

Güncel Biyokimya Çalışmaları

Editör

Doğan YÜCEL

© Copyright 2020

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

978-625-7795-96-8

Kitap Adı

Güncel Biyokimya Çalışmaları

Editör

Doğan YÜCEL

ORCID iD: 0000-0001-5487-2857

Yayın Koordinatörü

Yasin Dilmen

Sayfa ve Kapak Tasarımı

Akademisyen Dizgi Ünitesi

Yayıncı Sertifika No

47518

Baskı ve Cilt

Vadi Matbaacılık

Bisac Code

MED008000

DOI

10.37609/akya.780

GENEL DAĞITIM

Akademisyen Kitabevi A.Ş.

Halk Sokak 5 / A

Yenişehir / Ankara

Tel: 0312 431 16 33

siparis@akademisyen.com

www.akademisyen.com

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 1000 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 gerçekleşecek 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	COVID-19 Enfeksiyonu ve Biyokimyasal Testler..... 1
	<i>Ercan SARUHAN</i>
Bölüm 2	COVID-19 Hastalarının Tanı Tedavi ve İzlem Algoritmasında Laboratuvar Testlerinin Yeri 13
	<i>Esra LALOĞLU</i>
Bölüm 3	Parkinson Hastalığında BOS Biyobelirteçleri..... 29
	<i>Medine ALPDEMİR</i> <i>Mehmet Fatih ALPDEMİR</i>
Bölüm 4	Gabapentinoid Grubu İlaçların Kötüye Kullanımı 39
	<i>Saliha AKSUN</i> <i>Murat AKSUN</i>
Bölüm 5	Anemiler 53
	<i>Arzu KÖSEM</i>
Bölüm 6	Tıbbi Laboratuvar Yönetmeliği ile Tıbbi Biyokimya Laboratuvarlarında Neler Değişti? 65
	<i>Funda EREN</i>
Bölüm 7	Uygunsuz Test İstemi 73
	<i>Murat ALIŞIK</i>
Bölüm 8	Tıbbi Laboratuvarlarda Postanalitik Evre 83
	<i>Kübranur ÜNAL</i>

YAZARLAR

Dr. Arzu KÖSEM

Ankara Şehir Hastanesi

ORCID iD: 0000-0002-6213-1749

Dr. Öğr. Üyesi Ercan SARUHAN

Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya AD

ORCID iD: 0000-0001-6416-1442

Dr. Öğr. Üyesi Esra LALOĞLU

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya AD

ORCID iD: 0000-0001-5189-3564

Dr. Mehmet Fatih ALPDEMİR

Tıbbi Biyokimya Uzmanı, Balıkesir Devlet Hastanesi

ORCID iD: 0000-0003-3015-1478

Uzm. Dr. Funda EREN

Ankara Şehir Hastanesi Tıbbi Biyokimya Laboratuvarı

ORCID iD: 0000-0002-8649-2493

Doç. Dr. Kübranur ÜNAL

Gazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya AD

ORCID iD: 0000-0001-7940-4590

Dr. Medine ALPDEMİR

Tıbbi Biyokimya Uzmanı, Balıkesir Devlet Hastanesi

ORCID iD: 0000-0003-2625-0246

Dr. Öğr. Üyesi Murat ALIŞIK

Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıbbi Biyokimya AD

ORCID iD: 0000-0003-0434-3206

Prof. Dr. Murat AKSUN

İzmir Katip Çelebi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve
Reanimasyon AD

ORCID iD: 0000-0002-8308-3045

Doç. Dr. Saliha AKSUN

İzmir Katip Çelebi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya AD

ORCID iD: 0000-0002-7991-1645

Bölüm 1

COVID-19 ENFEKSİYONU VE BİYOKİMYASAL TESTLER

Ercan SARUHAN¹

GİRİŞ

Coronavirus hastalığı 2019 (COVID-19), Çin'in Hubei eyaletinin Wuhan kentinde 31 Aralık 2019'da etyolojisi bilinmeyen pnömoni vakaları şeklinde ortaya çıkan ve ardından pandemi şeklinde birçok ülkeye hızla yayılan bulaşıcı bir viral hastalıktır ^{1,2}. Hastalığın etkeni daha önce insanlarda tespit edilemeyen yeni bir coronavirus (2019-nCoV, SARS-CoV-2) olarak tanımlandı ^{3,4}. Coronavirus (CoV), Coronaviridae ailesi Betacoronavirus cinsi içindeki Sarbecovirus alt cinsi altında yer almaktadır. SARS-CoV-2 zarflı, yuvarlak veya oval şekilli yaklaşık 60-140 nm çapında, zoonotik, tek zincirli, zarflı bir RNA virüsüdür ⁵. Genetik yapısı SARSr-Cov (SARS ilişkili coronavirus) ve MERSr-Cov (MERS ilişkili coronavirus) virüslerinden farklıdır. Son çalışmalarda virüs genomunun SARSr-CoV ile %85'in üzerinde benzerlik taşıdığı gösterilmiştir ⁶. Virüsün damlacık ve yakın temas yoluyla insana bulaştığı bilinmektedir. Bu nedenle enfeksiyondan korunmak için izolasyon gibi koruyucu tedbirler büyük önem arz etmektedir. Virüsün kaynağı, yaşam döngüsü ve patogenezi henüz tam olarak aydınlatılamamıştır.

¹ Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya AD, ercansaruhan@mu.edu.tr

şiddetini değerlendirmede ve risk sınıflandırmasında güvenilir biyokimyasal parametrelere ihtiyaç duyulmaktadır. Gelecekte farklı ülkelerden daha yüksek sayıda COVID-19 vakalarından elde edilecek veriler ışığında, tanı ve takipte mevcut biyokimyasal testler daha etkin kullanılabilir, etkinliği gösterilen yeni testlerle tanı ve tedavide gelişmelere katkı sağlayacak ve hastalığın sınıflandırılmasında tanı kriteri olarak kullanılabilir.

KAYNAKLAR

1. Lu H, Stratton CW, Tang YW. Outbreak of pneumonia of unknown etiology in Wuhan, China: The mystery and the miracle. J Med Virol. 2020;92(4):401-402.
2. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. The Lancet. 2020;395(10223):497-506.
3. Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. N Engl J Med. 2020;382(8):727-733.
4. Zhou P, Yang X-L, Wang X-G, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. Nature. 2020;579(7798):270-273.
5. McIntosh, K. Peiris, J.S.M. (2009). Coronaviruses. In Richman D.D., Whitley R.J., Hayden F.G. (Eds). Clinical Virology (3rd ed., pp.1155). Washington, DC: ASM Press.
6. Lu R, Zhao X, Li J, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. The Lancet. 2020;395(10224):565-574.
7. Velavan TP, Meyer CG. The COVID-19 epidemic. Trop Med Int Health. 2020;25(3):278-280.
8. Chan JF-W, Yuan S, Kok K-H, et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. The Lancet. 2020;395(10223):514-523.
9. Paules CI, Marston HD, Fauci AS. Coronavirus Infections-More Than Just the Common Cold. JAMA. 2020;323(8):707-708.
10. Corman VM, Landt O, Kaiser M, et al. Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR. Euro Surveill. 2020;25(3):2000045.
11. World Health Organisation. Laboratory testing for coronavirus disease 2019 (COVID-19) in suspected human cases: interim guidance, 2 March 2020. Geneva: World Health Organization; 2020 2020.
12. Lo IL, Lio CF, Cheong HH, et al. Evaluation of SARS-CoV-2 RNA shedding in clinical specimens and clinical characteristics of 10 patients with COV-

- ID-19 in Macau. *Int J Biol Sci.* 2020;16(10):1698-1707.
13. Meyer B, Drosten C, Müller MA. Serological assays for emerging coronaviruses: challenges and pitfalls. *Virus Res.* 2014;194:175-183.
 14. Li Z, Yi Y, Luo X, et al. Development and Clinical Application of A Rapid IgM-IgG Combined Antibody Test for SARS-CoV-2 Infection Diagnosis. *J Med Virol.* 2020.
 15. Fan BE, Chong VCL, Chan SSW, et al. Hematologic parameters in patients with COVID-19 infection. *Am J Hematol.* 2020.
 16. Rodriguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Gutierrez-Ocampo E, et al. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Travel Med Infect Dis.* 2020:101623.
 17. Tan L, Wang Q, Zhang D, et al. Lymphopenia predicts disease severity of COVID-19: a descriptive and predictive study. *Signal Transduct Target Ther.* 2020;5:33.
 18. Liu Y, Yang Y, Zhang C, et al. Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury. *Sci China Life Sci.* 2020;63(3):364-374.
 19. Qin C, Zhou L, Hu Z, et al. Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis.* 2020.
 20. Xu H, Zhong L, Deng J, et al. High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. *International Journal of Oral Science.* 2020;12(1):8.
 21. Liao YC, Liang WG, Chen FW, Hsu JH, Yang JJ, Chang MS. IL-19 induces production of IL-6 and TNF-alpha and results in cell apoptosis through TNF-alpha. *J Immunol.* 2002;169(8):4288-4297.
 22. Fischer K, Hoffmann P, Voelkl S, et al. Inhibitory effect of tumor cell-derived lactic acid on human T cells. *Blood.* 2007;109(9):3812-3819.
 23. Lippi G, Plebani M, Henry BM. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A meta-analysis. *Clin Chim Acta.* 2020;506:145-148.
 24. Lippi G, Plebani M. The critical role of laboratory medicine during coronavirus disease 2019 (COVID-19) and other viral outbreaks. *Clin Chem Lab Med.* 2020 Jun 25;58(7):1063-1069.
 25. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020 Mar 17;323(11):1061-1069.
 26. Yuan J, Zou R, Zeng L, et al. The correlation between viral clearance and biochemical outcomes of 94 COVID-19 infected discharged patients. *Inflamm Res.* 2020 Jun;69(6):599-606.
 27. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020 Apr 30;382(18):1708-1720.
 28. Xiang J, Wen J, Yuan X, et al. Potential biochemical markers to identify severe cases among COVID-19 patients. *medRxiv.* 2020:2020.2003.2019.20034447.

29. Guo T, Fan Y, Chen M, et al. Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* 2020 Jul 1;5(7):811-818.
30. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020;395(10229):1054-1062.
31. Gao Y, Li T, Han M, et al. Diagnostic Utility of Clinical Laboratory Data Determinations for Patients with the Severe COVID-19. *J Med Virol.* 2020 Jul;92(7):791-796.
32. Lippi G, Plebani M. Procalcitonin in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A meta-analysis. *Clin Chim Acta.* 2020;505:190-191.
33. Mehta P, McAuley DE, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet.* 2020;395(10229):1033-1034.
34. Henry BM, Lippi G, Plebani M. Laboratory abnormalities in children with novel coronavirus disease 2019. *Clin Chem Lab Med.* 2020.

Bölüm 2

COVID-19 HASTALARININ TANI TEDAVİ VE İZLEM ALGORİTMASINDA LABORATUVAR TESTLERİNİN YERİ

Esra LALOĞLU¹

GİRİŞ

SARS-CoV-2 etkeninin neden olduğu solunum yolu enfeksiyonu ilk defa 2019 Aralık ayında Çin'in Wuhan şehrinde tespit edilmiştir. Bu tarihten itibaren virüs sayısız ülkeye yayılmış ve binlerce insanın ölümüne neden olmuştur. Mart 2020'de Dünya Sağlık Örgütü bu durumu pandemi olarak açıklamış ve SARS-CoV-2 enfeksiyonunu Coronavirus Hastalığı 2019 (COVID-19) olarak isimlendirmiştir ^(1,2).

“Coronaviridae” familyasının “Coronavirinae” alt ailesinin bir üyesi olan koronavirüsler (CoV), tek zincirli, pozitif polariteli, zarflı RNA virüsleridir. Coronaviridae ailesi de alfakoronavirüs, betakoronavirüs, gamakoronavirüs ve deltakoronavirüs cinslerinden oluşmaktadır. Pek çok canlıyı enfekte edebilen koronavirüsler insanlarda¹ sadece alfa ve betakoronavirüs cinsi ile hastalık yapabilmektedir ⁽³⁾.

İnsanlarda hastalık yapabilen koronavirüs üyeleri Tablo-1'de verilmiştir.

1 Dr. Öğr. Üyesi, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya AD
esra.laloglu@atauni.edu.tr.

KAYNAKLAR

1. Park, S.E. (2020). Epidemiology, virology, and clinical features of severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2; Coronavirus Disease-19). *Clin Exp Pediatr*, 2020; 63(4), 119-124. Doi: 10.3345/cep.2020.00493.
2. Lai, C.C., Wang, C.Y., Wang, Y.H., etc. Global epidemiology of coronavirus disease 2019 (COVID19): disease incidence, daily cumulative index, mortality, and their association with country healthcare resources and economic status. *Int J Antimicrob Agents*, 2020; 19,105946. Doi:10.1016/j.ijantimicag.2020.105946.
3. Yesilbag, K., Aytogu, G. Coronavirus Host Divergence and Novel Coronavirus (Sars-CoV-2) Outbreak. *Clin Exp Ocul Trauma Infect*, 2020; 2(1), 139-147.
4. Rossi, G.P., Sanga, V., Barton, M. Potential Harmful Effects of Discontinuing ACE-Inhibitors and ARBs in Covid-19 Patients. *Elife*, 2020; 6(9). Doi: 10.7554/eLife.57278. [Epub ahead of print].
5. Tian, S., Hu, W., Niu, L., et al. Pulmonary Pathology of EarlyPhase 2019 Novel Coronavirus (COVID-19) Pneumonia in Two Patients With Lung Cancer. *J Thorac Oncol*, 2020; Feb 28. pii: S15560864(20)30132- 5. Doi: 10.1016/j.jtho.2020.02.010.
6. Yao, X.H., Li, T.Y., He, Z.C., et al. A pathological report of three COVID-19 cases by minimally invasive autopsies. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi*, 2020; 15;49(0):E009. Doi: 10.3760/cma.j.cn11215120200312-00193.
7. Xu, Z., Shi, L., Wang, Y., et al. Pathological findings of COVID19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med*, 2020; Feb 18. pii: S22132600(20)30076-X. Doi:10.1016/ S2213-2600(20)30076-X.
8. Guan, W.J., Ni, Z.Y., Hu, Y., et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*, 2020; Feb 28;NEJMoa2002032. Doi: 10.1056/NEJMoa2002032.
9. Liu, B.C., Gao, J., Li, Q. Albumin caused the increasing production of angiotensin II due to the dysregulation of ACE/ACE2 expression in HK2 cells. *Clin Chim Acta*, 2019; 403(1-2), 23-30.
10. Violi, F., Cangemi, R., Romiti, G.F., etc. Is Albumin Predictor of Mortality in COVID-19? *Antioxid Redox Signal*, 2020; Jun 22. Doi: 10.1089/ars.2020.8142. Online ahead of print.
11. Cai, Q., Huang, D., Yu, H., et al. Characteristics of liver tests in COVID-19 patients. *J Hepatol*, 2020; doi: 10.1016/j.jhep.2020.04.006.
12. Zhang, J., Li, J., Su, L., et al. Clinical characteristics and risk factors of acute kidney injury in coronavirus disease 2019. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*, 2020; 32(4), 407-411. Doi: 10.3760/cma.j.cn121430-20200302-00198.
13. Zhou, Y., Guo, S., He, Y., et al. COVID-19 Is Distinct From SARS-CoV-2-Negative Community-Acquired Pneumonia. *Front Cell Infect Microbiol*, 2020; 16(10), 322. Doi: 10.3389/fcimb.2020.00322. eCollection 2020.

14. Cheng, Y., Luo, R., Wang, K., et al . Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney Int*, 2020; 97(5), 829-838. doi: 10.1016/j.kint.2020.03.005. Epub 2020 Mar 20.
15. Lippi, G., South, A.M., Henry, B.M. Electrolyte imbalances in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19. *Ann Clin Biochem*, 2020; 57(3), 262-265. Doi:10.1177/0004563220922255. Epub 2020 May 3.
16. Guo, W., Li, M., Dong, Y., et al. Diabetes is a risk factor for the progression and prognosis of COVID-19. *Diabetes Metab Res Rev*, 2020; Mar 31;e3319. Doi: 10.1002/dmrr.3319. Online ahead of print.
17. Li, X., Wang, L., Yan, S., et al. Clinical characteristics of 25 death cases with COVID-19: A retrospective review of medical records in a single medical center, Wuhan, China. *Int J Infect Dis*, 2020;May;94:128-132. Doi: 10.1016/j.ijid.2020.03.053. Epub 2020 Apr 3.
18. Luo X, Zhou W, Xiaojie Y., et al. Prognostic value of C-reactive protein in patients with COVID-19. *medRxiv*, 2020; doi:10.1101/2020.03.21.20040360.
19. Wang, L. C-reactive protein levels in the early stage of COVID-19. *Médecine et maladies infectieuses*, 2020; 50, 332–334.
20. Tan C, Huang Y, Shi F, et al. C-reactive protein correlates with CT findings and predicts severe COVID19 early. *J Med Virol*,2020; doi: 10.1002/jmv.25871.
21. Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*, 2020; 395(10223), 507-513.
22. Ruan Q, Yang K, Wang W, et al. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Int Care Med*,2020; doi: 10.1007/s00134020-05991-x
23. Lippi G, Plebani M. Procalcitonin in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): a metaanalysis. *Clin Chim Acta*,2020; 505:190191. doi: 10.1016/j.cca.2020.03.004.
24. Fan, B.E., Chong, V.C., Chan, S.S., et al. Hematologic parameters in patients with COVID-19 infection. *Am J Hematol*, 2020; doi: 10.1002/ajh.25774.
25. Liu Y, Du X, Chen J, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as an independent risk factor for mortality in hospitalized patients with COVID19. *J Infect*, 2020; doi: 10.1016/j.jinf.2020.04.002.
26. Lippi, G., Plebani, M., Henry, B.M. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A metaanalysis. *Clin Chim Acta*, 2020; 506:145148. doi: 10.1016/j.cca.2020.03.022.
27. Levi ,M., van der Poll, T. Coagulation and sepsis. *Thrombosis Research*, 2017; 149, 38-44.
28. Huang, C., Wang ,Y., Li, X., et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*, 2020; 395(10223), 497-506

29. Tang N, Li D, Wang X, et al. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2020. Doi: 10.1111/jth.14768
30. Sack, M.N. The enigma of anti-inflammatory therapy for the management of heart failure. *Cardiovasc Res*, 2020; 116,6-8.
31. Zhang H, Penninger J.M, Li Y et al. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. *Intensive Care Med*, 2020; 46,586-590.
32. Shi S, Qin M, Shen B et al. Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA*, 2020, Published online March 25.
33. Guo T, Fan Y, Chen M, et al. Association of cardiovascular disease and myocardial injury with outcomes of patients hospitalized with 2019-coronavirus disease (COVID-19). *JAMA Cardiol*, 2020, Published online March 27.
34. Lippi G, Lavie CJ, Sanchis-Gomar F. Cardiac troponin I in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): Evidence from a metaanalysis. *Prog Cardiovasc Dis*, 2020. doi: 10.1016/j.pcad.2020.03.001
35. Mao L, Wang M, Chen S etc. Neurological Manifestations of Hospitalized Patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective case series study. *JAMA Neurol*, 2020. doi: 10.1001/jamaneurol.2020.1127.

Bölüm 3

PARKİNSON HASTALIĞINDA BOS BİYOBELİRTEÇLERİ

Medine ALPDEMİR¹
Mehmet Fatih ALPDEMİR²

GİRİŞ

Parkinson hastalığı (PD), progresif motor bozukluklarla karakterize nörodejeneratif bir hastalıktır. Dünya nüfusunun %1'inden fazlası bu hastalıktan etkilenir. PD patofizyolojisi, substantia nigra pars compactadaki dopaminerjik nöronların ilerleyici ve seçici kaybından ve nöronlar içerisinde Lewy cisimciği denilen inklüzyonların birikiminden kaynaklanır⁽¹⁾. Bunun sonucunda striatal projeksiyonlarında ve diğer beyin sapı bölgelerinde dopamin tükenir. Bu, motor fonksiyondan sorumlu serebral nöronal sistemlerin bozulmasına yol açar. Genetik ve biyokimyasal nedenler de dahil olmak üzere PD patofizyolojisini anlamada önemli ilerlemeler olmasına rağmen, teşhis yaklaşımlarının doğruluğu yoktur ve müdahaleler semptomatik tedavilerle sınırlıdır. PD, farklı klinik alt tiplerine ve bozukluk seyrinde geniş bir değişkenliğe sahip karmaşık bir sendromdur. PD hastalarının daha iyi klinik yönetimi ve yeni tedavilerin keşfi için, hassas, spesifik ve güvenilir biyobelirteçlerin acil olarak bulunması gerekmektedir. Biyobelirteçlerin geliştirilmesi risk altındaki popülasyonların tanımlamasına yardımcı olmakla kalmayacak, aynı zamanda kli-

¹ Tıbbi Biyokimya Uzmanı, Balıkesir Devlet Hastanesi, bitigic@hotmail.com

² Tıbbi Biyokimya Uzmanı, Balıkesir Devlet Hastanesi, mfalpdemir@gmail.com

litlerin PD tanı ve prognozadaki rolü daha ileri çalışmalarda doğrulanmaları gerekir⁽³²⁾.

Sonuç olarak, son 10 yılda, nöronal α -syn'nin, PD ve diğer sinükleinopatiler için tanısal veya prognostik bir biyobelirteç olarak değerlendirilmesinde önemli miktarda araştırma olmuştur. Bu önemli ilerlemelere rağmen, PD'de biyobelirteç araştırması yalnızca sınırlı başarı sağlamıştır. Biyobelirteç tespitindeki zorluğun ana nedenlerinden biri, patolojiden hastalığın ilerlemesi dahil klinik fenotipe kadar hastalığın her alanında görülebilen PD'nin heterojenliği gibi görünmektedir. Hasta seçimi veya değerlendirme yöntemlerindeki biyobelirteç çalışmaları arasındaki tutarsızlıklar, bir biyobelirteç geliştirmedeki başarı eksikliğini de kısmen açıklayabilir. Parkinson hastalığı tanı ve prognostik doğruluğunu geliştirmek, BOS ve kan biyobelirteçlerini benimsemek için, büyük bağımsız kohortlarda daha fazla validasyona ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Poewe W , Seppi K , Tanner C M et al. Parkinson disease. Nat Rev Dis Primers. 2017 ;3:17013.
2. Delenclos M, Jones DR., McLean P J et al. Biomarkers in Parkinson's disease: Advances and strategies. Parkinsonism Relat Disord. 2016; 22(Suppl 1):106-110.
3. Stefanis L. **α -Synuclein in Parkinson's Disease** Cold Spring Harb Perspect Med.2012;2(2): a009399.
4. Hoek KS, Schlegel NC, Eichhoff OM, et al. Novel MITF targets identified using a two-step DNA microarray strategy. Pigment Cell & Melanoma Research. 2008;21(6):665-76.
5. Vekrellis K, Xilouri M, Emmanouilidou E, et al. Pathological roles of α -synuclein in neurological disorders. Lancet Neurol. 2011; 10:1015-1025
6. Tozzi A, Costa C , Siliquini S, et al. Mechanisms underlying altered striatal synaptic plasticity in old A53T- α synuclein overexpressing mice. Neurobiol Aging. 2012; 33:1792-1799.
7. Spillantini MG, Crowther RA, Jakes R, et al. α -Synuclein in filamentous inclusions of Lewy bodies from Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies. Proc Natl Acad Sci USA.1998;95: 6469-6473

8. Spillantini MG, Schmidt ML, Lee VM, et al. "Alpha-synuclein in Lewy bodies". *Nature*. 1997;388(6645):839–40.
9. Farotti L, Paciotti S, Tasegian A, et al. Discovery, validation and optimization of cerebrospinal fluid biomarkers for use in Parkinson's disease. *Expert Rev Mol Diagn* 2017;17(8):771–780.
10. Parnetti L, Castrioto A, Chiasserini D, et al. Cerebrospinal fluid biomarkers in Parkinson disease. *Nat Rev Neurol* 2013;9(3):131–140
11. Tokuda T, Qureshi MM, Ardah MT, et al. Detection of elevated levels of α -synuclein oligomers in CSF from patients with Parkinson disease. *Neurology*. 2010; 75:1766–1772
12. Chalatsa I, Melachroinou K, Emmanouilidou E, et al. Assessment of cerebrospinal fluid α -synuclein as a potential biomarker in Parkinson's disease and synucleinopathies. *Neuroimmunol Neuroinflammation*. 2020; 7:132–140
13. Conway KA, Lee SJ, Rochet JC, et al. Acceleration of oligomerization, not fibrillization, is a shared property of both alpha-synuclein mutations linked to early-onset Parkinson's disease: implications for pathogenesis and therapy. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97: 571–76.
14. Eusebi P, Giannandrea D, Biscetti L, et al. Diagnostic utility of cerebrospinal fluid α -synuclein in Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Mov Disord*. 2017; 32: 1389–400
15. Parnetti L, Gaetani L, Eusebi P, Paciotti S, Hansson O, El-Agnaf, Mollenhauer B, Blennow K. CSF and blood biomarkers for Parkinson's disease. *The Lancet Neurology* 2019;18(6): 573–586.
16. Fujiwara H, Hasegawa M, Dohmae N, et al. alpha-Synuclein is phosphorylated in synucleinopathy lesions. *Nat Cell Biol*. 2002; 4: 160–64
17. Bonifati V, Rizzu P, van Baren MJ, et al. Mutations in the DJ-1 gene associated with autosomal recessive early-onset parkinsonism. *Science*. 2003; 299: 256–259
18. Hong Z, Chung KA, Quinn JF, et al. DJ-1 and α -synuclein in human cerebrospinal fluid as biomarkers of Parkinson's disease. *Brain*. 2010; 133:713–26.
19. Herbert MK, Eeftens JM, Aerts MB, et al. CSF levels of DJ-1 and tau distinguish MSA patients from PD patients and controls. *Parkinsonism Relat Disord*. 2014; 20:112–115.
20. Waragai M, Wei J, Fujita M, et al. Increased level of DJ-1 in the cerebrospinal fluids of sporadic Parkinson's disease. *Biochem Biophys Res Commun*. 2006; 345: 967–972
21. Shi M, Bradner J, Hancock AM, et al. Cerebrospinal fluid biomarkers for Parkinson disease diagnosis and progression. *Ann Neurol*. 2011;69: 570–580.
22. Waragai M, Sekiyama K, Sekigawa A, et al. alpha-Synuclein and DJ-1 as potential biological fluid biomarkers for Parkinson's Disease. *Int J Mol Sci*. 2010; 11; 4257–4266

23. Rosengren LE, Karlsson JE, Karlsson JO, et al. Patients with amyotrophic lateral sclerosis and other neurodegenerative diseases have increased levels of neurofilament protein in CSF. *J Neurochem.* 1996;67(5):2013-2018.
24. Bridel C, van Wieringen WN, Zetterberg H, et al. Diagnostic value of cerebrospinal fluid neurofilament light protein in neurology: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Neurol.* 2019;76(9):1035-1048.
25. Xu Z, Henderson RD, David M, et al. Neurofilaments as biomarkers for amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *PLoSOne.* 2016; <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0164625>
26. Skillback T, Farahmand B, Bartlett JW, et al. CSF neurofilament light differs in neurodegenerative diseases and predicts severity and survival. *Neurology.* 2014;(83):1945-1953.
27. Constantinescu R, Zetterberg H, Holmberg B, et al. Levels of brain related proteins in cerebrospinal fluid: an aid in the differential diagnosis of parkinsonian disorders. *Parkinsonism RelatDisord.* 2009;15: 205-212
28. Constantinescu R, Mondello S. Cerebrospinal fluid biomarker candidates for parkinsonian disorders. *Front Neurol* 2012;3: 187
29. Parnetti L, Paciotti S, Eusebi P, et al. Cerebrospinal fluid β -glucocerebrosidase activity is reduced in parkinson's disease patients. *Mov Disord.* 2017; 32: 1423–31.
30. Parnetti L, Chiasserini D, Persichetti E, et al. Cerebrospinal fluid lysosomal enzymes and alpha-synuclein in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2014; 29: 1019–27
31. Terrelonge M, Marder KS, Weintraub D et al. CSF β -amyloid1-42 predicts progression to cognitive impairment in newly diagnosed Parkinson disease. *J Mol Neurosci.* 2016; 58: 88–92.
32. Compta Y, Pereira JB, Rios J, et al. Combined dementia-risk biomarkers in Parkinson's disease: a prospective longitudinal study. *Parkinsonism Relat Disord.* 2013; 19: 717–24.
33. Goldstein DS, Holmes C, Sharabi Y. Cerebrospinal fluid biomarkers of central catecholamine deficiency in Parkinson's disease and other synucleinopathies. *Brain.* 2012; 135:1900–13

Bölüm 4

GABAPENTİNOİD GRUBU İLAÇLARIN KÖTÜYE KULLANIMI

Saliha AKSUN¹

Murat AKSUN²

Pregabalin ve gabapentin etken maddeli ilaçlar çeşitli endikasyonlarla tedavide kullanılmaktadır. Bunun yanı sıra AMATEM(Alkol ve Madde Tedavi Merkezi) birimlerine başvuran hastaların ve denetimli serbestlik hastalarının idrar örneklerinde bu maddelere rastlanmaktadır ve bu kişilerin bu maddeleri reçetesiz olarak edindikleri görülmektedir. Son yıllarda, bu türlü bir kullanımda artış olması gabapentinoidlerin uyuşturucu madde bağımlıları tarafından kötüye kullanımını göstermektedir.

Gabapentin; 2-[1-(aminomethyl)cyclohexyl]acetic acid, 1977'de Gamaaminobütirik asit (GABA) analogu olarak sentezlenmiştir, lipofilik özelliğinin fazla olması nedeni ile santral sinir sistemine girişi ile ilgili aktivitesi yüksek bulunmuştur. Daha sonra bu yeni bileşenin voltaja bağlı kalsiyum kanallarının $\alpha_2\delta$ alt ünitesi gibi beyindeki farklı reseptörler üzerinde etkisinin olduğu görülmüştür (1). 1993 yılında postherpetik nevralji ve epilepsi tedavisi için US Food and drug administration (FDA) ve ayrıca nöropatik ağrı endikasyonları için European Medicine Agency (EMA) tarafından endikasyonlu ilaç olarak tanımlanmıştır (2).

¹ Doç. Dr., İzmir Katip Çelebi Üniversitesi. Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, salihaaksun@yahoo.com

² Prof. Dr., İzmir Katip Çelebi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, murataksun@yahoo.com

tedir. Gabapentinoidler birçok kronik rahatsızlığın tedavisinde önemli bir rol oynadıklarından, mevcut kanıtlar kullanımlarının kısıtlanmasını önermemekte, bunun yerine gabapentinoidlerin güvenli reçetelenmesini, kötüye kullanımın belirtilerinin ve risk faktörlerinin tanımlanmasına daha fazla vurgu yapılmasını önermektedir (35,36).

KAYNAKLAR

1. Calandre EP, Villademoros FR, Slim M. Alpha₂delta ligands, gabapentin, pregabalin and mirogabalin: a review of their clinical pharmacology and therapeutic use. *Expert Rev Neurother*. 2016;16(11):1263-1277. doi: 10.1080/14737175.2016.1202764. Epub 2016 Jul 7.
2. Neurontin[package insert]. New York: Pfizer, Inc.; 2015.
3. Driot D, Jouanous E, Oustric S, Dupouy J, Lapeyre-Mestre M. Patterns of gabapentin and pregabalin use and misuse: results of a population-based cohort study in France. *Br J Clin Pharmacol*. 2019 Jun; 85(6): 1260-1269. Published online 2019 Mar 28. doi:10.1111/bcp.13892
4. Stahl SM. Stahl'ın Temel Psikofarmakolojisi (Çev. Ed. İT Uzbay). İstanbul Tıp Kitabevi, İstanbul, 2012.
5. Bockbrader HN, Radulovic LL, Posvar EL, Strand JC, Alvey CW, Busch JA, Randinitis EJ, Corrigan B, Haig G, Boyd RA, Wesche DL. Clinical pharmacokinetics of pregabalin in healthy volunteers. 2010 Aug;50(8):941-50. doi: 10.1177/0091270009352087. Epub 2010 Feb 10.
6. Lyrica [package insert]. New York: Pfizer, Inc. 2016.
7. Schwan S, Sundström A, Stjernberg E, Hallberg E, Hallberg P. A signal for an abuse liability for pregabalin-results from the Swedish spontaneous drug reaction reporting system. *Eur J Clin Psychopharmacol* 2010; 66:947-53.
8. Tran Van Minh A, Dolphin AC. The alpha 2 delta ligand gabapentin inhibits the Rab11 dependent recycling of the calcium channel subunit alpha2delta-2. *J Neurosci*. 2010; 30(38):12856-67.
9. Keskinbora K, Pekel AF, Aydın I. Periferik nöropatik ağrının kontrolünde gabapentin ve amitriptilinin etkinliğinin karşılaştırılması. *Ağrı*. 2006; 18(2): 34-40.
10. Yılmaz B, Yaşar E, Köroğlu Omaç Ö, Göktepe AS, Tan AK. Gabapentin vs. Pregabalin for the Treatment of Neuropathic Pain in Patients with Spinal Cord Injury: A Crossover Study. *Turk J Phys Med Rehab* 2014;61:1-5.
11. Bonnet U, Scherbaum N. How addictive are gabapentin and pregabalin? A systematic review. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2017; 27: 1185-1215.

12. Lexi-Drugs. Lexicomp. Hudson: Wolters Kluwer Health, Inc. <http://online.lexi.com>. Accessed 6/12/16.
13. Martinotti G. Pregabalin in clinical psychiatry and addiction: pros and cons. *Expert Opin Investig Drugs*. 2012;21(9):1243-5.
14. Schifano F, Stefania Chiappini S. Pregabalin: A range of misuse related unanswered questions. *CNS Neurosci Ther*. 2019 May; 25(5): 659-660.
15. Morrison EE, Sandilands EA, Webb DJ. Gabapentin and pregabalin: do the benefits outweigh the harms? 2017; Dec;47(4):310-313. doi: 10.4997/JRCPE.2017.402.
16. Bastiaens L, Galus J, Mazur C. Abuse of gabapentin is associated with opioid addiction. *Psychiatr Q*. 2016.(Epub ahead of print).
17. Evoy KE, Morrison MD, Saklad SR. Abuse and Misuse of Pregabalin and Gabapentin. 2017 Mar;77(4):403-426. doi: 10.1007/s40265-017-0700-x.
18. Evoy K, Covvey JR, Peckham A, Ochs L, Hultgren KE. Reports of gabapentin and pregabalin abuse, misuse, dependence, or overdose: An analysis of the Food And Drug Administration Adverse Events Reporting System (FAERS) 2019 Aug;15(8):953-958. doi: 10.1016/j.sapharm.2018.06.018. Epub 2018 Jun 28.
19. Gaber S, Saleh E, Elshaikh S, Reyad R, Elramly M, Mourad I, Fattah MA. Role of Perioperative Pregabalin in the Management of Acute and Chronic Post-Thoracotomy Pain. ID Design Press, Skopje, Republic of Macedonia Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences. 2019 Jun 30; 7(12):1974-1978. <https://doi.org/10.3889/oamjms.2019.556>.
20. Cairns R, Schaffer AL, Ryan N, Pearson SA, Buckley NA. Rising pregabalin use and misuse in Australia: trends in utilization and intentional poisonings. *Addiction*. 2018; Aug: 659-9. <https://doi.org/10.1111/add.14412>.
21. Pontieri FE, Tanda G, Di Chiara G. Intravenous cocaine, morphine, and amphetamine preferentially increase extracellular dopamine in the "shell" as compared with the "core" of the rat nucleus accumbens. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1995; 92: 12304-12308.
22. Vashchinkina E, Piippo O, Vekovischeva O, Krupitsky E, Ilyuk R, Neznanov N, Kazankov K, Zaplatkin I, Korpi ER. Addiction related interactions of pregabalin with morphine in mice and humans: reinforcing and inhibiting effects. *Addict Biol*. 2018; 23(3): 945-958. doi: 10.1111/adb.12538. Epub 2017 Jul 25. PMID: 28741741 Clinical Trial.
23. Schifano F, Chiappini S. Pregabalin: A range of misuse-related unanswered questions. *CNS Neurosci*. 2019;00:1-2 <https://orcid.org/0000-0002-6810-1540>
24. Şengül CB, Şengül C, Albuz B. Is Prescription Drug Abuse in Prisons Changing? A Preliminary Study with Prison Doctors. *Journal of Dependence*. 2015;16(3):113-118.
25. Chiappini S, Schifano F. A decade of gabapentinoid misuse: an analysis of the European Medicines Agency's 'Suspected Adverse Drug Reactions' database. *CNS Drugs*. 2016. (Epub ahead of print).

26. Lowry F. Gabapentin new drug of abuse? Medscape medical news; December 11, 2015.
27. Erdoğan G, Ceyhan D, Güleç S. Pregabalin Kullanımı Sonrası Gelişen Muhtemel Kalp Yetmezliği-Olgusu. 2011; 23(2): 80-83 | DOI: 10.5505/agri.2011.35119.
28. Serpell M, Latymer M, Almas M, Ortiz M, Parsons B, Priato R. Neuropathic pain response better to increase doses of pregabalin: an in depth analysis of flexible-dose clinical trials. J Pain Res 2017; 10:1769-76.
29. Gomes T, Juurlink DN, Antoniou T, Mamdani MM, Paterson JM, Van den Brink W. Gabapentin, opioids, and the risk of opioid-related death: a population-based nested case-control study. PLoS Med. 2017;14:e1002396. [PMID: 28972983] doi:10.1371/journal.pmed.1002396.
30. Sağlık Bakanlığı Denetimli Serbestlik Tedavi hizmetleri konulu genelgesi. (2015/11). 14500235/010.06.02/450. Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü genelgesi. Ankara.
31. Tıbbi Biyokimya Laboratuvarlarında Uyuşturucu Madde Tarama Analizleri: Hangi Durumda Hangi Yöntem Seçilmeli. Saliha Aksun. Güncel Biyokimya Çalışmaları II, 2019. Editör: Doğan Yücel. Akademisyen yayınevi. Ankara.
32. Howland RH. Gabapentin for substance use disorders: is it safe and appropriate? J Psychosoc Nurs Ment Health Serv. 2014;52(2):13-6.
33. Smith BH, Higgins C, Baldacchino A, Kidd B, Bannister J. Substance misuse of gabapentin. Br J Gen Pract. 2012;62(601):406-7.
34. Grosshans M, Lemenager T, Vollmert C. Pregabalin abuse among opiate addicted patients. Eur J Clin Pharmacol. 2013;69(12): 2021-5.
35. Kapil V, Green JL, Le Lait MC, Wood DM, Dargan PI. Misuse of the c-aminobutyric acid analogues baclofen, gabapentin and pregabalin in the UK. Br J Clin Pharmacol. 2014;78(1):190-1.
36. Schifano F, Chiappini S, Corkery JM, Guirguis A. Abuse of prescription drugs in the context of novel psychoactive substances (NPS). A Systematic Review. Brain Sci. 2018; 8: E73.

Bölüm 5

ANEMİLER

Arzu KÖSEM¹

Hemoglobin değerinin; gebelerde 11 g/dL, gebe olmayan kadınlarda 12 g/dL, erkeklerde ise 13 g/dL'nin altında olması anemi olarak tanımlanmaktadır (1).

ERİTROSİT YAPIMINDA AZALMA (2,3)

Hemoglobin sentez bozukluğu (mikrositik anemi)

Demir eksikliği anemisi, Talasemiler, Sideroblastik anemiler, Kurşun zehirlenmesi.

DNA sentez bozukluğu (megaloblastik anemi)

Vitamin B12 eksikliği, Folat eksikliği.

Pluripotent kök hücre bozuklukları

Aplastik anemi, Lösemi, Myelodisplastik sendromlar.

Eritroid kök hücrede bozukluklar

Saf kırmızı seri aplazisi, Kronik böbrek yetmezliği, Endokrin hastalıklarda görülen anemiler, Konjenital diseritropoez.

Eritropoetik regülasyon bozukluğu

Düşük oksijen affiniteli hemoglobinopatiler.

Bilinmeyen veya çoklu mekanizma nedenli

Kronik hastalık anemisi, Kemik iliği infiltrasyonuna bağlı anemiler.

¹ Dr., Ankara Şehir Hastanesi, arzukosem@gmail.com

MALİGN HASTALIKLARDA ANEMİ (26)

Demir eksikliği anemisi, Hemolitik anemi, Miyelofitizik anemi, Kemoterapi veya radyoterapiye bağlı, Kronik hastalık anemisi, Amiloid birikimi, Miyelodisplastik sendromlar, Megaloblastik anemiler, Hipersplenizm, Malnutrisyon, Hemofagositoz, Gastrik cerrahi.

KAYNAKLAR

1. Altıparmak MR, Hamuryudan V, Sonsuz A. Cerrahpaşa İç Hastalıkları. 2. Baskı. İstanbul Tıp Kitabevi. 2012;187-320.
2. Erslev AJ. Clinical manifestations and classification of erythrocyte disorders. In: Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, Kipps TJ, Seligsohn U (eds). Williams Hematology. 6 th ed. New York. McGraw-HillCo., 2001;369-374.
3. Juillerat P, Peytremann-Bridevaux I, Vader JP et al. Appropriateness of colonoscopy in Europe (EPAGE II). Presentation of methodology, general results, and analysis of complications. Endoscopy. 2009;41:240-611.
4. Barton et al. Pica associated with iron deficiency o depletion: clinical and laboratory correlates in 262 non-pregnant adult out patients. BMC Blood Disorders. 2010; 22:109.
5. Sudhansu Chokroverty. Restless Legs syndrome. Sleep Disorders. Neurology. In Clinical Practice The Neuroloical Disorders. Third Edition. 2010; 1799-1801.
6. Clark SF. Iron deficiency anemia. Nutr Clin Pract. 2008;23:128-41.
7. Reynolds E. Vitamin B12, Folic Acid, and The Nervous System. Lancet Neurol. 2006; 5:949-960
8. Çağatay Ü, Güvenç B. Megaloblastik Anemiler. Çeviri Editörü: Sağlıkker Y. Harrison İç Hastalıkları Prensipleri. 15. Baskıdan Çeviri. 2004: 674-680.
9. Crayn, Elizabeth MD. Vitamin B12 deficiency; recognition and management. Primary Care Case Reviews 2002; 5:53-60.
10. Brouwer DAJ, Welten HTME, Reijngoud DJ, et al. Plasma folic acid cut off 2011;48-52.
11. Bishop DF, Henderson AS, Astrin KH. Human delta-aminolevulinate synthase: assignment of the housekeeping gene to 3p21 and the erythroid-specific gene to the X chromosome. Genomics 1990; 76: 207-14.
12. Parry GJ, Bredesen DE. Sensory neuropathy with low-dose pyridoxine. Neurology. 1985; 35:1466-8.
13. Segel GB, Lichtman MA. Aplastic anemia: Acquired and inherited. Williams Hematology 8th ed. Mc Graw Hill Companies Ed. Kaushansky K et al 2010;463-483.

14. Türk Hematoloji Derneği Aplastik Anemi Tanı ve Tedavi Klavuzu 2011;4-12
15. Türk Hematoloji Derneği Eritrosit Hastalıkları ve Hemoglobin Bozuklukları Tanı ve Tedavi Klavuzu 2011;28-31
16. Das SS. Autoimmune hemolytic anemia: From lab to bedside. Asian J Transfus Sci. 2014;8:5-12.
17. Swiecicki P.L.,Hegerova L.T.,Gertz M.A.Cold agglutinin disease. Blood. 2013;122:1114-1121.
18. Schur PH. IgG subclasses. Ann Allergy. 1987;58:89
19. Barros MM, Blajchman MA, Bordin JO. Warm autoimmune hemolytic anemia: recent progress in understanding the immunobiology and the treatment. Transfus Med Rev. 2010 Jul;24:195-210.
20. Kizaki, M.Ikeda Y. Red cell fragmentation and hemolysis in thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP). Nippon Rinsho 1993;51:117-121.
21. Song D, Wu LH, Wang FM, et al. The spectrum of renal thrombotic microangiopathy in lupus nephritis. Arthritis Res Ther 2013; 15:12.
22. McMinin JR, George JN. Evaluation of women with clinically suspected thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome during pregnancy. J Clin Apher. 2001; 16:202.
23. Booth KK, Terrell DR, Vesely SK. Systemic infections mimicking thrombotic thrombocytopenic purpura. Am J Hematol. 2011; 86:743.
24. George JN. Systemic malignancies as a cause of unexpected microangiopathic hemolytic anemia and thrombocytopenia. Oncology (Williston Park) 2011; 25: 908.
25. Spiekermann, K. Wormann, B.Hiddemann, W. Combination chemotherapy with CHOP for recurrent thrombotic thrombocytopenic purpura. Br J Haematol, 1997; 97:544-546.
26. Stasi R: Rituximab in autoimmune hematological diseases: not just matter of B cells. Semin Hematol. 2010; 47:170-179.

Bölüm 6

TIBBİ LABORATUVAR YÖNETMELİĞİ İLE TIBBİ BİYOKİMYA LABORATUVARLARINDA NELER DEĞİŞTİ?

Funda EREN¹

Tıbbi Laboratuvar Yönetmeliği 09.10.2013 tarih ve 2879 sayılı resmi gazetede yayımlanarak yürürlüğe girdi(1). Tıbbi Laboratuvar yönetmeliğinin yayımlanması ile laboratuvar alanında birçok ilk de hayatımıza girmiş oldu. Bu Yönetmelik kamu/özel ayrımı olmaksızın en küçüğünden en büyüğüne kadar tüm laboratuvarları kapsamıyla bir ilk olma özelliği taşımaktadır. Tıbbi laboratuvar yönetmeliğinin içeriğine bakacak olursak bir laboratuvarın kuruluşundan ruhsatlandırılmasına, çalışma usullerinden denetlenmesine her konuda bir standardizasyon sağladığını görüyoruz (2).

Yönetmelikle birlikte Sağlık Bakanlığınca bir Laboratuvar Bilimsel Danışma Komisyonu kuruldu. Bu komisyon laboratuvar hizmetlerinin geliştirilmesi, yapılan testlerle ilgili bilimsel görüş ortaya konulması amacıyla ilk kez kurulmuş oldu (3).

Yönetmeliğe göre sadece biyokimya, mikrobiyoloji ve patoloji laboratuvarları ruhsatlanabiliyor (4). Bununla birlikte ilk kez laboratuvarlar net bir biçimde sınıflandırılmış ve isimlendirilmiş oluyor. Üniversitelerin bünyelerinde çeşitli kliniklerin içinde kurulmuş faaliyet gösteren muhtelif küçük laboratuvarlar ruhsatlandırılmayacağından ortadan kalkmış oluyor. Yıllardır biyokimya veya mikrobiyoloji laboratuvarlarının içinde veya yakının-

¹ Uzm. Dr., Ankara Şehir Hastanesi Tıbbi Biyokimya Laboratuvarı,
fundakarakoyunlu@gmail.com

KAYNAKLAR

1. Resmi Gazete sayı: 28790
2. Tıbbi Laboratuvar Yönetmeliği madde: 2
3. Tıbbi Laboratuvar Yönetmeliği madde: 5
4. Tıbbi Laboratuvar Yönetmeliği madde: 9
5. Tıbbi Laboratuvar Yönetmeliği madde: 10
6. Tıbbi Laboratuvar Yönetmeliği madde: 11
7. Tıbbi Laboratuvar Yönetmeliği madde: 12
8. 95966346 /2014-4 sayılı Sağlık Bakanlığı genelgesi
9. Tıbbi Laboratuvar Yönetmeliği madde: 13
10. Tıbbi Laboratuvar Yönetmeliği madde: 14
11. Tıbbi Laboratuvar Yönetmeliği madde: 15
12. Tıbbi Laboratuvar Yönetmeliği madde: 16
13. Tıbbi Laboratuvar Yönetmeliği madde: 18
14. Tıbbi Laboratuvar Yönetmeliği madde: 19
15. Tıbbi Laboratuvar Yönetmeliği madde: 23
16. Tıbbi Laboratuvar Yönetmeliği madde: 24
17. Tıbbi Laboratuvar Yönetmeliği madde: 25
18. Tıbbi Laboratuvar Yönetmeliği madde: 26
19. Tıbbi Laboratuvar Yönetmeliği madde: 27
20. Tıbbi Laboratuvar Yönetmeliği madde: 28
21. Tıbbi Laboratuvar Yönetmeliği madde: 32
22. Tıbbi Laboratuvar Yönetmeliği madde: 35

Bölüm 7

UYGUNSUZ TEST İSTEMİ

Murat ALIŞIK¹

GİRİŞ

Laboratuvar testlerinin klinik kararlarda ve tedavi yaklaşımlarında önemli rolü vardır. Yapılan çalışmalarda laboratuvar testleri ile klinik karar verme düzeyinin %70'lere kadar çıkabildiği gösterilmiştir (1-3). Hatta bazı durumlarda, örneğin diabetes mellitus tanısı ve takibinde hemoglobin A1c (HbA1c) (4), miyokart enfarktüsü tanısında kardiyak troponin (5), gebelik tanısında β -HCG testi (6), kanama bozukluklarında koagülasyon testleri (7) gibi tanı koyma ve/veya takipte kullanılan laboratuvar testleri klinisyenler için tek seçenek gibi gözükmektedir.

Laboratuvar testlerinin bu önemli rolünün yanı sıra laboratuvar test istemlerinde uygunluk büyük önem taşımaktadır. Uygun test istemi hastanın klinik durumuna, hastalığın klinik seyrine, laboratuvar ve hastane imkanları gibi birçok faktöre bağlı olduğu için uygunsuz test istemini tanımlamak daha kolaydır. Uygunsuz test istemi; hasta tanı, tedavi ve takibinde bir değişikliğe sebep olmayacak testin istenmesi veya hasta tanı, tedavi ve takibinde bir değişikliğe sebep olabilecek testin istenmemesi olarak tanımlanabilir (8) . Yani uygunsuz test isteminde fazla test istemi olabileceği gibi, az test istemi de yer almaktadır (9).

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, e-mail: muratalisik@gmail.com

hasta sonuçlarına göre test eklenmesidir (42). Refleks test ve reflektif test uygulamalarının uygunsuz test istem sayılarını düşürdüğü bilinmesine rağmen (40) kullanımında halen soru işaretleri bulunmaktadır. Bu sorunlar ancak bu uygulamalar hakkında daha geniş araştırmalar sayesinde çözümlenebilir. Hasta yönetimi üzerindeki klinik etkinlikleri de tam olarak ortaya konulması ve daha standardize ve genel yaklaşımlar ile daha etkin olarak kullanılabilmesi sağlanmalıdır (41).

SONUÇ

Uygunsuz test istemi, hasta yönetimi açısından herhangi bir farklılık yaratmayacak testlerin istenmesi veya hasta yönetimini etkileyecek testlerin istenmemesi olarak tanımlanmaktadır. Uygunsuz test istemlerinin hem hasta güvenliğini, hem de hekim güvenliğini tehlikeye atması yanında getirdiği kaynak israfı, laboratuvarın ve klinisyenin iş yükünü arttırması, yanlış veya gecikmiş tanı ve tedaviye sebep olması, taburculuk sırasında bekleyen testleri artırarak yine hekim ve hasta güvenliğini tehlikeye atması gibi birçok olumsuz sonucu olabilmektedir. Uygunsuz test istemi ile ilgili birçok akılcı laboratuvar uygulamaları denenmektedir. Bunlar arasında semptomla göre algoritmalar oluşturmak, panel test isteminden uzaklaşmak veya organ-sistem bazlı panel test listesi oluşturmak, tekrar test istem aralıkları belirlemek, aynı gün içerisinde farklı hekimlerce istenen aynı tetkikleri engellemek, refleks veya reflektif test uygulamaları yer almaktadır.

KAYNAKLAR

1. Rohr U-P, Binder C, Dieterle T, Giusti F, Messina CGM, Toerien E, et al. The value of in vitro diagnostic testing in medical practice: a status report. J PLoS one. 2016;11(3):e0149856.
2. Lippi G, Bovo C, Ciaccio M. Inappropriateness in laboratory medicine: an elephant in the room? J Annals of translational medicine. 2017;5(4).

3. Ma I, Lau CK, Ramdas Z, Jackson R, Naugler C. Estimated costs of 51 commonly ordered laboratory tests in Canada. *Clinical Biochemistry*. 2019;65:58-60.
4. American Diabetes Association. Glycemic Targets: Standards of Medical Care in Diabetes—2020. *Diabetes Care*. 2020;43(Supplement 1):S1-S76.
5. Collet J-P, Thiele H, Barbato E, Barthélémy O, Bauersachs J, Bhatt DL, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2020.
6. Berger P, Sturgeon C. Pregnancy testing with hCG – future prospects. *Trends in Endocrinology & Metabolism*. 2014;25(12):637-48.
7. Reda S, Morimont L, Douxfils J, Rühl H. Can We Measure the Individual Prothrombotic or Prohemorrhagic Tendency by Global Coagulation Tests? *Hamostaseologie*. 2020;40(03):364-78.
8. von Meyer A, Cadamuro J. The preanalytical phase—a field for improvement. *Diagnosis*. 2019;6(1):1-3.
9. Montagnana M, Lippi GJECJ. The risks of defensive (emergency) medicine. The laboratory perspective. 2016.
10. Cadamuro J, Ibarz M, Cornes M, Nybo M, Haschke-Becher E, von Meyer A, et al. Managing inappropriate utilization of laboratory resources. *Diagnosis*. 2019;6(1):5-13.
11. Mrazek C, Simundic A-M, Salinas M, von Meyer A, Cornes M, Bauçà JM, et al. Inappropriate use of laboratory tests: How availability triggers demand – Examples across Europe. *Clinica Chimica Acta*. 2020;505:100-7.
12. Lippi G, Betsou F, Cadamuro J, Cornes M, Fleischhacker M, Fruekild P, et al. Preanalytical challenges – time for solutions. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*2019. p. 974.
13. Studdert DM, Mello MM, Sage WM, DesRoches CM, Peugh J, Zapert K, et al. Defensive medicine among high-risk specialist physicians in a volatile malpractice environment. 2005;293(21):2609-17.
14. Ortashi O, Virdee J, Hassan R, Mutrynowski T, Abu-Zidan FJBme. The practice of defensive medicine among hospital doctors in the United Kingdom. 2013;14(1):42.
15. Folkestad L, Brabrand M, Hallas PJUfl. Supervision of junior doctors and allocation of work tasks regarding admissions and further treatment of acute admitted patients. 2010;172(22):1662-6.
16. Sabzghabaei A, Shojae M, Amiri M, Akhoundzadeh N, Safari SJAjoem. The Veracity of Troponin Test Requests for Patients Presenting to the Emergency Department with Chest Pain; A Clinical Audit. 2017;1(1).
17. Huang H, Cunningham AM, Harrington AM. Simple Laboratory Test Uti-

- lization Interventions to Reduce Inappropriate Specialty Coagulation Testing. *American Journal of Clinical Pathology*. 2019;153(2):181-9.
18. Plebani M. Diagnostic errors and laboratory medicine—causes and strategies. *Ejifcc*. 2015;26(1):7.
 19. Plebani M. The detection and prevention of errors in laboratory medicine. *Annals of clinical biochemistry*. 2010;47(2):101-10.
 20. Tamburrano A, Vallone D, Carrozza C, Urbani A, Sanguinetti M, Nicolotti N, et al. Evaluation and cost estimation of laboratory test overuse in 43 commonly ordered parameters through a Computerized Clinical Decision Support System (CCDSS) in a large university hospital. *PLOS ONE*. 2020;15(8):e0237159.
 21. Ortashi O, Virdee J, Hassan R, Mutrynowski T, Abu-Zidan F. The practice of defensive medicine among hospital doctors in the United Kingdom. *BMC medical ethics*. 2013;14(1):42.
 22. van der Horst A, van de Wijngaart DJ, Scherrenburg J, van Dijk N, Janssens PM. Practical motives are prominent in test-ordering in the Emergency Department. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*. 2017;55(10):1523-9.
 23. Patel T, Karle E, Krvavac A. Avoiding Unnecessary Repeat Laboratory Testing. *Cureus*. 2019;11(10).
 24. Gandhi TK, Kachalia A, Thomas EJ, Puopolo AL, Yoon C, Brennan TA, et al. Missed and delayed diagnoses in the ambulatory setting: a study of closed malpractice claims. *Annals of internal medicine*. 2006;145(7):488-96.
 25. Liberman AL, Skillings J, Greenberg P, Newman-Toker DE, Siegal D. Breakdowns in the initial patient-provider encounter are a frequent source of diagnostic error among ischemic stroke cases included in a large medical malpractice claims database. *Diagnosis*. 2020;7(1):37-43.
 26. Makary MA, Daniel M. Medical error—the third leading cause of death in the US. *Bmj*. 2016;353.
 27. Walz SE, Smith M, Cox E, Sattin J, Kind AJ. Pending laboratory tests and the hospital discharge summary in patients discharged to sub-acute care. *Journal of general internal medicine*. 2011;26(4):393-8.
 28. Dalal AK, Poon EG, Karson AS, Gandhi TK, Roy CL. Lessons learned from implementation of a computerized application for pending tests at hospital discharge. *Journal of hospital medicine*. 2011;6(1):16-21.
 29. Were MC, Li X, Kesterson J, Cadwallader J, Asirwa C, Khan B, et al. Adequacy of hospital discharge summaries in documenting tests with pending results and outpatient follow-up providers. *Journal of general internal medicine*. 2009;24(9):1002-6.
 30. Roy CL, Poon EG, Karson AS, Ladak-Merchant Z, Johnson RE, Maviglia SM, et al. Patient safety concerns arising from test results that return after hospital discharge. *Annals of internal medicine*. 2005;143(2):121-8.

31. Callen J, Georgiou A, Li J, Westbrook JI. The safety implications of missed test results for hospitalised patients: a systematic review. *BMJ quality & safety*. 2011;20(2):194-9.
32. Driver BE, Scharber SK, Fagerstrom ET, Klein LR, Cole JB, Dhaliwal RS. The Effect of a Clinical Decision Support for Pending Laboratory Results at Emergency Department Discharge. *The Journal of emergency medicine*. 2019;56(1):109-13.
33. Wabe N, Li L, Sezgin G, Dahm M, Vecellio E, Lindeman R, et al. Pending laboratory test results at the time of discharge: a 3-year retrospective comparison of paper versus electronic test ordering in three emergency departments. *Stud Health Technol Inform*. 2018;252:164-9.
34. Darragh PJ, Bodley T, Orchanian-Cheff A, Shojania K, Kwan J, Cram P. A systematic review of interventions to follow-up test results pending at discharge. *Journal of general internal medicine*. 2018;33(5):750-8.
35. Wertheim BM, Aguirre AJ, Bhattacharyya RP, Chorba J, Jadhav AP, Kerry VB, et al. An educational and administrative intervention to promote rational laboratory test ordering on an academic general medicine service. *The American journal of medicine*. 2017;130(1):47-53.
36. Meng QH, Zhu S, Booth C, Stevens L, Bertsch B, Qureshi M, et al. Impact of the Cardiac Troponin Testing Algorithm on Excessive and Inappropriate Troponin Test Requests. *American Journal of Clinical Pathology*. 2006;126(2):195-9.
37. Lippi G, Brambilla M, Bonelli P, Aloe R, Balestrino A, Nardelli A, et al. Effectiveness of a computerized alert system based on re-testing intervals for limiting the inappropriateness of laboratory test requests. *Clinical biochemistry*. 2015;48(16-17):1174-6.
38. van Walraven C, Raymond M, Laboratories NoEOM. Population-based study of repeat laboratory testing. *Clinical chemistry*. 2003;49(12):1997-2005.
39. Smellie W. Time to harmonise common laboratory test profiles. *Bmj*. 2012;344:e1169.
40. Ferraro S, Panteghini M. The role of laboratory in ensuring appropriate test requests. *Clinical Biochemistry*. 2017;50(10):555-61.
41. McKeeman GC, Hall SL, Freedman DB. Reflex and reflective testing practice in Clinical Biochemistry in the United Kingdom—a national survey. *Annals of Clinical Biochemistry*. 2020;57(1):77-87.
42. Verboeket-van de Venne WP, Aakre KM, Watine J, Oosterhuis WP. Reflective testing: adding value to laboratory testing. *Clin Chem Lab Med*. 2012;50(7):1249-52.

Bölüm 8

TIBBİ LABORATUVARLARDA POSTANALİTİK EVRE

Kübranur ÜNAL¹

GİRİŞ

Klinik laboratuvar testleri hastalıkların tanı, tedavi ve takibinde çok önemli bir yer tutmaktadır. Sağlık kuruluşlarına başvuran kişilerin büyük bir kısmına laboratuvar testi yapılmaktadır. Laboratuvar hataları; yanlış tanıya, yanlış tedaviye, gecikmiş tanıya ve zaman kaybına yol açtığı için klinik laboratuvarların uluslararası standartlarda kaliteli ve doğru sonuçlar vermesi hedeflenir (1). Bu sebeple Toplam Test Sürecindeki tüm adımlar dikkatlice incelenerek gerekli görüldüğü durumlarda iyileştirme çalışmaları yapılmalıdır.

TOPLAM TEST SÜRECİ

Klinisyenin hastadan testi istemesi ile başlayıp, test sonucunun klinisyene iletilerek hasta için kullanıldığı sürece Toplam Test Süreci denir. Bu süreci kontrollü bir şekilde yönetmek ve denetlemek için Toplam Test Süreci 3 evreye ayrılır (2).

¹ Doç. Dr., Gazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Ana Bilim Dalı.
e-mail: kubranurunal@gazi.edu.tr

yeni test eklenmesi, test sonuçları hakkında yorumlarının yapılması, klinikler ile daha güçlü iletişim kurması ve konsültasyon gibi diğer asli görevlere daha fazla zaman ayırabilmek mümkün olabilecektir.

SONUÇ

Postanalitik evrede hata oranları düşünülenenden daha fazladır. Postanalitik evrenin kalite standartları çerçevesinde yönetimi hastaya hızlı ve doğru tanı/tedavi uygulamayı sağlamaktadır. Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Tetkik ve Teşhis Hizmetleri Dairesi Başkanlığı tarafından yayımlanan “Akılcı Laboratuvar Kullanımı Projesi” postanalitik sürecin daha iyi yönetilmesi için birçok prosedür içermektedir. Klinik laboratuvarlarda postanalitik süreç yönetiminin önemi günümüzde artık daha iyi bilinmektedir. Postanalitik süreç yönetimi şu an klinik laboratuvarlarda en sıcak konulardan biri olarak durmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Howanitz PJ. (2005) Errors in laboratory medicine: practical lessons to improve patient safety. Arch Pathol Lab Med, 129(10):1252-1261.
2. T.C. Sağlık Bakanlığı (2016) Sağlıkta Kalite Standartları (SKS). (24/06/2019 tarihinde <https://dosyahastane.saglik.gov.tr/Eklenti/7273,sks-saglikta-kalite-standartlari-2pdf.pdf?0> adresinden ulaşılmıştır).
3. College of American Pathologists (2010) Laboratory accreditation program. (24/06/2019 tarihinde https://webapps.cap.org/apps/docs/laboratory_accreditation/checklists/laboratory_general_sep07.pdf adresinden ulaşılmıştır).
4. ISO 15189 (2012) Medical laboratories - particular requirements for quality and competence. (24/06/2019 tarihinde <https://www.iso.org/obp/ui/#iso:std:iso:15189:ed-3:v2:en> adresinden ulaşılmıştır).
5. 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, 45:712-9.
6. M. Plebani. (2006) Errors in clinical laboratories or errors in laboratory medicine? Clin Chem Lab Med, 44(6):750-759.

7. Breil, B., Fritz, F., Thiemann, V., & Dugas, M. (2011). Mapping turnaround times (TAT) to a generic timeline: a systematic review of TAT definitions in clinical domains. BMC medical informatics and decision making, 11(1), 34.
8. Mario Plebani, Michael Laposata, George D. Lundberg. (2011) The Brain-to-Brain Loop Concept for Laboratory Testing 40 Years After Its Introduction. Am J Clin Pathol, 136:829-833.
9. T.C. Sağlık Bakanlığı (2018) Akılcı Laboratuvar Kullanımı-Karar Sınırı (Eşik Değer), Kritik Değer (Panik Değer) ve Ölçüm Birimlerinin Harmonizasyonu. (24/06/2019 tarihinde <https://dosyamerkez.saglik.gov.tr/Eklenti/15143,karar-siniri-esik-deger-kriek42009846pdf.pdf?0> adresinden ulaşılmıştır).
10. T.C. Sağlık Bakanlığı (2018) Akılcı Laboratuvar Kullanımı-Refleks Test ve Reflektif Test Uygulamaları. (24/06/2019 tarihinde <https://dosyamerkez.saglik.gov.tr/Eklenti/15130,akilci-laboratuvar-kullanimi-refleks-test-ve-refleustyazipdf.pdf?0> adresinden ulaşılmıştır).
11. Hawkins R. (2012) Managing the pre- and post-analytical phases of the total testing process. Ann Lab Med., 32(1):5–16.
12. Iglesias, N., Petersen, P. H., & Ricós, C. (2005). Power function of the reference change value in relation to cut-off points, reference intervals and index of individuality. Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM), 43(4), 441-448.
13. T.C. Sağlık Bakanlığı (2018) Akılcı Laboratuvar Kullanımı-Onay Destek Sistemi. (24/06/2019 tarihinde <https://dosyamerkez.saglik.gov.tr/Eklenti/15045,tibbi-laboratuvarda-onay-desteek41916132pdf.pdf?0> adresinden ulaşılmıştır).