tabii olduğu yönetmelik 22 Ocak 2015 tarihinde 29244 Sayılı **Resmî Gazetede** yayınlanmıştır. Yönetmelik hem klinik hem de klinik dışı laboratuvar hizmetlerini kapsamaktadır. Klinik olarak tıbbi laboratuvar yönetmeliğine tabi iken klinik dışı tanımlamalar da bu yönetmelikte yer almaktadır.

Halk sağlığı laboratuvarları Hizmet tipine göre 3 sınıfta değerlendirilmektedir., L₁,L₂ ve Test Bazında Referans Yetkili Laboratuvar olarak alt başlıklarda bu sınıflar toplanmıştır. L1 Laboratuvarlar büyük illerde yer alan analiz yetkisi geniş olan laboratuvarlar iken L2 tip laboratuvarlar ise daha az nüfuslu illerde yer alan analiz yetkisi daha kısıtlı olan laboratuvarlardır. Halk Sağlığı Laboratuvarları Kurumun planlaması ve izni dahilinde, ilgili mevzuatı kapsamında Kurumca belirlenen klinik ve klinik dışı analizleri gerçekleştiren laboratuvarlardır.

Yönetmelik kapsamında halk sağlığı kapsamında yapılan analizler şu şekildedir:

LABORATUVARLARIN KLİNİK DIŞI NUMUNELERDE GENEL OLARAK GÖREVLERİ

- ✓ İçme-Kullanma suyu, içme suyu, kaynak suyu, doğal mineralli su ile kaplıca sularının ilgili yönetmelikler kapsamında ruhsat, denetim ve kontrol izlemesine esas analizleri yapmak.
- ✓ Havuz suyu, talassoterapi amaçlı deniz suyu, hemodiyaliz çözeltilerinin dilüsyonunda kullanılan sular, yüzme suları, atık sular, kıta içi sular, içme suyu amaçlı ham sular ve benzeri suların ilgili mevzuatı kapsamındaki analizlerini yapmak.
- ✓ Sularda Legionella analizlerini yapmak.
- ✓ Biyosidal ürün analizlerini yapmak.
- ✓ Toksikolojik araştırmalara yönelik analizleri yapmak.
- ✓ Kimyasal tehditler kapsamındaki (KBRN) analizleri yapmak.
- ✓ Peloid analizleri yapmak.
- ✓ Çevre ve yüzey numunelerinin mikrobiyolojik analizini yapmak.
- ✓ Çalışan sağlığı ve güvenliği analizlerini yapmak.

KLİNİK NUMUNELERDE LABORATUVARLARIN GENEL OLARAK GÖREVLERİ

- ✓ Aile hekimliği hizmetleri ve birinci basamak tanı-tarama testleri kapsamında kan, idrar, vücut sıvıları ile diğer klinik örneklerde tanı ve teşhise yardımcı test, analiz vb. hizmetler sunmak.
- ✓ Evlilik öncesi yapılması istenen test ve analizleri yapmak.
- ✓ Tüberküloz ve kan parazitine (sıtma) yönelik analizleri gerçekleştirmek.
- ✓ Cinsel yolla bulaşan hastalıklarla ve fuhuşla mücadele kapsamında gerekli analizleri yapmak.
- ✓ Salgın veya olay araştırması amacıyla aktif vaka bulma çalışmaları dahil, Müdürlük tarafından il'de endemik, epidemik ve/veya halk sağlığı problemi olduğu belirlenen durumların araştırılmasına katılmak, salgın durumlarında olaya maruz kalmış birey, hayvan ve çevresel numunelerin toplama işleminde gerektiğinde Müdürlüğe yardımcı olmak, analizlerini yapmak.

LABORATUVARLARIN DİĞER ÇALIŞMALARI

- ✓ Ulusal ve uluslararası gelişmeleri takip ederek araştırma ve geliştirme faaliyetlerinde bulunmak.
- ✓ Hizmet içi eğitim planları hazırlamak, bu amaca yönelik eğitimleri yapmak ve yapılmasını sağlamak.
- ✓ Yerel ve bölgesel ihtiyaçlar doğrultusunda tespit edilen diğer analizleri yapmak.

- ✓ Eğitim ve danışmanlık hizmetleri sunmak.
- ✓ Klinik ve klinik dışı örnekleri gerektiğinde kesin tanı için Referans Test Yetkili Hizmet Laboratuvar'ına göndermek.

Sıkıntılarımız:

1. Halk sağlığı laboratuvar sorumlusu, **tercihen** 26/4/2014 tarihli ve 28983 sayılı Resmî Gazete'de yayımlanan **Tıpta ve Dış Hekimliğinde Uzmanlık Eğitimi Yönetmeliğine göre klinik mikrobiyoloji, klinik biyokimya, enfeksiyon hastalıkları ve klinik mikrobiyoloji uzmanı veya tabip**, veteriner hekim, kimya mühendisi, biyoteknoloji ve genetik mühendisi, gıda mühendisi, ziraat fakültesinin gıda bölümü mezunu ziraat mühendisi, çevre mühendisi, kimyager ve biyologlardan tercihen laboratuvar çalışma alanında doktora/yüksek lisans eğitimi almış olanlar veya bu unvanlı personelden en az iki yıl laboratuvarında çalışmış olanlar arasından görevlendirilir.

Tıbbi analiz sonuçlarının tıbbi biyokimya eğitimi almış uzmanlar tarafından onaylanması, su analiz sonuçlarının ve diğer klinik dışı onayların ilgili alanlarda eğitimini tamamlamış teknik kişiler ile onaylanması, her bir birim sorumlusunun ilgili alanda teknik eğitim almış kişiler olması hem yasal süreçler hem de iş yükü paylaşımı açısından etkili olacaktır.

2. Ek ödeme yönetmeliği: 28 Kasım 2014 tarihli REGA da yayınlanan Sağlık Bakanlığı ve Bağlı Kuruluşları Personeline Ek Ödeme Yapılmasına Dair Yönetmelik kapsamında belirtilen katsayı baz alınarak ek ödemeler yapılmaktadır. Ek ödemelerdeki katsayı düşüklüğü sebebi ile KHK devlet hastanelerinde çalışan uzmanlar ile aramızda aylık 2000-4000 TL arası farklar olabilmektedir. Farklı ek ödeme yönetmeliği nedeni ile hastanede çalışan uzmanlar ile HSL çalışan uzmanlar arasındaki fark meslek içi rahatsızlıklara neden olmaktadır.
3. **Uzmanlar arası iletişim sorunları-** farklı ekollerde yetişme ve işe bakış açılarındaki farklılıklar: her hastane gibi her uzmanda farklıdır. Bizler hastanelerden de uzak uzmanlar olarak iletişim kopukluğunu daha da belirgin yaşamaktayız. Teknisyenlerin bile uzmandan önde geldiği idareler halen mevcut görülmektedir. Uzmanlık eğitimi esnasında daha iletişim, Liderlik, uzlaşma, uzlaştırma, İK yönetimi, maliyet hesaplama ve özellikle HKS ağırlıklı uygulama eğitimleri verilebilmesi çalışmalarda ortaklaşmayı sağlayabilecektir. Cihaz ve kit bilgilerinin firmalar haricinde bakanlık tarafından da verilebilmesi ve bilgilendirilmenin bakanlıktan yapılması uzmanların iletişim gücünü arttıracak ve daha doğru olacaktır.
4. **663 sayılı Sağlık Bakanlığı ve Bağlı Kuruluşlarının Teşkilat ve Görevleri Hakkında Kanun Hükmünde Kararname ile THSK ayrı bir kurum olarak tanımlanmıştır. 2015 yılı öncesinde kurum içi atamalara başvurabilirken, Yılda sadece 1 kez bu geçiş hakkının tanınmasıdır. Yılda iki kez HSL geçiş yapabilmekteyiz. Bu da mecburi hizmet ile geldiğimiz Halk Sağlığı laboratuvarlarından devlet hastanesine geçişimiz kısıtlamaktadır.**
5. Laboratuvar sorumlusu olarak görev aldığımızda eğitim müfredatımızda bulunmayan su analizi, biyosidal analiz gibi insana ait olmayan numunelerin analizlerinin altına teknik değil idari sorumlu imza atılması yasal sıkıntı yaşama endişesini ortaya çıkarmaktadır.
6. HSL her bir branş için pdc kısıtlıdır. İş yükü konusunda genellikle tek uzman olarak kalınması izne ayrılma, iş yükünün paylaşılabilmesi sıkıntı yaratabilmektedir.
7. Halk Sağlığı Laboratuvarı genellikle eski binalara yerleştirilmekte,Alt yapı ve fiziksel koşulların yetersizliği nedeni ile çalışmalarımızda aksamalara yol açabilmektedir. Fiziki alt yapısı yeterli olmayan binalarda dinlenme odası dahi bulunmayan uzmanlarımız bulunmaktadır. Alt yapı sıkıntıları, binaların tadilat dahi göremeyecek kadar eski binalar olması ruhsatlandırma sürecinde de sıkıntılara yol açmaktadır. Eski binaların değiştirilmesi, alt yapının geliştirilmesi, fiziki alt yapının iyileştirilmesi çalışmalarından sonra yasal sürece tabi olunması çözüm olabilir.

Tıbbi laboratuvar hizmetleri daire başkanlığı kurulmuş olması ülkemiz sağlık sisteminde laboratuvarların öneminin anlaşılmasına başladığını göstermektedir. Ancak HSL Preanalitik süreç ciddi sıkıntılar barındırmaktadır. Numuneler il ve ilçenin farklı bölgelerinde bulunan her bir aile sağlığı merkezinde farklı kan alma elemanları tarafından alınmaktadır. Ruhsatta belirtilen birçok preanalitik madde gerekliliği uygulamada sıkıntı gösterecektir. İç kalite ve dış kalite kontrol sonuçlarımız her ne kadar kabul edilebilir sınırlarda olsa da hasta numunelerinin taşınarak gelmesi preanalitik süreci kontrol etmede sıkıntılar yaratabilmektedir. Bu süreç konusunda standardizasyon ve düzenlemelere ihtiyaç duyulmaktadır.

K-6a

UYGUN TEST SEÇİMİ

Tamer İnal

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Adana

Test isteminin yapılması ile sonuçların hasta yararına kullanılması arasındaki süreç “Toplam Test Süreci” olarak adlandırılmaktadır. Tüm bu süreç içinde, test sonucu üzerine etki edebilecek pre-analitik, analitik ve post-analitik faktörler laboratuvar tarafından en aza indirilerek hasta sonucuna olumsuz katkıda bulunmaması sağlanmaya çalışılmaktadır. Bu amaca yönelik olarak yapılan çalışmalar sonucunda analitik evrede önemli gelişmeler sağlanmış ve hata oranları oldukça azaltılmıştır. Pre-analitik evre ise yapılan tüm çalışmalara rağmen hata oranının en yüksek olduğu evre olmaya devam etmektedir. Bu evreyi iki farklı bölümde incelemek gerekmektedir: 1- Laboratuvar duvarlarının dışında gerçekleşen süreç ve 2- Laboratuvar içinde gerçekleşen süreç. Uygun test seçimi laboratuvar duvarları dışında gerçekleşen sürecin ilk basamağını oluşturmaktadır. Klinisyen önce hastasının hikayesini almakta daha sonra fizik muayenesini tamamlayarak “bu hastadan hangi testleri istemeliyim” diye düşündüğü an laboratuvarın görevi başlamaktadır. Toplam test süreci klinisyenin sorusu ile başlar. Klinisyen doğru soruyu sormadığı takdirde laboratuvarın oluşturduğu yanıt da doğru olmayacaktır.

Laboratuvar testleri, hastalık olasılığı çok düşük olduğu zamanlarda bile istenebilmektedir. Bir çok test istemi, bir patolojik durumu ekarte etmek ya da hastayı rahatlatmak (her hangi bir hastalığı olmadığı yönünde) için istenmektedir. Sağlıklı bir insanda bir birinden bağımsız 20 test istemi yapıldığında, bu test sonuçlarından en az birinin referans aralık dışında çıkma olasılığı %64’tür. Bu da gereksiz ileri tetkikler ve hastaya yüklenen ekstra strese neden olmaktadır. Referans aralık dışında çıkan bir çok sonuç minör deviasyonlardır ve klinisyenin kafasını karıştırmaktan başka işe yaramazlar.

Gereksiz test istemlerini azaltmada klinik laboratuvarın rolü ne olmalıdır? Laboratuvar testleri tanı, ayırıcı tanı, tedavinin izlenmesi, prognoz tayini ve komplikasyonların takibi gibi bir çok amaçla istenebilmektedir. Doğru klinikte doğru testin seçilmesi kadar testin tanısal gücüne uygun amaçla kullanılması da bir o kadar önemlidir. Testin tanısal gücünü değerlendirmek için tanısal duyarlılık, tanısal özgüllük, testin pozitif ve negatif öngörü değeri (predictive value) ve hastalıkların test öncesi olasılıkları (prevalans) bilmek gereklidir. Pozitif öngörü değeri düşük olan bir testin tanı ve tarama amaçlı kullanılması bir çok yanlış sonuçlara neden olacak; maddi kayıp ve emek kaybı dışında, hastaların endişelerinin artmasına ve hatta bazı durumlarda yanlış tanı ve tedavilere yol açabilecektir.

Laboratuvar test istem formlarının düzenlenmesi, gereksiz testlerin menüden çıkartılması, bazı testlerin bazı kliniklerce istenmesinin engellenmesi, istem sayı ve süresine sınırlamalar getirmek ve finansal yaptırımlar getirilmesi gereksiz test istemlerini azaltabilmektedir. Ancak bunlar daha çok parayı yönetenlerin (devlet, SGK vs) alabilecekleri önlemlerdir. Biz klinik biyokimyacılar olarak daha çok test protokollerinin oluşturulmasında (algoritmalar) klinisyenlerle beraber çalışmalı, refleks ve yansıma (reflective) test kavramlarını hayata geçirmeli, testlerin tanısal güçleri konusunda klinisyenleri aydınlatmalı ve kritik sonuçların altına klinik biyokimya uzman görüşü ekleyerek gereksiz test istemlerinin önüne geçebilir, sonuçlarımızın hasta yararına kullanılmasını sağlayabiliriz.

K-6b

UYGUN TEST SEÇİMİ

Mustafa Serteser

Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Acıbadem Labmed Klinik Laboratuvarları, İstanbul

Klinik laboratuvarlar modern tıpta en önemli disiplinlerden birisidir. Günümüze klinik kararın en az %60-70'inin laboratuvar sonuçları ile olduğu bilinmektedir. Birçok hastalık için klinik laboratuvarlar vazgeçilmez bilgiler sağlamaktadır. Artan sayı ve kapsamındaki laboratuvar testleri, klinisyenler için önemli araç olurken, etkili hasta bakımının sağlanmasında uygun test seçimi en makul ve en maliyet-etkin basamaktır. Pre-analitik hata kaynakları, tüm laboratuvar süreçleri içerisinde meydana gelen hataların %60-70'lik kısmını oluşturmaktadır. Bu hataların belirlenmesi veya düzeltilmesi, analitik ve post-analitik süreç hataları ile kıyaslandığında daha zordur. Bu nedenle; pre-analitik süreçte amaç, hataların engellenmesi olmalıdır. Test istemi, örnek alımı, örneklerin taşınması ve analiz öncesi hazırlık aşamaları gibi süreçler ile ilgili prosedürlere ihtiyaç bulunmaktadır. Yapılan çalışmalarda, pre-analitik hataların, vakaların en az %25'inde gereksiz test istemine veya uygun olmayan hasta bakımına neden olduğu bildirilmiştir.

Laboratuvar test süreçlerinin harmonizasyonunda en önemli pre-pre-analitik ihtiyaç, uygun test seçiminde kanıta dayalı rehberlerdir. Klinisyenler ile beraber laboratuvar camiasının ve rehber yayınlayacak organizasyonların ortak çalışması gerekmektedir. Uygun test seçimi bazı durumlarda zor olabilmektedir. Yanlış test seçimi tanı hatalarının ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Laboratuvarlarda analiz edilen test sayısında her geçen gün artış olması, hastalıkların patofizyolojisinin gittikçe daha net ortaya çıktığını ve metotlardaki teknolojik gelişmeleri göstermiş olsa da, yüzlerce test arasından veya gittikçe genişleyen test kataloglarından test seçimi hataları da beraberinde getirebilmektedir. Test seçiminde karşılaşılan diğer en önemli sorun ise, tek bir test için birden fazla ismin mevcut olması ve bazı test isimlerinin karmaşık olmasıdır. Ayrıca, güncel test listesi ile eşleştirilmemiş test katalogları da hata kaynağı olabilmektedir.

Uygun olmayan veya gereksiz laboratuvar testleri, hastanın klinik tedavi sürecinde, tıbbi olarak gerekli olmayan testlerdir. Bu tür test isteminin %25-40 arasında olduğu tahmin edilmektedir. Ancak gerektiği halde istenmeyen test miktarının ise tahmin edilmesi daha zordur. Yanlış klinik durumlarda meşrulaştırılmış testler, yeterli kanıt içermeyen testler veya kullanımdan kalkmış testler, gereksiz test istemlerine örnektir.

K-7a

TIBBİ LABORATUVARLARDA VERİ GÜVENLİĞİ

Tuncay Küme

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, İzmir

Tıbbi laboratuvar hizmetleri, girdisi örnek - çıktısı tıbbi atık olan örnek akışı ve girdisi test isteği - çıktısı test raporu olan bilgi akışı olan içiçe geçmiş iki temel süreçtir. Günümüz modern laboratuvarında, otomasyon ve bilgi sistemi süreç yönetiminde kullanılan ve birbirleriyle veriler aracılığıyla bağlantı kuran önemli araçlardır.

Tıbbi laboratuvarlarda kalite için yerine getirilmesi gereken gerekliliklerden biri de bilgi yönetimidir. Bilgi yönetimi, bilgi erişilebilirliği ile güvenliği arası dengenin kurulması ile sağlanır. Laboratuvar hizmetini yerine getirenlerin ve bu hizmetten yararlananların ihtiyaçlarını karşılamak için gerekli veri ve bilgilere erişime sahip olmalıdır. Fakat hasta, personel, birim ve kurumu etkileyebilen bilgi erişiminde yetkiler ve sorumluluklar tanımlanarak güvence altına da alınmalıdır.

Tıbbi laboratuvarlarda çok çeşitli bilgiler üretilmekte, kullanılmakta, nakledilmekte ve saklanmaktadır. Bu bilgiler: hasta bilgileri, (demografik bilgiler, test sonucu, tanı/televi gibi), personel bilgileri (kişisel, bordro, şifre gibi), birim bilgileri (soruşturma, satın alma gibi) ve kurum bilgileri (mali, alt yapı, donanım gibi)'dir. Bu kişisel/ kurumsal veya idari/ teknik olabilen bilgiler; hizmete, kişiye veya kuruma özel olduğu için değerlidir. Bu nedenle bilgi güvenliği uygulamaları ile gizli tutulmalı ve korunmalıdır.

Tıbbi laboratuvarlarda bilgi sisteminin bileşenlerine göre -donanım (fiziksel bileşen), yazılım (sanal bileşen), prosedür (organizasyonel bileşen) ve insan (uygulayıcı bileşen)- çeşitli basamaklardaki uygulamalarla bilgi güvenliği sağlanmalıdır.

K-8a

HEMOGLOBİNOPATİLERİN TANI VE İZLEMİNDE LABORATUVAR

Metin Kılınc

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Kahramanmaraş

Hemoglobinopatiler; hemoglobin genlerindeki (alfa, beta, gama ve delta) mutasyonlar sonucunda anormal hemoglobinlerin ortaya çıkması ile görülen klinik belirtilerin meydana getirdiği hastalıklardır. Anormal yapıda hemoglobinlerden alfa talasemiler daha çok uzak doğu ülkelerinde, beta talasemiler ise sıklıkla Akdeniz ülkelerinde görülmektedir. Ülkemizde önemli bir hematolojik sorun olarak görülen hemoglobinopatilerden beta talasemide taşıyıcı sayısı Sağlık Bakanlığı verilerine göre yaklaşık 1.300.000 ve hasta sayısı ise 4.000 civarındadır. Ülke genelinde taşıyıcılık oranı yaklaşık % 2,1 oranında, özellikle güney illerimizde bu oranın iki katına kadar (% 4,3) yükselmiş olduğu görülmektedir. Alfa talasemi ise ülke genelinde % 0,25 iken güney illerimizde % 7 oranına kadar yüksek değerlere çıktığı görülmektedir. Diğer bir anormal hemoglobin tipi olan hemoglobin (Hb) S ise ülke genelinde % 0,3 iken güney illerimizde odaklara bağlı olarak % 10 düzeylerine kadar ulaşmaktadır. Bu durum ağırlıklı olarak güney illerimizde hemoglobinopatinin gündemde kalmasını sağlamıştır. Geriye dönük yapılan çalışmalar ülkemizde en sık olarak Hb S ve sırasıyla Hb D, Hb E ve Hb O Arab olduğunu bildirmektedir. Bununla birlikte Sağlık Bakanlığının 31 ilde 47 merkez kurarak başlatmış olduğu evlilik öncesi hemoglobinopati tarama testleri programı titiz şekilde yürütülmüştür. Son 10 yılda yapılan çalışmaların sonuçları gözden geçirildiğinde hasta bebek dünyaya getirilme oranının % 90 azaldığı belirtilmektedir. Bu sonuçlar da başlatılan bu uygulamaların ne derecede yararlı olduğunu göstermektedir.

Hemoglobinopatiler; hemoglobin genlerindeki (alfa, beta, gama ve delta) mutasyonlara bağlı olarak gelişen anormal hemoglobine bakıldığında şimdiye kadar 1255 anormal hemoglobinin olduğu bunlardan 482'sinin talasemi varyantı olduğu belirtilmiştir (<http://globin.cse.psu.edu>). Anormal hemoglobinlerin önemli bir kısmı heterozigot durumda klinik belirtiyi az veya hiç vermemektedir.

Hemoglobinin yapısına bakıldığında tetramerik bir metalloprotein olduğu görülmektedir. Her bir globin zincirinin ortasındaki hemde oksijen taşımakla görevli iki değerlikli demir elementi bulunmaktadır.

Embriyonik hayatın erken dönemlerinde sentezlenen Hb Gower ilk üç ayda [Hb Gower I ($\zeta_2 \epsilon_2$) ve Gower II ($\alpha_2 \epsilon_2$)] ve Hb Portland'ın [Portland I'in ($\zeta_2 \gamma_2$) ilk üç aydan sonra ve kordon kanında ve Portland II'nin ise ($\zeta_2 \beta_2$) ilk üç aydan sonra] yapısında yer alan alfa benzer zinciri zeta (ζ), beta benzer zincirleri ise epsilon (ϵ) ve gama (γ)dır. Fetal dönemde Hb F ($\alpha_2 \gamma_2$) intrauterin 10-12. haftada, Yetişkin döneminin hemoglobinleri ise Hb A₂ ($\alpha_2 \delta_2$) üçüncü trimesterde, Hb A'nın ($\alpha_2 \beta_2$) ise 6-8. haftalarda yapımının başladığı gözlenmektedir.

Doğumda yeni doğanda fetal Hb F %80 ve erişkin tip Hb A %20 oranında bulunurken HbA₂ ($\alpha_2 \delta_2$) bu dönemde bulunmamaktadır. Doğumdan sonra gün geçtikçe Hb bileşenleri değişir ve altıncı ayda major Hb, HbA olup çok az miktarda HbF ve tespit edilen minor bir HbA₂ bulunur.

Erişkin Hb'i 2 ayrı gen tarafından yapılmaktadır. Alfa genleri (α) 16.kromozom kısa kolunun 13.3 lokusunda yer alır, üç ekzon ve iki intron bölgesinden oluşan α - globin geni 141 amino asidi kodlamaktadır, α -globin gen kümesi, iki alfa genini bulundurmaktadır. Beta (β) geni ise 11.kromozom (11p 15.5) üzerinde bulunmaktadır. Beta globin geni beta zincirindeki 146 amino asidi kodlamaktadır.

Kod bilgisi 3 ekzon, 2 intron ve 5' ve 3' düzenleyici bölgelerde bulunur. Bu gen üzerindeki mutasyonlar HbS ve β -talaseminin oluşmasına neden olmaktadır.

Bu mutasyonlar bir veya iki amino asidin yerinin farklı bir amino asitle değişmesi (nokta mutasyonları), amino asit ekleme (insersiyon) veya çıkarma (delesyon), uzamış zincir, birleşme (füzyon), çerçeve kayması şeklinde olabilmektedir.

Beta talasemide klinik belirtiler globin zincir sentez miktarının derecesi ile orantılıdır. Beta geni üzerinde meydana gelen mutasyonlardan dolayı beta globin zinciri hiç sentezlenemiyorsa β^0 , az sentezleniyorsa β^+ talasemi olarak tanımlanırlar. Beta talasemiler büyük oranda nokta mutasyonları sonucu meydana gelmektedirler.

Alfa talasemiler; hemoglobin molekülünün yapısında yer alan alfa globin zincirindeki azalma veya tamamen eksilmesi ile karakterize edilen yaygın bir kalıtsal hastalıktır. Normal insanda her kromozomda iki tane alfa globin geni ($\alpha 1$ ve $\alpha 2$) olmak üzere toplam dört gen ($\alpha\alpha/\alpha\alpha$) bulunmaktadır. Normal alfa genleri ($\alpha\alpha/\alpha\alpha$), bir genin eksikliği ($-\alpha/\alpha\alpha$), iki alfa geni eksikliği ($-\alpha/-\alpha$), ($--/\alpha\alpha$), üç alfa geninin eksikliği (Hb H hastalığı) ($-\alpha/--$) ve dört alfa geninin eksikliği (Hidrops fetalis) ($--/--$) olarak tanımlanmaktadır. Mutant gen sayısına göre anormal hemoglobin oranı da artmaktadır.

Hemoglobinopatilere tanısal yaklaşımda öykü, fizik muayene, tam kan sayımı, periferik yayma, HPLC ile hemoglobin zincir analizi, DNA dizi analizi şeklinde sayılabilir. Bunlardan tam kan sayımında önemli parametre olarak MCV'nin değerlendirilmesi

yerinde olur. MCV nin 78'in altında olması alfa veya beta talasemi, demir eksikliği ön tanısı ile yaklaşıma neden olmaktadır. Ferritin ve çözünebilir transferrin reseptörü (sTfR) değerleri demir eksikliği anemisi hakkında fikir vermektedir.

Hb A₂ düzeyinin % 3,5 'in, Hb F'in 2.0'in üzerinde olması durumunda Beta talasemi lehine değerlendirme yapmak mümkün olabilir. Periferik yaymada ise eritrosit şekil ve boyutları tanısal yaklaşımda faydalı bilgiler vermektedir. Örneğin Orak hücreli anemide orak şeklinde eritrositlerin, Talasemilerde ve demir eksikliği anemisinde hipokrom mikrositer eritrositlerin, herediter sferositozda sferositlerin görülmesi gibi.

HPLC de farklı Hb'ler yük farklılıklarına göre ayrılır ve kantifiye edilebilirler. Negatif yükü Hb'ler daha erken elüe olurlar, pozitif yüklü olanlar ise silica parçacıklarına bağlanarak elüe olmak için daha yüksek katyon konsantrasyonlarına gereksinim duyarak ve dolayısıyla daha geç elüe olurlar. Bunun dışında Globin Zincir HPLC ("reverse phase" HPLC) Hb bileşenlerini globin zincirleri (α , β , δ , γ) olarak ayırt eder. Hemoglobinleri çok düşük pH tamponunda denatüre ettikten sonra hidrofobitesine göre ayırmaktadır. Bu yöntem ile normal globin zincirini anormal olandan ayırt edilmesinin sağlanması ile hangi genin sekans yapılacağına karar verilmesi ve fetal Hb'nin iki alt tipi olan G γ ve A γ 'yi ayırarak bazı herediter persistan fetal Hb'lerin (HPFH) tanısının konmasına yardımcı olabilir. DNA dizi analizi ile de Globin genlerinin sekanslanması tek gen mutasyonları sonucu gelişen anormalliklerin kesin olarak belirlenmesini sağlamaktadır.

K-8b

HEMOGLOBİNOPATİLERİN TANI VE İZLEMİNDE LABORATUVAR

Gülhan Şahin

Adana Halk Sağlığı Laboratuvarı

1. Hemoglobinopatilerin Laboratuvar Tanısı

Günümüzde binin üzerinde hemoglobin varyantı (talasemiler ve anormal hemoglobinler) tanımlanmıştır. Hemoglobinopatilerin hemen hemen hepsi heterozigot formda herhangi bir klinik bulgu vermez iken homozigot formda mutasyonun etkilediği globin genine (α , β , γ , δ) bağlı olarak farklı klinik ve hematolojik bulgular sergilemektedir. Heterozigot bireylerin belirlenmesi, moleküler analizler ile mutasyonun tespiti, prenatal tanının yanısıra, hasta bireylerin tanı ve izleminde laboratuvar önemli bir yere sahiptir.

Olguların homozigot/heterozigot/çifte heterozigot olma, mutasyon/mutasyonların etkilediği gen/genlere bağlı olarak farklı laboratuvar bulguları ortaya çıkabilmektedir. Hemoglobinopatilerin laboratuvar tanısı tarama testleri ve moleküler analizler olarak iki ayrı başlık altında incelenebilir.

1.1. Hemoglobinopatilerin tanısında tarama testleri

Eritrosit indekslerini dolaylı ya da doğrudan etkileyen tüm testler tarama testleri kapsamında değerlendirilebilir. Rutin uygulamalarda en sık yapılan analizler tam kan sayımı, hemoglobin elektroforezi (selüloz asetat elektroforezi, HPLC, Kapiller elektroforez, izoelektrik fokuslama, vb.), demir profili, periferik yayma, oraklaşma testi olarak sayılabilir.

Tarama testlerinde:

- Hemoglobin elektroforezinde HbA ile birlikte anormal hemoglobin (HbS, HbC, HbD, HbE, vs) tespit ediliyor ve anormal hemoglobin oranı $< \%50$ ise kişi büyük olasılıkla anormal hemoglobin yönünden heterozigottur. Oraklaşma testinde oraklaşmış hücrelerin varlığı tanıyı orak hücre yönünden tanıyı güçlendirir. Anormal hemoglobin varyantı ile birlikte eritrosit indeksleri de değerlendirilmeli, eşlik edebilecek diğer durumlar (demir eksikliği anemisi ve/veya talasemiler) ortaya konmalıdır.
- Bilinen etiyolojik nedenlerin (demir eksikliği, kronik hastalık anemisi, vb.) dışlanmış olduğu mikrositik anemili olgularda; $HbA_2 \geq \%3.5$ ise beta talasemi, $HbA_2 \leq \% 2.5$ alfa talasemiden şüphelenilebilir. Ancak, çifte heterozigot olgular (anormal hemoglobin+alfa, anormal hemoglobin+beta, alfa+beta, delta+beta, alfa+delta+beta talasemi) HbA_2 düzeyleri bu tanımlama dışında olabilmektedir.

1.2. Hemoglobinopatilerin Laboratuvar Tanısında Moleküler İncelemeler

Moleküler incelemeler arasında direk yöntemler arasında Allel Spesifik Oligonükleotid Hibridizasyon (ASO), Amplifikasyon Refrakter Mutasyon Sistemi (ARMS), dizi analizi, gap-PCR yöntemleri sayılabilir. İndirek yöntemler arasında ise Denature edici Gradient Jel Elektroforezi (DGGE) ve Denature edici Yüksek performanslı Likid Kromatografi (DHPLC) sayılabilir. Son yıllarda kullanıma Multiple Ligation Probe Analysis (MLPA), Quantitative Multiplex PCR of Short Fragments (QMPSF), Real-time PCR, Melting Curve Analysis (MCA) gibi yöntemler de girmektedir.

Aşağıda sıralanan bir veya birden fazla durumda moleküler incelemeler gerekebilmektedir:

- Prenatal tanı yapılacak çiftlerin mutasyonunun belirlenmesi,
- Rutin elektroforetik veya kromatografik yöntemlerle tanımlanamayan anormal hemoglobin varyantı,
- Rutin elektroforetik veya kromatografik yöntemlerle tespit edilemeyen, klinik/hematolojik bulgulara yol açan hemoglobin varyantı şüphesinde:
 - Heinz cisimciklerinin görüldüğü hemolitik anemiler (unstable hemoglobin varyantları)
 - Yüksek serum eritropoietin seviyesine eşlik eden eritrositoz (oksijen affinitesi artmış hemoglobin varyantı)
 - Etiyolojisi saptanamayan hafif normositik-normokromik anemi (hemoglobin yaklaşık olarak 10 g/dL) (düşük oksijen affiniteli hemoglobin varyantı)
 - Sitokrom B5 redüktaz defektine ikincil gelişmeyen siyanoz/methemoglobinemi
 - Bilinen etiyolojik durumlar ile açıklanamayan mikrositoz ve/veya anemi durumunda (talasemi mutasyon veya delesyonları)

2. Hemoglobinopatilerin İzleminde Laboratuvar

Morbidite ve mortalitesi yüksek olan bu hastalık grubunda, klinik seyirin geliştirdiği doku-organ hasarlarının (kardiyak, hepatobilyer, genitouriner, kemik gelişimi, vb) yanısıra transfüzyona bağlı komplikasyonların (demir yüklenmesi, transfüzyonla bulaşan hastalıklar, vb.) tanısı, tedavisi ve izleminde laboratuvar testleri önem arz etmektedir. Bu grupta başvurulan belli başlı testler arasında tam kan sayımı, ferritin, böbrek fonksiyon testleri (BUN, kreatinin), hepatobilyer testler (AST, ALT, GGT, bilirubinler, vb.), hemoglobin elektroforezi (HbF düzeyi), serolojik testler (HBsAg, Anti-HIV, Anti-HCV, vb.) sayılabilir.

Kaynaklar:

1. Laboratory diagnosis of the hemoglobinopathies. Erişim: http://www.uptodate.com/contents/laboratory-diagnosis-of-the-hemoglobinopathies?source=search_result&search=laboratory+diagnosis+of+hemoglobinopathies&selectedTitle=1~150. Erişim tarihi: 03.04.2016.
2. Treatment of beta thalassemia. Erişim: <http://www.uptodate.com/contents/treatment-of-beta-thalassemia?source=machineLearning&search=treatment+of+hemoglobinopathies&selectedTitle=1~150§ionRank=1&anchor=H15642743#H15642333>. Erişim tarihi: 03.04.2016.
3. Clinical manifestations and diagnosis of the thalassemias. http://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-the-thalassemias?source=see_link. Erişim tarihi: 03.04.2016.
4. Özkınay F. Talasemi ve Hemoglobinopatilerin Moleküler Tanı Yöntemleri. *Türkiye Klinikleri J Hem Onc-Special Topics* 2010;3(1):35-9.
5. Trent RJA. Diagnosis of the Hemoglobinopathies. *Clin Biochem Rev.* 2006; Vol 27 (February):27-38.
6. Advances in technologies for screening and diagnosis of hemoglobinopathies. *Biomarkers Med.* 2014; 8(1): 115-127.
7. Molecular pathology of the thalassemic syndromes. Erişim: http://www.uptodate.com/contents/molecular-pathology-of-the-thalassemic-syndromes?source=search_result&search=molecular+genetics+of+hemoglobin&selectedTitle=1~150. Erişim tarihi: 03.04.2016
8. Orak hücre anemisinde tanı ve tedavi kılavuzu. Erişim: <http://www.thd.org.tr/thdData/userfiles/file/ORAK%20HUCRELI%20ANEMI.pdf>. Erişim tarihi: 04.04.2016.
9. Beta talasemi tanı ve tedavi kılavuzu. Erişim: http://www.thd.org.tr/thdData/userfiles/file/Talasemi_26_04_2011%5B1%5D%5B1%5D.pdf. Erişim tarihi: 04.04.2016.

K-9a

ALLERJİK HASTALIKLARDA VE GIDA ALLERJİSİNDE LABORATUVAR

Semra Tamer Levent

Synevo Laboratuvarları, İstanbul

Allerjiler zararsız yabancı maddelere karşı bağışıklık sisteminin istenmeyen reaksiyonudur. Gıda allerjileri IgE aracılı **Tip I allerji**, hücre aracılı (T lenfosit) **Tip IV allerji** veya her iki tipin birlikte görüldüğü **karışık tip allerji** olabilir. Allerjik hastalıkların tanısında ayrıntılı klinik hikaye çok önemlidir. Allerjik hikaye doğrultusunda tanı testleri seçilir.

Tip I Allerji (Erken tip aşırı duyarlılık): Allerjene spesifik IgE antikorları ile iletilirler. Bu IgE antikorları ilgili allerjen ile temas ettiğinde mast hücrelerine bağlanarak degranülasyon için onları uyarır. Bunun ardından histamin ve diğer vazoaaktif maddeler salınır. Semptomlar bu allerjen ile temastan hemen sonra, dakikalar veya en fazla birkaç saat içinde meydana gelir. Kaşınma, ağız ve boğazda şişme, astım, kusma ve ishal sık rastlanan semptomlardır. Allerjenin çok küçük miktarları bile reaksiyonu tetikler. Hayatı tehdit eden sistemik reaksiyonlar ve anafaksi gelişebilir.

Tip I Allerji tanı testleri:

Allerjene karşı oluşan spesifik IgE duyarlaşmasını tespit etmek ilk basamaktır. Bunun için *deri testleri* ve kanda *allerjen spesifik IgE antikorları* (sIgE)'nin ölçümü ilk tercih edilecek testlerdir. Deri testleri ile spesifik IgE antikorlarını hızlı ve ucuz olarak tespit etmek mümkündür. Fakat yüzlerce allerjen olduğu düşünülürse deri testlerinin uygulama pratiği açısından bazı dezavantajları vardır. Kanda allerjen sIgE taraması tamamen otomatik cihazlar ve standardize yöntemler kullanılarak yüzlerce allerjen için yapılabilir.

Bazofil Aktivasyon Test (BAT), deri testleri ve kanda sIgE testlerine alternatif tanı testidir. Özellikle klinik olarak belirgin allerjik öyküye rağmen deri testleri ve kanda sIgE testlerinin negatif olduğu durumlarda ve ilaçlar, solventler, plastik komponentler, gıda boyaları, gıda katkı maddeleri gibi psödoallerjenleri araştırmak için iyi bir seçenektir.

Son yıllarda moleküler allerji testi (**komponente dayalı IgE**) mevcut testlere destek olarak geliştirilmiştir. Bu testte serumdaki spesifik IgE antikorları toplam özlere karşı değil de, rekombinasyon ile elde edilen gıdaların allerjen parçalarına karşı belirlenmektedir. Polenler ve gıdaların birçok ortak allerjen parça taşıdığı düşünüldüğünde, allerjenler arasındaki çapraz reaksiyonu ayırt etmek adına büyük önem taşımaktadır. Özellikle polenle ilişkilendirilen çapraz gıda allerjilerinde durumun huş ağacı, misk otu veya çim poleni allerjisi için çapraz reaktivite mi yoksa gerçekten de gıdaya özel allerji mi olduğunu ayırt etme şansı verir. Fakat çok yeni bir teknoloji olması nedeni ile laboratuvarlarda rutin uygulamaya henüz girmemiştir. Rutin uygulamaya girdiğinde ve yeterince klinik deneyim elde edildiğinde aydınlatılmayan allerji vakaları için çok değerli bir seçenek olabilir.

Tip IV Allerji (Geç tip aşırı duyarlılık): Spesifik T lenfositleri tarafından oluşan gecikmiş tip aşırı duyarlılık reaksiyonudur. IgE ile iletilmeyen bu tip allerjiler özellikle yetişkinlerde daha çok meydana gelir. Bunlar allerjene karşı gelişen spesifik T lenfosit duyarlaşmasına neden olur. Semptomlar genelde allerjen alımından 24 ila 48 saat sonrasında gelişir ve bu yüzden hastanın ne yediğini, ne ile temas ettiğini belirlemek zordur. Semptomlar aynı zamanda karmaşıktır. Gastrointestinal inflamatuvar semptomlar (dispepsi, şişkinlik, meteorizm), egzema, ürtiker, atopik dermatit, fibromiyalji, kronik yorgunluk gibi semptomlar sık görülür.

Her gün aldığımız gıdalar, metaller, diş dolgu maddeleri, ortopedik implantlar, kimyasallar, çevresel toksinler zaman içinde vücutta hücresele duyarlılık yaratarak Tip IV allerjik reaksiyona neden olabilir. Özellikle günümüz toplumunda %15 oranında nikel allerjisi saptanmıştır. Etkilenen hastaların yaklaşık %30'unda besinler ile nikel alımı tespit edilmiştir.

Tip IV Allerji tanı testleri:

Patch test (yama deri testi), deriye şüpheli allerjenin uygulanıp reaksiyonun takip edildiği bir testtir. Ancak sınırlı sayıda allerjen için uygulanabilir olması, değerlendirme ve standardizasyonun zor olması nedeni ile kullanımını sınırlıdır. En önemli kısıtlaması ise hasta için uygulamanın konforsuz oluşudur. Yama testine iyi bir alternatif **Lenfosit Transformasyon Test (LTT)**'tir.

LTT'de, hastadan alınan kan örneğinden lenfosit ve monositler izole edilerek özel kültür ortamında sorgulanan spesifik allerjenle birlikte kültüre edilir. Kültür ortamında daha önce allerjene hassaslaşmış lenfositler varsa hücre sayısında artış olur ve ortama sonradan eklenen ³H-Timidin lenfosit DNA'sına entegre olur. Beta sayacında ölçüm yapılır ve sonuçlar stimülasyon indeks (SI) olarak sayısal değer şeklinde rapor edilir.

LTT gıdalar, metaller ve çeşitli allerjenlere karşı gelişen hücresele duyarlılık yaratan Tip IV allerjilerin tanısında yaygın olarak kullanılmaktadır. Aynı anda allerjen olduğu düşünülen 75 gıda, nikel, tüm metaller hasta için güvenli ve konforlu bir şekilde test edilebilmektedir.

Panel-7a

LABORATUVAR SÜREÇLERİNDE PERFORMANS KRİTERLERİ VE KALİTE GÖSTERGELERİ

Özlem Görüroğlu Öztürk

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Adana

“Ölçemediğiniz şeyi yönetemezsiniz” mantığı iyi bilinen bir yönetim stratejisidir ve laboratuvar tıbbında kalite ve güvenliğin iyileştirilmesinde kullanılması esastır. Performans ve sonuçların ölçülmesinin hasta bakımının kalitesinde artışa yol açtığı kanıtlanmıştır. Bu ölçümler, hizmet sağlayan kişilerin denetlenebilmesi, zaman içinde karşılaştırılabilmesi, sunulan servislerin etkilerinin değerlendirilebilmesi ve hasta güvenliğinin iyileştirilebilmesi için spesifik göstergeler (indikatörler) geliştirilebilmesini ve takip edilebilmesini sağlar. Tıbbi laboratuvarlarda tüm süreçleri kapsayan farklı indikatör programları geliştirilmesine rağmen, evrensel kalite indikatörleri ve ortak terminolojiye odaklanan öneri geliştirilmesi konusunda konsensüs sağlanamamıştır.

Tıbbi Laboratuvarlarda kalite indikatörleri

Kalite indikatörleri, kullanıcıların seçtiği önemli durumların kalite ölçümlerinin belirlenen kriterlere göre karşılaştırılmasını sağlayan temel gereçlerdir. Kalite indikatör verileri, hataların tanımlanması, düzeltilmesi ve sürekli takibi için düzenli olarak toplanmalı ve etkili müdahalelerle performansın ve hasta güvenliğinin iyileştirilmesini sağlamalıdır. Ek olarak hasta bakımındaki anahtar süreçlerin devamlılığı ve standardizasyonunun da düzenlenmesini amaçlamalıdır. Güvenilir kalite indikatörlerinin tanımlanması kalitenin değerlendirilmesini ve geliştirilmesini amaçlayan programlar için çok önemli bir basamaktır. Kalite değerlendirmesini indikatörleri kullanarak yapan laboratuvarların, seçtikleri indikatörlerin, total test sürecinin tümünü kapsaması, geniş olması ve sistematik olarak, sürekli data toplanarak, analizlerinin yapılması önem taşımaktadır. Ek olarak, kalite indikatörleri, tıbbi laboratuvarların akreditasyonu için özel olarak geliştirilen uluslararası standartlara göre uygulanan (ISO 15189, JCI gibi) entegre kalite geliştirme stratejilerinin bir parçası olmalıdır. Bu uluslararası standartlarda, kişisel, çevresel ve laboratuvar gereçleri ile ilgili gereksinimlere ek olarak total test süreçlerinin, pre-analitik, intra-analitik ve post-analitik faz olarak alt gruplara bölünmesi gerekmektedir. Uluslararası standartlar her faz için farklı nedenler ve alt-nedenler tanımlamış fakat kalite indikatörlerini ve spesifikasyonlarını açıkça belirtmemiştir.

Günümüzde kullanılan kalite indikatörlerinin eksiklik ve kısıtlıkları

Araştırmacıların, kalite indikatörlerinin sürekli iyileştirme için bilgi sağlaması ve performans özellikleri ile alakalı gerekliliği konusunda hemfikir olmalarına rağmen, kullanılan kalite indikatörlerinin ve veri toplama yöntemlerinin farklı olması dolayısıyla literatürde bildirilen dataların karşılaştırılması oldukça zordur. Yapılan çalışmalar, pre- ve post-analitik süreçlerde en sık görülen hatalar dikkate alınarak hazırlanan kalite indikatörlerinin uygun test seçimi ve sonuçların uygun bir şekilde değerlendirilmesi ve hasta yararına kullanımının değerlendirilmesini sağlayamadığını göstermiştir. Bu problemlerin çözülebilmesi için total test sürecinin tamamını kapsayan kalite indikatörlerinin belirlenmesi, her indikatör için uygun kalite spesifikasyonlarını sağlayan verilerin toplanması, yeni çalışmaların ve terminolojilerin toplanarak uluslararası düzeyde bir program geliştirilmesi gerekliliği ortaya çıkmıştır. İhtiyaç duyulan program özellikle a) farklı laboratuvarlara uygulanabilir kalite indikatörlerinin geliştirilmesi, b) standardize veri toplanması c) harmonize edilmiş indikatör ve ölçümlerle hata oranını en ileri düzeyde ortaya koyulması ve d) farklı laboratuvarların kalite spesifikasyonlarının tanımlanarak veri karşılaştırılabilmesini sağlayan bir program olması gerektiği düşünülmüştür.

Kalite indikatörleri ile ilgili IFCC nin belirlediği program

2008 yılında IFCC bünyesinde “ laboratuvar hataları ve hasta güvenliği” adında bir çalışma grubu kurulmuştur. Grup temel olarak total test sürecinin her basamağını içeren standardize kalite indikatörleri belirlenmesini ve bu indikatörlerin değerlendirilmesini amaçlamıştır. Yapmış oldukları bir dizi çalışma sonucu seçilen kalite indikatörleri için aşağıda belirtilen ön koşulları oluşturmuşlardır; a) uluslararası düzeyde geniş kapsamlı olarak pek çok farklı klinik laboratuvarıda uygulanabilir olması b) laboratuvar tıbbında kaliteye odaklanarak bilimsel olarak ses getirmesi c) hem veri uygunluğu hem de kabul edilebilir performans eşik değerinin tanımlanması konusunda geçerliliği olması d) laboratuvarın iyileştirilmesinin ölçümü için zamanlamasının uygunluğu ve yarar sağlaması. 2013 yılında tüm süreçler için belirlenmiş oldukları indikatörleri yayınlamışlardır.

Sonuç

Tıbbi laboratuvarlarda güvenilir kalite indikatörlerinin geliştirilmesi ve uygulanması laboratuvar kalitesinin geliştirilmesinde anahtar rol oynamaktadır. Kalite konusunda hasta odaklı ve tüm test süreçlerini içeren konsensüs oluşturulması önem taşımaktadır. Geleneksel preanalitik, analitik, postanalitik süreçlere ek olarak, kalite indikatörleri test isteminin uygunluğu ve klinisyenin laboratuvar sonuçlarını hasta yararına kullanımı süreçlerini de içermelidir.

Panel-7b

LABORATUVAR SÜREÇLERİNDE PERFORMANS KRİTERLERİ VE KALİTE GÖSTERGELERİ

Nihal Yücel

Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Biyokimya Laboratuvarı, İstanbul

Neden kalite?

Kalite standartları ‘doğru kişide, doğru, testi doğru zamanda, doğru bir analitik performansla yapıp bu testi doğru yorumlamak’ için kullandığımız bir araç.

Bunu klasik evreler olarak sınıflandırırsak:

Pre-pre-analitik evre:	Doğru test Doğru hasta Doğru örnek
Pre-analitik evre:	Doğru örnek işleme
Analitik evre:	Doğru sonuç
Post-analitik evre:	Doğru laboratuvar sonucu
Post-post-analitik evre:	Klinisyen tarafından doğru algılama, yorumlama ve kullanım.

Bu aşamaların herhangi birindeki hata tüm süreci etkilemektedir.

Bilindiği üzere, son yıllarda, iç kalite kontrol kurallarının geliştirilmesi, etkin dış kalite kontrol programlarına katılım, objektif analitik kalite standartlarının kullanılması ile analitik evredeki hatalar önemli ölçüde azalmıştır. Günümüzde esas vurgu pre- ve post-analitik süreçlere yapılmaktadır. Sağlık Bakanlığı tarafından getirilen ve hepimizin uyguladığı kriterler de incelendiğinde büyük bir bölümünün bu konuları içerdiği görülmektedir.

Ne yapıyoruz? Ne yapmıyoruz?

Bu bölümde Bakanlık kriterleri temelinde ve özellikle pre- ve post-analitik aşamalarda, yapmakta olduğumuz çalışmaları tartışacağız.

Pre-analitik evreyi, test rehberleri, örnek alım ve taşıma kuralları, örnek kabul ve red kriterleri gibi standartlarımız aracılığı ile kontrol altında tutmaya çalışıyoruz.

Test çalışma süreçleri, iç ve dış kalite kontroller ile de analitik evreyi denetliyoruz.

Sonuç raporlarının düzenlenmesi, panik değer bildirimleri de post-analitik evrede yaptığımız faaliyetler.

Ancak, bu evrelerdeki performanslarımızı ne kadar objektif ve ölçülebilir bir biçimde değerlendirdiğimiz konusunda bazı eksikliklerimiz mevcut. Ayrıca, pre-pre-analitik ve post-post-analitik evrelerdeki etkinliğimiz çok fazla değil.

Ne yapabiliriz? Ne yapmamız gerekebilir?

Öncelikle performansımızın ölçülebilir ve başka laboratuvarlarla karşılaştırılabilir olması yönünde yapılması gerekenler olacaktır. Bakanlık tarafından geliştirilen hata kodları birer kalite göstergesi (indikatörü) olarak kullanılıp belirli aralıklarla bu hataların miktar belirlenmesi yapılacak ve olmamız gereken olduğumuz düzeyler daha objektif ve kesin bir biçimde değerlendirilebilecek. Bu bağlamda kalite göstergesi kavramını uluslararası kuruluşların önerileri doğrultusunda, daha sık ve etkin bir biçimde kullanır hale geleceğiz.

Daha da ötesi, bu göstergelerin ölçülebilir hale gelmesi sonucunda, dış kalite kontrol programı gibi bir program çerçevesinde ulusal ya da uluslar arası düzeyde değerlendirmesine yönelik, global ölçekli çalışmalar da sürmektedir.

Panel-7c

LABORATUVAR SÜREÇLERİNDE PERFORMANS KRİTERLERİ VE KALİTE GÖSTERGELERİ

Hasan Güler

T.C Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü

Tüm sağlık kurum ve kuruluşlarında temel bir kalite düzeyi ve kültürünün yakalanması Bakanlığımızın sağlıkta kalite alanındaki temel hedeflerindedir.

Kalite standartları ve göstergeler; kurum performansının izlenmesini sağlamak, dolayısıyla kalitenin geliştirilmesinde en vazgeçilmez unsurlar olarak karşımıza çıkmaktadır. Bakanlık tarafından yayımlanan Sağlıkta Kalite Standartları (SKS), 2007 yılından beri aktif olarak kurumlarımızda uygulanmakta ve Bakanlık değerlendiricileri tarafından değerlendirilmektedir.

Haziran 2015’de 5. Versiyonu yayımlanan SKS-Hastane setinde, Biyokimya Laboratuvarı Sağlık Hizmetleri Boyutu altında ele alınmıştır. SKS-Hastane setinde Biyokimya Laboratuvarı bölümünde 15 standart (Tablo 1), 41 değerlendirme ölçütü ve 5 gösterge (Tablo 2) bulunmaktadır. Bu standart ve göstergeler ile laboratuvar testlerine yönelik analiz öncesi, analitik ve analiz sonrası süreçler ile laboratuvar performansının izlenmesine yönelik süreçlerde kalite kontrolünün sağlanması hedeflenmektedir. Ayrıca bu standart ve göstergelerin dışında, laboratuvarların sadece laboratuvar başlığı altındaki standartlardan değil, SKS-Hastane setinin ilgili tüm bölüm ve standartlarından da sorumlu olduğu unutulmamalıdır. SKS’nin yapısı gereği standartlar ilişkili olduğu tüm hizmet sunum alanlarında uygulanmalı ve değerlendirilmelidir.

Performans izlemi ve gösterge takibine yönelik kurumlarımıza yol göstermek amacıyla Gösterge Yönetim Rehberi yayımlanmıştır. Bu rehberde; gösterge yönetimine ilişkin basamaklar ele alınmış, ayrıca SKS’de yer alan bölüm bazlı göstergeler ile klinik göstergelere yönelik hesaplama yöntemleri ve tanımlara yer verilmiştir.

SKS’de yer alan kalite göstergelerinin ulusal bir sistem üzerinde izlenmesi, böylelikle ulusal düzeyde ölçme ve değerlendirme kültürünün geliştirilmesi amacıyla Sağlıkta İndikatör Yönetim Sistemi (SİYÖS) geliştirilmiştir. Kullanıma açıldıktan sonra, kurumların göstergelere ilişkin sonuçlarını bu sisteme girmeleri gerekmektedir.

Sağlık kurumlarında kalite ve güvenliğin geliştirilmesi için hatalardan öğrenme kültürünün de desteklenmesi gerekmektedir. Bu amaçla, tıbbi süreçlerde karşılaşılan hataların bildirebilmesi ve bunların iyileştirilmesine yönelik önlemlerin alınabilmesini sağlayan Güvenlik Raporlama Sistemi oluşturulmuştur. Laboratuvarlarda gerçekleştirilen hatalar için Laboratuvar Hata Sınıflandırma Sistemi’ne (LHSS^{TR}) göre hataların kodlanması ve analizlerinin bu kodlar üzerinden yapılması gerekmektedir. Ayrıca laboratuvar hata kodlarının ulusal düzeyde kurulan Güvenlik Raporlama Sistemi’ne de (GRS^{TR}) girilmesi, ülke genelinde tıbbi süreçlerde gerçekleştirilen hataların analizi ve gerekli iyileştirme çalışmalarının yapılması açısından önem arz etmektedir.

İlerleyen süreçte, Bakanlığımız tarafından, spesifik hizmet alanlarına yönelik standart setlerinin oluşturulması ve periyodik kalite değerlendirme sürecine bu alanların da dahil edilmesi hedeflenmektedir. Hâlihazırda, **SKS-Laboratuvar** setinin geliştirilmesine yönelik çalışmalar da yürütülmektedir.

Tablo 1. SKS-Hastane Biyokimya Laboratuvarı Standartları

SKS-Hastane Biyokimya Laboratuvarı		
Kod	Kategori	Standart
SBL01		Biyokimya hizmetlerinin laboratuvar dışı süreçlerde etkin ve güvenilir şekilde yönetilmesi amacıyla, ilgili sağlık çalışanları bilgilendirilmelidir.
SBL02	Ç	Biyokimya laboratuvar testleri ile ilgili analiz öncesi süreçler kontrol altında tutulmalıdır.
SBL03	Ç	Numunelerin laboratuvara kabulü ve analize hazırlanmasına yönelik süreçler kontrol edilmelidir.
SBL04		Test bazında çalışma süreçleri tanımlanmalıdır.
SBL05		Laboratuvarında bulunan malzeme, cihaz ve ekipmanın kontrolü ve güvenli kullanımı sağlanmalıdır.
SBL06	Ç	Laboratuvar testlerinin iç kalite kontrol çalışmaları yapılmalıdır.
SBL07	Ç	Laboratuvar testlerine yönelik dış kalite değerlendirme çalışmaları yapılmalıdır.
SBL08	O	Metot validasyonu/verifikasyonu yapılmalıdır.
SBL09	O	Kantitatif testlere yönelik ölçüm belirsizliği değerlendirilmelidir.
SBL10		Hasta sonuç raporlarına yönelik düzenleme yapılmalıdır.
SBL11		Test sonuç verme süreleri belirlenmelidir.
SBL12	Ç	Panik değerlerin zamanında ve etkin şekilde bildirim sağlanmalıdır.
SBL13		Test işlemi tamamlanmış analiz örnekleri, test verileri ve sonuçların arşivlenmesine yönelik kurallar belirlenmelidir.
SBL14		Laboratuvar testleri ile ilgili süreçlerin izlenebilirliği sağlanmalıdır.
SBL15		Laboratuvar süreçlerinde gerçekleşen hatalar ve ramak kala olaylar laboratuvar hata sınıflandırma sistemine (LHSS ^{TR}) göre kodlanmalıdır.

Tablo 2: SKS-Hastane Biyokimya Laboratuvarı Bölüm Bazlı Göstergeleri

SKS-Hastane Bölüm Bazlı Göstergeler	
Biyokimya Laboratuvarları	
GBBL01	Biyokimya Laboratuvar Testlerinde Reddedilen Numune Oranı
GBBL02	Biyokimya Laboratuvarında Kaybolan Numune Oranı
GBBL03	Biyokimya Laboratuvarı İç Kalite Kontrol Çalışmalarında Uygunsuzluk Sayısı
GBBL04	Biyokimya Laboratuvarı Dış Kalite Kontrol Çalışmalarında Uygunsuzluk Sayısı
GBBL05	Biyokimya Laboratuvarında Zamanında Verilmeyen Sonuç Oranı

Tüm detaylara aşağıdaki linklerden ulaşılabilir:

<https://kalite.saglik.gov.tr/>

https://kalite.saglik.gov.tr/content/files/Yayin2016/SKS_Hastane_Seti_V_5_R_1.pdf

https://kalite.saglik.gov.tr/content/files/duyurular_2011/2011/2014/gosterge_yonetimi_rehberi_-_14.08.15_1_.pdf

<http://grs.saglik.gov.tr/>

<http://siyos.saglik.gov.tr/>

K-10a

TIBBİ LABORATUVARLARIN RUHSATLANDIRILMASINA İLİŞKİN DENEYİMLER

Yusuf Kurtulmuş

Annan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Aydın

Tıbbi laboratuvarların çalışmalarına esas olmak üzere hazırlanan yönetmelik eskiye göre oldukça farklı düzenlemeler getirmiştir. Burada öncelikle “tıbbi laboratuvar nedir” sorusu cevaplanmıştır. Buna göre tıbbi laboratuvarlara ilişkin özellikler sayılırken “gerektiğinde sonuçların yorumlandığı” ibaresi göze çarpmaktadır. 2011 ve 2013 yıllarında çıkarılan yönetmeliklerle tıbbi laboratuvarların ruhsat alarak faaliyet göstermeleri istenmiştir. Her bir uzmanlık alanına dair temel özellikler belirlenmiştir. Aynı zamanda asgari fiziki şartlar tanımlanmış, laboratuvar içindeki çalışma alanlarının kesin olarak belirlenmesi istenmiştir. Bu yönetmelik tüm tıbbi laboratuvarlara 2 yıllık uyum süresi tanımlanmıştır. Bu sırada Sağlık Bakanlığı teşkilatının yeniden organize edilmesine dair kanun hükmünde kararname yayınlanmış, Tıbbi Laboratuvar Hizmetleri Daire Başkanlığı oluşturulmuştur. Ekim 2013’ de yönetmelik yenilenecek yayınlanmıştır. Tıbbi Biyokimya, Tıbbi Mikrobiyoloji ve Tıbbi Patoloji laboratuvarlarının çalışma esasları yeni yönetmelikle ayrıntılı şekilde tanımlanmıştır.

Yönetmelik öncelikle fiziki alanları yeniden tanımlanmış, mutlak şart olarak asgari metrekaresi ve personel sayılarını belirlemiştir. Çalışan güvenliğine değinmiş, her düzeyde çalışanın yetki ve sorumluluklarını ayrıntılı olarak düzenlemiştir. Kayıtların tutulması, kalite kontrol çalışmalarının ihmal edilmeden yapılması ve bunların denetlenebilir olarak saklanması konularında düzenlemeler getirmiştir. Personel eğitimleri, atıkların nasıl uzaklaştırılacağı gibi pek çok konuyu kontrol altına almıştır.

Yönetmeliğe göre tıbbi laboratuvarların ruhsat olmaksızın çalışmaları yasaklanmıştır. Hem serbest hekimlik kapsamında, hem de hastane bünyesindeki laboratuvarlar için bu şartı getirmiştir. Yeni laboratuvarların açılmasını Bakanlık merkez planlamasına dâhil etmiştir. Yine belli aralıklarda denetlenme ve şartları uygun olmayanların faaliyetlerini kısıtlama imkânı getirmiştir.

Bu yönetmelik hükümlerine uyum sağlanabilmesi için 2 yıl 2 ay civarında bir süre tanınmıştır. Bu süre sonunda ruhsat alamamış olan tıbbi laboratuvarların faaliyetlerine devam edemeyecekleri bildirilmiştir.

Uygulamada neler oldu diye bakacak olursak, ilk uyum çalışmalarının özel sağlık kuruluşlarında başladığını görmekteyiz. Özel hastanelere bağlı laboratuvarların ruhsat durumu, hastane çalışma izniyle ilişkilendirilmiştir. Bu hastanelerin bir kısmı mevcut binaları içinde laboratuvarlarına yeterli alan sağlayamazlar ise hastane ruhsatını da kaybetme tehlikesine karşı tedbirler aldılar. Başka bölümlerde alan kısıtlaması yaptılar ve laboratuvarlarını buralara doğru genişlettiler. Bazıları ek kat çıktılar veya yan binayı kiralayıp hastaneye dâhil ettiler.

Özel tıbbi laboratuvarların bir kısmı metrekaresi şartını taşımadıkları için erken tedbir alma gereği duydular. Merkezi planlamaya ilişkin sınırlamalar bu laboratuvarlar için yok olma tehlikesini de barındırıyordu. Ruhsat alamazlarsa kapanmaları halinde aynı ilçede başka bir binada yeniden hizmet vermeleri imkânsızdı. Pek çok özel laboratuvar sahibi meslektaşımız, binalarını değiştirerek fiziki şartları yerine getirdiler. Bazıları kendi ölçeklerine uyan diğerleriyle birleşmeyi tercih etti.

Uygulamada devlete bağlı hastanelerde ruhsatlandırma çalışmaları özel hastaneler ve müstakil serbest laboratuvarlara göre daha geç başladı. Üniversite hastanelerinin de bir kısmı geç kalanlar arasındaydı. Hatta 2015 Eylül ayında Sağlık Bakanlığı bu konuda YÖK Başkanlığı’na ivedi kodlu yazı gönderip, bazı üniversite hastanelerinin başvuru dosyalarını bile göndermediğini bildirdi. Sürenin azaldığını hatırlatıp, hazırlıkların hızlandırılmasını istedi. Üniversitelerin kendi iç dinamikleri dolayısıyla bu konuda gecikmelerin yaşandığını kanaatindeyiz. Bazı üniversitelerde idari olarak yetkilendirilmiş, tıbbi laboratuvar uzmanı olmayan hocaların yönettiği, ancak kendi başına ruhsat alması mümkün olmayan laboratuvarların varlığı da bir karmaşa oluşturdu. Bakanlık bu laboratuvarlara müstakil olarak kesinlikle ruhsat vermeyeceğini, tıbbi laboratuvarların yalnızca bu dallarda uzman olan öğretim üyelerinin ruhsatı ile çalışabileceğini bildirdi.

Bazı üniversitelerde çok eski yıllardan beri süregelen klinik bilimlere ait anabilim dallarının kendi içlerinde kurdukları laboratuvarları vardı. Bunların da yakınlık derecesine göre Tıbbi Biyokimya veya Tıbbi Mikrobiyoloji laboratuvarlarına devredilmesi istendi.

Hâlihazırda ülkemizdeki tüm tıbbi laboratuvarlar ruhsat almış değildir. Bu durumla ilgili olarak Sağlık Bakanlığı’nın nasıl bir uygulama yapacağı henüz belli değildir. Yine laboratuvar dallarından oldukları halde yönetmelikte isimleri sayılmayan, kendilerine ait laboratuvarları tanımlanmayan bölümlerin uzmanlarının da nasıl çalışacağı hala belli değildir.

Bu konularla ilgili genelge ya da yönetmelik değişikliği beklentisi de devam etmektedir. Bakanlık yetkililerinden bilgi alınabildiği ölçüde, bu konuların da kongrede tartışmaya açılması planlanmaktadır.

K-10b

TIBBİ LABORATUVARLARIN RUHSATLANDIRILMASINA İLİŞKİN DENEYİMLER

S. Özgür Tekeli

Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Biyokimya Laboratuvarı, Antalya

Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Merkez Biyokimya Laboratuvarı Biyokimya ve Mikrobiyoloji Laboratuvarlarını kapsayan bir tıbbi laboratuvardır. Brüt alan olarak yaklaşık 1400 m² alan üzerine kurulu olan laboratuvarımızda yaklaşık 75 personel çalışmaktadır. Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Merkez Laboratuvarı olarak 2013 Ekim ayında Sağlık Bakanlığı tarafından yayınlanan Tıbbi Laboratuvar yönetmeliği kapsamında zorunlu hale getirilen tıbbi laboratuvarların ruhsatlandırılması doğrultusunda laboratuvarımızın ruhsatlandırılması işlemlerine 2014 Nisan ayında başladık. Laboratuvarımızın ruhsatlandırılmaya uygun hale getirilmesinde hastanemizden birçok birimle koordineli çalışma gereksinimi doğdu. Bu birimler; mikrobiyoloji laboratuvarı, satın alma birimi, bilgi işlem birimi, hastane teknik servis birimi, hastane mühendislik birimi, laboratuvarlardan sorumlu başhekim yardımcılığı, hastane yöneticiliği olarak sayılabilir. Bunun yanında da Antalya İli Kamu Hastaneleri Birliği Genel Sekreterliği'nden, Antalya İl Sağlık Müdürlüğü'nden ve kimi zaman da Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü'ne bağlı olarak çalışan Tıbbi Laboratuvar Hizmetleri Daire Başkanlığı'ndan başta fikrinsel olmak üzere çok önemli yardımlar aldık.

Öncelikle laboratuvarımızda 2013 Tıbbi Laboratuvar Yönetmeliği doğrultusunda eksikliklerimizi belirlemeye çalıştık. Bakanlığımız tarafından ruhsatlandırma ile ilişkili olarak hayata geçirilen gerekliliklerden azımsanamayacak kısmı Sağlıkta Kalite Standartları gereği zaten laboratuvarımızda devam etmekte olduğumuz uygulamalardı. Bu uygulamalara örnek olarak iç ve dış kalite kontrol uygulamaları, test sonuçlarının verilme sürelerinin yönetilmesi ve izlenmesi verilebilir.

Ruhsatlandırma koşullarını karşılayabilmek amacıyla laboratuvarımızda yaptığımız değişikliklerin ve yeniliklerin büyük çoğunluğu laboratuvarımızın fiziki koşulları ile ilgiliydi. Laboratuvarımızın girişinde bulunan kayar kapının şifreli hale getirilmesiyle laboratuvarımıza kontrollü giriş sağlandı. Numune alma biriminin yeniden organizasyonu yapılarak bu bölgede çalışan ve çalışacak personelin iş tanımları netleştirildi. Laboratuvardaki bazı teknik alanlara (idrar laboratuvarı ve kültür laboratuvarı gibi) giriş kapıları içeriye doğru açılıyordu, bu kapılar kayar kapılara dönüştürüldü. Oda sıcaklığında bekleyen kitlerin depolandığı alan değiştirilerek yönetmeliğe uygun hale getirildi. Bunun yanında acil durumlarda kullanılmak üzere satın alma birimi vasıtasıyla göz yıkama musluğu ve alev söndürme örtüsü edinilerek laboratuvarın stratejik bölgelerine kuruldu ve yerleştirildi. Ek olarak laboratuvarın belirli alanlarında gürültü maruziyetini azaltmak amacıyla özel kulaklıklar satın alındı ve personelin kullanımına verildi. Laboratuvarımız içerisinde risk (kimyasal veya enfeksiyöz risk) taşıyan bölgelere ve laboratuvar girişine tehlike ve risklere karşı uyarıcı işaretler konuldu ve etiketleme yapıldı. Yangın çıkış kapılarındaki bozuk olan barlar yenilenerek fonksiyonel hale getirildi.

Yönetmelikte Ek-2'de belirtilen belgelerden oluşan ruhsatlandırma başvuru dosyamızla Hastane Yöneticimiz tarafından Antalya İl Sağlık Müdürlüğü'ne başvurumuzu gerçekleştirdik. 30.12.2015 tarihinde ruhsatlandırma için İl Sağlık Müdürlüğü tarafından denetlenen laboratuvarımız, Sağlık Bakanlığı tarafından ruhsatlandırmaya uygun görülerek 21.01.2016 tarihinde 147/3 sayı ile ruhsatlandırıldı.

Ruhsatlandırma sürecinde yaşadıklarımıza dayanarak söyleyebileceğimiz en önemli tecrübe koordinasyonlu çalışmanın gerekliliğidir. Gerek bölüm içi personelin uyumlu bir şekilde çalışması gerekse hastane içinde yer alan diğer birimlerle olan koordinasyonlu çalışma yapılması planlanan değişikliklerin veya yeniliklerin geç hayata geçirilmesini engellemekte ve böylece oluşabilecek motivasyon kaybının da önüne geçmektedir. Biz bu süreç içerisinde en çok satın alma ve teknik servis birimiyle koordinasyonlu çalışmakta zorlandık. Bunun sebeplerinden birisinin yetki karmaşası olmasının yanında, bu bölümlerde çalışan kişilerin yapılacak işin neden yapıldığına dair yeterli düzeyde bilince sahip olmamaları da bir diğer sebepti. Ruhsatlandırma süreci ile birlikte Türkiye'de faaliyet gösteren tıbbi laboratuvarların standartlarının bir üst seviyeye taşındığını söylemek özellikle periferde bulunan tıbbi laboratuvarlar için çok doğru olacaktır. Ancak daha da önemlisi bu seviyenin korunabilmesidir. Bunun yolunun da laboratuvar ve hastane personelinin bilinçlendirilmesinden ve yapılacak olan gerçekçi denetimlerden geçeceği açıktır.

Panel-8a

ATEROSKLEROZA BÜTÜNLEYİCİ YAKLAŞIM

Hülya Aksoy

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Erzurum

Ateroskleroz, arter duvarında plak oluşumuna bağlı olarak gelişen ve damar elastikiyetinin kaybı ile karakterize kronik inflamatuvar bir süreç olup, dünyada mortalite oranı en fazla olan kardiyovasküler hastalıkların birincil sebebinin oluşturmaktadır. Aterosklerotik plak içinde çeşitli sebeplere bağlı olarak kolesterol, hücrel atık ürünler, kalsiyum ve fibrin birikimi olur. Genel olarak orta ve büyük çaplı damarların intima tabakasını tutan ateroskleroz, hiçbir bulgu vermeden genç yaşlarda oluşmaya başlamaktadır.

Daha önceleri aterosklerozun damar duvarında pasif olarak lipid birikimi sonucu geliştiği varsayılırken, günümüzde aterosklerozun patogenezinin çok daha kompleks olduğu belirlenmiştir. Genetik yatkınlık, hiperkolesterolemiye yol açan bozukluklar ve diabetes mellitus gibi metabolik hastalıklar, diyet, sigara kullanımı ve yetersiz fiziksel aktivite gibi çevresel faktörler ateroskleroz için risk faktörleridir.

Normal arter duvarı; intima, medya ve adventisya olmak üzere 3 tabakadan oluşur. Endotel hücreleri, damarın kanla temas eden kritik yüzeyini oluştururken, endotelyum çok önemli antiinflamatuvar ve antikoagulan özellikleri nedeniyle normal fizyolojinin işleminde merkezi rol oynar. Ancak metabolik, mekanik, toksik, ve immünolojik bir çok olay endotel disfonksiyonuna neden olarak, aterosklerozun patogenezinde ilk temel basamağı oluşturur. Kronik hiperlipidemilerde endotel disfonksiyonuna bağlı olarak artan geçirgenlik sebebi ile dolaşımdaki LDL partikülleri intima tabakasında birikerek okside olur. Bu bölgelerde okside LDL'lerin artan makrofajlar tarafından 'scavenger reseptörler' aracılığı ile alınmasıyla, köpük hücreleri oluşur. Köpük hücrelerin birikimi endotel hasarını artırarak, sırası ile trombosit agregasyonu, sitokin salınımı, tunika mediadan intimaya düz kas hücre göçü ve bu hücrelerin proliferasyon hızında artışa neden olur. Çok sayıda köpük hücresinin intimada birikmesi ile damarda yağlı çizgilenme oluşur. Bu durum erken yaşlarda görülen aterosklerozdur. Kan LDL düzeyinin azalması durumunda bu oluşan lezyon gerilerken, artması durumunda ise lezyon ilerler.

İntimal tabakaya göç eden düz kas hücrelerinin proliferatif özellik kazanması ile bu bölgede ekstrasellüler matriks proteinlerinin sentezi artar. Kolesterolde oluşan çekirdek, etrafında ekstrasellüler matriks proteinleri ve düz kas hücreleri bir fibröz kapsül oluşturur. Lümeni daraltan bu lezyon plak adını alır. Kolesterol içeriğinin artışı, kapsülün incilmesi ve enflamatuvar hücrelerin çoğalması ile plak stabilitesi bozulur. Plak damar lümenini daraltabilir. Ancak asıl problem, plak kapsülünün zedelenmesidir. Makrofaj kaynaklı metaloproteazların artışı sonucunda plak kapsülünde incelmeye ve sonrasında yırtılıp plak içeriğinin kan ile teması ile plak üzerine trombüs ve fibrinin biriktiği komplike lezyon oluşur. Bu komplike lezyon zamanla akut koroner sendrom gibi hayatı tehdit eden durumlara sebep olur.

Panel-8b

ATEROSKLEROZA BÜTÜNLEYİCİ YAKLAŞIM

Gülden Başkol

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Kayseri

Epigenetik, DNA dizisinden bağımsız olarak, gen ifadesi sırasında meydana gelen kalıtsal değişiklikler şeklinde ifade edilir. Epigenetiğin, fonksiyonel olarak, normal fizyolojik gelişimde oldukça önemli rol oynadığı gibi, patolojik süreçlerde de rol oynadığı ileri sürülmektedir. Epigenetik mekanizmalar, üç ana başlıkta değerlendirilebilir; histon düzenlenmeleri (örneğin, metilasyon, asetilasyon ve fosforilasyon), DNA metilasyonu ve protein kodlamayan RNA'lar (miRNA, uzun kodlanmayan RNA'lar gibi) tarafından sessizleştirilme.

Atheroskleoz ve onunla bağlantılı klinik komplikasyonlar örneğin, miyokard infarktüsü, inme, periferik arter hastalıkları, özellikle batı toplumlarında ölümle sonuçlanabilen patolojilere sebep olmaktadır. Atheroskleroz, arteriyel duvarda, lipid partiküllerinin infiltrasyonu, endotel hücrelerin disfonksiyonu, düz kas hücrelerinin proliferasyon ve migrasyonu, inflamatuvar ve immün hücrelerin toplanması, ekstrasellüler matriksin sentezi ile karakterize bir oluşumdur. Bu prosesler, lipitten zengin epigenetik olarak değişikliğe uğramış fibrosellüler lezyonların varlığı ile karakterizedir.

Mikro RNA'ların (miRNA), yaklaşık 22 nükleotid uzunluğunda protein kodlamayan (Noncoding) RNA sınıfına girmektedir. miRNA'lar proteine çevrilecek olan mRNA'ya spesifik bölgeden bağlanarak (3' untranslated bölge (3'UTR)), translasyonu inhibe eder. miRNA'ların mRNA'ya bağlanması, hedef genin tamamının susturulmasından ziyade, belirli bir kısmının down regülasyona uğramasında etkin rol oynar.

miRNA, atheroskleroz formasyonu sırasındaki moleküler mekanizması henüz net olarak anlaşılamamıştır. Bununla birlikte, atherosklerozda rol oynayan birçok miRNA bildirilmektedir. miRNA'ların, kontraktil ya da çoğalabilen fenotipli düz kas hücreleri üzerine etki ederek, vasküler remodelling ve neointima oluşumunda çok etkin rol oynadığı bildirilmektedir. miR-133, miR-125b, miR-26a, miR-663, and miR-126 gibi birçok miRNA'ların, endotel düz kas hücrelerinin fenotip ve fonksiyonu üzerine etkileri rapor edilmektedir.

miRNA'ların vasküler remodelling ve atherosklerozdaki rolünün anlaşılması ve katkısının bilinmesinin çok önemli olduğu son yıllarda bildirilmektedir. Özellikle miRNA'lar, kardiyovasküler hastalıklarda potansiyel terapötik hedefler olarak gündeme gelmektedir.

Panel-8c

ATEROSKLEROZA BÜTÜNLEYİCİ YAKLAŞIM

Emre Sarandöl

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Bursa

Ateroskleroz ve ona bağlı komplikasyonlar nedeniyle sıklıkla akut koroner sendrom veya inme gibi çeşitli hastalık tabloları açığa çıkmaktadır. En önemli halk sağlığı sorunlarından birisi olan atheroskleroz daha hastalık tablosu gelişmeden risk faktörlerinin saptanması ve uygun tedavi yaklaşımıyla ilerlemesinin durdurulmaya çalışıldığı fizyopatolojik bir süreçtir. Risk faktörlerinin pek çoğu, başta lipid profili parametreleri olmak üzere klinik biyokimya laboratuvarları tarafından çalışılmaktadır. Aterosklerotik kalp ve damar hastalık tablosunun tüm evrelerinde biyokimya testleri yaygın olarak kullanılmaktadır, ayrıca akut yangılı dönemlerde acil kardiyak profil testlerine başvurulmaktadır. Hangi tedavi yaklaşımının seçileceği ve tedavinin etkin olup olmadığı, yan etki açığa çıkıp çıkmadığı da laboratuvar testlerimiz değerlendirilerek karara bağlanmaktadır.

Bu sunumda lipid profili gibi her laboratuvarında yaygın olarak çalışılan testlerin olası hata kaynakları, dikkat edilmesi gereken ve tartışmalı konuların yanında C- reaktif protein, homosistein gibi risk faktörleri arasında kabul edilen ama henüz az kullanılan testler ve günlük uygulamaya aday testler üzerinde durulacaktır.

K-11

LABORATUVAR TIBBINİN DÜNÜ, BUGÜNÜ, GELECEĞİ

Gültekin Yücel

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Antalya

19. Yüzyılın ikinci yarısında Lambert-Beer yasasının ve kolorimetrik yöntemlerin bulunuşu ile analiz yöntemleri önce gıda ve hayvanlar üzerinde uygulanmaya başlandı, modern laboratuvar tıbbının 20. yüzyılın ilk yarısında vucut sıvılarındaki bileşenlerin öneminin anlaşılması ile ortaya çıktığını söyleyebiliriz. İnsan kanındaki analitlerin ölçümünde kolorimetrik yöntemlerin kullanılması, yeni yöntemlerin bulunması hızla yaygınlaşmaya başladı, 1960 lara gelindiğinde volumetrik, titrimetrik manuel yöntemler büyük çoğunlukla yerini spektrofotometrik testlere bırakmıştı.

Laboratuvar otomasyonunun temelini 1968 de atıldığını söyleyebiliriz. Norman Anderson isimli bir araştırmacı birçok hasta serumunu otomatize olarak analiz eden ve sonuçları print eden öncül otoanalizörleri geliştirdi. Sonraki yıllarda laboratuvar tıbbı, optik ve elektronik cihazlardaki teknolojik gelişmelere paralel olarak, yeni substratların keşfedilmesi, nefelometrik, turbidimetrik, florimetrik, kemiluminesans ve benzeri kimyasal yöntemlerin ve işaretli antikörlerle uygulanan immunassay yöntemlerinin ortaya çıkmasıyla büyük bir hız kazandı. Yazılım ve enformasyon sistemi, laboratuvar otomasyonunun vazgeçilmez bir parçası haline geldi. Hasta sonuçlarının elektronik ortamda saklanması standart hale geldi.

Günümüzde laboratuvar otomasyonu, barkodlu tüpler, pnomatik sistemler, tüpleri sınıflandıran ayırım cihazları, preanalitik sistem dediğimiz örnekleri otomatize olarak çalışmaya hazırlayan ve ayrıca örnekleri bir çok sekonder tüpe dağıtan alioquot yapabilen cihazları kapsamaktadır. Ayrıca işi biten örneklerin arşiv üniteleri denilen soğuk bölmelerde saklanmaları istenildiğinde geri çağrılmaları mümkün olmaktadır. Artık sonuçların elektronik ortamda saklanması rutin hale geldi, tam laboratuvar otomasyonundan söz edilmeye başlandı.

Tam laboratuvar otomasyonundan söz edilen günümüzde laboratuvar hizmetleri istenen düzeye gelmiş midir, son şeklini almış mıdır, tabii ki hayır. Eksikliklerimiz nelerdir, invazif olmayan yöntemlerde hızlı bir ilerleme yok, hastaların sonuç alma süreleri en az bir gün veya daha uzun sürüyor. Tıbbi laboratuvarların gelişiminde laboratuvar uzmanları çekirdeği oluşturan gruptur. Nasıl bugüne kadar laboratuvar tıbbının gelişmesine katkıları olmuşsa bundan sonra da olacaktır. Eksiklerimizden hareketle laboratuvar tıbbi gelecekte nasıl yönlenecektir? Yakın geleceği tahmin edebiliriz, uzak geleceği tahmin etmemiz daha zor, belki de mevcut teknolojiler tamamen değişecek.

İnvazif olmayan yöntemlerden raman spektroskopisi, surface enhanced raman scattering (SERS) yöntemi birçok analitin transkutan ölçümüne olanak sağlamaktadır, otofloresans yöntemi ile deriden advanced glycation end products (AGE) ölçümü, alın veya sternumdan bilirubin ölçümleri gibi invazif olmayan yöntemler günümüzde çok kısıtlı da olsa kullanılabilir.

Yakın gelecekte hasta başı testlerin point of care benzeri cihazlarla evlerde kullanımı muhtemel görünmektedir. Cep telefonu benzeri kameralı cihazlarla kurutma kağıdı benzeri materyaller kullanılarak basit kolorimetrik testler yapılması da olasıdır. Analizlerde idrar, tükürük, gaita gibi materyallerin kullanılması da invazif olmayan testlerin yaygınlaşmasını sağlayacaktır. Nanofluidic ve nanoelectronic kavramları gündeme gelecek, bu teknoloji belki de **lab on a chip (LOC)** kavramını gündeme getirecek, böylece laboratuvar hastanın ayağına getirilmiş olacaktır.

Uzak gelecekte 2030 lardan sonra laboratuvar tıbbi alanında neler olabilir, bunları öngörmek kolay değil, ancak herkesin cebine kimlik kartı gibi DNA mikro hatta nano chip lerin bulunması olasıdır, farmakogenomik uygulamalarına göre artık hekim kişinin genetik özelliğine göre ilaç yazacaktır. İnvazif olmayan testlerin yaygınlaşması, SERS benzeri yöntemle transkutan ölçüm yapabilen cihazların otomasyona uygun hale gelmesi veya üst düzey optik teknolojilerin gelişmesi ve ileri teknoloji ürünü optik sensörlerin kullanılması ile kısa sürede sonuç veren analiz yöntemlerinin ortaya çıkması olasıdır. **Nanobot** denilen nanoteknoloji ürünü hücre benzeri yapıların özel analitik sinyal gönderebilen sensör içerenleri üretilebilecek, bu yapılar spesifik olarak eriştikleri yerlerden aldıkları sinyalleri merkeze göndererek analitlerin miktarları ve nitelikleri belirlenebilecektir. Görüntüleme teknolojileriyle laboratuvar analiz teknolojilerinin de iç içe girmesi olasıdır. Özel fotonlarla ışımaların kimyasal reaksiyonu katalizlediği fotokatalitik reaksiyonların da devreye girmesi şimdilik ancak tahmin aşamasındadır.

Sonuçta gelecekte invazif olmayan, çok kısa sürede sonuç veren güvenilir laboratuvar testleri ortaya çıkacaktır, rutin laboratuvar testleri hastaneye gitmeden evde yapılabilecek, hastane laboratuvarları komplike testlerin yapıldığı merkezler olacak, artık sonuç bekleme tarihe karışacak, hastanın tüm bulgularına anında interaktif bankacılığa benzer biçimde cep telefonlarından ulaşılabilecek, belki de bu hayallerimizin de ötesine gidilecektir.

Panel-9a

ANTİTROMBOTİK TEDAVİ İZLEMİNDE LABORATUVAR

Sema Genç

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

Arteriyel veya venöz sisteme ait tromboembolik olaylar, gelişmiş toplumların morbidite ve mortalite sebeplerinin başında gelmektedir. Myokard infarktüsü, iskemik felç arteriyel tromboza, derin ven trombozu ve pulmoner emboli venöz tromboza sebep olan nedenler olarak sıklıkla ortaya çıkmaktadır.

Tromboz, normal hemostatik mekanizmayı oluşturan trombositler, koagülasyon faktörleri ve damar duvarının birlikte etkileşerek katıldığı faktörler olup, bu faktörlerde oluşacak yetersizliğe/bozukluğa bağlı olarak ortaya çıkar. Arteriyel veya venöz damarların lokal akım koşulları trombus oluşumunu etkiler. Arteriyel sistemde, hızlı kan akımı fibrin oluşumunu sınırlarken, artmış akım hızı ile koagülasyon faktörleri sürüklenir ve trombositler daha aktiflenerek trombositden zengin, az miktar fibrin içeren beyaz trombus ortaya çıkar. Buna karşılık venöz sistemde yavaş kan akım hızı, koagülasyon faktörlerinin birikmesine, esas olarak fibrin ve kırmızı hücreler ile az miktarda trombositlerin katıldığı trombinden zengin kırmızı trombus oluşumuna sebep olur. Venöz trombusdaki fibrin hakimiyeti, akut venöz tromboembolik olaylarda antikoagülan ilaçların kullanılmasına sebep olur.

Antikoagülanlar etki mekanizmalarına göre, koagülasyonun başlangıcını veya gelişimini inhibe ederler. Doku faktör/aktif faktör VII kompleksini hedef alan ilaçlar koagülasyonun başlangıcını baskımlarken, aktif faktör IX veya aktif faktör X veya kofaktörlerini, aktif faktör VIII ve aktif V'i inhibe edenler koagülasyonun gelişimini bloke eder ve trombinin hedef alarak fibrin oluşumunu azaltırlar. Akut venöz tromboembolik olaylarda hızlı etkili heparinler ve K vitamini antagonistleri trombus gelişimini engellemek için uzun yıllardır kullanılmaktadır. Düşük ve yüksek molekül ağırlıklı (unfraksiyone) heparinler -sülfatlanmış mukopolisakkaridler- antikoagülan etkilerini doğal antikoagülan olan antitrombinin bağlayarak ve etkisini artırarak gösterirler. Son yıllarda antitrombinin bağlayarak etki gösteren sentetik bir ilaç olan fondaparinux da geliştirilmiştir. K vitamini antagonisti, warfarin yaklaşık 50 yıldır venöz ve atriyal fibrilasyonla ilişkili tromboembolik olaylarda etkin olarak en sık kullanılan antikoagülandır. Vitamin K bağımlı koagülasyon faktörlerinin karboksilasyonunu inhibe ederek etki eden warfarinin (kumarin benzeri ilaçlar), terapötik etkisinin oldukça dar sınırlarda olması, diyetle ve diğer ilaçlarla etkileşimi gibi dezavantajları mevcuttur. Supraterapötik aktiviteye bağlı burun kanamasından intrakraniyal kanamaya kadar giden ciddi komplikasyonları nedeniyle terapötik düzeyinin dikkatli bir şekilde takip edilmesi gereklidir. Protrombin zamanı (PT) ölçümünü standardize şekilde gösteren INR ölçümü, warfarine bağlı antikoagülan etkinin değerlendirilmesi amacıyla kullanılmaktadır.

Son yıllarda mevcut antitrombotik ajanların dezavantajlarına karşılık non-warfarin oral antikoagülanlar (NOAC) veya novel oral antikoagülanlar olarak tanımlanan hedefe-spesifik ilaçlar geliştirilmiştir. Düzenli laboratuvar monitorizasyonuna ihtiyaç göstermediği belirtilerek klinik kullanıma sunulan, faz III çalışmaları tamamlanmış olan bu ilaçlar, güvenilir ve etkin şekilde uzun süre antikoagülan kullanılan kişilerde tercih edilmektedir. Bu ilaçlardan dabigatran spesifik olarak trombinin (aktif faktör II) bağlayarak koagülasyonu inhibe eder. Rivaroxaban ve apixaban ise spesifik olarak aktif FX'nu bağlar. Bu ilaçların yarı-ömürlerinin kısa olması (8-15 sa) , kısa sürede antikoagülan etkinin sağlanması veya sonlandırılması özellikleri ile K vitamini bağımlı ilaçlardan daha kolay kontrol edilebilmelerini sağlar. Plazma düzeylerinin ölçülmesinde likid kromatografi kütle spektrometresi (LC-MS/MS) referans yöntem olarak tanımlanmakla birlikte bu yöntemin validasyonu, laboratuvar tecrübesi, acil durumlarda test tamamlanma süresinin uzun olması gibi sınırlayıcı yönleri vardır. Dabigatrana bağlı antikoagülan etkinin değerlendirilmesinde PT/INR ölçümlerinin güvenilir olmadığı, INR'nin sensitif olmadığı gösterilmiştir. Trombin zamanı (TT) dabigatrana oldukça hassas bir test olup, dilue trombin zamanı (dTT) ve ekarin pıhtılaşma zamanı (ECT) dabigatranın kalibre edilmesi için geliştirilmiş testlerdir. Aktive parsiyel tromboplastin (aPTT) zamanının ise, dabigatranın pik terapötik düzeyinde kontrol düzeyinin 2-3 katına çıktığı saptanmıştır. aPTT ölçümü, dabigatran düzeyi ile ilişkili yaklaşık bir değerlendirmeyi sağlarken, dTT ve ECT plazmadaki dabigatran düzeyi ile lineer bir cevap eğrisi verir.

Direkt FXa inhibitörleri, rivaroxaban ve apixaban'ın antikoagülan etkilerinin ölçümünde kromojenik aktif faktör X ölçümü önerilmektedir. Rivaroxaban konsantrasyonunun, özellikle Recombiplastin ve Neoplastin kullanılarak yapılan PT zamanı sonuçları ile lineer ve doza bağlı uzadığını gösteren çalışmalar vardır. aPTT düzeyleri ve plazma rivaroxaban konsantrasyonu arasında benzer sonuçlar bildirilmekle birlikte PT ölçümünün daha hassas olduğu gösterilmiştir. Ticari reaktifler arasında önemli farklılıklar dikkate alınmalıdır. Plazma apixaban düzeyi ile PT ve aPTT uzunluğu arasında birbiriyile çelişen sonuçlar mevcuttur. Non-warfarin oral antikoagülanların belirtilen avantajları yanı sıra birçok araştırmacı bu ilaçlara başlanırken fayda ve risk dengesinin doğru değerlendirilmesinin ve optimal doz elde edilinceye kadar bireysel farklılıklara dikkat ederek aralıklarla laboratuvar monitorizasyonunun yapılmasını önermektedirler. Tromboz veya kanamanın tekrarlama, cerrahi veya girişimsel bir müdahale öncesi özellikle monitorizasyon önerilmektedir. Bunların yanı sıra, böbrek veya karaciğer yetersizliği bu ilaçların birikmesine kanama riskine yol açarken, çoklu ilaç kullanan hastalarda ilaç etkileşimleri, ilaçların metabolik yolundaki olabilecek genetik değişimler dikkate alınmalıdır.

Sonuç olarak, K vitamini bağımlı warfarine göre antikoagülan etkinin tek bir dozla kısa sürede oluşması, gerektiğinde sonlandırılması ve terapötik doz takibi gerekmemesi gibi uygulama kolaylıkları ön plana çıkarılarak klinik kullanıma sunulan bu ilaçların, trombotik olayların özellikle yaşlı popülasyonda sıklıkla gelişmesi nedeniyle bireysel farklılıklar dikkate alınarak kullanılması ve hastaların yakından izlenmesi gerekliliği unutulmamalıdır.

Panel-9b

ANTİTROMBOTİK TEDAVİ İZLEMİNDE LABORATUVAR

Burcu Barutçuoğlu

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Klinik Biyokimya Bilim Dalı, İzmir

Trombositler, hemostaz, tromboz ve inflamasyonda görev alan hücreler olup, antitrombositer tedavi kardiyovasküler hastalıklara bağlı mortalite ve morbiditenin azaltılmasında önemlidir. İrreversibl sikloksijenaz inhibitörü olan Aspirin ve P2Y12 adenozin difosfat (ADP) reseptör antagonisti olan clopidogrel gibi antitrombotik ilaçlara karşı gelişen direnç, hastalarda meydana gelen iskemik olaylar ile paralel olduğu bulunmuştur. Bu nedenle kardiyovasküler hastalıklarda, antitrombotik ilaçların etkisini test etmek için trombosit fonksiyon testleri ile hastaların izlenmesi gerekmektedir. Ancak in vivo trombosit fonksiyonları ve ex vivo trombosit fonksiyon testlerinin sonuçları arasındaki ilişki net olarak tam ortaya konulamamıştır.

Antikoagulan tedavilerin laboratuvar takibinin yıllardır bilinen sıkı takiplerinin tersine, antitrombositer tedavilerin takibi çok yaygın ve standardize edilmemiştir. Antitrombositer tedaviye başlama ve izleminde de yanıtlanması gereken bazı önemli sorular mevcuttur: 1. Hastanın trombositleri kullanılacak olan ajana karşı dirençli midir? 2. Hedeflenen düzeyde inhibisyon için gerekli doz nedir? 3. Tedavi sonlandırıldıktan sonra ne kadar sürede cerrahi girişim gibi hastayı büyük bir hemostatik sıkıntıya sokacak bir durum karşısında trombosit fonksiyonları tekrar normale döner? 4. Antitrombositer tedavi sonrası gözlenebilen trombositopeni gerçekten tedavinin kendisinden mi kaynaklanmaktadır? Hastaların klinik durumu ile yakından ilgili olan bu sorular nedeniyle antitrombositer tedavinin laboratuvar izlemi daha sıkı standardizasyon ve geliştirilen yöntemler ile sağlanmaya çalışılmaktadır.

Trombosit fonksiyon testleri trombosit fonksiyonlarının ölçümünde altta yatan mekanizmalar ve klinikte kullanım kolaylığına göz önünde bulundurularak sınıflandırılmıştır: Tarama testi olarak kullanılan ancak standardizasyonu sağlamadığı için terk edilen kanama zamanı ölçümü, Trombosit agregasyonu temeline dayanan agregometri testleri, akım sitometri testleri, hasta başı testleri (POCT).

Tarihi önemi olan ve "altın standard" yöntem olarak kabul edilen turbidimetrik trombosit agregometrinde trombosit zengin plazmada trombosit agregasyonunu ölçmek için ışık transmittansı kullanılmıştır. ADP, araşidonik asit (AA), trombin reseptör aktive edici peptid (TRAP) veya kollajen plazma örneklerine eklenir ve trombosit agregasyon seviyesi oluşan ışık transmittansı artışı ölçülerek tahmin edilir. Işık transmittans agregometrisi ile benzer bir prensibe dayanan bir başka yöntem impedans agregometridir. Tam kana bir agonist eklenmesini takiben iki özel metal tel arasında trombosit-trombosit agregasyonu sırasında artan elektriksel impedans ölçümü yapılır.

Akım sitometri testlerinde genel prensip aktif trombositlerde meydana gelen değişiklikleri göstermek ve trombositlerin yüzeyinde yerleşen aktivite göstergesi olacak yüzey reseptörlerinin saptanmasına dayanır. P-selektin, aktive GPIIb/IIIa ve lökosit-trombosit agregatlarının ölçümü akım sitometrisi ile ölçülen parametrelere dayanır. Diğer bir akım sitometri temelli ölçüm yöntemi vazodilatör-stimulated fosfoprotein (VASP) fosforilasyon testidir. VASP fosforilasyon testi ile prostoglandin E1 veya ADP gibi agonistlerle trombosit aktivasyon bağımlı sinyal ölçümü yapılır. VASP indeksi ortalama trombosit reaktivite yüzdesi olup trombosit aktivitesi ile ters orantılıdır. Özellikle P2Y12 blokeri olan klopidogrel'in biyolojik etkilerini ölçmede kullanılır.

POCT kullanımı son yıllarda trombosit fonksiyonlarının saptanmasında basit ve hızlı testler olmasından dolayı oldukça yaygınlaşmıştır. POCT geliştirilirken mevcut trombosit fonksiyon test prensipleri temel alınarak; primer hemostazı in vitro şartlarda simule eden ve kanama zamanı testine alternatif testler, turbidimetrik olarak fibrinojen kaplı boncuklar ve trombosit aktivatörleri içeren kartujlar kullanarak trombosit agregasyonunu ışık transmittans artışı olarak ölçen testler yada impedans agregometri ile ölçen testler geliştirilmiştir.

Trombositlerde AA metabolizması ile meydana gelen Tromboksan A2 hızla hidrolize uğrarak daha stabil ve biyolojik olarak inaktif bir metabolit olan Tromboksan B2'ye döner. Tromboksan B2 idrarda daha ileri yıkım ürünleri olan 2,3-dinor-TXB2 ve 11-dehidro-TXB2 döner. Trombosit aktivasyonunda bu yıkım ürünlerinin idrar düzeyleri artmaktadır ve aspirin ile sikloksijenaz enzim blokajı sağlandığında idrarda 2,3-dinor-TXB2 ve 11-dehidro-TXB2 düzeylerinde azalma izlenir.

Sonuç olarak, trombosit fonksiyon testleri çok çeşitli yöntemler ile çalışılabilen ve antitrombositer tedaviye yanıtı değerlendirmede kullanılmaktadır. Test cevabında azalma antitrombositer tedavinin inhibisyonundaki yetersizliğini yansıtmakta ve devam eden rezidüel trombosit reaktivitesini göstermektedir. Antitrombositer tedavi seçimi ve değişiklikleri bu sonuçlar doğrultusunda yapılmalıdır. Antikoagulan ilaç izleminde kullanılan INR, doku tromboplastininde elde edilen uluslararası standardizasyon sayesinde takip protokollerine girmiş ve sıkı bir şekilde klinisyenler tarafından uygulanmaktadır. Ancak mevcut trombosit fonksiyon testler yöntemlerinin çeşitliliği, ideal bir ölçüm metodunun tespit edilememiş olması ve ideal eşik değerlerinin olmaması antitrombositer tedavi izleminde daha çözülememiş olan sorunlardır.

Panel-9c

ANTİTROMBOTİK TEDAVİ İZLEMİNDE LABORATUVAR

Nezihi Barış

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, İzmir

Antitrombotik tedaviyi basitçe antiplatelet ve antikoagulan tedaviler olarak sınıflandırabiliriz. Ateroskleroza bağlı aterosklerotik vasküler olayların önlenmesinde ve tedavisinde plateletlerin adhezyonu ve agregasyonunu inhibe eden antiplatelet ajanlar kullanılmaktadır. Yine derin venöz tromboz ve pulmoner emboli, atriyal fibrilasyonun sebep olduğu arteriyal (serebral) embolilerin tedavisi ve önlenmesinde, metalik protez kapaklı hastalarda antikoagulan ajanlar kullanılmaktadır. Gerek antiplatelet gerekse de antikoagulan tedavi çalışmalarında net klinik faydadan söz edilmektedir. Yani istenmeyen kardiyovasküler olayların önlenmesi sırasında meydana gelen kanama olaylarının çıkarılması ile oluşur. Bir taraftan olayları önleme diğer taraftan da hastaların kanama komplikasyonlarından korunması amaçlanmaktadır.

Hastaların tedavisi planlanırken çok iyi takip edilmesi ve ilaçların dozlarının ayarlanması için çeşitli laboratuvar ölçümlerine ihtiyaç vardır. Laboratuvar parametrelerinin önemi kişisel farklılıkları ve klinik olayları (gerek kanama gerekse de trombotik olaylar) öngördürmedeki gücü ile ilgilidir. Hastaların genetik farklılıklarından kaynaklanan enzim düzeyleri, ilaçları metabolize etme hızları veya koagülasyon faktörlerini üretme hızları kişiden kişiye farklılıklar göstermektedir. Bu sebeple takip parametreleri genellenmeye çalışılsa da kişiye özel parametrelerin bulunması veya takiplerin kişiselleştirilmesi gerekir. Çoğu zaman hala çözemediğimiz mekanizmalarla etkili ilaç tedavisi parametreleri (etkin INR düzeyleri) olmasına rağmen trombotik olaylarla karşılaşmaktadır.

Antiplatelet tedavi de plateletlerin ne kadarının inhibe olduğu, sayısı, fonksiyonları klinisyen tarafından bilinmek istenir. Fakat bazı vakalarda antiplatelet ilaçlara direnç gösterilmese de aterosklerotik olaylar meydana gelebilir. Burada damar duvarından kaynaklanan patolojiler de dikkate alınmalıdır.

Antitrombotik tedaviler gerek etkinlik gerekse de aşırı dozlama sonucu kanama uç noktaları arasında seyreden hassas tedavilerdir. Bu tedavilerin takibinde laboratuvar parametreleri ne kadar çok bilinirse öngörü o kadar artar. Tabii en çok istenen verinin kişiselleştirilmesidir.

K-12a

KRONİK BÖBREK HASTALIĞI VE DİYALİZ İZLENİMİNDE LABORATUVAR

Esin Yılmaz

Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Merkez Laboratuvarları, Klinik Biyokimya Bölümü, Antalya

Kronik hastalıklar 21. yüzyılın küresel sağlık politikalarında mücadele edilen önemli sorunlardan biridir. Kronik böbrek hastalığı (KBH), prevalans ve insidansının giderek artması, tüm bireylerin yaşam kalitesini azaltması, yüksek morbidite ve mortalite oranları yanı sıra gerek diyaliz, gerekse böbrek nakilleri ile ülkelerin sağlık bütçelerine büyük yük getirmektedir.

Erken tanı KBH gelişmesini önleyebilir veya ilerlemesini durdurabilir. Hastalığın farkındalık oranı erken tanı açısından çok önemlidir. Bu oran dünyada %10 civarında iken Türkiye’de %2’nin altındadır.

Türkiye’de 2012 verilerine göre KBH oranı %15,7 olup, yaklaşık 6 kişiden biri böbrek hastasıdır. Glomerüler filtrasyon hızı (GFH) düşük olanların (<60 ml/dak/1,73 m²) veri oranı %5,1 olup yaklaşık 20 kişiden biri kritik evrededir.

KBH erken tanı konulduğunda önlenebilir veya ileri evrelere seyri yavaşlatılabilen bir hastalıktır. Türkiye Kronik Böbrek Hastalığı Prevalans Çalışmasına (CREDIT) göre, %10,5 kadar hastanın son dönem böbrek yetmezliğine (SDBY) gidişi erken tanı ile önenebilir durumdadır.

Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO), KBH’yi şöyle tanımlamıştır:

- Üç ay veya daha uzun süren BÖBREK HASARI (GFH azalması olsun ya da olmasın); sağlığa etkileri olan patolojik anormallikler, böbrek hasarı göstergeleri, idrar ve/veya kan anormallikleri, görüntüleme yöntemleriyle saptanan anormallikler, böbrek transplantasyonu

VE / VEYA

- Üç ay veya daha uzun süren GFH AZALMASI (<60 ml/dak/1,73 m²) (böbrek hasarı olsun ya da olmasın)

KDIGO 2012 kılavuza göre, KBH evreleri albüminüri (A1, A2 ve A3) ve GFH (G1, G2, G3a, G3b, G4 ve G5) derecelerine göre dört risk kategorisine ayrılmaktadır. KBH sınıflandırılmasında uluslararası standardizasyonun sağlanması adına böylesi sayısal verilerin kullanılması önemlidir.

GFH, böbrek hastalıklarının tanısı, sınıflandırılması ve izlenmesi açısından kritiktir.

GFH ölçümü, ideal bir filtrasyon belirtecinin idrar ve/veya plazmadan temizlenme hızının belirlenmesi ile yapılır. Bu ideal markerlerin glomerülden serbestçe filtrelenmeleri (reabsorbe veya metabolize olmamaları, böbreklerde sentez veya salgılanımının olmaması) ve böbrek fonksiyonlarını etkilememeleri gerekir.

GFH ölçümünde kullanılan endojen ve ekzojen belirteçler bulunmakta olup her birinin farklı avantaj ve dezavantajları mevcuttur. Kreatinin, GFH belirlenmesinde rutin olarak kullanılan endojen belirteçtir. Son zamanlarda serum sistatin C konsantrasyonu, kas kütlesi ve diyetten etkilenmemesi sebebiyle alternatif olarak endojen belirteç olarak kullanılmaya başlanmıştır.

İdrar toplanmasına gerek kalmaksızın serum kreatinin düzeyi ve bazı klinik değişkenler (vücut ağırlığı, yaş, cinsiyet ve ırk) kullanılarak tahmini GFH (estimated glomerular filtration rate, eGFR veya GFH hesabı, hGFH) hesaplanabilmektedir. Bu amaçla, serum kreatinin düzeyine dayanan çeşitli matematiksel dönüşümleri içeren Cockcroft-Gault, MDRD, CKD-EPI ve çocuklarda Schwartz gibi formüller geliştirilmiştir.

Bunlardan CKD-EPI formülünün, genel olarak diğerlerinden daha doğru sonuç verdiği ileri sürülmektedir. Sistatin C ile hGFH saptamak için de CKD-EPI formülü temel alınarak geliştirilmiş yeni formüller mevcuttur.

Serum kreatinin ölçümü yapılan bireylerde bu formüller kullanılarak hGFH’nin rutin olarak raporlanması, özellikle erken evre KBH’nin saptanmasına önemli katkı sağlayabilir.

K-12b

KRONİK BÖBREK HASTALIĞI VE DİYALİZ İZLENİMİNDE LABORATUVAR

Meltem Seziş

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Nefroloji Bilim Dalı, İzmir

Kronik böbrek yetmezliği (KBY) ülkemizde ve dünyada oldukça sık görülen, morbidite ve mortalite oranları yüksek olan, yaşam kalitesini olumsuz etkileyen, sağlık bütçelerine büyük yük getiren, farkındalığı ve erken tanısı düşük olan, buna karşın erken tanı konulduğunda önlenilebilir veya ileri evrelere seyri yavaşlatılabilen bir hastalıktır.

National Kidney Foundation - Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (NKF-KDOQI) tarafından hazırlanan 2002 yılı Kronik Böbrek Hastalığı Değerlendirme ve Sınıflama Kılavuzuna göre KBY; 1) Glomerüler Filtrasyon Hızında (GFH) azalma olsun veya olmasın, böbrekte 3 ay veya daha uzun süre devam eden yapısal veya fonksiyonel anormallikler olması, ya da 2) Böbrek hasarı olsun ya da olmasın GFH'nin 3 ay veya daha uzun süredir 60 ml/dk/1,73 m²'den daha düşük olması olarak tanımlanmıştır. GFH < 15ml/dk olan hastalar evre 5 son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) olarak sınıflandırılmakta ve bu hastalara renal replasman tedavileri olarak diyaliz (periton veya hemodiyaliz) veya renal transplantasyon önerilmektedir. Türk Nefroloji Derneği (TND) tarafından gerçekleştirilen CREDIT çalışması ile ülkemizde KBY prevalansı ile eşlik eden komorbid durumların sıklığı saptanmıştır. Türkiye'deki genel erişkin popülasyonda KBY prevalansı yüzde 15,7 bulunmuştur. TND Böbrek Kayıt Sistemi verilerine göre ülkemizde SDBY'nin prevalansı giderek artmaktadır. Türkiye'de 2001 yılında milyon nüfus başına 314 olan SDBY'li hasta sayısı yaklaşık 10 yıllık sürede 2,5 kattan fazla artarak 2012 yılında 816'ya ulaşmıştır. 2012 yılındaki SDBY insidansı ise milyon nüfus başına 139 olarak belirlenmiştir. SDBY sıklığındaki artışın en önemli iki nedeni; toplumun yaş ortalamasının giderek artması ve ülkemizde diyabetin epidemik haline gelmesidir. 2012 yılı verilerine göre insidan SDBY'li hastaların yüzde 64'ünde etyolojik neden diyabet veya hipertansiyondur.

1. Tanı Testleri

a) Böbrek Fonksiyonunun Değerlendirilmesi

Serum kreatinin düzeyi: Serum kreatinin düzeyi pratikliği ve ucuzluğu nedeniyle böbrek fonksiyonunun standart laboratuvar ölçütü olarak kullanılmakla birlikte, aslında GFH'nin iyi bir göstergesi değildir. Serum kreatinin düzeyi ile GFH arasında doğrusal olmayan bir ilişki vardır. Genellikle GFH yüzde 50'den fazla azaldığı zaman serumda kreatinin düzeyi yükselmeye başlar. Bu nedenle, erken evre böbrek hastalığının saptanmasında sıklıkla yetersiz kalmaktadır. Ayrıca kas kitlesindeki değişiklikler, kas yıkımına yol açan durumlar, kreatininin proksimal tübül sekresyonunu inhibe eden bazı ilaçlar (simetidin gibi), diyetle et tüketimi kreatinin düzeyinde değişikliklere yol açar. Büyük oranda kas kitlesindeki değişikliklerin sonucu olarak cinsiyet ve yaş da kreatinin düzeyini etkiler.

Glomerüler Filtrasyon Hızı: Böbrek fonksiyonunun değerlendirilmesinde kullanılan en değerli tanınan araç GFH'dir. GFH'nin hesaplanması için kullanılan yöntemler şunlardır:

- **İnülin klirensi:** GFH ölçümünün altın standardı olarak kabul edilen inülin klirensi böbrek fonksiyonunun en doğru ölçüm yöntemidir. Ancak, teknik zorluklar nedeniyle günümüzde araştırma amacıyla kullanılmaktadır.
- **Endojen kreatinin klirensi (24 saatlik idrar toplanarak):** GFH'nin ölçümünde en sık kullanılan güvenilir yöntemlerden birisi endojen kreatinin klirensidir. Ancak, kreatininin proksimal tübülüslerden sekresyonu nedeniyle GFH'yi olduğundan yüksek gösterir. Sağlıklı bireylerde yüzde 10-15 düzeyinde olan bu fark, ileri böbrek yetmezliği varlığında yüzde 40'a kadar yükselebilir. Ayrıca 24 saat süreyle idrar toplanma gereksinimi, endojen kreatinin klirensin rutin kullanımını kısıtlar.
- İdrar toplanmasına gerek kalmaksızın serum kreatinin düzeyi ve bazı klinik değişkenler (vücut ağırlığı, yaş, cinsiyet ve ırk) kullanılarak tahmini GFH hesaplanabilmektedir. Bu amaçla, serum kreatinin düzeyine dayanan çeşitli matematiksel dönüşümleri içeren **Cockcroft-Gault**, **MDRD**, **CKD-EPI** gibi formüller geliştirilmiştir. Bunlardan CKD-EPI formülünün, diğerlerinden daha doğru sonuç verdiği ileri sürülmüştür.

b) Böbrek Hasarının değerlendirilmesi;

İdrar sedimenti ve Albuminüri (mikroalbuminüri/Makroalbuminüri)

2. Klinik ve laboratuvar

Hastaların klinik semptom ve bulguları böbrek yetmezliğinin derecesi ve gelişme hızı ile yakından ilişkilidir. Glomerüler filtrasyon değeri 35-50 ml/dakikanın altına inmedikçe hastalar semptomsuz olabilir. Hastaların ilk semptomları genellikle noktüri ve anemiye bağlı halsizliktir. GFH 20-25 ml/dakika olunca hastada üremik semptomlar ortaya çıkmaya başlar. GFH 5-10 ml/dakikaya inince son dönem böbrek yetmezliğinden bahsedilir ve hastalar diyaliz, renal transplantasyon gibi renal replasman

tedavilerine ihtiyaç duyarlar.

Böbreğin ilk bozulan fonksiyonlarından birisi idrarı konsantrasyon etme yeteneğinin azalmasıdır; diurnal ritim bozulur ve hastalarda noktüri başlar. KBY olan hastalarda son dönem böbrek yetmezliğine kadar su, sodyum ve potasyum dengesi normal koşullarda korunur ancak alt ve üst sınır limitleri azalmıştır. Tuzlu yiyen hastalarda hipervolemi veya ihtiyaçtan fazla su tüketilmesine bağlı hiponatremi gelişebilir. Distal tübül ve kolonda, aldosteron ve diğer faktörlerin etkisi ile potasyum dengesi korunmaya çalışılır ve glomerüler filtrasyon değeri 5 ml/dakikanın üzerinde iken hiperpotasemi nadiren gelişir. Glomerüler filtrasyon değeri 20-30 ml/dakika arasında iken anyon açığı normal metabolik asidoz gözlenirken glomerüler filtrasyon değerinin 20 ml/dakika altına inmesi durumunda anyon açığı artmış metabolik asidoz gelişir. Üremik kemik hastalığı, yüksek dönüşüm hızlı kemik hastalığı (sekonder hiperparatiroidizm), osteomalazik tip kemik hastalığı, alüminyuma bağlı ve bağımsız düşük dönüşüm hızlı (adinamik) kemik hastalığı olmak üzere sınıflandırılmaktadır. Mikst (mixed, karışık) formlar da görülebilmektedir. Kronik böbrek yetmezliğinin erken dönemlerinden itibaren fonksiyonel nefron sayısındaki azalma ile birlikte fosfat retansiyonuna yatkınlık gelişir. Bu durum sekonder hiperparatiroidizm ile kompanse edilir.

Bu nedenle özetle kronik böbrek yetmezliği hastalarının izleminde;

- a) **Böbrek fonksiyonlarının ve hedef organ hasarının değerlendirilmesinde:** GFH ölçümü (24 saatlik idrarda kreatinin klirensi), proteinüri düzeyinin ölçülmesi
- b) **Elektrolitlerin ve asidozun değerlendirilmesi:** serum sodyum, potasyum ve bikarbonat düzeyleri
- c) **Anemi değerlendirilmesi:** Hemogram, Demir, Demir bağlama kapasitesi, Ferritin düzeyleri (3 ayda bir) gereğinde B12 ve folik asit düzeylerinin ölçümü
- d) **Kemik metabolizması:** serum kalsiyum, fosfor, Parathormon (3 ayda bir) ve gereğinde D vitamini düzeyi bakılması
- e) **Nutrisyon ve inflamasyonun değerlendirilmesi:** serum albümin, serum kreatinin, kolesterol, trigliserid ve serum CRP düzeyleri

Diyaliz hastalarında bu yapılan biyokimyasal tetkiklere ilave olarak yapılan diyaliz işleminin etkinliğini ölçen klirens testleri:

Hemodiyaliz hastalarında: üre azalma oranı (URR) ve Kt/V (ayda 1 defa) , periton diyaliz hastaları için ise; Kt/V, haftalık reatinin klirensi ve periton geçirgenliğinin değerlendirildiği periton Fonksiyon Testi (PFT) (6 ayda 1 defa) yapılır.

K-13a

PEDİYATRİK REFERANS DEĞERLERİN ÖNEMİ VE HIPOFOSFATAZYA

Yaşar Enli

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Denizli

Referans aralıkları tıbbi karar araçlarıdır. Hesaplanmaları, özellikle de karar sınırlarının saptanması tartışma konusu olmaktadır. Teknolojinin ilerlemesiyle analiz teknik ve yöntemlerinin çeşitliliğinin artması pratik, güvenilir hesaplama yöntemlerinin gerekliliğini de artırmaktadır. Klinik laboratuvarlarda referans aralıkları hesaplanmasında NCCLS (parametrik olmayan) ve IFCC'nin (parametrik ve parametrik olmayan) önerdiği yöntemler en yaygın kullanılanlardır. Ayrıca zaman ve masraf açısından daha avantajlı olduğu düşünülen laboratuvara başvuran hasta verilerinden yararlanılması da önerilmektedir. Çalışmanın planlanmasında en önemli aşama referans bireylerin seçimidir. Seçilen yaş grubu, cinsiyet ve ortaya çıkan diğer alt gruplar için en az 120 birey gerekmektedir. Sayı yanında sağlıklı olduğu düşünülen bireylerin seçimi de önemle üzerinde durulması gerekli bir konudur. Bu nedenle bireylerin seçiminde anket formları hazırlanmalıdır. Anket formları sağlıklı olduğu düşünülen bireylerin seçilmesine ve referans aralığı saptanacak analiti etkileyen preanalitik etkenlerin hesaba katılmasına olanak sağlamalıdır.

Tıpta, laboratuvar analiz sonuçlarına göre hastalığın olup olmadığı, iyileşmenin derecesi veya terapötik yarar konusundaki kararlar tek bir değere göre alınır. Hekimin kararını etkilemesi yanında bu değerler, bireyin veya hastanın yaşamında olumsuzluklara neden olabilmektedir. Bu nedenle laboratuvar test sonuçlarının özellikle kritik karar düzeyleri konusunda tereddütlere neden olmaması gerekmektedir. En çok tartışılan konular arasında olan bu karar değerleri arasında sağlıklı olduğu düşünülen popülasyondaki ölçüm sonuçlarından elde edilen referans aralık sınırları da bulunmaktadır. Veri toplama açısından değerlendirildiği zaman sağlıklı birey bulunması zorluk yaratmaktadır. Özellikle yaş gruplarına göre hesaplamak istendiği zaman zorluk daha artabilecektir.

Hipofosfatazya (HPP), doku non-spesifik alkalin fosfat (TNSALP) kodlayan gende inaktive edici mutasyonlar ile ortaya çıkan nadir bir metabolik hastalıktır. HPP'nin biyolojik belirtisi, düşük TNSALP aktivitesidir. Katalitik domain veya TNSALP proteinin diğer bölgelerini etkileyen mutasyonlar, TNSALP aktivitesinin azalmasına ve HPP'ye neden olabilir.

Normal kemik mineralizasyonu sırasında, TNSALP osteoblast membranındaki inorganik pirofosfatı (Ppi) defosforile ederek, inorganik fosfat (Pi) üretir. Pi ve Ca⁺⁺ hidroksiapatit kristallerini oluşturur. HPP'de düşük TNSALP aktivitesi, ekstraselüler Ppi birikimine yol açar. Ppi, kemik mineralizasyonunun etkili bir inhibitörüdür. Piridoksal-5'-fosfat (PLP), B6 vitaminin aktif formudur. Normal şartlarda, TNSALP, PLP'yi defosforile ederek, piridoksal (PL) üretir. PL hücre membranına geçer ve yeniden PLP'ye fosforile olur. İntraselüler PLP, nörotransmitter sentezinde rol oynar (örn. GABA, dopamin, serotonin, vs.). Hipofosfatazya'da, beyindeki PLP eksikliği nedeniyle nöbet gelişebilir. Serum PLP düzeyi ile idrar fosfoetanolamin (PEA) düzeyleri artmış olarak saptanır.

TNSALP geni, kromozom 1'in kısa kolunda bulunur (1p36.1-34). HPP'da, en az 280 farklı mutasyon tanımlanmıştır. Spesifik genetik mutasyonların prevalansı, bazı popülasyonlarda daha yüksektir. Kalıtsallık otozomal dominant veya otozomal resesif olabilir. Perinatal veya infantil HPP, genellikle otozomal resesif geçişlidir. Çocukluk (juvenil), erişkinlik ve odontohipofosfatazya otozomal dominant veya otozomal resesif geçişli olabilir. İkizlerde ve aynı mutasyonları paylaşanlarda dahi, HPP'nin tablosunda ve şiddetinde önemli farklılıklar olabilir.

HPP'nin Tanı Belirtisi Düşük ALP Aktivitesidir. Serum veya plazma ALP aktivitesinin normal referans aralığı, yaşa ve cinsiyete göre değişir. Birçok laboratuvar da düşük ALP aktivite düzeyi işaretlenmez.

Tam referans aralığı bildirildiğinde de, şu hususlara dikkat edilmelidir: Referans değerleri kullanılan yöntemle göre değişir, her laboratuvarın yaş ve cinsiyete göre ayarlanmış referans aralıkları farklı olabilir.

Normal TNSALP aralığı yaşa ve cinsiyete göre değişir. Yaşamın ilk 2 haftasında ALP düzeyleri daha düşükken, sonraki 1 yaşa kadar olan süreçte düzeyler artar. 1-10 yaşa kadar düzeyler biraz düşerek seyredir. 10-13 yaş arasında ALP düzeyleri artar. Kızlarda 13 yaştan sonra ALP düzeyleri azalırken, erkeklerde yüksek seyredir. Erkeklerde azalma yaklaşık 17 yaş civarında başlar. Yaklaşık 13 yaşına kadar cinsiyetler arası farklılıklar saptanmazken, 13 yaşından sonraki yaşlarda erkeklerdeki ALP düzeyleri kızlara göre daha yüksek saptanır.

Bu nedenlerdir ki, ALP referans aralıkları, kız ve erkeklerde yaşa ve cinsiyete göre çok dikkatli hesaplanmalıdır.

K-13b

PEDİYATRİK REFERANS DEĞERLERİN ÖNEMİ VE HIPOFOSFATAZYA

Serap Turan

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı, İstanbul

Alkali fosfataz (ALP) rutin klinik ve laboratuvar tetkik isteme pratiğinde çok sık kullanılan bir laboratuvar parametre olup, şimdiye kadar hemen her zaman yüksekliği açısından değerlendirilmekte idi. ALP yüksekliği raşitizm gibi sık görülen kemik hastalıklarının ve karaciğer hastalıklarının değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. Ancak laboratuvar olarak çok sık kullanılmasına rağmen sonuçların raporlanmasında sorunlar bulunmaktadır. Bu durum sadece ülkemiz için değil uluslararası pek çok laboratuvar da benzer şekildedir. Görülen problemlerden en önemlisi yaş gruplarına göre değil; referans aralığı olarak sadece erişkin değerlerinin verilmesidir. Çocukluk çağındaki dolaşımdaki ALP'nin %90'ına kadar olan miktarda kemikten kaynaklanmaktadır ve özellikle süt çocukluğu ve ergenlik dönemleri gibi büyümenin hızlı olduğu dönemlerde kemik fraksiyonundaki artış nedeni ile ALP değerleri erişkin üst sınır değerlerinin 4 katına kadar çıkabilmektedir. Ayrıca, ALP kolorimetrik yöntemle çalışılmakla birlikte 2-amino-2-methyl-1-propanol (AMP) ve diethanolamine (DEA) olmak üzere iki farklı tampon çözeltisi kullanılmakta ve DHEA ile bakılan ALP değerleri daha yüksek bulunmaktadır (1-12). Ve de laboratuvar sonuçlarında hangi tampon çözeltisinin kullanıldığı rapor edilmemektedir.

Ek olarak; ALP düşüklüğüne yönelik bir raporlama yapılmamakta ve tüm sonuçlarda alt sınır sıfır olarak verilmektedir. Bu nedenle ALP düşüklüğü hem yaşa özgü referans değerlerinin verilmemesi hem de alt sınır değerlerinin verilmemesi nedeni gözden kaçmaktadır.

Hipofosfatasya (HPP) (OMIM #146300, #241500, #241510), düşük serum alkalin fosfataz (ALP) aktivitesi yani hipofosfatazemi ile karakterize bir osteomalazi-raşitizm türüdür (13). HPP nadir görülen monogenetik ve multisistemik genetik geçişli, kemik ve dişlerde mineralizasyon bozukluğuna neden olan metabolik bir hastalıktır. Hipofosfatazyadaki düşük ALP'nin nedeni doku nonspesifik ALP (TNALP) izoenziminin, TNALP genindeki fonksiyon kaybı ile giden mutasyonlara bağlı düşmesidir. HPP'de TNALP fonksiyon kaybı nedeni ile ekstraselüler ortamda toplanan TNALP substratları mineralizasyonu inhibe ederek iskelet bulgularına neden olur (14). HPP tanımlanması ile ALP'nin kemik formasyonundaki yeri daha iyi anlaşılmıştır. Bu enzimin hidrolize ettiği inorganik pirofosfat (PPi), B6 vitamininin major formu olan piridoksal 5-fosfat (PLP), Fosfoetanolamin (PEA) maddelerinin birikmesi ile madde birikmesine ait metabolik hastalık profili oluşur. Ayrıca PLP ve PEA düzeyleri de yaşla birlikte değişim göstermektedir.

Referanslar

1. Turan S, Topcu B, Gökçe İ, Güran T, Atay Z, Omar A, Akçay T, Bereket A. Serum alkaline phosphatase levels in healthy children and evaluation of alkaline phosphatase z-scores in different types of rickets. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2011;3(1):7-11
2. Schiele F, Henny J, Hitz J, Petitclerc C, Gueguen R, Siest G. Total bone and liver alkaline phosphatases in plasma: biological variations and reference limits. *Clin Chem* 1983;29:634-641.[Abstract] / [PDF]
3. Kruse K, Bartels H, Gunther H. Serum alkaline phosphatase isoenzyme in childhood. *Eur J Pediatr* 1977;126:53-59.
4. Statland BE, Nishi HH, Young DS. Serum alkaline phosphatase: Total activity and isoenzyme determinations made by centrifugal fast analyzer. *Clin Chem* 1972;18: 1468-1474.
5. Plomteux G, Reginster N. Measurement of the hepatic, intestinal and bony fractions of the serum alkaline phosphatase. *Ann Biol Clin Paris* 1980;38:215-222. [
6. Crofton PM. Wheat-germ lectin affinity electrophoresis for alkaline phosphatase isoforms in children: age-dependent reference ranges and changes in liver and bone disease. *Clin Chem* 1992;38:663-670.
7. Fleisher GA, Eickelberg ES, Elveback LR. Alkaline phosphatase activity in the plasma of children and adolescents. *Clin Chem* 1977;23:469-472
8. Penttilä IM, Jokela HA, Viitala AJ, Heikkinen E, Nummi S, Pystynen P, Saastamoinen J. Activities of aspartate and alanine aminotransferases and alkaline phosphatase in sera of healthy subjects *Scand J Clin Lab Invest* 1975;35: 275-284.
9. NW Tietz, CA Burtis, P Duncan, K Ervin, CJ Petitclerc, AD Rinker, D Shuey and ER Zygowicz. Enzyme working group of the Subcommittee on Standards, American Association for Clinical Chemistry, Study group on alkaline Phosphatase. A reference method for measurement of alkaline phosphatase activity in human serum. *Clin Chem* 1983;29:751-761.
10. International Federation of Clinical Chemistry. Expert panel on enzymes, Part 5, IFCC method for alkaline phosphatase. Ase (orthophosphoric monoester phosphohydrolase, alkaline optimum, EC 3.1.3.1). *Clin Chim Acta* 1983;135:339-367.
11. Bretaudiere JP, Vassault A, Amsellem L, Pourci ML, Thieu-Phung H, Bailly M. Criteria for establishing a standardized method for determining alkaline phosphatase activity in human serum. *Clin Chem* 1977;23:2263-2274.
12. Committee on Enzymes of the Scandinavian Society for Clinical Chemistry and Clinical Physiology. Recommended methods for the determination of four enzymes in blood. *Scand J Clin Lab Invest* 1974;33:291-306.
13. Online Mendelian Inheritance in Man OMIM (TM). McKusick- Nathans Institute of Genetic Medicine, John Hopkins University (Baltimore, MD) and National Center for Biotechnology Information, National Library of Medicine (Bethesda, MD), <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/>; July 1, 2011.
14. Whyte MP. Hypophosphatasia: Nature's window on alkaline phosphatase function in humans. In: Bilezikian JP, Raisz LG, Martin TJ, editors. *Principles of Bone Biology*. 3rd ed. San Diego: Academic Press; 2008. p. 1573e98.

K-14

KANSER SAVAŞINA YENİ YAKLAŞIM: “PRECISION MEDICINE”

Emin Kansu

H.Ü. Kanser Enstitüsü Emekli Öğretim Üyesi

Kanser tedavisinde uzun yıllar cerrahi, kemoterapi ve radyoterapi yöntemleri kullanılmış ve son 25 yıl içinde biyolojik ajanlar (biyoterapi) da terapötik alanda önem kazanmıştır. Tüm bu yaklaşımlara rağmen kanser hastalarında rölapsin izlenmesi, mortalitenin azaltılması ve uzun süreli sağkalım oranlarında istenen başarılarla ulaşılamamıştır. İnsan genomunun 2001 yılında haritalanması sonrasında sağlıklı ve hastalıklı bireylerin genomları sekanslanmaya başlanmış (whole genome sequencing) ve özellikle kanserli hastalarda çok önemli veriler elde edilmiştir

(*Cancer Genome Atlas*). Bu alanda ilk ele alınan akciğer kanserinde *driver* ve *passenger* mutasyonlar çalışılarak “*aynı hastada gelişen bir akciğer kanserinin kendi içinde bile çok fazla sayıda farklı gen mutasyonları*”nın varlığı belirlenmiştir. ABD’de NCI Direktörü Dr.Harold Varmus yaptığı bir konuşmada kanserin *çok kompleks bir hastalık* olduğunu ve her bir kanserin *kendi içinde 100’den fazla farklı kanser türü* olduğunu ifade etmiştir.

Bu verilere dayanarak, uzun yıllar kanser tedavisinde istenen başarının elde edilememesinin nedeni olarak her bir hastada genomik profilin iyi bilinmemesi konusu giderek önem kazanmıştır. Bir hastaya kanser tanısı konulduktan sonra “*tümör dokusunun histopatolojik, immünoopatolojik ve genomik profil*” çalışmalarının yapılması gerekmektedir. Sonuçta, tümör hücrelerinin genomik yapısı, varsa mutasyonlarının belirlenmesi ve farklı hücre türlerinin gösterilmesi (*heterojenite*) tedavinin rasyonel planlanmasına imkan sağlayacaktır. Gelecekte bu yeni perspektif yardımıyla genomik profil tayinleri sonucu belirlenen kanser hastasının genom yapısı çok daha duyarlı ve doğru (*Precision*) prensipleri temel alan terapötik planlama yapılmış olacaktır (*Precision Medicine*). “*Precision Medicine*” terimi son yıllarda kullanılmaya başlanan ve temel bilimlerde olan gelişmelerin en etkin ve duyarlı şekilde hasta tedavisine çevrilmesi (*translation*)’ni ifade etmektedir. “*Precision Medicine*” teriminin henüz tam Türkçe karşılığı yerleşmiş değildir.

Günümüzde, kanser ve diyabet başta olmak üzere birçok hastalık için koruyucu yaklaşımlar veya kesin tedavi yöntemleri henüz tanımlanmış değildir. Çok sayıda hastalık için preventif ve etyolojiye yönelik çalışmalar ile moleküler biyolojik ve çevresel araştırmalara ihtiyaç vardır. “*Precision Medicine*” hastalıkların korunması ve tedavilerinde geleceğin çok ümit veren yeni bir yaklaşım modelidir. Bu model, bireylerin genlerini, çevrelerini ve yaşam şekillerindeki değişkenleri dikkate alarak hastanın tedavilerini şekillendirmektedir. “*Precision Medicine*” henüz hasta tedavilerinde günlük uygulamaya geçmiş değildir. “*Precision Medicine*” biyomedikal temel araştırmaları klinik uygulamalar ile entegre edilmesine imkan veren ve bireysel (*personalized*) hasta uygulamasına imkan sağlayan yaklaşımları içeren bir terim olarak kullanılmaktadır. Son yıllarda, insan hastalık genlerinin haritaları “*genome sequencing= genom sekanslama*” teknikleri ile klinisyenlerin yararlanabilecekleri formatlarda ve giderek azalan maliyetlerde kısıtlı da olsa temin edilmeye başlanmıştır. “*Precision Medicine*”ın gelecekte sağlık hizmetlerinin ve daha kesin tedavilerin planlanmasında büyük önem taşıyacak bir model olması beklenmektedir. Ancak, bu model araştırma merkezleri, üniversite, farmasötik sektör ve kamu kaynaklarının yakın işbirliği (*network*) içinde çalışmasını da gerekli kılmaktadır.

Gelecekte onkoloji alanında, “*Precision Medicine*” yaklaşımı, bireysel genomik, biyoinformatik, ileri moleküler biyolojik teknikler ve yeni oluşturulacak stratejiler yardımıyla kanser tedavileri çok daha duyarlı (*Targeted Therapy/Personalized Medicine*), yüksek oranda şifa ve sağkalım elde edebileceğimiz inovatif bir yaklaşım olacaktır. Bu yeni yaklaşım modeli ile uzun vadede ülkelerin ilaç harcamalarında farmako-ekonomik olarak önemli tasarruflar sağlanacağı da öngörülmektedir. ABD-NIH Direktörü Dr. Francis Collins 17 Eylül 2015 tarihinde “*NIH Working Group Advisory Committee*” nin önerileri doğrultusunda 2016 yılı ve sonrası için “*Precision Medicine*” projesinin ilk kohort’larını çalışmak amacıyla hızla alt yapı çalışmalarını programa almış bulunmaktadır.

K-15a

ALZHEIMER'DA METABOLİK DEĞİŞİKLİKLER

Neslihan Bukan

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Ankara

Alzheimer Hastalığı, 1906 yılında Alman doktor Alois Alzheimer tarafından tanımlanmış, temel olarak bilişsel fonksiyonların azalması, hafızanın ilerleyici kaybı ve günlük aktivitelerin uygulanmasında bozulma ile karakterize, nörodejeneratif bir hastalıktır.

Kompleks protein yapılarında değişiklik gösterilemle birlikte nedenleri henüz tam olarak ortaya konamamıştır. Amiloid plaklar ve nörofibriler yumaklar hastalığın iki primer nörodejeneratif lezyonudur. Nörofibriler yumaklar, çiftlenmiş helikal lifler içine toplanmış, anormal şekilde fosforile tau proteininden oluşurken, amiloid plaklar amiloid beta (A β) peptidlerin hücre dışı agregatlarından oluşmaktadır.

Alzheimer Hastalığı'nın pek çoğu sporadik olsa da, apoE4 gibi lipid-düzenleyici moleküllerin ekspresyonundaki değişiklikler, Alzheimer Hastalığı için genetik bir risk faktörü olarak karşımıza çıkmaktadır. Apo E2'nin e4 aleli sporadik AH'lerde ortaya konmuş olan tek genetik risk faktörüdür İlginç olarak apoE4 değişiklikleri DM ve hiperinsülinemi için de risk faktörü olarak önerilmektedir.

Epidemiyolojik çalışmalar Alzheimer hastalığının tek bir faktöre bağlı olmadığına işaret etmektedir. Hastalığın oluşmasında yaşlanmaya bağlı olarak nöronal ve santral vasküler bozukluklar çok önemli bir role sahiptir. Bunun yanında kafa travmaları, virüs enfeksiyonları ve metabolik lezyonlar da Alzheimer hastalığı riskini artırmaktadır. Ailesel AH olgularında yapılan araştırmalar, amiloid kaskadı hipotezinin temelini oluşturmakta, amiloid β 42'deki artışın tüm AH olgularından sorumlu olduğunu, NFY oluşumu, nöron dejenerasyonunu ve demansın amiloid β 42 oluşumuna bağlı ve onu takip ederek olduğunu düşündürmektedir. Yaş, kadın cinsiyet, aile öyküsü ve Down Sendromu gibi klasik risk faktörlerinin yanı sıra, hipertansiyon, diabetes mellitus, dislipidemi, düşük eğitim seviyesi, düşük sosyoekonomik düzey, alüminyum-demir-bakırkurşun gibi nörotoksinlere maruziyet, östrojen eksikliği, menopoz, inflamasyon, oksidatif hasar, beslenme yetersizlikleri, homosistein yüksekliği, vitamin B12 eksikliği, hipotiroidi, inme, enfeksiyonlar gibi çok sayıda minör risk faktörü son yıllarda tanımlanmaya başlamıştır.

Neticede, Alzheimer hastalığının etyolojisi, patogenezi, fizyopatolojisi, biyokimyası ve histopatolojisi konusunda öne sürülen çok sayıda faktör vardır ancak hiçbiri henüz net olarak ortaya konamamıştır.

Ancak son yıllarda yapılan çalışmalarda metabolik yollardaki bozuklukların Alzheimer hastalığı için yol gösterici olacağı umut edilmektedir. Pek çok çalışma klinik obez (VKİ>30) bireylerde AD gelişme riskinin arttığını ortaya çıkarmıştır. Beyin glukoz metabolizmasındaki değişiklikler de, özellikle benzer fizyopatolojik mekanizmalara bağlı olan AD ve DM arasında ciddi bir korelasyon olduğunu göstermektedir. Hipergliseminin direkt olarak AD patofizyolojisine katkıda bulunduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur.

Leptin, Alzheimer hastalığı ile ilişkisi gösterilen bir diğer hormondur ve normal hipokampal fonksiyonların sürdürülebilmesi için gerekli olduğu gösterilmiştir.

Ghrelinin ise mideden salınan ve açlık duygusunu tetikleyen bir hormondur. Son bulgular ghrelinin hipotalamustaki lateral paraventricüler ve arkuat nükleusları etkileyerek enerji dengesini düzenlediğini göstermektedir. Aynı zamanda intraserebroventriküler ghrelinin uygulamasının ratlarda hafıza korunmasını desteklediği gösterilmiştir. Adiponektin, Glukagon-benzeri peptid-1, beyin-türevli nörotrofik faktör gibi metabolik düzenlemede görevli pek çok molekülün de, Alzheimer hastalığı ile değişik şekillerde ilişkileri çeşitli araştırmalarda gösterilmiştir.

Sonuç olarak Alzheimer hastalığı pek çok metabolik prosesi etkileyen ve aynı zamanda pek çok metabolik değişiklikten etkilenen kompleks bir hastalıktır. Bu metabolik değişikliklerin saptanması ile bir yandan hastalığın etyopatogenezine ışık tutulurken, diğer yandan yeni terapötik yaklaşımlar için veriler elde edilmesi mümkün gözükmektedir.

K-15b

ALZHEIMER'DA METABOLİK DEĞİŞİKLİKLER

Ahmet Acarer

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İzmir

Alzheimer hastalığı (AH) sosyal ve mesleki yaşantıda işlev kaybına neden olan, bilişsel ve davranışsal bozulmalarla karakterize kazanılmış bir bozukluktur. AH ilerleyici ve tedavisi mümkün olmayan bir hastalıktır. Hastalıkta belleğin kodlanmasında rol oynayan hipokampusta ve diğer kortikal alanlarda plakların birikmesi gözlenmektedir. Mevcut plakların hastalığın nedeni mi yoksa oluşan son ürün mü olduğu hala tartışmalıdır.

Preklinik AH

Bu aşamadaki hastalarda nörolojik muayene, fizik muayene ve mental durum muayenesi tamamen normal olabilmektedir. Hastalık bulgularının başlamasından 10-20 yıl önce entorinal korteks, hipokampus gibi alanlar etkilenmeye başlamaktadır

Hafif AH

- Hafıza kaybı
- Bildik yerlerde kaybolma
- Normal günlük işleri yapmada zorlanma
- Para işlerini, faturaları yönetmede zorluk
- Yargılamada bozulma, uygun olmayan kararlar alma
- Kişilik ve mizaç değişiklikleri ve aksiyetede artma

Orta AH

- Dikkati sürdürmede azalma
- Arkadaş ve aile bireylerini tanımada zorluk
- Okuma, yazma ve konuşma sorunları yaşama
- Düşüncelerini mantıklı olarak organize etmede zorluk
- Yeni şeyler öğrenmede zorluk
- Özellikle öğleden sonra ve akşam huzursuzluk, ajitasyon, korku atakları yaşama
- Hallüsinasyonlar, paranoid sanrılar, irritabilite
- Dürtü kontrol sorunları yaşama ve dezorganize davranışlar

Şiddetli AH

Bu evredeki hastalar en yakınlarını tanımazlar, iletişim yoktur. Tümüyle başkasının bakımına muhtaçtırlar. Kilo kaybı, yutma ve yürüme zorluğu, uykuda artma ve idrar ve gaita inkontinansı gözlenebilir. Hastalar son aşamalarında yatağa bağımlıdırlar ve genellikle aspirasyon pnömonisi gibi bir hastalıktan kaybedilirler.

Tanı mevcut belirtileri gösteren hastalarda nöropsikolojik inceleme, tedavi edilebilir diğer bilişsel bozuklukları dışlamak için B12 vitamini, folat kan düzeyleri, Tiroid işlev testleri, Nörogörüntüleme testleri yapılmaktadır.

Beyin omurilik sıvısında tau seviyesi ve fosforilize tau seviyeleri genellikle AH'da yükselmişken amiloid seviyeleri genellikle düşüktür. Bu testler rutinde yapılmamakta araştırma amaçlı yapılmaktadır.

Sağlıklı nöronlar mikrotübül olarak isimlendirilen iç destek sağlayan yapılara sahiptirler. Bu mikrotübüller besin maddelerinin ve moleküllerin hücre gövdesinden aksonların en uç kısımlarına iletilmesini ve nöronun iskeletini kuvvetlendirmeyi sağlamaktadırlar. Özel bir protein olan tau mikrotübüllere bağlanarak onları stabilize eder.

AH'da tau kimyasal olarak değişim gösterir. Mikrotübül sistemi bozularak nöron beslenmesinde ve iskelet yapısında bozulmaya neden olarak nörofibriler yumakları (NFY) oluşturur. NFY'lerin oluşumu nöronlar arası iletişimi bozar ve nöron ölümüne neden olur.

NFY'lara ilave olarak senil plak (SP) olarak isimlendirilen amiloid plaklarında anatomik patolojide rol oynar. Hipokampus ve medial temporal lob atrofisinin ilk başladığı beyin bölgeleridir.

NFY ve SP'lar AH için karakteristiktir ancak patognomonik değildir.

AH için risk faktörleri;

- İleri yaş
- Aile öyküsü
- APOE 4 genotipi
- Obesite
- İnsulin direnci
- Vasküler faktörler
- Dislipidemi
- Hipertansiyon
- İnflamatuvar belirteçler
- Down Sendromu
- Travmatik beyin hasarı

Bozulmuş insülin direnci, obesite, lipid metabolizmasında bozukluk gibi metabolik değişikliklerin AH için risk faktörü olması, beyin omurilik sıvısında tau ve amiloid seviyelerinin hastalık tanısında yol gösterici olabilmesi ve Akdeniz diyetinin hastalığın ilerlemesini yavaşlatıcı olabileceği yönünde delillerin olması AH sırasında ortaya çıkan metabolik değişikliklerin önemini anlamamızı gerektirmektedir.