

Konferans ve Panel Özetleri

K-1

BERGAMA ASKLEPİONU VE ANTİK ÇAĞDA TIP ANLAYIŞI

Tamer Akça

Mersin Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı

Asklepieion adı verilen tapınaklar, tanrı Asklepios adına yaptırılmış olan ve içinde asklepiadların rahip hekim olarak görev yaptıkları düşünülen antik dünyanın sağlık merkezleriydi. Asklepieion olarak bilinen bu merkezler, günümüzün “SPA”larını veya tedavi merkezlerini andırıyordu. Asklepieionlarda temel olarak, “inkübasyon” yani rüyaya yatarak hastalığının tedavisi için tanrısal mesaj alınıyordu. Sonra da bu mesajlar tapındaki rahipler tarafından yorumlanarak ziyaretçilerin tedavisi planlanıyordu. Esasen bir tür telkin tedavisinin yapıldığı asklepieionlarda kültürün erken dönemlerinde hekim tanrı Asklepios’un mucizevi, doğaüstü tedavileri daha yaygınken, zaman içinde dönemin akılcı tıp uygulamaları ve halk tıbbi uygulamaları da kullanılmaya başlanmıştır. Başlangıçta basit arınma törenleri için su kaynakları ve rüyaya yatmak için açık havada ayrılmış özel alanları bulunan asklepieionlar zaman içinde çok daha kompleks bir hal almış, su kaynaklarının yanı sıra çeşme, havuz ve kuyular, içlerinde kült heykel ve resimlerinin bulunduğu tapınaklar, kapalı uyku odaları, tiyatro, kütüphane, iç bahçe, gymnasium ve hizmet odaları gibi binalarla zenginleşerek gerçek birer rehabilitasyon merkezleri olmuşlardı. Buralarda tanrılara tapınmak gibi dinsel uygulamalar, dönemin popüler tıp uygulamaları ve atletizm yarışmaları, söylevler, kültürel aktivasyonlar gibi sosyal yaşantı iç içe geçmişti. En popüler zamanlarında asklepieionlar halkın gurur kaynağı, kentin varlık ve refah göstergesi ve devletin egemenliğinin ifadesi olmuşlardı.

Bu konuşmada antik dünyanın en iyi ayakta kalmış Asklepieionu unvanın elinde tutan Bergama Asklepieionu’nda sanal bir gezinti yapacağız.

Panel 1-a

LABORATUVAR TIBBİNDE ÖLÇÜM BELİRSİZLİĞİ: MODELLERDEN PRATİK YAKLAŞIMA

Esin Avcı

Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi

Tıbbi laboratuvar pratiklerinin dünya çapında geliştirilmiş standardizasyonu ve harmonizasyonu (uyumlaştırılması), sağlık hizmetleri açısından toplumlara daha fazla fayda sağlamaktadır. Sağlık profesyonelleri, hastalar ve küresel sağlık ekonomisi de bundan fayda görmektedir. Tıbbi laboratuvarlar arasında iyileştirilmiş standardizasyon hedeflerine ulaşmak için, ISO 15189 tıbbi laboratuvar kalite yaklaşımının uygulanmasına odaklanmaktadır. İlk versiyonunun yayınlandığı yıl olan 2003'ten bu yana ISO 15189 sürekli gelişerek değişime uğramış, otoriteler tarafından kimi yerde isteğe bağlı kimi zaman ise zorunlu prosedürler olarak uygulanmıştır.

Laboratuvar ölçüm sonuçlarının, güvenilir ve klinik soru ile uyumlu kullanılabilmesi ve klinik karar verme limitleri dahilinde bir önceki sonuç ile karşılaştırılabilir olması için, tıbbi laboratuvarların, ölçüm prosedürleri ile raporladıkları tüm değerlerinde, değişkenliklerin tümünü kapsamlı bir şekilde değerlendirmesi gereklidir. Bu değişkenlerden biri olan ölçüm belirsizliği ISO 15189:2012, 5.5.1.4 versiyonunda, ölçüm sonucu verilen her çalışma ve yöntem için "ölçüm belirsizliği" mutlaka belirlenmelidir, şeklinde belirtilmiştir.

Ölçüm belirsizliği "ölçüm sonucu ile beraber raporlanan, ölçüm sonucuna atfedilebilecek olasılıkların dağılımını gösteren bir parametredir" ya da "ölçülebilen bir büyüklüğün değerini içine alan bir aralığı tanımlayan istatistiksel parametredir" şeklinde tanımlanabilir.

Tıbbi Laboratuvarlar ve sağlık hizmetleri sunan hizmet birimleri, ölçüm belirsizliğini;

- belirli bir ölçüm için birden fazla değer mümkün olduğuna işaret etmek,
- bir miktarın 'gerçek değeri' teriminin teorik bir kavram olduğuna dair kanıt sağlamak;
- tıbbi karar sonucunun kalitesini ortaya koymak,
- tıbbi açıdan önemli olduğu bilinen bias(doğruluktan sapma) ortadan kaldırmak,
- Ölçüm belirsizliğini teknik adımların belirlenmesine kılavuz olmak,
- tıbbi olarak izin verilen analitik performans spesifikasyonlarına ulaşmayı belirlemek,
- tıbbi karar sınırlarına yakın hasta sonuçlarının yorumlanmasını desteklemek, için değerlendirirler.

Ölçüm belirsizliğinin kaynakları genellikle, örneğin homojen yapıya sahip olmaması, liyofilize materyallerin sulandırma protokolleri, kalibratörlerden gelen belirsizlik, lot değişkenlikleri, kit ve kalibratör stabilite sıkıntıları, laboratuvar ortamı ile ilgili değişkenlikler, aynı analit için birden fazla ölçüm yönteminin kullanılması gibi sayılabilir.

Her ölçümün doğasında mutlak bir belirsizlik olduğu kabul edilir, ancak bunun hasta raporlarına yansıtılıp yansıtılmaması hala tartışmalıdır. Son yıllarda yapılan araştırmalar, ölçüm belirsizliğinin, klinik karar vermede sonuçları etkileyebilecek bir ciddiyete sahip olduğunu ve post-analitik dönemde sonuçlara dikkatli bir şekilde eklenmesi gerektiğinden sıkça bahsedilmektedir. Braga ve arkadaşları (doi: 10.1515/cclm-2019-1336.), Plebani ve çalışma arkadaşları (doi.org/10.1515/cclm-2020-0134) son

iki yılda yayınladıkları yazılarında kendi laboratuvarlarında ölçüm belirsizliği sonuçlarının hasta sonuç raporlarına eklediklerinden bahsetmişlerdir.

Bu bağlamda, invitro diyagnostik (IVD) kısmına da bir kısım sorumluluklar yüklenmektedir; üreticilerin referans materyal sağlanması, sağladıkları kalibratörlerden gelen belirsizliklerin prospektüslere eklenmesi gibi konularda işbirliği sağlanması da kaçınılmazdır.

Ölçüm belirsizliği laboratuvar uzmanlarınca ortak bir görüş birliği sağlanıp bakanlığın da katkı ve yönetmelikleri ile yakın tarih de çalışma hayatımıza bütünleşmiş olacak gibi görünmektedir.

Ateroskleroz; inflamasyon, hipertansiyon, yaş, obezite, diyabet, metabolik sendrom, dislipidemiler, beslenme tarzı, sigara kullanımı, sedatif yaşam tarzı, endotel, vasküler, hormonal ve pıhtılaşma faktörleri ile ilişkili olan karmaşık bir süreçtir. Dislipidemi ise koroner arter hastalığı, inme, metabolik sendrom ve periferik arter hastalığı için kolaylaştırıcı bir risk faktörüdür.

Hiperlipidemi, kardiyovasküler hastalık (KVH) riskinin artışı ve dolaşımdaki Non-HDL kolesterol (Non-HDL-K) düzeyininin düşüklüğü ile ilişkilidir.

Erken tanı ve tedavi, aterosklerotik hastalığın önlenmesinde önemle yer almaktadır.

HDL- Kolesterol düzeyinin yüksek olması KVH riskinin önlenmesinde faydalıdır. Yaygın olarak kullanılan klinik KVH risk göstergeleri sıklıkla total kolesterol, HDL-Kolesterol (HDL-K) veya bunların bir kombinasyonunun klasik biyokimya ölçümlerini içerir.

Sırasıyla HDL-K ve Non-HDL-K'ün temel protein bileşenleri olan Apolipoproteinler (Apo) A1 ve B, kardiyovasküler hastalık risk tahmininde son derece önemlidir. Lipoprotein fonksiyonu ve ölçümleri, objektif partikül sayılarının ölçülmesini kolaylaştırmaktadır.

Dislipidemili hastalar için tedavi hedefi olarak LDL-K düzeylerinin kullanılmasını tavsiye eden birkaç kılavuz vardır. Son zamanlarda ise Non-HDL-K düzeyleri, hipertrigliseridemi veya kardiyometabolik anormallikleri olan hastaların tedavisinde hedef olarak kabul edilmiştir

Non-HDL-K; Ateroskleroza katkıda bulunan Apo B içeren VLDL, IDL-K, şilomikron kalıntıları, Lp(a) ve LDL-K gibi tüm lipoproteinlerin varlığının ve miktarının göstergesidir. KVH'nin en güçlü öngörü belirteçidir. Remnant kolesterol içerir ve trigliserid değişkenliğinden etkilenmez. Trigliserid düzeyleri arttıkça Apo B ile korele olarak artış gösterir (LDL-K'e göre daha iyi bir gösterge).

Non-HDL-K, artmış LDL-K aterosklerozunun indirekt belirteçidir

Önerilen hedef değerler; LDL-K ün hedef değerlerine 30 mg/dL eklenerek bulunan değerlerdir

LDL-K; LDL partikülleri içindeki kolesterol kütlesini ölçer ve Non-HDL-K, LDL ve çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL) dahil olmak üzere tüm apo B partikülleri içindeki kolesterol kütlesini gösterir

Spesifik LDL alt fraksiyonu, özellikle küçük, yoğun LDL, aterosklerotik risk ile güçlü bir şekilde ilişkilidir ve trigliserid zengin lipoprotein kolesterol (VLDL-K) da iskemik kalp hastalığı için bir risk faktörüdür .

Non HDL K'ün LDL- K e göre avantajları var mı?

Non-HDL-K:

Non-HDL-K= TK -HDL-K (açlıkta ve toklukta) (HESAPLANIR, ekstra bütçe yok)

TG konsantrasyonunun 400 mg/dL altında olmasını gerektirmez. Primer olarak total kolesterol (TK) seviyelerinden etkilenir. TK; iyi standardize, valide, doğru kalibre edilmiş, çok az biyolojik ya da laboratuvar değişkenliği olabilen bir parametre. İkincil olarak HDL -K düzeylerinden etkilenir. HDL-K biyolojik değişkenliği, TG ve diğer lipoproteinlere kıyasla çok daha az ve önemsiz. Ayrıca HDL K düzeyleri TK düzeylerinden daha düşük olduğu için Non HDL K düzeylerine katkısı minimal.

LDL-K:

LDL-K hesaplamasında kullanılan Friedewald hesaplamasının sınırlılıkları mevcuttur.

Friedewald formülü: $TK - (HDL + TG/5)$

TG 400 mg/dl üzerine kullanılamaz. Ticari kitlelerle Direkt LDL-K ölçümü standardize değildir.

Apo B:

Non-HDL-K'e göre çok daha güçlü bir KVVH belirteci fakat ekstra istek yapmak gerekli ve ekstra ücretli. Apo B ölçüm metodu standardize edilmiştir fakat ilave maliyet var. Uluslararası geçerliliği yok

Son kılavuzlarda Non-HDL-K, TG >130 mg/dL hastalarda risk belirleme ve tedavi planlanmasında LDL-K düzeylerine alternatif olarak kabul edilmektedir. Non HDL-K içeriğindeki TG den zengin lipoproteinler, yaş alma, obesite, insülin rezistansı, hiperglisemi varlığı ile Tip 2 DM ve metabolik sendrom varlığında daha da önem kazanmaktadır.

Non HDL K, TK/HDL K oranından çok daha güçlü . Özellikle LDL düşürücü tedavi alan TG yüksek olan metabolik sendrom, DM veya KAH olan hastalarda Non HDL-K ölçümü önerilmekte.

Geleneksel lipid paneli için açlık kanı tercih edilir. Non-HDL-K için ise açlık faktörü dikkate alınmaz. Lipid profili için rutinde açlık gerekli değildir. Toklukta alınan kanda TG ≥ 400 mg/dl ise , açlık kanı alınarak tekrarlanabilir. Laboratuvar sonuçları eğer istene referans aralıklar dışında ise mutlaka «flag» ile belirtilmelidir. Hayatı tehdit edecek düzeydeki yüksek sonuçları olan hastalar mutlaka lipid kliniklerine yönlendirilmelidir.

Toklukta Lipid Profili

İlk kez lipid profil analizi yapılacaksa, KVVH risk analizi için, Kolesterol düşürücü tedavi izleminde, çocuklarda, bazı önerilen hastalarda, Diabetik hastalar ve yaşlılarda lipid profili için önerilmektedir.

Açlıkta Lipid Profili

Eğer TG >400 mg/dl ise, lipid kliniklerinde yüksek TG düzeyleri olduğu bilinen hastaların tedavi ve takibinde ve açlık gerektiren testlerin varlığında (glukoz gibi) gereklidir.

Sonuç:

Tanı ve tedavi hedefi halen LDL-K. Non HDL-K ise hekim-hasta açısından tartışmalı. Non-HDL-K düzeyi ölçümü, rutin raporlanması lipid yönetimini ve çözümünü kolaylaştıracaktır.

Artan KVVH riskinin pratik olarak saptanabilmesi için Non HDL-K bir sonraki Uluslararası lipid kılavuzlarında yer almalıdır.

Panel 1-b

HASTA BAZLI, GERÇEK-ZAMANLI KALİTE KONTROL UYGULAMALARI

Alev Kural

SBÜ Bakırköy Dr Sadi Konuk SUAM

Kalite kontrol uygulamaları toplam test sürecinin ayrılmaz bir parçasıdır. Ölçümün beklenen kalite gereksinimlerini karşıladığından emin olmak için yapılır. İç kalite kontrol uygulamalarının günlük, haftalık, aylık hangi sıklıkta yapılacağı, günde kaç kez çalışması gerektiği konusunda kesin sınırlar olmamakla birlikte günde bir kez kalite kontrol çalışması yaygındır. Kontrol sonuçlarının kabul veya ret kararı ise westgard çoklu kurallar veya diğer kalite spesifikasyonlarına göre verilir.

ISO 15189 (5.6.2.1) tarafından ‘her laboratuvar amaçladığı kaliteye ulaşmak için kalite kontrol prosedürlerini tanımlamalıdır’ şeklinde ifade edilmiştir.

İç kalite kontrol uygulamalarında materyal ve kit maliyetleri, iş gücü ve zaman kaybı, kullanıcı uygulamalarındaki farklılıklar, üretim sürecinde lot değişimlerinde olan varyasyonlar, matriks etkisi sebebiyle benzer reaksiyonların olmaması, kontrol örneklerindeki konsantrasyonların her zaman klinik karar konsantrasyonlarında olmaması, toplam test sürecindeki sadece analitik fazın kontrol edilmesine olanak sağlaması geleneksel iç kalite kontrol uygulamalarının dezavantajlarıdır.

Hasta sonuçları üzerinden kalite kontrol uygulamaları ise toplam test süreçlerinin tamamını içermesi, sürekliliği, matriks etkisinin olmaması, maliyet gerektirmemesi gibi sebeplerle avantajlıdır. Bu avantajların fark edilmesi sebebiyle onlarca yıl öncesinde normallerin ortalaması, hematoloji testleri için Bull algoritması, hareketli ortalama, hareketli medyan, ağırlıklandırılmış ortalama gibi kavramlar tanımlanmış ve laboratuvarlarda kullanılabilirliğine yönelik çalışmalar yapılmıştır. Ancak bu kadar avantaja rağmen bu teknikler klinik kimyada yaygın olarak kullanılamamıştır. Her bir popülasyon ve her bir analiz için optimize edilmesi gerektiğinden karmaşık bir kalite kontrol uygulaması haline gelmektedir.

Laboratuvarlarımızda ürettiğimiz sonuçlar üzerinden belirli kriterleri kullanarak sürekli monitorizasyon yapmak üzere çok sayıda algoritma geliştirilmekte ve simülasyonlarla kullanılabilirliği denenmektedir. İyi bir laboratuvar enformasyon sistemi ile yürütülebilecek olan bu algoritmaların basit, uygulanabilir ve kullanıcı dostu olması ileri ve çok karmaşık matematik formüllerini içermemesi tercih edilir.

Tüm hastaların verilerini kullanmak uygun değildir. Çünkü, farklı yaş, cinsiyet, etnik köken, farklı sağlık durumları gibi sebeplerle çok heterojen bir popülasyona ait veri seti oluşur. Hasta veri seti çok yüksek veya çok düşük sonuçları içerebilir. Bu sebeple ilk kritik soru hasta sonuçlarının hedef değeri nasıl hesaplanmalıdır? İkinci soru, kesme noktalarının nasıl belirlenmesi gerekir? Hasta verileri kullanılmadan önce uç değerler belirlenmeli ve veri setinde uç değerler hariç tutulmalıdır.

Bu kesme noktaları bazen veri setinin en yüksek ve en küçük değerlerine, referans aralıklarına göre hesaplanabildiği gibi biyolojik varyasyon esas alınarak da belirlenebilir. Büyük sistematik hatalardan çok, orta ve küçük ölçekli sistematik hataları yakalamak ve bu hatanın çıkışı ve tespiti arasında geçen sürede etkilenen hastaları bulmak esastır. Bu model rastgele hata için çok duyarlı değildir. Kesme limitlerinden sonra blok büyüklükleri bu yaklaşım için belirlenmiş diğer terminolojilerdir. Algoritmaya dahil edilen hasta sayısıdır. Üçüncü soru da hatanın tespit edilmesi için gereken hasta sayısı ne olmalıdır? Az sayıda hastaları içeren küçük blok büyüklükleri olası hataların erken yakalanmasına olanak sağlar fakat spesifite ve sensitiviteyi azaltır.

Bu anahtar soruların cevabını bulmak için en anlaşılır algoritmalar tercih edilmelidir.

Laboratuvar tarafından belirlenen kurallar önce yanlış reddetme oranı (veya özgüllük), ardından hata tespit hassasiyeti açısından test edilmelidir.

Simülasyon programları ile temsili hasta verileri toplanmalıdır. Pozitif ve negatif yapay biaslar daha sonra kritik seviyelerde yapay biasların büyüklüğü ile algoritma kontrol edilmelidir. Hatalı sonuçların alarmı tetikleme kabiliyetini ve hatalı sonuçların açığa çıkmasını önlemek için algoritmanın güvenilirliğini hata tespit hassasiyetini değerlendirerek modeller optimize edilmelidir.

Sonuç olarak; hasta bazlı gerçek zamanlı kalite kontrol uygulamalarında tüm testler için geliştirilmiş mükemmel algoritmalar yoktur. Bu konuda sınırlı sayıda yazılım desteği olmakla birlikte hızlı bir büyüme aşamasındadır ve ilgilenen kullanıcıların kendi laboratuvarında uygulamak için keşfedecekleri çok sayıda strateji bulunmaktadır. Kalite kontrol uygulamaları ile birlikte yürütülerek hasta güvenliğini artırmaya katkı sağlayan yöntemdir.

Panel 1-c

YÖNTEM VERİFİKASYONUNDA TEMEL GEREKLİLİKLER, MATERYALLER VE UYGULANABİLİRLİĞİ

Sebahat Özdem

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Antalya

Kalite, laboratuvarda yapılan testlerin ilk seferde ve her seferde uygun şekilde gerçekleşmesini amaçlayan bir süreçtir. Tüm klinik laboratuvarlar, üretilen sonuçların güvenilirliğini sağlamayı hedefleyen uluslararası kalite standartlarını karşılamalıdır.

Klinik laboratuvarlara yeni yöntemler ve/veya analizörler eklemeyen önce, o yöntem/analizörler için verifikasyonu yansıtacak belirli performans özelliklerinin bulunup bulunmadığının değerlendirilmesi gerekli ve önemlidir. Verifikasyon (konfirmasyon=doğrulama); validasyon sırasında üretici tarafından elde edilen karakteristik verilerin mevcut laboratuvarda objektif kanıtlarla gösterilmesi olarak tanımlanmaktadır. Basit anlatımla “bu test benim laboratuvar koşullarımda çalışıyor mu?” sorusuna yanıt verilmesidir. Kullanıcı laboratuvarlar standart metodun bildirilen performans karakterlerinin laboratuvarın kendi test koşullarında (kendi cihazları, personeli, vb.) doğrulandığını (verifiye edildiğini) göstermelidirler. Doğrulama, test klinik uygulamaya konulmadan önce, akreditasyon gereksinimleri hariç genellikle tek seferlik yapılan bir işlemdir. Genel olarak verifikasyon yöntemleri validasyon yöntemlerinden daha hızlı ve daha kolaydır. Ancak klinik laboratuvarlarda kaliteyi iyileştirmeye yönelik pek çok önlem olmasına rağmen verifikasyonun ele alınması ve yöntem performansının doğrulanmasında laboratuvarın laboratuvara hala büyük farklılıklar bulunabilmektedir. Bu nedenle son kullanıcılar olarak klinik laboratuvar uzmanları ve otoriteler, laboratuvara yeni alınan yöntemlerin verifikasyonu için güvenilir ve pratik ortak bir protokole ihtiyaç duymaktadırlar. Bu amaçla uluslararası laboratuvar dernek/enstitüleri tarafından hazırlanmış birkaç standart kılavuz bulunmaktadır. Bu kılavuzlarda verifikasyon uygulamalarında değerlendirilmesi gereken ana performans kriterleri tanımlanmıştır ve bu kriterler aşağıda verilmiştir.

- Analitik doğruluk (accuracy - gerçeklik (trueness))
- Metot karşılaştırma
- Tekrarlanabilirlik (precision)
- Analitik duyarlılık (sensitivity) (Alt ölçüm sınırı)
- Analitik etkileşim (interference)
- Rapor edilebilir aralık
- Analitik ölçüm aralığı
- Klinik rapor edilebilir aralık
- Referans aralığı

Metot verifikasyonun temel amacı, laboratuvar test sonuçlarımızdaki olası hataların kapsamını derecelendirmek ve bu hata derecesinin klinik yorumları ve dolayısıyla hasta bakımını ne ölçüde etkileyebileceğini görebilmektir, dolayısı ile yöntem verifikasyonu laboratuvar sonuçlarının geliştirilme sürecinin

ana adımı, akreditasyon sürecinin ise temel yapı taşıdır. Bu nedenle tüm klinik laboratuvarlarda uygulanmalıdır.

Kaynaklar

1. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). User Verification of Performance for Precision and Trueness; Approved Guideline–Second Edition. CLSI document EP15-A2, (ISBN 1-56238-574-7), Clinical and Laboratory Standards Institute, 940 West Valley Road, Suite 100, Wayne, Pennsylvania 19087–1898 USA, 2005.
2. Verification of quantitative analytical methods in medical laboratories. Abdel GMT, El-Masry MI. J Med Biochem. 2021. PMID: 34177366
3. A practical guide to validation and verification of analytical methods in the clinical laboratory. Pum J. Adv Clin Chem. 2019;90:215-281. doi: 10.1016/bs.acc.2019.01.006.

K-2b

SÜREKLİ GLUKOZ TAKİBİ UYGULAMALARI

Kağan Huysal

Bursa YİEAH Hastanesi

Diyabet, dünya çapında yaygın, kronik ve sürekli tedavi gerektiren bir hastalıktır. Tedavi bu hastalarda kan şekerini belli sınırlar içinde tutmaya yönelik olarak düzenlenmekte; hipoglisemi, hiperglisemi insidansını ve risklerini azaltmayı amaçlamaktadır.

Kan şekeri takibi tedavinin bir parçası olarak önümüze çıkmaktadır. Uygulanan tedavinin etkinliğini anlayabilmek, hipoglisemi ve hiperglisemi ataklarını tespit edebilmek için doğru kan şekeri takibi kaçınılmaz bir gereksinimdir.

Kan şekeri takibinde HbA1c altın standart olmakla beraber akut kan şekeri değişikliklerini göstermemekte ve daha çok hiperglisemiye yansıtıp hipoglisemi konusunda yeterli bilgi vermemektedir. Bu nedenle HbA1c dışında da kan şekeri takibi yöntemlerine ihtiyaç vardır.

Kan şekeri takibi yöntemleri üç ana başlıkta inceleyebiliriz. İlki invaziv yöntemler olup glukometrelerle yapılan ölçümler ve deri altına yerleştirilen implantabil yöntemler bu başlık altında incelenebilir. İkinci başlığımız ise minimal invaziv yöntemleri içerip burada deri altına mikroıgneler vasıtasıyla ulaşarak interstisyel sıvının glukoz düzeyini ölçmeyi amaçlayan sistemler bulunmaktadır. Üçüncü başlık ise herhangi bir delme veya iğne batırma işlemine gerek duymadan çeşitli vücut sıvıları (ter, gözyaşı , tükürük gibi) veya çeşitli dokuları (deri, oral mukoza, dil gibi) hedef alarak kan şekeri düzeyini ölçmeyi amaçlayan noninvaziv yöntemlerdir.

İnvaziv yöntemler dendiğinde glukometreler vasıtasıyla parmak delinerek kan şekerinin ölçülmesi ana yöntem olarak karşımıza çıkmaktadır. Ancak bu uygulamada da kan şekerindeki dalgalanmalar kaçırılmakta ve kullanıcıya bağlı birçok hata ile karşılaşmaktadır. Glukometre ile kan şekeri takibi, maliyetin uygun oluşu, sosyal güvenlik kurumu tarafından karşılanması ve kullanım kolaylığı nedeniyle en çok kullanılan yöntemdir. Ancak, verilerin kaydının olmaması, gün içinde hasta parmağının defalarca delinmesine bağlı yan etkiler, hematokrit düzeyinden etkilenmesi, ilaç etkileşimleri, kalite kontrol sorunları gibi bir çok problemle sıkça karşılaşmaktadır.

Glukometreler enzimatik yöntemle çalışan biyosensör teknolojisini ihtiva etmektedir. Klasik olarak glikoz oksidaz enzimi kullanılmaktadır. Yeni tip glukometrelerde glukoz dehidrojenaz enzimi de kullanılmaya başlanmıştır. Glukozun enzimle etkileşimi sonucunda glukonolakton oluşmaktadır. Bu aşamada indirgenen enzim elektronlarını oksijene aktararak hidrojen peroksit oluşmaktadır. Hidrojen peroksit miktarı amperometrik veya fotometrik ölçülerek glukoz miktarı tayini yapılmaktadır. Bu tip biyosensörler birinci nesil olarak adlandırılmaktadır. Yeni tip glukometrelerde enzim elektronlarını bir redoks medyatör aracılığı ile aktarmaktadır, bunlar ikinci nesil biyosensörlerdir. Üçüncü nesil biyosensörler ise enzimden elektronların elektroda aktarımını direkt olarak yapmaktadır.

Glukometrelerin analitik performansının ölçümü amacıyla çeşitli kuruluşlarca zaman içinde hedefler konulmuştur. 1993 yılında American Diabetes Association bu cihazlarda toplam hatanın %5 ile sınırlı olmasını önermiştir. 2013 yılında Clinical And Laboratory Standards Institute hastane tipi glukometreler için bir kılavuz yayınlamıştır, yine aynı yıl International Organization for Standardization cihaz üreticilerine yönelik yayınladığı kılavuzda hem ev tipi hem de hastane tipi kullanılan cihazlar için hedefler belirlemiştir. Son olarak, 2016 yılında Food and Drug Administration yayınladığı kılavuzda hastane ve ev tipi kullanımlar için ayrı hedefler belirlemiştir.

Glukometrelerin klinik doğruluğunun belirlenmesi amacıyla error grid analizleri kullanılmaya başlanmıştır. İlk olarak Clarke error grid analizi daha sonrada Parks error grid analizleri kullanılmaya başlanmış olup grafikler A'dan E'ye uzanan beş zona bölünmüştür. A ve B zonları klinik olarak risksiz bölgeleri temsil etmekte olup kalan üç zondaki sonuçlar hatalı tedavilere yol açabilecek riskli sonuçları ihtiva etmektedir. Son olarak kullanılmaya başlayan Surveillance error grid analizleri grafiği yeşilden koyu kırmızıya değişen bir renk skalası ihtiva etmekte olup yeşil sarı alanlar risksiz bölgeleri temsil etmektedir.

Minimal invaziv yöntemleri incelediğimizde ise interstisyel sıvının glukoz düzeyini ölçen sürekli glukoz izleme cihazları karşımıza çıkmaktadır. Bu sistemler iki ana başlık altında incelenebilir. Birincisi gerçek zamanlı sürekli glukoz izleme cihazları ikincisi ise aralıklı sürekli glukoz izleme cihazları. Gerçek zamanlı sürekli glukoz izleme cihazları her beş dakikada bir ölçüm sonuçlarını okuyucu cihaza yollarken, aralıklı sürekli glukoz izleme cihazları hasta okuyucuyu sensöre yaklaştırdığında verileri aktarmaktadır ve sensörler verileri sekiz saat hafızasında tutmaktadır. Bu sistemler mikro iğneler vasıtasıyla deri altındaki interstisyel sıvıya ulaşarak enzimatik yöntemle glukoz düzeyini ölçen biyosensör teknolojisini içermektedir. İnterstisyel sıvıdaki glukoz düzeyi kan glukozunu yansıtan en iyi vücut sıvısıdır. Ancak kan şekerindeki değişiklikler interstisyel sıvıya 4-10 dakikalık gecikmeyle yansır.

Zaman içinde bu cihazlarda teknolojinin gelişimi ile birlikte hem sensör ömürleri artmış hem de glukometrelerle karşılaştırmalı doğruluk oranları yükselmiştir. Gün içinde hipoglisemi ve hiperglisemi ataklarını kaçırmamaları, glukometrelere oranla kullanım kolaylıkları cihazlara ilgiyi arttırmıştır. Bu sistemlerden gelen yoğun veri akışının etkin kullanımıyla ilgili soru işaretlerini gidermek amacıyla Diyabet İçin İleri Teknolojiler ve Tedaviler Kongresi toplanarak ortak kriterler ve hedefler belirlenmiştir. Yine verilerin uygun değerlendirilebilmesi amacıyla Uluslararası Diyabet Merkezi tarafından geliştirilen özet istatistikleri günlük glisemik kalıpları içeren standartlaştırılmış tek sayfalık bir rapor olan ambulatuvar glukoz profili kullanıma sokulmuştur.

Non invaziv yöntemler yoğun olarak araştırma ve geliştirme aşamasında olup henüz uygun maliyetli, kullanılabilir büyüklükte ve doğruluk kriterlerini bir arada sunma aşamasında değildir.

K-3a

EDİNSEL HEMOFİLİ TANI VE TEDAVİSİ

Deniz Arıca

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Erişkin Hematoloji BD, Ankara

Edinsel hemofili daha önceden hemostaz sistemi normal olan bir bireyde plazma koagülasyon faktörlerine karşı otoantikör gelişmesi sonucu ortaya çıkan oldukça nadir ama potansiyel olarak tehlikeli ve hatta ölümcül olabilecek bir durumdur. Bu otoantikörler (inhibitör) içinde en sık görüleni Faktör VIII'e karşı oluşan otoantikörlerdir. Gebelikte ve ileri yaşta görülme sıklığı artar. Amerika Birleşik Devletleri'nde yıllık insidansı 0,2-1/1 milyon olarak kabul edilmekle birlikte, tanıdaki güçlükler nedeniyle gerçek insidansın aslında daha yüksek olduğu düşünülmektedir¹. Daha çok ileri yaş (median yaş 64-78) hastalığı olarak görülmekle birlikte, gebelikte de karşımıza çıkabilir². Kalıtsal hemofilide olduğu şekilde bir genetik geçişi olmadığından kadın ve erkeklerde benzer sıklıkta görülür³. Özellikle ileri yaş hastalarda eşlik eden hastalıklar, kanama ve tedavi komplikasyonlarına bağlı olarak yüksek morbidite ve mortalite oranları ile birliktedir⁴.

Edinsel hemofili olgularının gebelik, otoimmün hastalıklar (romatoid artrit, sistemik lupus eritematozus, multiple skleroz, Sjögren sendromu, myastenia gravis, Graves hastalığı veya otoimmün hipotiroidi), inflamatuvar barsak hastalıkları, psöriazis veya pemfigus gibi dermatolojik hastalıklar, akut hepatit B veya C enfeksiyonları, solid tümörler (prostat, akciğer, kolon, pankreas, meme kanseri), hematolojik maliniteler (kronik lenfositik lösemi, eritrolösemi, Non-Hodgkin lenfoma, multiple myelom, Waldenstrom makroglobulinemi, myelodisplastik sendrom) gibi çok sayıda hastalık ve bazı ilaç reaksiyonları ile ilişkisi gösterilmiş olmakla birlikte, olguların yaklaşık yarısı da idiyopatiktir⁵.

Edinsel hemofili olgularının bir kısmı kanama tablosu olmadan da karşımıza çıkabilmektedir. Bununla birlikte kanama kliniği olan hastalarda sıklıkla (%80) cilt ve mukoza kanamaları, daha az oranlarda ise gastrointestinal veya genitoüriner sistem kanamaları, kas içi veya retroperitoneal kanamalar görülebilir. Kalıtsal hemofiliden farklı olarak eklem içi kanamalar ön planda görülmez². Kanamanın şiddeti Faktör VIII aktivite düzeyinden bağımsızdır⁶.

Edinsel Hemofili Tanısı

Daha önceden bilinen kanama diatezi öyküsü olmayan bir hastada ani başlangıçlı kanamalarda edinsel hemofili mutlaka akla getirilmelidir. Edinsel hemofili tablosunda trombosit sayısı, kanama zamanı, protrombin zamanı normal iken aktive parsiyel tromboplastin zamanının (aPTT) uzadığı dikkati çeker. aPTT değerindeki uzamanın 37 °C sıcaklıkta yapılan 2 saatlik karışım testi ile düzelmemesi durumu inhibitör varlığı olarak değerlendirilmelidir. Böyle bir durumda hastanın kullanıyor olabileceği terapötik antikoagülanlar (heparin, warfarin) veya lupus antikoagülan varlığı açısından da dikkatli olunması gerekir. Hastanın karışım testi sonucunun bozuk olması durumunda Faktör VIII aktivitesi çalışılmalı, Faktör VIII aktivitesi %50'nin altında saptandığında Faktör VIII inhibitörü varlığı Bethesda yöntemi ile hem teyit edilmeli hem de inhibitör titresi tespit edilmelidir⁷.

Faktör VIII aktivitesi %50 veya daha fazla tespit ediliyorsa hem lupus antikoagülan hem de daha nadir görülseler de diğer faktörlere karşı gelişmiş olabilecek inhibitörler yönünden Faktör IX ve Faktör XI aktiviteleri ölçülmelidir.

Edinsel Hemofilide Tedavi

Edinsel hemofili tanısı konulan bir hastada tedavide iki temel hedef vardır; birincisi kanamanın hızla kontrol altına alınması, diğeri ise inhibitörün ortadan kaldırılıp varsa altta yatan hastalığın etkin biçimde tedavi edilmesidir. Bu nedenle hastaya tanı konulduğunda mümkün olan en hızlı şekilde hem uygun faktör replasman tedavisinin hem de inhibitörü ortadan kaldırmaya yönelik immun supresif tedavinin eş zamanlı olarak başlanması hayati önem taşır.

Edinsel hemofili tedavisinde kanama kontrolünü sağlamak için seçilecek ajana karar vermek için inhibitör titresinden faydalanılabilir. Faktör VIII inhibitör düzeyi 5 Bethesda Ünitesi'nden (BU) düşük olan olgularda, kalıtsal hemofili tedavisinde kullanılan standart faktör konsantreleri yüksek doz basamağından kullanılabilir. Ancak inhibitör titresi 5 BU/mL'den yüksek olan olgularda standart faktör konsantreleri işe yaramayacağından, koagülasyon kaskadındaki inhibitörlü basamağı bypass edici ajanlar kullanılmalıdır. Rekombinant Faktör VIIa (rFVIIa) ve aktive protrombin kompleks konsantresi (aPCC) bu amaçla kullanılan bypass edici ajanlardır. Özellikle mukozal kanaması olan hastalarda (hematüri hariç) antifibrinolitik ajanlar tedaviye eklenebilir ancak tromboz riskinin artışı yönünden dikkatli olunması gerekir. Edinsel hemofili tedavisinde Desmopressin (DDAVP) kullanımı ise oldukça sınırlıdır³.

Edinsel hemofili tedavisinde bir diğer önemli basamak olan immun supresif tedavi tüm erişkin hastalar için önerilir. İmmun supresif tedavinin (IST) hastalarda remisyon sağlama oranı yaklaşık %60-80 olmakla birlikte remisyona kadar geçen süre ortalama olarak 5-6 haftadır. İnhibitör titresi 20 BU/mL'nin altında ve Faktör VIII aktivitesi %1'in üzerinde olan olgularda tedaviye tek başına Prednizolon ile başlanabilir. İnhibitör titresi daha yüksek olan olgularda ise Prednizolon ile eş zamanlı olarak tedaviye Siklofosfamid veya Rituximab eklenmelidir. 3-5 haftalık tedavi süresinin sonunda inhibitör titresinde azalma olmayan veya tedavi altında inhibitör titresinde artış saptanan olgularda ikinci basamak tedaviye geçilmelidir. İkinci basamak tedavide kalsinörin inhibitörleri, mikofenolat mofetil, immün tolerans protokolleri veya kombine immun supresif tedaviler kullanılabilir. Hangi tedavi modalitesinin seçileceği kararı hastanın eşlik eden diğer hastalıkları da göz önünde bulundurularak bireyselleştirilmelidir⁸.

Gebelik ilişkili edinsel hemofili sıklıkla ilk gebelikte görülür, gebelik sürecinde veya postpartum dönemde doğumdan günler hatta aylar sonra ortaya çıkabilir. Anne kanında oluşan IgG tipi antikorlar bebeğe geçebileceği için yenidoğanda kanamaya yol açabilirler. Gebede tedavi tek ajan steroid ile başlamalı ve terapötik etkileri nedeniyle Siklofosfamid kullanımından kaçınılmalıdır. Gebede nadiren spontan remisyon olabileceği de kliniği şiddetli olmayan olgularda akılda tutulmalıdır⁹.

Edinsel hemofilide immun supresif tedavi süresince inhibitör titresi ve Faktör VIII aktivitesi haftada bir monitorize edilmelidir. İnhibitör titresi saptanamayacak düzeye indiğinde ve Faktör VIII aktivitesi yükselmeye başladığında IST azaltılmaya başlanmalıdır. IST kesildikten sonra bir süre daha monitorizasyona devam edilmelidir. Tedavide kullanılan bypass edici ajanların kanama kontrolü üzerindeki kuvvetli etkileri göz önüne alınarak, Faktör VIII düzeyi 50 IU/dL üzerine çıkmış ve kanaması kontrol altına alınmış olan hastalara mutlaka tromboprolaksi başlanmalıdır.

Kaynaklar

- 1- Kessler CM, Knöbl P. Acquired haemophilia: an overview for clinical practice. *Eur J Haematol*. 2015 Dec. 95 Suppl 81:36-44.
- 2- Collins PW, Hirsch S, Baglin TP, Dolan G, Hanley J, Makris M, et al. Acquired hemophilia A in the United Kingdom: a 2-year national surveillance study by the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation. *Blood*. 2007 Mar 1. 109(5):1870-7.
- 3- Ma AD, Carrizosa D. Acquired factor VIII inhibitors: pathophysiology and treatment. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2006. 432-7.
- 4- Kruse-Jarres R, Kempton CL, Baudo F, Collins PW, Knoebl P, Leissinger CA, et al. Acquired hemophilia A: Updated review of evidence and treatment guidance. *Am J Hematol*. 2017 Jul. 92 (7):695-705.
- 5- Hay CR. Acquired haemophilia. *Baillieres Clin Haematol*. 1998 Jun. 11(2):287-303.
- 6- Delgado J, Jimenez-Yuste V, Hernandez-Navarro F, Villar A. Acquired haemophilia: review and meta-analysis focused on therapy and prognostic factors. *Br J Haematol*. 2003 Apr. 121(1):21-35.
- 7- Werwitzke S, Geisen U, Nowak-Gottl U, et al. Diagnostic and prognostic value of factor VIII binding antibodies in acquired hemophilia A: data from the GTH-AH 01/2010 study. *J Thromb Haemost*. 2016; 14: 940– 947.
- 8- Amano K, Seita I, Higasa S, Sawada A, Kuwahara M, Shima M. Treatment of acute bleeding in acquired haemophilia A with recombinant activated factor VII: analysis of 10-year Japanese postmarketing surveillance data. *Haemophilia*. 2017;23(1):50–58.
- 9- Tengborn L, Baudo F, Huth-Kühne A, Knoebl P, Lévesque H, Marco P, Pellegrini F, Nemes L, Collins P; EACH2 registry contributors. Pregnancy-associated acquired haemophilia A: results from the European Acquired Haemophilia (EACH2) registry. *BJOG*. 2012 Nov;119(12):1529-37.

K-3b

NADİR HASTALIKLAR: EDİNSEL HEMOFİLİ EDİNSEL HEMOFİLİ TANISINDA LABORATUVAR

Güneş Ak

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Biyokimya Bilim Dalı

Edinsel hemofili, özgeçmiş ve soygeçmişinde kanama öyküsü bulunmayan bir hastada, bir pıhtılaşma faktörüne karşı otoantikör oluşumunun neden olduğu şiddetli kanama eğilimi olarak tanımlanır. Edinsel hemofili nadir görülmekle birlikte, hayatı tehdit eden bir kanama bozukluğu ile seyrettiğinden hızlı tanı ve tedavi gerektiren bir hastalıktır. Edinsel hemofilinin karakteristik bir bulgusu olan subkutan hematomlar, hastalığın ilk belirtisi olarak ortaya çıkabilir. Vakaların %90'ından fazlasında faktör VIII (FVIII)'e karşı nötralizan otoantikör gelişimi söz konusudur. Daha nadir olarak, FIX, FVII ve FV'e karşı da otoantikörler gelişebilmektedir. Edinsel hemofili otoimmün hastalıklar ve (hematolojik) maligniteler ile birlikte ortaya çıkabilir, ancak vakaların %50-60'ında bir etiyolojik faktör saptanamaz.

Edinsel hemofili tanısında laboratuvar testleri büyük önem taşımaktadır. Yeni başlangıçlı şiddetli kanama eğilimi olan bir hastada veya peripartum/postpartum bir kadında, öncelikli olarak yapılması gereken tarama testleri aktive parsiyel tromboplastin zamanı (APTZ) ve protrombin zamanıdır (PZ). Hastada izole APTZ yüksekliği saptanmasının ve bu yüksekliğe yol açabilecek preanalitik faktörlerin dışlanması için, APTZ karışım testi uygulanmalıdır. Karışım testleri, sıklıkla APTZ ve nadiren PZ'deki uzamaların araştırılmasında ilk basamakta kullanılan testlerdir. Karışım testlerini uygulamanın amacı faktör eksikliklerini, dolaşımdaki inhibitörlerden ayırt etmek ve ileri tetkiklere yön vermektir. Karışım testlerinde temel prensip hasta plazmasının, normal plazma havuzu ile 1:1 oranında karıştırılması sonrasında uzamış olan tarama testinin tekrarlanmasıdır. Karışım testi sonucunda APTZ hala uzamış olarak saptanırsa, inhibitörden şüphelenilmeli ve intrinsek koagülasyon faktörlerinin düzeyleri ölçülmelidir. Edinsel hemofilinin %90'ından fazlası FVIII'e karşı gelişen antikörlerden kaynaklandığı için, öncelikle FVIII düzeyleri ölçülmelidir. FVIII düzeylerinin düşük çıkması durumunda hastada yüksek ihtimal edinsel hemofili A vardır. FVIII düzeyleri, edinsel hemofili A vakalarının %50'sinde %1'in, %75'inde %5'in ve tamamında ise %40'ın altındadır. FVIII düzeylerinin düşük çıkmasının ardından, Bethesda testi ile antikör titresinin belirlenmesi gerekir. Bethesda testinin amacı; inhibitör içeren hasta plazmasının seri dilüsyonlarının, FVIII kaynağı olan normal plazma havuzu ile 2 saat boyunca 37°C'de inkübe edilmesiyle, nötralize edilen rezidüel FVIII düzeylerinin ölçülmesidir. Rezidüel faktör VIII aktivitesi %50'ye en yakın dilüsyona sahip tüp, inhibitör titresinin hesaplanması için kullanılır. Tanı aşamasında antikör titresinin kantite edilmesi, hastalığın tedavisi ve prognozu açısından çok önemlidir.

Sonuç olarak akut başlangıçlı kanama ile birlikte açıklanamayan izole APTZ yüksekliği olan bir hastada, edinsel hemofili A tanısı düşünülmeli, FVIII aktivite ve inhibitör titresini ölçümü yapılarak tanı doğrulanmalı ve en kısa sürede tedaviye başlanmalıdır.

Kaynaklar

1. Tiede A, Collins P, Knoebl P, et al. International recommendations on the diagnosis and treatment of acquired hemophilia A. *Haematologica*. 2020;105(7):1791-1801. doi:10.3324/haematol.2019.230771.
2. El Demerdash DM, Ayad A, Tawfik N. Acquired hemophilia A (AHA): underreported, underdiagnosed, undertreated medical condition. *Egypt J Intern Med*. 2022;34(1):12. doi:10.1186/s43162-021-00074-9.
3. Pai M. Acquired Hemophilia A. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2021;35(6):1131-1142. doi:10.1016/j.hoc.2021.07.007.
4. Leebeek FWG. New Developments in Diagnosis and Management of Acquired Hemophilia and Acquired von Willebrand Syndrome. *Hemisphere*. 2021;5(6):e586. Published 2021 Jun 1. doi:10.1097/HS9.0000000000000586.

K-4a

YAPAY ZEKANIN TIPTA ÖNEMİ

Utku Şenol

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı

Tarih boyunca “hekimlik ve tıp” bir yandan temel-evrensel hekimlik değerleri ekseninde yer almış öte yandan bilimsel gelişmelerin etkisiyle biçim değiştirmiştir. Bilimsel ve teknolojik gelişmeler sağlık alanında tanı, tedavi açısından önemli katkıda bulunuyor. Mikroskop, X ışınları, penisilin, aşı gibi keşifler tıpta köklü ve yadsınamaz bir yeniliğe yol açtı. Bu gelişmelerin ivmesi zamanla arttı. 20. yüzyılın ortasından itibaren bilişim ve iletişim teknolojilerinin gelişmesine koşut olarak sağlık alanında yepyeni bir çığır açıldı. Genetik, tıbbi görüntüleme, biyomedikal gibi alanlardaki gelişmeler sinerjistik etki oluşturdu. Bu bağlamda tıp alanında bilişim ve iletişim teknolojilerinin sağladığı “telesaglık” ve “yapay zeka” uygulamaları sağlık sunumunu radikal olarak değiştiriyor.

Yapay zeka terimi ilk kez 1956 yılında kullanıldı. Bu tarih “yapay zeka” kavramı ile ifade edilen olgunun ilk kez keşfedildiği bir tarih değildir. Bu tarihte isimlendirilen “yapay zeka” kavramı tarihsel olarak süregelen bilimsel ve teknolojik sürecin bir parçasıdır. Bu popüler kavram, en yaygın ve basit tanımı ile “**insan zekası işlevlerini taklit edebilen yapay ortamlardır**”.

Yapay zeka oldukça benimsenen ve çok sayıda alt bileşeni bünyesinde barındıran bir şemsiye kavramdır. Bu kavram altında, “ses, yazı ya da görüntü tanıma”, karar verme, çok sayıda girdiden bir çıkarımda bulunma, örüntü bulma gibi çok sayıda bileşen vardır. Kullanılan yöntemler alana göre çeşitlilik gösterir. Büyük veri, veri madenciliği, örüntü tanıma, görüntü işleme, bulanık mantık, genetik algoritma, yapay sinir ağı, metin madenciliği gibi çok sayıda ve zaman zaman örtüşen terimleri içerisinde barındırmaktadır

Yapay zeka kavramının altında yer alan “yapay öğrenme” asıl ilgi ve heyecanı toplayan terimdir. İnsan beyninde öğrenmeyi sağlayan nöronlardan ilham alarak geliştirilen ve “yapay sinir ağı” olarak adlandırılan yapay öğrenme yapay zeka alanında çığır açtı. Süreç içerisinde yapay sinir ağları gelişerek daha karmaşık işlevleri üstlendi.

20. yüzyılın ortasından sonra bilişim teknolojileri kullanılarak insan zekasını taklit eden sistemler sağlık alanında da çalışıldı ve denendi. Bu süreçte ilk olarak kural tabanlı uzman sistemler kullanıldı. “MYCIN” adı verilen kural tabanlı ve günümüz yapay zeka yöntemlerine kıyasla görece basit olan bu “uzman sistem” enfeksiyon hastalıkları ve antibiyotik tedavisi üzerine 1971 yılında geliştirildi ve tarihsel süreçte önemli bir kilometre taşı oldu. Bu proje literatüre girdi ve ilgi oluşturdu, ancak klinik kullanımda yer bulamadı. Yapay zekanın sağlık alanında daha etkin araştırma amaçlı kullanılmaya başlaması - tıp dışı diğer disiplinlerde olduğu gibi- 80’li yılların sonunda “yapay sinir ağlarının” keşfedilmesi ile başladı. Bu aşamada sağlıkta yapay zeka temalı araştırmalar yayınlanmaya başlandı. Ancak tıp pratiğinde uygulama bu tarihlerde hala yoktu.

Yakın zamanlarda (özellikle son dekatta) yapay zeka araştırmaları arttı. Tıp pratiğinde uygulama olanağı bulan yapay zeka ürünleri bu alandaki araştırma sayısına göre halen görece azdır. Bu uygulamaların çok daha yaygınlaşacağına kesin gözü ile bakılmaktadır.

Tıpta halen kullanılan yapay zeka ürünleri, öncelikle karar destek amaçlıdır. Özellikle radyoloji, dermatoloji, patoloji, gastroenteroloji gibi alanlarda görüntü tanıyan ve hekime yardımcı olan ürünler ticari olarak mevcuttur. Ancak, yapay zekanın sağlık alanında “tanıda karar destek amaçlı” uygulamalarının” ötesinde gelecekte iş akışında iyileştirme, verimlilik gibi uygulamaları kuvvetle olasıdır.

Sağlıkta yapay zeka uygulamalarının yukarıda örneklenen klinik uygulamalarının ötesine taşınacağı ve sağlık sunumunu kökten değiştireceği kesindir. Bu kavramın sağlık eğitim ve araştırma alanında da etkisi tartışılmazdır. Bu noktada; etik, hukuk, yönetim gibi disiplinlerin katkı ve görüşlerine ve çok disiplinli bir yaklaşıma ihtiyaç duyulmaktadır.

Sonuç olarak, “tıpta yapay zeka” kavramı altında ifade edilen bilişim ve iletişim teknolojilerinin kullanıldığı bu alan, sağlıkta hizmet sunumu, eğitim, araştırma, yönetim alanlarında kaçınılmaz bir olgudur. Bu kavram sağlık çalışanları, yöneticileri, paydaşları ve eğiticileri tarafından öncelikli olarak göz önünde bulundurulmalıdır.

K-4b

YAPAY ZEKA: LABORATUVAR TIBBİNDE YENİ BİR YOL AYIRIMI TIBBİ LABORATUVARLARDA ONAY DESTEK SİSTEMLERİNDE GÜNCEL DURUM

Oğuzhan Özcan

Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı/Hatay

Onay Destek Sistemleri (ODS), test sonuçlarının doğru ve hızlı raporlanması süreçlerine katkıda bulunan bilgisayar tabanlı bir algoritmalar bütünü olup klinik laboratuvar pratiğinde giderek yaygınlaşmaktadır. Test sayı ve çeşitliliğinin artması, daha kısa sonuç sürelerinin hedeflenmesi ve personel yetersizliği gibi nedenlerden dolayı önemli bir ihtiyaç olarak ortaya çıkmıştır. Uygulanması sırasında güncel ve kanıta dayalı uygulamalara bağlı kalınması büyük önem taşır. Bu konuda en önemli rehberlerin başında CLSI AUTO10-A (Autoverification of Clinical Laboratory Test Results; Approved Guideline) gelmekte olup ODS sistemlerinde kullanılacak algoritmaların tasarımından validasyonuna kadar olan tüm süreçlere yönelik bilgiler içerir.

ODS sistemlerinin kurulumunda en önemli aşamalardan biri algoritma tasarımıdır. Algoritma temelde bir sorunu ya da problemi çözmek veya belirli bir amaca ulaşmak için gerekli olan sıralı mantıksal adımların tümüne denir. ODS sistemlerindeki bu algoritmalar klinik laboratuvar uzmanının sorumluluğunda olup, İç Kalite Kontrol ve Kalibrasyon, Cihaz ve Test Uyarı İşaretleri (Flag), Hareketli Ortalama, Analitik Ölçüm Limitleri (Linearite), Kritik (Panik) Değerler, Serum İndeksleri, Delta Check, Onay Aralık Değerlendirmesi ve Teste Özgü Kurallar ve Tutarlılık Testleri olarak sıralanabilir. Her bir aşamada kriterler belirlenirken ilgili testlere veya interferanslara yönelik limit değerlerin seçilmesi büyük önem taşır. Halen devam eden birçok çalışmada bu değerler ve bu değerlerin belirlenmesine yönelik istatistiksel yöntemler sürekli güncellenmektedir. Sonuçta ODS halen geliştirilmeye ihtiyaç duyan bir programlama yöntemi olarak kabul görmektedir. Yapa zeka ve makine öğrenmesi gibi daha dinamik yazılımların ise kullanıcı deneyiminden ve interaktif etkileşimden yararlanarak ODS'yi daha farklı bir geleceğe taşıyacağı kaçınılmaz görünmektedir.

Sonuç olarak ODS sistemleri klinik laboratuvarlardaki karar süreçlerinde daha fazla rol alarak iş yükünü azaltacak ve dahası klinik biyokimya uzmanlarına algoritma tasarımı başta olmak üzere programlama ve makine öğrenmesi gibi yeni çalışma alanları açarak hasta ve sonuç güvenliğini ileri bir aşamaya taşıyacaktır.

K-4c

YAPAY ZEKA VE LABORATUVAR TIBBI

Habib Özdemir

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

Yapay zeka (AI), bir bilgisayarın veya bilgisayar tarafından kontrol edilen bir robotun, genellikle insanlar tarafından yapılan, insan zekası ve muhakeme gerektiren görevleri yapabilme yeteneğidir [1]. Genellikle yazılım programları ile akıllı varlıkları hem anlamaya hem de oluşturmaya çalışan bir bilgisayar bilim dalıdır. Yapay zeka sağlık ve biyomedikal alanındaki araştırmaların bakış açısını da yavaş yavaş değiştirmektedir. Yapay zeka terimi ve yapay zekanın kökleri, 1956 yılında gerçekleştirilen Dartmouth Konferansına dayanmasına rağmen son dönemdeki teknolojik gelişmeler sayesinde yapay zeka alanında bilimsel ve kamusal bir bilinç oluşmuştur [2].

Araştırmacılar, yirminci yüzyılın ortalarından bu yana bir çok klinik karar destek sistemlerini önermişler ve geliştirmişlerdir [3]. Kural temelli yaklaşımların 1970'li yıllardan beri birçok başarıya imza attığı, elektrokardiyogramların yorumlanmasında [4], hastalıkların teşhisinde [5], uygun tedavi seçiminde [6], karmaşık vakalarda tanısal hipotezlerin üretiminde [7] yardımcı olduğu görülmüştür. Ancak kural tabanlı sistemlerin oluşturulması maliyetlidir, kuralların açıkça ifade edilmesi gerekir ve ders kitaplarında olduğu gibi bir insan otörlüğünde güncellenmesi gerekmektedir. Kural destekli sistemlerde, farklı yaklaşımlar tarafından oluşturulan bilgi birikimleri arasında ki üst düzey etkileşimleri kodlamak, klinik ilişkiyi tanımlayıp tanısal hipotezlere öncelik vermek, kararsal ve olasılıksal bileşenler ışığında tedavi önermek zor bir uygulamadır [8].

Günümüzde kullanılan yapay zeka sistemleri -uzmanlar tarafından iyileştirilmiş tıbbi bilgi ve formülize edilmiş güçlü karar kurallarına bağlı ilk nesil yapay zeka sistemlerinin aksine- verilerden kalıpları tanımlayabilmek için karmaşık hesaplamalar yaparak makine öğrenmesi yöntemlerinden yararlanmaktadır. Makine öğrenmesi, insanların öğrenme şeklini taklit ederek veri ve algoritmaların kullanımına odaklanan ve doğruluğunu kademeli olarak artırabilen bir yapay zeka sınıfıdır. Makine öğrenme algoritmaları, çözülmesi istenen probleme göre denetimli, denetimsiz ve pekiştirmeli öğrenme algoritmaları olarak kabaca üç ana kategoriye ayrılabilir [9]. Denetimli öğrenme yöntemleri, girdileri ve istenen çıktı etiketlerini içeren çok sayıda eğitim verisinden hesaplamalar yaparak çalışmaktadır. Algoritma, etiketlenmiş tüm girdi-çıkı çiftlerindeki kalıpları analiz eder, yeni durumlarda belirli bir girdi için doğru çıktıyı üretmeyi öğrenir [10]. Sınıflandırma ve regresyon yöntemleri en sık kullanılan makine öğrenmesi modelleridir. Denetimsiz öğrenme, orjinal verilerin alt kümelerini bulmak, verilerdeki aykırı değerleri belirlemek veya verilen düşük boyutlu örneklemelerini üretmek için etiketlenmemiş verilerdeki temel kalıpları çıkarır. Pekiştirmeli öğrenmede model çevreden geri bildirim alarak öğrenme gerçekleştirilmektedir. Makine öğrenimi metodları, her bir özel görev için karar kurallarını belirlemeye veya girdi özellikleri arasındaki karmaşık etkileşimleri hesaba katmaya gerek kalmaksızın verilerde önceden tanınmayan kalıpların keşfedilmesini sağlayan yapay zeka uygulamalarının geliştirilmesine olanak sağladığından dolayı makine öğrenimi metodları yapay zeka uygulamaları için tercih edilen bir araç olarak kullanılmaktadır [11].

Yapay zekanın yeniden canlanması, yapay sinir ağlarının büyük ölçeklerdeki verilerle eğitilmesini sağlayan derin öğrenmenin başarılı bir şekilde uygulanması ile meydana gelmiştir [12]. Yapay sinir ağları, yapı olarak biyolojik nöron yapısına dayanan ve yapay nöronlar olarak adlandırılan perceptronlardan oluşmaktadır. Yapay sinir ağlarının temel mimarisi, bir giriş katmanı, bir çıkış katmanı ve

bunların arasındaki bir dizi gizli katmandan oluşmaktadır, bu sayede girdi ve çıktı arasındaki karmaşık ilişkiler modellenebilmektedir. Yapay sinir ağları, makine öğrenmesinin özel bir sınıfıdır ve derin öğrenmeyi de kapsamaktadır. Derin öğrenme, yapay sinir ağlarında daha fazla katman ve katmanlar oluşturulurken farklı yöntemlerin uygulanması sonucu meydana çıkan bir yapay öğrenme yöntemidir [13]. Yakın zamanda açıklamalı klinik verilerin toplanması, makine öğrenme yöntemlerinin geliştirilmesi, bulut depolama imkanları, uygun fiyatlı ve hızla büyüyen işlem gücü yapay zekanın sağlık alanındaki üstel büyümesini tetiklemiştir. Bu durum yakın vadede tıbbi uygulamaların çerçevesini değiştirmeyi vaat etmektedir [11].

Laboratuvar tıbbında yapay zeka çalışmaları son zamanlarda üstel artış göstermiştir. Kanser hastalarının serum, doku, dışkı veya vücut sıvılarında spesifik parametreleri saptamak için kütle spektrometri, kapiller elektroforez, nükleer manyetik rezonans gibi biyokimyasal analiz yöntemleri kullanabilmektedir. Spesifik maddelerle ilgili elde edilen veriler genellikle büyük hacimdedir ve tüm veriler tümör dokusu ile ilişkili değildir [14]. Bazı araştırmacılar, karaciğer kanseri olan hastaların serumlarında karaciğer kanseri belirteçlerini NMR tabanlı metabolik analizinde yapay zeka ile örüntü tanıma yöntemlerini kullanmışlardır [15].

Laboratuvarlarda manuel mikroskopik inceleme sitomorfolojik analiz için altın standarttır. Ancak, manuel mikroskopik incelemede subjektif faktörlerin büyük etkisi vardır ve profesyonel laboratuvar personelinin çalışmasını gerektirir. Hastanelerde periferik yayma laboratuvar branşlarında da analiz edilebilmektedir. Yapay zekanın gelişmesi ile kan hücrelerinin morfolojik analizi de bilgisayarlar ile yapılabılır hale gelmiştir ve 5 farklı lökosit tipinin sınıflandırılmasında %99,69 doğruluğa ulaşılabılmıştır. İdrar numunelerinin mikroskopik incelemesinde de geleneksel yöntemlere göre derin öğrenme algoritmasının üstünlüğünü kanıtlanmıştır [16].

Laboratuvar uzman onayı, hasta sonuçlarının raporlanmasından önceki basamağını oluşturmaktadır ve sonuçların manuel olarak gözden geçirilmesi, zaman alıcı ve yoğun emek gerektiren bir süreçtir. Ayrıca uzun süre ekran başında çalışmak dikkat dağınıklığı ve hatalar için potansiyel bir risk faktörü oluşturabilmektedir. Onay destek sistemleri sayesinde sonu verme sürelerinde de kısalma gözlenmektedir [17]. Demirci ve ark. yaptığı çalışmada yapay sinir ağları kullanılarak onay destek sistemi modeli eğitilmiş ve bu model laboratuvar uzmanlarının onay süreci ile karşılaştırılmıştır. Modelin k skoru 0,95 olarak bulunmuştur [18].

Çubukçu ve ark. yaptığı çalışmada, LDL Kolesterol düzeylerini makine öğrenmesi yöntemleri ile tahmin eden yapay zeka modeli geliştirmişlerdir. Lineer regresyon, gradient boosted trees ve yapay sinir ağları kullanılarak oluşturulan modellerin trigliserid için 177-399 mg/dL ve LDL-Kolesterol<70 mg/dL aralıklarında Friedewald ve Martin-Hopkins formüllerine göre daha doğru alternatif sunduğunu belirtmişlerdir [19].

Yapay zeka tıbbi uygulamalarda devrim yapmayı vaat etmesine rağmen, yüksek kaliteye sahip eğitim verilerine muhtaç olması, hedef hasta popülasyonunu temsil eden verilerin derlenmesi gibi birçok teknik zorluk da mevcuttur. Örneğin farklı sağlık hizmeti verilen ortamlardan elde edilen heterojen verilerin çeşitli bias ve gürültü içermeleri, eğitilmiş modellerin topluma genellenmesine engel olabilmektedir. Bu yüzden verilerin ön işleme tabi tutulup modellerin eğitimi için uygun hale getirilmesi gerekmektedir [20]. Yapay zeka ile gerçekleştirilen tıbbi uygulamaların neredeyse tamamının retrospektif veriler üzerinden edilmesi diğer bir zorluktur [21]. Tıbbi yapay zeka sistemlerinin gerçek dünyadaki faydasını doğrulamak için, sistemlerin klinik ortamlardaki performansını değerlendiren gerçek zamanlı ve prospektif çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Prospektif denemeler, gerçek dünyadaki heterojen ve gürültülü verileri barındıran klinik ortamlarda, yapay zeka modelinin kırılabilirliğini daha iyi belirlemeyi ve modelin klinik iş akışına entegre etmenin yollarını bulmayı sağlayacaktır [22].

Sağlıkta yapay zeka sistemleri olgunlaştıkça klinik kullanımlarında kaçınılmaz bir artış olacak; sosyal, ekonomik ve yasal açıdan yeni durumların oluşmasına sebebiyet verecektir. Yapay zeka insan kaynaklı hataların azalmasını sağlamakla birlikte çalışanların yorgunluğunu azaltarak bakım kalitesinin iyileştirilmesine, daha karmaşık görevlere zaman ayrılmasına ve hastalarla daha fazla etkileşimde bulunmaya katkı sağlayabilecektir. Yapay zekanın rutin görevleri yerine getirmede bazı sağlık çalışanlarının yerini alabilmesi söz konusudur ve bu durum sağlık işgücünün yeniden şekillenmesine neden olabilir [23,24].

Mevzuat açısından, klinik yapay zeka sistemlerinin büyük ölçekli kullanımından önce sertifikalandırılması gerekmektedir. Karar mercilerinin, doğrulama süreci, doğrulama verilerinin kalitesi ve temsil edebilirliği gibi belirli kriterleri düzenlemesi; yapay zeka sistemlerini geliştiren, revize eden ve güncelleyen ekiplerin sertifikasyonu için net bir yönergenin düzenlenmesi gerekmektedir [22].

Tıpta yapay zeka ister istemez hukuki zorluklarla karşı karşıya kalacaktır. Malpraktis vakaları ortaya çıktığında, sorumluluğun hangi tüzel kişilikte olduğu konusunda net bir rehberlik sağlanması gerekecektir. Sağlıkla ilgili kararların kısmen bir yapay zeka sistemi tarafından alınması durumunda malpraktis yasalarının ve Tıbbi Kötü Uygulamaya İlişkin Zorunlu Mali Sorumluluk sigortasının kapsamı bu yönde geliştirilmelidir [25].

Zorlukları tespit etmek ve aşmak için, yapay zeka araştırmacıları ile tıp doktorları birlikte çalışmalı ve önemli klinik ihtiyaçlara cevap veren uygulamaları geliştirmeli ve önceliklendirmelidir. Tıbbi yapay zeka uygulamalarının geliştirilebilmesi ve yaygınlaştırılabilmesi için multidisipliner ve çok sektörlü işbirliklerine ihtiyaç vardır. Ayrıca tıp eğitiminde de gerekli altyapının sağlanmasının ve yeni rollere uyum sağlamak için gerekli bilgiler aktarılmasının fayda sağlayacağı düşünülmektedir. [11].

Kaynaklar

1. Copeland, B.J. "artificial intelligence". Encyclopedia Britannica, 18 Mart 2022, <https://www.britannica.com/technology/artificial-intelligence>. Erişim Tarihi 15 Nisan 2022.
2. Russell, S. J. & Norvig, P. Artificial Intelligence: A Modern Approach (Prentice Hall, New Jersey, 2022).
3. Miller, R. A. Medical diagnostic decision support systems—past, present, and future: a threaded bibliography and brief commentary. *J. Am. Med. Inform. Assoc.* 1, 8–27 (1994).
4. Kundu, M., Nasipuri, M. & Basu, D. K. Knowledge-based ECG interpretation: a critical review. *Pattern Recognit.* 33, 351–373 (2000).
5. de Dombal, F. T., Leaper, D. J., Staniland, J. R., McCann, A. P. & Horrocks, J. C. Computer-aided diagnosis of acute abdominal pain. *Br. Med. J.* 2, 9–13 (1972)
6. Shortliffe, E. H. et al. Computer-based consultations in clinical therapeutics: explanation and rule acquisition capabilities of the MYCIN system. *Comput. Biomed. Res.* 8, 303–320 (1975)
7. Miller, R. A., McNeil, M. A., Challinor, S. M., Masarie, F. E. Jr & Myers, J. D. The INTERNIST-1/QUICK MEDICAL REFERENCE Project — status report. *Western J. Med.* 145, 816–822 (1986).
8. Szolovits, P. & Pauker, S. G. Categorical and probabilistic reasoning in medical diagnosis. *Artif. Intell.* 11, 115–144 (1978).
9. Deo, R. C. Machine learning in medicine. *Circulation* 132, 1920–1930 (2015).
10. Yu, K. H. & Snyder, M. Omics profiling in precision oncology. *Mol. Cell. Proteomics* 15, 2525–2536 (2016)
11. YU, Kun-Hsing; BEAM, Andrew L.; KOHANE, Isaac S. Artificial intelligence in healthcare. *Nature biomedical engineering*, 2018, 2.10: 719-731.
12. Krizhevsky, A., Sutskever, I. & Hinton, G. E. in *Advances in Neural Information Processing Systems* 1097–1105 (Curran Associates, Nevada, 2012).
13. L. Deng and D. Yu, "Deep learning: Methods and applications," Tech. Rep. MSR-TR-2014-21, Microsoft, May 2014.
14. Leung SM, Pitts RL. A novel approach using MALDI-TOF/TOF mass spectrometry and prestructured sample supports (AnchorChip Technology) for proteomic profiling and protein identification.[J]. *Methods Mol Biol*, 2008, 441: 57-70.

15. Qi S, Huang S, Chen X, et al. Liver tissue metabolic profiling and pathways of non-alcoholic steatohepatitis in rats. *Hepatology Res.* 2017;47(13):1484–93. doi: 10.1111/hepr.12876.
16. Zhou Q, Qi S, Xiao B, Li Q, Sun Z, Li L. [Artificial intelligence empowers laboratory medicine in Industry 4.0]. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao.* 2020 Feb 29;40(2):287-296. Chinese. doi: 10.12122/j.issn.1673-4254.2020.02.23. PMID: 32376538; PMCID: PMC7086124.
17. Shih MC, Chang HM, Tien N, et al. Building and validating an autoverification system in the clinical chemistry laboratory [J] . *Lab Med*, 2011, 42(11): 668-73.
18. Ferhat Demirci, MD, Pinar Akan, MD, Tuncay Kume, MD, Ali Riza Sisman, MD, Zubeyde Erbayraktar, MD, PhD, Suleyman Sevinc, PhD, Artificial Neural Network Approach in Laboratory Test Reporting: Learning Algorithms, *American Journal of Clinical Pathology*, Volume 146, Issue 2, August 2016, Pages 227–237, <https://doi.org/10.1093/ajcp/aqw104>
19. Hikmet Can Çubukçu, MD, Deniz İlhan Topcu, MD, PhD, CLP, Estimation of Low-Density Lipoprotein Cholesterol Concentration Using Machine Learning, *Laboratory Medicine*, Volume 53, Issue 2, March 2022, Pages 161–171, <https://doi.org/10.1093/labmed/lmab065>
20. Obermeyer, Z. & Emanuel, E. J. Predicting the future — big data, machine learning, and clinical medicine. *N. Engl. J. Med.* 375, 1216–1219 (2016).
21. All eyes are on AI. *Nat. Biomed. Eng.* 2, 139 (2018).
22. Yu, K. H. & Kohane I. S. Framing the challenges of artificial intelligence in medicine. *BMJ Qual. Safety* <https://doi.org/10.1136/bmjqs-2018-008551> (2018).
23. Dignum, V. Ethics in artificial intelligence: introduction to the special issue. *Ethics Inf. Technol.* 20, 1–3 (2018).
24. Price, I. & Nicholson, W. *Artificial Intelligence in Health Care: Applications and Legal Implications* (Univ. Michigan Law School, 2017)
25. Shortliffe, E. H. Computer programs to support clinical decision making. *JAMA* 258, 61–66 (1987)

K-5a

ENDOKRİN BOZUCULAR

Samim Özen

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinoloji ve Diyabet Bilim Dalı, İzmir

Endokrin bozucular (EB), endokrin sistemin gelişim ve fonksiyonunu değiştiren, ekzojen madde veya madde karışımları olarak tanımlanabilir. Bu maddeler, hormonların üretim, salınım, bağlanma, taşınma, aktivite, yıkım ve vücuttan atılımları üzerine etki ederler. Doğada doğal olarak bulunabildiği gibi değişik sentetik ve endüstriyel ürünlerin içerisinde de bulunabilirler. Doğal EB'lerin, sentetik veya endüstriyel ürünlerde bulunan endokrin bozuculara göre yarı ömürleri kısa, vücuttan kolay atılan ve dokularda birikim yapmayan özellikleri nedeniyle organizma için genellikle önemli yan etkileri yoktur. Doğal EB'lar içinde en iyi bilineni bitkilerde bulunan fitoöstrojenlerdir. Fitoöstrojenler yoğun ve bol miktarda alındıklarında östrojenik, düşük konsantrasyonlarda ise antiöstrojenik etki gösterebilmektedirler. Sentetik EB'ler, endüstriyel alanlarda, tarım alanlarında, evlerde kullanılan değişik kimyasalların içinde bulunmaktadır. Temizlik maddeleri, fungusitler, pestisitler, herbisitler, boyalar, plastikler ve çözücüler gibi endüstriyel organik kimyasalların da endokrin bozucu olma potansiyeli vardır. Bu maddelerin birçoğu yağda çözünebilir özellikleri ile yağ dokusunda birikmeleri nedeniyle vücutta uzun süre kalırlar, doğal endokrin bozuculara göre organizmada daha zararlı etkilerin ortaya çıkmasına neden olurlar.

Endokrin bozucular; hormonun yapımı, taşınması, yıkımı ve atılımını değiştirebildikleri gibi, hedef hücredeki etkilerini de değiştirebilmektedirler. Bu etkilerin bir veya birkaçı da bir arada olabilmektedir. Klinikte ortaya çıkan bulgular, tüm etkilerin toplamına göre görülür. Endokrin bozucular intrauterin döneme etki ederek konjenital malformasyonlara yol açabildiği gibi postnatal dönemde üreme, enerji dengesi, immun sistem ve tiroid fonksiyonları üzerine de olumsuz etki gösterebilirler. Endokrin bozucular hormonların yapımını, salınımını, transportunu veya yıkımını reseptör veya postreseptör aktivasyon yoluyla etkileyerek; östrojenik, antiöstrojenik, antiandrojenik veya androjenik etkiler ile gösterirler. Bu maddelerin etkileri; endokrin bozucu ile karşılaşma yaşına, süresine, miktarına, tek veya karışım madde ile karşılaşma durumuna göre değişebilmektedir. Endokrin bozucuların organizma için etkileri her zaman benzer değildir. Düşük dozda östrojen reseptörlerine bağlanarak etki gösterirken, yüksek dozlarda androjen reseptörlerine bağlanarak anti-androjenik etki gösterebilmektedir. Ayrıca bu zararlı maddeler aynı anda birçok sistemi etkileyebilir. Zayıf bir östrojenik madde olan genistein hem genital sistem üzerinde hem de tiroid patolojilerin etiyolojisinde de rol alır. Bu nedenle, endokrin bozucunun etkisinin anlaşılmasında, aynı anda birçok sistemi etkileyebildikleri unutulmamalıdır.

K-5b

ENDOKRİN BOZUCULARDA DETOKSİFİKASYON VE LABORATUVAR

Ashhan Gürbüz

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya AD.

Son yıllarda çevresel etkenler nedeniyle artan hastalıklar içinde yer alan hormonal bozuklukların patogeneğinde endokrin bozucular gündeme gelmiştir. Bununla birlikte endokrin bozucu etkisi olan kimyasalların az bir kısmı testlerle saptanabilmektedir. Poliklorlu dioksinler ve poliklorlu bifenil bileşiklerine yüksek dozda maruz kalmak meme kanserinde risk faktörü oluşturmaktadır. Birtakım pestisitler, poliklorlu bifenil bileşikleri, arsenik ve kadmiyum bileşiklerine maruz kalmanın da prostat kanseriyle ilişkili olduğu bilinmektedir. Yapılan hayvan deneyleri ve insanlardan elde edilen kanıtlarda endokrin bozucuların fetal gelişim ve ergenlik sırasında maruz kalmanın birtakım üreme sistemiyle ilgili hastalıklara yol açtığı, endokrin sistem maligniteleri, dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu, astım, diyabet ve obesite patogeneğinde etkin olduğu saptanmıştır.

Endokrin bozucular gibi kimyasalların detoksifikasyon ve eliminasyon işlemleri sayesinde vücuttan atılmalarında sitokrom p450 sistemi ve karaciğer önemli bir role sahiptir. Detoks mekanizmalarında görevli enzimlerin aktivasyonu için de birtakım koenzim ve kofaktörlere ihtiyaç bulunmaktadır. Özellikle magnezyum ve B kompleks vitaminlerinin burada payı büyüktür.

Karaciğerde kimyasalların (poliklorlu dioksinler, poliklorlu bifenil, toksinler ve pestisitler) detoksifikasyonunda Faz 1 reaksiyonlarında koenzim olarak glutatyon, A, C, E ve D vitaminleri ile quersetin gibi biyoflavonoidler kullanılırken, Faz 2 reaksiyonlarında glutamin, glisin, taurin, lizin karnitin ve sülfürlü bileşikler kullanılmaktadır.

Detoksifikasyon işlemleri sonrası atılım ise bağırsaklar ve böbrekler yoluyla olmaktadır. İşte bu noktada bağırsak bariyerinin iyi ve güçlü olması ve bağırsak florasının da optimum şartlarda olması gereklidir. Çünkü bağırsak geçirgenliği ya da sızdıran bağırsak gibi günümüzde sık rastlanan durumlarda toksinlerin ve metabolitlerinin tekrar kana geçip vücutta yaygın inflamasyona yol açtığı bilinmektedir. Bu inflamasyon sonucunda da otoimmünite, endokrin patolojiler, Alzheimer, çeşitli kanserler ve kardiyovasküler hastalıklar ortaya çıkmaktadır.

Kaynaklar

Helm D (2007). Correlation between production amounts of DEHP and daily intake. *Science of the Total Environment*, 388:389–391.

European Environment Agency (2012). The impacts of endocrine disrupters on wildlife, people and their environments—The Weybridge+15 (1996–2011) report. Copenhagen, Denmark, European Environment Agency, 112 pp. (Technical Report No. 2/2012).

Rayne S et al. (2004). PBDEs, PBBs, and PCNs in three communities of free-ranging killer whales (*Orcinus orca*) from the northeastern Pacific Ocean. *Environmental Science and Technology*, 38(16):4293–4299.

K-6a

KARDİAK TROPONİNLERİN ÖLÇÜMÜNDE PREANALİTİK VE ANALİTİK FAKTÖRLER

Oğuz Yavuzgil

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Bornova, İzmir

Akut koroner sendromlar'da (AKS) klinik tablo oldukça geniş bir spektrumda olabilir. Kardiyak arrest, süregelen iskemi ve miyokard hasarına bağlı kardiyojenik şok, elektriksel ya da hemodinamik dengesizlik, ağır mitral yetersizliği vb mekanik komplikasyonlar gelişen hastalarda tanı ve tedavi basamakları daha hızlı işleyebilmekle birlikte, başvuruda hiçbir yakınması olmayan ya da atipik anamnez veren olgularda bu durum zorlaşmaktadır. Hastaların çoğunda, AKS kuşkusuyla tanı ve tedavi algoritmasını başlatan temel semptom göğüs bölgesinde ağrı, baskı, sıkışma ve yanma olarak ta tanımlanabilen rahatsızlık durumudur. Nefes darlığı, epigastrik ağrı ve sol kol ağrısı da göğüs ağrısı eşdeğerleri olarak kabul edilirler. Temel olarak AKS olgularında EKG bulgularına göre iki ana grubun ayrımı yapılmalıdır:

Göğüs ağrısıyla birlikte >20 dakika devam eden ST segment yükselmesinin izlendiği hastalar (STEMİ), çoğunlukla koroner arterlerin tam ya da tama yakın tıkalı olduğu bir grubu ifade ederken temel tedavi stratejisinin acilen kateter ya da farmakolojik olarak reperfüzyon tedavisine yönlendirilmesi gerektiğini ifade etmektedir. Göğüs ağrısıyla birlikte, ısrarlı ST segment yükselmesinin izlenmediği olgularda (NSTEMİ), birçok farklı EKG bulguları olabileceği gibi EKG'de anlamlı bir bulgu izlenmeyebilir. Patolojik düzeyde kardiyomiyosit nekrozu olabileceği gibi hücre hasarı olmaksızın süregelen myokard iskemisi de olabilmektedir. Bu grup hastalarda risk tabakalandırmasının yapılarak uygun hastaların koroner anjiyografi ve revaskülarizasyon stratejisine yönlendirilmesi temel strateji'dir.

Günümüzde akut myokard infarktüsü'nün (AMİ) universal olarak yapılan tanımı, akut myokardiyal iskemiyle uyumlu bir klinik tablo içerisinde gelişen kardiyomiyosit nekrozu'nu ifade etmektedir. Bu nedenle AMİ tanısını karşılamak üzere tercihen yüksek duyarlılıklı kardiyak troponin (hs-cTn) T ya da I olmak üzere bir kardiyak biyobelirtecin en az bir değerinin üst referans değerinin %99 persantili üzerinde artışı ve /veya azalmasının saptanması kriterlerin önemli bir bacağına oluşturur.

Biyobelirteçlerin, klinik değerlendirme ve 12 derivasyonlu EKG'ye ek olarak kullanılması, özellikle ısrarlı ST segment yükselmesinin izlenmediği AKS olgularında tanı, risk tabakalandırması ve tedavi stratejisi'nin belirlenmesi bakımından önemi daha da fazladır. Kardiyak troponinler, kreatinin kinaz ve myoglobin'e göre daha sensitif ve spesifik olduklarından AKS hastalarında tercih edilen biyobelirteçlerdir. Teknolojik gelişmeler, kardiyak troponin kitlerinin de gelişmesine, kardiyomiyosit hasarının saptanması ve kantifiye edilmesindeki yeteneklerinin artmasına olanak sağlamıştır. Çok merkezli birçok çalışmada konvansiyonel kitlerle karşılaştırıldığında, hs-cTn kitlerinin AMİ'in tanısallı duyarlılığını arttırdığı gösterilmiştir. Bu durum özellikle ağrı başlangıcından sonra fazla zaman geçmeksizin hastaları hastalara tanı konulabilmesine ya da dışlanabilmelerine olanak vermektedir.

En son olarak 2020'de güncellenen Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC) NSTE-AKS kılavuzunda, hs-cTn'lerin avantajları, kullanım algoritmaları ve başlıca öneriler özetlenmiştir (1).

Kaynak

Collet JP et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. European Heart Journal (2021) 42, 12891367 . doi:10.1093/eurheartj/ehaa575

K-6b

AKUT KORONER SENDROM TANISINDA TROPONİNLER

Elif Azarsız

Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Klinik Biyokimya Bilim Dalı, İZMİR

“Kardiyak troponinlerin ölçümünde preanalitik ve analitik faktörler”

Kardiyak troponinler “TnI, TnT”, 2000 yılında “European Society of Cardiology (ESC)/American College of Cardiology (ACC)” tarafından AMI tanısında ve “ACC/American Heart Association (AHA)” tarafından anstabil angina tanı ve takibinde “standart biyobelirteçler” olarak kabul edilmişlerdir. “Fourth-Expert Consensus Document of Universal Definition of Myocardial Infarction-2020”e göre troponin düzeyinde azalma ve/veya artışın akut myokardial hasar bulgularından en az biri ile desteklenmesi AMI için tanı kriteridir ve “akut göğüs ağrısı” tanı algoritmasında (ESC Guideline) “ST yükselmez” akut koroner sendromların (AKS) yönetiminin temelini oluştururlar.

Konvansiyonel kardiyak troponin immün ölçümlerinin analitik performanslarının geliştirilmesi ve AMI’ in güncellenen tanımı ile gündeme gelen “yüksek duyarlıklı kardiyak troponinlerin- hsTn” kullanımı AKS için tanısal eşiği düşürerek özgüllüğü arttırmıştır. Karar sınırı olarak daha çok sağlıklı popülasyonun 99. persantiline karşılık gelen konsantrasyon kullanılmaktadır. Hs-Tn ölçümleri ile sağlıklı referans popülasyonun 99. persantilinde \leq %10 ölçüm belirsizliği (CV) ile bireylerin en az %50’ inde saptama limitinin üzerinde, 99. persantil değer altındaki konsantrasyonlar saptanabilmelidir. Konvansiyonel ölçümlerde %10- 20 CV kabul edilebilir ve bu ölçümlerde kullanılan “ μ g/L” birimi yerine “ng/L veya pg/mL” kullanılması önerilmektedir. Hs-Tn’ lerin yüksek analitik duyarlılığı nedeniyle, 99. persantil üst referans değerlerinde cins, yaş ve örnek alım zamanına bağlı farklılıklar vardır. Kadınlarda daha düşük, ileri yaşta ve sabah saatlerinde daha yüksek olduğu bilinmelidir. 99. persantil değerlerin belirlenmesinde referans popülasyon oluşturulurken yaş, egzersiz testi, görüntüleme ile kardiyak fonksiyonlar, cinsiyet ve etnik kökenin etkileri değerlendirilmeli ve alınması gereken minimum örnek sayısı kadın ve erkek için ayrı ayrı en az 300 olmalıdır.

Kardiyak troponinlerin ölçümünde “The National Academy of Clinical Biochemistry” plazma/ antikoagülanlı tam kan kullanımını önermektedir. Farklı matrikslerin kullanımı uyumsuz sonuçlara neden olabilmektedir. TnT düzeyleri heparinli plazmada seruma kıyasla %15 daha düşük ölçülmektedir; heparindeki (-) yüklü polianyonların, troponindeki (+) yüklere bağlanması ile oluşan komplekslerin sorumlu tutulmaktadır. Örnek stabilitesi, seçilen yöntemeye bağlı değişmektedir. TnT, oda sıcaklığında 24 saat, 4- 6°C’ de 10 gün, -70°C’ de 12 ay dayanıklıdır. TnI’ in cama adsorbe olabileme özelliği nedeniyle, örneğin, cam tüplerde 6 saatten daha uzun bir süre bekletilmemesi önerilmektedir.

Hemolitik anemi, uygunsuz kan transfüzyonu, toksik madde ve enfeksiyonlara bağlı in vivo ve kan alınması, transportu veya işlenmesi sırasında yapılan hatalara bağlı in vitro hemoliz (serbest Hb >1 g/L; HI>100) hücre içi proteazların etkisine bağlı hatalı düşük ölçümlere neden olmakta, bazı TnI ölçümlerinde ise artışa neden olmaktadır. Yüksek bilirubin düzeyleri (>10 mg/dL) bazı TnI ölçümlerinde hatalı düşük ölçüme neden olurken, artmış lipid ve protein düzeyleri otomatize sistemlerde örnek volümünün düşük aspirasyonuna, volüm değişikliğine bağlı hatalı düşük ölçümlere neden olmaktadır.

Örneklerin tam pıhtılaşması beklenmeden santrifüj edilmesi ile serum örneklerinde ve travmatik kan alımı, hiperkoagülabilité vb. durumlarda plazma örneklerinde izlenen fibrin partikülleri, troponin reaktifindeki antikorları çapraz bağlayarak yanlış pozitif sonuca yol açabilmektedir.

Analitik evrede interferan etkenlerin başında heterofil antikorlar, otoimmün, anti-troponin antikorlar gelmektedir. Heterofil antikorlar, hasta serum/plazmasında bulunan endojen antikorlardır, reaktiflerdeki antikorlara bağlanarak (%0.1-3) genellikle hatalı yüksek ölçüme neden olmaktadır. Normal bireylerin %5-20' inde bulunan anti-troponin antikorlar ise daha az interferans nedenidir ve hatalı düşük ölçümlere neden olmaktadır. Dolaşımdaki otoantikorların troponinler ile oluşturduğu endojen "makrotroponin" varlığında klirensinin azalması sonucu hatalı yüksek ölçülmektedir.

Birçok immünölçüm reaktifi, antikorları hedef alan biotin, streptavidin veya rutenyum içerir. Yüksek doz terapötik biotin kullanımı, streptavidin-biotin bağlama teknolojisini kullanan sistemlerde hatalı düşük sonuçlara neden olmaktadır. Troponin düzeyinin etkilendiği biotin eşik konsantrasyonu farklı üreticiler arasında değişkenlik (2.5-10000 ng/mL arası) göstermektedir.

Bazı immünölçümlerde sinyal ölçümünde alkale fosfatáz kullanıldığından, endojen ALP >1000 IU olduğunda hatalı yüksek ölçüme neden olabilmektedir.

Farklı üreticilere ait cihazlarda farklı oranlarda rastgele hatalı yüksek ölçümler, aynı üreticiye ait farklı lotlarda uygunsuz bias izlenebilmektedir. Kardiak TnT ve TnI ölçümlerinde, dokudan salınım, yıkım, ve klirensleri bakımından farklı serum kinetiğine sahip proteinler hedeflenmektedir. AKS' in erken döneminde sitoplazmik ve geç döneminde ise myofibriler troponin bileşenleri salınmaktadır. Daha büyük ve serbest sitoplazmik bileşeni (%6-8) daha fazla olan TnT daha hızlı ve fazla oranda yükselir ve erken dönemde TnI' a (%2-4) göre daha duyarlıdır. TnT, sitoplazmik salınım pikini (2-4 saat) takiben ikinci salınım ile 12-24 saatte en üst düzeye ulaşırken, TnI daha geç (6-12 saat) yükselmeye başlar ve 12-24 saatte en üst düzeye ulaşır. TnT 14 gün, TnI yaklaşık 10 gün kadar yüksek kalabilir. Myokard hasarında dolaşımda serbest TnT formu artarken, TnI' in TnIC kompleks formu artar. TnT ölçümlerinde epitoplara özgün antikorların kullanımı nedeni ile standardizasyon sorunu yoktur. Proteazlara duyarlı olan TnI' in ise stabiliteyi farklı peptidler oluşturması, protein kinazlar ile fosforilasyonu sonucu şekil değiştirilmesi ve içerdiği sistein rezidülerinin sülfhidril gruplarının oksidasyonu sonucu monoklonal antikorlara bağlanması etkilenir. Bu özellikler TnI'ın farklı epitoplara için antikorların seçimini güçleştirmekte ve bu nedenle ile farklı ticari kitlerde tanısıl sınırlarda 40-60 kata ulaşan farklılıklar gözlenebilmektedir. Her bir ticari kitin analitik duyarlılığı, performansı ve sınır değerleri farklıdır, harmonizasyondaki eksiklik bu ölçümlerin kıyaslanmasını zorlaştırmaktadır.

Panel-2a

UZMANLIK EĞİTİMİ SÜRECİ VE EĞİTİMDE AKREDİTASYON

Beyhan Ömer

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

Tıbbi Biyokimya uzmanlık eğitimi; çekirdek eğitim programının uygulanmasının yanı sıra belirli dallarda rotasyonların ve uzmanlık tezinin yapılmasını içeren dört yıllık eğitim sürecidir. Uzmanlık eğitimi çok sayıda ve farklı kurumlarda verilmektedir. Bu nedenle uzmanlık eğitiminin standardizasyonu sağlanmalıdır.

Avrupada Tıp eğitimi ve uygulamaları ile ilgili standardizasyonun sağlanması ve tıpta uzmanlık eğitimi ve uygulama alanının organize edilmesi için 1958 yılında Avrupa Tıp Uzmanları Birliği (ATUB) kurulmuştur. ATUB'un temel amaçları; Tıpta uzmanlık eğitimi ve uygulaması standartlarının yükseltilerek topluma daha nitelikli uzmanlık ve tıp hizmeti sunulması ve uzman hekimlerin statü ve toplumsal rollerinin korunması ve geliştirilmesidir.

Türk Tabipler Birliği (TTB) ATUB'a üyelik için başvurmuş ve 29.10.1993 yılında başvuru oy birliği ile yardımcı üye olarak kabul edilmiştir. ATUB yapısına paralel olarak TTB üzere 01.11.1994 Türk Tabipler Birliği- Uzmanlık Dernekleri Koordinasyon Kurulu (TTB-UDKK) nu kurmuştur. Başlıca amacı: Uzman hekimlik hizmetinin mümkün olduğunca en yüksek düzeye çıkarılması ve sürdürülmesini sağlamak için çalışmak, uzmanlık dernekleri aracılığıyla Tıpta Uzmanlık eğitiminin çağdaş bir düzeye ulaştırılması için standartların oluşturulması, denetlenmesi, değerlendirilmesi ve korunması ile ilgili Ulusal hedef ve koşulları saptamaktır.

Tıbbi Biyokimya uzmanlık eğitimine yönelik ilk çekirdek müfredat çalışmaları, 2002 yılında yayınlanan Tıpta Uzmanlık Tüzüğü'ne göre kurulan Eğitim Müfredat Komisyonu ile başlamıştır. Bu dönemde Avrupa Tıp Uzmanları Birliği (UEMS) Kimyasal Biyopatoloji (Klinik Biyokimya) bölümü ve Amerikan Patoloji Board'un Klinik Kimya bölümü müfredatlarından yararlanılmıştır. İlk çekirdek eğitim müfredatında: genel özellikler (Alanın tanımı, temel ilkeler, amaç), eğitim kurumlarının özellikleri, eğiticilerin özellikleri, asistanların izlenmesi ve değerlendirilmesi, uygulamadaki asgari sayılar, eğitim programının içeriği ve rotasyonlar yer almıştır. 2002 yılında Türk Klinik Biyokimya Yeterlik Kurulu yönergesi hazırlanmış, 2004 yılında oluşan ilgili komisyonlar eğitim programlarını geliştirmiş, ayrıntılı Asistan Karnesi yapılmıştır.

Tıpta ve Dış Hekimliğinde Uzmanlık Eğitimi Yönetmeliği'nin (TUEY-2009) yürürlüğe girmesiyle, TUK tarafından 2010 yılında oluşturulan 11 kişilik ilk TUKMOS Komisyonu 2010-2012 yılları arasında görev yaparak "Tıbbi Biyokimya Uzmanlık Eğitimi Müfredatı v 1.0" 'ı hazırlamıştır.

2. Dönem TUKMOS Komisyonu 2012-2014 yıllarında "Tıbbi Biyokimya Uzmanlık Eğitimi Müfredatı v 2. 0"ı oluşturmuştur.

2014 yılında oluşturulan 3.Dönem TUKMOS Komisyonu v.2.0 çekirdek müfredat üzerinde çalışmış, rotasyon hedefleri ve ayrıca temel yetkinlikler yanı sıra, hizmet sunucusu olarak klinik yetkinlikler ve girişimsel yetkinlikler tanımlanmış ve eğitimin süreç içindeki akış planı daha belirginleştirilmiştir.

4. Dönem TUKMOS komisyonu kurulmuş, çalışmalar hala devam etmekte olup en son Tıbbi Biyokimya Uzmanlık Eğitimi Müfredatı v. 2.3'ü oluşturulmuştur.

Uzmanlık eğitiminin standardizasyonunu sağlamak için eğitim veren kurumların akreditasyon süreçleri ve Kurum ziyaretleri devam etmektedir.

Panel-2b

UZMANLIK EĞİTİMİNDE YAŞANANLAR: YETKİ / SORUMLULUK VE SORUNLAR

Himmet Yalabık

Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Biyokimya

Tıbbi biyokimya uzmanlık eğitimi ile kendi uzmanlık alanında yetkin bir biçimde görüş oluşturabilecek ve bir laboratuvarı yönetebilecek bilgi ve beceriye sahip uzmanların yetiştirilmesi amaçlanmaktadır. Tıpta uzmanlık sınavında başarılı olan öğrenciler bu eğitime hak kazanmaktadır. Eğitim süresi 4 yıl olup üniversite hastaneleri ile eğitim ve araştırma hastaneleri bünyesinde tıpta uzmanlık eğitimi verilmektedir. Her ne kadar uzmanlık eğitimindeki çekirdek müfredat TUKMOS tarafından belirlenmiş olsa da kurumlar arasında eğitim sürecinde farklılıklar gözlenmektedir.

Bu yazıda tıbbi biyokimya uzmanlık eğitiminde yaşananların, yetkilerin, sorumlulukların ve sorunların ele alınması amaçlanmıştır.

Tıbbi Biyokimya uzmanlık eğitimi çekirdek eğitim programında bir asistanın yetki ve sorumlulukları belirlenmiştir. Bunlar laboratuvar bilgi ve becerilerinin kazanılmasının yanı sıra belirli dallardaki rotasyonları ve uzmanlık tezinin yapılmasını kapsar. Birinci yıl içinde temel laboratuvar bilgi, teknik ve uygulamaları, laboratuvar güvenliği, örnek alımı, analize hazırlama, tam kan sayımı, idrar analizi, spektrofotometrik analizler, acil biyokimya analizleri gibi temel uygulamalar gerçekleştirilir.

İkinci ve üçüncü yıl, genel klinik kimya, hormon, koagülasyon, elektroforez, kan gazları, HPLC gibi rutin ve ileri laboratuvar test ve tekniklerinin uygulamaları gerçekleştirilir. Mevzuata göre tez danışmanı ve tez konusu belirlenir, zorunlu rotasyonlar yapılır.

Dördüncü yıl; rapor onayı, sonuç yorumu, şartname hazırlanması, klinik konsültasyon aktiviteleri gerçekleştirilir. Tıbbi Biyokimya uzmanlık öğrencisi, tüm eğitim dönemi boyunca eğitsel etkinliklere (seminer, toplantı vb) aktif olarak katılır, en az bir araştırmada görev alır, tezini hazırlar ve bitirme sınavına girer. Tüm eğitim dönemi boyunca nöbet ve icap nöbetlerini tutar.

Yukarıda detayları ile anlatılan eğitim süreci ile beraber hekimler bir takım yetkinliklere sahip olmaktadır ve tıbbi biyokimya laboratuvarlarını yönetebilir hale gelmektedirler. Laboratuvarlarda çalışmak da hekimlere bazı avantajlar ve dezavantajlar getirmektedir.

Tıbbi biyokimya anabilim dalında asistan veya uzman hekim olarak çalışmanın olumlu yönleri; diğer branşlara kıyasla daha sakin ve rahat bir çalışma ortamı sağlanması, bilimsel araştırmalara temelden ve daha bütüncül bir şekilde dahil olabilme imkanı, multidisipliner yaklaşım gerektiren hekimlik pratiğinde; göz önünde olmayan ancak teşhis ve tedavi sürecinde çok önemli rolü bulunan laboratuvar testlerine hakim olma şeklinde sıralanabilir. Ayrıca tıbbi biyokimya eğitimi ile hekimler laboratuvar testlerinin preanalitik, analitik ve postanalitik aşamaları hakkında bilgi ve beceri sahibi olur. Hastalıkların teşhis ve tedavisinde klinisyene yol gösterir. Laboratuvarların düzenli ve sürekli bir biçimde işletilmesini sağlamak için gerekli teknik bilgi ile tüm ekibi yönetebilmek adına gerekli iletişim becerilerini kazanır.

Eğitim süreci ve sonrasında bir takım olumsuzluklarla da karşılaşmaktadır. Bu olumsuzluklar klinik hekimlik pratiğinden uzak kalma, düşük maaşlar, bilimsel araştırmalarda yeterli finansal destek

bulmadaki güçlükler, bazı kurumlarda fiziksel imkanların yetersizliğinden doğan sorunlar olarak özetlenebilir.

Klinik hekimlik pratiğinden uzak kalmayı tercih eden bakış açısı, laboratuvar tıbbının ve uygulayıcılarının gelişiminin önündeki engellerden birisidir. Hasta ve klinisyen ile arasına mesafe koyan laboratuvar hekimliği, ihtiyaçların tespiti ve sahadaki sorunların çözümü noktasında yetersiz kalmaktadır. Tüm bilimsel ilerlemelerin öncelikli olarak; merak ve tespit edilmiş sorunlar üzerine düşünme faaliyeti ile başladığı bilinmektedir. Bu nedenle laboratuvar tıbbı uygulayıcıları; teorik bilginin pratiğe döküldüğü yerler olan hastanelerin polikliniklerinde, servislerinde, ameliyathanelerinde, vaka konseylerinde ve eğitim toplantılarında daha aktif rol almalıdır. Bu birimlerden topladığı olumlu ve olumsuz tüm verileri analiz etmeli, çözüme kavuşturmak için çalışmalıdır.

Ülkemizde tüm hekimlerin ortak sorunu olan düşük ücretler, biyokimya uzmanı ve asistanları için 2020 yılında uygulamaya konulan performans katsayısı düzenlemesi ile doruk noktasına ulaşmıştır. Diğer asistan hekimler için belirlenen performans katsayısı ilgili branş uzmanının yarısı kadar olmasına rağmen biyokimya asistanları için uzman hekimin yarısının da altında olacak şekilde düzenlenmiştir.

Biyokimya ve diğer tüm branşların asistanlarının eğitiminde mesai saatleri ve tutulan uzun nöbetler nedeniyle çalışma koşulları idealden çok uzaktadır. Nöbet ertesi izin kullanıldığı durumlarda ise kullanılan izin nedeniyle hali hazırda düşük olan maaşlardan, izin kullanılan mesai saati kadar kesinti yapılmaktadır. Bu sebeple nöbet ertesi izin kullanımının uygulanabilirliği bu şartlarda çok düşüktür.

Asistanların eğitim süresi boyunca belirli sayıda katılmaları gereken kongre, sempozyum ve eğitim kursları gibi bilimsel programlara ulaşımı, bu organizasyonlara erişim için gerekli ulaşım ve konaklama maliyetlerinin yüksekliği sebebiyle yetersiz kalmaktadır. Özellikle asistan hekimlerin katılım oranlarını yükseltmek amacıyla asistan hekimlerden talep edilen ücretler düşürülmeli, imkanlar dahilinde burs kontenjanları artırılmalıdır.

Bazı branşlarda bulunan yurtdışı rotasyon veya gözlemcilik programları tıbbi biyokimya asistanları için mevcut değildir. Tıbbi biyokimya dernekleri tarafından asistan hekimlerin yurtdışı tecrübesi edinebilmesi amacıyla burslar oluşturularak yurtdışı değişim programları düzenlenmelidir.

Bahsedilen tüm durumlar göz önüne alınarak bu eğitimi alan asistanların tercih sebepleri irdelendiğinde; biyokimya eğitiminin istekli bir tercih olmak yerine ülkedeki hekimlik ikliminin getirdiği sorunların minimize edilebildiği bir kaçış yolu olarak görüldüğü ortaya çıkmaktadır. Bu da son yıllarda hekimlik mesleğinde gözlenen şiddet vakaları ve özlük haklarındaki kaybın belirginleşmesi ile korelasyon gösteren tıbbi biyokimya, mikrobiyoloji, nükleer tıp, tıbbi genetik gibi branşların TUS puanlarındaki artış ile kanıtlanabilir.

Asistan eğitiminin temel amacı belirli niteliklere sahip, alanında uzman kişilerin yetiştirilerek sağlık hizmetlerindeki devamlılığın sağlanması ve evrensel çapta bilimsel gelişmelere katkıda bulunabilecek insan kaynağının hazırlanmasıdır. Tıpta uzmanlık eğitimi alabilecek insan kaynağı kısıtlı olduğu gibi bu eğitimleri verecek olan kurumların kapasiteleri de kısıtlıdır. Bu çerçevede düşünüldüğünde kısıtlı kaynaklar emek, zaman ve maliyet üçgeninde değerlendirilmeli; kişilerin tercihlerinin ikincil faktörlerden çok, ilgi alanlarına göre yönlendirilmesinin sağlanması gerekmektedir.

Bütün bunların dışında önem arz eden diğer bir husus da yurtdışında çokça örneği gözlenen alanında evrensel ölçekte otorite konumuna gelmiş eğitim kurumları, enstitüler ve hastanelerin ülkemizde de oluşturulması gerekliliğidir. Bu sayede kişilerin bireysel çabalarıyla ortaya çıkan başarılarının yerini kurumsal yapıların sürdürülebilir başarılarının alması sağlanabilir.

Son olarak sorunların temelinin etraflıca anlaşılabilmesi için 1943 yılında Amerikalı psikolog Abraham Maslow tarafından ortaya atılan ve kendi ismi ile anılan Maslow'un ihtiyaçlar hiyerarşisi teorisi; günümüzde hekimler başta olmak üzere tüm genç nesillerin tercihlerini ve karar verme mekanizmalarını aydınlatmak için kullanılabilir. Teoriye göre insan beş basamaktan oluşan ve her bir alt basamağı tamamlanmadan ilerlenemeyen gereksinimlere sahiptir. Hekimlerin bu teorideki ilk üç adım olan fizyolojik gereksinimler, güvenlik gereksinimi ve aidiyet-sevgi gereksinimleri karşılanmadan bireysel ve kurumsal başarıları sağlayacak olan saygınlık ve kendini gerçekleştirme gereksinimlerini göz önünde bulundurmaları mümkün olamamaktadır. O halde en öncelikli hedef bu ihtiyaçları tamamlayacak maddi ve manevi koşulları sağlamak olmalıdır. Ancak tüm bunlar sağlandığında bilimsel açıdan ilerlemeleri sağlayacak olan kişiler potansiyellerini tam anlamıyla ortaya koyabileceklerdir.

Panel-2c

UZMANLIK EĞİTİMİNDE YAŞANANLAR: YETKİ / SORUMLULUK VE SORUNLAR

Uzmanlık Öğrencisi Gözüyle (Üniversite)

Zeynep Poyraz

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Tıbbi Biyokimya Anabilim dalı

Tıbbi biyokimya; sağlığın değerlendirilmesi, hastalığın önlenmesi, tanısı, takibi ve tedavi izlenmesi amacıyla biyolojik örneklerin çeşitli laboratuvar yöntemleri aracılığı ile incelenmesinde test seçimi ve uygulanması, laboratuvar bulgularının yorumu, konsültasyonu ve laboratuvar tanıyı da içeren bir laboratuvar bilimi ve tıp uzmanlık alanıdır.

Tıbbi biyokimya uzmanlık eğitimin amacı; sağlık ve hastalığındaki biyokimyasal mekanizmaları tartışabilen, laboratuvar testlerinin analiz öncesi, analiz ve analiz sonrası basamakları hakkında bilgi ve beceri sahibi olan, laboratuvarın kurulması işletilmesi ve kalite denetimini içeren laboratuvar yönetimi konusunda beceri kazanmış, klinisyene test isteme endikasyonu, laboratuvar sonuçlarının yorumlanması gibi konularda konsültanlık yapabilen, hasta haklarına saygılı, yaşam boyu öğrenme bilincine ulaşmış yüksek nitelikte uzman yetiştirmektir.

Bu amaçla TUKMOS Komisyonunca çekirdek eğitim programı çerçevesinde yıllara göre eğitim planlanması yapılmıştır. Bu plana göre uzmanlık eğitiminin ilk yarısında birinci yıl temel laboratuvar bilgi, teknik ve uygulamaları, laboratuvar güvenliği, örnek alımı, analize hazırlama, tam kan sayımı, idrar analizi, fotometrik analizler, acil biyokimya analizleri gibi temel uygulamaların klinik ve girişimsel yetkinlikler açısından geliştirilmesi hedeflenir. İkinci yıl genel klinik kimya, hormon, koagülasyon, elektroforez, kan gazları, HPLC gibi rutin ve ileri laboratuvar test ve tekniklerinin uygulamalarını gerçekleştirilir. Mevzuata göre tez danışmanı ve tez konusu belirlenir. Uzmanlık eğitiminin ikinci yarısında uygulamalı becerileri geliştirilirken, klinikler ile işbirliğini artırılır. Bu dönemde zorunlu rotasyonlar yapılır, tez çalışmaları sürdürülür. Dördüncü yıl; rapor onayı, sonuç yorumu, şartname hazırlanması, klinik konsültasyon aktiviteleri gerçekleştirilir. Bunun yanında uzmanlık öğrencisi eğitsel etkinliklere katılır, araştırmada görev alır, nöbet ve icap nöbetleri tutar, tezini hazırlar ve bitirme sınavına girer.

Ülkemizde uzmanlık eğitimi; eğitim araştırma hastaneleri ve üniversite hastaneleri tarafından verilmektedir. Üniversite hastanelerinde rutin laboratuvar hizmetinin verilmesinde iki farklı sistem uygulanmaktadır. Fakültelerin bir kısmında bu hizmet biyokimya anabilim dalı bünyesindeki laboratuvarlarda sürdürülürken; bir kısmında ise merkez laboratuvarı (ML) şeklinde sürdürülmektedir. Biyokimyada beceri eğitiminin yapılacağı yer rutin hizmet verilen laboratuvarlardır dolayısıyla ML sistemi uzmanlık eğitimi de etkilemektedir.

Eskiocak yaptığı çalışmada ML olan ve olmayan üniversite hastanelerinde uzmanlık eğitimin farklarını araştırmış. ML olan fakültelerde uzmanlık öğrencilerinin eğitiminin 6-16 ay arası değişen sürelerde rotasyonlar şeklinde düzenlendiği görülmüş. Bu 18 fakültenin sadece 5'inin sorumlusu biyokimya anabilim dalından bir öğretim üyesiymiş. Bu da uzmanlık öğrencilerinin pratik eğitimleri konusunda zorlanmasına neden olmuş. Bu fakültelerdeki uzmanlık öğrencilerinden 10'u öğretim üyelerinin hiçbirinin ilgilenmediğini söylerken, ML(-) fakültelerdeki uzmanlık öğrencilerinin 12'si tüm eğiticilerin yakından ilgilendiğini ifade etmişler. Otoanalizörde çalışmaları sadece izleyen uzmanlık öğrencisi ML(-) fakültelerde yokken; ML(+) fakültelerde 7 kişi otoanalizörde çalışmaları sadece izlediğini ifade etmiş.

Kalite kontrol kartlarını kullanan, değerlendiren (ML(+) fakültelerde 13, ML(-) fakültelerde 25); ve bu verileri hocasına sunan uzmanlık öğrencisi sayısı oldukça faklı bulunmuştur. Uzmanlık öğrencilerine laboratuvarda üretilen test sonuçları konusunda hangi alanlarda sorumluluk aldıkları sorulduğunda ML(+) fakültelerdeki 5 uzmanlık öğrencisi hiç sorumluluk almadıklarını, 6'sı ise sonuçları sadece gördüklerini belirtmişlerdir. ML(-) fakültelerde bu konuda sorumluluk almayan ve sadece izleyici konumunda olduğunu söyleyen uzmanlık öğrencisi yokmuş. Tüm fakültelerde uzmanlık öğrencilerinin çoğunun satın alma sürecinde sorumluluk almadıkları, teknik şartname yazan uzmanlık öğrencisi olmadığı görülmüş.

Aslan ve arkadaşları ise 2011 yılında klinik biyokimya eğitimini değerlendiren bir anket çalışması yapmışlar. Bu ankete göre uzmanlık eğitimini yeterli bulan katılımcı oranı % 41.1'miş. Katılımcıların %58.3'ü cihaz başı eğitimini çok önemli bulmuş. Katılımcıların %30.7'si klinik rotasyonları çok önemli bulurken, %57.7'si mikrobiyoloji rotasyonunun devam etmesini istemiş. Eğitim sırasında kullanılan cihaz ve teçhizatı katılımcıların %58.9'u yeterli bulmuş. Bu oran üniversite hastanelerinde %75.9'a çıkarken eğitim araştırma hastanelerinde %41'miş. Katılımcıların 63.4'ü laboratuvardaki test sayısı ve çeşitliliğini yeterli bulmuş. Bu oran eğitim araştırma ve üniversite hastanelerinde sırayla %41.0, %80.7'miş. "Eğitimimiz sırasında teknik şartname hazırlama ve satın alma süreci hakkında eğitim aldınız mı?" sorusuna katılımcıların sadece %7'si evet yanıtı vermiş. Moleküler tanı testleri konusunda teorik (%24.5) ve pratik (%19.3) eğitim alanların oranı oldukça düşük bulunmuş.

Önman ve Ceylan 2012 yılında yeni uzmanların sahada yaşadığı sorunlar ve uzmanlık eğitiminin eksikliklerini belirlemek amacıyla bir anket çalışması yapmışlar. Bu çalışmaya göre en çok eksiklik duyulan konu teknik şartname hazırlığı ve laboratuvar yönetimi (sırasıyla %61.90 ve %23.80), ikinci sırada eksiklik duyulan konu ise malzeme seçimi ve alımı ile teknik şartname hazırlığı (sırasıyla %33.33 ve %28.57) olarak belirlenmiş. Pratik ve teorik eğitimin alınmadığı cihazlar ve test gruplarında ilk sırada spermioyogram ve sırasıyla kütle spektrometri, PCR, nefelometrik testler ile ilaç ve bağımlılık yaratan madde analizleri yer almış. "Uzmanlık eğitiminizin bir parçası olarak aldığınız cihaz başı aktif çalışma eğitimi sizce yeterli oldu mu?" sorusuna katılımcıların %47.6'sı evet yanıtı vermiş. İnternal ve eksternal kalite kontrole dair eğitiminizin sahada çalışırken yeterli oldu mu?" diye sorulduğunda katılımcıların %76.20'si evet yanıtı vermiş. Uzmanlık eğitimi sürecinde hasta başı testlerinin teorik ve pratik eğitimini aldınız mı?" sorusuna ise katılımcıların %80.95'i hayır, yanıtı vermiş.

Uzmanlık eğitimini aldığım Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde biyokimya laboratuvar hizmeti Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı tarafından verilmekte olup bir merkez laboratuvarı yoktur. TUKMOS çekirdek eğitim programı temel alınarak her dönemin teorik eğitim programı belirlenmiştir ve dönem sonunda sınav uygulanır. Eksik kalan konular seminerlerle tamamlanmaktadır. Teorik eğitimle eş zamanlı cihaz rotasyonları olmaktadır. Bu rotasyonlarda uzmanlık öğrencileri cihaz başında teknisyen gibi çalışmasa da cihazın kalite kontrol ve test sonuçlarını değerlendirme sorumluluğunu alır. Çıkan sorunları öğretim üyeleri ile birlikte çözerek tecrübe kazanır. Manuel testler uzmanlık öğrencileri tarafından uygulanır. Laboratuvarında likit kromatografi, kütle spektrometri, elektroforez cihazları ve test gruplarında eksiklik olması nedeni ile metabolik hastalıklar, ilaç madde düzeyi analizi gibi konularda pratik eğitim eksik kalmıştır. Öğretim üyeleri uzmanlık öğrencilerini ihale sürecine ve teknik şartname hazırlığına dahil eder. Nöbet uygulaması ile uzmanlık öğrencilerinin laboratuvar yönetimi konusunda tecrübeleri pekiştirilir.

Sonuç olarak; uzmanlık eğitimi interaktif olmalı, objektif ölçütlerle değerlendirilebilmeli, günümüz teknolojisine entegre edilmelidir. Bu konuda eğitimcilerden, uzmanlık öğrencilerinden ve sahadaki uzmanlardan geri bildirim alınarak eksikliklerin tanımlanması ile sürekli iyileştirilerek ve geliştirilerek daha kaliteli bir eğitim sağlanabilir.

Kaynaklar

1. TUKMOS Tıbbi Biyokimya Çekirdek Müfredatı v.2.3
2. Aslan Ö ve arkadaşları. Klinik Biyokimya Eğitimi ve Uzmanlık Önemini Değerlendirme Anketi. Türk Klinik Biyokimya Dergisi. 2011; 9(2): 39-45
3. Eskiocak S, Eskiocak M . Ülkemizdeki Tıp Fakültelerinde Merkez Laboratuvarı Yapılanması ve Klinik Biyokimya Uzmanlık Eğitimi Üzerine Etkisi Türk Biyokimya Dergisi. 2005; 30 (3); 241-270
4. Önman T, Ceylan N. Biyokimya Uzmanları ile Sahada Yaşadıkları Sorunlar: Anket Çalışması. Türk Klinik Biyokimya Dergisi. 2012; 10(2): 65-76

Panel-2d

TIBBİ BİYOKİMYA UZMANLIK EĞİTİMİ: UZMAN GÖZÜYLE ASİSTAN EĞİTİMİ

Muhammet Topbaş

Gümüşhane Devlet Hastanesi

Yıllar süren yorucu tıp eğitiminin ve devlet hizmet yükümlülüğünün ardından başlanılan Tıbbi Biyokimya asistanlık eğitiminin diğer uzmanlık eğitimi programlarından farklılığı laboratuvar kapısından atılan ilk adımla birlikte hemen anlaşılır. Tıp fakültesinin son senesine kadar laboratuvarlardan uzak bir eğitim gören ve kendini sıklıkla servis, poliklinik ve ameliyathane üçgeninde motive eden bir öğrencinin hayalini nadiren Tıbbi Biyokimya uzmanı olmak süsler. Bu yüzden Tıbbi Biyokimya asistanlık eğitimine yeni başlamış bir hekimin uzmanlık eğitimine ve laboratuvar ortamına kısa sürede adapte olması beklenemez. Laboratuvar kültürü, geç olgunlaşan tatlı bir meyve gibidir: ilk başlarda neyi, hangi düzeyde ve miktarda yapması ve öğrenmesi gerektiğini bilmeyen asistanlar, belli bir süre sonra bu kültüre adapte olurlar ve zamanın nasıl geçtiğini anlamadan asistanlık eğitimini tamamlarlar. Yeterliliklerinin ve eksikliklerinin tam olarak farkında olmadan asistanlık eğitimini tamamlayan bir Tıbbi Biyokimya uzmanı devlet hizmeti yükümlülüğünü gerçekleştirdiği sırada birçok şeyi yaşayarak tecrübe eder. Bu noktada kendilerine yapılandırılmış bir uzmanlık eğitimi programı verilen asistanlar, uzman olduklarında daha az sıkıntı yaşar.

Tıbbi Biyokimya asistanlık eğitimi, her ne kadar son yıllarda kuramsal ve pratik eğitimler, akademik çalışmalar, rotasyonlar ve nöbet tecrübeleriyle zenginleştirilmiş olsa da, Tıbbi Biyokimya uzmanları bazı konularda sahaya çıktıklarında büyük sıkıntı çekmektedir. Bu konuların başında şüphesiz laboratuvar ihale süreci gelmektedir. Küçük nüfuslu bir ilde çalışan bir Tıbbi Biyokimya uzmanı, bu süreçten primer olarak sorumludur. Genelde süreç çok hızlı gelişir. Hem merkez hem de ilçe devlet hastanelerinin ihtiyaçlarına göre ivedi bir şekilde teknik şartname hazırlanması gerekir. Belirlenmesi gereken ihtiyaçlar, hastane idaresi, il sağlık müdürlüğü ve endüstriyi içeren büyük bir denklem ortasında kalan çiçeği burnunda Tıbbi Biyokimya uzmanı, hızlıca Kamu İhale Kanunu okuduktan ve eski teknik şartnameleri inceledikten sonra kendi doğruları doğrultusunda bir teknik şartname hazırlar. Kalıplaşmış fikirleri yıkmaya çalışan ya da bir alanda yenilik getirmek isteyen uzmanın işi çok zordur. İhale yayımlandıktan sonra zeyilname gelebilir, ihale ertelenebilir ya da iptal olabilir. Aşırı yüksek ya da düşük tekliflerin gelmesi de bir sorundur. Bütün bu zorlu süreçte acemiliği başlı başına sorun olan bir Tıbbi Biyokimya uzmanının bir yandan da hukuk terminolojisine ait birçok farklı kelimeyi öğrenmesi gerekir. Tüm bu sebeplerden dolayı asistan hekimlerin uzmanlık eğitimleri sırasında profesyonelce yürütülen ihale sürecine dahil edilmeleri ve sorumluluk almaları sağlanmalıdır.

Tıbbi Biyokimya uzmanlarının karşılaştığı önemli sorunlardan bir diğeri ise idrarda yasaklı madde taramalarını içeren adli süreçlerdir. Günümüzde birçok devlet hastanesinde adli ve tıbbi amaçlı idrarda yasaklı madde taraması yapılmaktadır. İşin hukuki boyutunun olması elbette ki uzmanların üzerinde endişe yaratmaktadır. Bu yüzden daha titiz bir çalışma şarttır. Asistanlık eğitimine idrarda yasaklı madde taramalarına yönelik bir eğitim modülü mutlaka eklenmeli ve bu konudaki pratik işleyişin tecrübe edilmesi sağlanmalıdır.

Periferde bulunan bir devlet hastanesinde Tıbbi Biyokimya ve Tıbbi Mikrobiyoloji uzmanları birbirinin alternatifi gibi görülürler. Kan merkezinin sorumluluğu genelde mikrobiyoloji uzmanlarındadır. Fakat mikrobiyoloji uzmanının olmadığı yerlerde kan merkezinin sorumluluğu Tıbbi Biyokimya uzmanına kalmakta ve bu durum Tıbbi Biyokimya uzmanlarını zor duruma düşürmektedir. Kan merkezi ile ilgili bilgi ve becerilen kazanılması açısından asistan eğitim programına bu konu ile ilişkili bir rotasyon programı eklenmesi faydalı olabilir.

Asistanlık eğitimi sırasında laboratuvarında aktif olarak çalışmanın ve tutulan nöbetlerin, sorumluluk bilincinin, sorun çözme ve yönetsel yetilerin gelişmesi üzerine pozitif etkileri vardır. Bir işin temelini, işin mutfağında öğrenmek her zaman ilerisi için faydalı olmuştur. Asistanların laboratuvarın günlük işleyişine çok az dahil olduğu, nöbet tutmadığı ve çoğunlukla akademik çalışmalarla (proje, yayın, tez gibi) eğitim sürecini tamamladığı klinikler de vardır. Bu kliniklerden yetişen uzmanların akademik açıdan oldukça güçlü olduğu fakat pratikte zorlandığı gözlemlenmektedir. Bir biyokimya asistanının birçok şeyi öğrenmeye, keşfetmeye, sorgulamaya yeterince vakti olduğundan, kendini hem akademik hem de pratik açıdan geliştirmesi mümkündür. Tüm biyokimya asistanlarının belli bir seviyede akademik çalışmalara ortak edilmeleri, makale ve seminer saatlerinde görevlendirilmeleri onları hem dinamik tutacak hem de onların ufuklarını açacaktır. Güncel olanı, ortak bir dil ile konuşmak ve tartışmak; yeniliğe açık, daha aydın uzmanların yetişmesini sağlar. Maalesef bazı kliniklerde kuramsal eğitimler ve makale/seminer saatleri bazen akademisyen sayısının eksikliğinden, bazen de çalışma hayatının yoğunluğundan dolayı aksayabilmektedir.

Tıbbi Biyokimya asistanlık eğitimi sırasında yapılan İç Hastalıkları, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ve Tıbbi Mikrobiyoloji rotasyonları en verimli şekilde gerçekleştirilmeli ve alınacak katkının artırılmasına odaklanılmalıdır. Tıbbi Biyokimya asistanları uzmanlık eğitimlerini genellikle dahili ve cerrahi uzmanlık eğitim programındaki meslektaşlarından izole bir şekilde tamamladığından, biyokimya asistanlarının mesaisinin nasıl geçtiğini tam olarak bilinmez. Rotasyonlar, biyokimya asistanlarının hastanenin diğer kliniklerindeki güncel işleyişi takip etmelerine olanak sağladığı gibi, sosyalleşmelerine ve kendi branşlarını diğer kliniklere tanıtmasına aracı olur. Rotasyonlar, klinik nosyonunun kaybolmaması açısından da oldukça önemlidir. COVID-19 pandemisi döneminde biyokimya uzmanlarının farklı alanlarda görevlendirilmeleri, bazı meslektaşlarımızda oldukça fazla anksiyeteye neden olmuştur. Görevlendirmelere karşı olan Tıbbi Biyokimya uzmanları ise diğer meslektaşları ve idareciler ile karşı karşıya kalmıştır. COVID-19 pandemisi bize; bu ve bunun gibi sıra dışı durumlara her zaman hazırlıklı olmamız gerektiğini hatırlatmıştır. Tıbbi Biyokimya asistanları ve uzmanları her şeyden önce bir hekim olduklarını asla unutmamalıdır. Asistanlık eğitimi sırasında teorik ve pratik olarak yapılandırılmış bir uzmanlık eğitim programının olması, Tıbbi Biyokimya uzmanlarının tek başına sahaya çıktıklarında önlerine çıkan engelleri daha kolay aşmalarına yardımcı olacaktır.

K-7a

KLİNİK LABORATUVARLARDA KALİTE SERÜVENİ

Çiğdem Sönmez

Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Latince adını “qualis” kelimesinden alan “Qualites” yani kalite, kelime anlamı olarak nasıl oluştuğu anlamına gelmektedir. Aynı zamanda kalite, bir şeyin ne kadar iyi olduğudur. Kalite kullanıma uygunluktur, sistemin şartlara ve talebe uygunluğu olarak da tanımlanabilir. Bir ürünün ve ya hizmetin kalitesi yüksek ise amacına uygun demektir. Bir öğenin kalitesi düşükse, bu, ürünün veya hizmetin düzgün işlevselliğe sahip olamayacağı anlamına gelir.

Kalite tarih boyunca düşünülmüş, önemsenmiş, üzerinde çalışılmış ve sürekli gelişime açık bir kavramdır. Kalite kavramı ile ilgili ilk kavramlar, MÖ 2150 yılına Hamurabi Kanunları'nın 229. Maddesine dayanır. Bu madde de yer alan ifade "Eğer bir inşaat ustası bir ev yapar ve yapılan ev yeterince sağlam olmayıp sahibinin üstüne çökerek ölümüne sebep olursa, o inşaat ustasının başı uçurulur." şeklindedir. Tarih boyunca kalite ve kalitenin iyileştirilmesi için standart ölçülerin geliştirildiği ve üretimin buna göre yapılmaya çalışıldığı bilinen bir gerçektir. İlk dönemlerde kalite kavramı için önemli olan konu süreçlerin kontrolünden çok işleyişin sonucunda ne kadar hatalı çıktı ürettiği iken 1920'de Walter A. Shewhart tarafından geliştirilen şemalar ile kalite çıktısı, güvenilirliği ve kontrol altında olup olmadığı hedeflenmiş, 1950'de William Edwards Deming ise çıktının değil sürecin önemine işaret etmiştir. Toplam Kalite Kavramı ilk kez 1956'da Armand Vallin Feigenbaum tarafından ortaya atılmıştır.

Kalite hem ticari açıdan hem de akademik açıdan yöneticiler tarafından önemsenmiş ve bu konu üzerinde ekip çalışması ile olumlu çıktılar alınması hedeflenmiştir. Toplam kalite yönetimi, dinamik bir süreç olarak uzun vadeli başarının güvence altına alınması, müşteri memnuniyeti ve bunların sürekliliğinin hedeflendiği önemli bir süreç olarak tanımlanmaktadır. Kısaca toplam kalite yönetimi sisteminin tamamlayıcısıdır ve bir maliyeti vardır. Toplam Kalite Yönetiminin güvence altına alınması ve bir kültür haline getirilmesi gerekmektedir.

Sağlık hizmeti kalitesi Tıp Enstitüsü tarafından "bireyler ve toplumlar için sağlık hizmetlerinin arzu edilen sağlık sonuçlarının olasılığını artırma ve mevcut mesleki bilgilerle tutarlı olma derecesi" olarak tanımlanmaktadır. Sağlık Hizmet kalitesi kapsamında bakım süreçlerinin sağlanması ve sonuçlara ulaşılması, kişisel özellikleri farklı olabilen kişilere eşit kalitede sağlık hizmeti sağlanması, kişinin bedensel ve ruhsal olarak zarar görmemesini ve mahremiyetini gözetilmesinin ve kişisel verilerinin güvence altına alınması bulunmaktadır.

Ülkemizde sağlıkta kalite sistemi ilk kez 2003 yılında Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Dairesi altında faaliyetlerin başlamış ve 17 yıl boyunca sistemde sürekli gelişmeler ile Sağlıkta Kalite standartları (Hastane) rehberliğinde ölçmeye ve izlemeye devam etmektedir.

Klinik Laboratuvarların kalite kavramı 1990'ların sonlarında Clinical Laboratory Standart Institute (CLSI) tarafından tıbbi laboratuvar kalite yönetimi faaliyetlerinin kapsayan laboratuvar akreditasyon kuruluşları, üniversite ve kamu kuruluş laboratuvarları ve özel laboratuvarlar için işleyişinin yönetimi ve değerlendirilmesi için hazırlanmıştır. Birçok ülke kendi ulusal kılavuzlarını bu doğrultuda hazırlamış ve sağlık sektörünün kullanıma sunmuştur. İlk kez 2003 yılında yayımlanan TS EN ISO 15189 Tıbbi laboratuvarlarda kalite ve yeterlilik için özel gereksinimler uluslararası tıbbi laboratuvarın hasta bakımı ve

güvenliğini sağlamak için gerekli görülen laboratuvar kalitesi ve performansını sağlayan bir kalite yönetim sistemini ayrıntılı olarak ele almıştır. Bu standardın içeriğine benzer olarak Hastane Kalite standartları içerisinde yer alan klinik laboratuvarlar için kalite süreci, analiz öncesi, analiz ve analiz sonrası süreç olarak tüm sürecin kontrolünü ve garantisini hedeflemektedir. Biyokimya laboratuvarları için amaç hastanelerde biyokimya alanında sunulan laboratuvar hizmetlerine ilişkin tüm süreçlerde hasta güvenliğini ve çalışanlar için sağlıklı bir laboratuvar çalışma ortamını sağlamaktır.

Klinik Laboratuvar kalite güvencesi için, laboratuvar yöneticisinin ve kalite ekibinin ulusal, uluslararası kılavuzlar ve standartları takip etmesi ve laboratuvar yönetiminde kendi görev yetki sorumluluklarını yerine getirirken bu kalite hedeflerini hep akılda tutması gerekmektedir.

Kalite standartlarına uygunluğunun değerlendirebilmesi için standart gerekliliklerinin karşılayabilen bir Laboratuvar Bilgi Yönetim Sistemi (LBYS) kritik önem sahiptir. Bunun haricinde her ne kadar TS EN ISO 15189 standardı hasta bakımına yönelik laboratuvar hizmet kalite sürecini teknik ve idari şartlar olarak iki başlık halinde ele almış olsa bile sürecin toplam test sürecine göre değerlendirilmesi ve laboratuvarın bütünsel şekilde yönetimi gerekmektedir. Ayrıca iyi bir dokümantasyon ve kalite indikatörlerinin düzenli değerlendirmesi ve gerekli düzeltici önleyici faaliyetlerin sürekliliği de kaliteli bir laboratuvar hizmeti için elzemdir.

Klinik Laboratuvarlarda toplam kalite yönetimi Thomas Berry'nin söylediği gibi bir varış noktası değil, bir yolculuktur.

K-7c

TÜRKİYE’DE TIBBİ LABORATUVARLARIN KALİTE YOLCULUĞU

Selin Yıldız

T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Tetkik ve
Teşhis Hizmetleri Dairesi Başkanlığı, Ankara, Türkiye

Laboratuvar disiplini, birçok faaliyet adımını ve kişiyi içeren karmaşık bir sistemdir. Sistemin karmaşıklığı, çok sayıda süreç ve prosedürün uygun bir biçimde gerçekleştirilmesini gerekli kılar. Laboratuvarda kalite, bildirilen test sonuçlarının doğruluğu, güvenilirliği ve zamanında bildirilmesi olarak tanımlanabilir. Bir laboratuvar yöneticisi, laboratuvardaki tüm hizmetlerin kalitesinden ve kalite yönetiminin gerçekleştirilmesinden sorumludur. Uluslararası alanda kaliteye bakış açısı yıllar içerisinde gelişmiş ve mevcut durumda pre-analitik, analitik, post-analitik aşamaların hepsini ve klinik laboratuvar hizmetinin her alanını kapsayan bir anlayışa dönüşmüştür. Bu anlayış, Uluslararası Standardizasyon Kuruluşu (ISO) ve Klinik ve Laboratuvar Standartları Enstitüsü (CLSI) tarafından benimsenmiş olup tüm dokümanlarında kullanılmaktadır. CLSI tarafından geliştirilen ve ISO15189 standartları ile tam uyumlu kalite modeli tüm laboratuvar faaliyetlerini esas olarak 12 başlıkta organize etmektedir. Bu 12 başlık; *Organizasyon, Personel, Ekipman, Tesisler ve güvenlik, Satın alma ve envanter, Süreç kontrolü, Değerlendirme, Belge ve kayıtlar, Bilgi Yönetimi, Olay Yönetimi, Süreç İyileştirme ve Müşteri hizmetleri* kısımlarından oluşmaktadır. Bu kalite sistemi, kalite yönetimi için yapı taşları olarak işlev gören bir koordine faaliyetler kümesidir. Genel laboratuvar kalitesinde iyileşme süreçleri her bir başlığın ayrı ayrı ele alınmasını gerektirir.

Laboratuvarda kalite yolculuğunun vazgeçilmez bir parçası ise akreditasyondur. Akreditasyonun hedefi sadece kalite yönetim sistemini iyileştirmek değil, laboratuvarların teknik olarak yetkin, tıbbi yönden geçerli ve güvenilir test sonuçları üretmesini sağlamaktır. Ülkemizde de dünyadaki gelişmelere paralel olarak 1999 yılında Türk Akreditasyon Kurumu (TÜRKAK) kurulmuştur. TÜRKAK’ın kuruluşu ile birlikte akredite olan laboratuvar sayısı artmaya başlamıştır. Ülkemizde 2003 yılında başlayan Sağlıkta Dönüşüm Programı ile sağlıkta kalite çalışmaları hız kazanmıştır. 2007 yılından itibaren Sağlık Bakanlığı’na bağlı hastaneler için kalite kriterleri hazırlanmış ve bu kuruluşların denetlenmesi ve performanslarının izlenmesine başlanmıştır. Sağlık Bakanlığı kalite sisteminin temel yapı taşlarını; merkez ve taşra teşkilatı kurumsal yapısı temelinde, sağlık hizmet kalitesini ölçme ve izlemeye yönelik Sağlıkta Kalite Standartları (SKS), SKS göstergeleri ve sağlıkta kalite değerlendirmeleri ile Türkiye Klinik Kalite Programı oluşturmaktadır. Kullanımda olan en güncel SKS Hastane (Sürüm 6.1) setinde Tıbbi Biyokimya Laboratuvarları için 15 standart ve 49 değerlendirme ölçütü tanımlanmıştır.

Sağlık Bakanlığı tarafından 2011 yılında Tıbbi Laboratuvar Yönetmeliği yayınlanmış ancak 2013 yılında bu yönetmelik yürürlükten kaldırılmıştır. Tıbbi laboratuvarların planlanması, ruhsatlandırılması, açılması, faaliyetlerinin düzenlenmesi, sınıflandırılması, izlenmesi, denetlenmesi ve faaliyetlerine son verilmesine ilişkin usul ve esasları düzenlemek, kaliteli ve verimli hizmet sunmalarının sağlanması için mevcut tıbbi laboratuvar yönetmeliği yayınlanmıştır. Ancak gelişen laboratuvar teknolojisi, Covid-19 pandemisi, yüksek kapasiteli Şehir Hastanelerinin açılışı ve bölge laboratuvarlarına olan ihtiyacın artması ile birlikte yeni standartların oluşturulmasına ihtiyaç duyulmuştur. Bu kapsamda yönetmelik revizyonu planlanmıştır. Ayrıca laboratuvarda kalite kavramının en önemli paydaşlarından olan dış

kalite değerlendirme program sağlayıcıları için usul ve esasların belirlenmesi için çalışmalar tamamlanmış olup ivedilikle yayınlanması planlanmaktadır.

Bakanlığımız tarafından ruhsatlandırılan veya yetkilendirilen tüm sağlık kuruluşlarının denetimlerinin dijital takibi ve hızlı geri dönüş sağlanması için *Denetim ve İzleme Sistemi (Den-İz)* adı altında elektronik bir platform kurulmuştur. Bu platform sayesinde denetim süreçlerinin dijitalleştirilmesi ile hesap verilebilirlik ve Őeffaflıęa odaklanarak, kaynakların verimli, etkili ve ekonomik kullanımı sağlanacak; daha verimli denetim bilgisi raporlanması elde edilebilecek, sağlık kurum ve kuruluşlarının mevzuat ile belirlenen politika ve düzenlemelere uyumunun gerçekleşip gerçekleşmediği kolayca tespit edilebilecektir. Aykırılık durumunda idari yaptırımların sistem tarafından otomatik olarak belirlenebilmesi; denetimlerin ve uygulanan yaptırımların izlenmesi, sonuçların belirlenen formata uygun gerçek zamanlı raporlanabilmesi; merkez ve taşra teşkilatının etkin ve hızlı karar alma yetisinin artırılması sağlanacaktır. Tıbbi laboratuvar denetimlerinde gerek SKS’de tanımlanan standart ve değerlendirme ltleri, gerek tıbbi laboratuvar yönetmeliği ekinde yer alan denetim kriterleri bu platform üzerine işlenmiştir. Böylece tüm laboratuvarların anlık kalite ve denetim izlemleri sağlanacaktır.

Sonuç olarak kalite sınırları tek seferde çizilmiş sabit bir plan değil bir vizyonun pratiğe dökülmüş Őeklidir ve geliştirilmeye açık dinamik bir süreç içerir. Bu süreç her bir sürecin bir önceki ve sonraki süreci takip ederek zmsenmesinin sağlanması ile gerçekleşir. Birçok laboratuvarda, bir kalite sisteminin uygulanması beraberinde çeşitli değişiklikler gerektirebilir. Bu süreç içerisinde en önemli paydaş olan personelin hedeflere ulaşmasında zorluklar ve motivasyon kayıpları görülebilmektedir. Bu nedenle kalite bilincinin yerleşmesi için laboratuvar personelinin kalite kriterlerini içselleştirmesi ilk hedef olmalıdır. Belirlenen hedefler gerçekçi ve ölçülebilir olmalıdır. Laboratuvar yöneticileri kalite ihtiyaçlarını karşılamayı taahhüt etmeli, personelin tüm kalite güvence prosedürlerini takip etmesini sağlamalıdır. Ancak bu Şekilde istediğimiz yüksek kalite standartlarına ulaşmamız mümkün olacaktır.

K-8a

AKUT BÖBREK HASARINDA TANI VE KLİNİK YAKLAŞIM

Vural Taner Yılmaz

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nefroloji Bilim Dalı

Tanım: Böbrek fonksiyonlarının akut (48 saat içerisinde) bozulması; Serum kreatinin düzeyinin $> 0.3\text{mg/dl}$ ve /veya $\%50$ ($1.5 \times$ Bazal) artışı ve idrar miktarında azalma ($<0.5\text{ml/kg/saat}$ > 6 saat) olarak tanımlanmaktadır. Tanımlama süreci içerisinde farklı isimler kullanılmıştır; Ischuria Renalis (William Heberden, 1802), Acute Bright' s Disease (William Osler' s Textbook for Medicine, 1909), War Nephritis (World War, 1914-1918), Acute Renal Failure (Homer WS, 1951), Acute Tubular Necrosis, Acute Uremia, Acute Azotemia ... Acute Kidney Injury/Impairment (ADQI, 2004), Acute Kidney Diseases and Disorders (KDIGO, 2012).

Akut böbrek hasarı (ABH) sınıflamasında; RIFLE (2004; Risk, Injury, Failure, Loss of Kidney Function, ESRD), AKIN (Acute Kidney Injury Network-March 2007, modifiye edilmiş RIFLE) kriterleri kullanılmıştır. Son olarak ise KDIGO sınıflaması yapılmış ve günümüzde de kullanılmaktadır. KDIGO sınıflamasında bazal serum kreatinin düzeyinde son 48 saat içerisinde $>0.3\text{mg/dl}$ ve /veya son 7 gün içerisinde $\%50$ artış olarak tanımlanmıştır. 3 evreye ayrılmıştır; 1.evre: bazal serum kreatinin düzeyinde son 48 saat içerisinde $>0.3\text{mg/dl}$ ve /veya son 7 gün içerisinde 1,5-1,9 kat artış olması; 2.evre: 2-2,9 kat artış olması; 3.evre: 3 kat artması veya en az $>4 \text{ mg/dL}$ olması veya renal replasman tedavisi başlanması olarak tanımlandı.

ABH'nın erken tanısında bazı biyobelirteçler kullanılmaktadır: Düşük molekül ağırlıklı proteinler (B2-mikroglobulin, A1-mikroglobulin, adenozin deaminaz bağlayıcı protein, sistatin-C, renal tubuler epitelyal antijen), enzimler (N-asetil-b-glukosaminidaz, alanine aminopeptidaz, alkalen fosfataz, laktat dehidrogenaz, g/n glutasyon -S-transferaz, G-glutamil transpeptidaz), sitokinler (Platelet aktive edici faktör, IL-18), Diğerleri (Kidney injury molekül-1, Na/H exchanger isoform-3) ve genler (nötrofil gelatinaz associated lipocalin (NGAL)) bunlar içerisinde yer almaktadır.

Epidemiyoloji:

Sıklık: Hastaneye başvuruda $\% 5$, YBÜ'lerinde $\% 30$, yatan hastaların $\% 2-5$, genel toplumda $< \%1$

Mortalite: Komplike olmayan ABH: $< \%5-10$, Yoğun bakımda, oligürük, renal replasman tedavisi (RRT) gerektiren, böbrek dışı organ yetersizliği olan ABH: $\% 40-90$, ABH+Sepsis: En kötü prognoz

ABH Tipleri: Prerenal ($\%55-60$), renal ($\%35-40$) ve postrenal ($<\%5$) olarak 3 grupta incelenmektedir.

Tanı: Anamnez, fizik muayene, laboratuvar ve radyolojik değerlendirmelerle böbrek hasarı etiyojisi araştırılmaktadır. Kan üre nitrojen ve kreatinin yüksekliği, hiperkalemi, metabolik asidoz, hiperfosfatemi, idrar sediment bulguları, idrar elektrolitleri, idrar dansitesi, biyopsi, direkt grafi, ultrasonografi, tomografi ve özellikle glomerüler hastalıklar, vaskülitler, interstisyel nefritler ve etiyojisi bilinmeyen uzamış vakalarda biyopsi ile tanı konulmaktadır.

Renal hasar riskini artıran faktörler: Bu faktörlerin varlığında ABH prognozu daha kötüdür. İleri yaş, volüm eksikliği, diyabetes mellitus, hipertansiyon, diüretik kullanımı, kalp/böbrek hastalığı/yetersizliği, proteinüri, multipl miyelom.

Klinik: Bulantı ve kusma, halsizlik, idrar çıkışında azalma, bilinç durumunda değişim/ nöbet, hipervolemi/ hipovolemi, hipertansiyon/ hipotansiyon, aritmi (hiperkalemiye bağlı), nonspesifik karın ağrısı, kanama

Tedavi: ABH'ya neden olan sebep göre tedavi protokolleri oluşturulmaktadır. ABH tedavisinde konservatif tedavi, komplikasyonların tedavisi, sebep olan ilacın kesilmesi, glomerüler hastalıklar ve vaskülitlerde spesifik immünosupresif tedaviler kullanılmaktadır.

K-8b

BİYOBELİRTEÇ BAZLI AKUT BÖBREK HASARI YÖNETİMİ

Ali Rıza Şişman

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı

Akut böbrek hasarı (ABH), böbrek boşaltım fonksiyonunun bir belirteci olan serum kreatininin artışı ve idrar üretiminin kantitatif bir belirteci olan idrar çıkışının azalmasıyla belirlenen ani bir böbrek fonksiyonu kaybını tanımlar ve 7 günlük süreyle sınırlıdır¹. ABH, tek bir hastalık değil; sepsis, kardiyorenal sendrom ve idrar yolu tıkanıklığı gibi çeşitli sendromlar topluluğudur. Karmaşıklığına rağmen, ABH, geleneksel olarak tek bir hastalık olarak görülür; anatomik lokalizasyon baz alınarak ABH kategorilere (prerenal, renal ve post-renal) ayrılır. Geçmişte ABH için farklı terimler ve farklı tanı kriterlerin kullanılması, bu sendromun epidemiyolojisi hakkında doğru sonuçlara ulaşmayı zorlaştırmıştır. Uluslararası konsensüs kriterleri ilk olarak Akut Diyaliz Kalite Girişimi² tarafından tanıtıldı ve ardından ABH Ağı (AKIN)³ ve son olarak Böbrek Hastalığı İyileştirme Küresel Sonuçları (KDIGO)⁴ tarafından değiştirildi. Yeni diyagnostik yöntemler geliştikçe ABH'nın alt tipleri daha iyi anlaşılacak ve tanı kriterleri yeniden güncellenecektir⁵.

ABH, hastaneye başvuran hastaların yaklaşık %10-15'inde görülürken, yoğun bakımda bu oran %50'yi geçebilmektedir. Böbrek fonksiyon bozukluğu veya hasarı daha uzarsa akut ve kronik böbrek hastalığı gelişebilir (KBH). ABH'na bağlı kalıcı böbrek hasarı, akut böbrek hastalığı (AKD) olarak adlandırılır ve KBH için bir risk oluşturur. Yeni biyobelirteçler böbrek hastalığının altında yatan patofizyolojik mekanizma(lar) hakkında bilgi sağlayabilir, hastalığın ilerlemesini, ciddiyetini ve ilişkili kardiyovasküler ve/veya tüm nedenlere bağlı mortaliteyi tahmin edebilir⁶. ABH'nın tanı kriterleri; prerenal azotemi, akut tübüler nekroz, akut interstisyel nefrit, akut glomerülo nefrit/vaskülit ve obstrüktif üropatiyi kapsayan çeşitli nedenler arasında ayırım yapmaz. Günümüzde ayırıcı tanı; öykü, fizik muayene, renal ultrason, idrarın rutin/kimyasal analizi ve mevcut olan çeşitli laboratuvar testleri ile yapılmaktadır. Böbrek hasarı veya stresin biyolojik belirteçleri, yeni araçlar olup, tanı ve tedaviye rehberlik edebilir. Böbrek hasarının erken tespiti, spesifik tedaviler ile ABH'nın ilerlemesinin önlenmesini sağlayabilir⁷.

Mevcut ABH tanı testlerinde birtakım kısıtlılık veya yetersizlikler vardır. Mevcut testler, müdahalelerin başarılı olma olasılığının daha yüksek olduğu en erken aşamalarda ABH'nı maalesef belirleyememektedir. Örneğin, serum kreatininini sadece böbrek rezerv kapasitesi aşıldığında serumda yükseldiğinden, hafif veya erken böbrek hasarı sıklıkla fark edilmeden kalır^{8,9}. Yine konvansiyonel testler, ABH'nın etiyojileri arasında güvenilir bir ayırım yapmaz ve hangi hastaların muhtemelen renal replasman tedavisine ihtiyaç duyacağı gibi prognostik bilgileri sağlayamazlar. Bu sorunların çözülmesine yardımcı olabilecek yeni biyobelirteçler geliştirilmektedir¹⁰.

Yeni ABH biyobelirteçlerinin; hasarın lokalizasyonunda (proksimal tübül, distal tübül, interstisyum veya damar sistemi), ABH süresinin belirlenmesinde (akut veya kronik böbrek hastalığı), alt tiplerin ayırt edilmesinde (prerenal, renal veya postrenal), etiyojinin belirlenmesinde (iskemi, toksinler, sepsis veya kombinasyon), ABH'nın diğer böbrek hastalıklarından ayırt edilmesinde (idrar yolu enfeksiyonu, glomerülo nefrit veya interstisyel nefrit), risk sınıflandırması ve tahmininde (ABH süresi ve şiddeti, renal replasman tedavisi ihtiyacı, hastanede kalış süresi ve mortalite), ABH'nın seyrinin belirlenmesinde ve tıbbi müdahalelerin sonuçlarının izlenmesinde katkı sağlaması beklenmektedir¹¹.

Numune tipi olarak idrar, ABH'nın erken tespiti için umut verici belirteçleri içerir¹²; çünkü idrarda böbrek kaynaklı biyobelirteçlerin bulunma olasılığı daha yüksektir. Öte yandan, idrar örnekleri protein-

lerin bozulmasına daha yatkındır ve analitlerin konsantrasyonları idrar akış hızından etkilenebilir. Serum numuneleri kolaylıkla temin edilebilir ve serum biyobelirteçleri daha stabildir, ancak serum biyobelirteçleri, belirli organ tutulumundan ziyade sistemik yanıtı yansıtabilir.

İnovatif teknolojilerin uygulanması, ABH'nın umut verici biyobelirteçleri olan birkaç yeni adayı ortaya çıkardı. Bu adayların bazıları artık biyobelirteç geliştirme sürecinin ilk üç aşamasını geçmiş ve denemelerinin IV. aşamasına gelmiştir. Günümüzde ABH tanı ve tedavisinde 20'den fazla yeni biyobelirteç üzerinde çalışmalar mevcut olup, burada sadece bir kısmına yer verilmiştir¹³. Bunlar; nötrofil jelatinazla ilişkili lipokalin (NGAL), İnterlökin-18 (IL-18), Böbrek Hasarı Molekül 1 (KIM-1), Karaciğer Tipi Yağ Asidi Bağlayıcı Protein (L-FABP), İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü Bağlayıcı Protein 7 (IGFBP7) x Metalloproteinaz Doku İnhibitörü-2 (TIMP-2), Kalprotektin, Üriner enzimler, İdrar Anjiyotensinogeni, İdrar mikroRNA, Sistatin C, Nefrin, Fibroblast Growth Faktör-2 (FGF-2), Dickkopf-3 (DKK3), Üromodulin ve "C-C motif Chemokine Ligand 14" (CCL14).

Sonuç olarak, biyobelirteç tabanlı yaklaşımlar, ABH gelişme riski yüksek olan hastaların belirlenmesinde umut verici görünmekte, ABH'nin önlenmesi ve iyileştirmesinde önemli fırsatlar sunmaktadır. KDIGO tanı kriterlerinin uygulanması, ABH yönetimi için etkili bir stratejidir. Biyobelirteçleri seçerken, rasyonel davranmamız gerekmektedir¹⁴. Erken teşhis¹⁵, planlanmış bir müdahaleden önce böbrek hasarı için risk sınıflandırması¹⁶, böbrek hasarının takibi¹⁷ ve prerenal ABH ile yapısal böbrek hasarının ayırıcı tanısından¹⁸ hangisi(leri)ni önceliyorsak ona uygun analitik ve diyagnostik performansa sahip belirteci seçmemiz gerekmektedir. Çoklu belirteçli test panelleri, potansiyel olarak klinik ihtiyacı karşılayabilir ve **kışıselleştirilmiş tıp** yaklaşımına da olanak sağlayabilir¹⁹. Ancak, yeni biyobelirteçlerin hasta bakımı üzerindeki tam etkilerini anlayabilmek için daha fazla prospektif ve meta-analiz çalışmalarına, ayrıca analitik ve klinik performanslarının validasyonuna ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

1. Kellum, J.A., Romagnani, P., Ashuntantang, G. et al. Acute kidney injury. *Nat Rev Dis Primers* 7, 52 (2021).
2. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P. Acute renal failure — definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care*. 2004; 8: R204-R212
3. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care*. 2007; 11: R31
4. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury Notice. *Kidney Int*. 2012; 2: 1-141
5. Ronco C, Rizo-Topete L, Serrano-Soto M, Kashani K. Pro: prevention of acute kidney injury: time for teamwork and new biomarkers. *Nephrol Dial Transplant* 2017; 32: 408-13
6. Acute kidney injury Claudio Ronco, Rinaldo Bellomo, John A Kellum. Seminar. *Lancet* 2019; 394: 1949-64
7. Deng Y, et al.: Evaluation of clinically available renal biomarkers in critically ill adults: a prospective multicenter observational study, *Crit Care* 2017; 21: 46
8. Moledina DG, Parikh CR. Phenotyping of acute kidney injury: beyond serum creatinine. *Semin Nephrol*. 2018;38(1):3-11
9. Molitoris BA. Urinary biomarkers: alone are they enough? *J Am Soc Nephrol JASN*. 2015;26(7):1485-8.
10. McCullough PA: Contrast-induced acute kidney injury. In *Critical Care Nephrology*, ed 3.2017
11. Ostermann M, McCullough PA, Forni LG, Bagshaw SM, Joannidis M, Shi J, Kashani K, Honore PM, Chawla LS, Kellum JA. Kinetics of urinary cell cycle arrest markers for acute kidney injury following exposure to potential renal insults. *Crit Care Med*. 2018;46(3):375-83.
12. Zhou Y, et al.: Comparison of kidney injury molecule-1 and other nephrotoxicity biomarkers in urine and kidney following acute exposure to gentamicin, mercury, and chromium, *Toxicol Sci*, 2008
13. Henry's Clinical Diagnosis And Management By Laboratory Methods Twenty-Fourth Edition. Richard McPherson, Matthew Pincus . Elsevier, 2022

14. van Duijl et al. Clin Proteom. Rational selection of a biomarker panel targeting unmet clinical needs in kidney injury. Clinical Proteomics 18:10, (2021)
15. Meersch M, Schmidt C, Hoffmeier A, Van Aken H, Wempe C, Gerss J, Zarbock A. Prevention of cardiac surgery-associated AKI by implementing the KDIGO guidelines in high risk patients identified by biomarkers: the PrevAKI randomized controlled trial. Intensive Care Med. 2017;43(11):1551–61.
16. Husain-Syed F, Ronco C. The odyssey of risk stratification in acute kidney injury. Nat Rev Nephrol. 2018;14(11):660–2
17. Naesens M, Kuypers DR, Sarwal M. Calcineurin inhibitor nephrotoxicity. Clin J Am Soc Nephrol CJASN. 2009;4(2):481–508
18. van Duijl TT, Ruhaak LR, de Fijter JW, Cobbaert CM. Kidney injury biomarkers in an academic hospital setting: where are we now? Clin Biochem Rev. 2019;40(2):79–97
19. Biomarker-guided management of acute kidney injury Curr Opin Crit Care 2020, 26:556–562

K-9b

OBEZİTE YÖNETİMİ

Güler BUĞDAYCI

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

Obezite, tüm dünyada en önemli halk sağlığı sorunlarından biri haline gelmiştir. Obezite prevalansının artışı, ilişkili komorbiditelerin prevalansının artışına yol açmaktadır.

Obez hastanın tanı ve takibinde klinik biyokimya laboratuvarının rolü çok büyüktür. Bu bireylerde kardiyovasküler, endokrin, gastrointestinal, pulmoner, renal sistemler ve nörolojik ve dermatolojik muayene ve psikososyal durum değerlendirilmelidir.

Obezite tedavisi; kapsamlı yaşam stil ve davranış değişikliğine ek olarak uygulanan diyet tedavisi, egzersiz, ilaçlar, cihazlar ve ileri durumlarda bariatrik cerrahinin kullanılması gibi geniş spektrumlu bir ekip çalışmasını kapsamaktadır.

Bu tedavi planları içinde diyet tedavisini ayrıca incelendiği zaman birçok diyet türü kilo kaybını sağlar. Seçenekler arasında dengeli düşük kalorili, düşük yağlı/düşük kalorili, orta yağlı/düşük kalorili veya düşük karbonhidratlı diyetlerin yanı sıra Akdeniz diyeti yer alır. Obez bireyin diyetle adanmışlığı, seçilen diyet türünden bağımsız olarak kilo kaybının önemli bir göstergesidir. Bu nedenle, diyetin makro besin bileşimine odaklanmak yerine, enerji alımını enerji tüketiminin altına indiren bir diyetin bireysel hasta tercihlerine göre uyarlanmasını öneriyoruz. Diyet danışmanlığının eklenmesi, özellikle ilk yıl boyunca kilo kaybını kolaylaştırabilir. En son teknikleri kullanan metabolik çalışmalar, çoğu yetişkinin <1000 kkal/gün beslendiklerinde kilo vereceği sonucuna varmıştır. Böylece kilo vermeye "metabolik olarak dirençli" olduklarından endişe duyan denekler bile 800 ila 1200 kkal/günlük bir diyetle uymaları halinde kilo vereceklerdir. Vücudun algılanan açlığa hormonal adaptasyonu nedeniyle 800 kkal/gün altında kalan, çok düşük kalori kısıtlanması önerilmemektedir. Aralıklı oruç tutma gibi diğer diyet kalıpları bazen kilo kaybını teşvik etmek için kullanılır, ancak bunların etkinliklerinin kanıtları çelişkilidir.

Sonuç olarak hangi beslenme modeli seçilirse seçilsin, tedavi başarısında sürekli gözetim esastır. Sorunları değerlendirmek, sonraki adımları tartışmak ve cesaret vermek için doktor, diyetisyen veya ruh sağlığı profesyoneli ile düzenli aralıklarla tekrar hasta ziyaretleri planlanmalıdır. İlk altı ayda kilo kaybı yüzde 5'in altında kalmak hedeflenir, bu hedef gerçekleşmiyorsa oluşturulan tedavi planının değiştirilmesi önerilir.

Anahtar kelimeler: obezite, klinik laboratuvar, beslenme, obezite tedavisi

Panel-3a

ÖZEL SEKTÖRDE KLİNİK BİYOKİMYA UZMANLARININ GÜNCEL SORUNLARI

Nilgün Uzun

Özel Bahçelievler Medicana Hastanesi

Klinik Biyokimya alanında özel sektörde de birtakım sorunlar yaşanmaktadır.

Bizleri en çok yoran konu eleman sirkülasyonunun çok hızlı olmasıdır. Ücretlerin düşüklüğü nedeniyle yeni alınan laborantlar genellikle yeni mezun ve tecrübesiz olmaktadır. Yeni kurulan üniversitelerden fazla sayıda mezun verilmesi ve eğitim kalitesinin düşük olması nedeniyle, bu laborantların yetiştirilmesi en az iki yıl emek istemektedir. Biz elemanlarımızdan tam verim alacakken daha yüksek ücretle başka bir işyerine gitmektedirler. Tecrübeli laborantlarımızı elde tutmak zorlaşmaktadır.

Yöneticiler sürekli değiştiğinden laboratuvar işleyişi ve sorunları hakkında yönetime tekrar bilgi vermek gerekmektedir.

Özel hastanelerde hekimler sıklıkla değişmekte, her yeni hekim yeni isteklerde bulunmaktadır. Bazı yeni testlerin istenmesi, bazı testlerin istenmemesi nedeniyle kit alım sürecinde önümüzü görememekteyiz. Panik değerlerle ilgili aynı branş doktorlarından farklı sınır değerleri istenmekte, birçok testlerin uygunsuz zamanda çalışılmasında ısrarlar yaşanmaktadır.

Hastanenin diğer personellerinin değişimi de hızlı olduğundan hizmet içi eğitimleri daha sık tekrarlamak gerekmektedir.

Laboratuvarların fiziksel alanı, yeni test ve cihaz ihtiyaçlarını karşılamada yetersiz kalmaktadır.

Akılcı Laboratuvar Uygulamaları'nda kısıtlılıklar yaşanmaktadır. Örneğin; refleks ve reflektive testler sistemden otomatik istenmemektedir; önce hastanın testlerin ücretini ödemesi gerekmektedir.

Hasta şikâyetleri sayısı oldukça fazladır. Özellikle ödedikleri yüksek ücretleri geri alabilmek için test sonuçlarına itiraz ederek tazminat istemektedirler.

Çalışma şartlarına bakarsak; özel hastaneler ve özel laboratuvarların çoğunda Klinik Biyokimya Uzmanlarının serbest meslek makbuzu kesmesi veya şirket kurması istenmektedir. Cumartesi günleri ve resmi bayramlarda çalışma zorunluluğu vardır ve yıllık izinler İş Kanunu'nda belirtilen asgari gün sayısı kadardır. Maalesef tüm sağlık çalışanlarına sözlü ve fiziksel saldırılar özelde de önlenememektedir.

Sonuç olarak "Klinik Biyokimya Uzmanlık" alanında, sağlık sistemindeki dönüşümden, ücret politikalarındaki hatalardan, laboratuvar tıbbının öneminin özel hastane yöneticileri ve özel laboratuvar sahipleri tarafından yeterince anlaşılmasından dolayı olumsuzluklar yaşanmaktadır. Bunların çözümü ve farkındalığın artması için, biz uzmanlara ve derneklerimize görevler düşmektedir.

Panel-3b

SAHADA KLİNİK BİYOKİMYA UZMANLARI VE GÜNCEL DÜZENLEMELER

Gülbahar Uzun

Antalya Halk Sağlığı Laboratuvarı

Halk Sağlığı Laboratuvarları(HSL) toplumun sağlığının korunması ve sürdürülebilmesi için hizmet veren laboratuvarlardır. Klinik ve klinik dışı laboratuvarlar olmak üzere iki ana bölümden oluşmaktadır. Klinik laboratuvarlar Tıbbi Biyokimya ve Tıbbi Mikrobiyoloji çatısı altında birinci basamak tanı ve tarama testleri kapsamında Aile Hekimlerine hizmet vermektedir. Klinik dışı laboratuvarlar ise kimyasal analiz ve mikrobiyoloji bölümleri ile yetkilerine göre, içme-kullanma suyu, deniz ve havuz suyu mikrobiyolojisi ve kimyası, iş sağlığı ve güvenliği analizleri, peloid, biyosidal ürün analizleri ve atık su analizleri yaparak hizmet vermektedir. Halk Sağlığı Laboratuvarları klinik dışı laboratuvarın analiz yetkilerine göre L1 hizmet tipi ve L2 hizmet tipi olmak üzere ikiye ayrılmaktadır.

Aile Sağlığı Merkezlerine laboratuvar hizmetini büyük oranda HSL sağlamaktadır. Aile Hekimleri tarafından hastaların test istemlerinin yapılmasının ardından numuneler Aile Sağlığı Merkezlerinde alınarak uygun koşullarda laboratuvara transfer edilir. Halk Sağlığı Laboratuvarının ilgili klinik biriminde numuneler kabul edilerek testler çalışılır ve sonuçlar onaylanır.

Kalıtsal Kan Hastalıkları ile Mücadele Kanunu çerçevesinde 1994 yılında Bakanlığa bağlı olarak Antalya, Antakya, Mersin ve Muğla'da talasemi merkezleri kurulmuştur. Daha sonra hemoglobinopatiler açısından riskli olan 41 ilde Hemoglobinopati Kontrol Programı yürütülmeye başlanmıştır. 1 Kasım 2018 tarihinden itibaren ise Hemoglobinopati Kontrol Programına, "Evlilik Öncesi Hemoglobinopati Tarama Programı" adıyla 81 il dahil edilmiştir. Evlilik öncesi tarama kapsamında Aile Hekimleri hastaları bilgilendirdikten sonra hastalardan talasemi test istemi yapmaktadırlar. Tarama için alınan kanlar HSL tarafından çalışılmakta ve sonuçları raporlanmaktadır.

Tüm Halk Sağlığı Laboratuvarlarında uygulanması planlanan Merkezi Entegre Laboratuvar İşletim Sistemi(MELİS) Projesi ile; Birinci Basamak Sağlık Kurum ve Kuruluşları ve HSL arasında merkezi ve standart bir yapı oluşturularak birinci basamaktaki laboratuvar süreçlerini standardize hale getirmek hedeflenmektedir.

Birinci basamak sağlık hizmeti sunan Halk Sağlığı Laboratuvarlarında çalışılan numunelerin alımı ve ön hazırlığı Aile Hekimliklerinde yapıldığı için, çok merkezli bir numune alma durumu söz konusudur. Laboratuvar hatalarının büyük çoğunluğunun preanalitik sebeplerden kaynaklandığı düşünüldüğünde bu aşamanın kontrolünün sağlanması önemli olmaktadır. Çok merkezlilik ve uzak mesafelerden numunelerin taşınması kontrolü zorlaştırmakta ve bu da hasta sonuçlarına yansımaktadır.

Sağlık hizmetinin sunulmasında Halk Sağlığı Laboratuvarlarının önemi büyüktür. İş akışının her aşamasında standardizasyonun ve kontrolün sağlanması ile daha güvenilir tanı ve tarama sonuçları elde edilecektir. Bu da gereksiz maliyet ve iş yükünü azaltacaktır.

Panel-3c

SAHADA KLİNİK BİYOKİMYA UZMANLARI VE GÜNCEL DÜZENLEMELER

Onur Bobuşoğlu

Diyarbakır Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Diyarbakır

Klinik biyokimya; hastalıkların tanısı, izlenmesi ve tedavisinde destek olarak, vücut sıvıları ve dokularda analiz edilen biyokimyasal testlerin yorumlanması ile ilgilenen tıp laboratuvar uzmanlık alanıdır. Klinik biyokimya uzmanı öncelikli olarak, hastane laboratuvarlarında çoğunluğu yüksek test yoğunluğuyla çalışılan geniş bir test panelini sürdürmekten sorumludur. Günümüzde laboratuvar işletme yönetimi, teknoloji kazanımı ve bütçe yönetimi klinik biyokimya uzmanının modern rolü kapsamındadır.

Uzmanlık sırasında karşılaşılan başlıca en önemli zorluklar; personel yönetimi, tecrübeli personel sayısında yetersizlik, teknik şartname hazırlama, malzeme temini, çalışılan yerdeki yöneticilerle ilişkiler gibi sıkıntılardan oluşmaktadır. Tıbbi biyokimya uzmanlığı kapsamında olmayan birimlerin sorumluluğunun verilmeye çalışılması uzmanları zaman zaman zor durumda bırakmaktadır (örneğin; kan merkezi, transfüzyon merkezi). Laboratuvardaki fiziksel eksiklikler, hastane ve laboratuvar bilgi sistemi yetkililerinin yeterli donanımda olmaması, firma yetkililerinin yeterli yetkinlikte olmaması, gereksiz test istemi gibi sorunlar da uzmanların karşılaştığı diğer sorunları oluşturmaktadır.

Mevcut yönetmelikler ve akılcı laboratuvar uygulamaları ile laboratuvarlar arası standardizasyon sağlanmaya çalışılmış olsa da maalesef özlük haklarında, özellikle de iş yükü ve döner sermaye dağıtımında herhangi bir standart yakalanamamıştır. Personelin sosyal ve ekonomik ihtiyaçlarının karşılanamamasına bağlı olarak iş motivasyonunun düşmesi günümüz laboratuvarlarının en büyük sorunlarındanıdır.

Tıbbi biyokimya uzmanı, tıp doktoru kimliğinin yanında laboratuvar yöneticisi pozisyonunda hizmet vermekte ancak çözmesi gereken sorunlar tamamen uzman olduktan sonraki kişisel tecrübeleri ve ilişkilerine bağlı sonuçlanmaktadır. Bu anlamda asistanlık eğitimi sırasında mali işleri yönetmek, personel ve yönetim ilişkilerini düzenlemek, firma yetkilileri ile iletişimi sağlayarak laboratuvar gerekliliklerini temin etmeye çalışmak gibi yönetici roller kapsamındaki eğitimlere verilen önem artırılmalıdır.

Panel-3d

ÜNİVERSİTELERDE ÇALIŞAN BİYOKİMYA UZMANLARININ SORUNLARI

Saliha Aksun

İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya

Bilim, bilgi, eğitim, araştırma, teknoloji, sosyal yaşam, anlayışlar, algılar, hedefler, kapsamalar, yöntemler, uygulamalar, yol haritaları ve daha birçok başlık sürekli değişmekte iken, değişmeyen tek şey değişim olmaya devam ederken, hergün yeni bir teknoloji çıkıp değişime ayak uydurmamız beklenirken, ve sağlık hizmeti sunumu ve üniversite hastaneleri özellikle son çeyrekteki global ve güncel ilgi alanı iken bu kurumlarda görev yapan hekimler de sürekli olarak bu değişime uyum sağlamaktadır.

Tıbbi biyokimya uzmanlık alanının özelinde değerlendirdiğimizde, teknolojinin bize sunduğu makineleşme, adını yapay zeka olarak değerlendirdiğimiz, aslında bir ucundan bakılırsa, biz biyokimya uzmanlarının yıllardır zaten kullanmakta olduğu programlar ve yakın gelecekte bizi daha da fazla içine çekecek olan süreçler, akılcı laboratuvar uygulamaları, toplam kalite yönetimi, diğer hastanelerle entegrasyon sistemleri, ve yöntemlerimizde yaptığımız değişikliklerle her an değişmekteyiz.

Ülkemizdeki pekçok laboratuvarında steroid hormonlar kromatografik yöntemle çalışılmaya başlandı, belki de çok yakında diğer hormon analizlerinin de LC-MSMS sistemleri ile yapılması bekleniyor. Daha önceki yıllarda, çok az sayıda yapılan ve genellikle kart ya da kaset testlerle çalışılan uyuşturucu ve uyarıcı madde analizleri bu testleri çalışan tüm hastane laboratuvarlarında en az immüno kimyasal yöntemlerle, üstelik bazı laboratuvarlarda daha da iyisi için kromatografik yöntemlerle çalışmaya başlandı. VMA, metanefrin, epinefrin, norepinefrin, 5HIAA, D vitamini, karbonhidrat deficient transferrin ölçümleri için, özellikle Üniversite hastanelerinde bir değil birkaç HPLC cihazı yerini aldı. Metabolik hastalık taramaları sadece birkaç üniversitede yapılır olmaktan çıktı, pekçok kurumda yapılmaya başlandı. Üniversitelerde bulunan bazı biyokimya laboratuvarları, araştırma ve geliştirme çalışmaları için hücre kültürü laboratuvarlarını kurdu, PCR yöntemleri daha fazla laboratuvarında kullanılmaya başlandı. Artan hasta sayısı, hastalık çeşitlerinin artışı, daha iyi hizmet sunma isteği, klinisyenlerin taleplerini karşılamak için, daha ileri analizler için Trap sistemli MS'lerin, TOF cihazlarının laboratuvarlarda kullanılması gerekli olmaya başladı. Bu saydıklarımız tüm yapılanların bazılarıdır.

Sağlık Bakanlığı il ve ilçe hastanelerinin, Eğitim Araştırma hastanelerinin, Üniversite hastanelerinin, özel hastane laboratuvarlarının Tıbbi biyokimya uzmanları ve özel laboratuvar sahibi Tıbbi biyokimya uzmanları bu değişimlere yıllardır uyum sağlamaya çalışıyoruz. Hizmet verdiğimiz alana en iyisini sunmaya çalışmak ile ilgili bir istek, bir güdü pek çoğumuzda var. Bazen bizden direkt olarak yapmamız bekleniyor ama çoğunlukla biz Tıbbi biyokimya uzmanları kendimiz işi bulup çıkarıyoruz, uyguluyoruz yenilikleri. Çünkü bizler hepimiz gelişmeyi seviyoruz. Geliştirmeyi, en iyi hizmeti sunmayı seviyoruz, kendini geliştiren ve isteyen klinisyen meslektaşlarımıza sunduğumuz gibi, neler olup bittiğini takip edemeyen, neler isteyebileceğini bilemeyen meslektaşlarımıza da sunuyoruz gelişmeleri.

Ama bütün bunlar olup biterken elbette pekçok sorunumuz, sıkıntımız da oluyor, bazen sesimizi duyan oluyor ama hiç anlaşamadığımızı düşündüğümüz zamanların sayısı giderek artıyor. Elbette biz bir bütünü ve sıkıntılarımızın çoğu ortak. Zaman, işgücü, emeğe saygı eksikliği, gerçekte hakedilen maddi karşılığın yanlış hesabı, gönülde bir dargınlık hep ortak sorunlarımız.

Bu bölümde, üniversitelerde görev yapan biyokimya uzmanlarının özelinde sorunlarımızı paylaşmaya çalışacağım. Bu konuşma için ülkemizin her bölgesinden öğretim üyesi meslektaşlarımızın görüşleri alınmaya ve sıkıntıları aktarılmaya çalışılmıştır.

Üniversitelerde çalışan Tıbbi biyokimya uzmanlarının, üç ana başlıkta toplanabilecek iş gücünü aynı anda göstermesi beklenmektedir. Eğitim, araştırma ve rutin biyokimya laboratuvar çalışmaları. Bu üç ana başlığın herbirinde bulunmak ve herbirinde başarılı olmak gerekmektedir.

Üniversite hastanelerinde çalışan biyokimya uzmanlarını anlayabilmek üzere, öncelikle farklı gruplamalar yapmak gerekmektedir, birincisi; eski yıllardan beri bildiğimiz, kuruluşu daha öncelere dayanan, kendi Tıp fakültesi hastanesine sahip olan üniversitelerde çalışan biyokimya öğretim üyelerinin, ikincisi, daha yeni kurulmuş olan ve öğretim üyesi sayısı daha az olan Üniversitelerin Tıbbi Biyokimya öğretim üyelerinin sorunları. İkinci grup, ayrıca kendi içinde, kendi Tıp fakültesi hastanesi olan ya da Sağlık Bakanlığı hastanesi ile ortak kullanım protokolü/birlikte işbirliği ile çalışan tıp fakültelerinin biyokimya öğretim üyelerinin sorunları olarak bazı farklar gösterebilecektir.

Öncelikle eğitim ile ilgili olarak değerlendirme yaparsak, yeni kurulan üniversitelerde öğretim üyesi sayısı üç ya da dört kişi ile sınırlı kalmaktadır. Ancak eski, yeni tüm tıp fakültelerinin tıp fakültesi lisans eğitiminde müfredat programı, ders saat yükü benzerdir, tıp dersleri dışında, diş hekimliği, sağlık bilimleri fakülteleri, meslek yüksek okulları dersleri hemen hemen tüm Üniversitelerin tıp fakültesi tıbbi Biyokimya öğretim üyeleri tarafından anlatılan derslerdir. Sonuç olarak, öğretim üyesi az olan üniversitelerde eğitim daha fazla enerji ve daha fazla zaman gerektirmektedir.

Lisans eğitiminin dışında, uzmanlık öğrencisi eğitimi, belki de en önemli konularımızdan biridir. Sadece üniversite değil, Sağlık Bakanlığı Eğitim ve Araştırma hastanelerinde de nitelikli uzmanlık öğrencisi eğitimi, gerçek ve birebir zaman ayrılması ihtiyacı olan bir konudur. Üniversite öğretim üyeleri, ancak lisans derslerinden kalan zamanlarında, genellikle, rutin laboratuvar hizmetleri ile birlikte pratik ve teorik uzmanlık eğitimi yapabilmekte, ancak bir düzen ve standardizasyon her kurumda sağlanamayabilmektedir.

Bir taraftan eğitimini verdiğimiz, bir taraftan da birlikte araştırmalarımızı, öğrenci pratiklerimizi, paylaştığımız, rutin uygulamalarda desteğine ihtiyaç duyduğumuz uzmanlık öğrencisi kadrosunun yeterince açılmıyor oluşu ise bir başka sorundur.

Halen, bazı üniversitelerde, tıbbi biyokimya yüksek lisans ve doktora eğitimi de verilmektedir. Bu eğitimlerin, kaliteli olarak verilebilmesi için ayrı bir zaman gerektirmesi öğretim üyesinin yine eğitime ihtiyaç duyulan zamanla ilgili bir sorundur. Ama yüksek lisans ve doktora eğitim konusunun yol açtığı daha da önemli başka bir sorun vardır. Üniversitede çalışan uzman biyokimya öğretim üyesi, Üniversitenin hastanesinin rutin laboratuvar işlevlerini de yürütmelidir. Ancak aynı üniversitenin kadrosunda yer alan doktoralı biyokimya öğretim üyesi, kendi eğitimi sırasında, bir klinik laboratuvarı müstakilen yönetme eğitimi olmadığı için laboratuvar rutin işleri ve işleyişine katkı sağlayamamaktadır. Uzmanlık eğitimi ve doktoranın bu anlamda farklı olduğu hepimiz tarafından bilinmektedir ve kabul edilmektedir. Burada sorun yoktur. Sorun şöyle oluşmaktadır; eğitimini tamamlayan yüksek lisans ve doktora öğrencilerinin, sonra başka üniversitelerde öğretim üyesi kadrolarında bulunmaları halinde, zaten kısıtlı olan tıbbi biyokimya öğretim üyesi kadrosunda, rutinde çalışabilecek ve klinik biyokimya uzmanlık eğitimi verebilecek uzman sayısı sınırlanmış olmaktadır. İlginç olan, bu durumdan muzdarip olan, üniversite öğretim üyelerinin bazılarının anabilim dallarında halen yüksek lisans ve doktora eğitimlerinin sürüyor olmasıdır. Araştırmalar, projeler konusunda doktora ve yüksek lisans öğrencisinin desteğine duyulan ihtiyaç bunun altında yatan ana sebep olabilir mi? Tartışılması gereklidir. Üniversite öğretim üyelerinin laboratuvar işleyişi açısından problemleri ele alındığında, uzman olmayan öğretim üyesi arkadaşlarımızla aynı anabilim dalında çalışıyor olmak, ama aynı işyüküne sahip olmamak, ve aynı maaşı ve pekçok üniversitenin performans ödemesinde olduğu gibi, rutin laboratuvarda çalışanın

yaptığı performansa bakılmaksızın aynı performans gelirini elde etmek iş barışında bozulmaya yol açabilmektedir. Bir konuda doktora yapmış olmak mutlaka çok çok değerlidir, doktora bir konunun derinliklerine inerek iyice bilinmesini sağlamaktadır ancak laboratuvar işleyişi farklı beceri ve deneyimleri gerektiren bir konudur ve uzmanlık eğitimini gerektirmektedir.

Maddi sorunlara değinmek istenilirse, biyokimya uzmanlarının performans ek ödeme katsayısı konusundaki mağdur edici durumun uzun uzun konuşulması gereklidir. Üniversitelerde çalışan öğretim üyelerinin de performans dağıtımı Sağlık bakanlığı Tıbbi biyokimya uzmanlarında olduğu gibi katsayı üzerinden yapılmaktadır. Ancak, daha farklı bir uygulama söz konusu olabilmektedir. Bu katsayı, Sağlık bakanlığında olduğu gibi, belli olan, ve tüm laboratuvar uzmanlarına eşit uygulanabilen bir katsayı değildir. Yök tarafından belirlenmiş katsayılar bulunmakla birlikte pekçok üniversite kendi yönetim kurulu tarafından alınan kararlarla belirlenen katsayıları kullanmaktadır. Üniversite performans ek ödeme dağılımlarında da bu anlamda klinisyenler ve tıbbi biyokimya laboratuvarı uzmanları arasında adaletli olmadığını düşündüren dağılımlar mevcut olabilmektedir. Daha önemlisi ise, bizim kendimizin, nasıl döner sermaye aldığımızı bilmiyor olmamızdır. Elbette bilenler vardır ama genelimiz Üniversite yönetimi tarafından tarafımıza verilen ek ödemenin hangi kararlar, nasıl alındığını tam olarak bilmeden çalışıyor olabiliriz. Afiliasyonla çalışılan üniversitelerde ise sağlık bakanlığı uzmanının ve üniversite uzmanının aldığı sabit ödeme farklıdır. Sağlık bakanlığı personeli sabit ödemesini performansa bakılmaksızın baştan yaklaşık 3,5 kat kadar fazla almakta, eğer ilgili ay içerisinde performans dağıtımı sabitleri geçerse bu oranda üniversite uzmanının ek ödemesi duruma göre yüksek olarak verilmektedir. Tabii, bu şartlarda, yıllık izinli olmak, ya da kongrede olmak, raporlu olmak gibi durumlarda çalışılan gün sayısı kadar ödeme yapıldığından, en başta verilen sabit ödemeyi düşük olarak alan üniversite uzmanı bu sabit ödeme noktasında kalmaktadır. Afiliye hastanelerde, aynı işi yapan, üniversite uzmanlarının da Sağlık Bakanlığı uzmanlarının sabit ödemesi ile aynı tutarda ödeme alması beklenmektedir.

Bazı kurumlarda, Tıbbi biyokimya laboratuvar uzmanlarının, diğer preklirik branş öğretim üyeleri ile aynı performans ek ödemesini alması bir başka ödemeler dengesi sorunudur. Laboratuvar ruhsatına sahip olmak, bir laboratuvarın geliri, gideri ile uğraşmak, doğru ve zamanında hasta sonucu üretmek idarelerin farklı bakış açıları ile bakmalarını sağlamalıdır. Bu anlayışı yerleştirebilmek için çaba harcamak da bir başka sorun olarak ortaya konulabilir.

Bazı üniversitelerde performans ek ödemesinin verileceği tıbbi biyokimya öğretim üyesi sayısı belirlenmiş ve bu sayı aşıldığında ek ödemenin uzman sayısına bölündüğü görülmüştür. Bu uygulamanın yapılması da tüm biyokimya uzmanları ile birlikte performansa katkı sağlayan kurumlar için kabul edilemez görünmektedir.

Bu durumda, üniversite yönetimlerine, yapılan işlerin ve işleyişin, sık sık anlatılması, farkında olmalarının sağlanması gerekli görünmektedir.

Araştırma ve geliştirme çalışmaları ile ilgili olarak ise, öğretim üyesi olan tüm arkadaşlarımız, vakti kaldığına çok iyi araştırmalar yapmaktadır. Ancak, daha fazla vakti olsaydı, çalıştığı laboratuvar da daha fazla uzman olsaydı, laboratuvar rutin iş yükü paylaşılabilseydi, daha çok tubitak projesi, Avrupa birliği projesi, sanayi bakanlığı projeleri, yurtdışı ortaklı projeler yapıyor olabilirlerdi. Fikir, üzerinde düşünülüp geliştirildiğinde her zaman meyvelerini verir, ama fikir, iki elin kanda iken ya da idrarda iken geldiğinde, binbeşyüz hasta için onay yapman gereken zamanda geldiğinde, akşama bırakırsın geliştirmeyi, okumayı, yazmayı. Sonra başka akşama, sonra başka akşama. Çünkü çok yorgunsundur. Ya da tam blok, billur gibi boş saydam bir zaman bulamazsın sıklıkla, aşağıdan ararlar bu vakti buldum sandığın 2 saatlik zamanda. Hocam, yeni bir ihale şartnamesi vermenizi istiyoruz, derler. Bu böyle sürüp gitmesini diye formüller ararsın, çabalarsın. Gönül işidir akademisyenlik.

Gelişen teknolojiyi laboratuvarımızda buldurmaya çalışmak, hiçbir yerde yapılamayan tetkikleri, bölgenin üniversite hastanesi laboratuvarı olmak sebebi ile sunmak durumunda hissetmek, Üniversitenin

gururla anlatabileceği ve biz biyokimya uzmanı olmaya y¼rekte inanan insanlara g¼re, zaten aslında zorunlu olduğumuzu d¼ş¼nd¼đ¼m¼z hizmetlerin daha daha fazlasını yapmaya ¼alıřmak, başka ¼lkelerde varolan iyi ve farklı laboratuvar uygulamalarını getirmeye ¼alıřmak i¼sel bir davranış bi¼imidir.

Hem biyokimya uzmanı olurken hem de bu yolda ¼niversitenin biyokimya uzmanı olmayı se¼erken, bunları bilerek se¼tik, kabul ettik. Zamanımız yetmeyecekti, yorulacaktık, okumak zorunda kalacaktık, asistanımızın sorumluluğu, ¼đrencimizin eğitiminin gereği ¼zerimizde olacaktı, biliyorduk. Ama, karşılığında uzmanlık alanımızın idarelerce daha iyi anlaşılmasını, gereğinin ve hakkının bizim tarafımızdan verildiği gibi karşılık bulmasını istiyoruz. Bizim, sevgimizi, enerjimizi t¼ketmeden vazge¼meden, uzmanlık alanımızın hakkını almak, t¼m tıbbi biyokimya uzmanları olarak bu konuda elele vermek, bizden sonraki uzmanlarımız i¼in g¼revimizdir.

K-10a

KALITSAL METABOLİK HASTALIKLARIN TANISINA KLİNİK YAKLAŞIM

Fatih Süheyl Ezgü

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Metabolizma ve Çocuk Genetik Hastalıkları Bilim Dalları, Ankara

ÖZET

Kalıtısal metabolik hastalıklar (KMH), bir metabolik yolakta görev alan enzimin eksikliğine ya da diğer mekanizmaların bozukluğuna bağlı olarak gelişen genetik hastalık grubudur. Tek tek nadir gözlenmelerine karşın toplu olarak insidansları binde birden daha yüksektir. Günümüze kadar tanımlanmış olan KMH sayısı ise 1000'ün üzerindedir.

Kalıtısal metabolik hastalıklar genellikle otozomal resesif olarak kalıtılır, ancak otozomal dominant ve X'e bağlı kalıtım türleri de bulunmaktadır. Mitokondride yer alan biyokimyasal yolları içeren bir grup KMH da mitokondriyal DNA'daki mutasyonlardan kaynaklanır. Mutasyonlar, enzimlerin ya da taşıyıcıların işlev kaybına veya kazanımına neden olan nokta mutasyonları, delesyon, duplikasyon veya kromozomal yeniden düzenlemeleri içerir. Biyokimyasal yolağın çalışmasının durması, doğrudan toksik etkiler gösterebilen ya da diğer metabolik yolların çalışmasını engelleyen substratın birikimi ve ürünün eksikliği ile sonuçlanır.

Kalıtısal metabolik hastalıklar genel olarak metabolizması etkilenen substrata ya da klinik tabloya göre sınıflandırılır (Tablo 1).

Tablo 1. Klinik tabloya göre kalıtısal metabolik hastalıklar

Klinik tip	Patofizyoloji	Örnek hastalıklar
“İntoksikasyon” tipi	Genellikle toksik substratın birikimi sonucu ortaya çıkar	Amino asit metabolizması bozuklukları (Fenilketonüri, akçağağaç şurubu hastalığı, tirozinemi,, homosistinüri, üre döngüsü bozuklukları vb.) Organik asidemiler (metilmalonik asidemi, propiyonik asidemi, izovalerik asidemi, glutarik asidemi tip I vb.) Karbonhidrat metabolizma bozuklukları (Galaktozemi, herediter früktoz intoleransı vb.)
“Enerji eksikliği” tipi	Genellikle ürün eksikliği sonucu ortaya çıkar	Karbonhidrat metabolizma bozuklukları (Glikojen depo hastalığı tip Ia vb.) Mitokondriyal hastalıklar (Solunum zinciri bozuklukları, Krebs siklusu bozuklukları vb.) Yağ asidi oksidasyon bozuklukları
“Depolanma” tipi	Genellikle kompleks moleküllerin katabolizmasındaki bozukluklar sonucu kronik birikim ile ortaya çıkar	Lizozomal depo hastalıkları (Gaucher hastalığı, Niemann-Pick hastalığı A ve B vb.) Peroksizomal hastalıklar (Zellweger sendromu, adrenolökodistrofi vb.)

Kalıtsal metabolik hastalıklarda klinik belirti ve bulgular hastalığa göre değişmekle birlikte oldukça geniş bir yelpazede yer alır. Hastalığa yol açan mutasyonun izin verdiği rezidüel enzim aktivitesine göre hastalık hayatın çok erken dönemlerinde başlayıp ağır seyredebileceği gibi, geç yaşlarda daha hafif bulgularla da kendini gösterebilir. Kalıtsal metabolik hastalıklarda sistemlere göre başlıca bulgular Tablo 2’de sıralanmıştır.

Tablo 2. Kalıtsal metabolik hastalıklarda sistemlere göre bulgular

Sistem ve Klinik Bulgu
Büyüme <ul style="list-style-type: none">• İntrauterin büyüme geriliği• Zayıflık• Boy kısalığı
Nörolojik bulgular <ul style="list-style-type: none">• Letarji• Gelişme geriliği• Hipotoni• Distoni ve diğer hareket bozuklukları• Konvülsiyonlar• Metabolik ensefalopati• Demans• İnme
Psikiyatrik bulgular <ul style="list-style-type: none">• Davranış bozukluğu, psikiyatrik bozukluk• Otizm
Gastrointestinal bulgular <ul style="list-style-type: none">• Tekrarlayan kusma, diyare ve sarılık• Reye sendromu• Karaciğer büyüklüğü ve/veya fonksiyon bozukluğu
Kardiyovasküler bulgular <ul style="list-style-type: none">• Kardiyomiyopati• Disritmi• Kalp yetmezliği• Kapak bozuklukları
İskelet/kas bulguları <ul style="list-style-type: none">• Miyopati• Rabdomiyoliz, tekrarlayan miyoglobinüri• Kemik deformiteleri• Eklem bozuklukları
Endokrin bozukluklar <ul style="list-style-type: none">• Konjenital hipotiroidizm• Konjenital glikozilasyon bozukluklarında persistan hiperinsülinemik hipoglisemi• Adrenolökodistrofi hastalığında gözlenen adrenal yetmezlik

Tablo 2. Devam

Sistem ve Klinik Bulgu
Anormal biyokimyasal parametreler <ul style="list-style-type: none">• Metabolik asidoz (Artmış anyon açığı ile birlikte)• Ketozis• Hipoglisemi• Tip B hiperlaktik asidemi• Hiperamonyemi
Diğer Bulgular <ul style="list-style-type: none">• Ani gelişen ve sepsisi taklit eden epizodik hastalık• Görme ve/veya işitme bozukluğu• Cilt döküntüsü ve anormal pigmentasyon• Dismorfizm ve konjenital anomaliler• Anormal koku• Organomegali• Ani ölüm sendromu• Annede gebeliğin akut yağlı karaciğeri, hemoliz, yüksek karaciğer enzimleri ve düşük platelet (HELLP) sendromu varlığı ve tekrarlayan spontan abortus

Kalıtısal metabolik hastalıkların tanısal yaklaşımında hastalığın tuttuğu sistem ve sistem bulguları önem taşımaktadır. Bu yaklaşım ile ön tanı olarak belirlenen hastalıkların kesin tanısı ise laboratuvar analizleri ile konulmaktadır.

K-10b

KALITSAL METABOLİK HASTALIKLARIN TANISINDA BİYOKİMYA LABORATUVARI

Soner Erdin

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi, Tıbbi Biyokimya Bölümü

Kalıtısal metabolik hastalıklarda erken tanı, geri döndürülemez hasarı en aza indirmek ve etkin tedavi için şarttır. Bu hastalıklar, klinik şüphe üzerine istenen tanı testleri ya da yenidoğan tarama testleri ile tespit edilebilmektedir. Ülkemizde henüz genişletilmiş yenidoğan tarama programına geçilmediğinden, metabolik hastalıkları klinik olarak yakalayabilmek çok daha önemli hale gelmektedir. Fakat birçok metabolik hastalık; kusma, beslenme bozuklukları, letarji, hipotoni, gelişme geriliği ve nöbet gibi non-spesifik klinik bulgularla ortaya çıktığından; laboratuvar değerlendirmesi, rutin ve kapsamlı laboratuvar testlerine erişim, kalıtısal metabolik hastalıklardan şüphelenilmesi ve tanının konabilmesi için vazgeçilmez bir unsurdur. Laboratuvar çalışmalarının amacı, rutin biyokimyasal tetkiklerle organ veya doku tutulumunun kapsamını ve ciddiyetini belirlemek, ileri metabolik tetkiklerle varsayılan metabolik hastalığı sınıflandırmak ve tanıya yardımcı olmak, enzimatik ve genetik testlerle de özgün ve kesin bir teşhis koymaktır. Metabolik hastalıkların ayırıcı tanısında rutin biyokimyasal testlerin önemi gözardı edilmemelidir. Bu testler ayırıcı tanıda önemli ipuçları verebilmektedir. Laboratuvar penceresinden bakıldığında, özgün olmayan semptomların varlığına, rutin laboratuvar testlerinde beklenmedik bulgular ve çoklu organ sistemlerinin tutulumu eşlik ediyorsa metabolik hastalık şüphemizi artırmak hiç de yanlış olmayacaktır. Kalıtısal metabolik hastalıkların tanısında bize yol gösterici olabilecek rutin biyokimyasal bulgular ve ilişkili olabilecekleri kalıtısal metabolik hastalıklar şu şekilde özetlenebilir:

Hipoglisemi: Ketotik açlık hipoglisemisi (glikojen depo hastalıkları, glukoneogenez defektleri, mitokondriyal hastalıklar), uzun açlık sonrası ve katabolizma durumlarında oluşan hipoketotik hipoglisemi (yağ asidi oksidasyon defektleri), früktoz/sakkaroz/sorbitol gibi şekerlerin alımından sonra başlayan hipoglisemi (früktoz intoleransı)

Hiperamonyemi: Üre siklus defektleri, bazı organik asidemiler, yağ asidi oksidasyon defektleri

Laktik asidemi: Mitokondriyal hastalıklar, glukoneogenez defektleri, yağ asidi oksidasyon defektleri.

Metabolik asidoz: Organik asidemiler, mitokondriyal hastalıklar, glukoneogenez defektleri, yağ asidi oksidasyon defektleri, ketoliz defektleri.

Raspiratuvar alkaloz: Üre siklus defektleri.

Ketozis: Organik asidüriler (özellikle yenidoğanlarda metabolik asidoza eşlik ediyorsa). Yağ asidi oksidasyon defektleri (non/hipoketotik hipoglisemi eşliğinde)

Kreatin Kinaz (CK) yüksekliği: Mitokondriyal hastalıklar, yağ asidi oksidasyon defektleri, glikojen depo hastalıkları (tip II,III ve IV) ve glikoliz defektleri.

Ürik asit yüksekliği: Glikojen depo hastalıkları, fruktoz intoleransı, mitokondriyal hastalıklar, pürin metabolizması bozuklukları, yağ asidi oksidasyon defektleri.

Ürik asit düşüklüğü: Pürin metabolizması bozukluğu ve molibden kofaktör eksikliği

Aminotransferazlar/Bilirubin yükseklikleri: Birçok metabolik hastalıkta ortaya çıkabilecek hepatopatinin non-spesifik göstergeleridir.

Kreatinin düşüklüğü: Kreatinin sentez bozuklukları.

Trigliserid yüksekliği: Glikojen depo hastalıkları, lipoprotein metabolizması bozuklukları. Bunların yanında fruktoz 1,6 bisfosfataz eksikliği ve gliserol kinaz eksikliğinde psödodrigliseridemi şeklinde.

Hiperhomosistinemi: Homosistinüri, remetilasyon defektleri, kobalamin metabolizması bozuklukları

Hipohomosistinemi: Sülfid oksidaz eksikliği

Anemi: Kobalamin ve folik asit metabolizması bozuklukları, organik asidemiler (organik asidemilerde bulgular pansitopeniye kadar genişleyebilir)

Trombositoz: Mitokondriyal hastalıklar

Üre düşüklüğü: Üre siklus defektleri

Bunların yanında metabolizma laboratuvarının olmadığı hastanelerde veya yatak başında yapılabilecek ve metabolik bozuklukların teşhisi için önemli ipuçları veren bir dizi basit idrar tarama testi mevcuttur. Bu testler: **Dinitrofenilhidrazin testi** (Akçaağaç Şurubu Hastalığı), **İdrarda indirgen madde analizi** (Galaktozemi, Herediter fruktoz intoleransı), **Siyanit – Nitroprussit testi** (Sistinüri, Homosistinüri), **Ehrlich reaktifi** (Porfiriler), **Sülfid testi** (Sülfid oksidaz eksikliği, Molibden kofaktör eksikliği) olarak sıralanabilir. Fakat bu testleri değerlendirirken, spesifik olmadıkları, ilgili metabolik hastalıklar dışında da pozitif sonuçlar verebilecekleri akılda tutulmalıdır.

Klinik ve rutin biyokimya testleri kalıtsal metabolik hastalıklar açısından şüphe indeksini yükselttiğinde ilgili ileri metabolik tetkiklerin gerçekleştirilmesi gerekmektedir. Bu tetkikler kantitatif aminoasit analizi, idrar organik asit analizi, aminoasit/açılkarminin profili, çok uzun zincirli yağ asitleri, mukopolisakkaridoz ve oligosakkaridozlarda ilgili enzim analizleri, safra asitleri, porfirinler, pürin ve pirimidin metabolitleri ile biojenik amin analizleri olarak sıralanabilirler.

Kantitatif aminoasit analizi (KAA): Amino asit metabolizması ve üre döngüsü bozuklukları, intoksikasyon tablosu yaratan doğumsal metabolizma hastalıkları içinde önemli bir grup oluştururlar. Bu hastalıkların tanı ve takibinde; vücut sıvılarında amino asit analizi altın standarttır. Organik asidemilerin tedavilerinde de patolojik metaboliti üreten amino asitler kısıtlandığından, bu hastaların takibinde KAA vazgeçilemez bir yöntemdir. Hiperamonyemi ya da muhtemel bir aminoasit metabolizması bozukluğunun akut bulguları ile gelen hastalarda bir an önce analizin gerçekleştirilmesi gerekir. Analiz yöntemi olarak iyon değişimli kromatografi altın standart olma özelliğini korumakla birlikte, daha yüksek analitik sensitivite ve spesifiteye sahip LC-MS/MS (Sıvı kromatografi-kütle spektrometri/kütle spektrometri) yöntemi giderek daha fazla laboratuvarında kullanılmaya başlanmıştır.

KAA kan (plazma/serum), idrar ya da BOS'ta gerçekleştirilebilir. Aminoasit metabolizması bozukluğu

düşünülen hastalarda ilk tercih edilmesi gereken örnek türü plazma olmalıdır. İdrar hem birçok interfe-rans yaratabilecek maddenin atılımı, hem de aminoasitlerin renal tübüler reabsorpsiyona uğraması nedeni ile aminoasit hemostazındaki değişimleri doğru bir şekilde yansıtmaya potansiyeline sahip değildir. Ancak belli endikasyonların varlığında (sistinüri, lizinürik protein intoleransı, hartnup hastalığı) değerli bir örnek türüdür. BOS aminoasit analizini ağır epileptik ensefelo-pati vakalarında istemek anlamlı olabilir. Özellikle bu tabloyu yaratan glisin ensefelo-patisi ve serin eksikliği düşünüldüğünde, BOS ile beraber eş zamanlı olarak plazma/serum KAA için kan örneği almak, tanısal açıdan ilgili aminoasitlerin BOS/plazma oranlarını değerlendirmek adına oldukça önemlidir.

Aminoasit analizini değerlendirirken sonuçları etkileyen birçok faktör (ilaçlar, eş zamanlı hastalıklar ve beslenme durumu) bulunduğunu, bu yüzden laboratuvar ve klinisyen bilgi alışverişinin çok önemli olduğunu unutmamak gerekir.

İdrar organik asit analizi: Organik asit kavramı tüm ara metabolizma yollarındaki metabolitler ile ekzojenen komponentlerin metabolizma ürünlerini kapsar. İntoksikasyon benzeri bulgularla ortaya çıkan organik asidemiler heterojen bir grup doğumsal metabolizma hastalığıdır. Enzimatik blokaj nedeniyle kan ve dokularda biriken hidrofilik yapıdaki metabolitler idrarla atılırlar. Bu analizle organik asidemiler dışında amino asidopatiler, yağ asidi oksidasyon bozuklukları, fruktoz 1,6 bifosfataz gibi bazı karbonhidrat metabolizması bozukluklarına ait tanısal veriler de elde edilebilir. Analiz yöntemi olarak gaz kromatografi-kütle spektrometri (GC-MS) kullanılmaktadır. Organik asit analizi rastgele alınacak spot idrar örneğinde çalışılabilir. Analiz için 5-10 ml idrar örneği gerekmektedir. Genellikle sabah idrarı tercih edilir. Hastalardan özellikle ataklar sırasında toplanan örneklerin tanısal değeri yüksektir. Laboratuvara uzaktan gelen örnekler dondurularak ve soğuk zincirde yollanmalı, hemen çalışılmayacaksa -20°C’de saklanmalıdır. Bakteriyel bulaş, diyet ve kullanılan ilaçlar analizi etkilemekte, klinik bilgi organik asit analizini yorumlamada önemli rol oynamaktadır. Organik asitler idrar kreatinine oranlanarak rapor edilmekte ve yenidoğan döneminde idrarın genelde dilüe olması (düşük kreatinin) analizin hassasiyetini düşürmektedir. >10 mg/dl kreatinin değerlerine sahip idrarlar daha sağlıklı sonuç verecektir.

Aminoasit/Açilkarnitin profili analizi: Açilkarnitinler yağ asitlerinin karnitin ile esterleşmesinden oluşurlar. Karnitin uzun zincirli yağ asitlerinin β-oksidasyona uğramak üzere mitokondriye girmelerine aracılık eder. Bunun yanında birçok organik asidemide ve yağ asidi oksidasyon bozukluğunda biriken metabolitlere bağlanarak vücuttan atılmalarına yardımcı olur. Dolayısıyla metabolik bir blok varlığında spesifik açilkarnitinler birikerek bir ya da bir grup hastalık için karakteristik paternler oluştururlar. Analiz, gutri kağıdına emdirilmiş kuru kan örneklerinde Tandem MS (MS/MS) yöntemi ile gerçekleştirilir. Sonuçta 1-Serbest karnitin 2-Taşıdıkları karbon sayılarına göre isimlendirilen, karnitinin organik yapıları asitler ve yağ asitleri ile yaptıkları esterler 3- Bir grup amino asit kantitatif olarak raporlanır. Tek bir analizle aminoasit ve yağ asidi metabolizması bozuklukları ile organik asidemileri de içine alan 30’den fazla hastalıkla ilgili bilgi vermesi ve hızlı çıktı alınabilen bir yöntem olması nedeni ile birçok gelişmiş ülkede genişletilmiş yenidoğan taraması olarak kullanılmaktadır.

K-11a

KONJENİTAL ADRENAL HİPERPLAZİDE TANI VE TEDAVİNİN ÖNEMİ

Mesut Parlak

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Konjenital adrenal hiperplazi (KAH) adrenal kortekste kolesterolden kortizol sentez basamaklarındaki enzimlerden birinin genetik defekti sonucu ortaya çıkan, OR geçişli kalıtsal bir hastalıktır (1,2). KAH çocukluk çağı primer adrenal yetersizliğin başlıca nedeni olup klinik, enzim eksiklik derecesi, cinsiyet ve çocukluk dönemlerine göre farklılık gösterebilir. Tuz kaybı bulguları, virilizasyon/ yetersiz virilizasyon, hipertansiyon, periferik puberte prekoz ve ciltte hiperpigmentasyon sayılabilir (3,4).

21-HİDROKSİLİZ EKSIKLİĞİ

En sık görülen (%90) KAH nedenidir. Ülkemizde insidans 1:7787 dir (1,4). CYP21A2 geni defektiftir. İki formu vardır. 1) Klasik form; tuz kaybettiren KAH ve basit virilizan KAH olarak iki alt gruba ayrılır. Tuz kaybettiren KAH'de geniş delesyon veya intron 2 mutasyonu sonucu hiç enzim aktivitesi izlenmez. Basit virilizan KAH nokta mutasyon kaynaklı ve %1-2 enzim aktivitesi görülür. 2) Non-klasik formlarda (NCAH) %20-50 oranında enzim aktivitesi vardır. Birleşik heterozigot veya missense mutasyon nedenlidir (2). Klasik tuz kaybettiren KAH'de kortizol ve aldosteron eksiktir. Adrenal kriz genellikle yaşamın ilk 2 haftası içerisinde oluşur. Hiponatremik dehidretasyon, asidoz ve kusma görülür. Androjen artışı virilizasyona, adrenokortikotropik hormon (ACTH) artışı α MSH artışı ile hiperpigmentasyona yol açar. Erkek çocuklarda geç tanıya bağlı kayıp olabilir. Basit virilizan KAH'de tuz kaybı bulguları görülmez. Artan androjenler kızlarda kuşukulu genital yapı, prematür adrenarş, periferik puberte prekoz ve epifiz erken kapanmasına neden olurken erkeklerde prematür adrenarş, periferik puberte prekoz ve epifiz erken kapanmasına yol açar. NCAH'de belirtiler çocuklarda prematür adrenarş, ileri kemik yaşı, ergenlikte ve erişkin kadınlarda akne, kıllanma artışı, adet düzensizliği ve infertilite şeklindedir (3,5).

Tanı: 17-hidroksiprogesteron (17-OHP) ve androstenedion, plazma renin düzeyi ve testosteron bakılabilir. 11-oksijene androjenler KAH tanısında yeni markerlardır (3). 17-OHP düzeyi normal/düşük olan olgularda "High-Dose Hook Effect" akla gelmelidir (6) Yeni doğan topuk kanı taramasında 17-OHP kullanılır. Bazal değerlerle tanı konulmadığında ACTH uyarı testi yapılır. Adet gören olgularda test foliküler fazda uygulanır. Pik 17-OHP: >10 ng/ml (Non klasik KAH), > 50 ng/ml (Klasik KAH) tanı koydurur. Tanı sonrası CYP21A2 gen analiz yapılabilir (2,4).

Tedavi: Klasik tuz kaybettiren KAH'de glukokortikoid tedavisi fizyolojik kortizol ritmine benzer şekilde hidrokortizon (HC) 10-15mg/m²/gün 3-4 dozda uygulanır. Aldosteron eksikliği için mineralokortikoid tedavisi fludrokortizon 0.1mg 1-2 dozda uygulanır. Yeni doğanlarda 1-2 gr sodyum verilebilir. Klasik virilizan KAH'de sadece HC tedavisi uygulanır. Kemik yaşı ileri olan olgularda aromataz inhibitörü eklenebilir. Tedavi etkinliğinde 17-OHP (>1.2ng/ml-normal) ve androstenedion kullanılır. Adrenal kriz tedavisinde 100mg/m²/gün IV HC ve sıvı desteği verilir. Kızlarda virilizasyona bağlı cinsel gelişim bozukluğu gelişmiş ise cinsiyet tayini ve düzeltici cerrahi yapılmalıdır (3,4).

Takip: Büyümede etkilenme: Adrenal hormonlar erken kemik olgunlaşması ile GnRH bağımlı (santral) puberte prekoza neden olabilir. Prepubertal dönemde kemik gelişimi etkilenen olgularda

pubertede boy kazanımı azalabilir. Epifiz hattını erken kapatabilir. **Kardiak etkilenme:** İnsulin direnci, obezite, hiperlipidemi, hipertansiyon ve obsraktif uyku apne görülebilir. **Kemik Mineral dansite azalması (KMD):** Uzun süreli yüksek dozda glukokortikoid kullanımı osteoklastik aktivitede artma ve KMD'de azalmaya neden olabilir. **Adrenal Rest Tümör (TART) oluşumu:** Adrenal bezle ve gonadlar benzer orjinden köken alırlar. ACTH artışı ile büyüyen adrenal bez gücreleri testiste seminifer tubullara bası yapar ve infertiliteye neden olabilir. Overde de saptanabilir. **Hirsutizm, polikistik over sendrom (PCOS) ve infertilite:** Prematür adrenarşa neden olabileceği gibi adolesan kızlarda kıllanma artışı, adet düzensizliği/PCOS nedeni olabilir (3).

Prenatal tanı ve tedavi: KAH'de prenatal tanı amacı; önceden KAH'lı çocukları olan ve tekrar çocuk sahibi olmak isteyen ailelerin kız bebeklerinde intrauterin dönemdeki virilizasyonunu engelleyecek erken tedaviyi başlatmaktır. Tedavi gebeliğin 6-7. Haftalarında başlanır. Dekametazon plasentada inaktive edilmeden direkt olarak fetusa geçer ve fetal steroidogenezi baskılar. Gebeliğin 9-11 haftasında anneden koryonik villus biyopsisinden DNA çalışması ile bebeğin cinsiyeti saptanır, 21-hidroksilaz geni incelenir (7).

11 β -HİDROKSİLİZ EKSİKLİĞİ

11 β -Hidroksilaz eksikliği görülme sıklığı 1:100.000 olup ülkemizde %13.5'dir. CYP11 β 1 geninde defektiftir. Yetersiz glukokortikoid yapımı ACTH artışına, 11-deoksikortizol ve 11-deoksikortikosteron (DOC) birikimine yol açar. 11-DOC zayıf mineralokortikoid özellik gösterir. Ancak fazla miktarı sodyum ve su tutulmasına ile hipertansiyona yol açar. Hipokalemi görülür. Serum PRA düzeyi düşüktür. Ayrıca 17-OHP, androstenedion ve testosteron da yüksek bulunabilir. Kızlarda virilizasyona ve kuşku genital görünümüne yol açar. Yenidoğanda hafif tuz kaybının olması ve mineralokortikoid etkiye böbreklerdeki reseptörlerde fizyolojik direnç nedeniyle hipertansiyon görülmeyebilir (8). Ayrıca streoid hormonlar immunoassay yöntemde çapraz reaksiyon verebilir. Bu nedenle olgular başlangıçta 21-Hidroksilaz eksikliği olarak yorumlanabilir (9). Hipertansiyon yanında klinik olarak kızlarda kuşku genital yapı, prematür adrenarş, periferik puberte prekoz ve epifiz erken kapanmasına neden olurken erkeklerde prematür adrenarş, periferik puberte prekoz, epifiz erken kapanması ve TART'a neden olabilir. Bazal değerlerle tanı konulamayan olgularda ACTH uyarı testi yapılır. 11-DOC ve 11-Deoksikortizol düzeylerinde anormal artış saptanır. Tanı sonrası CYP11 β 1gen analiz yapılabilir. Glukokortikoid (HC) tedavisi ile ACTH ve mineralokortikoid üretiminin baskılanmasına rağmen tansiyon yüksekliği devam ederse antihipertansif tedavi (spironolakton) eklenebilir (8).

3 β -HİDROKSİSTEROİD DEHİDROGENAZ EKSİKLİĞİ

İnsidansı 1:1.000.000 den az olup HSD3B2 geni defektiftir. 3 β HSD1 ve 3 β HSD2 izoenzimleri vardır. Saptanan tüm defektler 3 β HSD2 izoenzimi ile ilişkilidir. Kortizol, aldosteron ve testosteron sentezi yapılamaz. Klasik formda her iki cinste tuz kaybı, kuşku genitalya ve hipogonadizm görülür. 46,XX olgularda dehidroepiandrosterone (DHEA) artışına bağlı virilizasyon görülürken, 46,XY olgular, fenotipik olarak dişidirler ve doğumdan hemen sonra tuz kaybı krizine girerler. Hiponatremi, yüksek renin aktivitesi saptanır. Artmış DHEA, düşük androstenedion düzeyi görülür. Pregnenalon ve 17-OH pregnenalon düzeyi artmıştır. 17-OH progesteronun (17-OHP) düşük olması beklense de sağlam 3 β HSD1 izoenzimi sayesinde 17-OHP yüksek bulunabilir. Non klasik formda hiperandrojenik belirtiler görülür. Tuz kaybı yoktur. Pregnenalon, 17-OH pregnenolon ve DHEA artışı tanı için belirleyicidir. ACTH uyarı testinde 17-OH pregnenolon 100 nmol/L den yüksek saptanır. Tedavide tuz kaybı ve kortizol eksikliği için fludrokortizon ve hidrokortizon kullanılmaktadır. Pubertede cinsiyet steroidlerinin yerine konması gereklidir (10,11).

17 α -HİDROKSİLİZ/17,20 LİYAZ EKSİKLİĞİ

Nadir görülür. 11-DOC artışı hipertansiyon nedenidir. Kızlarda seksüel infantizm, erkeklerde yetersiz virilizasyon oluşur. 17-OHP, Androstenedion, DHEA düşüktür. HC ve antihipertansif uygundur.

LİPOİD KONGENİTAL ADRENAL HİPERPLAZİ

Nadir görülür. En ağır formudur. StAR protein kodlayan gen defektidir. Adrenalde kolesterol esterleri birikir. Tuz kaybı, Erkeklerde yetersiz virilizasyon görülür. Kızlarda seksüel infantizm oluşur (2).

SİTOKROM P450 OKSİDOREDÜKTAZ (POR) EKSİKLİĞİ

Steroidojenik 21 Hidroksilaz, 17 α -Hidroksilaz ve aromataz enzimleri POR'dan elektron alır. POR mutasyonunda P450 enzimleri farklı derecelerde etkilenir. 46,XY olgularda yetersiz virilizasyon, 46,XX olgularda virilizasyon oluşur. Gebelerde plasental aromataz POR gerektirir ayrıca arka kapı yolağı ile artan 17-OHP'dan dehidrotosteron oluşumu virilizasyona neden olur. İskelet malformasyonlarının eşlik ettiği nadir durumda Antley-Bixler sendrom adını alır. Kortizol normale yakın düzeydedir. Pregnenolon, progesteron, 17-OHP artışı görülür (12).

Kaynaklar

1. Güran T. ve ark. Neonatal Screening for Congenital Adrenal Hyperplasia in Turkey: A Pilot Study with 38,935 Infants. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2019 Feb 20;11(1):13-23
2. Hannah-Shmouni F. Genetics of congenital adrenal hyperplasia. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2009;23(2):181-192.
3. Mallappa A. Management challenges and therapeutic advances in congenital adrenal hyperplasia. *Nat Rev Endocrinol.* 2022;11;16.
4. Prentice P. Guideline review: congenital adrenal hyperplasia clinical practice guideline 2018. *Arch Dis Child Educ Pract Ed.* 2021
5. Merke DP., ve ark. Congenital Adrenal Hyperplasia Due to 21-Hydroxylase Deficiency. *N Engl J Med* 2020; 383:1248-1261
6. Parlak M., ve ark. High-Dose Hook Effect in 17-Hydroxyprogesterone Assay in a Patient with 21-Hydroxylase Deficiency. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2015 Dec; 7(4): 329-332.
7. Speiser PW., ve ark. Congenital Adrenal Hyperplasia Due to Steroid 21-Hydroxylase Deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018 Nov 1;103(11):4043-4088.
8. Bas F. Prevalence, clinical characteristics and long-term outcomes of classical 11 β -hydroxylase deficiency (11BOHD) in Turkish population and novel mutations in CYP11B1 gene. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2018 Jul;181:88-97.
9. Krasowski MD. Cross-reactivity of steroid hormone immunoassays: clinical significance and two-dimensional molecular similarity prediction. *BMC Clin Pathol.* 2014; 14: 33.
10. Simard J., ve ark. Congenital adrenal hyperplasia due to 3 β -hydroxysteroid dehydrogenase/Delta(5)-Delta(4) isomerase deficiency. *Semin Reprod Med.* 2002 Aug;20(3):255-76
11. Guran T. Revisiting Classical 3 β -hydroxysteroid Dehydrogenase 2 Deficiency: Lessons from 31 Pediatric Cases. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(3):dgaa022.
12. Idkowiak J., ve ark. Cytochrome P450 Oxidoreductase Deficiency. University of Washington, Seattle; 1993-2022.

K-11b

KONJENİTAL ADRENAL HİPERPLAZİ

Özlem Gülbahar

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi; Tıbbi Biyokimya AD

Adrenal korteks hastalıkları hipofonksiyon veya hiperfonksiyondan kaynaklanabilir. Örneğin, adrenal androjen eksikliği primer adrenal yetersizliğe eşlik eder. Aşırı düzeyde prenatal adrenal androjenlerin varlığı ise kadınlarda ambiguous genitaliaya neden olabilir. Yüksek düzeydeki postnatal adrenal androjenler erkeklerde precocious pseudopuberteye, kız çocuklarında hirsutizm ve virilizasyona neden olabilir. Pseudopubertede sex steroidlerinin otonom gonadal veya adrenal hipersekresyonundan kaynaklı pubertal değişiklikler mevcuttur. Santral puberte prekosta, gonadotropinler erken cinsel gelişime neden olur.

Konjenital Adrenal Hiperplazi (KAH) yenidoğanlarda adrenokortikal yetersizliğin en sık sebebidir. Buna rağmen, adrenal hormon aşırı üretim sendromları altında tartışılır. Çünkü, yaygın olarak **adrenal androjenlerin aşırı üretimi** söz konusudur. KAH kortizol eksikliği (hipofonksiyon) ve adrenal androjen fazla üretimi (hiperfonksiyon) karışımıdır. Nadiren, travmatik veya sepsis kaynaklı adrenal hemoraji yenidoğanda adrenal yetmezliğe neden olabilir.

Adrenal korteks fonksiyonlarının laboratuvar değerlendirmesinin merkezinde kortizol (primer kortikosteroid), aldosteron (primer mineralokortikoid) ve sex hormonları (sekonder kaynak olan adrenal korteksten gelen) vardır. Kortizol ve aldosteronun fazla veya az üretimi karakteristik sendromlara neden olur. Steroid hormon sentezindeki genetik defektler sex hormon konsantrasyonlarında klinik semptomlarla uyumlu anormalliklere sebep olmaktadır. Sonuçta, adrenal korteks steroidlerinin ölçümü endokrin hastalıkların klinik tanısı için gereklidir.

Steroid hormonlar kanda, idrarda, tükürükte ve saçta ölçülebilirler. Kan konsantrasyonları bu hormonların neden olduğu endokrin aktivitenin en direk ölçümüdür. Bu amaçla immün yöntemler ve kromatografik yöntemler (kütle spektrometre) kullanılabilir.

Çoğu hormon pulsatil veya ritmik salındığı için izole kan sonuçlarının değerlendirilmesinde bu durum dikkate alınmalıdır. Steroid hormon sonuçları serum ve plazmada neredeyse aynıdır. Birçok hormon kanda taşıyıcı proteinlere bağlı olarak bulunur. Protein bağlı hormonlar inaktiftir. Ama bu proteinler hormon için bir rezervuardır ve serbest hormonun doku konsantrasyonunu tamponlar. Total hormon ölçümünde bağlayıcı protein konsantrasyonu belirleyicidir. Bu nedenle total hormon konsantrasyonu değişkendir. Serbest hormon ölçümü hormon aktivitesinin en iyi göstergesidir. Ancak, izole olarak serbest hormon konsantrasyonunu ölçen analitik metod oluşturmak zordur. İdrar ve tükürük ölçümleri serbest hormon konsantrasyonunu tahmin etmekte kullanılır.

Steroid ölçümünde duyarlı olan immün yöntemler uzun yıllardır kullanılmaktadır. Ancak, LCMSMS yöntemi giderek daha yaygınlaşmaktadır.

K-12a

COVID-19 VE SALGIN HASTALIK KONTROL VE YONETIMI: YENI BIR SALGINDA NASIL AYAKTA KALABILIRIZ?

Pınar Okyay

Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı

Dünya Sağlık Örgütü, 11 Mart 2020'de resmi olarak pandemi ilanını yaptığından beri yaşamlarımız bildiğimiz anlamından çok değişti. Covid-19 Pandemisinin üçüncü yılında 500 milyonu aşan olgu ve 6,5 milyona yaklaşan ölüm bildirimi ile karşı karşıyayız.¹ Test yapılma politika ve olanaklarına dayalı olarak pandeminin gerçek etkisinin bunun çok daha üzerinde olduğunu biliyoruz. O zamandan beri her ülke bir şekilde etkilendi. İki yılın sonunda Omikron varyantı ile bu olağandışı dönemin arkada bırakabileceği konuşulur oldu. Dünya Sağlık Örgütü uzmanları tarafından yapılan medya brifinglerinde ilk kez olgu ve özellikle ölüm bildirimlerin küresel anlamda bir azalmaya vurgu yapıldı.²

Bugünden itibaren artık ister Covid-19 için yeni bir varyantla olgu artışı olsun, ister başka bir etkenle gelişecek bir pandemi olsun, karşılaşacağımız bu durumla ilgili içinden geçtiğimiz pandeminin öğrettiklerini, yeni bir salgını daha iyi nasıl yönetebileceğimizi konuşmamız gerekiyor.

Bu dönemde rutin sağlık sistemimiz çok etkilendi. Covid-19 hastalarının kaçınılmaz olarak önceliklendirilmesi, pandemi nedeniyle gerçekleşen kısıtlamaların (sokağa çıkma yasakları, hastanelerin pandemi hastanelerine dönüşmeleri, toplu taşıma yasakları vb.) sağlık hizmetine ulaşımı engellemesi gibi sorunlar sağlık hizmetini etkiledi. Buna bir de %94 oranlarına ulaşan sağlık personeli yer değişimi de eklendi. Yapılan çalışmalarda, kanser taramaları gibi koruyucu hizmetlerin, diyabet ve komplikasyonları gibi tedavi hizmetlerinin ve hatta kardiyovasküler acil durumların kısmen ya da tamamen etkilendiği gösterildi.³ Sağlık personelinin kendisi de hastalandı ve hatta yaşamını kaybetti. Böylece büyük bir sağlık hizmet açığı ortaya çıktı. En gelişmiş ülkelerin değerlendirildiği OECD verilerinde pandeminin ilk yılı için karşılanmayan sağlık hizmeti ortalaması %22 olarak gerçekleşti.⁴

Pandeminin aslında bir sindemi halinde olduğunu ve mevcut hastalıklarının durumunun pandemi yükünü arttırdığı görüldü. Cinsel Sağlık Üreme Sağlığı hizmetleri gibi bazı alanlar öncelikle feda edildi, bu hizmetleri alanlar içinde LGBTI+'lar gibi ayrımcılığa açık grupların hizmete erişimi çok kötüleşti.⁵ 115 ülkede yaklaşık 12 milyon kadın aile planlaması hizmetlerine erişimini kaybetti; 1,4 milyon istenmeyen gebelik gerçekleşeceği hesaplandı.⁵ Yaşam beklentisinde yıllar içindeki kazanımlar ilk kez geriledi.

Pandeminin sosyal yükü de çok fazla oldu. 115-125 milyon insan aşırı yoksulluğa itildi. 2020'deki en yüksek noktada, okul çocuklarının %90'ı okula gidemedi. 10 milyon daha fazla kız çocuğu erken evlilik riski altında kaldı. Toplumsal cinsiyete dayalı şiddet arttı.⁶

Her alandaki bu gerilemeler eşitsizlikler ile daha da belirgin hale geldi. Eşitsizliklerin varlığının bedelinin artık sadece bu kürenin yoksullarına, her türlü ayrımcılığa uğramış gruplarına fatura edilerek, iki elin sayısı kadar insan ya da birkaç ülke ile sınırlı bir refah ile başka pandemilerin yönetiminin mümkün olamayacağı görüldü.

Bu nedenlerle, yeni pandemiler ile baş etmenin en önemli yolu öncelikle eşitsizliklerin giderilmesinden geçmektedir. Toplumlarımız tarihin belki de en önemli güvensizlik dönemini yaşamaktadır. Bilime dayalı, şeffaf ve hesap verebilir bir salgın yönetimi gereklidir. İnfodeminin yönetiminde başarılı

stratejiler geliştirilmesi, toplumlarımızın dayanıklılık ve baş etme becerilerinin artırılması için ön koşullardan biridir. Pandeminin etkin yönetimi için birbiriyle bağlantılı iki faktörün kritik öneme sahip olduğu kanıtlanmıştır. İlk olarak, hükümetlerin müdahale stratejilerini değişen koşullara göre ayarlamaya hazır olmaları; ikincisi, ilkelere dayalı kararlar ve etkili iletişim yoluyla toplumsal güveni ve uyumu sürdürme yetenekleridir. Küresel anlamda işbirliği ve dayanışmanın gerekliliği ise kaçınılmazdır.

Kaynaklar

1. <https://www.worldometers.info/coronavirus/> 15 Nisan 2022 tarihinde erişildi.
2. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/media-resources/press-briefings>
3. World Health Organization(WHO). Maintaining essential health services: operational guidance for the COVID-19 context. Who. 2020;1(June):1–55.
4. Unmet needs for health care | Health at a Glance 2021 : OECD Indicators | OECD iLibrary (oecd-ilibrary.org)
5. <https://turkey.unfpa.org/tr/news/son-unfpa-verilerine-g%C3%B6re-covid-19-yakla%C5%9F%C4%B1k-12-milyon-kad%C4%B1n%C4%B1n-gebelik-%C3%B6nleyici-y%C3%B6ntemlere>
6. https://theindependentpanel.org/wp-content/uploads/2021/05/COVID-19-Make-it-the-Last-Pandemic_final.pdf

K-12b

COVID-19 VE PANDEMİDE LABORATUVAR YÖNETİMİ

Cemal Kazezoğlu

SBÜ Kanuni Sultan Süleyman EAH

Yeni tip koronavirüs, SARS-CoV-2, Aralık 2019'da Wuhan'da ortaya çıkmış ve Ocak 2020'de izole edilerek genomu dizilenmiştir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), COVID-19 salgını 30 Ocak'ta "uluslararası boyutta halk sağlığı acil durumu" olarak sınıflandırmış, 11 Şubat 2020 ilk salgının başladığı Çin dışında 113 ülkede COVID-19 vakalarının görülmesi, virüsün yayılımı ve şiddeti nedeniyle küresel salgın (pandemi) olarak tanımlamıştır. Ülkemizde COVID-19 ile ilgili çalışmalar 10 Ocak'ta başlamış ve ilk COVID-19 vakası 11 Mart'ta İstanbul'da görülmüştür.

Şubat 2020 de İstanbul İl Sağlık Müdürlüğü tarafından Pandemi Koordinasyon Kurulu kuruldu ve çalışmalarına başladı. Kurulda pandemide laboratuvar sürecinin koordinasyonundan sorumlu bir üyeye yer verildi. Halk Sağlığı laboratuvarına ilave olarak Kamu ve Üniversite hastanelerinde Moleküler Mikrobiyoloji, Tıbbi Genetik laboratuvarları hızla devreye alındı. Artan ihtiyaç karşısında TUSEB tarafından 50 Biyolog, PCR cihazları ve diğer ekipman desteği verildi. Gerekli şartları sağlayan- Özel Sağlık Kuruluşlarına Covid-19 PCR Test çalışma yetkisi verilmeye başlandı. Laboratuvar-Kurum eşleştirmeleri yapıldı. Numune transferi için kurye iş akışı düzenlendi. Laboratuvar performans yönetimi parametreleri aktif kullanılmaya başlandı. Bugün İstanbul'da 14 Kamu olmak üzere 100 den fazla yetkili Covid-19 test merkezi mevcut. Günlük test kapasitesi 200 bine yakın olup kapasitenin yaklaşık yarısı Kamuya ait merkezlerdir. CDC ye göre SARS-COV-2 enfeksiyonu tanısı almış hastaların takibinde ve yatış kararında kullanılan testler; *CRP*, *D-Dimer*, *Lenfosit sayısı*, *Ferritin* Covid-19 mutasyonları NGS tabanlı analiz için HSGM Ulusal Viroloji laboratuvarında yapılmakta. İstanbul'dan haftada bir seçilmiş örnekler bu laboratuvara gönderiliyor. 2021 yaz ve sonbahar döneminde PCR tabanlı mutasyon tarama testleri (İngiltere, Brezilya, G Afrika varyantları) İstanbul ve ülkenin seçilmiş laboratuvarlarında yapıldı. Mart 2022 İstanbul'da Kanuni Sultan Süleyman EAH kurulan NGS sistemi ile İstanbul numuneleri analiz edilmeye başlandı.