

Güncel Biyokimya Çalışmaları I

Editör
Doğan YÜCEL



AKADEMİSYEN
KITABEVİ

© Copyright 2019

Bu kitabın, basım, yayın ve satış hakları Akademisyen Kitabevi A.Ş.'ne aittir. Anılan kuruluşun izni alınmadan kitabın tümü ya da bölümleri mekanik, elektronik, fotokopi, manyetik kağıt ve/veya başka yöntemlerle çoğaltılamaz, basılamaz, dağıtılamaz. Tablo, şekil ve grafikler izin alınmadan, ticari amaçlı kullanılamaz. Bu kitap T.C. Kültür Bakanlığı bandrolü ile satılmaktadır.

ISBN	Sayfa ve Kapak Tasarımı
978-605-258-333-3	Akademisyen Dizgi Ünitesi
Kitap Adı	Yayıncı Sertifika No
Güncel Biyokimya Çalışmaları I	25465
Editör	Baskı ve Cilt
Doğan YÜCEL	Bizim Dijital Matbaa
Yayın Koordinatörü	Bisac Code
Yasin Dilmen	MED008000
	DOI
	10.37609/akya.1483

GENEL DAĞITIM
Akademisyen Kitabevi A.Ş.

*Halk Sokak 5 / A
Yenişehir / Ankara
Tel: 0312 431 16 33
siparis@akademisyen.com*

www.akademisyen.com

EDİTÖRÜN ÖNSÖZÜ

Değerli Meslektaşlarım,

Biyokimya ve klinik biyokimya tıp ortamının en dinamik alanlarından birisi. Bir o kadar da geniş ve genişlemeye devam ediyor... Bizlerin bu dinamizme ayak uydurmamız gerek. Ancak alanın sürekli genişlemesi, disiplinimizi zenginleştirmekle birlikte, dinamizme ayak uydurmamızı da zorlaştırıyor. Bu yüzden geniş biyokimya ve klinik biyokimya bilgi okyanusunda, genel bilgiye ek olarak dar alanda özelleşmiş bilgiye ulaşmak da önemli hale geliyor.

Elinizdeki kitap Güncel Biyokimya Çalışmaları I, bu yönüyle öne çıkan bir çalışma... Çok sayıda genç meslektaşımızın biyokimya ve klinik biyokimyanın özel alanlarına yönelik güncel bilgileri derlediği bir kitap. **Hüseyin Kurku**, dünyada ve ülkemizde gittikçe yaygınlaşan bir sorun olan kötüye kullanılan maddelerin analizleri ve bu konudaki yasal düzenlemeleri ele alıyor. Yaşam süresi uzadıkça buna bağlı olarak yaşlı nüfus ve sağlık sorunları da kaçınılmaz olarak artıyor. Dolayısıyla yaşlılık biyokimyası da önem kazanıyor. **Ataman Gönel** ve **İsmail Koyuncu** bu konuya, geriatri biyokimyasına yönelik bilgileri paylaşıyorlar. **Özlem Doğan** ise çok eski bir testimiz, eritrosit sedimentasyon hızı konusunda güncel yaklaşımları aktarıyor. **Yeşim Güvenç Demirağcı**, tıbbi biyokimyanın en zor kontrol edilen alanlarından birisi olan analiz sonrası süreci ele alıyor. **Zeynep Çalışkan**, gene yaşlı nüfus artışının ürünü diyebileceğimiz nörodejeneratif hastalıklardan Alzheimer ve Parkinson hastalıklarında antosiyaninlerin rolüne değiniyor. **Yeşim Güvenç Demirağcı**'nin aktardığı Alzheimer hastalığında tanı belirteçleri bir bakıma bu bilgileri tamamlıyor. **Hakan Ayyıldız**, tıbbi biyokimyanın bitmeyen önemli sorunu interferansları aktarıyor; burada özellikle hematoloji ve hemostaz testlerindeki interferanslar dikkat çekici. **Ataman Gönel**, nispeten karanlıkta kalmış bir başka konuya, spinal kord yaralanmalarında biyokimyasal belirteçlere, ışık tutuyor. **Ömer Kaya** ve **Hüseyin Kurku** ise tıbbi biyokimya uygulamalarının en önemli alanı olan metot validasyonu ve verifikasyonu konusunda güncel bilgileri paylaşıyorlar. Son olarak **Gülizar Özbolat**, **Gönül Şeyda Şeydel** ve **Hüseyin Fatih Gül** yakın zamanda tıpta uygulamalarını daha çok göreceğimiz ve potansiyel olarak insanlığa çok şey vadeden kök hücre konusuna eğiliyorlar.

Kanımcıca tüm bu konulardaki güncel bilgi ve uygulamalar kitabı ilgi çekici kılıyor. Sahadaki meslektaşlarımızın da aynı kanıya varacağını düşünüyorum. Bu bakımdan, hazırlayan genç meslektaşlarımıza bu çalışmalarını için çok teşekkür ederim.

Bu kitabın derlenmesinde başı çeken **Akademisyen Kitabevi**'ne de ayrıca teşekkür ederim.

Saygılarımla.

Doğan YÜCEL
Editör

ÖNSÖZ

Akademisyen Yayınevi yöneticileri, yaklaşık 30 yıllık yayın tecrübesini, kendi tüzel kişiliklerine aktararak uzun zamandan beri, ticarî faaliyetlerini sürdürmektedir. Anılan süre içinde, başta sağlık ve sosyal bilimler, kültürel ve sanatsal konular dahil 750 kitabı yayımlamanın gururu içindedir. Uluslararası yayınevi olmanın alt yapısını tamamlayan Akademisyen, Türkçe ve yabancı dillerde yayın yapmanın yanında, küresel bir marka yaratmanın peşindedir.

Bilimsel ve düşünsel çalışmaların kalıcı belgeleri sayılan kitaplar, bilgi kayıt ortamı olarak yüzlerce yılın tanıklarındır. Matbaanın icadıyla varoluşunu sağlam temellere oturtan kitabın geleceği, her ne kadar yeni buluşların yörüngesine taşınmış olsa da, daha uzun süre hayatımızda yer edineceği muhakkaktır.

Akademisyen Yayınevi, kendi adını taşıyan **“Bilimsel Araştırmalar Kitabı”** serisiyle Türkçe ve İngilizce olarak, uluslararası nitelik ve nicelikte, kitap yayımlama sürecini başlatmış bulunmaktadır. Her yıl Mart ve Eylül aylarında gerçekleştirilecek olan yayımlama süreci, tematik alt başlıklarla devam edecektir. Bu süreci destekleyen tüm hocalarımıza ve arka planda yer alan herkese teşekkür borçluyuz.

Akademisyen Yayınevi A.Ş.

İÇİNDEKİLER

Bölüm 1	Yasadışı ve Kötüye Kullanılan Madde Analiz Laboratuvarları İçin İdari Düzenlemeler	1
	<i>Hüseyin KURKU</i>	
Bölüm 2	Geriatri Biyokimyasına Yaklaşım.....	17
	<i>Ataman GÖNEL</i> <i>İsmail KOYUNCU</i>	
Bölüm 3	Eritrosit Sedimentasyon Hızı ve Güncel Yaklaşımlar.....	25
	<i>Özlem DOĞAN</i>	
Bölüm 4	Toplam Test Sürecinde Post-Analitik Evre.....	31
	<i>Yeşim GÜVENÇ DEMİRAĞCI</i>	
Bölüm 5	Antosiyaninlerin Alzheimer ve Parkinson Hastalığındaki Rollerini.....	45
	<i>Zeynep ÇALIŞKAN</i>	
Bölüm 6	Klinik Laboratuvar İnterferansları.....	55
	<i>Hakan AYYILDIZ</i>	
Bölüm 7	Alzheimer Hastalığı ve Tanı Biyobelirteçleri	69
	<i>Yeşim GÜVENÇ DEMİRAĞCI</i>	
Bölüm 8	Spinal Kord Yaralanmalarında Biyokimyasal Belirteçler.....	83
	<i>Ataman GÖNEL</i>	
Bölüm 9	Yenidoğan Taramaları ve Hastalıkları	89
	<i>Hakan AYYILDIZ</i>	
Bölüm 10	Tıbbi Laboratuvarlarda Metot Validasyonu ve Verifikasyonu.....	103
	<i>Ömer KAYA</i> <i>Hüseyin KURKU</i>	
Bölüm 11	Kök Hücre: Tanım, Sınıflandırma ve Klinik Uygulamalar	121
	<i>Gülizar ÖZBOLAT</i> <i>Gönül Şeyda ŞEYDEL</i> <i>HüseyinFatih GÜL</i>	

Bölüm 1

YASADIŞI VE KÖTÜYE KULLANILAN MADDE ANALİZ LABORATUVARLARI İÇİN İDARİ DÜZENLEMELER

Hüseyin KURKU¹

GİRİŞ

Madde kötüye kullanımı, ülkemizde ve dünyada giderek artan, sosyal, tıbbi ve adli birçok boyutu ile önemli bir halk sağlığı sorunudur (Küme & ark., 2017). Çeşitli önlemlerin alınmasına rağmen özellikle gelişmekte olan ülkelerde madde kötüye kullanımı gittikçe artmaktadır (Turhan & ark., 2011). Madde bağımlılığı teşhisinin konması aşamasında kullanılan maddenin tanımlanması, tedavide madde düzey izlemi ve kontrolü amacıyla madde analizleri yapılmaktadır (Madde Bağımlılığı Tanı Ve Tedavi Kılavuzu El Kitabı, 2011).

Bağımlılık yapan maddeler, davranış değişiklikleri oluşturma ve bağımlılık yapma potansiyeline sahiptirler. Merkezi sinir sistemini etkileyerek sakinleştirici veya uyarıcı etkileri ile kişide devamlı kullanma isteği doğuran, kullandıkça dozunu arttırma isteği oluşturan ve alınmayınca yoksunluk sendromu belirtileri gösteren tüm maddeler uyuşturucu maddeler olarak tanımlanabilir. Maddelerin yıkıcı sonuçlarına rağmen maddenin kullanılmasına devam edilmesi ise bağımlılık olarak tanımlanır (Kaya-Akyüzlü & Kayaaltı 2015, Uyuşturucu ile Mücadele Ulusal Strateji Belgesi ve Eylem Planı 2018-2023).

İdrarda uyuşturucu madde analizi, madde kullanımının saptanmasında, bağımlılık veya zehirlenme ayırıcı tanı ve tedavisinde, tedaviye uyumu hızla değerlendirmede en objektif yöntemlerden biridir (Karakükcü & ark., 2018).

Madde bağımlılığı, bireysel sağlık sorunlarına ek olarak sosyal, ekonomik ve asayiş problemlerine de neden olmaktadır. Tüm dünyayı ilgilendiren ve giderek yaygınlaşan madde bağımlılığıyla mücadelenin başarılı olabilmesi için toplumun tüm bireyleri ve kurumları sorumluluk almalıdır. Bu kapsamda bakanlıklara, kurumlara, yerel yönetimlere, sivil toplum kuruluşlarına çok önemli görevler düşmektedir. Tıbbi laboratuvarların görevleri de bu kapsamda değerlendirilmelidir (Uyuşturucu ile Mücadele Ulusal Strateji Belgesi ve Eylem Planı 2018-2023).

Türkiye Cumhuriyeti Anayasası'nın 58. Maddesi'nde; "Devlet, gençleri al-

¹ Uzman Doktor. Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Biyokimya, AMATEM Laboratuvarı, e-mail: hkurku@gmail.com

Doğrulama analizleri için kullanılan sistemler kütle spektrometresi ile kombine edilmiş gaz veya likit kromatografisi [(GC/MS (gaz kromatografi /kütle spektrometresi) veya LC/MS (sıvı kromatografi /kütle spektrometresi)] gibi ileri, hassas ve geçerliliği kanıtlanmış yöntemler kullanılarak yapılır. Doğrulama laboratuvarında tüm kalite gereklilikleri sağlanmış olmalıdır. Doğrulama laboratuvarında analizi tamamlanan tüm numuneler uygun koşullarda derin dondurucuda (-15 °C veya daha düşük) en az 1 yıl süreyle saklanır.

SONUÇ

İnsanlık tarihi kadar eski olan madde kullanımlarının analizini yapmak amacıyla kurulan madde analiz laboratuvarlarında süreç çok dinamik olarak değişmektedir. Her gün yeni maddeler, yeni testler kullanıma girmektedir. Giderek artan kullanımları nedeniyle biyolojik örneklerde bağımlılık yapan maddelerin hızlı ve doğru analizi, klinik ve adli toksikoloji için oldukça önemlidir.

İmmünokimyasal yöntemler madde analizlerinin ilk taramasında sıklıkla kullanılmaktadır. Bu yöntemler yanlış pozitif ve yanlış negatif interferanslara oldukça açıktır. Laboratuvar uzmanları bu konuda çok uyanık olmalı, çok sıkı takipler yapmalı, rapor formatlarına gerekli açıklamaları koymalı ve klinisyene sürekli yol göstermelidir.

Uyuşturucu madde kullanımı sadece kişide biyopsikososyal problemler oluşturmamaktadır. Aynı zamanda kamusal, hukuki ve idari yönleri de olan bir sorundur. Madde ve madde kullanımının hukuk ve adli sistemlerle olan yakın ilişkisi nedeniyle, bu süreç çalışanlarının insani sorumluluklarının yanında onlara adli ve idari birçok görev yüklemektedir.

Sağlık çalışanları eğitiminin gereği ve yaptığı işin özellikleri nedeniyle kişilerin sağlığı ile öncelikli ilgilenme eğilimindedir. Madde analizi laboratuvarlarında da her zaman tıbbi görevler yine öncelikli olmalıdır. Ancak madde analizi laboratuvarı çalışanları; sağlık iş yükünün yanında hukuki sorunlarla uğraşmak ve hukuki prosedürleri yerine getirmek zorundadır. Bu nedenle hem idari değişiklikler hem bilimsel gelişmeler çok yakından takip edilmelidir. Laboratuvar işleyişi, prosedürler çok sıkı takip edilmeli ve yapılan tüm iş ve işlemler kayıt altına alınmalıdır.

KAYNAKÇA

- Caplan YH, Goldberger BA (2001) Alternative specimens for workplace drug testing. *J Anal Toxicol* 25: 396-9.
- Cary PL (2006) The marijuana detection window: determining the length of time cannabis will remain detectable in urine following smoking. *Drug court practitioner fact sheet*. 4:1-16.
- CLSI C52A2, Clinical and Laboratory Standards Institute, (C52-A2) Toxicology and Drug Testing in the Clinical Laboratory; Approved Guideline-Second Edition, Produ-

- ct details Paperback, Publisher: CLSI (April 24, 2007) ASIN: 1562386395
- Dasgupta A (2018), Toksikoloji ve Terapotik ilaç izleminde Hatalı sonuçların Değerlendirilmesi. (Çev. Ed:Turan Turhan, Aslı Pınar, Tuncay Küme), 2. Bölüm, Bolüm Çev.: Doğan Yücel (s.31-51), Ankara, Palme Yayınevi
- European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA) internet sitesi. 18.11.2018 tarihinde http://www.emcdda.europa.eu/emcdda-home-age_en adresinden ulaşılmıştır.
- Gallardo E, Queiroz JA (2008) The role of alternative specimens in toxicological analysis. *Biomed Chromatogr* 22: 795-821.
- İdrar Numunelerinde Yasadışı ve Kötüye Kullanılan ilaç ve Madde Analizi Yapan Doğrulama Laboratuvarlarının Çalışma Usul ve Esasları Hakkında Genelge (2015), (Sağlık Bakanlığı genelgesi 2015/14), Ankara.
- İdrar Numunelerinde Yasadışı ve Kötüye Kullanılan İlaç ve Madde Analizi Yapan Tıbbi Laboratuvarlar ile Madde Bağımlılığı Teşhis ve Tedavi Merkezlerindeki Tıbbi Laboratuvarların İşleyiş Esasları (2016). Ankara, Sağlık Bakanlığı.
- Jaffee WB, Trucco E, Levy S, Weiss RD. (2007) Is this urine really negative? A systematic review of tampering methods in urine drug screening and testing. *J Subst Abuse Treat.* Jul;33(1):33-42. Epub 2007 Jan 16. Review.
- Karakükcü Ç, Çıracı MZ, Koçer D, Zararsız GE, Reyhancan M, Altıntop İ. (2018) Regional drug abuse prevalence depending on laboratory based urine illicit drug screening results. *Anadolu Psikiyatri Derg.* 19(2): 169-176, doi:10.5455/apd.264474
- Kaya-Akyuzlu D, Kayaaltı Z. (2015) Kan, Saç, İdrar Ve Solunum Havası Örneklerinin Bağımlılık Yapan Maddelerin Analizinde Kullanımı. *Marmara Pharmaceutical Journal* 19: 32-237, Doi: 10.12991/Mpj.20151900817
- Konukoğlu D, İlhan N, Turhan T, (2017a) Madde analizi ve yönetimi genel prensipler rehberi (orijinal adı: Clinical drug testing in primary care), Bölüm.2, s.12-23, Ankara, Palme Yayınevi.
- Konukoğlu D, İlhan N, Turhan T, (2017b) Madde analizi ve yönetimi genel prensipler rehberi (orijinal adı: Clinical drug testing in primary care), Bölüm.5, s.80-97, Ankara, Palme Yayınevi.
- Küme T, Karakükcü Ç, Kara Uzun N, Pınar A. (2016) Tıbbi Laboratuvarda Madde Analizleri. *Türk Klinik Biyokimya Dergisi*, 14:58-71.
- Küme T, Karakükcü Ç, Pınar A, Coşkunol H. (2017). Yasadışı ve Kötüye Kullanılan Madde Analizlerinin Kapsamı, Kalite ve Güvenlik Gereklilikleri. *Türk Psikiyatri Dergisi*;28(3):198-207
- Levine B(1999). Postmortem Forensic Toxicology, In: Levine B. Principles of Forensic Toxicology, B. Levine (Ed.), AACC Press, USA 1-13.
- Lu NT, Taylor BG(2006). Drug screening and confirmation by GC-MS: Comparison of EMIT II and Online KIMS against 10 drugs between US and England laboratories. *For Sci Int*, 157 (2-3):106-116.
- Maralikova B, Weinmann W(2004). Confirmatory analysis for drugs of abuse in plasma and urine by high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry with respect to criteria for compound identification. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 811(1):21-30.
- Melanson SE (2009) Drug-of-abuse testing at the point of care. *Clin Lab Med* 29:503-9.
- Melanson SE (2012) The utility of immunoassays for urine drug testing. *Clin Lab Med* 32:429-47.
- Oğuz MM, Acar M, Polat E, Akçaboy M, Tuygun N, Altınel Açoğlu E, Şenel S, Şahin

- Dağlı F. (2016). Madde bağımlısı adolesan anne ve bebeği, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi, 59: 68-7.
- Phan HM, Yoshizuka K, Murry DJ ve ark. (2012) Drug testing in the workplace. Pharmacotherapy 32:649-56.
- Plebani M. The detection and prevention of errors in laboratory medicine. Ann Clin Biochem. 2010 Mar;47(Pt 2):101-10.
- SAMHSA (The Substance Abuse and Mental Health Services Administration). 18.11.2018 tarihinde <https://www.samhsa.gov/workplace/drug-testing> adresinden ulaşılmıştır.
- T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü, Madde Bağımlılığı Tanı Ve Tedavi Kılavuzu El Kitabı (2011). 18.11.2018 tarihinde <https://Sbu.Saglik.Gov.Tr/Ekutuphane/Kitaplar/Maddebagimliliği.Pdf> adresinden ulaşılmıştır.
- Tetkik ve Teşhis Hizmetleri Dairesi Başkanlığı, 18.11.2018 tarihinde <http://www.laboratuvar.saglik.gov.tr/> adresinden indirilmiştir.
- Tıbbi Laboratuvarlar Yönetmeliği (2013), Sağlık Bakanlığı.
- Turhan E, İnandı T, Özer C, Akoğlu S. (2011). Üniversite öğrencilerinde madde kullanımı, şiddet ve bazı psikolojik özellikler. Türkiye Halk Sağlığı Dergisi, 9 (1).
- Türk Ceza Kanunu (2004)
- Türkiye Cumhuriyeti Anayasası (1982)
- Türkiye Uyuşturucu Raporu 2018, (TUBİM)
- Türkiye Uyuşturucu ve Uyuşturucu Bağımlılığı İzleme Merkezi (TUBİM) internet adresi. 18.11.2018 tarihinde <httpwww.narkotik.pol.tr/TUBIMSayfalarHAKKIMIZDA.aspx> adresinden ulaşılmıştır.
- Ulusal Uyuşturucu ile Mücadele Acil Eylem Planı 2015 (Uyuşturucu ile Mücadele Yüksek Kurulu)
- Ulusal Uyuşturucu İle Mücadele Eylem Planı, 2016-2018, Ankara.
- Ulusal Uyuşturucu ile Mücadele Strateji Belgesi (2016) Ankara, Uyuşturucu ile Mücadele Yüksek Kurulu.
- Uyuşturucu ile Mücadele Ulusal Strateji Belgesi ve Eylem Planı 2018-2023 (2018), (Başbakanlık).
- Uyuşturucu ile Mücadele genelgesi (2014) (Başbakanlık genelgesi 2014/19).
- Yasadışı ve Kötüye Kullanılan ilaç ve Madde Analizi Yapan Tıbbi Laboratuvarlar ile Madde Bağımlılığı Teşhis ve Tedavi Merkezlerindeki Tıbbi Laboratuvarların Çalışma Usul ve Esasları Hakkında Genelge (2014), (Sağlık Bakanlığı Genelgesi 2014/22), Ankara.
- Zhang YV, Wei B, Zhu Y ve ark. (2016) Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry: An Emerging Technology in the Toxicology Laboratory. Clin Lab Med 36:635-61.

Bölüm 2

GERİATRİ BİYOKİMYASINA YAKLAŞIM

Ataman GÖNEL¹
İsmail KOYUNCU²

GİRİŞ

2050 yılına gelindiğinde, dünya nüfusunun %16'sından fazlası 65 yaşın üzerinde olacaktır (Cohen, 2003). Nüfus yaşlandıkça yaşlı nüfusun sorunlarına daha fazla klinik biyokimyasal kaynakların yönlendirilmesi gerekecektir. Vücut sistemlerinde yaştan dolayı fonksiyonel olarak önemli değişiklikler meydana gelir. Birçok organ, hastalık yokluğunda bile işlevde kademeli bir düşüş gösterir; fakat, çoğu zaman önemli oranda fonksiyonel rezerv olduğu için, klinik bir sonuç yoktur. Klinik biyokimyacının karşılaştığı problem, yaşlanmanın sonuçları olan biyokimyasal ve fizyolojik değişimler arasında nasıl ayırım yapılacağı ve hastalığa işaret eden faktörlerin nasıl mevcut olduğudur. Sadece yaşlı bir hastada biyokimya testinin sonucu, genç bir kişiden farklı olduğundan, bazı patolojilerin mevcut olduğu anlamına gelmez. Serum kreatinin bir örnektir. Böbrek fonksiyonu yaşla birlikte bozulur, ancak 80 yaşında bir kadında referans değeri biraz aşmış serum kreatinin bulunması alarm nedeni olmamalıdır. Gerçekten de, bu kreatinin sonucu hastanın yaşını dikkate alarak oldukça iyi bir glomerüler filtrasyon oranını temsil edebilir. Yaşlılarda biyokimyasal ölçümlerin yorumlanması, laboratuvarların üstlenilen birçok test için yaşa bağlı referans aralıkları oluşturmasını gerektirir.

1. YAŞA BAĞLI FİZYOLOJİK DEĞİŞİKLİKLER

Gelişen yaşla birlikte, tüm vücut sistemlerinde azalan verimlilik, yavaşlayan değişim gerçek doku kaybını gösterir. Bireyin yaşlanma deneyimi benzersiz olsa da, vücut sistemlerinin her biri için gözlemlenebilen genellemeler vardır. Yaşlandıkça yağsız vücut kütlesi yaşla birlikte azalır ve oksijen tüketiminde düşüş görülür (Hawkins & Wiswell, 2003). Bununla birlikte, vücut yağındaki artış nedeniyle vücut ağırlığı sabit kalır. Kas kütlesi, birincil metabolik ısı kaynağıdır. Kas kasılmasıyla ortaya çıkan ısı, vücut sıcaklığını çeşitli kimyasal işlemlerinin normal fonksiyonu için gerekli olan aralıkta tutar (Block, 1994). Yaşamın üçün-

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, atamangonel@gmail.com

² Dr. Öğr. Üyesi, Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, ismailkoyuncu1@gmail.com

yasal indeksleri, ciddi primer osteoporozlu hastalarda bile normaldir ve bundan dolayı tanı ve tedavide çok az yardımı bulunmaktadır. Vitamin D eksikliği yaşlılarda osteomalazi nedenidir. D vitamini durumu, ana dolaşan metabolit, 25-hidroksikolekalsiferol ölçümü ile değerlendirilebilir. D vitamini eksikliğine bağlı ciddi osteomalazi olgularında serum kalsiyumu düşecek ve PTH sekresyonunda uygun bir artış olacaktır. Alkalın fosfataz yükselecektir. Paget hastalığı, artmış kemik rezorpsiyonuna yol açan artmış osteoklastik aktivite ile karakterizedir. Bu hastalarda kemik ağrısı şiddetli olabilir. Serum alkalin fosfataz çok yüksektir ve idrar hidroksiprolin atılımı yükselir. Myelom yaşlı hastalarda sık görülür. Bununla birlikte, yaşlı popülasyonun büyük bir bölümünün elektroforezde bir paraprotein bandı olmasına rağmen, az bir kısmında myelom görülür.

2.7. Yaşlı hastalarda beslenme

Beslenme eksiklikleri yaşlılarda, özellikle ihmal edilenlerde veya dengeli beslenmede başarısız olanlarda daha yaygındır. Son zamanlardaki kanıtlar, bu durumun, tüm malnütrisyonda bulunan, bağışıklık cevabının azaltılmasında bir faktör olduğunu ve bu durumun enfeksiyona duyarlılığı arttırdığını göstermektedir. Son araştırmalar, yaşlıların anoreksiye bağlı beslenme eksiklikleri için risk altında olduğunu göstermektedir. Yaşa bağlı anoreksi, daha düşük bir tokluk eşiğine bağlanmıştır.

KAYNAKÇA

- Abrams, R.C., Teresi, J.A. & Butin, D.N. (1992) Depression in nursing home residents. *Clinics in Geriatric Medicine*, 8, 309-322.
- Asplund, R. & Åberg, H. (1991) Diurnal variation in the levels of antidiuretic hormone in the elderly. *Journal of internal medicine*, 229, 131-134.
- Block, B.A. (1994) Thermogenesis in muscle. *Annual review of physiology*, 56, 535-577.
- Boelaert, K. (2013) Thyroid dysfunction in the elderly. *Nature Reviews Endocrinology*, 9, 194.
- Cohen, J.E. (2003) Human population: the next half century. *Science*, 302, 1172-1175.
- Cowie, C.C., Rust, K.F., Ford, E.S., Eberhardt, M.S., Byrd-Holt, D.D., Li, C., Williams, D.E., Gregg, E.W., Bainbridge, K.E. & Saydah, S.H. (2009) Full accounting of diabetes and pre-diabetes in the US population in 1988–1994 and 2005–2006. *Diabetes care*, 32, 287-294.
- Flamenbaum, W. (1986) Diuretic use in the elderly: potential for diuretic-induced hypokalemia. *American Journal of Cardiology*, 57, A38-A43.
- Gallagher, J.C., Rapuri, P.B. & Smith, L.M. (2007) An age-related decrease in creatinine clearance is associated with an increase in number of falls in untreated women but not in women receiving calcitriol treatment. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 92, 51-58.
- Golan, R., Scovell, J.M. & Ramasamy, R. (2015) Age-related testosterone decline is due to waning of both testicular and hypothalamic-pituitary function. *The Aging Male*, 18, 201-204.
- Goulet, E.D., Hassaine, A., Dionne, I.J., Gaudreau, P., Khalil, A., Fulop, T., Shatenstein,

- B., Tessier, D. & Morais, J.A. (2009) Frailty in the elderly is associated with insulin resistance of glucose metabolism in the postabsorptive state only in the presence of increased abdominal fat. *Experimental gerontology*, **44**, 740-744.
- Hawkins, S.A. & Wiswell, R.A. (2003) Rate and mechanism of maximal oxygen consumption decline with aging. *Sports medicine*, **33**, 877-888.
- Health, U.D.o. & Services, H. (2004) Bone health and osteoporosis: a report of the Surgeon General. *Rockville, MD: US Department of Health and Human Services, Office of the Surgeon General*, **87**.
- Jayne, J.J. & Ladenson, P.W. (1994) Subclinical thyroid dysfunction in the elderly. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, **5**, 79-86.
- Kalyani, R.R. & Egan, J.M. (2013) Diabetes and altered glucose metabolism with aging. *Endocrinology and Metabolism Clinics*, **42**, 333-347.
- Krause, W.J. (2008) Skeletal Muscles. *Histology Blog*.
- Mahlknecht, U. & Kaiser, S. (2010) Age-related changes in peripheral blood counts in humans. *Experimental and therapeutic medicine*, **1**, 1019-1025.
- Murman, D.L. (2015) The impact of age on cognition. In *Seminars in hearing*, Thieme Medical Publishers.
- Shah, M.K., Workeneh, B. & Taffet, G.E. (2014) Hyponatremia in the geriatric population. *Clinical interventions in aging*, **9**, 1987.
- Stevens, L.A. & Levey, A.S. (2007) Frequently asked questions about GFR estimates.
- Strait, J.B. & Lakatta, E.G. (2012) Aging-associated cardiovascular changes and their relationship to heart failure. *Heart failure clinics*, **8**, 143-164.
- Tran, D., Rajwani, K. & Berlin, D.A. (2018) Pulmonary effects of aging. *Current opinion in anaesthesiology*, **31**, 19-23.
- Vaughan, C.P., Tangpricha, V., Motahar-Ford, N., Goode, P.S., Burgio, K.L., Allman, R.M., Daigle, S.G., Redden, D.T. & Markland, A.D. (2016) Vitamin D and incident urinary incontinence in older adults. *European journal of clinical nutrition*, **70**, 987.
- Veldhuis, J.D. (2013) Changes in pituitary function with ageing and implications for patient care. *Nature Reviews Endocrinology*, **9**, 205.
- Wongsurawat, N., Davis, B.B. & Morley, J.E. (1990) Thermoregulatory Failure in the Elderly: St. Louis University Geriatric Grand Rounds. *Journal of the American Geriatrics Society*, **38**, 899-906.

Bölüm 3

ERİTROSİT SEDİMENTASYON HIZI VE GÜNCEL YAKLAŞIMLAR

Özlem DOĞAN¹

Eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) 1921 yılında Dr R. Fahraeus ve Dr A. Westergren tarafından tanımlanmıştır. İnflamatuvar veya akut cevabı değerlendirmede basit ve ucuz bir tarama testi olarak yaygın bir şekilde kullanılmaya başlanmıştır. Testin sınırlamalarına ve inflamasyonda daha spesifik markerlar olmasına rağmen infeksiyon, otoimmünite, malignite ve diğer pek çok hastalığın tanı ve takibinde yaygın olarak kullanılmaktadır.

ESH testi en başından beri karmaşık ve tam anlaşılammış bir test olarak bilinmektedir, ölçümünde eritrosit hacmindeki varyasyonlar (ör: hematokrit, kırmızı hücre şekli, boyutu vs) ve daha net olarak tanımlanamamış pek çok faktörün etkili olduğu düşünülmektedir, bu da klinik kullanımda güvenilirliğini azaltmıştır. Sedimentasyon testi herhangi bir hastalık için spesifik değildir. Tüm bunlara rağmen ucuz ve basit bir test olması nedeniyle günümüzde de sıklıkla kullanılan testlerden biri olmaya devam etmektedir.

ESH ölçümü için 1973 yılında Uluslararası Standardizasyon Komitesi tarafından 'Westergren Metodu' gold standard olarak kabul edilmiştir. Westergren metodu ile dik duran tüp içerisinde eritrositlerin dibe doğru çökme dereceleri ölçülmektedir. Eritrosit sütununun üst kısmındaki belli bir süredeki düşme miktarı eritrosit çökme hızı olarak adlandırılır ve birimi mm/h olarak tanımlanır.

Maksimum çökme hızı formülü $V=2r^2(d_1-d_2)g/9n$ olarak ifade edilir.

r; eritrosit yarıçapı, d1; eritrosit yoğunluğu, d2; plazmanın yoğunluğu, g; yerçekim gücü ve n; plazmanın viskozitesini göstermektedir.

ÜÇ FAZDA ERİTROSİTLERİN ÇÖKME HIZI GERÇEKLEŞİR;

1. Faz: Agregasyon fazı; eritrositlerin rulo formasyonu oluşturması
2. Faz: Presipitasyon fazı; eritrositlerde çökmenin en fazla gerçekleştiği fazdır
3. Faz: Paketlenme fazı; eritrosit agregatlarının tüp tabanında birleşmesi

Eritrositlerin yüzeyleri negatif yüklüdür ve bu negatif yüklülük hali 'zeta' potansiyeli olarak adlandırılmaktadır. Proteinler ya da makromoleküller zeta po-

¹ Öğretim Görevlisi Uzman Doktor Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya ABD, ozlemceylandogan@gmail.com

Güncel Biyokimya Çalışmaları I

Starred	Mechatronics Manufacturing BV, Zwaag, Netherlands	Sitrathlı tam kan tüpleri ile çalışılır. Kapalı, otomatize sistem. 30 dakika ölçüm yapılarak 60 dakikalık Westergren değerine çevrilir.
Streck ESR Auto Plus	Streck, Omaha, NE	ESH 30 dakika ölçüm yapılarak, matematiksel olarak 1 saatlik Westergren ESH olarak sonuçlanır.
Test 1	Alifax S.p.A., Polverara, Italy	Kapiller fotometri prensibine göre ölçüm yapar. Ölçüm için mikro hacimde EDTA'lı dilüe edilmemiş örnek kapiller tüplere alınır. Ölçümler Westergren değerlerine çevrilir. İlk ölçümden sonra her 20 s'de bir sonuç verilir.
Vesmatic Cube 200	Diesse Diagnostica Senese, Siena, İtalya	Standart EDTA'lı tüpler kullanılır. Sonuçlar 20 dakikada çıkar ve Westergren birimine çevrilir.
Sed Rate Screener	Greiner Bio-One GmbH, Austria	1,6 mL'lik sitrathlı tüpler kullanılır. 5 dakika mikserde karıştırılarak 20 dakika ölçüm yapılır. 1 ve 2 saatlik Westergren birimine çevrilir.
VISION ESR Cihazı	Shenzen YHLO Biotech	Standart EDTA'lı tüpler kullanılır. 20 dakika boyunca infrared LED'ler ile 120 okuma yapılır. Bir eğri çizilerek sonuçlar hesaplanır.

KAYNAKÇA

1. Pektaş M, İnal V, Yamanel L. 2004. Sedimentasyon Yüksekliği olan hastaya yaklaşım. *Dirim Tıp Dergisi*, 1, 26-34.
2. Kratz A, Plebani M, Peng M. et al. 2017. ICSH recommendations for modified and alternate methods measuring the erythrocyte sedimentation rate. *International Journal of Laboratory Haematology*, 39 (5), 448-457. doi.org/10.1111/ijlh.12693
3. Jou JM, Lewis SM, Brigss C. et al. ICSH review of the measurement of the erythrocyte sedimentation rate. *International Journal of Laboratory Haematology*, 33(2), 125-132. doi.org/10.1111/j.1751-553X.2011.01302.

Bölüm 4

TOPLAM TEST SÜRECİNDE POST-ANALİTİK EVRE

Yeşim GÜVENÇ DEMİRAĞCI¹

GİRİŞ

Yaklaşık kırk yıl önce Lundberg, laboratuvar testleri için beyin-beyin döngüsü kavramını ortaya atmıştır (Lundberg, 1981). Beyin-beyin döngüsü kavramına göre, herhangi bir laboratuvar test sonucunun üretilmesi için dokuz aşamadan oluşan bir süreç geçmesi gerekmektedir. Süreç içindeki basamaklar toplam test süreci olarak adlandırılmaktadır (Hawker, 2007).

TOPLAM TEST SÜRECİ

Toplam test süreci; klinisyen hekimin aklında test istemini yapması ile test sonucunu hasta lehine kullanılarak eyleme geçmesine kadar olan tüm evreleri içermektedir. Hasta ile başlayıp hasta ile bitmektedir (Barr & Silver, 1994).

Toplam test süreci klasik olarak pre-analitik, analitik ve post-analitik evreler olmak üzere üç bölüme ayrılmaktadır. Son yıllarda pre-analitik ve post-analitik evreler kendi içinde iki gruba ayrılmıştır. Bu sınıflamaya göre toplam test süreci pre-pre-analitik, pre-analitik, analitik, post-analitik, post-post-analitik evre olmak üzere beş fazda incelenmektedir.

Bir başka isimlendirmeye göre analitik ve ekstra-analitik evreler tanımlanmış olup, testin analizi dışındaki tüm evreler ekstra-analitik evre olarak tanımlanmıştır.

Toplam test sürecinin aşamaları:

1. Test seçimi ve test isteminin yapılması
2. Örneklerin toplanması
3. Kimlik belirleme
4. Örneğin laboratuvara transportu
5. Örneğin hazırlanması
6. Analiz
7. Test sonuçlarının raporlanması
8. Test sonuçlarının yorumlanması
9. Eylem

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, yesim.guvenç@gmail.com

Kritik değer bildirimini değerlendirmesinde kullanılan ölçümler:

1. Post-InsCR: Hedeflenen süreden sonra bildirilen yatan hasta kritik değer sayısı/toplam bildirilen yatan hasta kritik değer sayısı (%)
2. Post-OffCR: Hedeflenen süreden sonra bildirilen ayaktan hasta kritik değer sayısı/toplam bildirilen ayaktan hasta kritik değer sayısı (%)

Sonuçlara yapılan açıklayıcı yorumların değerlendirilmesinde; hastanın tedavisinde olumlu etki yapan yorumlu açıklama içeren rapor sayısı/toplam yorumlu açıklama içeren rapor sayısı (Post-Comm) yüzde olarak hesaplanmaktadır. Önerilen kalite indikatörlerinden bazılarının öncelikli olarak tercih edilmesi ve her laboratuvarın kullanacağı öncelikli kalite indikatörünü kendi laboratuvar koşullarına uygun olacak şekilde seçmesi ve süreci değerlendirmesi tavsiye edilmektedir (Sciacovelli & et al., 2017).

Laboratuvarın doğru ve güvenilir sonuç vermesi ve laboratuvar sonuçlarının hasta yararına kullanılmasında post-analitik evre büyük önem taşımaktadır. Toplam test sürecinde post-analitik evre bileşenleri sürekli izlenmeli ve süreç düzenli olarak kalite indikatörleri ile değerlendirilmelidir. Hataların giderilmesi ve performansın artırılması için düzeltici ve önleyici faaliyetler yapılmalıdır.

KAYNAKLAR

- Barr, JT. & Silver, S. (1994). The total testing process and its implications for laboratory administration and education. *Clin Lab Manage Rev*, 8 (5), 526-542.
- Berte, LM. (2007). Laboratory quality management: a roadmap. *Clin Lab Med*, 27 (4), 771- 790.
- Bone, DJ. (2007). How can we make laboratory testing safer? *Clin Chem Lab Med*, 45 (6), 708-711.
- Carraro, P. & Plebani, M. (2007). Errors in a stat laboratory: types and frequencies 10 years later. *Clin Chem*, 53 (7), 1338-1342.
- Cerioti, F. (2017). Quality specifications for the extra-analytical phase of laboratory testing: Reference intervals and decision limits. *Clin Biochem*, 50 (10-11), 595-598. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2017.03.024.
- College of Americal Pathologists. (2010). Laboratory accreditation program. Laboratory general checklist. Northfield, IL.
- Cooper, G. & et al. (2011). Collective opinion paper on findings of the 2010 convocation of experts on laboratory quality. *Clin Chem Lab Med*, 49 (5), 793-802. doi: 10.1515/CCLM.2011.149.
- Dağlıoğlu, G. & İnal, T. & Aksoy, K. (2009). Altı Sigma Nedir? *Arşiv*, 18: 132-139.
- Don-Wauchope, AC. & Chetty, VT. (2009). Laboratory defined critical value limits: how do hospital physicians perceive laboratory based critical values? *Clin Biochem*, 42 (9), 766-770. doi: 10.1016/j.clinbiochem. 2009.02.016.
- Ezelle, J. & et al. (2008). Guidelines on good clinical laboratory practice: bridging operations between research and clinical research laboratories. *J Pharm Biomed Anal*, 46 (1), 18-29.
- Forman, RW. 1996. Why is the laboratory an afterthought for managed care organizati-

- ons? *Clin Chem*, 42 (5), 813–816.
- Hawker, CD. (2007). Laboratory automation: total and subtotal. *Clin Lab Med*, 27 (4), 749–770.
- Hawkins, R. (2012). Managing the pre- and post-analytical phases of the total testing process. *Ann Lab Med*, 32 (1), 5-16. doi: 10.3343/alm.2012.32.1.5.
- Hawkins, RC. (2007). Laboratory turnaround time. *Clin Biochem Rev*, 28 (4), 179-194.
- International Organization for Standardization. (2007). ISO 15189: Medical laboratories - particular requirements for quality and competence. Geneva.
- Koerbin, G. & et al. (2014). Evidence-based approach to harmonised reference intervals. *Clin Chim Acta*, 432, 99–107. doi: 10.1016/j.cca.2013.10.021.
- Kost, GJ. & Hale, KN. (2011). Global trends in critical values practices and their harmonization. *Clin Chem Lab Med*, 49 (2), 167-76. doi: 10.1515/CCLM.2011.033.
- Laposata, M & Dighe, A. (2007). “Pre-pre” and “post-post” analytical error: high-incidence patient safety hazards involving the clinical laboratory. *Clin Chem Lab Med*, 45 (6), 712-719.
- Lim, EM. & et al. (2004). Quality assessment of interpretative commenting in clinical chemistry. *Clin Chem*, 50 (3), 632–637.
- Lippi, G. & Fostini, R. & Guidi, GC. (2008). Quality improvement in laboratory medicine: extra-analytical issues. *Clin Lab Med*, 28 (2), 285-294. doi: 10.1016/j.cll.2007.12.007.
- Llopis, MA. & et al. (2011). Quality indicators and specifications for key analytical-extranalytical processes in the clinical laboratory. Five years’ experience using the Six Sigma concept. *Clin Chem Lab Med*, 49 (3), 463-470. doi: 10.1515/CCLM.2011.067.
- Lundberg, GD. (1999). How clinicians should use the diagnostic laboratory in a changing medical world. *Clin Chim Acta*, 280 (1-2), 3-11.
- Lundberg, GD. (1981). Acting on significant laboratory results. *JAMA*, 245 (17), 1762–1763.
- Manor, PG. (1999). Turnaround times in the laboratory: a review of the literature. *Clin Lab Sci*, 12 (2):85-89.
- Pai, M. & et al. (2011). Critical values in the coagulation laboratory: results of a survey of the North American Specialized Coagulation Laboratory Association. *Am J Clin Pathol*, 136 (6), 836–841. doi: 10.1309/AJCP8O8GIPPPNUSH.
- Park, SH. & et al. (2012). New decision criteria for selecting delta check methods based on the ratio of the delta difference to the width of the reference range can be generally applicable for each clinical chemistry test item. *Ann Lab Med*, 32 (5), 345-354. doi: 10.3343/alm.2012.32.5.345.
- Piva, E. & et al. (2014). Laboratory critical values: automated notification supports effective clinical decision making. *Clin Biochem*, 47 (13-14), 1163–1168. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2014.05.056.
- Piva, E. & et al. (2009). Evaluation of effectiveness of a computerized notification system for reporting critical values. *Am J Clin Pathol*, 131 (3), 432–441. doi: 10.1309/AJCPYS80BUCBXTUH.
- Plebani, M. (2016). Harmonization in laboratory medicine: Requests, samples, measurements and reports. *Crit Rev Clin Lab Sci*, 53 (3), 184–196. doi: 10.3109/10408363.2015.1116851.
- Plebani, M. & et al. (2016). EFLM Task Force on “Performance specifications for the extra-analytical phases” (TFG-PSEP). The use of extra-analytical phase quality indicators by clinical laboratories: the results of an international survey. *Clin Chem Lab Med*, 54 (11), e315–e317. doi: 10.1515/cclm-2016-0770.

- Plebani, M. & et al. (2014). Harmonization of quality indicators in laboratory medicine. A preliminary consensus. *Clin Chem Lab Med*, 52 (7), 951–958. doi: 10.1515/cclm-2014-0142.
- Plebani, M. (2009a). Interpretative commenting: a tool for improving the laboratory-clinical interface. *Clin Chim Acta*, 404 (1), 46–51. doi: 10.1016/j.cca.2009.03.012.
- Plebani, M. (2009b). Exploring the iceberg of errors in laboratory medicine. *Clin Chim Acta*, 404 (1), 16–23. doi: 10.1016/j.cca.2009.03.022.
- Sciacovelli, L. & et al. (2017). Defining a roadmap for harmonizing quality indicators in Laboratory Medicine: a consensus statement on behalf of the IFCC Working Group “Laboratory Error and Patient Safety” and EFLM Task and Finish Group “Performance specifications for the extra-analytical phases”. *Clin Chem Lab Med*, 55 (10), 1478-1488. doi: 10.1515/cclm-2017-0412.
- Shahangian, S. & Snyder, SR. (2009). Laboratory medicine quality indicators: a review of the literature. *Am J Clin Pathol*, 131 (3), 418-431. doi: 10.1309/AJCPJF8JI4ZL-DQUE.
- Steindel, SJ. & Howanitz, PJ. (2001). Physician satisfaction and emergency department laboratory test turnaround time. *Arch Pathol Lab Med*, 125 (7), 863-871.
- Vasikaran, SD. & et al. (2002). Review of a pilot quality-assessment program for interpretative comments. *Ann Clin Biochem*, 39 (Pt 3), 250- 260.

Bölüm 5

ANTOSİYANİNLERİN ALZHEİMER VE PARKİNSON HASTALIĞINDAKİ ROLLERİ

Zeynep ÇALIŞKAN¹

GİRİŞ

Alzheimer ve Parkinson gibi nörodejeneratif hastalıklardaki hücrenel değişimler ve patofizyolojik mekanizmaları aydınlatmaya yönelik çalışmalar nörobilim alanının temel odak noktası olmuştur. Nörodejeneratif hastalıklar, ilerleyici beyin hasarının görüldüğü endojen, genetik ve çevresel faktörlerden etkilenen multifaktöriyel durumlardır. Bu hastalıklara genellikle belirli beyin bölgelerinde nöronların ilerleyici kaybı, bunun sonucunda da motor ve/veya bilişsel fonksiyonlarda bozulma eşlik etmektedir. Serbest radikaller ve oksidatif stresin sonucunda oluşan hücrenel hasar sıklıkla etiyolojide yer alır. Oksidatif stresin yanı sıra nörodejeneratif hastalıkların nöroinflamasyon, proteinlerin anormal birikimi ve yaşlanma gibi ortak karakteristik özellikleri vardır.

Nörokoruyucu etkileri olan antosiyanin bileşiklerin nörodejeneratif hastalıkların tedavisinde kullanılması son yılların dikkat çekici araştırma alanlarından biri olmuştur. Antosiyaninlerin nörodejeneratif hastalıklara karşı koruyucu olduğu ve tedavide yer alabileceği düşünülmektedir. Ayrıca bu bileşiklerin kan-beyin bariyerini geçebildiği ve doğrudan beyni etkilediği, bu nedenle Alzheimer ve Parkinson hastalıklarının ilerlemesini yavaşlatmak için profilaktik bileşikler olarak kullanılabilirliği önerilmektedir.

ANTOSİYANİNLER

Antosiyaninler, yapısında fenolik gruplar içeren, çok sayıda meyve ve sebze rengini veren flavonoid ailesinin bir üyesidirler (Yoshida & ark., 2009; Veitch & Grayer, 2011). Antosiyaninlerin esas kaynakları yabanmersini, kiraz, vişne, ahududu, çilek, frenk üzümü, mor üzüm ve kırmızı şaraptır (Mazza, 2007). Doğada yaklaşık 17 antosiyanin olmasına karşın, 6 tanesi (siyanidin, delfinidin, peonidin, pelargonidin, petunidin ve malvidin) yaygındır ve insan diyetinde önemli roller üstlenir (Harborne, 1998; Jaganath & Crozier, 2010). Antosiyanin açısından zengin beslenme günümüzde oldukça popüler olmuştur. Epidemiyolojik çalışmalar

¹ Dr. Öğr. Üyesi, İstanbul Yeni Yüzyıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya AD, zeynep.sezgin@yeniuyuzyl.edu.tr

demansa karşı modülatör ve koruyucu olduğunu bildirmektedir. Buna karşın, sonuçları kesinleştirmek ve hastalıkların patogeneğinde yer alan mekanizmalardan hangi/hangilerini etkilediği belirlemek adına daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Son olarak Alzheimer ve Parkinson gibi nörodejeneratif hastalıkların multi-faktöriyel olduğunun altını çizmek ve antosiyaninlerin bu kompleks hastalıkları belirli yönlerden etkilediği vurgulanmalıdır.

KAYNAKÇA

- Badshah, H., Kim, T. H., & Kim, M.O. (2015). Protective effects of anthocyanins against amyloid beta-induced neurotoxicity in vivo and in vitro. *Neurochemistry International*, 80, 51-59. doi:10.1016/j.neuint.2014.10.009.
- Bastianetto, S., Krantic, S., & Quirion, R. (2008). Polyphenols as potential inhibitors of amyloid aggregation and toxicity: possible significance to Alzheimer's disease. *Mini Rev Med Chem.*, 8, 429-435.
- Caliskan, Z., & Dincer, Y. (2016). Pathogenesis of Alzheimer's Disease. Yıldız Dincer (Ed.), *Alzheimer's Disease Current and Future Perspectives* içinde (s. 23-45). Foster City, CA 94, USA: OMICS International.
- Dai, Q., Borenstein, AR., Wu, Y., Jackson, J. C., & Larson, E. B. (2006). Fruit and vegetable juices and Alzheimer's disease: the Kame Project. *Am J Med.*, 119, 751-759.
- Ghosh, D., McGhie, T. K., Fisher, D. R., & Joseph, J. A. (2007). Cytoprotective effects of anthocyanins and other phenolic fractions of Boysenberry and blackcurrant on dopamine and amyloid β -induced oxidative stress in transfected COS-7 cells. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 87, 2061-2067.
- Gutierrez, J. M., Carvalho, F. B., Schetinger, M. R., Agostinho, P., Marisco, P. C., Vieira, J. M., Rosa, M. M., Bohnert, C., Rubin, M. A., Morsch, V. M., Spanevello, R., Mazzanti, C. M. (2014). Neuroprotective effect of anthocyanins on acetylcholinesterase activity and attenuation of scopolamine-induced amnesia in rats. *Int J Dev Neurosci.*, 33, 88-97.
- Hämäläinen, M., Nieminen, R., Vuorela, P., Heinonen, M., Moilanen, E. (2007). Anti-inflammatory effects of flavonoids: genistein, kaempferol, quercetin, and daidzein inhibit STAT-1 and NF- κ B activations, whereas flavone, isorhamnetin, naringenin, and pelargonidin inhibit only NF- κ B activation along with their inhibitory effect on iNOS expression and NO production in activated macrophages. *Mediators Inflamm.*, 2007: 45673. doi: 10.1155/2007/45673.
- Hamaguchi, T., Ono, K., & Yamada, M. (2006). Anti-amyloidogenic therapies: strategies for prevention and treatment of Alzheimer's disease. *Cell Mol Life Sci.*, 63, 1538-1552.
- Harborne, J.B. (1998). *Phenolic compounds in phytochemical methods – a guide to modern techniques of plant analysis*. (3. Baskı). New York: Springer Netherlands.
- Hartman, R. E., Shah, A., Fagan, A. M., Schwetye, K. E., Parsadanian, M., Schulman, R. N., Finn, M. B., & Holtzman, D. M. (2006). Pomegranate juice decreases amyloid load and improves behavior in a Mouse model of Alzheimer's disease. *Neurobiol Dis.*, 24, 506-515.
- Hou, D. X., Yanagita, T., Uto, T., Masuzaki, S., & FujiiM. (2005). Anthocyanidins inhibit cyclooxygenase-2 expression in LPS-evoked macrophages: structure-activity relati-

- onship and molecular mechanism involved. *Biochem Pharmacol.*, 70, 417-425.
- Huang, W. J., Zhang, X., & Chen, W. W. (2016). Role of oxidative stress in Alzheimer's disease (review). *Biomed Rep.*, 4(5), 519-522.
- Jaganath, I. B., & Crozier, A. (2010). Dietary flavonoids and phenolic compounds. Cesar G. Fraga (Ed.), *Plant Phenolics and Human Health: Biochemistry, Nutrition, and Pharmacology* içinde (s. 1-49). Hoboken, New Jersey: John Wiley & Sons, Inc.
- Joseph, J. A., Denisova, N. A., Arendash, G., Gordon, M., Diamond, D., Shukitt-Hale, B., & Morgan D. (2003). Blueberry supplementation enhances signaling and prevents behavioral deficits in an Alzheimer disease model. *Nutritional Neuroscience*, 6: 153-162.
- Joseph, J. A., Shukitt-Hale, B., & Willis, L. M. (2009). Grape juice, berries, and walnuts affect brain aging and behavior. *Journal of Nutrition*, 139(9): 1813S-1817S.
- Kahkonen, M. P., & Heinonen, M. (2003). Antioxidant activity of anthocyanins and their aglycons. *J Agric Food Chem.*, 51: 628-633.
- Kelsey, N., Hulick, W., Winter, A., Ross, E., & Linseman, D. (2011). Neuroprotective effects of anthocyanins on apoptosis induced by mitochondrial oxidative stress. *Nutritional Neuroscience*, 14(6): 249-259.
- Kim, H. G., Ju, M. S., Shim, J. S., Kim, M. C., Lee, S., Huh, Y., Kim, S.Y., & Oh, M. S. (2010). Mulberry fruit protects dopaminergic neurons in toxin-induced Parkinson's disease models. *British Journal of Nutrition*, 104, 8-16.
- Kim, H. S., Sul, D., Lim, J. Y., Lee, D., Joo, S. S., Hwang, K. W., & Park, S. Y. (2009). Delphinidin ameliorates beta-amyloid-induced neurotoxicity by inhibiting calcium influx and tau hyperphosphorylation. *Biosci Biotechnol Biochem.*, 73(7), 1685-1689.
- Long, J., Gao, H., Sun, L., Liu, J., & Zhao-Wilson, X. (2009). Grape extract protects mitochondria from oxidative damage and improves locomotor dysfunction and extends lifespan in a Drosophila Parkinson's disease model. *Rejuvenation Research*, 12(5), 321-331.
- Maestro, A., Terdoslavich, M., Vanzo, A., Kuku, A., Tramer, F., Nicolin, V., Micali, F., Decorti, G., & Passamonti, S. (2010). Expression of bilitranslocase in the vascular endothelium and its function as a flavonoid transporter. *Cardiovascular Research*, 85(1), 175-183.
- Mazza G.J. (2007). Anthocyanins and heart health. *Ann. Ist. Super. Sanità.*, 43, 369-374.
- McGhie, T. K. & Walton, M. C. (2007). The bioavailability and absorption of anthocyanins: Towards a better understanding. *Molecular Nutrition and Food Research*, 51(6), 702-713.
- Min, J., Yu, S.W., Baek, S.H., Nair, K.M., Bae, O.N., Bhatt, A., Kassab, M., Nair, M.G., & Majid, A. (2011). Neuroprotective effect of cyanidin-3-O-glucoside anthocyanin in mice with focal cerebral ischemia. *Neuroscience Letters*, 500(3), 157-161.
- Nowrangi, M. A., Lyketsos, C. G., Rosenberg PB. (2015). Principles and management of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's dementia. *Alzheimers Res Ther.*, 7, 1-12.
- Pacheco, S. M., Soares, M. S. P., Gutierrez, J. M., Gerzson, M. F. B., Carvalho, F. B., Azambuja, J. H., Schetinger, M. R. C., Stefanello, F. M., Spanevello, R. M. (2018). Anthocyanins as a potential pharmacological agent to manage memory deficit, oxidative stress and alterations in ion pump activity induced by experimental sporadic dementia of Alzheimer's type. *J Nutr Biochem.*, 56, 193-204.
- Passamonti, S., Vrhovsek, U., Vanzo, A., & Mattivi, F. (2003). The stomach as a site for anthocyanins absorption from food. *FEBS Letters*, 544(1-3), 210-213.
- Poewe, W., Seppi, K., Tanner, C. M., Halliday, G. M., Brundin, P., Volkman, J., Schrag,

- A. E., Lang, A. E. (2017). Parkinson disease. *Nat Rev Dis Primers*, 3, 17013. doi: 10.1038/nrdp.2017.13.
- Rasheed, Z., Akhtar, N., Anbazhagan, A. N., Ramamurthy, S., Shukla, M., & Haggi, T. M. (2009). Polyphenol-rich pomegranate fruit extract (POMx) suppresses PMACI-induced expression of pro-inflammatory cytokines by inhibiting the activation of MAP kinases and NF-kappaB in human KU812 cells. *Journal of Inflammation (London)*, 6. doi:10.1186/1476-9255-6-1.
- Rechner, A. R., & Kroner C. (2005). Anthocyanins and colonic metabolites of dietary polyphenols inhibit platelet function. *Thromb Res.*, 116, 327-334.
- Roghani, M., Niknam, A., Jalali-Nadoushan, M., Kisalari, Z., Khalili, M., & Baluchnejadmojarad, T. (2010). Oral pelargonidin exerts dose-dependent neuroprotection in 6-hydroxydopamine rat model of hemi-parkinsonism. *Brain Research Bulletin*, 82, 279-283.
- Shih, P., Wu, C., Yeh, C., & Yen, G. (2011). Protective effects of anthocyanins against amyloid β -peptide-induced damage in Neuro-2A cells. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 59, 1683-1689
- Shih, P. H., Yeh, C. T., & Yen, G. C. (2007). Anthocyanins induce the activation of phase II enzymes through the antioxidant response element pathway against oxidative stress-induced apoptosis. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 55(23), 9427-9435.
- Sohanaki, H., Baluchnejadmojarad, T., Nikbakht, F., & Roghani, M. (2016). Pelargonidin improves memory deficit in amyloid β 25-35 rat model of Alzheimer's disease by inhibition of glial activation, cholinesterase, and oxidative stress. *Biomed Pharmacother.*, 83, 85-91.
- Strathearn, K. E., Yousef, G. G., Grace, M. H., Roy, S. L., Tambe, M. A., Ferruzzi, M. G., Wu, Q. L., Simon, J. E., Lila, M. A., & Rochet, J. C. (2014). Neuroprotective effects of anthocyanin- and proanthocyanidin-rich extracts in cellular models of Parkinson's disease. *Brain Research*, 1555, 60-77.
- Tapias, V., Cannon, J. R., & Greenamyre, J. T. (2014). Pomegranate juice exacerbates oxidative stress and nigrostriatal degeneration in Parkinson's disease. *Neurobiol Aging*, 35(5), 1162-1176.
- Toufektsian, M. C., de Lorgeril, M., Nagy, N., Salen, P., Donati, M. B., Giordano, L., Mock, H. P., Peterek, S., Matros, A., Petroni, K., Pilu, R., Rotilio, D., Tonelli, C., de Leiris, J., Boucher, F., & Martin C. (2008). Chronic dietary intake of plant-derived anthocyanins protects the rat heart against ischemia-reperfusion injury. *Journal of Nutrition*, 138(4), 747-752.
- Vanzo, A., Terdoslavicj, M., Brandoni, A., Torres, A. M., Vrhovsek, U., & Passamonti, S. (2008). Uptake of grape anthocyanins into the rat kidney and the involvement of bilitranslocase. *Molecular Nutrition & Food Research*, 52(10), 1106-1116.
- Veitch, N. C., & Grayer, R. J. (2011). Flavonoids and their glycosides, including anthocyanins. *Nat Prod Rep.*, 28, 1626-1695.
- Vepsäläinen, S., Koivisto, H., Pekkarinen, E., Mäkinen, P., Dobson, G., McDougall, G. J., Stewart, D., Haapasalo, A., Karjalainen, R. O., Tanila, H., & Hiltunen, M. (2013). Anthocyanin-enriched bilberry and blackcurrant extracts modulate amyloid precursor protein processing and alleviate behavioral abnormalities in the APP/PS1 mouse model of Alzheimer's disease. *J Nutr Biochem.*, 24(1), 360-370.
- Wang, J., Ho, L., Zhao, W., Ono, K., Rosensweig, C., Chen, L., Humala, N., Teplow, D. B., & Pasinetti, G. M. (2008). Grape-derived polyphenolics prevent Abeta oligomer-

- zation and attenuate cognitive deterioration in a mouse model of Alzheimer's disease. *J Neurosci*, 28, 6388–6392.
- Wang, L. S., & Stoner, G. D. (2008). Anthocyanins and their role in cancer prevention. *Cancer Lett.*, 269, 281-290.
- Ye, J., Meng, X., Yan, C., & Wang, C. (2010). Effect of purple sweet potato anthocyanins on β -amyloid-mediated PC-12 cells death by inhibition of oxidative stress. *Neurochemical Research*, 35, 357–365.
- Yoshida, K., Mori, M., & Kondo, T. (2009). Blue flower color development by anthocyanins: from chemical structure to cell physiology. *Nat Prod Rep.*, 26, 884–915.
- Youdim, K. A., Dobbie, M. S., Kuhnie, G., Proteggente, A. R., Abbott, N. J., & Rice-Evans, C. (2003). Interaction between flavonoids and the blood–brain barrier: In vitro studies. *Journal of Neurochemistry*, 85(1), 180–192.
- Zhu, F., Cai, Y. Z., Yang, X., Ke, J., & Corke, H. 2010. Anthocyanins, hydroxycinnamic acid derivatives, and antioxidant activity in roots of different chinese purple-fleshed sweetpotato genotypes. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 58(13), 7588–7596.

Bölüm 6

KLİNİK LABORATUVAR İNTERFERANSLARI

Hakan AYYILDIZ¹

GİRİŞ

Günümüz sağlık sisteminde laboratuvarların hastanelerdeki rolü kritiktir çünkü laboratuvar verileriyle, tanı, tedavi ve hastaneye yatış gibi önemli kararların %60-70 kadarı verilmektedir (Forsman, 1999; Green, 2013; Plebani, Laposata & Lippi, 2018). Bu tür kritik kararların alınacağı laboratuvar verilerinin ise doğru, hatalı yüksek ve hatalı düşük sonuç verecek interferanslardan arındırılmış olması gerekmektedir. Laboratuvar interferanslarının tespiti ve laboratuvar test sonuçlarına etkisi karmaşık olsa da bu konunun hem klinisyenler hem de laboratuvar uzmanları tarafından iyi bilinmesi, klinik test yorumlarını güçlendirecek ve olası hataları minimize edecektir.

İnterferans kavramı; "Örnekte bulunan bir maddenin, ölçülen analitin sonucunun doğru değerini değiştiren etkisi" olarak tanımlanabilir (Kroll & Elin, 1994). Laboratuvar sonuçları, klinik tablo ile çeliştiğinde akla gelen fenomenlerden bir tanesi de test interferansları olmalıdır. Ayrıca preanalitik (%62), analitik (%15) ve postanalitik (%23) süreçlerdeki hatalar (Şekil 1-Carraro, Zago & Plebani, 2012), endojen ve eksojen maddeler (interferan), ölçülen analiti etkileyerek interferans nedenleri olabilir (Tablo 1).

Günümüzde reaktif üreticileri, reaktif prospektüslerinde interferans çalışmalarını yapmış görünseler de, bu bilgiler yeterli değildir.

Reaktif üreticilerinin prospektüslerinde yer alan interferans verilerinin çelişkili olduğu ve laboratuvarların kendi interferans çalışmalarını yapmadan, üretici verilerini %95 oranında kabul ettiği ve analizleri üretici interferans verileri üzerinden yürüttüğü bildirilmiştir (Ji & Meng 2011; Aslan & ark., 2012).

¹ Uz.Dr.Hakan AYYILDIZ, Elazığ Fethi Sekin Şehir Hastanesi, Biyokimya Laboratuvarı, hknayyildiz@hotmail.com

KAYNAKÇA

- Adcock D. M., Kressin D.C., & Marlar R. A. (1997). Effect of 3.2% vs 3.8% sodium citrate concentration on routine coagulation testing. *Am J Clin Pathol.*, 107:105-110.
- Arambarri, M., Oriol, A., Sancho, J. M., Roncalés, F. J., Galán, A., & Galimany, R. (1998). Interference in blood coagulation tests on lipemic plasma. Correction using n-hexane clearing. *Sangre*, 43(1), 13-19.
- Aslan B, Stemp J, Catomeris P, Allen L, Kerekes R, Gun-Munro J. (2012). Clinical chemistry sample interferences reporting patterns in Ontario laboratories [Abstract]. *Clin Chem*; 58(10), A23–4
- Berz D, Freeman N. J. (2008). Extreme lymphocytosis. *J Clin Oncolog.*, 26(4), 674-679.
- Bjerner J. (2005). Human anti-immunoglobulin antibodies interfering in immunometric assays. *Scand J Clin Lab Invest*, 65:349-364.
- Bjerner, J., Nustad K., Norum LF. (2002). Immunometric assay interference: incidence and prevention. *Clin Chem.*, 48:613–21
- Bonini P, Plebani M, Ceriotti F, Rubboli F. (2002). Errors in laboratory medicine. *Clin Chem* 48, 691-698.
- Bornhorst J. A, Roberts R. F. & Roberts WL. (2004). Assay-specific differences in lipemic interference in native and intralipid-supplemented samples. *Clin Chem*, 50: 2197-2201.
- Brandt J. T, Triplett D. A, Rock W. A, Bovill E. G, Arkin C. F. (1991). Effect of lupus anticoagulants on the activated partial thromboplastin time. *Arch Pathol Lab Med.*, 115:109-114.
- Braunstein G. (2002). False positive serum human chorionic gonadotropin results: causes, characteristics, and recognition. *Am J Obstet Gynecol.*, 187:217-224.
- Buttarelo, M. (2004). Quality specification in haematology: the automated blood cell count. *Clinica Chimica Acta*, 346(1), 45-54.
- Carraro P, Servidio P, Plebani M. (2000). Haemolyzed specimens: a reason for rejection or clinical challenge? *Clin Chem.*, 46:306-7.
- Carraro P., Zago T., Plebani M. (2012). Exploring the Initial Steps of the Testing Process: Frequency and Nature of Pre-Preanalytic Errors. *Clinical Chem.*, 58 (3) 638-642.
- CLSI. (1998). H3-A4 *Procedures for the Collection of Diagnostic Blood Specimens by venipuncture*; Approved Standard, 4th ed. Wayne, Pennsylvania. Clinical and Laboratory Standards Institute.
- CLSI. (2005). *Interference Testing in Clinical Chemistry; Approved Guideline—Second Edition*. CLSI document EP07-A2. Wayne, Pennsylvania. Clinical and Laboratory Standards Institute.
- CLSI. (2008a). *Immunoassay Interference by Endogenous Antibodies; Approved Guideline*. CLSI document I/LA30-A. Wayne, Pennsylvania. Clinical and Laboratory Standards Institute.
- CLSI. (2008b). *Collection, Transport, and Processing of Blood Specimens for Testing Plasma-Based Coagulation Assays and Molecular Hemostasis Assays; Approved Guideline—Fifth Edition*. CLSI document H21-A5. Wayne, Pennsylvania. Clinical and Laboratory Standards Institute.
- Dasgupta A., Sepulveda J.L.(2015). *Tıbbi Laboratuvarıda Doğru Sonuç, hataların tespiti ve düzeltilmesi için Rehber*. (Turan Turhan Çev.Ed.). Ankara; Palme Yayıncılık.
- De Jonge, G., dos Santos, T. L., Cruz, B. R., Simionatto, M., Bittencourt, J. I., Krum, E. A., Borato, D. C. K. (2018). Interference of in vitro hemolysis complete blood

- count. *Journal of clinical laboratory analysis*, e22396.
- Dennis MS, Jin H, Dugger D, et al. (2007). Imaging tumors with an albumin-binding Fab, a novel tumor-targeting agent. *Cancer Res*, 67:256-261.
- Diamandis EP, Fritsche EP H Jr, Lilja H, Chan D, Schwartz M, editors. (2002). *Tumor markers: Physiology, pathobiology, technology, and clinical applications*. Washington DC: AACC Press.
- Dimeski, G. (2008). Interference testing. *The Clinical Biochemist Reviews*, 29(Suppl 1), S43.
- Forsman, RW. (1999). Why is the laboratory an afterthought for managed care organizations? *Clin Chem*, 42:813-6.
- Glick, M. R., Ryder, K. W. (1987). Analytical systems ranked by freedom from interferences. *Clinical chemistry*, 33(8), 1453-1458.
- Grafmeyer D, Bondon M, Manchon M, Levillain P. (1995). The influence of bilirubin, haemolysis and turbidity on 20 analytical tests performed on automatic analysers. Results of an interlaboratory study. *Eur J Clin Chem Clin Biochem*, 33:31-52.
- Green, SF. (2013). The cost of poor blood specimen quality and errors in preanalytical processes. *Clin Biochem*, 46:1175-9.
- Hagemeyer CE, Schwartz M, Peter K. (2007). Single-chain antibodies as new antithrombotic drugs. *Semin Throm Hemost.*, 33:185-195.
- Hampden-Thompson, G. & Galindo, C. (2017) School-family relationships, school satisfaction and the academic achievement of young people. *Educational Review*, 69 (2), 248-265. Doi: 10.1080/00131911.2016.1207613
- Ismail AA, Walker PL, Cawood ML, Barth JH. (2002). Interference in immunoassay is an underestimated problem. *Ann Clin Biochem*, 39: 366-373.
- Jay DW, Provasek D. (1993). Characterization and mathematical correction of hemolysis interference in selected Hitachi 717 assays. *Clin Chem*, 39:1804-1810.
- Ji JZ, Meng QH. (2011). Evaluation of the interference of hemoglobin, bilirubin, and lipids on Roche Cobas 6000 assays. *Clin Chem Acta*, 412:1550-1553.
- Kroll, M. H.; Elin, R. J. (1994). Interference with clinical laboratory analyses. *Clinical chemistry*, 40.11: 1996-2005.
- Kurec A. (2016). What CBC parameters are affected when the specimen is lipemic?" *MLO*, 48(3):44].
- Kline, B. R. (2005). *Principles and practice of structural equation modeling* (Second edit). NY: The Guilford Press.
- Laga A. C., Cheves T. A, Sweeney J. D. (2006). Specimen hemolysis and coagulation testing: The effect of specimen hemolysis on coagulation test results. *American Journal of Clinical Pathology*, 126: 748-755.
- Levinson S. S, Miller J. J. (2002). Towards a better understanding of heterophile (and the like) antibody interference with modern immunoassays. *Clin Chim Acta*, 325:1-15.
- Lindblom A, Liljegren A. (2000) Tumor markers in malignancies. *Br Med J.*, 320:424-7.
- Muchtar, E., Magen, H., & Gertz, M. A. (2017). How I treat cryoglobulinemia. *Blood*, 129(3), 289-298.
- Nal, M. (2018). *Hastanelerde acil yardım ve afet yönetimi*. Ankara: Akademisyen Kitabevi
- NCI (2015). Tumor markers. (26.11.2018 tarihinde <https://www.cancer.gov/about-cancer/diagnosis-staging/diagnosis/tumor-markers-fact-sheet> adresinden ulaşılmıştır.)
- Paal, M., Lang, A., Hennig, G., Buchholtz, M. L., Sroka, R., Vogeser, M. (2018). A se-

- cond-derivate fitting algorithm for the quantification of free hemoglobin in human plasma. *Clinical biochemistry*, 56, 62-69.
- Plebani M, Carraro P. (1997). Mistakes in a stat laboratory: types and frequency. *Clin Chem.*, 43:1348-51.
- Plebani M., Laposata M., Lippi G. (2018). A manifesto for the future of laboratory medicine professionals. *Clin Chim Acta*. doi: 10.1016/j.cca.2018.11.021. [Epub ahead of print]
- Roche Diagnostics, (2012). Serum indices: Reduction of clinical errors in laboratory medicine.(15.11.2018 tarihinde https://mydialog.roche.com/Htdocs/media/pdf/actualites/2b_SI_Brochure_2007.pdf adresinden ulaşılmıştır.)
- Thomas L. (2002). Haemolysis as influence and interference factor eJIFCC vol 13 no 4. (18.11.2018 tarihinde <http://www.ifcc.org/ifccfiles/docs/130401002end.pdf> adresinden ulaşılmıştır.)
- Tripodi A, Chantarangkul V, Clerici M, Negri B, Galli M, Mannucci PM. (2001). Laboratory control of oral anticoagulant treatment by the INR system in patients with the antiphospholipid syndrome and lupus anticoagulant. Results of a collaborative study involving nine commercial thromboplastins. *Br J Haematol.*,115:672-678.
- Vermeer, H. J., Thomassen, E., De Jonge, N. (2005). Automated processing of serum indices used for interference detection by the laboratory information system. *Clinical chemistry*, 51(1), 244-247.
- Waxman J. (1995). Tumor markers. *Quart J Med.*, 88:223-41

Bölüm 7

ALZHEİMER HASTALIĞI VE TANI BİYOBELİRTEÇLERİ

Yeşim GÜVENÇ DEMİRAĞCI¹

GİRİŞ

Alzheimer hastalığı (AH), hafıza ve düşünme becerilerini yavaşça tahrip eden ve davranışsal değişikliklere neden olan ilerleyici nörodejeneratif bir hastalıktır. Bu durum hasta yakınlarına duygusal yük verirken, yalnızca 2014 yılında Amerikan toplumunda yaklaşık 214 milyar dolarlık bir mali yük getirmiştir. 2050 yılına kadar, her 33 saniyede bir yeni bir AH vakasının veya yılda yaklaşık bir milyon yeni vakanın ortaya çıkacağı beklenmekte ve dünya genelinde 2050 yılında etkilenen kişi sayısının 115 milyona ulaşacağı tahmin edilmektedir (Alzheimer's Association, 2018).

Alzheimer hastalığı demans semptomlarının ortaya çıkmasından yıllar önce başlamaktadır. Ancak demansa neden olan biyolojik değişikliklerin ve hastalık semptomlarının neden bazı kişilerde diğerlerinden daha hızlı ilerlediği, hastalığın nasıl önlenilebileceği hakkındaki bilgiler halen kesin değildir. Dolayısıyla Alzheimer hastalığının erken tanısını ve hastalığın prognozunu öngören biyobelirteçlerin keşfi konusunda halen büyük bir ihtiyaç bulunmaktadır.

FİZYOPATOLOJİSİ

Alzheimer hastalığındaki patolojik değişiklikler, hücre içi amiloid beta (A β) birikimi ile karakterize yaygın nöritik plaklar ve hiperfosforile edilmiş tau (p-tau) proteininin hücre içi birikiminden oluşan nörofibriler yumaklardır (NFY). Nörofibriler yumaklar mikrotübül bağlantılı protein olan taunun hiperfosforillenmiş şeklini içeren, hücre gövdelerinde ve dendritlerde biriken, çift sarmal iplikçik yığınlarından oluşmaktadır (Octave & Pierrot, 2008). Fosforilasyonu düzenleyen çeşitli kinazların ve fosfatazların aktivitelerindeki bozukluk sonucu taunun hiperfosforilasyonu gerçekleşmektedir. Hiperfosforile olan tau proteininin mikrotübüllerle etkileşimi azalmakta ve hücre işlevlerinde bozukluk meydana gelebilmektedir. Alzheimer hastalığında senil plaklarda amiloid prekürsör proteinden (APP) oluşan A β 'lar ekstraselüler olarak birirmektedir (Özkay, Öztürk & Can, 2011). Amiloid prekürsör protein iki yol ile metabolize olmaktadır. Bunlardan ilki olan

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, yesim.guven@gmail.com

KAYNAKÇA

- Aliyev, A. & et al.(2004).Is nitric oxide a key target in the pathogenesis of brain lesions during the development of Alzheimer's disease?*Neurol Res*, 26(5), 547-53.
- Alzheimer's Association. (2018). Alzheimer's Disease Facts and Figures. *Alzheimers&Dementia*, 14(3), 367-429.
- Bhatnagar, S. & et al. (2014).Increased microRNA-34c abundance in Alzheimer's disease circulating blood plasma. *Front Mol Neurosci*,7, 2. doi:10.3389/fnmol.2014.00002.
- Brion, JP. (1996). The neurobiology of Alzheimer's disease. *Acta Clin Belg*, 51(2),80-90.
- Butterfield, DA. & BaderLange, ML & Sultana, R. (2010). Involvements of the lipid peroxidation product, HNE, in the pathogenesis and progression of Alzheimer's disease. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular and Cell Biology of Lipid*, 1801(8),924-929.
- Demarin, V. &et al.(2011).Biomarkers in Alzheimer's disease. *Clin Chem Lab Med*,49(5),773-778. doi:10.1515/CCLM. 2011.139.
- Dumurgier, J. & et al. (2015).Cerebrospinal fluid amyloid- β 42/40 ratio in clinical setting of memory centers: a multicentric study. *Alzheimers Res Ther*,7, 30. doi:10.1186/s13195-015-0114-5)
- Edelberg, HK. & Wei, JY. (1996). The biology of Alzheimer's disease. *Mech Ageing Dev*, 91(2):95-114.
- Fisher, A. (2008). Cholinergic treatments with emphasis on m1 muscarinic agonists as potential disease-modifying agents for Alzheimer's disease. *Neurotherapeutics*, 5(3), 433-442.
- Geekiyange, H. & et al.(2012). Blood serum miRNA: non-invasive biomarkers for Alzheimer's Disease. *Exp Neurology*, 235(2), 491-496.
- Grossberg, GT. (2002). The ABC of Alzheimer's disease: behavioral symptoms and their treatment. *Int Psychogeriatr*, 14 (Suppl 1), 27-49.
- Gu, Y. & et al. (2012). Nutrient intake and plasma β -amyloid. *Neurology*, 78(23),1832-1840.
- Gupta, VB. et al.(2011). Plasma apolipoprotein E and Alzheimer disease risk.AIBL study of aging.*Neurology*,76(12),1091-1098. doi:10.1212/WNL.0b013e318211c352).
- Ha, M. & Kim, VN. (2014). Regulation of microRNA biogenesis. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 15(8),509-524.
- Hellwig, K. & et al.(2015).Neurogranin and YKL-40: independent markers of synaptic degen-eration and neuroinflammation in Alzheimer's disease. *Alzheimers Res Ther*,7,74. doi:10.1186/s13195-015-0161-y.
- Humpel, C. (2011). Identifying and validating biomarkers for Alzheimer's disease. *Trends in Biotechnology*, 29(1), 26-32.
- Hynd, MR. & Scott, HL. & Dodd PR. (2004). Glutamate-mediated excitotoxicity and neurodegeneration in Alzheimer's disease. *Neurochem Int*, 45(5), 583-595.
- Kelley, BJ. & Petersen, RC. (2007). Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Neurol Clin*,25(3), 577-609.
- Koyama, A. &et al. (2012). Plasma amyloid- β as a predictor of dementia and cognitive decline: a systematic review and meta-analysis. *Archives of Neurology*, 69(7), 824-31.
- Lambert, JC. &et al.(2013). Meta-analysis of 74,046 individuals identifies 11 new susceptibility loci for Alzheimer's disease. *Nat Genet*,45(12),1452-1458. doi:10.1038/ng.2802).

- Laske, C. & et al. (2013). Immune profiling in blood identifies sTNF-R1 performing comparably well as biomarker panels for classification of Alzheimer's disease patients. *Journal of Alzheimer's Disease*, 34(2), 367-375.
- Law, A. & Gauthier, S. & Quirion, R. (2001). Say NO to Alzheimer's disease: the putative links between nitric oxide and dementia of the Alzheimer's type. *Brain Res Brain Res Rev*, 35 (1): 73-96.
- Lewczuk, P. & et al. (2010). Soluble amyloid precursor proteins in the cerebrospinal fluid as novel potential biomarkers of Alzheimer's disease: a multicenter study. *Mol Psychiatry*, 15 (2), 138-145. doi:10.1038/mp.2008.84.
- Loy, CT. & et al. (2014). Review: genetics of dementia. *Lancet*, 383 (9919), 828-840. doi:10.1016/S0140-6736 (13) 60630-3.
- Maccioni, RB. & Muñoz, JP. & Barbeito, L. (2001). The molecular bases of Alzheimer's disease and other neurodegenerative disorders. *Arch Med Res*, 32 (5), 367-81.
- Mielke, MM. & Lyketsos, CG. (2010). Alterations of the sphingolipid pathway in Alzheimer's disease: new biomarkers and treatment targets? *Neuromolecular Medicine*, 12 (4), 331-340.
- Mohandas, E. & Rajmohan, V. & Raghunath, B. (2009). Neurobiology of Alzheimer's disease. *Indian J Psychiatry*, 51(1), 55-61.
- Octave JN, Pierrot N. Alzheimer's disease: cellular and molecular aspects. *Bull Acad Natl Med* 2008;192(2), 323-31.
- Oh, ES. & Mielke, MM. & Rosenberg, PB. (2010). Comparison of conventional ELISA with electrochemiluminescence technology for detection of amyloid- β in plasma. *J Alzheimers Dis*, 21(3), 769-773.
- Özkay, ÜD. & Öztürk, Y. & Can, ÖD. (2011). Yaşlanan dünyanın hastalığı: Alzheimer hastalığı. *SDÜ Tıp Fak Derg*, 18 (1), 35-42.
- Panegyres, PK. & Chen, HY. (2013). Differences between early and late onset Alzheimer's disease. *Am J Neurodegener Dis*, 2 (4), 300-306. doi:10.1176/appi.neuropsych.12100240.
- Pérez-Grijalba, V. & et al. (2013). Several direct and calculated biomarkers from the amyloid- β pool in blood are associated with an increased likelihood of suffering from mild cognitive impairment. *J Alzheimers Dis*, 36(1), 211-219.
- Pérez V. & et al. (2012). Beta-amyloid-17 is a major beta-amyloid fragment isoform in cerebrospinal fluid and blood that shows diagnostic value. *Alzheimer's & Dementia*, 8(4), 240.
- Portelius, E. & et al. (2010). A novel A β isoform pattern in CSF reflects gamma-secretase inhibition in Alzheimer disease. *Alzheimers Res Ther*, 29(2), 7.
- Reddy, VP. & et al. (2009). Oxidative stress in diabetes and Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*, 16(4), 763-74.
- Samanta, MK. & et al. (2006). Alzheimer disease and its management: a review. *Am J Ther*, 13(6), 516-526.
- Small, DH. (2008). Network dysfunction in Alzheimer's disease: does synaptic scaling drive disease progression? *Trends Mol Med*; 14(3), 103-108.
- Sultana, R. & Butterfield, DA. (2010). Role of oxidative stress in the progression of Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*, 19(1), 341-53.
- Swardfager, W. & et al. (2010). A meta-analysis of cytokines in Alzheimer's disease. *Biological Psychiatry*, 68(10), 930-941.
- Szekely, CA. & Breitner, JC. & Zandi, PP. (2007). Prevention of Alzheimer's disease. *Int Rev Psychiatry*, 19 (6), 693- 706.

- Tan, MS. & Yu, JT. & Tan, L. (2013). Bridging integrator 1 (BIN1): form, function, and Alzheimer's disease. *Trends Mol Med*, 19(10), 594–603. doi:10.1016/j.molmed.2013.06.004).
- Tapiola, T. & et al. (2009). Cerebrospinal fluid beta-amyloid 42 and tau proteins as biomarkers of Alzheimer-type pathologic changes in the brain. *Arch Neurol*, 66 (3), 382–389. doi:10.1001/archneurol.2008.596).
- Tarawneh, R. & et al. (2011). Visinin-like protein-1: diagnostic and prognostic biomarker in Alzheimer disease. *Ann Neurol*, 70 (2), 274–285. doi:10.1002/ana.22448.
- Thomas, RS. & et al. (2016). Decreasing the expression of PICALM reduces endocytosis and the activity of β -secretase: implications for Alzheimer's disease. *BMC Neurosci*, 17 (1), 50. doi:10.1186/s12868-016-0288-1.
- Vassar, R. (2014). BACE1 inhibitor drugs in clinical trials for Alzheimer's disease. *Alzheimers Res Ther*, 6 (9), 89. doi:10.1186/s13195-014-0089-7
- Wang, XP. & Ding, HL. (2008). Alzheimer's disease: epidemiology, genetics, and beyond. *Neurosci Bull*, 24(2), 105-109.
- Wennström, M. & et al. (2015). The inflammatory marker YKL-40 is elevated in cerebrospinal fluid from patients with Alzheimer's but not Parkinson's disease or dementia with Lewy bodies. *PLoS One*, 10 (8), e0135458. doi: 10.1371/journal.pone.0135458.
- Williamson, J. & Goldman, J. & Marder, KS. (2009). Genetic aspects of Alzheimer disease. *Neurologist*, 15(2), 80-86.
- Yu, JT. & Tan, L. (2012). The role of clusterin in Alzheimer's disease: pathways, pathogenesis, and therapy. *Mol Neurobiol*, 45 (2), 314–326. doi:10.1007/s12035-012-8237-1.
- Zuliani, G. & et al. (2008). Markers of endothelial dysfunction in older subjects with late onset Alzheimer's disease or vascular dementia. *J Neurol Sci*, 272(1): 164-170.

Bölüm 8

SPİNAL KORD YARALANMALARINDA BİYOKİMYASAL BELİRTEÇLER

Ataman GÖNEL¹

1. GİRİŞ

Spinal kord yaralanmaları (SKY), nöronların, aksonların ve kan damarlarının doğrudan hasar görmesinden kaynaklanan birincil mekanik yaralanmalardır. Travmanın hemen sonrası parapleji veya tetraplejiye yol açar. İkincil gelişen hemoraji, omurilik ödemi, vazospazm ve hipoperfüzyon travmayı daha da arttırır. Birkaç gün ila haftalar arasında ilerler ve aksonal yolların kesilmesine yol açar (Burns ve ark., 2012, Tator ve ark., 1991). Yaralanma hakkında tam ve kapsamlı bilgiye sahip olmak gerekli tedaviyi oluşturmada faydalı olabilir.

SKY’de kullanılan görüntüleme teknikleri, omurga, spinal bilgisayarlı tomografi, spinal manyetik rezonans görüntüleme, fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme, traktografi, yapısal volümetrik ve mikroyapısal manyetik rezonans görüntülemelerdir. Bu görüntüleme yöntemleri SKY’nin şiddetini ve ikincil omurilik lezyonlarının gelişimini doğru bir şekilde tahmin etmede yeterli değildir. Lezyonlar için prognozu gösterecek daha dinamik bir yaklaşıma ihtiyaç vardır. Bu nedenle, biyobelirteçlerin, nöronal yaralanmaları göstermek ve bu yaralanmaların gelişimini tahmin etme potansiyelleri çokça araştırılmıştır. Biyobelirteçler varlığı doğrulamak veya bozuklukların ciddiyetini tahmin etmek için kullanılabilirler. Biyobelirteçler ikincil lezyonun saptanmasına izin verebilir, ilerlemesini izleyebilir ve SKY’nin şiddetini tahmin edebilir. SKY’nin ilk birkaç saat içinde tespit edilmesi ve en iyi hasta bakımının zamanında yapılması prognoz açısından önemlidir.

Akut travmatik SKY’de, mekanik yaralanmalar direkt olarak lif yollarında aksonal tahribata, gri cevherdeki nöronların ve glial hücrelerin tahrip olmasına neden olur. Bu tahrip hücresel bileşenlerden kaynaklanan maddeleri serbest bırakır. Kısmen yaralanan hücrelerin ve yaralanmamış hücrelerin yaralanma bölgesini açığa çıkarır. Bu hücrelerin yanıtları, yani yeni proteinlerin sentezi, mRNA’daki değişikliklere ikincildir. Bu değişikliklerin tespiti, hasarlı hücreleri stabilize etmek, omurilik skar formasyonu oluşumunu durdurmak için, SKY alanındaki rollerini tespit etmeye olanak tanır (Johnson ve ark., 2005).

¹ Dr. Öğ. Üyesi, Harran Üniversitesi, atamangonel@gmail.com

hafif alt ünitesinin (pNF-L) nörolojik sonuçlarının şiddeti ile yakın ilişkili olduğu ve prediktif değere sahip olduğu sonucuna varmışlardır (Kuhle ve ark., 2015).

Bu çalışmaların SKY'larında biyobelirteçler üzerindeki sunumu, anlamlı yüksek sonuçların lezyonlu biyobelirteçlerle ilişkili olduğunu ve ilk olarak aksonal kaynaklı hafif veya ağır (pNF-L veya pNF-H) fosforile nörofilaman alt birimleri olduğunu desteklemektedir. Buraya kadar belirtilen çalışma sonuçları fosforlanmış nörofilaman alt biriminin (pNF-L veya pNF-H) lezyonel biyobelirteç olduğu ve SKY'nın şiddetini ayırt edebildiğini göstermiştir.

4. SONUÇ

Omurilik yaralanmalarında en önemli lezyonel biyobelirteçlerin fosforile edilmiş nörofilaman alt birimleri (pNF-L veya pNF-H) olduğu gösterilmiştir. Fosforile edilmiş nörofilaman alt birimleri SKY için spesifik biyobelirteçlerdir ve SKY'nın şiddetini ayırt edebilirler. Ağır fosforile nörofilaman alt birimi (pNF-H), prediktif bir lezyonel biyobelirteçtir. Kantitatif değeri, ikincil lezyonların azaldığını veya durduğunu gösterir. Tam bir SKY hastasında olumlu sonuç veren pNF-H günlük değerlerinin belirli bir modeli vardır. Bu patern maksimum değere kadar ani bir artış ve daha sonra normale doğru sürekli bir azalma şeklindedir. Ayrıca, istenmeyen sonuçlara sahip hastalarda iki patern vardır: pNF-H değerlerinde bir platoda artış veya pik değerine kadar progresif artış, ardından normal değerlere gerileyen bir azalma. Bu spesifik modeller, klinisyenlere tanı koyma, prognoz ve terapötik müdahaleleri değerlendirme konusunda yardımcı olmak için kullanılabilir. Yaralanmanın üzerinden bir kaç yıl geçmiş hastaların nörolojik prognozu için lezyonel biyobelirteçlerin prediktif değeri tam olarak bilinmemektedir. Bu testlerin klinik kullanılabilirliğinin kanıtlanması için daha geniş kapsamlı araştırmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKÇA

- Burns, A.S., Marino, R.J., Flanders, A.E. & Flett, H. (2012) Clinical diagnosis and prognosis following spinal cord injury. In *Handbook of clinical neurology*. Elsevier, pp. 47-62.
- Guéz, M., Hildingsson, C., Rosengren, L., Karlsson, K. & Toolanen, G. (2003) Nervous tissue damage markers in cerebrospinal fluid after cervical spine injuries and whiplash trauma. *Journal of neurotrauma*, 20, 853-858.
- Hayakawa, K., Okazaki, R., Ishii, K., Ueno, T., Izawa, N., Tanaka, Y., Toyooka, S., Matsuoka, N., Morioka, K. & Ohori, Y. (2012) Phosphorylated neurofilament subunit NF-H as a biomarker for evaluating the severity of spinal cord injury patients, a pilot study. *Spinal cord*, 50, 493.
- Johnson, R.T., Joy, J.E., Altevogt, B.M. & Liverman, C.T. (2005) *Spinal cord injury: progress, promise, and priorities*, National Academies Press.
- Kato, S., Chikuda, H., Ohya, J., Hayakawa, K., Takeshita, K., Tanaka, S. & Ogata, T. (2015) Phosphorylated neurofilament subunit levels in the serum of cervical compres-

- sive myelopathy patients. *Journal of Clinical Neuroscience*, 22, 1638-1642.
- Kuhle, J., Gaiottino, J., Leppert, D., Petzold, A., Bestwick, J.P., Malaspina, A., Lu, C.-H., Dobson, R., Disanto, G. & Norgren, N. (2015) Serum neurofilament light chain is a biomarker of human spinal cord injury severity and outcome. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 86, 273-279.
- Kunihara, T., Shiiya, N. & Yasuda, K. (2001) Changes in S100 β protein levels in cerebrospinal fluid after thoracoabdominal aortic operations. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*, 122, 1019-1020.
- Kwon, B.K., Casha, S., Hurlbert, R.J. & Yong, V.W. (2011) Inflammatory and structural biomarkers in acute traumatic spinal cord injury. *Clinical chemistry and laboratory medicine*, 49, 425-433.
- Kwon, B.K., Curt, A., Belanger, L.M., Bernardo, A., Chan, D., Markez, J.A., Gorelik, S., Slobogean, G.P., Umedaly, H. & Giffin, M. (2009) Intrathecal pressure monitoring and cerebrospinal fluid drainage in acute spinal cord injury: a prospective randomized trial. *Journal of Neurosurgery: Spine*, 10, 181-193.
- Loy, D.N., Sroufe, A.E., Pelt, J.L., Burke, D.A., Cao, Q.-I., Talbott, J.F. & Whittemore, S.R. (2005) Serum biomarkers for experimental acute spinal cord injury: Rapid elevation of neuron-specific enolase and S-100 β . *Neurosurgery*, 56, 391-397.
- Pouw, M., Hosman, A., Van Middendorp, J., Verbeek, M., Vos, P. & van de Meent, H. (2009) Biomarkers in spinal cord injury. *Spinal cord*, 47, 519.
- Pouw, M., Kwon, B., Verbeek, M., Vos, P., Van Kampen, A., Fisher, C., Street, J., Paquette, S., Dvorak, M. & Boyd, M. (2014) Structural biomarkers in the cerebrospinal fluid within 24 h after a traumatic spinal cord injury: a descriptive analysis of 16 subjects. *Spinal cord*, 52, 428.
- Takahashi, H., Aoki, Y., Nakajima, A., Sonobe, M., Terajima, F., Saito, M., Taniguchi, S., Yamada, M., Watanabe, F. & Furuya, T. (2014) Phosphorylated neurofilament subunit NF-H becomes elevated in the cerebrospinal fluid of patients with acutely worsening symptoms of compression myelopathy. *Journal of Clinical Neuroscience*, 21, 2175-2178.
- Tator, C.H. & Fehlings, M.G. (1991) Review of the secondary injury theory of acute spinal cord trauma with emphasis on vascular mechanisms. *Journal of neurosurgery*, 75, 15-26.
- Ueno, T., Ohori, Y., Ito, J., Hoshikawa, S., Yamamoto, S., Nakamura, K., Tanaka, S., Akai, M., Tobimatsu, Y. & Ogata, T. (2011) Hyperphosphorylated neurofilament NF-H as a biomarker of the efficacy of minocycline therapy for spinal cord injury. *Spinal Cord*, 49, 333.
- Ungureanu, D., Iencean, Ş.M., Dimitriu, C., Iencean, A.Ş. & Tascu, A. (2014) Determination of the phosphorylated neurofilament subunit NF-H (pNF-H) in cerebro-spinal fluid as biomarker in acute traumatic spinal cord injuries/Dozarea neurofilamentelor fosforilate (subunitatea pNF-H) în LCR ca biomarker în traumatismul vertebro-medular acut. *Romanian Review of Laboratory Medicine*, 22, 377-386.
- van Dongen, E.P., Ter Beek, H.T., Boezeman, E.H., Schepens, M.A., Langemeijer, H.J. & Aarts, L.P. (1998) Normal serum concentrations of S-100 protein and changes in cerebrospinal fluid concentrations of S-100 protein during and after thoracoabdominal aortic aneurysm surgery: Is S-100 protein a biochemical marker of clinical value in detecting spinal cord ischemia? *Journal of vascular surgery*, 27, 344-346.
- van Dongen, E.P., ter Beek, H.T., Schepens, M.A., Morshuis, W.J., Haas, F.J., de Boer, A., Boezeman, E.H. & Aarts, L.P. (1999) The relationship between evoked potentials and

measurements of S-100 protein in cerebrospinal fluid during and after thoracoabdominal aortic aneurysm surgery. *Journal of vascular surgery*, 30, 293-300.

Yokobori, S., Zhang, Z., Moghieb, A., Mondello, S., Gajavelli, S., Dietrich, W.D., Bramlett, H., Hayes, R.L., Wang, M. & Wang, K.K. (2015) Acute diagnostic biomarkers for spinal cord injury: review of the literature and preliminary research report. *World neurosurgery*, 83, 867-878.

Bölüm 9

YENİDOĞAN TARAMALARI ve HASTALIKLARI

Hakan AYYILDIZ¹

GİRİŞ

Nadir görülen ve birçoğu otozomal resesif geçişli hastalık olan doğumsal metabolik hastalıklar ciddi sağlık problemlerine neden olmaktadır. Bu hastalıkların erken dönemde tespiti için çeşitli yöntemler geliştirilmiş ve ülkeler tarafından yenidoğan tarama programları uygulamaya konulmuştur. Her ne kadar bu tür hastalıklar nadir görülse de sayıca fazla olduğundan tarama programları ve test sayıları ülkeden ülkeye hatta Amerika'da bölgeden bölgeye değişmektedir.

Yenidoğan tarama testleri son derece önemlidir çünkü semptomlar ve ciddi komplikasyonlar ortaya çıkmadan önce hastalıkları ve bozuklukları tanımlamak için önemli potansiyele sahiptirler. Erken teşhis, ciddi sağlık problemlerinin gelişmesini engelleyebilecek tedaviye izin verir. Yenidoğanlar için daha hayatlarının başında alınan birkaç damla kan, hastaneden ayrılmadan önce bu bozuklukların çoğu için rutin olarak taranabilirler.

Ülkemizde yenidoğanlarda, Yenidoğan Tarama Programı, Yenidoğan İşitme Taraması Programı ve Gelişimsel Kalça Displazisi Tarama Programı uygulanmaktadır. Türkiye genelinde 2006 yılında Yenidoğan Tarama Programı ile yenidoğanların Fenilketonüri ve Konjenital Hipotiroidi yönünden taranması zorunlu hale gelmiştir. 2008 yılında ise yenidoğan tarama paneline Biotinidaz eksikliği eklenmiş, Ocak 2015'den itibaren ise Kistik Fibrozis taraması eklenmiştir. Yenidoğan tarama programları Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Çocuk ve Ergen Sağlığı Daire Başkanlığınca yürütülmektedir. Toplanan numuneler Halk Sağlığı Kurumu, Bulaşıcı Olmayan Hastalıklar ve Kanseri Yardımıcılığı, Çocuk ve Ergen Sağlığı Daire Başkanlığının Ankara ve İstanbul Yenidoğan Tarama laboratuvarlarına gönderilmektedir. Bu bölüm, ülkemizdeki Yenidoğan Tarama programı ve bu programda kullanılan parametreler ile hastalıklarına ayrıca dünya genelinde yapılan tarama programlarına yönelik olacaktır.

Yenidoğan tarama programları, bebekleri doğumda genellikle belirgin olmayan problemlere karşı test eder. Bu gibi rahatsızlıklar kalıtsal, enfeksiyöz veya annedeki tıbbi bir problemten kaynaklanabilir. Bu bozukluklar doğumdan hemen

¹ Uz. Dr. Hakan AYYILDIZ, Elazığ Fethi Sekin Şehir Hastanesi, Biyokimya Laboratuvarı, hknayildiz@hotmail.com

- Hemoglobin Hastalıkları; Çeşitli Hemolobinopatiler
- Diğer Hastalıklar; Galaktoepimeraz eksikliği, Galaktokinaz eksikliği, T hücre ilişkili lenfosit eksikliği

Avrupa’da yer alan özellikle gelişmiş bazı ülkeler ve Amerika’ya baktığımızda ülkemizdeki tarama paneli oldukça kısıtlıdır. Teknolojinin gelişmesi, yeni test yöntemlerinin geliştirilmesi, ekonomik kaygıların düzeltilmesiyle ve yapılacak insidans çalışmalarıyla ülkemizdeki yenidoğan tarama paneline yenidoğan metabolik hastalıklarının eklenmesinin bir ihtiyaç olduğu aşikârdır.

SONUÇ

Ülkemizde akraba evlilikleri oranının fazla olması (% 23), doğumsal metabolik hastalık görülme oranını artırmaktadır. Yenidoğan tarama testleri, bu hastalıkların erken dönemde yakalanması için hayati öneme sahiptir. Ülkemizde yapılan tarama testi sayısı sınırlı olduğundan, yeni hastalık panellerinin epidemiyolojik çalışmalarla desteklenerek tarama testlerine eklenmesine ihtiyaç vardır.

KAYNAKÇA

- Afroze, B., Wasay, M. (2012). Biotinidase deficiency in Pakistani children; what needs to be known and done. *Journal of Pakistan Medical Association*, 62(4), 312-313.
- Applegarth DA, Toone JR, Lowry RB. (2000). Incidence of inborn errors of metabolism in British Columbia, 1969-1996. *Pediatrics*; 105:110.
- Beutler, E., & Baluda, M. C. (1966). A simple spot screening test for galactosemia. *The Journal of laboratory and clinical medicine*, 68(1), 137-141.
- Bittles, A. H., & Black, M. L. (2010). Consanguineous marriage and human evolution. *Annual Review of Anthropology*, 39, 193-207.
- Blau N, van Spronsen FJ, Levy HL. (2010). Phenylketonuria. *Lancet*, 376:1417.
- Burtis, C. A., Ashwood, E. R., & Bruns, D. E. (2012). *Tietz textbook of clinical chemistry and molecular diagnostics-e-book*. Elsevier Health Sciences.
- Castellani, C., Cuppens, H., Macek Jr, M., Cassiman, J. J., Kerem, E., Durie, P., Casals, T. (2008). Consensus on the use and interpretation of cystic fibrosis mutation analysis in clinical practice. *Journal of cystic fibrosis*, 7(3), 179-196.
- CDC. (2008). Newborn Screening Laboratory Bulletin. Atlanta (GA): National Center for Environmental Health. (01.01.2019 tarihinde <https://www.cdc.gov/nbslabulletin/bulletin.html> adresinden ulaşılmıştır).
- CFMD. (2011). CFTR mutation database. 10.01.2019 tarihinde <http://genet.sickkids.on.ca/StatisticsPage.html> adresinden ulaşılmıştır.
- Chace DH, Kalas TA. (2005). A biochemical perspective on the use of tandem mass spectrometry for newborn screening and clinical testing. *Clin Biochem.*;38:296–309.
- Collins, F. S. (1992). Cystic fibrosis: molecular biology and therapeutic implications. *Science*, 256(5058), 774-779.
- De Groot, M. J., Hoeksma, M., Blau, N., Reijngoud, D. J., & Van Spronsen, F. J. (2010). Pathogenesis of cognitive dysfunction in phenylketonuria: review of hypotheses. *Molecular Genetics and Metabolism*, 99, S86-S89.

- Elrefai, S., & Wolf, B. (2015). Disorders of Biotin Metabolism. In *Rosenberg's Molecular and Genetic Basis of Neurological and Psychiatric Disease (Fifth Edition)* (pp. 531-539).
- Ercan O. (2003). Konjenital Hipotiroidizm Tarama Programı. İ.Ü. Cerrahpafla Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri, 35; s. 59-64
- Ersu, R., Çakır E. (2015). *Kistik fibrozis yenidoğan tarama testi ile tanı alan hastaları izleme rehberi*. TC Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu.
- Flydal, M. I., & Martinez, A. (2013). Phenylalanine hydroxylase: function, structure, and regulation. *IUBMB life*, 65(4), 341-349.
- Guthrie, Robert. (1961). "Blood screening for phenylketonuria." *Journal of the American Medical Association* 178 : 863.
- Hamamy, H. (2012). Consanguineous marriages: preconception consultation in primary health care settings. *Journal of community genetics*, 3(3), 185.
- HRSA. (2018). Recommended Uniform Screening Panel. (05.01.2019 tarihinde <https://www.hrsa.gov/advisory-committees/heritable-disorders/rusp/index.html> adresinden ulaşılmıştır.)
- İşcan, A., Altıntaş, İ., Tatlı, M. M., & Karazeybek, A. H. (2004). Biotidinaz eksikliği: Olgu sunumu. *Harran Tıp Fak Der*, 1(4).
- Klett, M. (1997). Epidemiology of congenital hypothyroidism. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes*, 105(S 04), 19-23.
- Moss, J., & Lane, M. D. (1971). The biotin-dependent enzymes. *Adv Enzymol Relat Areas Mol Biol*, 35, 321-442.
- Ozalp I. (2000). Yenidoğanda fenilketonuri ve hiperfenilalaninemilerin taranması. *Katkı Pediatri Dergisi*; 21:176-177.
- Ozalp, I., Coşkun, T., Tokatlı, A., Kalkanoğlu, H. S., Dursun, A., Tokol, S., Köse, R. (2001). Newborn PKU screening in Turkey: at present and organization for future. *The Turkish journal of pediatrics*, 43(2), 97-101.
- Pagon, R. A., Adam, M. P., Ardinger, H. H., Wallace, S. E., Amemiya, A., Bean, L. J. H., Stephens, K. (1993). GeneReviews®[Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle, 201. (12.01.2019 tarihinde <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1322/figure/biotin.F1/> adresinden ulaşılmıştır.
- PAH variant database. (2018). www.biopku.org/home/pah.asp adresinden 05.01.2019 tarihinde ulaşılmıştır.
- Pollitt RJ. (2006). International perspectives on newborn screening. *J Inherit Metab Dis*; 29:390-396
- Procter M, Wolf B, Crockett DK, Mao R. (2013). The biotinidase gene variants registry: a paradigm public database. *G3 (Bethesda)* ;3(4): 727-31.
- Sanderson S, Green A, Preece MA, Burton H. (2006). The incidence of inherited metabolic disorders in the West Midlands, UK. *Arch Dis Child*; 91:896.
- Scotet, V., Duguépéroux, I., Saliou, P., Rault, G., Roussey, M., Audrézet, M. P., & Férec, C. (2012). Evidence for decline in the incidence of cystic fibrosis: a 35-year observational study in Brittany, France. *Orphanet journal of rare diseases*, 7(1), 14.
- Tezel, B., Dilli, D., Bolat, H., Şahman, H., Özbaş, S., Acıcan, D., Scientific Committee of Turkish National Newborn Screening Programme. (2014). The development and organization of newborn screening programs in Turkey. *Journal of clinical laboratory analysis*, 28(1), 63-69.
- Therrell, B. L., Padilla, C. D., Loeber, J. G., Kneisser, I., Saadallah, A., Borrajo, G. J., & Adams, J. (2015). Current status of newborn screening worldwide: In Seminars in

Güncel Biyokimya Çalışmaları I

- Perinatology (Vol. 39, No. 3, pp. 171-187). WB Saunders.
- TTD. (Türk Toraks Derneği). (2011). Kistik Fibrozis Tanı ve Tedavi Rehberi. *Türk Toraks Dergisi*;12(2):1-140.
- TTD. (Türk Toraks Derneği). (2016). Ter testi. 01.01.2019 tarihinde <http://www.toraks.org.tr/uploadFiles/book/file/2172011135945-3134.pdf> adresinden ulaşılmıştır.
- TÜİK. (2016). İstatistiklerle Aile, 2016. 30.11.2018 tarihinde <http://www.tuik.gov.tr/Pre-HaberBultenleri.do?id=24646> adresinden ulaşılmıştır.
- Ushakova GA, Gubkina HA, Kachur VA, Lepekkin EA. (1997). Effect of experimental hyperphenylalaninemia on the postnatal rat brain. *Int J Dev Neurosci.*; 15:29.
- Yordam, N., Çalikoğlu, A. S., Hatun, Ş., Kandemir, N., Oğuz, H., Teziç, T., Özalp, I. (1995). Screening for congenital hypothyroidism in Turkey. *European journal of pediatrics*, 154(8), 614-616.

Bölüm 10

TIBBİ LABORATUVARDA METOT VALİDASYONU VE VERİFİKASYONU

Ömer KAYA¹
Hüseyin KURKU²

GİRİŞ

Her klinik laboratuvar analitik yeterliliğini gösterebilmek için iyi kalitede test sonuçları elde etmelidir. Tıbbi laboratuvarlar; test isteyen klinisyenler, numunenin alındığı hastalar, halk sağlığı birimleri ve yasa koyucular, referans laboratuvarları ile yetkili idari birimlerden oluşan farklı muhataplarına, hayati öneme sahip tıbbi hizmetler sunar. Hepsi de, doğru ve etkili bir şekilde, uygun bir zaman dilimi içinde ve kabul edilebilir maliyetle elde edilen sonuç bekler. Laboratuvarın misyonu, zamanında ve doğru sonuç üretmektir. Bunun için laboratuvar, bütün süreçlerini kontrol altında tutmak zorundadır. Laboratuvarın bilimsel sorumlusu, bir metodun, sürecin veya sistemin beklendiği gibi çalıştığını ve istenen sonuçları ürettiğinden emin olmalıdır (validasyon). Kullandığı malzemelerin gerekli şartları sağladığını teyit etmelidir (verifikasyon) (Álvarez SI & Andreu FAB, 2001).

Bir metodun analitik performansı, ürettiği sonuçların kalitesini ortaya koyar. Elde edilen sonuçların kalitesinin kabul edilebilir doğrulukta olabilmesi için, analitik performans, standartlaştırılmalı ve sürekli kontrol altında tutulmalıdır. Metodun, gerekli şartları karşılayıp karşılamadığının (kullanılabilirliğini geçerli kılma) ve her laboratuvarın özel şartlarında geçerliliğinin ortaya konulması (özel şartlarda doğrulama) gereklidir. ISO 15189:2012 (Medical laboratories - Requirements for quality and competence Tıbbi laboratuvarlar - Kalite ve yeterlilik için özel şartlar) tıbbi laboratuvarların, valide edilmiş yöntemler kullanmasını ve bu metotların da kullanıcı laboratuvar tarafından, rutin kullanımdan önce doğrulamasının yapılmasını önermektedir (ISO 15189, 2012).

Validasyon: Bir sistem veya yöntemin beklendiği şekilde çalıştığını kanıtlayıcı eylemi veya sürecidir. Bir metodun, sürecin, cihazın veya sistemin beklendiği

¹ Unvan, kurum, Uzman Doktor, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Biyokimya Laboratuvarı, ttk_forever@yahoo.com

² Unvan, kurum, Uzman Doktor, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Biyokimya Laboratuvarı, hkurku@gmail.com

Algılama sınırı (LoD), Tayin Sınırı (LoQ)

Uygun kör ve düşük seviyeli numuneler ile LoB, LoD ve LoQ değerleri tespit edilebilir (detaylı bilgi için ilgili bölüme bakınız). Validasyon için en az 60 veri kullanılırken, verifikasyon için 20 veri yeterli görülmektedir (Armbruster, D. A., & Pry, T., 2008, CLSI EP17-A2, 2012). En az üç günde, iki ayrı numune ile, her biri her gün en az iki tekrarlı olarak en az 20 veri elde edilmelidir. Elde edilen 20 değer en az 18'i validasyonda belirlenmiş sınırlarda olmalıdır.

Referans Aralık Teyidi

Validasyon kriterlerinden birisi de referans aralık tespiti olmakla birlikte, bireysel ve bireyler arası varyasyonlar nedeniyle referans aralık global değil bölgeseldir; genel değil özeldir. Genetik, iklimsel, diyetetik, coğrafi farklılıklar nedeniyle, referans aralık tespitini her laboratuvarın kendi şartlarında tespit etmesi önerilir. Ancak, güvenilir referans aralıklarının belirlenmesi önemli ve masraflı bir görev olabileceğinden, bir referans aralığını, bir laboratuvardan diğerine daha az maliyetli ve daha uygun bir şekilde aktarabilmek çok yararlı olacaktır. Büyük veya küçük, her laboratuvarın kendi referans aralıklarını oluşturmasını beklemek gerçekçi değildir. Bunun için, ilgili laboratuvarın, gerekli şartları sağlayan (validasyon bölümüne bakınız) 20 hasta sonucuyla karşılaştırması önerilir. 20 sonuçtan en az 19 tanesi verilen sınırlar içindeyse söz konusu referans aralıkları laboratuvar için de uygundur. Bu şart sağlanamazsa, yeni 20 numune ile çalışma tekrarlanır, yine en az 19 verinin sınırlar içinde olması beklenir. Eğer bu çalışmada da istenen sonuç elde edilemezse, 80 yeni numune ile çalışma genişletilerek 120 veri ile referans aralık tespiti yapılır (CLSI EP28-A3c, 2010).

Tıbbi laboratuvarların asli görevi; uygun zamanda ve yeteri kadar doğru (geçerli) sonuç üretmektir. Üretilen sonucun muhatapları (klinikisyenler, sigorta kuruluşları, adli makamlar, hastalar vb) sonucun geçerliliğinden şüphe duyabilirler. Bu durumlarda sonucun geçerliliğini ispat etmek laboratuvar yöneticisinin sorumluluğundadır. Laboratuvar bir test için “sonuç” üretmeye başlamadan önce üreteceği sonucun ne kadar geçerli olduğunu kendi laboratuvar şartlarına göre analiz etmeli ve yeterli kaliteyi sağladığını teyit ettikten sonra o test için “sonuç” üretmeye başlamalıdır.

KAYNAKLAR

Álvarez SI, Andreu FAB. (2001). Procedures for Validation of Diagnostic Methods in Clinical Laboratory Accredited by ISO 15189. In: Eldin AB, editor. Modern approaches to quality control. INTECH Open Access Publisher

- Armbruster, D. A., & Pry, T. (2008). Limit of blank, limit of detection and limit of quantitation. *The Clinical Biochemist Reviews*, 29(Suppl 1), 48-52
- Bakır, F., & Laleli, Y. (2006). TS EN ISO/IEC 17025 kapsamında akreditasyona teknik hazırlık. *Türk Biyokimya Dergisi*, 31(2), 96-101.
- Berwouts, S., Morris, M. A., & Dequeker, E. (2010). Approaches to quality management and accreditation in a genetic testing laboratory. *European Journal of Human Genetics*, 18(S1), S1-S19 doi:10.1038/ejhg.2010.104
- CLSI EP05-A2. (2004). Evaluation of Precision Performance of Quantitative Measurement Methods; Approved Guideline - Second Edition. CLSI document EP05-A2
- CLSI EP06-A (2003) Evaluation of the Linearity of Quantitative Measurement Procedures: A Statistical Approach; Approved Guideline. CLSI document EP06-A
- CLSI EP07-A2 (2005). Interference Testing in Clinical Chemistry; Approved Guideline—Second Edition. CLSI document EP07-A2.
- CLSI EP10-A3-AMD (2014) Preliminary evaluation of quantitative clinical laboratory measurement procedures; approved guideline, 3rd edition. CLSI document EP10-A3-AMD.
- CLSI EP15-A2 (2006). User Verification of Performance for Precision and Trueness; Approved Guideline—Second Edition. CLSI document EP15-A2
- CLSI EP17-A2 (2012). Evaluation of Detection Capability for Clinical Laboratory Measurement Procedures; Approved Guideline—Second Edition. CLSI document EP17-A2.
- CLSI EP28-A3c (2010). Defining, Establishing, and Verifying Reference Intervals in the Clinical Laboratory; Approved Guideline—Third Edition. CLSI document EP28-A3c.
- FDA (2018). Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER) Center for Veterinary Medicine (CVM). Bioanalytical Method Validation Guidance for Industry. İnternet adresi <https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidances/ucm070107.pdf>. Erişim tarihi: 16.01.2019
- ICH Q2(R1) (2005) Harmonised Tripartite Guideline Guideline on Validation of Analytical Procedures: Methodology developed to complement the Parent Guideline. ICH Step 4 version Q2A and Q2B, Q2(R1).
- ICH Topic Q 2 A (1995) Validation of Analytical Procedures: Definitions and Terminology CPMP/ICH/281/95.
- ISO 15189. (2012) Medical laboratories - Requirements for quality and competence. Geneva, Switzerland: International Organization for Standardization
- JCGM (Joint Committee for Guides in Metrology) (2008). International vocabulary of metrology - Basic and general concepts and associated terms (VIM). İnternet adresi: https://www.bipm.org/utis/common/documents/jcgm/JCGM_200_2012.pdf, Erişim tarihi: 16.01.2019
- Krouwer JS. (1991). Multifactor protocol designs IV: how multifactor designs estimate the total error by accounting for protocolspecific biases. *Clin Chem*;37:26–9.
- Nader Rifai ; senior editors, Andrea R. Horvath, Carl T. Wittwer. (2018) Tietz textbook of clinical chemistry and molecular diagnostics.(Sixth edition.), Identifiers: LCCN 2016038536 | ISBN 9780323359214St. Louis, Missouri : Elsevier.
- Nikolac, N., Panteghini, M., Theodorsson, E., Salvagno, G. L., Miler, M., Simundic, A. M., ... & Westgard, S. (2015). How to assess the quality of your analytical method?. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*, 53(11), 1707-1718.

Güncel Biyokimya Çalışmaları I

- Reed, A. H., Henry, R. J., & Mason, W. B. (1971). Influence of statistical method used on the resulting estimate of normal range. *Clinical Chemistry*, 17(4), 275-284.
- SKS-Hastane (2016) Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü. Sağlıkta Kalite ve Akreditasyon Daire Başkanlığı. Sağlıkta Kalite Standartları Hastane SKS-Hastane (Versiyon-5; Revizyon-01) 1. Revizyon - 2. Baskı: Ankara, Pozitif Matbaa, Mart 2016 ISBN:978-975-590-558-7
- WHO (1995) Expert Committee on Biological Standardization. Glossary of Terms for Biological Substances Used for Texts of the Requirements. WHO unpublished document BS/95.1793. Geneva: World Health Organization.

Bölüm 11

KÖK HÜCRE: TANIM, SINIFLANDIRMA VE KLİNİK UYGULAMALAR

Gülüzar ÖZBOLAT¹
Gönül Şeyda ŞEYDEL²
Hüseyin Fatih GÜL³

GİRİŞ

Kök hücreler kendilerini yenilemek ve özel işlevsel hücreleri oluşturmak için çoğunlukla asimetric hücre bölünmesine giren özellikli hücrelerdir. Temelde farklı proliferatif özelliklere ve işlevlere sahip olan kök hücreler aslında insan vücudunda bütün dokuları ve organları oluşturan ana hücrelerdir. Henüz farklılaşmamış olan bu hücrelerin, sınırsız bölünebilme, kendini yenileyebilme, organ ve dokulara dönüşebilme yeteneğine sahip oldukları birçok çalışmada gösterilmiştir. Aslında; kök hücrelerinin kendini yenileme, farklılaşma ve canlı kaldıkça yaşamlarını sürdürebilme özellikleri, organizmada başka hiçbir hücrede bulunmayan özelliklerdir. Bu özellikleri bakımından günümüzde kök hücreler; başta kanser olmak üzere, romatizmal hastalıkların, metabolik rahatsızların (diyabet), nörodejeneratif bozuklukların (Alzheimer), kalp ve kemik hastalıkları gibi birçok patolojinin sağaltımında önemli rol üstlenmektedir. İlerleyen kök hücre teknolojisi ile birlikte özellikle yaralanma sonucu oluşan organ ve doku kayıplarının tedavisinde umut ışığı olmaktadır. Organ veya doku transplantasyonunun tek tedavi seçeneği olduğu hastalıklarda uygun verici teminindeki zorluk tedavi şansını engelleyen en önemli etmendir. Gelişmiş ülkelerde, kök hücre nakli bir tedavi seçeneği haline gelmiştir, ancak gelişmekte olan ülkelerde, bu durum hala deneme safhası aşamasındadır. Kök hücre araştırmaları konusunda bugüne kadar ulaşılan nokta gelecek için büyük umut vadetmektedir.

Hastalıkların kesin tedavisini sağlamak amacıyla araştırmacılar, hasar gören hücre-doku veya organların biyolojik işlevlerini yerine koymak (rejeneratif tıp) ya da tamir etmenin (reperatif tıp) kök hücre ile mümkün olabileceğini kanıtlamışlardır. Kök hücre araştırmaları istenildiği doğrultuda gelişirse hasta kişilere

¹ Sinop University, guluzarozbolat@gmail.com

² Niğde Ömer Halis Demir Üniversitesi seydaşeydel@hotmail.com,

³ Kafkas Üniversitesi, fth_2323@hotmail.com

SONUÇ

Kök hücreler vücudumuzda her organ ve doku için temel hücrelerdir. Yaşamın erken dönemlerinde ve büyüme sırasında vücutta birçok farklı hücre tipi geliştirmek için dikkate değer potansiyele sahiptirler. Kök hücreler iki önemli özelliklerine göre diğer hücre tipleri arasında ayırt edilir. Birincisi hücre bölünmesi yoluyla kendilerini yenileme yeteneğine sahip olması, ikinci olarak bazı fizyolojik ve deney koşulları altında özel işlevlere sahip doku ve organ gibi özellikli hücreler haline indüklenebilir olmasıdır. Bu durumda reperatif ve rejeneratif tedavilerin yolunun açılmasına sebep olacaktır. Kök hücrelerin, kalp kasının yenilenmesinde, dejeneratif ve inflamatuvar kırıkda ve kemik hastalıklarında, diyabet tedavisinde, ateroskleroz nedeniyle işlevini yitiren kan damarlarının yenilenmesinde, Parkinson ve Alzheimer gibi santral sinir sistemi hastalıklarında, omurilik yaralanmalarında, karaciğer hasarlarında ve çeşitli kanserler dahil olmak üzere birçok hastalık gruplarında kullanılabilmesi için yapılan deneysel ve klinik çalışmalar hızla devam etmektedir. Kök hücrelerin; diyabet, Alzheimer, multipl skleroz ve diğer çeşitli hastalıklarda etkin sonuçlar verdiği, hayvan deneyleri ile ispatlanmıştır. Diğer yandan, hayvan modelleriyle karşılaştırıldığında insan hastalıklarında, tedavi sonuçlarının önceden tahmin edilebilmesi zorluklar taşımaktadır. Klinik olarak, ortopedik kusurlar, impotans gibi bazı ürolojik rahatsızlıklar ve bazı deri hastalıklarında kök hücre tedavisi ile ilgili çalışmalar ilerlemiş durumdadır. Yakın bir gelecekte, kök hücrelerin kanser ve nörodejeneratif bozukluklara yönelik geliştirilen yeni ilaç adaylarının tanımlanmasında da kullanılmaları söz konusu olabilecektir. Sonuç olarak, günümüzde çözümü olmayan pek çok hastalığın tedavisinde kök hücreler ümit vadetmektedir.

REFERENCES

- Allis David C. Thomas J. Danny R. 2007. Epigenetics. First Edition. Cold Spring Harbor Laboratory Press New York. 191-204.
- Bajada S. Mazakova I. Richardson JB. Ashammakhi N. 2008. Updates on stem cells and their applications in regenerative medicine. J. Tissue Eng. Regen. Med. 2, 169-183.
- Beachy PA. Karhadkar SS. Berman DM. 2004. Tissue repair and stem cell renewal in carcinogenesis. Nature;18;432:324-31.
- Berika M. Elgayyar ME. El-Hashash A. 2014. Asymmetric cell division of stem cells in the lung and other systems. Cell and Developmental Biology, 2:1-33. 24.
- Bongsa A. Fong CY. Ng SC. Ratman S. 1994. Isolation and culture of inner mass cell from human blastocysts. Hum. Reprod; 9:2110-2117.
- Bryder D. Rossi DJ. Weissman IL. 2006. Hematopoietic stem cells: The paradigmatic tissue-specific stem cell. Am J Pathol; 169: 338-346.
- Can A. 2009. Kök Hücre Biyolojisi ve Klinik Uygulamalar. Ankara, TÜBA, 113.
- Can AA. 2008. Concise review on the classification and nomenclature of stem cells. Turk J Hematol; 25: 57-59.
- Can, A. 2008. Haematopoietic stem cell niches: Interrelations between structure and fun-

- ction. *Trans. Apheresis Sci.* 8:2, 1–28.
- Can, A. Karahüseyinoğlu, S. 2009. Kök Hücre: Biyolojik ve Klinik Yaklaşım. Celal Bayar Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Sağlıkta Birikim Dergisi, 1:5, 57-65.
- Chambers I. Silva J. Colby D. Nichols J. Nijmeijer B. Robertson M. Vrana J. Jones K. Grotewold L. Smith A. 2007. Nanog safeguards pluripotency and mediates germline development. *Nature.* 450; 1230-1235.
- Chen J. Crabbe A. Duppen VV. 2006. Vankelecom H. The notch signaling system is present in the postnatal pituitary: marked expression and regulatory activity in the newly discovered side population. *Mol Endocrinol*; 20: 3293-3307.
- Cristiane V. Kerkis I. Nelson F. Alexandre K. 2013. De-Differentiation of Somatic Cells to a Pluripotent State. Dr. Deepa Bhartiya (editör) *Stem Cell Research, InTech*, 2013; 40.
- Devetten M, Armitage O, Hematopoietic cell transplantation: progress and obstacles. *Ann Oncol* 2007; 18:1450-6. 1-
- Devetten M. Armitage O. 2007. Hematopoietic cell transplantation: progress and obstacles. *Ann Oncol*;18:1450-6.
- Dontu G. Jackson KW. McNicholas E. et al. 2004. Role of Notch signaling in cell-fate determination of human mammary stem/progenitor cells. *Breast Cancer Res.* 6(6):R605-15.
- Du Y. Funderburgh JL. 2007. Culture of Human Corneal Stem cells. Freshney RI., Stacey GN. Auerbach JM. *Culture of Human Stem cells.* Hoboken, 251-276.
- Erdem A. 2005. Kök Hücre Çalışmalarında Etik Hacettepe Tıp Dergisi 5;36: 3-4.
- Gieni RS. Hendzel MJ. 2009. Polycomb group protein gene silencing, non coding RNA, stem cells and cancer. *Biochem. Cell. Biol.* 87: 711-746.
- Girlovanu M. Susman S. Soritau O. et al.2015. Stem cells - biological update and cell therapy progress. *Clujul Med.* 88(3): 265–271..
- He S. Nakada D, Morrison SJ. 2009. Mechanisms of stem cell self-renewal. *Annu Rev Cell Dev Biol.* 25:377-406.
- Herzog EL, Chai L, Krause DS. 2003. Plasticity of marrow-derived stem cells. *Blood,* 102:3483-3493. 1-
- Hwang WW. Kuo WH. Chang PH. Pan CC. Wang HH. Tsai ST. 2009. Multiple lineages of human breast cancer stem/progenitor cells identified by profiling with stem cell markers. *Plos one*;4(12):8377.
- Kadereit S. Hines, PJ. 2005. An Overview of Stem Cell Research. *New England Law Review*; 39:607
- Kalra K. Tomar P.C. 2014. Stem Cell: Basics, Classification and Applications. *American Journal of Phytomedicine and Clinical Therapeutics.* 2 (7): 919-930
- Kansu, E., 2006, Kök Hücre Biyolojisi ve Plastisitesinde Güncel Kavramlar, Hacettepe Üniversitesi, Onkoloji Enstitüsü ve Hematopoietik Stem Hücre Transplantasyon Ünitesi, *Ankem Derg.* 2006; 20(2): 1-8.
- Lakshmi U. Verfaillie C. 2005. Stem cell plasticity. *Blood*; 19: 29-38.
- Lakshmi U. Verfaillie C. 2005. Stem cell plasticity. *Blood*; 19: 29-38.
- Liu J, Verma PJ, Evans MV, et al. 2011. Generation of induced pluripotent stem cell lines from Friedreich ataxia patients. *Stem Cell Rev*; 7: 703-713.
- Majka M. Kucia M. Ratajczak M.2005; Stem cell biology a never ending quest for understanding. *Acta Biochimica Polonica*; 52: 353-358
- Masui S. Nakatake Y. Toyooka Y. Shimosato D. Yagi R., Takahashi K. Okochi H. Okuda, A. Matoba R. Sharov Niwa H. 2007. Pluripotency governed by Sox2 via regulation of

- Oct3/4 expression in mouse embryonic stem cells. *Nat. Cell Biol.* 9; 625–635.
- Mesa, Kailin Riley. Yale University, ProQuest Dissertations Publishing, 2017. 10632514..
- Murke F. Vitoriano S. Castro C. 2015. Asymmetric Cell Divisions in Stem Cell Biology. *Symmetry*, 7:2025-2037
- Niwa H. Miyazaki J., Smith AG. 2000. Quantitative expression of Oct-3/4 defines differentiation, dedifferentiation or self-renewal of ES cell. *Nat Genet.* 24; 372–6.
- Panno J. 2005. Stem Cell Research Medical Application Ethical Controversy, New York, :5
- Ram K. 2014. Engineering in Translational Medicine. Cai W (editör) *Stem Cells: The Holy Grail of Regenerative Medicine*. London : Springer, 19-71.
- Rossant J. 2001. Stem cells from the mammalian blastocyst. *Stem Cells*; 19: 477-82. 39-
- Sevim H. Gürpınar Ö.2012. İndüklenmiş Pluripotent Kök Hücreler ve Uygulamaları. *Marmara Medical Journal*, 25:5-9
- Slack J.M. 2002. Stem cells in epithelial tissues. *Science*; 287: 1431-1433.
- Takahashi K, Yamanaka S.2006. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors.; *Cell* 126 4: 663–76.
- Ulloa-Montoya F. Verfaillie CM. Hu WS. 2005. Culture systems for pluripotent stem cells. *Journal of Bioscience and Bioengineering*, 100: 12-27
- Verfaillie CM. Pera MF. Lansdorp PM. 2002. Stem cells hype and reality. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 369-391.
- Verfaillie CM. Pera MF. Lansdorp PM.2002. Stem cells hype and reality. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 369-391.
- Villanueva PD. Sanz-Ruiz R. et al. 2012. Functional Multipotency of Stem Cells: What Do We Need from Them in the Heart. *Stem Cells Internationa*; 817364.