

SAĞLIK BİLİMLERİ ALANINDA AKADEMİK ÇALIŞMALAR- II (2025/2)

Editör:

Doç. Dr. Sonat Pınar KARA
Dr. Öğr. Üyesi Mahmut PADAK

ARTİKEL AKADEMİ: 390

Sağlık Bilimleri Alanında Akademik Çalışmalar - II (2025/2)

Editör: Doç. Dr. Sonat Pınar KARA
Tekirdağ Namık Kemal Üniversite Hastanesi
ORCID: 0000-0002-8018-4879

Editör: Dr. Öğr. Üyesi Mahmut PADAK
Harran Üniversitesi; Sağlık Bilimleri Fakültesi
ORCID: 0000-0001-6863-1907

ISBN 978-625-5674-30-2
Birinci Basım: Kasım - 2025

Ofset Hazırlık: Artikel Akademi

Baskı ve Cilt: Uzunist Dijital Matbaa Anonim Şirketi
Akçaburgaz Mah.1584.Sk.No:21 / Esenyurt - İSTANBUL
Matbaa Sertifika No: 68922

Artikel Akademi bir Karadeniz Kitap Ltd. Şti. markasıdır.

©Karadeniz Kitap - 2025

Akademik etik kurallara
bağlı kalınarak yapılacak olan alıntılar ve tanıtım maksadıyla yapılacak
olan kısa alıntılar dışında, yazılı izni alınmadan, tümünün veya bir
kısımının elektronik, mekanik ya da fotokopi yoluyla, basımı, yayımı,
kopyalanması, çoğaltımı veya dağıtımı yapılamaz.

KARADENİZ KİTAP LTD. ŞTİ.
Koşuyolu Mah. Mehmet Akfan Sok. No:67/3 Kadıköy-İstanbul
Tel: 0 216 428 06 54 // 0530 076 94 90

Yayıncı Sertifika No: 19708
mail: info@artikelakademi.com
www.artikelakademi.com

SAĞLIK BİLİMLERİ ALANINDA AKADEMİK ÇALIŞMALAR- II (2025/2)

Editör:

Doç. Dr. Sonat Pınar KARA
Dr. Öğr. Üyesi Mahmut PADAK

YAZARLAR

Prof. Dr. Göksel ARLI

Doç. Dr. Elif GENÇ-TETİK

Öğr. Gör. Dr. Eda TURAN AYHAN

Öğr. Grv. Ekin AYDIN

Uzm. Dr. Fırat BEDİR

Uzm. Dr. Mehmet BELER

Bilal GÜNAY

*Yazar sıralaması akademik
ünvanlar dikkate alınarak
düzenlenmiştir.

artikol
akademi

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	7
1. BÖLÜM	
İLERİ DÜZEY PARENTERAL FORMÜLASYON TEKNOLOJİLERİ.....	9
Öğr. Gör. Eda TURAN AYHAN	
2. BÖLÜM	
BİYOTEKNOLOJİK ÜRÜNLERİN FORMÜLASYONU VE STABİLİTE SORUNLARI	23
Öğr. Gör. Dr. Eda TURAN AYHAN	
3. BÖLÜM	
TÜRKİYE’DE SAĞLIKTA ŞİDDETİN YÖNETİMİ: POLİTİKALARIN EVRİMİ, KURUMSAL MEKANİZMALAR VE UYGULAMA SÜREÇLERİ.....	35
Doç. Dr. Elif GENÇ-TETİK& Bilal GÜNAY	
4. BÖLÜM	
ÇOCUKLUK ÇAĞINDA BAĞIŞIKLIK SİSTEMİNİN AŞIRI UYARIMI: POST-ENFEKSİYÖZ HİPERENFLAMASYON	53
Uzm. Dr. Fırat BEDİR	
5. BÖLÜM	
BENİGN PROSTAT HİPERPLAZİSİ	71
Uz. Dr. Mehmet BELER	
6. BÖLÜM	
VERTİGO	79
Uz. Dr. Mehmet BELER	

7. BÖLÜM

MAGNEZYUMUN FİZYOLOJİK ROLÜ VE TERAPÖTİK POTANSİYELİ.....91

Öğr. Grv. Ekin AYDIN & Prof. Dr. Göksel ARLİ

8. BÖLÜM

FE²⁺ VE FE³⁺ DEMİR BİLEŞİKLERİNİN KİMYASAL, BİYOYARARLANIM VE KLİNİK ÖZELLİKLERİ 103

Öğr. Grv. Ekin AYDIN & Prof. Dr. Göksel ARLİ

ÖNSÖZ

Sağlık bilimleri, insan yaşamının kalitesini, süresini ve refahını doğrudan etkileyen, dinamik ve sürekli gelişen bir alandır. Bireysel sağlık hizmetlerinden küresel halk sağlığı stratejilerine kadar uzanan bu geniş yelpaze, multidisipliner yaklaşımları zorunlu kılmaktadır. *Sağlık Bilimleri Alanında Akademik Çalışmalar -III (2025/3)* başlıklı bu eser, alanında yetkin çok sayıda akademisyenin titiz çalışmalarını bir araya getirerek bu zorunluluğa güçlü bir yanıt vermektedir.

Bu kitap, hem teorik derinliği hem de pratik uygulama potansiyelini birleştiren, özenle seçilmiş bölümlerden oluşmaktadır. Kitabın bu çeşitliliği, sağlık bilimleri alanındaki güncel araştırma eğilimlerini ve çözüm bekleyen kritik sorunları kapsamlı bir biçimde ele almaktadır.

Bu eserin temel amacı, disiplinler arası bir platform oluşturarak, akademisyenler, öğrenciler ve sağlık profesyonelleri arasında bilgi akışını sağlamak ve yeni araştırma alanlarına ilham vermektir. Her bir bölüm; değerli bilim insanlarının alanlarındaki derin birikim ve özgün metodolojik yaklaşımlarıyla zenginleşmiştir.

Kitabın, sağlık hizmetlerinin planlanmasından yürütülmesine, hastaların bakım kalitesinin artırılmasından yeni tedavi yöntemlerinin keşfedilmesine kadar geniş bir alanda pratik ve teorik katkılar sunmasını temenni ederiz.

Bu eserin ortaya çıkmasında emeği geçen tüm yazarlarımıza, en içten teşekkürlerimizi sunarız. *Sağlık Bilimleri Alanında Akademik Çalışmalar -III (2025/3)* kitabının, alana katkı sağlaması ve yeni tartışmaların kapısını aralaması dileğiyle.

Saygılarımızla,

Editörler:

Doç. Dr. Sonat Pınar KARA
Dr. Öğr. Üyesi Mahmut PADAK

1. BÖLÜM

İLERİ DÜZEY PARENTERAL FORMÜLASYON TEKNOLOJİLERİ

Öğr. Gör. Eda TURAN AYHAN

Adıyaman Üniversitesi

Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Teknoloji

edaturan@adiyaman.edu.tr

<https://orcid.org/0000-0002-1381-3196>

GİRİŞ

Parenteral kelimesi, Yunanca para (yanında) ve enteron (bağırsak) kelimelerinden türetilmiştir ve çoğunlukla ilaçların deri altı, kas içi veya damar içi uygulanmasını ifade eder (Dornblaser vd. 2013). Parenteral teriminin sözlük tanımı enteral olmayan veya oral olmayandır ve bu nedenle, kesin bir dille ifade etmek gerekirse, parenteral terimi oral yol dışında uygulanan tüm ürünleri kapsar. Ancak farmasötik gelenek, enjeksiyon yoluyla uygulanan ilaçları tanımlamak için parenteral terimini kullanır. Parenteral uygulamanın en yaygın yolları intravenöz, subkutan ve intramüsküler olmakla birlikte, intraarteriyel ve intravitreal gibi daha az kullanılan çeşitli yollar da mevcuttur. Ayrıca, subkutan implantlar gibi ürünler genellikle parenteral olarak sınıflandırılır (Broadhead ve Gibson, 2016). Enjeksiyonlar hızlı etki eder; intravenöz uygulama 15-30 saniye, intramüsküler uygulama 10-20 dakika ve subkutan uygulama 15-30 dakika sürer. Parenteral olarak uygulanan ilaçlar, ağızdan alınanlara kıyasla daha hızlı emilir, yani etkileri daha hızlı başlar. Gastrointestinal sistemde sindirim sürecinden geçmedikleri için farklı şekilde metabolize edilirler ve bu da ağızdan alınan ilaçlara göre daha güçlü bir etki sağlar. Parenteral ilaçlar, ağızdan başka yöntemlerle verilen pirojen içermeyen, steril doz formlarıdır. Ayrıca neredeyse %100 biyoyararlanıma sahiptirler, bu da onları ağızdan alındığında zayıf emilen veya etkisiz

olan ilaçlar için uygun hale getirir. Enjeksiyonlar çeşitli tıbbi maddeler içerebilir (Manchanda vd. 2020).

Parenteral uygulama yolu, özellikle bilinci kapalı hastalara reçete edilen dar terapötik indeksli ve düşük biyoyararlanımlı aktif farmasötik maddelerin verilmesi için en etkili yoldur. İlacın terapötik etkili konsantrasyonunu korumak için, sonuçta hastada rahatsızlığa yol açan sık enjeksiyonlar gerekir. Parenteral ilaç taşıyıcı sistemler alanında, ilacın öngörülebilir bir şekilde hedeflenmiş ve sürekli salımını sağlamak için formülasyon teknolojilerinde büyük ilerlemeler kaydedilmiştir. Bu bölüm, genel bir girişle birlikte parenteral ilaç salım sistemlerindeki son ve önemli gelişmeleri incelemektedir. Ayrıca, geleneksel parenteral ilaç salım sistemleriyle ilişkili sorunların üstesinden gelmek için ilaç salımında yeni sistemlerin önemi de ele alınmaktadır (Nikita vd., 2023).

Parenteral preparatlar, ilaçların gastrointestinal sistemi atlayarak doğrudan kan dolaşımına verilmesini sağlayarak modern tıpta kritik bir rol oynar. Bu kitap bölümünde, formülasyon, avantaj ve dezavantaj hususları da dahil olmak üzere parenteral preparatın çeşitli yönlerine genel bir bakış sunulmaktadır. Bu bölümde, enjeksiyonlar, infüzyonlar ve implantlar gibi farklı parenteral dozaj formları ele alınarak avantajları ve sınırlamaları vurgulanmaktadır. Parenteral ürünlerin güvenliğini ve etkinliğini sağlamak için kalite kontrol önlemlerinin önemi vurgulanmaktadır. Ayrıca, yeni ilaç verme teknolojileri ve sürekli salımlı formülasyonlar da dahil olmak üzere parenteral uygulama sistemlerindeki son gelişmeleri ele almaktadır. Genel olarak, parenteral preparat hakkında kapsamlı bir bakış sunmayı ve farmasötik bilim ve klinik uygulama alanındaki önemini vurgulamayı amaçlamaktadır (Gulati ve Gupta, 2011; Nikam vd. 2023; Patel ve Patel, 2010)

1. PARENTERAL PREPARATLARIN SINIFLANDIRILMASI

Parenteral Preparatlar “EP5 - Avrupa Farmakopesine” göre 6 sınıfa ayrılır (European Pharmacopoeia 6.0):

A. Enjeksiyonlar: Steril çözeltiler, emülsiyonlar veya süspansiyonlardır. Etkin maddelerin ve eklenen yardımcı maddelerin suda, uygun susuz bir sıvıda veya bu taşıyıcıların bir karışımında çözülmesi, emülsifiye edilmesi veya süspanse edilmesiyle hazırlanırlar. Uygun görünürlük koşulları altında incelenen enjeksiyon çözeltileri berraktır ve neredeyse hiç partikül içermez. Enjeksiyon emülsiyonları herhangi bir faz ayrımı belirtisi göstermez. Enjeksiyon süspansiyonları, çalkalandığında kolayca dağılan ve doğru dozun alınmasını sağlayacak kadar stabil kalan bir süspansiyon

oluşturan bir tortu içerebilir.

B. İnfüzyonlar: Sürekli faz olarak su içeren steril, sulu çözeltiler veya emülsiyonlardır. Genellikle kan açısından izotoniktirler. Esas olarak büyük hacimlerde uygulanmak üzere tasarlanmıştır. İnfüzyonlar herhangi bir antimikrobiyal koruyucu içermez. Uygun görüş koşulları altında incelenen infüzyon çözeltileri berraktır ve neredeyse hiç partikül içermez. İnfüzyon emülsiyonları herhangi bir faz ayrımı belirtisi göstermez.

C. Enjeksiyon veya infüzyon konsantreleri: Seyreltildikten sonra enjeksiyon veya infüzyon için tasarlanmış steril çözeltilerdir. Uygulamadan önce, reçete edilen bir sıvı ile reçete edilen hacme kadar seyreltilirler. Seyreltildikten sonra, enjeksiyon veya infüzyon gerekliliklerini karşılarlar.

D. Enjeksiyon veya infüzyon tozları: Son kaplarında dağıtılan katı, steril maddelerdir ve reçete edilen hacimde bir steril sıvı ile çalkalandığında hızla berrak ve neredeyse partikül içermeyen çözeltiler veya homojen süspansiyonlar oluştururlar. Çözündükten veya süspansiyon haline getirildikten sonra, enjeksiyon veya infüzyon gerekliliklerini karşılarlar. Parenteral kullanım için dondurularak kurutulmuş ürünler, enjeksiyon veya infüzyon tozu olarak kabul edilir.

E. Enjeksiyonluk jeller: Enjeksiyon bölgesinde aktif maddenin/maddelerin modifiye edilmiş salımını garanti altına almaya uygun viskoziteye sahip steril jellerdir.

F. İmplantlar: Parenteral implantasyon ve aktif maddenin/maddelerin uzun süre salınması için uygun boyut ve şekilde steril, katı preparatlardır. Her doz steril bir kapta sağlanır.

2. PARENTERAL YOLLA İLAÇ UYGULAMANIN AVANTAJLARI VE DEZAVANTAJLARI

Diğer ilaç taşıyıcı sistemlerinde olduğu gibi parenteral yolla ilaç kullanımının da aşağıda tartışılacak olan bazı avantajları ve dezavantajları vardır (Ludwig, 2019; Nikam vd.2023).

Avantajlar:

- ✓ Parenteral uygulama yolu, özellikle bilinci kapalı hastalara reçete edilen dar terapötik indeksli ve düşük biyoyararlanımlı aktif farmasötik maddelerin verilmesi için en etkili yoldur.
- ✓ Parenteral formülasyonlar, özellikle intravenöz olarak uygulandığında,

ilacın kan dolaşımına doğrudan erişimini ve belirli hedef bölgelerde ilacın etkisinin hızlı bir şekilde başlamasını sağlar.

- ✓ Hızlı etki başlangıcı gerektiren ilaçlar için faydalıdır.
- ✓ Kan dolaşımına veya dokulara daha yüksek konsantrasyonda ilaç sağlar, ciddi bakteriyel enfeksiyonlarda avantajlıdır.
- ✓ Etki süresi, formülasyon değiştirilerek uzatılabilir.
- ✓ IV infüzyon, diğer yolların kan seviyelerinde dalgalanma olmadan sürekli olarak ihtiyaç duyulan miktarda ilaç sağlar.
- ✓ İnfüzyon hızı ayarlanabilir - duruma göre daha fazla veya daha az ilaç sağlamak için
- ✓ Bilinci kapalı, ishal veya kusması olan hastalar için faydalıdır.
- ✓ Tahriş edici ürünler ve ilk geçiş metabolizmasına sahip ürünler için uygundur.
- ✓ Sindirim sıvısı tarafından parçalanmış ilaçlar için uygundur.
- ✓ İlaçları ağızdan alamayan hastalar için faydalıdır
- ✓ Ağızdan alınmayan ilaçlar için uygundur
- ✓ Acil durumlar için faydalıdır.

Dezavantajlar ise şu şekildedir:

- Parenteral ilaç uygulaması, vücudun doğal bariyerleri (bağırsak, deri ve mukoza zarları) aşıldığı için hasta için önemli riskler oluşturabilir (Ludwig, 2019; Nikam vd.2023).
- Hastayı fiziksel, kimyasal ve mikrobiyal kirlenmelerden korumak için dozaj formu üretimi boyunca en yüksek kalite ve saflık standartları korunmalıdır. Binlerce şişeden oluşan bir partiden tek bir kontamine flakon bile hastaya ciddi şekilde zarar verebilir. Ayrıca, enjeksiyon sırasında uygunsuz veya kötü aseptik teknik kullanılırsa hasta da benzer şekilde zarar görebilir. İlaç üreticileri için asgari kalite standartları, teknoloji ilerledikçe sürekli gelişen mevcut iyi üretim uygulamaları ile ifade edilmektedir. Hastalara parenteral dozaj formları uygularken, hekimler, eczacılar, hemşireler ve diğer sağlık profesyonellerinin de sıkı iyi aseptik uygulamaları takip etmeleri konusunda eşit bir sorumluluk yükü vardır. Parenteral ilaç tedavisiyle ilişkili hastane enfeksiyonları önemli bir sorun olmaya devam etmektedir. Diğer formülasyonlara göre sterilite ve pirojenik olmama açısından sıkı kontrol gerektirir (Agoram vd. 2016; Muheem vd. 2020; Nema Ludwig 2016).

- Üretimi daha pahalı ve maliyetlidir.
- Enjekte edildikten sonra kontrol edilemez
- Enjeksiyonlar enjeksiyon bölgesinde ağrıya neden olabilir. Enjeksiyon sırasında doku hasarı potansiyeli vardır. Enjeksiyon bölgesinde hassasiyet veya alerjik reaksiyon oluşma riski vardır.
- İlaçları hazırlamak ve uygulamak için özel ekipman, cihaz ve teknikler gerektirir.
- Yanlış yoldan verilirse, yan etkiyi kontrol etmek zordur. Doz aşımı durumunda hastayı kurtarmak zordur.
- Kendi kendine kolayca uygulanamazlar.

3. PARENTERAL SİSTEMLERİN FARMASÖTİK FORMLARI

Çözeltiler, süspansiyonlar, enjeksiyon veya infüzyon için emülsiyonlar, enjeksiyon veya infüzyon için tozlar, enjekte edilebilir jeller ve implantlar parenteral preparatlar olarak kabul edilir. Bunlar, doğrudan bir hayvanın veya insanın sistemik dolaşımına uygulanmak üzere tasarlanmış steril formülasyonlardır. İleri düzey parenteral formülasyon teknolojileri, ilaçların ve besinlerin sindirim sistemi dışında, steril bir şekilde enjeksiyon, infüzyon veya implantasyon yoluyla doğrudan vücuda verilmesini sağlayan gelişmiş yöntemlerdir. Bu teknolojiler, lipozomlar, mikro küreler, nanosistemler, emülsiyonlar, süspansiyonlar, tozlar ve büyük hacimli çözeltiler gibi çeşitli formlarda ilaçları hazırlayarak ilaçların etkinliğini artırır ve salımını kontrol eder (Gulati ve Gupta, 2011; Patel ve Patel, 2010; Ludwig, 2019).

3.1. Çözeltiler

En basit ve en temel enjeksiyon formülasyonu, vücut dokuları ve kan pH'ına yakın (pH 7,4) su bazlı izotonik bir sistemin geliştirilmesidir. Parenteral solüsyonlar; büyük hacimli parenteral, küçük hacimli parenteral ve irrigasyon solüsyonları olarak sınıflandırılır. İnfüzyon sıvıları, tipik olarak intravenöz enjeksiyonla verilenlerden daha büyük hacimli olarak sınıflandırılır. İnfüzyonlar genellikle yoğun bakım, elektrolit dengesizliği, sıvı replasmanı vb. sırasında kullanılan bileşenleri içerir (Muheem vd. 2020; Nema ve Ludwig 2016). Enjekte edilebilir bir ürünün en basit ve en kullanışlı sunum şekli, pH değeri kan ve vücut dokularının pH değerine yakın olan (pH 7,4) izotonik sulu bir çözelti-

tidir. Çözeltilerin formülasyonu, taşıyıcıları ve ilave maddeleri içerir. Enjekte edilebilir çözeltilerin hazırlanmasında kullanılan üç tür taşıyıcı vardır. Bunlardan biri, ilacın uygulama sırasında eklendiği resmi olarak tanınan sulu taşıyıcılardır (örneğin sodyum klorür enjeksiyonu, ringer enjeksiyonu, dekstroz enjeksiyonu, laktatlı ringer enjeksiyonu vb.). İkincisi, ilacı suyla birlikte kısmen çözmek için kullanılan suyla karışabilen taşıyıcılardır (örneğin kardiyak glikozit çözeltileri etil alkolde hazırlanır ve glikoller barbitüratları çözmek için kullanılır, ancak bu preparatlar kas içine verilir). Üçüncü ve son kategori, sabit yağlar olan sulu olmayan taşıyıcıları içerir. Amerika Farmakopesi (USP) spesifikasyonlarına göre, sabit yağlar vücutta kolayca metabolize edilebilmeleri için bitkisel kökenli olmalıdır (örneğin pamuk tohumu yağı, mısır yağı). Parenteral çözeltilere eklenen maddeler antimikrobiyal ajanlar, tamponlar, şelat oluşturuvcu ajanlar vb. içerebilir. Dar terapötik indekse ve stabil sulu farmasötik bileşimlere sahip birçok ilaç, parenteral çözeltiler olarak formüle edilir (Fox, 2006; Ummadi vd. 2013).

3.2. Süspansiyonlar

Parenteral süspansiyonlar, çözünmeyen veya az çözünen ilaçların uygulanması için kullanışlı bir dozaj formudur. İlaç, sulu/yağlı süspansiyonlar için sırasıyla sulu/yağlı çözeltide dağıtılır. Parenteral uygulama için bir süspansiyonun sahip olması gereken temel özellik, enjeksiyon sırasında doku tahrişine neden olmamasıdır. Dağılan ilacın daha geniş yüzey alanı, daha yüksek çözünürlük sağlayarak ilacın emilimi için yüksek düzeyde kullanılabilirlik sağlar. Parenteral süspansiyon, enjeksiyon bölgesinden çözeltiliye kıyasla daha uzun süreli salım sağlar. Bu sistem deri altı ve kas içi yolla kullanılır. Süspansiyonlar, ilaç katı formda bulunduğundan hidroliz ve oksidasyona karşı daha fazla direnç sağladıkları için çözeltilerden daha iyidir. Tüm bu faydalara rağmen süspansiyonlarla ilgili birçok sorun vardır; formülasyondaki zorluk, üretim ve kullanım arasındaki dönemde süspansiyonların stabilizasyonu ve uygulama sırasında dozun homojen olmama olasılığı. Süspansiyonlar, ilacın sürekli salımını sağlar (Ludwig, 2016).

3.3. Emülsiyonlar

Emülsiyon, biri diğerinin içinde eşit olarak dağılmış ve çapları büyük kolloidal partiküllerin çaplarına eşit veya daha büyük küreciklerden oluşan, birbirine karışmayan iki sıvının birleştirilmesiyle hazırlanan iki fazlı bir sistemdir. Emülsiyonlar genellikle total parenteral beslenme (TPN) uygulamasında kullanılır. TPN,

beslenmelerini yemek yoluyla alamayan hastaların, özellikle koma hastaları vb. için beslenme uygulamasıdır. Genellikle cerrahi müdahalelerden sonra iyileşme döneminde kullanılır. Emülsiyonlar genellikle iki kategoriye ayrılır: Su içinde yağ emülsiyonu (y/s tipi) olarak bilinen sulu bir çözeltiliye batırılmış/çevrelenmiş bir damla organik sıvıdan oluşan heterojen bir sistem ve su içinde yağ emülsiyonu (s/y tipi) olarak bilinen organik çözeltilere batırılmış/çevrelenmiş bir damla sudan oluşan heterojen bir sistem (Lovelyn, 2011). Emülsiyon formülasyonu, farmasötik yağları (çözeltilerde sulu olmayan taşıyıcılarda belirtildiği gibi), farmasötik emülgatörleri (yüzey aktif maddeler, doğal polimerler, ince taneli katılar), koruyucuları ve antioksidanları içerir (Patel vd. 2018; Lovelyn ve Attama, 2011).

Emülsiyon formülasyonundaki adımlar, formülasyonun türüne, yani y/s emülsiyonu veya s/y emülsiyonu olup olmadığına bağlıdır ve ilacın karıştırılacağı iç faz seçilir. Dış fazda, emülsifikasyon sırasında oluşan damlacıkları stabilize etmek için farmasötik emülgatör eklenir. İlaç ve iç faz karışımı, iç faz damlacıklarını kırmak için yüksek basınçlı homojenizasyonla emülgatör ve dış faz karışımına dökülür. Emülgatör, iç faz damlacıklarını stabilize etmek için tüm yüzeyi kaplar (Jaiswal vd. 2015).

4. İLERİ DÜZEY PARENTERAL FORMÜLASYON TEKNOLOJİLERİ

Parenteral ilaç tedavisi acil durumlarda kullanılmaktadır, ancak bu geleneksel parenteral formülasyonlarla ilişkili ilaç çözünürlüğü, ürün stabilitesi (özellikle biyofarmasötiklerde), ilaç salımı (kas içi veya deri altı enjeksiyondan sonra sürekli/kontrollü salımlı formülasyonlar) ve üretilebilirlik gibi birçok sorun bulunmaktadır. Mevcut senaryoda, parenteral ilaç salımı alanında bir dizi teknolojik ilerleme kaydedilmiş ve bu da ilaç hedeflemesinin yanı sıra farmasötik olarak aktif bileşenin sürekli veya kontrollü salımına olanak tanıyan sistemlerin geliştirilmesine yol açmıştır. Yeni parenteral formülasyonlar; nanopartiküller, niozomlar, lipozomlar, polimerik miseller gibi parenteral yolla kolloidal ilaç salımını ve yerinde oluşturulan parenteral ilaç salınım sistemini içerir.

4.1. Mikro ve Nanopartiküller

Son zamanlarda, nano ve mikropartikül yaklaşımı popüler hale gelmiştir. Partikül boyutundaki bir azalma, yüzey alanının artmasına ve dolayısıyla daha hızlı çözünme ve emilime neden olur. Bu aynı zamanda birçok ilacın biyoyararlanımını da artırır.

4.2. Lipid Mikro ve Nanopartiküller

Parenteral ilaç taşıyıcı sistemler için geleneksel lipid sistemleri, deri altı veya kas içi enjeksiyon için yağ çözeltileri, süspansiyonlar ve emülsiyonlardan oluşur. Bu sistemlere lipofilik bir ilacın dahil edilmesi oldukça kolaydır ve ilacın bu sistemlerden salımı, esas olarak çözünmüş ilacın enjeksiyon bölgesindeki yağlı taşıyıcıdan sulu ortama aktarılmasıyla kontrol edilir. Oysa bu lipid sistemlerine hidrofilik ilacın dahil edilmesi oldukça zahmetlidir. Suda çözünen ve çözünmeyen ilaçların parenteral sürekli salınımı için gelişmiş lipid mikro ve nanopartikül sistemleri geliştirilmiştir. Deri altı ve kas içi enjeksiyonlara ek olarak, nano boyuttaki lipid partikül sistemleri intravenöz olarak da verilebilir. katı lipid nanopartiküller (SLN), nanoyapılı lipid taşıyıcı (NLC) lipid ilaç konjugatı (LDC) ve polimerik nanopartiküller, sırasıyla katı bir lipid matrisine sahip nanometre aralığındaki partiküller ve doğal/sentetik polimerlerdir. Partikül dispersiyonları, lipid, polimer ve ilaca ek olarak stabilizatör olarak yüzey aktif maddeler içerir. SLN'ler, yüzey aktif maddelerle stabilize edilen katı lipidlerden (yani oda sıcaklığında ve vücut sıcaklığında katı olan lipidler) oluşan nanopartiküllerdir. SLN'leri ilacın parenteral uygulaması için uygun kılan temel özellikler, mükemmel fiziksel stabilite, içerdiği kararsız ilaçların bozunmaya karşı korunması, kontrollü ilaç salımı ve bölgeye özgü hedeflemedir. NLC, yükleme verimliliğini artırmak ve partiküllerden istenmeyen anda ilaç salımını önlemek için belirli bir nanoyapıya sahip nanopartikül lipid taşıyıcısıdır. Esas olarak katı lipid ile birlikte sıvı lipidleri kullanır ve bu da polimorfik dönüşüm olasılığını azaltır.

4.3. Nanoemülsiyonlar

Nanoemülsiyonlar, ortalama damlacık çapı 100 ila 500 nm aralığında olan şeffaf veya yarı saydam yağ-su (y/s) veya su-y yağ (s/y) sistemleridir. Eşanlamalı olarak mini emülsiyonlar veya mikron altı emülsiyonlar olarak da bilinirler. Bunlar, iki karışmayan fazın emülgatörler yardımıyla stabilize edilerek tek bir faz oluşturduğu termodinamik olarak kararlı sistemlerdir. Faz ters çevirme sıcaklığı yöntemiyle nanoemülsiyon oluşumu üzerine yapılan çalışmalar, minimum damlacık boyutu ile emülsiyondaki yağın tamamen çözünmesi arasında bir ilişki gösterdiğinden, sistem "tek fazlı" olarak kabul edilir. Dağılım faz damlacığının boyutu nano seviyeye düştükçe, sistem berraklaşma ve çözünme eğilimindedir ve bu da mikroemülsiyonlara kıyasla tek fazlı olarak kabul edilir. Sistem, makroemülsiyonlarla ilişkili temel sorunlar olan kremalaşma, flokülasyon, birleşme ve sedimentasyon gibi sorunlardan yoksundur. Nanoemülsiyon üretim yöntemleri, kullanılan enerjiye göre sınıflandırılabilir. Yüksek enerjili yöntemler arasında

yüksek basınçlı homojenizasyon, mikroakışkanlaştırma, ultrasonifikasyon bulunurken, düşük enerjili yöntemler arasında kendiliğinden emülsifikasyon, çözücü difüzyon yöntemi ve faz ters çevirme sıcaklığı (PIT) bulunur. Nanoemülsiyon sistemlerinin bileşenleri arasında hint yağı, hindistan cevizi yağı, soya fasulyesi yağı, buğday tohumu yağı, keten tohumu yağı, zeytinyağı, fıstık yağı, PEG bitkisel yağı gibi yağlar; bitkisel ve hayvansal kaynaklardan elde edilen doğal lesitinler, poloksamerler, polisorbitatlar, stearylamin, oleylamin gibi emülgatörler ve antioksidanlar (tokoferol), tonisite değiştiriciler (gliserol, sorbitol), koruyucular, pH ayarlama ajanları gibi katkı maddeleri bulunur içerir (Patel vd. 2018; Lovelyn ve Attama, 2011; Jaiswal vd. 2015).

4.4. Lipozom

Lipozomlar, içlerinde sulu bir merkez bulunan bir lipid çift tabakasıyla tasvir edilen yuvarlak veziküllerdir. Yapının diğer kısımları, film geçirgenliğini kolaylaştırmak için sterollerle (kolesterol gibi) birleştirilmiş fosfolipitler veya tasarlanmış amfifillerdir. İnce film hidrasyonu, lipozomlar için en yaygın kullanılan formülasyon stratejisidir; bu stratejide, ilaçlı veya ilaçsız lipid kısımları organik bir çözücü içinde parçalanır. Daha sonra bir Rota-evaporatör çözücüyü buharlaştırır ve bu, filmin sulu bir çözücü içinde yeniden hidrasyonunu sağlar. Alternatif teknikler arasında geçiş aşaması buharlaştırma, katılaştırma kurutma ve etanol enjeksiyonu yer alır. Katman çıkarma, sonikasyon, homojenizasyon ve dondurma-çözme gibi stratejiler, boyut ve boyut dağılımını düzenlemek için kullanılmaktadır. Lipozomlar, boyut, düzenleme, yük ve lamellerite açısından çeşitlilik gösterecek şekilde planlanabilir ve işlenebilir. Lipozom inovasyonundaki ileri araştırmalar sayesinde, insanlar için çeşitli lipozom bazlı ilaç sistemleri mevcuttur.

İlaçların lipozomlarda enkapsüle olması, öncelikle farmakokinetik ve farmakodinamik parametrelerdeki düzenlemeler yoluyla terapötik aktivitelerini iyileştirmiştir. Çeşitli çözücülere sahip ilaçlar lipozomlarda kapsüllenebilir; hidrofobik ilaçlar hidrofilik ilaçlara göre avantajlıdır ve fosfolipid çift katmanları sulu çöküntüye kaplanır. Klinik olarak, lipozomlar kanserle ilişkili iletim sistemleri için yoğun bir şekilde araştırılmış ve geliştirilmiştir. Ancak bu ümit verici sonuçlara dayanarak, şu anda çeşitli diğer hastalıklar/bozukluklar için de araştırılmaktadır. Şu anda, piyasada çok sayıda lipozom formunda ilaç formülasyonu bulunmaktadır.

5. STERİL ÜRETİM GEREKLİLİKLERİ

Parenteral preparatlar, sterilitiyi sağlamak ve kontaminantların girişini ve mikroorganizmaların büyümesini önlemek için tasarlanmış malzemeler ve yöntemler kullanılarak hazırlanır. Diğer farmasötik dozaj formları gibi, amaçlanan kullanım için güvenli olmalı ve farmakopelerde tanımlanan farmasötik kalite kriterlerini karşılamalıdır. Parenteral preparatlar steril olmalarının yanı sıra pirojen içermemelidir. Formülasyonlar için uygun çeşitli sterilizasyon teknikleriyle sterilité elde etmek mümkündür. Öte yandan, pirojen içermeyen ürünler pirojen içermeyen farmasötik bileşenlerin, ilaç maddelerinin veya API'lerin (Etkin İlaç İçerikleri) kullanımını gerektirir ve yardımcı maddeler genellikle tek dozluk cam veya plastik kaplarda (poliolefin veya poli vinil klorür (PVC) günümüzde daha az tavsiye edilmektedir) veya kullanım kolaylığı için giderek artan bir şekilde önceden doldurulmuş kalemler veya şırıngalarda sağlanır.

Kalite kontrolü, örnekleme, spesifikasyonlar, testler, dokümantasyon, gerekli salım prosedürleri, ilgili testler ile ilişkilendirilecek ve ürün, kalitesi tatmin edici bulunmadıkça kullanıma veya satışa sunulmayacaktır.

Steril parenteral ürünler üzerinde gerçekleştirilen temel kalite kontrol testleri şunlardır (Nikam vd. 2023):

5.1. pH

pH, hidrojen potansiyeli içeren bir çözeltideki proton (H⁺) konsantrasyonunun ölçüsüdür. Çözeltinin pH'ı pH metre ile ölçülür.

5.2. Sterilite Testi

Bu, parenteral uygulamanın en önemli özelliklerinden biridir. Bu, ortamda bakteri bulunmadığı anlamına gelir. Sterilite testleri aşağıdaki yöntemler kullanılarak gerçekleştirilir:

a) Membran filtrasyon yöntemi

0,22 mikronluk filtreler, ile sterilizasyon yapılır. Vakum, filtrasyon işlemine yardımcı olur. Filtreleme tamamlandığında, membran ikiye bölünür ve kültür ortamı içeren iki test tüpüne yerleştirilir. Bakteriler kültür ortamı içeren bir test tüpünde gelişmezse, numunenin kontaminasyondan arınmış olduğu varsayılır. Yetersiz çevre koşulları nedeniyle gözle görülür mikrobiyal üreme gözlemlenirse veya test geçersiz sayılırsa, sterilité testleri

tekrarlanır (Akers vd. 2002; Thomas vd. 2018; USP 71).

b) Doğrudan Transfer Sterilite Testi

Katı dozaj formları, tozlar, merhemler ve kremler gibi filtrelenebilen tıbbi cihazların ve ilaçların taranma yöntemine doğrudan transfer sterilite testi denir. Bu steril test prosedüründe (SCDM), test materyalleri doğrudan sıvı Tiyoglikolat ortamına (FTM) ve soya kazeini sindirim ortamına yerleştirilir. İki ortam 14 gün boyunca kültüre alınır ve mikrobiyal üreme günlük olarak izlenir (Akers vd. 2002; Thomas vd. 2018; USP 71).

5.3. Sızıntı Testi

Bu test, sterilitiyi korumak için atılması gereken kısmen kapalı ampulleri belirlemek için kullanılır. Test, ampullerin bir vakum odasına yerleştirilmesini ve %0,5 ila %1 metilen mavisi pigment çözeltisine daldırılmasını içerir. Yıkamadan sonra ampul üzerinde mevcut olduğunda, herhangi bir delikten veya renk üreten bir desende gözeneklere nüfuz etmesi için ampule negatif basınç uygulanır (Akers vd. 2002; Thomas vd. 2018; USP 71).

5.4. Berraklık Testi

Ürün kabının görsel muayenesi genellikle bağımsız bir kişi tarafından, her temiz dış kabın iyi ışıkta, gözlerdeki yansımaya karşı karıştırılarak ve maddenin dönmesini önlemek için siyah beyaz bir arka plan üzerinde incelenerek gerçekleştirilir. Berraklık testi için kap, siyah beyaz bir arka plan üzerinde ışıkla görsel olarak incelenir (Akers vd. 2002; Thomas vd. 2018; USP 71).

5.5. Partikül Madde Testi

Parenteral enjeksiyon ve infüzyon preparatları, görünmez partiküller açısından değerlendirilir ve bu amaçla öncelikle mikroskopik partikül sayımı testi uygulanır. Gerektiğinde ışık engelleme (ince partikül) sayımı testi ve hafif bulanıklık oluşturabilen partiküllerin değerlendirilmesine yönelik testler de yapılabilir; ancak bu testler belirli bir ön hazırlık gerektirir. Partikül sayımı yöntemleri emülsiyonlar ve kolloidler gibi opak ya da transparan olmayan ürünler için uygun olmadığından, bu tür preparatlar standart partikül sayım testlerine tabi tutulmaz. Parenteral ürünlerde partikül kontaminasyonu, hastalar için potansiyel bir risk

kaynağı olduğundan bu değerlendirmeler kritik öneme sahiptir (Akers vd. 2002; Thomas vd. 2018; USP 71).

5.6. Stabilité Testi

İlacın oksidasyon, hidroliz, izomerizasyon, polimerizasyon, dekarboksilasyon, nem, ısı ve ışıktan kaynaklanan güvensizliği stabilité testi ile ortaya çıkarılır. Stabilité çalışmaları, Uluslararası Uyum Konseyi (ICH) gerekliliklerine göre belirli bir ortamda belirli bir süre boyunca gerçekleştirilir (Akers vd. 2002; Pub-Med, 2025; USP 71;).

SONUÇ

Etkin madde ve formülasyon geliştirmedeki sürekli ilerlemeler, geleneksel uygulama yoluyla uygulanması oldukça zor olacak daha fazla farmasötik olarak aktif dozaj formunun ortaya çıkmasını sağlayacaktır. Uzun süreli salımlı parenteral ürünler karmaşık dozaj formlarıdır, ancak biyoaktif moleküllerin kontrol-lü salımında oldukça cazip bir yaklaşım olarak ortaya çıkmıştır. Son yıllarda, düzenleyici onaylar ve birçok yeni ürünün piyasaya sürülmesiyle kanıtlandığı üzere, parenteral sürekli salım sistemlerinin geliştirilmesinde önemli ilerlemeler kaydedilmiştir. Yukarıda belirtilen ilaç salım sistemleri, kanser tedavisi, radyo görüntüleme, gen tedavisi, AIDS tedavisi vb. gibi birçok uygulama için büyük bir potansiyele sahiptir. Her salım sisteminin kendine özgü avantajları ve dezavantajları olduğu gibi yeni parenteral ilaç salım sistemleri ilaçların biyoyararlanımını iyileştirebilme özelliğiyle avantaj sunabilmektedir. Bu sistemler ayrıca, geleneksel dozaj formlarına kıyasla asit ve enzime duyarlı ilaçlar için de uygulama alanı bulabilmektedir.

KAYNAKÇA

- Dornblaser, E. K., Way, S. L., & Brazeau, G. A. (2013). Dosage Forms: Parenterals. In Encyclopedia of Pharmaceutical Science and Technology, Six Volume Set (Print.) s. 884-897: CRC Press
- Broadhead, J., ve Gibson, M. (2016). Parenteral dosage forms. In Pharmaceutical preformulation and formulation. s. 337-359. CRC Press.
- Manchanda, S., Das, N., Chandra, A., et al. (2020) Fabrication of advanced parenteral drug-delivery systems. Drug Delivery System s.47-84.
- Nikam Nikita, R., Vaishnavi, A., Lalchand, D. (2023). Parenteral drug delivery approach: an overview. Journal of xidian university, 17(1), s.386-400.
- Gulati, N., Gupta, H. (2011). Parenteral Drug Delivery: A Review. Recent Patents on Drug Delivery & Formulation 5:s.133-145.
- Patel, R., Patel K. (2010). Advances in novel parenteral drug delivery systems. Asian Journal of Pharmaceutics. 4:s.193-199.
- European Pharmacopoeia 6.0 Parenteral preparations
- Ludwig, J. D. (2019). Parenteral dosage forms: introduction and historical perspective. In Parenteral Medications, Fourth Edition. s. 3-9. CRC Press.
- Agoram, B., Sagawa, K., Shanker, R., Singh, S. (2016). Parenteral dosage forms: introduction and historical perspective. Pharmaceutical Dosage Forms: Parenteral Medications. s.15-20.
- Muheem, A., Zafar, S., Jahangir, M.A., vd. (2020). Recent Advances in the Development of Parenteral Dosage Forms. Pharmaceutical Drug Product Development and Process. s.97-124.
- Nema S, Ludwig J.D. (2016). Pharmaceutical Dosage Forms. Parenteral Medications. 3 Volume Set. CRC Press
- Ummadi, S., Shravani, B., Rao, N. R., Reddy, M. S., & Sanjeev, B. (2013). Overview on controlled release dosage form. System, 7(8), s.51-60.
- Fox, L. M. (2006). The science and practice of pharmacy. American Journal of Pharmaceutical Education, 70(3), 71.
- Patel, M.R, Patel, R.B, Thakore, S.D. (2018). Nanoemulsion in drug delivery. Applications of Nanocomposite Materials in Drug Delivery. s.667-700.
- Lovelyn, C., Attama, A.A. (2011). Current State of Nanoemulsions in Drug Delivery.

Journal of Biomaterials and Nanobiotechnology. s.626–639.

Jaiswal, M., Dudhe, R., Sharma, P.K. (2015). Nanoemulsion: an advanced mode of drug delivery system. *Biotechnology*. 5:s.123–127.

General Chapters: USP 71. Sterility Tests. http://www.pharmacopeia.cn/v29240/usp29nf24s0_c71.html. Accessed 22 Nov 2025.

Akers, M., Larrimore, D., Guazzo D. (2002). Parenteral Quality Control: Sterility, Pyrogen, Particulate, and Package Integrity Testing. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*. 19:s.273–273.

Thomas, S., Mahendran, S., Selvakumar R. (2018). Formulation And Evaluation Of An Injectable Solution As A Dosage Form. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*. 8:s.81–87.

Surface properties of glass containers for parenteral solutions - PubMed. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/922239/>. Accessed 22 Nov 2025

2. BÖLÜM

BİYOTEKNOLOJİK ÜRÜNLERİN FORMÜLASYONU VE STABİLİTE SORUNLARI

Öğr. Gör. Dr. Eda TURAN AYHAN

Adıyaman Üniversitesi

Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Teknoloji

edaturan@adiyaman.edu.tr

<https://orcid.org/0000-0002-1381-3196>

GİRİŞ

1800’li yıllardan bu yana biyolojik moleküller terapötik olarak kullanılmaya başlanmıştır. İnsan vücudunun özel hücreler ve proteinlerden oluştuğundan bu yana, üstel ilerlemeler, farmasötik uygulamalar için sürekli olarak yüksek kaliteli proteinler, antikorlar ve peptitler üreten teknolojilerin önünü açmıştır (Ho, 2013). Eczacılık literatürünün kabul görmüş bir parçası haline gelmiş biyolojik, biyofarmasötik ve farmasötik biyoteknoloji ürünleri veya biyoteknoloji ilaçları gibi terimler bazen birbirinin yerine kullanılabilir. Ancak bazen farklı anlamlar taşıyabilmektedir. Eczacılık çevrelerinde “biyolojik” genellikle kandan elde edilen tıbbi ürünleri, aşıları, toksinleri ve alerjen ürünleri ifade eder. Biyoteknolojinin biyolojikten çok daha farklı bir anlamı vardır. Biyoteknoloji, biyolojik sistemlerin (örneğin hücreler veya dokular) veya biyolojik moleküllerin (örneğin enzimler veya antikorlar) ticari ürünlerin üretiminde kullanımına denir (Walsh, 2013).

Biyofarmasötik ürünler; proteinler, peptitler, nükleik asitler, tam hücreler, viral partiküller ve aşıları içeren çeşitli bir ürün grubunu temsil eder. Biyolojik aktiviteyi korumak için makromolekül veya hücrenin konformasyonunun korunması

gerekir ve biyolojik aktivite ve karakterizasyon deneyleri için hayvan modelleri genellikle ilk formülasyon çalışmalarıyla birlikte geliştirilir. Sonuç olarak, formülasyon araştırmacıları, küçük moleküllerle ilişkili olanlardan önemli ölçüde farklı zorluklarla karşı karşıya kalırlar (Parkins ve Lashmar, 2000). Başarılı bir formülasyon çalışması, ilgilenilen makromolekülün nasıl parçalandığını ve bunun biyolojik performansı, metabolik ömrü ve immünojenik risk üzerindeki olası etkilerini bilmeye dayanır. Ancak bu parçalanma süreçleri genellikle karmaşıktır ve birçok birbirine bağlı fiziksel ve kimyasal faktörden oluşur. Bozunma; makromolekülün üretimi, izolasyonu, saflaştırılması, formülasyonu, depolanması ve iletimi sırasında meydana gelebileceğinden, formülasyon bilimcisinin biyoproses ve analitik metodolojileri geliştirenlerle yakın bir şekilde çalışması gerekir (Parkins ve Lashmar, 2000).

Son yıllarda, protein ve peptit mühendisliği alanında muazzam ilerlemeler kaydedilmiş ve biyolojik yanıt düzenleyicilerin vücuttaki işlev görme şekli daha iyi anlaşılmıştır. Rekombinant DNA tekniklerinin veya katı faz protein sentezinin kullanımıyla, terapötik olarak uygulanabilir çok çeşitli düzenleyici ajanların ticari ölçekte üretilmesi artık mümkündür. Bu tür yanıt düzenleyici ajanların kataloğu giderek artmakta ve interferonlar, interlökinler, monoklonal antikorlar, koloni uyarıcı faktörler, rekombinant insan insülini, insan büyüme hormonları, antikoagülan ilaçlar ve inflamatuvar veya kontraseptif özelliklere sahip bileşikler kapsamaktadır (Burgess, 1993; Speedie vd. 1994). Piyasadaki terapötik ajanların önemli bir bölümünü oluşturan biyoteknoloji temelli farmasötik ürünler, onaylı ürün sayısının artması ve klinik çalışmalara dahil olan ürünler nedeniyle sürekli olarak gelişmektedir. Biyoteknoloji alanı, sağlık hizmetleri de dahil olmak üzere insan amaçları için canlı sistemleri veya bileşenlerini kullanır. Biyoteknolojik tedavilerin geliştirilmesi çok sayıda karmaşık adım içerir ve çok çeşitli hususlara dikkat edilmesini gerektirir. Bu nedenle, biyoteknoloji tabanlı ilaçların geleneksel ilaçlardan nasıl farklılaştığını anlamak hayati önem taşır. Günümüzde antibiyotikler, enzimler, aşılarda ve monoklonal antikorlar gibi farklı terapötik ajan sınıfları biyoteknoloji yoluyla üretilmektedir (Deb vd. 2019). Bu bölümde, biyoteknoloji kökenli ilaçlar için standart üretim çerçevesini açıklıyor ve bu ürünlerde karşılaşılan tekrarlayan sorunları vurgulayarak farmakokinetik profillerini ele alıyoruz.

1. PROTEİN, PEPTİD VE NÜKLEİK ASİT TEMELLİ İLAÇLARIN FORMÜLASYON STRATEJİLERİ

Biyofarmasötikler, rekombinant deoksiribonükleik asit (rDNA) teknolojisiyle üretilen ve mikrobiyal hücrelerden üretilen karmaşık terapötik moleküllerdir. Biyofarmasötik kategorisi sitokinler, interferonlar, interlökinler, hormonlar, hematopoez uyarıcı faktörler, büyüme faktörleri, pıhtılaşma faktörleri, aşılarda, enzimler, monoklonal antikorlar, hücre tedavisi, antisens ilaçlar ve peptit terapötiklerini içerir. İlk biyofarmasötik olan insülin 1982 yılında geliştirilmiş ve sonraki yıllarda çeşitli klinik durumların yönetimi için birçok biyolojik ilaç onaylanmıştır. 2020 yılında en çok satan on ilahtan beşi biyolojiktir. Biyofarmasötikler, diyabet de dahil olmak üzere birçok hastalığın tedavi biçiminde devrim yaratmıştır çünkü her hastanın kendine özgü tıbbi durumlarını karşılayacak şekilde özelleştirilebilmektedirler. Biyoteknoloji sayesinde ilaç, her bir hastalığa özgüllükleri değiştirmek için rDNA teknolojileri kullanılarak genetik olarak değiştirilebilir. rDNA teknolojisinin keşfi, yeni ilaç geliştirme süreçlerine katkı sağlamış ve biyofarmasötik endüstrisini dönüştürmüştür (Parasuraman vd. 2024).

Son kırk yılda, multipl skleroz, meme kanseri, tiroid kanseri ve edinilmiş immün yetmezlik sendromu (AIDS) tedavileri de dahil olmak üzere birçok biyolojik ilaç hastalarda kullanım için onaylanmış ve bugün piyasada bulunmaktadır (Dasani vd. 2023). Tüm dünyada, rDNA teknolojisiyle biyofarmasötik üretimindeki yenilikler dikkat çekmektedir. Biyofarmasötikler birçok klinik ortamda uygulanabilir ve hastalık teşhisi, önlenmesi ve tedavisinde çeşitli avantajlara sahiptir. Biyolojikler ve biyobenzerler, rekombinant tedavide, antikor tedavisinde, hücre tedavisinde ve gen tedavisinde kullanılan iki tür biyofarmasötiktir. Biyolojik ilaçlar, hücrelerde üretilen büyük protein kaynaklı bileşiklerdir; biyobenzerler ise biyolojik ilaçlara çok benzeyen ve klinik kullanımları onaylanmış bileşiklerdir. Kimyasal ilaçlarla karşılaştırıldığında, biyofarmasötiklerin üretimi karmaşıktır, birçok farklı uygulama yoluna sahiptir ve farklı farmakokinetik özelliklere sahiptir. Sonuç olarak, üretim maliyetleri yüksektir ve anti-ilac anti-korlarını indükleyebilirler; bu da sonunda etkinlikte azalmaya veya biyogüvenlikte eksikliğe yol açabilir (Chen vd. 2018).

DNA (deoksiribonükleik asit), insanlar ve neredeyse tüm diğer canlı organizmalar için genetik bir plan görevi görür. İnsan vücudundaki hemen hemen her hücre aynı DNA setini içerir. Bu materyalin çoğu çekirdekte nükleer DNA olarak bulunurken, daha küçük bir kısmı mitokondride mitokondriyal DNA (mtDNA) olarak bulunur. DNA'daki genetik bilgi dört kimyasal baz tarafından kodlanır: adenin (A), guanin (G), sitozin (C) ve timin (T). İnsan DNA'sı bu bazlardan yak-

laşık üç milyar içerir ve bunların %99'undan fazlası tüm bireyler arasında paylaşılır. Bu bazların özel dizilimi, bir organizmayı inşa etmek ve sürdürmek için biyolojik talimatları belirler; tıpkı harflerin farklı sıralarda dizilmesinin kelimeleri ve cümleleri oluşturmaya benzer. Bazlar tamamlayıcı bir şekilde eşleşerek (A ile T ve C ile G) baz çiftleri oluşturur. Her baz bir şeker ve fosfat grubuna bağlanır ve birlikte bir nükleotit oluştururlar. Nükleotidler, baz çiftlerinin basamakları, şeker-fosfat omurgasının ise yanları oluşturduğu bir merdiveni andıran ikonik çift sarmal yapıya dönüşen iki karşıt zincir halinde hizalanır. DNA'nın temel bir özelliği, her bir zincirin yeni bir tamamlayıcı zincir oluşturmak için şablon görevi görmesiyle çoğalabilme kapasitesidir (Parasuraman, 2024).

Nükleik asitler, DNA replikasyonu ve protein üretim adımları (transkripsiyon ve translasyon) gibi temel hücresel işlevlerin merkezinde yer alır. DNA, hücre bölünmesi ve hücrenin düzgün çalışması için gerekli olan kalıtsal bilgileri içerir; bu bilgiler arasında DNA'nın RNA'ya dönüşümü ve ardından RNA'nın proteinlere çevrilmesi de bulunur. Bu yollar hem normal hem de kötü huylu hücrelerde meydana gelir, bu nedenle kanser karşıtı tedaviler için yaygın hedeflerdir. DNA ile etkileşime giren ilaçlar iki ana kategoriye ayrılır: kanserojen etkilerin neden olduğu DNA hasarını önleyen ajanlar ve kanser hücrelerinin veya mikroorganizmaların DNA'sını kasıtlı olarak bozan ve muhtemelen sağlıklı hücreleri de etkileyen ajanlar. Mevcut nükleik asitlere (DNA veya RNA) zarar veren bileşikler, hücre bölünmesini ve hücresel aktiviteyi bozarak onları kanser karşıtı ajanlar ve bazı antibiyotikler olarak kullanışlı hale getirir (Madkour, 2017).

Lipozomlar gibi lipit bazlı veziküller, kanser, kronik enfeksiyonlar ve otoimmün durumlar dahil olmak üzere hastalıkların tedavisi için umut verici bir strateji sunar. İlaç enkapsülasyon tekniklerindeki gelişmeler, terapötik moleküllerin lipozomlara verimli bir şekilde yüklenmesini sağlayarak sistemik toksisitenin azaltılmasına yardımcı olur. Hastalıktan sorumlu hatalı genleri düzeltmeyi amaçlayan gen terapisi, genel olarak somatik ve germ hattı yaklaşımları olarak ikiye ayrılır. DNA, tamamlayıcı DNA, tüm genler, RNA türleri ve oligonükleotidler gibi çok çeşitli nükleik asit bazlı yapılar, gen terapisinde ve genişleyen moleküler tıp alanında temel araçlar olarak hizmet eder. Bu durum, geleneksel ilaçlardan temelde farklı mekanizmalarla çalışan yeni bir tedavi teknolojisi sınıfı olan “nükleik asit ilaçları”nın ortaya çıkmasına yol açmıştır (Madkour, 2017).

“Nükleik asit tedavileri”, genetik bilgiyi kodlayan ve düzenleyen DNA ve RNA gibi nükleik asitlerden yararlanır. Bu ajanlar, geleneksel küçük moleküllü ilaçlar ve antikor bazlı tedavilerin erişemediği mRNA ve miRNA gibi hedefler üzerinde etki göstererek, onları gelecek vaat eden bir yeni nesil ilaç sınıfı haline getirir. Bu tedavilerin daha önce yönetilmesi zor olan hastalıkların tedavisini

mümkün kılabilceği için dünya çapında yoğun araştırmalar devam etmektedir. Bununla birlikte, (i) nükleik asitlerin vücutta bozunmaya yatkınlığı, (ii) olası güvenlik endişeleri ve (iii) etkili ilaç salım sistemlerinin (DDS) geliştirilmesiyle ilişkili zorluklar gibi bazı engeller hala varlığını sürdürmektedir.

Son birkaç yılda, protein ve peptit mühendisliği alanı hızla gelişti ve vücuttaki biyolojik tepki düzenleyicilerinin mekanizmaları hakkındaki bilgi büyük ölçüde arttı. Rekombinant DNA tekniklerinin veya katı faz protein sentezinin kullanımıyla, terapötik olarak uygulanabilir çok çeşitli düzenleyici ajanların ticari ölçekte üretilmesi artık mümkündür. Yanıtı değiştiren ajanların yelpazesi genişlemeye devam etmekte ve artık interferonlar, interleokinler, monoklonal antikorlar, koloni uyarıcı faktörler, rekombinant DNA türevi insan insülini, insan büyüme hormonları, antikoagülanlar ve inflamatuvar veya kontraseptif aktiviteye sahip bileşikler kapsamaktadır. Biyoteknoloji yoluyla geliştirilen terapötik ajanlar, şu anda araştırma ve geliştirme aşamasında olan ilaçların en büyük bölümünü oluşturmaktadır. Örneğin, renal plazminojen aktivatörü (k-PA), protein C, atriyal natriüretik peptit (ANP) ve çeşitli apolipoproteinler gibi giderek artan sayıda kardiyovasküler ilişkili protein, terapötik kullanım için araştırılmaktadır.

Kan pıhtılarını çözen ve miyokard enfarktüsünün tedavisinde kritik öneme sahip trombolitik ilaçlar arasında, pıhtılarla ilişkili proteinlere seçici olarak bağlanan t-PA (Genentech tarafından onaylanmıştır); spesifik olmayan ve birden fazla bölgede kanamaya yol açabilen ürokinaz; ürokinazın bir öncüsü olan k-PA bulunur. ve pıhtı oluşumu ve pıhtı yıkımı arasında dengeyi korumaya yardımcı olan bir antikoagülan olan protein C. Ayrıca, oksijen serbest radikallerini nötralize eden bir enzim olan süperoksit dismutaz da araştırılmaktadır; çünkü bir pıhtı çözüldüğünde ve daha önce tıkanmış dokulara kan akışı yeniden başladığında seviyeleri artmaktadır. Kolesterolün kanda taşınmasında rol oynayan apolipoproteinler de, atardamarlarda kolesterol birikimini (arterioskleroz) önlemeye yardımcı olabilecekleri için araştırılmaktadır (Manning vd. 198; Parasuraman, 2024).

2. BİYOTEKNOLOJİ TABANLI FARMASÖTİK ÜRÜNLERLE İLGİLİ SORUNLAR

Protein ve peptit bozunması genel olarak kimyasal ve fiziksel mekanizmalardan kaynaklananlar olarak ikiye ayrılabilir. Bozunma, çeşitli kimyasal ve fiziksel mekanizmalar yoluyla meydana gelebilir. Kimyasal bozunma, bağların oluşumunu veya kopmasını içerebilirken, fiziksel bozunma moleküler konformasyon, adsorpsiyon, agregasyon ve çökeltmedeki değişiklikleri kapsar. Nükleik asitler

söz konusu olduğunda, biyolojik aktivitenin kalıcı kaybı genellikle kimyasal bir modifikasyon gerektirir; ancak kayma gerilimi, agregasyon, çökme ve adsorpsiyon gibi fiziksel faktörler de aktiviteyi azaltabilir. Proteinler ve peptitler için yaygın bozunma yolları arasında deamidasyon, rasemizasyon, hidroliz, oksidasyon ve disülfür bağı değişimi bulunur; bunlardan en sık görülenleri deamidasyon ve oksidasyondur. Nükleik asitler için birincil bozunma mekanizması, depurinasyon ve β -eliminasyon olmak üzere iki aşamalı bir süreçtir. Bir protein veya peptidin birincil yapısını analiz etmek, olası bozunma yolları hakkında değerli ipuçları sunabilir. Ancak bu yaklaşım, amino asit kalıntıları yüzeyde açığa çıktığında ve kimyasal reaksiyonlara açık hale geldiğinde peptitler ve makromoleküller için en bilgilendirici hale gelir. Disülfür bağları, üçüncül yapının korunmasında ve ikincil yapının stabilize edilmesinde önemli bir rol oynar; sistein kalıntıları arasında değişim reaksiyonları meydana gelebilir ve bu da bazen makromolekölün agregasyonuna neden olur. Glutamin ve asparagin içindeki yan zincir amidlerinin hidrolizini içeren deamidasyon, formülasyonun nötrün altında farmasötik olarak kabul edilebilir bir pH değerine ayarlanmasıyla en aza indirilebilir. Bununla birlikte, asparagin ve glutamin için izomerizasyon düşük pH'ta en yüksektir. Triptofan, metiyonin ve sistein gibi amino asitlerin yan zincirleri ve daha az oranda tirozin ve histidin, oksidasyona karşı hassastır ve bu etki nötr ile alkali pH seviyelerinde en belirgindir. Metiyonin, özellikle atmosferik oksijenin oksidasyonuna karşı hassastır. Triptofan ışığa karşı oldukça hassasken, lizin-treonin bağları bakır varlığında kopabilir. Ayrıca, asparagin-prolin ve asparagin-tirozin içeren peptit bağları hidrolize eğilimlidir ve bu da bu dizilerin özellikle aside duyarlı olduğunu gösterir (Parkins ve Lashmar, 2000).

Protein ve peptitlerin aksine, nükleik asitler sınırlı sayıda nükleotitten oluşan doğrusal zincirlerden oluşur. DNA deamidasyona uğrayabilir, ancak fosfodiester omurgasının kimyasal kararlılığının korunması genellikle daha kritik kabul edilir. Fosfodiester omurgasının parçalanmasına yol açan depurinasyon ve β -eliminasyon asit katalizlidir ve alkali pH'da bu reaksiyon, nötr pH'a göre 20 kat daha düşük bir hızda gerçekleşir. Bu nedenle, bir ürünün uzun vadeli kararlılığı, son ürünün pH'ının yedinin üzerinde bir değere formüle edilmesiyle artırılabilir. Depurinasyon ve β -eliminasyon birincil bozunma yolları olduğunda, formülasyonun pH değerinin nötrün üzerinde tutulması stabiliteyi artırabilir. Serbest radikaller tarafından oksidasyon, genellikle eser metal iyonları tarafından katalize edilen nükleik asit hasarının bir diğer önemli nedenidir. Serbest radikal oksidasyonunu sınırlamanın en etkili stratejilerinden biri askorbik asit veya glutatyon gibi antioksidanların kullanılmasıdır. Bir diğer yaklaşım ise eser metalleri uzaklaştırmak için şelat oluşturuca ajanların eklenmesini içerir: bakır

için etilendiamintetraasetik asit (EDTA) yaygın olarak kullanılırken, demir için Desferal, dietilentriaminpentaasetik asit (DTPA), inositol hekzafosfat ve etilendiaminbis(o-hidroksifenilasetik asit) gibi ajanlar önerilir (Parkins ve Lashmar, 2000).

Biyoteknoloji tabanlı ürünlerle ilgili olarak, ürün geliştirmenin farklı aşamalarında karşılaşılan çeşitli sorunlar vardır. Biyoteknolojik ürünlerde stabiliteyi sağlamak, geleneksel ilaç formülasyonlarına göre daha zor olabilir; ürünün fiziksel stabilitesi özellikle önemli bir endişe kaynağıdır (Florence, 2025). Proteinler gibi büyük moleküllerde daha sık karşılaşılan bir diğer sorun ise, kapsamlı bir şekilde ele alınması ve değerlendirilmesi gereken immünojenisitedir. Biyoteknoloji kaynaklı ürünler genellikle makromoleküller olduğundan, bunları alan hastalarda istenmeyen bağışıklık reaksiyonlarına neden olabilirler (Pineda vd. 2016). Biyoteknoloji, canlı organizmalardaki genlerin manipülasyonunu içerdiğinden, etik ve düzenleyici endişeler de mevcuttur; bu ürünlerin olası kötüye kullanımı da dahil olmak üzere birçok etik endişe dile getirilmiştir (Kayser ve Warzecha, 2012).

2.1. Farmasötik Biyoteknoloji Bazlı Ürünlerin Formülasyon Stabilitesi

Farmasötik biyoteknolojiden türetilen terapötik formülasyonlar, geleneksel ilaçlarda görülenlere benzer stabilite sorunlarıyla karşılaşabilir. Geleneksel ilaçlarda genellikle asıl endişe kimyasal stabilitedir; proteinler ve peptitler gibi makromoleküller ise üç boyutlu yapılarıyla bağlantılı fiziksel stabilite sorunlarına da açıktır. Bu üç boyutlu yapıdaki herhangi bir bozulma, biyolojik işlev kaybına neden olabilir. Sonuç olarak, proteinler ve peptitler için hem kimyasal hem de fiziksel stabilite ele alınmalıdır. Kimyasal bozunma, bir molekülün kimyasal yapısında, içindeki kovalent bağların kopması veya oluşması yoluyla meydana gelen değişiklikleri içerir. Diğer yandan, fiziksel bozunma, molekülün ikincil, üçüncül veya dördüncül yapısını korumak için gerekli olan kovalent olmayan kuvvetlerin bozulmasını ifade eder (Pineda vd. 2016; Kayser ve Warzecha, 2012).

2.1.1. Kimyasal Bozunma

Proteinler ve peptitler çeşitli mekanizmalarla kimyasal bozunmaya uğrayabilir. Bu formülasyonlarda sıklıkla gözlenen reaksiyonlardan biri, asparajin veya glutamin kalıntılarının amid grubunun hidroliz yoluyla karşılık gelen karboksilik aside dönüştürüldüğü deamidasyondur. Örneğin, bir peptit hormonu olan

adrenokortikotropik hormon, kimyasal bozunma yolundan etkilenebilir (Bhatt vd. 1990). Rasemizasyon, proteinleri ve peptitleri sıklıkla etkileyen bir başka kimyasal reaksiyondur. Glisin hariç, tüm standart amino asitler alfa karbonunda kiral bir merkeze sahiptir ve bu merkez rasemizasyon sırasında ters çevrilebilir. Bu reaksiyon genellikle alkali koşullar altında gerçekleşir. Kazein, birden fazla amino asit kalıntısının rasemizasyona uğrayabileceği bir protein örneğidir. Ayrıca, hidroliz, proteinlerin ve peptitlerin farmasötik formülasyonlarda parçalandığı yaygın bir yoldur. Örneğin, sekretin asidik ortamda aspartik asidin hidrolizinden etkilenebilir. Sık karşılaşılan diğer kimyasal bozunma yolları arasında beta eliminasyonu, oksidasyon ve disülfür bağlarının oluşumu bulunur (Jorgensen vd. 2009).

2.1.2. Fiziksel Bozunma

Fiziksel bozunma genellikle küçük ilaç moleküllerinde daha az önemli olsa da, proteinler ve nükleik asitler gibi makromoleküller söz konusu olduğunda büyük önem taşır. Bunun nedeni, molekülün biyolojik aktivitesini gösterebilmesi için doğal ve doğru katlanmış yapının gerekli olmasıdır; burada 3 boyutlu yapıdaki değişiklikler aktivite kaybına neden olabilir. Biyomoleküllerin fiziksel bozunumu, pH, sıcaklık ve makromolekülün doğal yapısını bozabilecek diğer moleküllerle etkileşimler gibi çevresel koşullardan büyük ölçüde etkilenir (Florence, 2011). Proteinler, ikincil veya üçüncül yapılarının açılıp parçalanmasını içeren denatürasyona uğrayabilir ve bu da biyolojik aktivite kaybına neden olur. Denatürasyon, aşırı pH seviyeleri veya proteinin optimum sıcaklığından sapmalar tarafından tetiklenebilir ve geri dönüşümlü veya geri dönüşümsüz olabilir. Geri dönüşümlü denatürasyonda, protein, ısı gibi denatüre edici faktör ortadan kaldırıldığında doğru konformasyonuna geri dönebilir. Buna karşılık, geri dönüşümsüz denatürasyon, denatüre edici madde ortadan kaldırıldıktan sonra bile proteinin doğal yapısına geri dönmesini engeller. Denatüre proteinler, agregasyon ve çökelme dahil olmak üzere daha fazla fiziksel kararlılık sorununa eğilimlidir. DNA molekülleri ayrıca fiziksel hasara karşı da hassastır; örneğin, yüksek moleküler ağırlıklı DNA, karıştırma gibi mekanik strese maruz kaldığında parçalara ayrılabilir (Jorgensen vd. 2009).

2.2. Biyoteknoloji Bazlı Farmasötik Ürünlerin İmmünojenisitesi

Biyoteknoloji kaynaklı tedavilerin çoğu protein gibi büyük moleküller olduğundan, hastalarda bağışıklık reaksiyonlarını tetikleme potansiyeline sahiptirler.

Bu tür tepkiler genellikle hafif ve klinik olarak önemsiz olsa da, bazen şiddetli ve hatta yaşamı tehdit edici olabilir. Bu nedenle, biyoteknoloji tabanlı tedavilerin immünojenisitesinin değerlendirilmesi, hem güvenliklerini hem de etkinliklerini garanti altına almak için çok önemlidir (Pineda vd. 2016).

Mikroorganizmalardan, bitkilerden veya diğer hayvanlardan elde edilenler gibi insan dışı kaynaklı ekzojen proteinler söz konusu olduğunda, bu tür yabancı proteinlere (antijen olarak kabul edilir) karşı oluşan bağışıklık tepkisi (T hücreleri aracılığıyla) antikorların daha hızlı nötralizasyonuna yol açar. Öte yandan, insan kaynaklı proteinler söz konusu olduğunda, bağışıklık tepkisi B hücreleri aracılığıyla gerçekleşir ve bağlayıcı antikorların üretimini içerir. Ürün içerisinde bulunan safsızlıklar veya denatüre proteinlerin bir araya gelmesi de bağışıklık tepkisini tetikleyebilir (Jorgensen vd. 2009; Kessler vd. 2006).

İmmünojenite, hem terapötik ürün hem de hasta ile ilişkili faktörlerden etkilenir. Ürünle ilişkili faktörler söz konusu olduğunda, proteinin yapısal özellikleri, örneğin glikozilasyon derecesi ve epitopların varlığı önemli olabilir. Konakçıya bağlı etkiler, esas olarak proteinlere karşı antikor üretme kapasitesini etkileyen genetik belirleyicileri içerir. Ek faktörler arasında uygulanan doz ve ürünün iletiliği yol da yer alır (Schellekens, 2005).

2.3. Biyoteknolojinin Etik ve Düzenleyici Kaygıları

Biyoteknolojinin canlı organizmaların genetik materyalini manipüle etme yeteneği birçok etik soruyu gündeme getirmiştir. Örneğin, bir organizmadan diğerine gen aktarımı uygulaması, ahlaki ve kabul edilebilir sınırları konusunda tartışmalara yol açmıştır. İnsanların genetik modifikasyonunu içeren gen terapisi de bir diğer endişe kaynağıdır. Temel amacı genetik kusurları düzelterek hastalıkları tedavi etmek olsa da, diğer insan özelliklerini değiştirmek için yanlış uygulanma riski vardır (Polkinghorne vd. 2000; Jain, 2013). Biyoteknoloji araştırmalarında patent hakkı, etik kaygıların en önemli unsurlarından biri olarak kabul edilir. Doğal olarak oluşan ürünlerin patent hakkı kabul edilemez; ürünün patentlenebilmesi için ürün üzerinde yeterli insan müdahalesi olması gerekir. Ancak, ürünün patentlenebilmesi için gereken insan müdahalesinin kapsamını net bir şekilde tanımlamak zordur. Örneğin, genetiği değiştirilmiş organizmalar veya DNA dizileri gibi ürünlerin insan ürünü olarak patentlenip patentlenemeyeceği konusunda net sınırlar çizmek zordur. Bu nedenle, biyoteknoloji alanındaki araştırmalar sürekli olarak etik açıdan sorgulanmakta ve bu alanın olası kötüye kullanımları konusunda çeşitli endişeler ortaya çıkmaktadır.

3. BİYOTEKNOLOJİ TABANLI FARMASÖTİK ÜRÜNLERİN FARMAKOKİNETİK PROFİLİNİ İYİLEŞTİRMEK İÇİN KULLANILAN YAKLAŞIMLAR

Proteinler ve peptitler de dahil olmak üzere biyoteknoloji kaynaklı terapötiklerin farmakokinetik davranışını geliştirmek için çeşitli stratejiler mevcuttur. Bu yaklaşımlardan biri, oral biyoyararlanım gibi özellikleri iyileştirmek için terapötik molekülü kimyasal olarak modifiye etmeyi içerir. Bu modifikasyonlar, enzimatik bozunmaya karşı hassasiyet veya zayıf membran geçirgenliği gibi sınırlamaları ele almak üzere tasarlanmıştır. Bu teknikler arasında PEGilasyon, birçok proteinin farmakokinetiğini iyileştirmede özellikle etkili olduğu kanıtlanmıştır. PEGilasyon, polietilen glikol (PEG) zincirlerinin proteinlere, peptitlere veya nükleik asitlere bağlanmasını içerir. Bu modifikasyon, örneğin terapötik molekülü proteolitik enzimlerden koruyarak protein veya peptit içindeki hassas bölgelerdeki hidrolizi azaltarak önemli faydalar sağlayabilir (Gupta ve Sharma, 2009). Ayrıca, PEGilasyon, protein veya peptidin çözünürlüğünü iyileştirebilir, immünojenisiteyi azaltabilir, dolaşım yarı ömrünü uzatabilir ve klirensi azaltabilir. Nobex Corporation'ın HIM2'si, PEGilasyon yaklaşımını kullanan ve başarılı oral uygulamaya olanak tanıyan ve iyi biyolojik aktivite gösteren bir ürüne (insulin) örnektir (Pasut ve Veronese, 2012; Hamman ve Steenekamp, 2011).

Alternatif stratejiler, lipozomlar, mikroküreler ve nanopartiküller gibi taşıyıcı sistemlerin kullanılmasını içerir. Bu taşıyıcılar farklı özelliklere sahip olsa da, asıl rolleri enkapsüle edilmiş molekülleri aşırı pH ve enzimatik bozunma gibi zorlu gastrointestinal koşullardan korumaktır. Protein ve peptitlerin oral biyoyararlanımını artırmanın bir diğer yöntemi de yüzey aktif maddeler ve şelat oluşturu ajanlar gibi emilim arttırıcıların kullanılmasıdır. Ancak, bu arttırıcıların klinik kullanımı, özellikle uzun süreli uygulamalarda güvenlik endişeleri doğurmaktadır (Choonara vd. 2014).

SONUÇ

Geçmişte, biyofarmasötik ürünlerin formülasyonu genellikle deneysel olarak gerçekleştirilmiştir, çünkü ürünler yeterli karakterizasyon için çok karmaşık kabul edilirdi. Biyofarmasötikler, benzersiz özellikleri ve geleneksel ilaçlara göre avantajları sayesinde hastalıkların önlenmesi ve tedavisi için önemli bir potansiyele sahiptir. Şu anda çok çeşitli yeni biyofarmasötikler geliştirilme aşamasındadır ve yakında klinik uygulamaya entegre edilebilirler, ancak bazı bilimsel ve düzenleyici engeller devam etmektedir. Keşifleri, üretimleri, uygulamaları

ve bunlarla ilişkili zorluklar üzerine devam eden araştırmaların değerli sonuçlar üretmesi ve insan sağlığı üzerinde anlamlı bir etki yaratması beklenmektedir.

KAYNAKÇA

- Ho, R. J. (2013). *Biotechnology and biopharmaceuticals: transforming proteins and genes into drugs*. John Wiley & Sons. Ho RJY.
- Walsh, G. (2013). Pharmaceutical biotechnology : concepts and applications
- Parkins, D.A, Lashmar, U.T. (2000). *The formulation of biopharmaceutical products*. Pharmaceutical Science & Technology Today 3:s.129–137.
- Burgess, D.J. (1993). *Drug Delivery Aspects of Biotechnology Products*. Biotechnology Pharmaceuticals. s.116–151.
- Speedie, M. K., Sindelar, R. D., Yee, G. C., Tami, J. A., & Black, C. D. (1994). *Biotechnology in the pharmacy curriculum: A progress report*. American Journal of Pharmaceutical Education, 58(4), s.458-464.
- Deb, P.K., Al-Attaqchi, O.H.A., Stanslas, J, et al. (2019). *Biotechnology-Based Pharmaceutical Products*. Biomaterialias Bionanotechnology. s.153–189.
- Parasuraman, S., Kumar, L. N. D., Thanapakiam, G., Sayem, A. S. M., Chuah, J. J., & Venkateskumar, K. (2024). *Biopharmaceutical Production by Recombinant DNA Technology: Future Perspectives*. In Microbial Products for Health and Nutrition (pp. 285-303). Singapore: Springer Nature Singapore.
- Dasani, S., Palanki, R., Menon, P., Bose, S.K. (2023). *Biopharmaceuticals*. Handbook for Designing and Conducting Clinical and Translational Research. s.535–538.
- Chen, Y.C., Yeh, M.K., Chen, Y.C., Yeh, M.K. (2018). *Introductory Chapter: Biopharmaceuticals*. Biopharmaceuticals.
- Madkour, L.H. (2017). *Chronicles of Pharmaceutical Science Review Article Biotechnology of Nucleic Acids Medicines as Gene Therapeutics and Their Drug Complexes*. Pharmaceutical Science. 1:s.204–253
- Manning, M. C., Patel, K., & Borchardt, R. T. (1989). Stability of protein pharmaceuticals. *Pharmaceutical research*, 6(11), s.903-918.
- Parasuraman, S., Kumar, L.N.D., Thanapakiam, G, et al. (2024). Biopharmaceutical Production by Recombinant DNA Technology: Future Perspectives. Microbial Products for Health and Nutrition. s.285–303.
- Florence: Peptides, proteins and other biopharmaceuticals - Google Scholar. [https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Peptides%2C proteins and other biopharmaceuticals&publication_year=2011&author=A.T. Florence&aut-](https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Peptides%2C+proteins+and+other+biopharmaceuticals&publication_year=2011&author=A.T.+Florence&aut-)

hor=D. Attwood. Accessed 22 Nov 2025

- Pineda, C., Castañeda Hernández, G., Jacobs, I. A., Alvarez, D. F., & Carini, C. (2016). Assessing the immunogenicity of biopharmaceuticals. *BioDrugs*, 30(3), s.195-206.
- Kayser, O., & Warzecha, H. (Eds.). (2012). *Pharmaceutical biotechnology: drug discovery and clinical applications*. John Wiley & Sons.
- Bhatt, N. P., Patel, K., & Borchardt, R. T. (1990). Chemical pathways of peptide degradation. I. Deamidation of adrenocorticotrophic hormone. *Pharmaceutical research*, 7(6), s.593-599.
- Jorgensen, L., Hostrup, S., Moeller, E. H., & Grohgan, H. (2009). *Recent trends in stabilizing peptides and proteins in pharmaceutical formulation—considerations in the choice of excipients*. *Expert opinion on drug delivery*, 6(11), s.1219-1230.
- Kessler, M., Goldsmith, D., & Schellekens, H. (2006). Immunogenicity of biopharmaceuticals. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 21(suppl_5), v9-v12.
- Schellekens, H. (2005). Factors influencing the immunogenicity of therapeutic proteins. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 20(suppl6), vi3-vi9.20.
- Polkinghorne, J. C. (2000). Ethical issues in biotechnology. *Trends in Biotechnology*, 18(1), 8-10.
- Jain, A., Jain, A., Gulbake, A., Shilpi, S., Hurkat, P., & Jain, S. K. (2013). Peptide and protein delivery using new drug delivery systems. *Critical Reviews™ in Therapeutic Drug Carrier Systems*, 30(4).
- Gupta, H., & Sharma, A. (2009). Recent trends in protein and peptide drug delivery systems. *Asian Journal of Pharmaceutics (AJP)*, 3(2).
- Pasut, G., & Veronese, F. M. (2012). State of the art in PEGylation: the great versatility achieved after forty years of research. *Journal of controlled release*, 161(2), 461-472.
- Hamman, J. H., & Steenekamp, J. H. (2011). Oral peptide drug delivery: strategies to overcome challenges. *Peptide drug discovery and development: translational research in academia and industry*, 71-90.
- Choonara, B. F., Choonara, Y. E., Kumar, P., Bijukumar, D., du Toit, L. C., & Pillay, V. (2014). A review of advanced oral drug delivery technologies facilitating the protection and absorption of protein and peptide molecules. *Biotechnology advances*, 32(7), 1269-1282.

3. BÖLÜM

TÜRKİYE’DE SAĞLIKTA ŞİDDETİN YÖNETİMİ: POLİTİKALARIN EVRİMİ, KURUMSAL MEKANİZMALAR VE UYGULAMA SÜREÇLERİ

Doç. Dr. Elif GENÇ-TETİK

Hitit Üniversitesi

Siyaset Bilimi ve Kamu Yönetimi

elifgenc@hitit.edu.tr

<https://orcid.org/0000-0002-6306-8550>

Bilal GÜNAY

Hitit Üniversitesi

Yüksek Lisans Mezunu

gunaybilal61@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0001-5458-9912>

GİRİŞ

Bir işyeri şiddeti türü olarak değerlendirilen sağlıkta şiddet, günümüz dünya sağlık sistemlerinin en yaygın ve temel sorunlarından biri olarak kabul edilmektedir. (Sağlık ve Sosyal Hizmet Çalışanları Sendikası, 2022). Her ne kadar sağlıkta şiddet, literatürde bir işyeri şiddeti biçiminde tanımlansa da bu olgunun yalnızca bireysel düzeyde, sağlık çalışanları ile hastalar arasındaki etkileşimlere indirgenerek ele alınması; şiddetin temel nedenlerinin sistemsel düzeyde analiz edilmesini zorlaştırmakta ve geliştirilecek çözüm önerilerinin kapsamını daraltmaktadır (Türk Tabipleri Birliği (TBB), 2019). Sağlık sektöründe şiddetin oransal olarak diğer alanlardan fazla olması eylemin ve hizmetten yararlanmanın daha çok hasta bireyler tarafından gerçekleştiriliyor olmasından kaynaklanmak-

tadır (TTB, 2024). Zira ülkemizde ceza hukuku açısından sağlık çalışanlarına yönelik şiddet suçlarında eylemin “görevleri sırasında” veya “yürütmekte oldukları görev dolayısıyla” gerçekleşmiş olması, bu tür şiddet vakalarının yalnızca bireyler arası çatışmalardan ibaret olmadığını; aksine, sağlık hizmetlerinin kurumsal yapısı, hizmet sunum biçimi ve organizasyonel süreçleriyle doğrudan ilişkili olduğunu ortaya koymaktadır.

Sağlık çalışanlarına yönelik şiddet olaylarının temelinde, şiddetin bir sorun çözme aracı olarak işleyebileceğine dair algı yatmaktadır (Oğan, 2012). Hizmet alıcılar, sağlık hizmetlerine erişimlerinin kısıtlandığını düşündüklerinde, karşı karşıya kaldıkları problemi çözüme ulaştırmak için şiddet yolunu deneyebilmektedirler. Bu durum hem ülkemizde hem de dünyada giderek artan bir eğilim göstermekte; çalışmalar, sağlık sektöründe çalışanların yarısından fazlasının en az bir kez şiddete maruz kaldığını ve en yaygın şiddet türünün sözlü saldırganlık olduğunu ortaya koymaktadır. (Al, Yıldırım & Yıldız, 2012; Nart, 2014).

Şiddeti Önleme ve Rehabilitasyon Derneği’nin (İMDAT, 2023) görsel, yazılı ve dijital basın kaynaklarına ilişkin analizleri, son bir yılda şiddet olaylarının %83,54 oranında arttığını ve bu olayların çoğunlukla hekimler ile hemşireleri etkilediğini göstermektedir. Şiddetin dağılımı, sağlık çalışanlarının hastalar ve yakınlarıyla etkileşim sıklığına bağlı olarak meslek grupları arasında değişmektedir; hekimler şiddete maruz kalan en büyük grubu oluştururken, onları hemşireler izlemekte; idari personel ise daha az oranda etkilenmektedir (Esen & Aykal, 2020; Terkeş, İlter & Zorlu, 2022; Uğurlu & Şantaş, 2023). Sık ve stresli karşılaşmaların yaşandığı acil servisler ve poliklinikler, şiddet olaylarının en yoğun görüldüğü ortamlardır (Polat & Çırak, 2019; Güven & Kurt, 2024).

Bu bölüm, Türkiye’de sağlıkta şiddet hususunu politikaların dönüşümü, hukuki mekanizmalar, örgütsel işleyiş ve uygulama süreçleri açılarından bütüncül biçimde ele almaktadır. Öncelikle sağlıkta şiddetin ülkemizdeki tarihsel gelişimi ve şiddet sebepleri analiz edilecek, Beyaz Kod uygulaması, risk değerlendirmesi, çalışan hakları ve güvenliği birimleri, hukuki yardım araçları ile Sağlıkta Kalite Standartları (SKS) benzeri kurumsal mekanizmaların fonksiyonları ele alınacak; uygulanan sağlıkta şiddet politikalarının güçlü ve gelişmesi beklenen yanları ayrıntılı biçimde değerlendirilerek ve sağlıkta şiddetle mücadelede sunulan uygulama çerçevesi irdelenecektir.

1. TÜRKİYE’DE SAĞLIKTA ŞİDDETİ ÖNLEMENE YÖNELİK POLİTİKALAR

Türkiye’de sağlık çalışanlarına yönelik şiddet olaylarının artış göstermesi, şiddetin önlenmesine yönelik hukuki ve politik düzenlemelerin geliştirilmesini zorunlu kılmıştır. Bu bağlamda, 2003 yılında hayata geçirilen Sağlıkta Dönüşüm Programı (SDP) ile sağlık politikalarında bir paradigma değişimi yaşanmış ve şiddetle mücadeleye ilişkin stratejiler izlenmeye başlanmıştır (Sağlık Bakanlığı, 2008). SDP kapsamında, 2005 yılında başlatılan “Sağlık Kurumlarında Kalite ve Akreditasyon” çalışmalarıyla sağlıkta kalite güvence sistemi tesis edilmiştir. Ancak bu sistem kapsamında sağlık çalışanlarını şiddete karşı korumaya yönelik doğrudan bir düzenleme yer almamaktadır (Sağlık Bakanlığı, 2005). Yapılan araştırmalara göre; sağlık çalışanlarının işyerinde uğradıkları şiddet oranı, özellikle “Sağlıkta Dönüşüm Programı (SDP)”nın uygulamaya geçmesiyle ivme kazandığına yönelik eleştiriler de bulunmaktadır (Tükel, 2017). 2009 yılına kadar Türkiye’de sağlık çalışanlarına yönelik şiddet suçlarına karşı özel bir önleyici politika bulunmamaktaydı. Bu dönemde sağlık personeline yönelik şiddet eylemleri, genel ceza hükümleri kapsamında, özellikle Türk Ceza Kanunu (TCK) çerçevesinde değerlendirilmiştir. Sağlık çalışanlarına yönelik tehdit, hakaret veya fiziksel saldırı gibi fiiller, kamu hizmetlerinin engellenmesine yönelik eylemler olarak ele alınmış ve bu doğrultuda kişiler kamu görevlisine karşı işlenen suçlar kapsamında cezalandırılmıştır (Aktuğlu ve Hancı, 1999).

Türkiye’de hasta ve çalışan güvenliğine yönelik sistematik uygulamalar ilk kez 2008 yılında, Sağlık Bakanlığı’na bağlı Performans Yönetimi ve Kalite Geliştirme Dairesi tarafından yayımlanan “Hizmet Kalite Standartları Rehberi” kapsamında ele alınmıştır (SHGM, 2012). Ancak söz konusu rehberde sağlık çalışanlarının güvenliği, ağırlıklı olarak mesleki riskler ve iş sağlığı kapsamında değerlendirilmiş; şiddet olgusu doğrudan ele alınmamıştır. Bu eksikliği gidermek amacıyla, Sağlık Bakanlığı tarafından 29 Nisan 2009 tarihinde yayımlanan ve 27214 sayılı Resmî Gazete’de yer alan “Sağlık Kurum ve Kuruluşlarında Hasta ve Çalışan Güvenliğinin Sağlanması ve Korunmasına İlişkin Usul ve Esaslar Hakkında Tebliğ” ile sağlık çalışanlarının şiddete karşı korunmasına yönelik ilk somut adım atılmıştır. Tebliğ kapsamında, hasta ve çalışan güvenliği uygulamaları arasında fiziksel saldırı, cinsel taciz gibi şiddet türlerine karşı koruyucu önlemlere yer verilmiş; bu durum sağlık çalışanlarına yönelik şiddetin yalnızca bireysel bir mağduriyet değil, aynı zamanda sistemsal bir “güvenlik sorunu” olarak ele alındığını göstermektedir. Tebliğ ile birlikte sağlık kurumlarının, çalışanların fiziksel şiddete maruz kalmaları halinde şikâyetlerini değerlendirecek, gerekli

müdahaleleri gerçekleştirecek ve 24 saat esasına göre görev yapacak bir ekip kurmaları öngörülmüştür. Bu düzenleme, ilerleyen yıllarda geliştirilen “Beyaz Kod” uygulamasının kurumsal temelini oluşturmuştur (Sağlık Kurum ve Kuruluşlarında Hasta ve Çalışan Güvenliğinin Sağlanması ve Korunmasına İlişkin Usul ve Esaslar Hakkında Tebliğ, 2009). Beyaz Kod sistemi, sağlık çalışanlarına yönelik şiddet olaylarında hızlı müdahale ve hukuki süreçlerin başlatılmasını sağlayan bir bildirim ve güvenlik mekanizması olarak 2010’lu yıllarda yaygınlaştırılmıştır.

Türkiye’de sağlık çalışanlarının güvenliğine yönelik kurumsal düzenlemeler, 6 Nisan 2011 tarihinde yayımlanan ve Resmî Gazete’de 27897 sayı numarasıyla yer alan “Sağlık Kurum ve Kuruluşlarında Hasta ve Çalışan Güvenliğinin Sağlanması ve Korunmasına İlişkin Usul ve Esaslar Hakkında Yönetmelik” ile önemli bir dönüşüm geçirmiştir. Bu yönetmelik, daha önce yayımlanan tebliğin kapsamını genişleterek, sağlık kurumlarının “Hizmet Kalite Standartları” doğrultusunda kendi iç düzenlemelerini yapma sorumluluğunu açıkça tanımlamıştır (Hasta ve Çalışan Güvenliğinin Sağlanmasına Yönelik Yönetmelik, 2011). Ayrıca bu yönetmelik kapsamında hasta ve çalışan güvenliği ortak uygulamaları başlığı altında ilk kez “beyaz kod” ifadesi yer almış, ek olarak çalışan güvenliği komitesinin kurulması planlanmıştır. Bu gelişme, sağlıkta şiddetle mücadelede kurumsal refleksin güçlendiğini göstermektedir.

2011 yılında düzenlenen “Emeğe Saygı, Şiddete Sıfır Tolerans Sempozyumu” ile Sağlık Bakanlığı, Hasta ve Hasta Yakınlarını Savunma Derneği (HAYASAD) ve çeşitli sendikalar gibi paydaşlarla bir araya gelerek “Sağlıkta Şiddete Sıfır Tolerans” kampanyasını başlatmıştır. Bu kampanya, sağlıkta şiddetle mücadelede toplumsal farkındalığın artırılmasını hedeflemiştir (Anadolu Ajansı, 2011; Eken ve Coşkun, 2019).

2012 yılında yayımlanan 2012/23 sayılı “Çalışan Güvenliğinin Sağlanması Genelgesi” ile önceki düzenlemelerde yer alan uygulamalar pekiştirilmiş; fiziksel şiddetin yanı sıra sözlü ve psikolojik şiddet türleri de kapsam altına alınmıştır. Bu genelge ile birlikte, sağlık çalışanlarının hak ve güvenliklerine ilişkin taleplerin değerlendirilmesi, gerekli durumlarda düzeltici ve önleyici faaliyetlerin başlatılması amacıyla “Çalışan Hakları ve Güvenliği Birimleri”nin kurulması talimatı verilmiştir (Çalışan Güvenliğinin Sağlanması Genelgesi, 2012).

Bu gelişmeler, Türkiye’de sağlık politikalarının şiddetle mücadele konusunda daha kurumsal ve önleyici bir çerçeveye evrildiği dönemin başlangıcı olarak değerlendirilebilir. Özellikle 2012/23 sayılı genelge ile Beyaz Kod uygulamasının tüm sağlık kurumlarında zorunlu hale getirilmesi, sağlık çalışanlarının güvenliğini önceleyen bir paradigma değişiminin göstergesidir. Genelge kapsamında

ayrıca sağlık çalışanlarına iletişim becerileri, öfke kontrolü ve şiddetle başa çıkma konularında eğitim verilmesi; hasta ve yakınlarının ise sağlık çalışanlarına yönelik şiddetin hukuki sonuçları hakkında bilgilendirilmesi gerektiği belirtilmiştir. Önemli bir yenilik olarak, sağlık çalışanlarının gerekli hallerde “hizmetten çekilme” hakkını kullanabilecekleri de bu düzenleme ile tanınmıştır. Aynı yıl, 28 Nisan 2012 tarihinde yayımlanan ve 28277 sayılı Resmî Gazete’de yer alan “Sağlık Bakanlığı Personeline Karşı İşlenen Suçlar Nedeniyle Yapılacak Hukuki Yardımın Usul ve Esasları Hakkında Yönetmelik”, sağlık çalışanlarına karşı işlenen suçlar neticesinde mağdur personele Bakanlık tarafından sağlanacak hukuki desteğin kapsamını belirlemiştir. Ancak söz konusu yönetmelikte, hangi tür davranışların suç teşkil edeceği açık biçimde tanımlanmamıştır.

Sağlık Bakanlığı Hukuk Müşavirliği tarafından 16 Mart 2016 tarihinde yayımlanan “Hukukî Yardım ve Beyaz Kod Uygulaması” konulu genelge ile Beyaz Kod sisteminin işleyişi ve hukuki yardımın kapsamı detaylandırılmıştır. Genelgeye göre, sağlık hizmeti sunumu sırasında veya bu görevlerden dolayı işlenen suçlar, kamu ya da özel sağlık kuruluşu ayrımı gözetilmeksizin “113 Beyaz Kod Çağrı Merkezi” veya beyazkod.saglik.gov.tr adresi üzerinden bildirilmesine yönelik çalışmalar yapılmıştır.

Türkiye’de sağlık çalışanları, görevleri sırasında hasta, hasta yakınları veya üçüncü kişiler tarafından fiziksel, sözel, psikolojik ve cinsel şiddet türlerine maruz kalabilmektedir. TCK’da sağlık çalışanlarına yönelik şiddet suçlarına ilişkin özel bir madde bulunmamakla birlikte, bu tür eylemler ceza hukuku kapsamında genel suç tipleriyle ilişkilendirilerek değerlendirilmekte ve 5237 sayılı TCK’nın ilgili hükümleri doğrultusunda cezalandırılmaktadır. TCK’nın ikinci kısmında yer alan “Hayata Karşı İşlenen Suçlar” başlığı altında düzenlenen kasten öldürme suçu müebbet hapis cezası ile cezalandırılmakta; mağdurun kamu görevlisi olması ve görevinden dolayı öldürülmesi halinde ceza artırılmış müebbet hapse çevrilmektedir (TCK, md. 81–82).

Benzer şekilde, “Vücut Dokunulmazlığına Karşı Suçlar” kapsamında yer alan kasten yaralama suçu, mağdurun vücuduna acı verilmesi, sağlığının veya algılama yetisinin bozulması şeklinde tanımlanmakta ve basit tıbbi müdahale gerektiren hallerde dört aydan bir yıla kadar hapis veya adlî para cezası öngörülmektedir. Yaralamanın daha ağır sonuçlar doğurması halinde ceza iki katına kadar artırılabilir. Mağdurun kamu görevlisi olması ve görevinden dolayı saldırıya uğraması durumunda ise şikâyet koşulu aranmaksızın ceza iki kat artırılmakta ve ertelenememektedir (TCK, md. 86; 3359 sayılı Kanun, Ek md. 12).

Sözel şiddet kapsamında değerlendirilen tehdit suçu, TCK’nın 106. mad-

desinde düzenlenmiş olup, mağdurun cinsel veya fiziksel dokunulmazlığına yönelik risk barındırması halinde iki aydan bir yıla kadar hapis cezası ile cezalandırılmaktadır. Mağdurun kadın olması durumunda cezanın alt sınırı dokuz ay olarak belirlenmiştir. Hakaret suçu ise TCK’nın 125. maddesinde kişinin onur, şeref ve saygınlığına yönelik eylemler olarak tanımlanmakta; somut fiile dayanan sözel ifadeler veya iletişim araçlarıyla gerçekleştirilen hakaretler üç aydan iki yıla kadar hapis veya adli para cezası ile cezalandırılmaktadır. Ayrıca TCK’nın 108. maddesinde yer alan cebir suçu, bir kişiye zor kullanarak bir fiilin yaptırılmasına engel olunması şeklinde tanımlanmakta ve bu durumda kasten yaralama suçundan verilecek ceza üçte bir ile yarı oranında artırılmaktadır. Sağlık çalışanlarına karşı işlenen bu suçlar, 3359 sayılı Sağlık Hizmetleri Temel Kanunu’nun Ek 12. maddesi kapsamında özel olarak düzenlenmiş ve cezaların ertelenemeyeceği hükme bağlanmıştır. Ayrıca kamu hizmeti sunan özel sağlık kuruluşlarında görev yapan personel de, görevleri nedeniyle kamu görevlisi sayılmakta ve TCK hükümleri bu kişiler için de geçerli olmaktadır (3359 sayılı Kanun, Ek md. 12/3). İçişleri Bakanlığı tarafından yayımlanan 2012/22 sayılı genelge ile sağlık kurumlarında görevli hastane polisleri veya kolluk kuvvetlerinin, sağlık çalışanlarına yönelik suçların tespiti halinde mağdurun şikâyeti aranmaksızın faile müdahale ederek gerekli işlemleri başlatmaları talimatlandırılmıştır (İçişleri Bakanlığı 2012/22 sayılı genelge, 2012).

Cezalandırıcı adaletin temel unsurlarından biri olan caydırıcılık ilkesi, bireylerin suç işlemeye yönelmeden önce karşılaşacakları hukuki sonuçları dikkate alarak eylemlerinden vazgeçmelerini hedeflemektedir. Bu bağlamda, cezaların ağırlaştırılması ve kaçınılmaz hale getirilmesi, şiddet olaylarının önlenmesinde etkili bir araç olarak görülmektedir. Ancak bu yaklaşım, bazı eleştirileri de beraberinde getirmektedir. Cezaların artırılması yönündeki politikalar, toplumda adaletin sağlanmasından çok intikam duygusunu pekiştirme riski taşımakta; bu yaklaşım ise şiddetin kökenine yönelik yapısal ve önleyici çözümler üretmekten uzak kalmaktadır. Psikolojik ve kriminolojik açıdan değerlendirildiğinde, korkutma teorisinin günümüzde geçerliliğini yitirdiği; suç işleme kararını cezaların ağırlığından çok yakalanma olasılığının etkilediği görülmektedir. Bu bağlamda, cezaların şiddetlendirilmesiyle suçluluğun ortadan kalkacağı yönündeki varsayımlar yanıltıcı bulunmakta; dolayısıyla şiddetle mücadelede yalnızca cezalandırmaya dayalı stratejiler yerine, yapısal ve önleyici müdahale mekanizmalarının geliştirilmesi gerekmektedir (Centel, 2020). Türkiye’de sağlık çalışanlarına yönelik şiddet suçlarına ilişkin cezaların süresi, infazı ve sonuçlarına dair ayrıntılı istatistiksel veriler ise henüz kamuoyuyla paylaşılmamaktadır. Adalet Bakanlığı tarafından yayımlanan yıllık istatistikler genel suç tiplerini

içermekle birlikte, sağlık çalışanlarına özgü ayrıntılı veri sunmamaktadır.

Sonuç olarak, Türkiye’de sağlık çalışanlarına yönelik şiddet olgusu uzun yıllar boyunca genel ceza hükümleri kapsamında değerlendirilmiş, ancak artan vaka sayıları ve sistemik etkileri nedeniyle zamanla özel düzenlemelerle desteklenmiştir. Türk Ceza Kanunu’nda sağlık çalışanlarına özgü bir şiddet tanımı bulunmamakla birlikte, kamu görevlisi statüsüne dayalı olarak cezai yaptırımların artırılması ve ertelenemez hale getirilmesi, koruyucu hukuk mekanizmalarının güçlendirilmesine yönelik önemli bir adımdır. Bununla birlikte, cezalandırıcı adaletin caydırıcılık ilkesi doğrultusunda yapılandırılması, şiddetin önlenmesinde tek başına yeterli değildir. Şiddetin kökenine inen, psikososyal ve örgütsel faktörleri dikkate alan bütüncül yaklaşımların geliştirilmesi gerekmektedir.

Burada ele alınan tarihsel ve örgütsel arkaplan, sağlıkta şiddetin engellenmesi için kullanılan sağlık politikaları ile mevzuatsal yapının günümüze kadar nasıl evrildiğini açıklamaktadır. Bundan sonraki alt bölümler sağlık sektöründeki uygulamalara ve sorun alanlarına odaklanacaktır.

2. SAĞLIK KURUMLARINDA ŞİDDETİ ÖNLEMELERE YÖNELİK UYGULAMALAR

Devletin sağlık hakkına ilişkin yükümlülüğü, uluslararası insan hakları belgeleri ve Türkiye Cumhuriyeti Anayasası çerçevesinde üç temel başlık altında şekillenmektedir: Saygı duyma, koruma ve yerine getirme. Saygı duyma yükümlülüğü, devletin bireylerin sağlık hizmetlerinden eşit biçimde yararlanmasını sağlamasını; koruma yükümlülüğü ise bireylerin sağlık hakkının üçüncü kişiler tarafından ihlal edilmesini engelleyecek önlemleri almasını ifade eder (Zengin, 2010). Yerine getirme yükümlülüğü ise, bireylerin sağlığını koruyucu, tedavi edici ve rehabilite edici hizmetlerin sunulması yoluyla gerçekleştirilir. Bu kapsamda çevre sağlığının korunması, sağlık hizmetlerinin yürütülmesi ve kamu yararı doğrultusunda alınan önlemler sağlık hakkının somut yansımalarıdır.

Hasta hakları, bireylerin sağlık hizmetlerinden yararlandıkları süreçte yaşama hakkına dayalı olarak beden ve ruh bütünlüklerinin korunmasını güvence altına alan hukuki düzenlemelerle tanımlanır. Bu haklar, yalnızca bireyin değil, aynı zamanda sağlık çalışanlarının ve hizmet sunucularının karşılıklı hak ve sorumluluklarını belirleyerek devletin sağlık hakkı üzerindeki pozitif yükümlülüğünü yerine getirmesini sağlar (Hasta Hakları Yönetmeliği, 1998; Türk Tabipleri Birliği, 2012). Devletin, kamu sağlığını koruma amacıyla özel ve kamusal alanlarda hastaların vücut dokunulmazlığına yönelik müdahalelere sınır koy-

ması, hasta haklarının temelini oluşturur. Sağlık çalışanları ise, hasta haklarının korunmasında yalnızca uygulayıcı değil, aynı zamanda etik sorumluluk taşıyan aktörlerdir. Hekimlerin mesleki etik ilkeler doğrultusunda, ırk, cinsiyet, yaş, din, siyasi görüş ve sosyoekonomik statü farkı gözetmeksizin hastaların maddi ve manevi varlığına saygılı davranmaları; mesleki bilgi ve becerilerini en üst düzeyde tutmaları ve çağdaş gelişmelere uyum sağlamaları beklenmektedir (Türk Tabipleri Birliği, 2012). Öte yandan, sağlık hizmetinin sürdürülebilirliği açısından hastaların da sağlık kurumlarına ve sağlık çalışanlarına karşı saygılı ve uyumlu davranmaları gerekmektedir. Hastalardan, başvuru sürecinde kurum kurallarına uygun hareket etmeleri, diğer hastaların ve personelin haklarına riayet etmeleri beklenir (Hasta Hakları Yönetmeliği, 1998). Bu bağlamda hasta hakları ile çalışan hakları, sağlık sisteminin işlevselliği açısından birbirini tamamlayan unsurlar olarak değerlendirilmelidir. Tarafların karşılıklı haklarına saygı göstermesi, sistemin sağlıklı işlemesi için temel bir gerekliliktir. Bu çerçevede devlet, düzenleyici ve denetleyici rol üstlenerek hak ihlallerinin önlenmesini ve sağlık hizmetlerinin insan onuruna yakışır biçimde sunulmasını temin eder.

2.1. Hasta ve Çalışan Güvenliği Uygulamaları

Sağlık kurumları, yalnızca bireylerin sağlık hizmeti aldığı kamusal alanlar olarak değil, aynı zamanda sağlık çalışanları açısından birer işyeri niteliği taşımaktadır. Bu çift yönlü yapı, sağlık hizmet sunumunun hem hizmet alan bireyler hem de hizmeti sağlayan çalışanlar açısından güvenli ve sürdürülebilir olmasını zorunlu kılmaktadır. Bu bağlamda kamu sağlık kuruluşlarında işveren sıfatını taşıyan devlet, çalışanların sağlığını koruma ve çalışma koşullarını güvence altına alma yükümlülüğü altındadır. Türkiye Cumhuriyeti Anayasası’nın 49. maddesi, devletin çalışma hayatında çalışanları korumaya yönelik önlemler alma sorumluluğunu açık biçimde tanımlamaktadır. Söz konusu maddeye göre, “İşyerlerinde iş sağlığı ve güvenliğinin sağlanması ve mevcut sağlık ve güvenlik şartlarının iyileştirilmesi için işveren ve çalışanların görev, yetki, sorumluluk, hak ve yükümlülüklerini düzenlemek” devletin asli yükümlülükleri arasında yer almaktadır (T.C. Anayasası, 1982, md. 49).

Sağlık hizmeti sunulan ortamlarda görev yapan çalışanlar, mesleğin doğası gereği kesici-delici alet yaralanmaları, kan ve vücut sıvılarıyla bulaşma riski, radyolojik etkenlere maruziyet ile fiziksel ve psikolojik şiddet gibi özgün mesleki tehlikelerle karşı karşıya kalmaktadır. Bu tür risklerin sistematik biçimde azaltılması ve gerekli koruyucu önlemlerin alınması, hasta ve çalışan güvenliği uygulamaları kapsamında ele alınmalıdır. Nitekim Hasta ve Çalışan Güvenliğinin

Sağlanmasına Yönelik Yönetmelik (2011), sağlık çalışanlarının maruz kalabileceği risklerin önlenmesine yönelik düzenlemeleri içermekte ve bu bağlamda kurumsal yükümlülükleri tanımlamaktadır. Sağlık Bakanlığı tarafından yayımlanan Çalışan Hakları ve Güvenliği Uygulamaları Rehberi, sağlıkta şiddeti önlemeye yönelik eylem planı çerçevesinde hazırlanmış olup, sağlık çalışanlarının güvenliğini temin etmeye yönelik alınması gereken tedbirleri ve ilgili hukuki düzenlemeleri kapsamlı biçimde ortaya koymaktadır.

Sağlık hizmetlerinin sürdürülebilirliği ve niteliği açısından hem hastaların hem de sağlık çalışanlarının güvenliğinin sağlanması, devletin düzenleyici ve denetleyici rolüyle desteklenmelidir. Bu yaklaşım, sağlık sisteminin bütüncül işleyişi için temel bir gereklilik olup, çalışan haklarının korunması hasta haklarının etkin biçimde hayata geçirilmesiyle doğrudan ilişkilidir.

Bu doğrultuda hastaların ve sağlık çalışanlarının şiddetten uzak bir ortamda etkileşime girmelerini olanaklı kılmak için yürütülen politika uygulamaları ve kurumsal refleksler detaylı biçimde irdelenecektir.

2.1.1. Beyaz Kod Uygulaması

Acil durum uyarı kodları (mavi kod, beyaz kod, pembe kod vb.) dünya genelinde hastanelerde yaygın olarak kullanılan, çalışanların acil müdahale edilmesi gereken durum ve olaylara karşı hazır bulunmalarını sağlayan, gerektiğinde hızlı ve verimli bir şekilde müdahale etmelerini sağlayan işaretler olarak bilinir. İlk olarak 1960 yılında Amerika Birleşik Devletleri’nde “Mavi Kod” uygulamasıyla başlayan bu sistem, zamanla farklı eyalet ve hastanelerde çeşitlenmiş ve standartlaşma ihtiyacını doğurmuştur. Örneğin, 2004–2013 yılları arasında Pennsylvania eyaletinde 80 farklı acil durum kodunun 154 farklı olay için kullanıldığı tespit edilmiştir (Braun, 2024). Bu çeşitliliğin yarattığı iletişim sorunlarını gidermek amacıyla federal otoriteler ve sağlık kuruluşları, kodların sadeleştirilmesi ve standardizasyonu konusunda uzlaşmaya varmıştır.

Türkiye’de ise sağlık sisteminde dört temel renk kodu uygulanmaktadır: Mavi, beyaz, kırmızı ve pembe. Mavi Kod, hastada ani yaşam fonksiyonu kaybı gibi tıbbi acil durumları ifade ederken; Beyaz Kod, sağlık çalışanlarına yönelik şiddet olaylarında devreye giren acil uyarı sistemidir (Erbaş, 2023). Beyaz Kod uygulaması, ilk kez 6 Nisan 2011 tarihli ve 27897 sayılı Resmi Gazete’de yayımlanan “Hasta ve Çalışan Güvenliğinin Sağlanmasına Dair Yönetmelik” kapsamında yer almış ve 2012/23 sayılı genelge ile uygulamaya geçirilmiştir. Bu genelge ile kamu ve özel sağlık kuruluşlarında görev yapan personelin şiddet olaylarına karşı korunması amacıyla Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü bünye-

sinde “Beyaz Kod Birimi” kurulmuş, olay bildirimi için “113” numaralı telefon hattı tahsis edilmiştir.

Beyaz Kod Birimi, hem yöneticilere hem de mağdur personele hukuki süreçlerde rehberlik etmekte; olayın bildiriminden itibaren adli ve idari işlemlerin takibini gerçekleştirmektedir. Bildirim, “www.beyazkod.saglik.gov.tr” adresinde yer alan Beyaz Kod Bildirim Formu aracılığıyla yapılmakta olup, mağdurun şikâyeti aranmaksızın olayın kurumun hukuk birimine ve adli makamlara iletilmesi gerekmektedir.

Hastanelerde çalışana yönelik şiddet eylemi gerçekleştiğinde ya da şiddet riskinin yüksek olduğu durumlarda Beyaz Kod uyarısı verildiğinde yapılması gereken işlemler, “Hukukî Yardım ve Beyaz Kod Uygulaması, 2016/3 Genelge”de belirtilmiştir. Şiddet olaylarının belgelenmesi amacıyla düzenlenen Beyaz Kod Olay Tutanağının düzenlenmesi olay sonrası mutlaka yapılması gereken bir işlemdir. Beyaz Kod Olay Tutanağı olayın tarih ve saat bilgileri, failin kimliği, olayın gelişimi ve tanık ifadelerini içeren ayrıntılı bir belgedir. Bu tutanak, adli süreçte delil niteliği taşımakta olup, tarafların kişisel ifadelerinin objektif değerlendirmeyi engellememesi adına dikkatle hazırlanmalıdır (Hukukî Yardım ve Beyaz Kod Uygulaması 2016/3 Genelgesi, 2016).

5271 sayılı Ceza Muhakemesi Kanunu’nun 91. maddesi uyarınca, kasten öldürme, yaralama ve cinsel saldırı gibi suçların suçüstü halinde tespit edilmesi durumunda, mülki amir tarafından belirlenen kolluk amiri şüpheli hakkında 24 saatlik gözaltı kararı verilebilir. Beyaz Kod kapsamında değerlendirilen şiddet olayları da bu hüküm çerçevesinde ele alınmaktadır (Hukukî Yardım ve Beyaz Kod Uygulaması 2016/3 Genelgesi, 2016). Ayrıca, Sağlık Hizmetleri Temel Kanunu’nun Ek 12. maddesi uyarınca, sağlık personeline karşı görevleri nedeniyle işlenen suçlarda şüpheliler kolluk tarafından yakalanarak Cumhuriyet Başsavcılığına sevk edilir (Sağlık Hizmetleri Temel Kanunu, 2020).

Beyaz Kod uygulaması, sağlık çalışanlarının şiddete karşı korunmasında kurumsal refleksin ve hukuki müdahale mekanizmasının kurumsallaşmış bir örneği olarak değerlendirilebilir. Bununla birlikte, sistemin işlevselliği açısından eleştirel bir değerlendirme gerektiren temel unsur, uyarı mekanizmasının ne zaman ve hangi koşullarda aktive edildiğine ilişkin zamanlamadır; zira bu durum, müdahale sürecinin etkinliği üzerinde doğrudan belirleyici bir rol oynamaktadır.

2.1.2 Risk Değerlendirmesi ve Güvenlik Tedbirleri

Sağlık hizmetleri, multidisipliner yapısı gereği klinik, finansal, teknik, operasyonel ve insan kaynaklarına ilişkin çeşitli riskleri bünyesinde barındırmaktadır

(Risk Yönetim Rehberi, 2023). Bu bağlamda sağlık hizmetlerinde risk yönetimi, sunulan hizmetin sürekliliğini ve işlevselliğini koruma amacıyla mevcut veya potansiyel risklerin tanımlanması, kontrol altına alınması ve sistematik biçimde yönetilmesi açısından temel bir araç olarak değerlendirilmektedir. Özellikle hasta ve çalışan güvenliği, sağlık kurumlarında risk yönetiminin merkezinde yer almaktadır (Özcan, 2018).

Sağlık kurumları, kamusal niteliği ve hizmetin doğası gereği şiddet ve türevleri açısından yüksek risk içeren ortamlardır. Kurum içindeki şiddet riski, görev yapılan birimlere ve zaman dilimlerine göre değişkenlik gösterebilmektedir. Örneğin, acil servisler; hastalar açısından hayati önem taşıyan müdahale alanları olmaları nedeniyle, hasta yakınlarının yoğun stres ve gerginlik yaşadığı ortamlardır. Bu durum, sağlık çalışanlarının şiddete maruz kalma olasılığını artırmaktadır (Annagür, 2010).

Bu çerçevede, 2012/23 sayılı Çalışan Güvenliğinin Sağlanması Genelgesi, acil servis, ameliyathane ve benzeri yüksek riskli birimlerde kapsamlı risk değerlendirmesi yapılmasını; gerekli görülen durumlarda ise fiziki düzenlemelerin gerçekleştirilmesini ve hizmet süreçlerinin yeniden yapılandırılmasını öngörmektedir (Çalışan Güvenliğinin Sağlanması Genelgesi, 2012). Genelge kapsamında ayrıca, hasta ve yakınlarıyla sağlıklı iletişim kurulmasını ve olası çatışma ortamlarının etkin biçimde yönetilmesini sağlamak amacıyla, iletişim becerileri gelişmiş ve bu konuda eğitim almış personelin bekleme alanlarında “sorun çözücü” rolüyle görevlendirilebileceği belirtilmiştir.

Risk yönetimine ilişkin süreçler proaktif bir biçimde şiddeti önleyerek ortaya çıkmasını engelleyen bir yapı sunmaktadır. Sağlık kurumlarında şiddete maruz kalma durumlarında mağdurların haklarını arayacakları destek mekanizmaları takip eden bölümlerde ele alınacaktır.

2.1.3. Hizmetten Çekilme Hakkı ve Uygulama Sınırlılıkları

2012/23 sayılı Çalışan Güvenliğinin Sağlanması Genelgesi ile sağlık çalışanlarının hizmet sunumu sırasında karşılaştıkları şiddet vakalarına karşı korunmalarını amaçlayan çeşitli düzenlemeler yürürlüğe konulmuştur. Bu kapsamda, sağlık çalışanlarına, şiddete maruz kalmaları durumunda hizmetten çekilme talebinde bulunma hakkı tanınmıştır. Ancak bu hak, acil müdahale gerektiren hizmetler için geçerli değildir; dolayısıyla acil servis gibi şiddetin en yoğun yaşandığı birimlerde görev yapan sağlık personeli bu haktan fiilen yararlanamamaktadır.

Genelgeye göre hizmetten çekilme talebinin değerlendirilmesi ve onaylan-

ması yetkisi, kurum tarafından yetkilendirilmiş yöneticiye verilmiştir. Yetkili yöneticinin, talebi gecikmeksizin değerlendirmesi ve uygunluk hakkında hızlı bir karar vermesi beklenmektedir. Bununla birlikte, yöneticinin karar sürecinde hangi ölçütleri dikkate alacağı, değerlendirme kriterlerinin neler olduğu ve şiddetle başa çıkma stratejileri konusunda herhangi bir eğitim alıp almadığına dair genelgede açık bir düzenleme bulunmamaktadır. Bu belirsizlik, karar verme sürecinin etkinliğini ve tutarlılığını olumsuz yönde etkileyebilmektedir. Ayrıca, hizmetten çekilme talebinin sözlü veya yazılı olarak yapılabileceği belirtilmiş olsa da, yetkilendirilmiş yöneticinin mesai saatleri içinde mi yoksa dışında mı görevli olacağına dair bir açıklık bulunmamaktadır. Mesai saatleri dışında kurumda bulunmayan bir yöneticinin yetkilendirilmiş olması durumunda, bu saatlerde görev yapan sağlık çalışanları hizmetten çekilme hakkını kullanma imkânından yoksun kalabilmektedir. Hizmetten çekilme talebinin uygun bulunması halinde, hastanın sağlık hizmeti ve tedavisi, gerekli güvenlik önlemleri alınarak başka bir sağlık çalışanı tarafından sürdürülmektedir. Uygun koşulların sağlanamaması durumunda ise, hasta ve yakınlarına sağlık personelinin hizmetten çekilme hakkı olduğu, sağlık hizmetinin başka bir sağlık kuruluşu tarafından verileceği bilgisi aktarılmakta; hasta güvenliğini önceleyen tedbirler eşliğinde sevk işlemi gerçekleştirilmektedir. Bu süreçte, hastanın tedavisinin mümkün olduğunca kesintiye uğramamasına özen gösterilmesi gerektiği vurgulanmaktadır (Çalışan Güvenliğinin Sağlanması Genelgesi, 2012).

2.1.4. Çalışan Hakları ve Güvenliği Birimi Uygulamaları

Çalışan Hakları ve Güvenliği Birimi (ÇHGB), sağlık çalışanları ile kurum yönetimi arasında iletişim köprüsü işlevi gören, çalışan haklarının korunması ve güvenliklerinin sağlanmasına yönelik taleplerin kuruma iletilmesini sağlayan kurumsal bir mekanizmadır. Bu birim, aynı zamanda kurumun personeline verdiği desteğin somut bir yansıması olarak, çalışanların kuruma olan bağlılıklarını güçlendiren çift yönlü etkileşim kanalı niteliğindedir. Birimin doğrudan başhekim veya başhekim yardımcısına bağlı olarak yapılandırılması, çalışan hakları ve güvenliği konularında alınacak kararlarda birimin görüşlerinin kurumsal düzeyde etkili olmasını sağlamaktadır. Bu yapı, aynı zamanda kurum içi uygulamaların çalışan perspektifinden değerlendirilmesine olanak tanımaktadır.

ÇHGB sorumlusu olarak sosyal hizmet uzmanı, psikolog veya halkla ilişkiler uzmanı gibi meslek gruplarından kişilerin görevlendirilmesi, birimin psikososyal yönünün ön planda tutulduğunu göstermektedir. Bu yaklaşım, çalışanların motivasyon düzeylerinin artırılması, iş ortamında güvenli ve huzurlu bir atmosferin sağlanması ve genel memnuniyet düzeylerinin yükseltilmesine

yönelik kurumsal çabaların etkin biçimde yürütülmesini mümkün kılmaktadır. Bu bağlamda, sağlık hizmeti sunumunda çalışan verimliliğinin artırılmasında ÇHGB’nin rolü stratejik öneme sahiptir.

ÇHGB, sağlık çalışanlarına yönelik şiddet olaylarının öncesi ve sonrası süreçlerinde aktif rol üstlenmektedir. Bu doğrultuda birimin görev ve sorumlulukları proaktif ve reaktif roller çerçevesinde iki ana başlık altında değerlendirilebilir:

Proaktif Roller

- Sağlık kurumuna nakil veya atama yoluyla katılan personelin kuruma uyumunun sağlanması ve hizmet verilen toplumun hasta profiline adaptasyonunun desteklenmesi; böylece iletişim eksikliklerinden kaynaklanan şiddet riskinin azaltılması.
- İş ortamının fiziksel koşullarına ilişkin iyileştirme önerilerinin ilgili mercilere iletilmesi yoluyla şiddetin önlenmesine katkı sunulması.
- Şiddet nedenleri, çatışma yönetimi, etkili iletişim teknikleri, hasta ve çalışan hakları, Beyaz Kod uygulamaları ve mobbing gibi konularda eğitim planlamalarının yapılması.
- Çalışanların hak ve güvenliğe ilişkin taleplerinin ve şikâyetlerinin alınarak, gerekli düzeltici ve önleyici faaliyetlerin başlatılması.
- Şiddet olaylarının yoğun yaşandığı alanlarda hızlı müdahale sağlanabilmesi amacıyla erişilebilir ve etkili bildirim yöntemlerinin belirlenmesi.

Reaktif Roller

- Beyaz Kod bildirimlerinden elde edilen veriler doğrultusunda şiddet nedenlerine ilişkin kök neden analizlerinin yapılması; bu analizler temelinde önleyici stratejilerin geliştirilerek kurum yönetimiyle paylaşılması.
- Şiddete maruz kalan personele maddi, manevi ve psikososyal destek sağlanması.
- ÇHGB sorumlusunun Sağlıkta Kalite Standartları (SKS) kapsamında öz değerlendirme ekibinde yer alarak eksiklik tespit edilen alanlara yönelik düzeltici ve önleyici faaliyetlerin başlatılması.
- Son bir yıla ait Beyaz Kod raporlarının analiz edilmesi suretiyle çalışanlara veya kuruma yönelik koruyucu önlemlerin geliştirilmesi (Çalışan Hakları ve Güvenliği Uygulamaları Rehberi, 2018).

2.1.5. Hukuki Yardım

28 Nisan 2012 tarihli ve 28277 sayılı Resmî Gazete’de yayımlanan “Sağlık Bakanlığı Personeline Karşı İşlenen Suçlar Nedeniyle Yapılacak Hukuki Yardımın Usul ve Esasları Hakkında Yönetmelik” uyarınca, görevleri sırasında veya görevleriyle bağlantılı olarak şiddete maruz kalan sağlık çalışanlarına, talep etmeleri halinde Sağlık Bakanlığı tarafından hukuki destek sağlanabilmektedir. Bu destek, yalnızca mağdur çalışanın değil, aynı zamanda yasal mirasçılarının talebi doğrultusunda da sunulabilmektedir.

Hukuki yardım süreci, şiddet olayına ilişkin düzenlenen olay tutanağı, ilgili belgeler ve çalışanın hukuki yardım talebinin, Çalışan Hakları ve Güvenliği Birimi (ÇHGB) aracılığıyla Beyaz Kod sistemine bildirilmesiyle başlatılmaktadır (Hukukî Yardım ve Beyaz Kod Uygulaması 2016/3 Genelgesi, 2016). Bu süreç, hem mağdur haklarının korunması hem de olayın resmi kayıt altına alınarak kurumsal düzeyde değerlendirilmesi açısından önem arz etmektedir.

Yönetmelik kapsamında sunulan hukuki yardım, sağlık çalışanlarının görevlerini güvenli bir ortamda sürdürebilmeleri ve şiddetle mücadelede yalnız bırakılmamaları adına kurumsal bir destek mekanizması olarak değerlendirilmektedir. Bu uygulama, sağlık çalışanlarının mesleki motivasyonunu ve kuruma olan güvenini artıran önemli bir unsurdur.

2.1.5. Sağlıkta Kalite Standartları (SKS) Uygulamaları

Sağlıkta Kalite Standartları (SKS), sağlık hizmetlerinin güvenli, etkili ve sürdürülebilir biçimde sunulmasını hedefleyen bir kalite yönetim sistemidir. Bu sistem, sağlık çalışanlarının maruz kalabileceği şiddet riskini hem acil durum yönetimi hem de kurumsal risk yönetimi çerçevesinde ele alarak, önleyici ve müdahale edici mekanizmaların yapılandırılmasını öngörmektedir.

2.1.5.1. Afet ve Acil Durum Yönetimi

SKS kapsamında, sağlık personeline yönelik şiddet olayları, acil müdahale gerektiren durumlar arasında tanımlanmıştır. Bu doğrultuda, şiddet vakalarının yönetimi için “Beyaz Kod” uygulaması, afet ve acil durum yönetimi başlığı altında değerlendirilmiştir. Hastane içi iletişim hattı üzerinden “1111” numarasının aranmasıyla Beyaz Kod uyarısı başlatılmakta ve oluşturulan müdahale ekibinin olay yerine en kısa sürede ulaşması sağlanmaktadır. Şiddet olayına ilişkin yapılan Beyaz Kod bildirimi sonrasında; olayın tarihi, yeri, başlama nedeni, gelişim süreci, tarafların kimlik bilgileri ve varsa tanık ifadeleri detaylı biçimde raporlaştırılarak kalite direktörlüğüne iletilmektedir. Bu raporlar, kurumun

şiddet risk analizlerinde veri kaynağı olarak kullanılmakta ve önleyici stratejilerin geliştirilmesine katkı sunmaktadır (Sağlıkta Kalite Standartları Hastane Seti Sürüm 6.1, 2020).

2.1.5.2. Risk Yönetimi

Sağlık kurumlarında risk yönetimi, 6331 sayılı İş Sağlığı ve Güvenliği Kanunu ile ilgili yönetmeliklerle uyumlu biçimde SKS içerisinde ayrı bir bölüm olarak yapılandırılmıştır. Bu bölüm, sağlık hizmetlerinin girdileri ve çıktıları üzerinde olumsuz etkiler yaratabilecek risklerin ortadan kaldırılması veya kontrol altına alınmasını amaçlamaktadır. SKS’nin “Kurumsal Hizmetler” boyutunda yer alan risk yönetimi bölümü; görev, yetki ve sorumlulukların tanımlanması, risk yönetim planının hazırlanması ve analiz edilmesi, belirlenen risklere yönelik iyileştirme faaliyetlerinin yürütülmesi gibi dört temel standarttan oluşmakta; ayrıca bu faaliyetlerin etkinliğinin izlenmesine yönelik bir opsiyonel standart da içermektedir.

Risk yönetimi faaliyetleri, asgari düzeyde tıbbi hizmetler, yönetsel hizmetler, tesis güvenliği, çevre güvenliği ve iş sağlığı ve güvenliği başlıkları altında değerlendirilmekte olup, ihtiyaç duyulması halinde ek değerlendirmeler de yapılabilmektedir. Çalışanların fiziksel ve ruhsal sağlığına yönelik riskler, iş sağlığı ve güvenliği kapsamında ele alınmakta; şiddet riski ise psikososyal risk etmenleri arasında tanımlanmaktadır (Sağlıkta Kalite Standartları Hastane Seti Sürüm 6.1, 2020).

2.1.5.3. İstenmeyen Olay Bildirim Sistemi

SKS çerçevesinde, sağlık çalışanlarına yönelik şiddet olaylarının etkin biçimde yönetilebilmesi için kurumsal düzeyde “İstenmeyen Olay Bildirim Sistemi”nin oluşturulması zorunlu hale getirilmiştir. Bu sistem, çalışanların maruz kaldığı fiziksel, sözlü veya psikolojik şiddet vakalarının kayıt altına alınmasını ve sistematik biçimde analiz edilmesini amaçlamaktadır (Sağlıkta Kalite Standartları Hastane Seti Sürüm 6.1, 2020). Bildirimlerin anonim yapılabilmesi, çalışanların cezalandırılma korkusu olmadan sürece katılımını teşvik ederken; kök neden analizleri aracılığıyla olayların altında yatan sistemik sorunların belirlenmesi hedeflenmektedir (Şahin, Çelebi ve Taslak, 2024).

2. TÜRKİYE’DE SAĞLIKTA ŞİDDETİN TEMEL NEDENLERİ

Sağlık çalışanlarına yönelik şiddet olgusunun nedenlerini anlamaya yönelik yapılan araştırmalar, bu sorunun tek boyutlu bir açıklamayla ele alınamayacak kadar karmaşık ve bağlamsal olduğunu göstermektedir. Literatürde yer alan çok sayıda çalışma, sağlıkta şiddetin nedenlerinin araştırıldığı disiplin, meslek grubu, hizmet verilen branş ve şiddetin gerçekleştiği ortam gibi değişkenlere göre farklılık gösterdiğini ortaya koymaktadır (Demirci, 2018; Spencer vd., 2023; İşçi, 2024). Bu bağlamda, sağlıkta şiddetin nedenlerini analiz ederken yalnızca bireysel davranış kalıpları değil, aynı zamanda sistemsal, kültürel ve mesleki dinamiklerin de dikkate alınması gerekmektedir. Sağlıkta şiddetin nedenlerine yönelik çok sayıda çalışma yapılmış ve yapılan çalışmalarda sağlıkta şiddetin sebeplerini araştıran disiplin, meslek sınıfı, şiddetin gerçekleştirildiği ortam ve branşa göre sıklığının ve niteliğinin farklı olduğu görülmektedir.

Esen ve Aykal’ın (2020) yapmış olduğu çalışmaya göre; bir eğitim ve araştırma hastanesinde 2018 yılı içerisinde Çalışan Hakları ve Güvenliği Birimine bildiri yapılan beyaz kod başvurularının incelenmesi neticesinde şiddetin nedenleri olarak; hasta ve hasta yakınlarının yanlış tutum ve davranışları, hastaların muayene ve tetkiki için sırasını beklemek istememesi randevusuz muayene olma talebi, tıbbi gereklilik olmadan ilaç yazdırmak istemesi, istirahat raporu talep edilmesi, ziyaret ve refakat kurullarına uyulmaması saptanmıştır.

Telli ve Yılmaz Çayır’ın (2024) bir devlet hastanesi acil servisinde çalışan 103 sağlık çalışanı üzerinde yapmış olduğu kesitsel bir çalışmada; sıklıkla sağlık çalışanlarının yüksek iş yoğunluğu olmak üzere, sırasıyla hasta ve yakınlarının aşırı beklentileri, kurallara uygun hareket edilmemesi, sağlık hizmetlerinde şiddeti önlemeye yönelik politikaların eksikliği, hasta ve hasta yakınlarının stresi ve kaygısı, hasta yoğunluğu ve sağlık çalışanlarının sınırlı sayıda olması nedeniyle hastalar uzun süre beklemek zorunda kalmaları ve diğer nedenlerin şiddete sebebiyet verdiği belirlenmiştir.

Bayram, Çetin ve Çolak Oray’ın çalışması da (2017), acil servis doktorlarının yüksek oranda şiddete maruz kaldığını belirtmektedir. Acil servis doktorlarının değerlendirmelerine göre şiddetin nedenleri; sağlık sisteminde hasta memnuniyeti odaklı politikaların doktorları hedef haline getirdiği, acil servislerin aşırı kalabalık olması ve hasta yoğunluğunun giderek artması ve bunun sonucunda bekleme sürelerini uzamasına bağlı olarak öfke düzeyinin artması, madde kullanımı ve psikolojik faktörlerin özellikle kriz anlarında şiddet eğilimlerini artırması, hukuki yaptırımların zayıflığı, düşük eğitim düzeyi ve sosyo-ekonomik koşulların toplumdaki genel şiddet eğilimi artırdığı gibi çeşitli faktörlere dayandırılmıştır.

Bıçkıcı’nın (2013) Ankara ilinde bir kamu hastanesinde çalışan 138 hemşire-be ve 71 doktor ile yapmış olduğu kesitsel bir çalışmada sağlıkta şiddetin nedenleri daha genel bir çerçevede ele alınarak sağlık sistemi ile ilgili faktörler, hizmet alan kişilerin tutumları ve hizmeti veren kişilerin tutumları olarak belirlenmiştir.

Er, Ayoğlu ve Açıkgöz’ün (2021) Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezinde görev yapan hekimler, hemşireler, teknisyenler ve diğer sağlık çalışanlarından oluşan 453 katılımcı ile yapmış olduğu çalışmalarında, hastaların şiddet eğiliminin artmasında tanı, tetkik isteme ya da konsültasyon gibi nedenlere bağlı oluşan gecikmelerin yaşanması, hastanın ölümü üzerine hasta yakınlarına haber verilmesi, ölüm nedeni olarak tedavinin yeterli olmadığı veya geç müdahale edildiği düşüncesi gibi nedenler yer almaktadır.

Sağlık çalışanlarına yönelik şiddetin oluşumunu etkileyen faktörlerin bireysel, kurumsal ve toplumsal düzeyde ele alındığı çalışmalara da rastlanılmaktadır (Büyükbayram ve Okçay, 2013). Şiddet uygulayanların, alkol veya madde etkisi altında olması, psikiyatrik hastalıkları veya yüksek stres altında olmaları, şiddete maruz kalan sağlık çalışanlarının, sıklıkla kadınlar olmak üzere hemşirelik ve hekimlik meslek grubunda olmaları, acil servis, psikiyatri servisleri, yoğun bakım üniteleri ve cerrahi birimlerde çalışmaları bireysel faktörler altında değerlendirilmiştir. Bunun yanı sıra yoğun çalışma temposu, personel eksikliği ve hasta yoğunluğu, hastaların uzun bekleme süreleri gibi sağlık sistemleri ile ilgili faktörler, son olarak toplumda şiddet kültürünün yaygın olması, cezaların caydırıcı olmaması, kişilerin sorunlarını agresif yöntemlerle çözmeye yönelmeleri, medyanın sağlık çalışanlarını hedef gösteren olumsuz algı oluşturan haberleri ve sosyal ve kültürel faktörler olarak değerlendirilmiştir.

Çeşitli sağlık sendikaları da şiddetin nedenlerini ortaya çıkarmak sebebiyle araştırmalar yapmaktadır. Sağlıkta Şiddet Araştırması adlı rapora göre, herhangi bir şiddet türüyle karşılaştığını belirten sağlık çalışanlarının yaşadıkları şiddetin en sık olarak karşılaşılan ilk üç nedeni; şiddeti kendine hak görme, yetersiz güvenlik önlemleri, genel olarak izlenen sağlık politikaları (acil başvuru yoğunluğu, randevu sistemi, istihdam yetersizliği vb.) olarak sıralanmıştır (Sağlık-sen, 2020). Bir başka sendikanın yayınlamış olduğu kitapçığa göre; sapmış tepki olarak adlandırılan, sağlık politikalarındaki aksaklıklar ve adaletsizlik duygusu nedeniyle, hasta ve yakınlarının sağlık çalışanlarını doğrudan sorumlu tutarak şiddet uygulayabildiğini, hasta yakınlarının, hastalarına yeterince ilgi gösterilmediğini düşündüğünde, kendi vicdani sorumluluklarını rahatlatmak amacıyla şiddete başvurduklarını belirtmektedir (Türk Sağlık-Sen, 2019). Türkiye’de sağlık çalışanlarına yönelik şiddetin nedenleri ve çözüm yollarının araştırılması için amacıyla kurulan Meclis Araştırması Komisyonu Raporuna göre ise; örgüt-

sel/kurumsal faktörler, toplumsal faktörler, tarafların özellikleri, etkileşimleri ve iletişime dayalı nedenler, örgütsel ve hukuksal nedenler olarak sınıflandırılmıştır. Bu sınıflamaya göre alt nedenler şu şekilde belirtilmektedir (TBMM, 2013):

Örgütsel/kurumsal faktörler sıraladığında fiziki alt yapı eksiklikleri, bürokratik süreçlerin zor ve karmaşık olarak görülmesi, sağlık kurumlarının organizasyon yapısının şiddet önleme politikaları ile uyumu, etkisiz yönetim tarzı, vatandaşların rutin ya da yenilenen uygulamalarla ilgili yeterince bilgilendirilmemesi, hastalara ayrılan sürelerin kısa olması ve kaliteli hizmet sunumu ve memnuniyetiyle ilgili bir davranış modelinin olmaması başlıca sebepler arasında gösterilmektedir.

Toplumsal faktörler açısından şiddetin nedenleri incelendiğinde, medyanın olumsuz haberleri sunma biçimi, çalışanların çatışma ve öfke kontrol yönetimiyle ilgili eğitim eksiklikleri, şiddetin bir hak arama yöntemi olarak görülmesi ve toplumun sağlık çalışanlarına karşı oluşturduğu önyargılar öne çıkmaktadır. Son olarak çevresel faktörler açısından şiddeti olanaklı kılan etmenler incelendiğinde, sağlık kurumunun bulunduğu konuma ilişkin suç oranları, düşük gelir düzeyi, madde kullanım seviyesi gibi sebepler bulunmaktadır.

Yukarıda ele alınan hem kapsamlı akademik alan araştırmaları hem de sahadaki uygulama sonuçları sağlıkta şiddetin nedenlerinin bir ya da birkaç sebebe bağlanamayacağı, aksine çok katmanlı bir bakış açısıyla değerlendirilmesi gerektiğini ortaya koymaktadır. Bundan dolayı sağlık sektöründeki her paydaşın katkı sağlayacağı kapsamlı bir sağlıkta şiddet önleme politikası ortaya konulması önerilebilir. Sağlık sektöründeki politika yapıcı temel aktörlerin farkındalık artırıcı ve veri şeffaflığını önceleyen bir sistemi, uzun dönemli takip mekanizmalarıyla izleyerek sürdürülebilir bir modele dönüştürmesi, şiddetin önlenmesine yönelik kurumsal kapasitenin güçlendirilmesi açısından kritik bir önem taşımaktadır.

SONUÇ

Ülkemizde sağlıkta şiddet, geçmişten günümüze artan oranda kendini gösteren başat kamu politikası sorunsallarından bir tanesidir. Bu problem yalnızca karşılıklı kriz ve öfke anlarının yansımaları olarak değil, sağlık sistemi ve sağlık politikalarının doğurduğu ve hizmet sunum koşullarının olumsuz anlamda beslediği çok yönlü bir olgu olarak karşımıza çıkmaktadır.

Bu çalışmada ortaya konan bulgular, sağlıkta şiddete ilişkin farkındalığın yükselmesinin konunun önemini daha görünür kıldığını göstermektedir. Şiddetin, sağlık çalışanlarının çalışma koşulları ve yoğun iş yükü; hizmet sunumu ile

hizmet alımı arasındaki iletişim kopuklukları; sağlık okuryazarlığının yetersizliği ve sağlık hizmeti süreçlerindeki aksaklıklar gibi çok boyutlu dinamikler tarafından şekillendiğini ortaya koymaktadır.

Sağlıkta şiddet alanında politikalara bakıldığında, 2012 yılı sonrasında yaygınlaşan Beyaz Kod uygulaması, hukuki yaptırımların oluşturulması, Çalışan Hakları ve Güvenliği Birimlerinin kurulması ve Sağlıkta Kalite Standartlarının (SKS) yürütülmesi gibi kayda değer adımların atıldığı görülmektedir. Bu araçlar, hem şiddet olaylarının kayda alınmasını sağlamakta hem de şiddet eyleminin taraflarını hukuki ve idari süreçlerde destekleyen önleyici/koruyucu bir çerçeve sunmaktadır. Bununla birlikte politikaların ve bu araçların uygulama sahasındaki karşılığı arasındaki fark, şiddet üzerine halen önemli boşlukların bulunduğunu göstermektedir. Örneğin, risk yönetimi süreçlerinin tam anlamıyla kurumsallaşmaması, koruyucu proaktif politikaların olması gerektiği kadar yerleşmemesi, hizmet sunucularının iş yükleri ve tükenmişlik seviyelerinin yüksek olması, yasal prosedürlerin hızlı ilerlememesi ve sosyal şiddet kültürünün kanıksanması, şiddetle mücadelede karşılaşılan sınırlılıklar arasındadır.

Bu doğrultuda sağlıkta şiddette suçlu bir tarafın aranması ya da cezai yaptırımların artırılması sorunun çözümüne ciddi katkılar sunmayabilir. Öte yandan daha sürdürülebilir bir koruyucu yaklaşımın yerleşmesi için iletişim becerilerinin geliştirilmesi, sağlıkta personel planlamasında bu konunun gözetilmesi, sağlık okuryazarlığının yaygınlaştırılması, hizmet sunum süreçlerinin iyileştirilmesi ve vatandaşlar için kurumsal destek yapılarının geliştirilmesi gerekmektedir. Örgüt aidiyetinin geliştirilmesi ve çalışanları destekleyecek psikososyal mekanizmaların kurulması ilgili iyileştirmelerin etkinliğini yükseltecek tamamlayıcı unsurlar olarak görülebilir.

Son kertede, ülkemizde sağlıkta şiddetin yönetimi çok katmanlı, süreklilik içeren ve koordinasyon ile yürütülmesi gereken bir süreçtir. Bu araştırma, geçmişten günümüze sağlıkta şiddet yönetimiyle ilgili önemli bir dönüşüm yaşandığını ortaya koymakta fakat bu dönüşümün entegre, sürdürülebilir ve kalıcı çözümler sunma konusunda etkinliğinin hala gelişme aşamasında olduğuna vurgu yapmaktadır. Bu yönüyle sağlık kurumları, akademisyenlerin teorik bilgi ve araştırma bulgularını sahaya aktararak katkı sunabilecekleri; politika yapıcıların ise birikmiş deneyimi kanıta dayalı yaklaşımlarla harmanlayarak daha somut ve etkili sonuçlar üretebilecekleri dinamik bir çalışma alanı olarak önemini korumaktadır.

KAYNAKÇA

- Aktuğlu, K., & Hancı, İ. H. (1999). Acil servislerde şiddet tehdidi. *Mevzuat Dergisi*, 2(17).
- Al, B., Yıldırım, D., & Yıldız, A. N. (2012). Sağlık çalışanlarına yönelik şiddet: Nedenleri ve çözüm önerileri. *Türkiye Klinikleri Journal of Medical Ethics-Law and History*, 20(1), 1–6.
- Anadolu Ajansı. (2011, 18 Eylül). Sağlıkta şiddete sıfır tolerans. <https://www.aa.com.tr/tr/saglik/saglikta-siddete-sifir-tolerans/412288>
- Annagür, B. (2010). Sağlık çalışanlarına yönelik şiddet: Risk faktörleri, etkileri, değerlendirilmesi ve önlenmesi. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar*, 2(2), 161–173.
- Bayram, B., Çetin, M., Çolak Oray, N., & Can, İ. Ö. (2017). Workplace violence against physicians in Turkey’s emergency departments: A cross-sectional survey. *BMJ Open*, 7(6), e013568. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2016-013568>
- Bıçkıcı, F. (2013). Sağlık çalışanlarına yönelik şiddet ve neden olan faktörler: Bir devlet hastanesi örneği. *Sağlıkta Performans ve Kalite Dergisi*, 5(1), 43–56.
- Braun, B. (2024). Plain language emergency alerts. *Journal of Emergency Nursing*, 50(2), 312–317.
- Büyükbayram, A., & Okçay, H. (2013). Sağlık çalışanlarına yönelik şiddeti etkileyen sosyo-kültürel etmenler. *Journal of Psychiatric Nursing*, 4(1), 46–53.
- Centel, N. (2020). Cezanın amacı ve belirlenmesi. *Dokuz Eylül Üniversitesi Hukuk Fakültesi Yayını*, 337–372.
- Demirci, Ş. (2018). *Sağlık çalışanlarına yönelik şiddetin değerlendirilmesi* (Yüksek lisans tezi). Hacettepe Üniversitesi.
- Eken, İ., & Coşkun, M. B. (2019). Türkiye sağlık politikasında çalışan güvenliğinin yeri ve önemi. *ASSAM Uluslararası Hakemli Dergi*, 180–193.
- Er, T., Ayoğlu, F. N., & Açıkgöz, B. (2021). Sağlık çalışanına yönelik şiddet: Risk faktörleri, etkileri, değerlendirilmesi ve önlenmesi. *Turkish Journal of Public Health*, 19(1), 69–78.
- Erbaş, M. S. (2023). Türkiye’de kamu sağlık çalışanlarının sağlığı ve güvenliğinin sağlıkta kalitenin artırılmasında önemi. *Sağlıkta Performans ve Kalite Dergisi*, 20(2), 53–96.
- Esen, H., & Aykal, G. (2020). Sağlık kurumlarında yaşanan şiddetin değerlendirilmesi:

Eğitim ve araştırma hastanesi örneği. *Sağlık Akademisyenleri Dergisi*, 7(1), 1–9.

- Güven, O., & Kurt, B. F. (2023). Sağlıkta şiddetin Beyaz Kod verileri ile değerlendirilmesi: Kırklareli ili örneği. *Karya Journal of Health Science*, 4(1), 47–50.
- İşçi, H. C. (2024). *Sağlık çalışanlarına yönelik şiddetle mücadele: Ankara Bilkent Şehir Hastanesi örneğinde sorunlar ve çözümler* (Yüksek Lisans Tezi). Hacettepe Üniversitesi.
- Nart, S. (2014). İş ortamında şiddet, tükenmişlik ve iş tatmini ilişkileri: Sağlık çalışanları üzerinde bir araştırma. *Yönetim ve Ekonomi Araştırmaları Dergisi*, (23).
- Oğan, H. (2012). Sağlık ortamında şiddet, İstanbul Dişhekimleri Odası Dergisi, Sayı: 143 (Temmuz-Ağustos), 32-36. http://www.ido.org.tr/lib_dergi/27.pdf
- Özcan, N. (2018). Sağlık kurumlarında risk yönetimi. *Sağlık Hizmetleri ve Eğitimi Dergisi*, 2(1), 15–24.
- Polat, Ö., & Çırak, M. (2019). Sağlıkta şiddetin beyaz kod verileri ile değerlendirilmesi. *Bakırköy Tıp Dergisi*, 15(4), 393–398.
- Şahin, H., Çelebi, M., & Taslak, S. (2024). Sağlık çalışanlarının istenmeyen olay bildirim sistemine ilişkin görüş ve tutumlarının değerlendirilmesi. *Sosyal ve Beşeri Bilimler Araştırmaları Dergisi*, 25(54), 14–32.
- Şiddeti Önleme ve Rehabilitasyon Derneği. (2023). *İMDAT 2023 sağlıkta şiddet raporu*. İMDAT Derneği Yayınları. https://www.imdat.org/media/raporlar/2023_SAGLIKTA_SIDDET_RAPORU.pdf
- Spencer, C., Sitarz, J., Fouse, J., & DeSanto, K. (2023). Nurses’ rationale for underreporting of patient and visitor perpetrated workplace violence: A systematic review. *BMC Nursing*, 22(1), 134.
- T.C. Sağlık Bakanlığı. (1998, 1 Ağustos). Hasta Hakları Yönetmeliği. Resmî Gazete (Sayı: 23420). <https://www.mevzuat.gov.tr/mevzuat?MevzuatNo=4847&MevzuatTur=7&MevzuatTertip=5>
- T.C. Sağlık Bakanlığı. (2005). *Sağlık Bakanlığına Bağlı Sağlık Kurum ve Kuruluşlarında Kaliteyi Geliştirme ve Performans Değerlendirme Yönergesi*. T.C. Sağlık Bakanlığı, Ankara.
- T.C. Sağlık Bakanlığı. (2008). *Türkiye Sağlıkta Dönüşüm Programı: İlerleme Raporu* (Ed. R. Akdağ). T.C. Sağlık Bakanlığı Yayınları, Ankara.
- T.C. Sağlık Bakanlığı. (2009). Sağlık kurum ve kuruluşlarında hasta ve çalışan güvenliğinin sağlanması ve korunmasına ilişkin usul ve esaslar hakkında tebliğ. Resmî Gazete (Sayı: 27214). <https://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2009/04/20090429-12.htm>

- T.C. Sağlık Bakanlığı. (2011). Hasta ve çalışan güvenliğinin sağlanmasına dair yönetmelik. Resmî Gazete (Sayı: 27897). <https://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2011/04/20110406-3.htm>
- T.C. Sağlık Bakanlığı. (2016). Hukuki yardım ve beyaz kod uygulaması 2016/3 sayılı genelge. <https://beyazkod.saglik.gov.tr/hukuki-yardim-ve-uygulama-genelgesi.pdf>
- T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü. (2012). Çalışan güvenliğinin sağlanması (Genelge No: 2012/23). <https://dosyasb.saglik.gov.tr/Eklen-ti/1073/0/calisan-genelgesipdf.pdf>
- T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü. (2020). *Sağlıkta Kalite Standartları: Hastane Seti (Sürüm 6.1)*. T.C. Sağlık Bakanlığı.
- T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü. (2023). Hastane risk yönetimi rehberi. Erişim Adresi: <https://dosyamerkez.saglik.gov.tr/Eklen-ti/46042/0/48sks-hastane-risk-yonetimi-rehberi-07072023pdf.pdf>
- T.C. Sağlık Bakanlığı, Kamu Hastaneleri Genel Müdürlüğü. (2018). Çalışan hakları ve güvenliği uygulamaları rehberi. <https://dosyamerkez.saglik.gov.tr/Eklen-ti/28684/0/calisan-haklari-ve-guvenligi-uygulamaları-rehberipdf.pdf>
- Telli, A., & Yılmaz Çayır, G. (2024). *Acil servislerde ölüm sonrası şiddet vakalarının analizi. Sağlık Bilimleri Araştırma Dergisi*, 12(1), 33–47.
- Terkeş, N., İlter, S., & Zorlu, E. (2022). *Sağlık çalışanlarının şiddetle karşılaşma durumları ve sağlık çalışanları bakış açısıyla şiddetin nedenleri. İzmir Democracy University Health Sciences Journal*, 5(2), 620-634.
- Tükel, R. (2017). *Sağlıkta şiddet. Toplum ve Hekim*, 32(6), 436-442.
- Türk Sağlık-Sen (2019). Sağlıkta şiddetin nedenleri ve çözüm yolları: Yeni bir yaklaşım – Sıfır toleranslı alan uygulaması. <https://www.turksaglikksen.org.tr/belgeler/6344683875-tss-saglikta-siddet-kitapcik.pdf>
- Türk Tabipler Birliği. (2012). *Hekimlik meslek etiği kuralları*. Türk Tabipleri Birliği Yayınları. https://www.ttb.org.tr/kutuphane/h_etikkural.pdf
- Türk Tabipler Birliği. (2019). *Şiddetle başa çıkmak* (4. baskı). Türk Tabipleri Birliği Yayınları. <https://www.ttb.org.tr/kutuphane/siddetlebasacikmak4.pdf>
- Türk Tabipleri Birliği. (2024). Sağlıkta şiddet çalıştay: Çalıştay raporu. Türk Tabipleri Birliği. <https://www.ttb.org.tr/userfiles/files/saglikta-siddet-calistayi-calistay-raporu.pdf>
- Türkiye Büyük Millet Meclisi. (2013). *Sağlık çalışanlarına yönelik artan şiddet olaylarının araştırılarak alınması gereken önlemlerin belirlenmesi amacıyla kurulan Meclis Araştırma Komisyonu raporu*. <https://acikerisim.tbmm.gov.tr/>

server/api/core/bitstreams/4dc7ecea-2336-4eb6-b1c4-fd14bb49c56f/content

- Türkiye Cumhuriyeti. (1982, 7 Kasım). Türkiye Cumhuriyeti Anayasası. Resmî Gazete (Sayı: 17863 [Mükerrer]). <https://www.mevzuat.gov.tr/mevzuat?Mevzuat-No=2709&MevzuatTur=1&MevzuatTertip=5>
- Türkiye Cumhuriyeti. (2020, 16 Temmuz). 7243 sayılı Yükseköğretim Kanunu ile bazı kanunlarda değişiklik yapılmasına dair kanun (28. madde ile 3359 sayılı Sağlık Hizmetleri Temel Kanunu’na eklenen Ek Madde 12). Resmî Gazete (Sayı: 31102). <https://www.mevzuat.gov.tr/MevzuatMetin/1.5.7243.pdf>
- Türkiye Sağlık ve Sosyal Hizmetleri Kamu Görevlileri Sendikası (Türk Sağlık-Sen). (2020). Sağlık çalışanları sosyo-demografik durum belirleme araştırması. Sağlık-Sen Yayınları.
- Türkiye Sağlık ve Sosyal Hizmetleri Kamu Görevlileri Sendikası (Türk Sağlık-Sen). (2022). Sağlıkta şiddet araştırması. Sağlık-Sen Yayınları. <https://www.saglik-sen.org.tr/cdn/uploads/gallery/pdf/f006c6146ecf7397b7a099dace30fbbc.pdf>
- Uğurlu, H., & Şantaş, F. (2023). Sağlıkta şiddete ilişkin bir çalışma. *Hacettepe Sağlık İdaresi Dergisi*, 26(2), 305–334.
- Zengin, N. (2010). Sağlık hakkı ve sağlık hizmetlerinin sunumu. *Sağlıkta Performans ve Kalite Dergisi*, 1(1), 44–52.

4. BÖLÜM

ÇOCUKLUK ÇAĞINDA BAĞIŞIKLIK SİSTEMİNİN AŞI- RI UYARIMI: POST-ENFEKSİYÖZ HİPERENFLAMASYON

Uzm. Dr. Fırat BEDİR

Bahçelievler Medipol Hastanesi, İstanbul, Türkiye

leheng65.fb@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0002-8100-8498>

GİRİŞ

Çocukluk çağı, bağışıklık sisteminin gelişiminin ve adaptasyonunun en dinamik olduğu dönemdir. Bu dönemde enfeksiyon etkenlerine karşı oluşan bağışıklık yanıtı, bazen fizyolojik sınırların ötesine geçerek sistemik inflamatuvar bir tabloya dönüşebilir. Post-enfeksiyöz hiperenflamasyon sendromları, bağışıklık sisteminin kontrolsüz aktivasyonu sonucu ortaya çıkan ve çoklu organ tutulumu ile seyreden klinik durumlardır. Son yıllarda, özellikle SARS-CoV-2 enfeksiyonu sonrası gelişen Multisistem İnflamatuvar Sendrom (MIS-C), bu grubun en dikkat çekici örneklerinden biri olmuştur.

Bağışıklık sisteminin temel görevi, patojenlere karşı konak savunmasını sağlamak ve enfeksiyonun temizlenmesinden sonra homeostatik dengeyi yeniden kurmaktır. Ancak bazı çocuklarda genetik, immünojenik veya çevresel faktörlere bağlı olarak bu denge bozulur. Sonuçta sitokin fırtınası olarak bilinen, yüksek düzeyde proinflamatuvar mediyatörlerin (IL-1, IL-6, TNF- α gibi) salınımı meydana gelir. Bu süreç, enfeksiyonun kendisinden daha ağır bir tabloya neden olabilir.

Hiperenflamasyon sendromları, klasik olarak hemofagositik lenfositik (HLH), Kawasaki hastalığı ve son yıllarda tanımlanan MIS-C gibi farklı klinik spektrumları içerir. Her ne kadar bu sendromlar farklı tetikleyicilerle ortaya çıksa da, hepsinin altında yatan ortak mekanizma, immün sistemin aşırı uyarımı ve düzenleyici mekanizmaların yetersiz kalmasıdır. Özellikle COVID-19 pandemisi, çocuklarda viral enfeksiyon sonrası gelişen inflamatuvar süreçlerin anlaşılmasında bir dönüm noktası olmuştur.

MIS-C, klinik olarak yüksek ateş, döküntü, kardiyak disfonksiyon, gastrointestinal bulgular ve laboratuvarında belirgin inflamasyon parametreleri ile karakterizedir. Bu tablo, hem akut enfeksiyonun hem de aşırı immün yanıtın bir bileşimi olarak ortaya çıkar. Kawasaki benzeri vaskülitik özellikler ve HLH'ye özgü hematolojik bulgular sıklıkla eşlik eder. Bu nedenle MIS-C, çocukluk çağındaki post-enfeksiyöz hiperenflamasyonun en kapsamlı modeli olarak kabul edilmektedir.

Son yıllarda yapılan çalışmalar, bu sendromların yalnızca enfeksiyon sonrası dönemde değil, aşılama, otoimmün hastalıklar veya genetik immün disregülasyon gibi durumlar sonrasında da gelişebileceğini göstermiştir. Dolayısıyla çocuklarda hiperenflamatuvar süreçlerin tek bir nedene indirgenemeyeceği, çok boyutlu bir immün yanıt bozukluğu olduğu anlaşılmıştır.

Bu bölümün amacı, çocukluk çağındaki enfeksiyon sonrası ortaya çıkan aşırı inflamatuvar yanıtların biyolojik temellerini, klinik yansımalarını ve tanı-tedavi yaklaşımlarındaki güncel gelişmeleri ortaya koymaktır. Bu alandaki literatür, özellikle son beş yılda önemli bir ivme kazanmıştır. Gelişen tanısal biyobelirteçler, immünomodülatör tedavi seçenekleri ve uzun dönem izlem verileri, pediatrik hastalarda hiperenflamasyonun anlaşılmasına ciddi katkı sağlamaktadır.

2. PATOFİZYOLOJİ VE MEKANİZMALAR

Post-enfeksiyöz hiperenflamasyon sendromlarının temelinde, doğuştan gelen (innate) ve edinilmiş (adaptif) bağışıklık sistemleri arasındaki dengenin bozulması yatar. Normalde enfeksiyonun temizlenmesiyle birlikte inflamatuvar yanıt azalır, anti-inflamatuvar mekanizmalar devreye girer ve bağışıklık homeostazi yeniden sağlanır. Ancak bazı çocuklarda bu düzenleyici süreçler yetersiz kalır. Bunun sonucunda, sitokin fırtınası olarak bilinen yaygın, yüksek yoğunluklu bir immün aktivasyon ortaya çıkar.

Sitokin fırtınası, özellikle T-lenfositler, makrofajlar ve doğal öldürücü (NK) hücrelerin aşırı aktivasyonu ile karakterizedir. Bu hücreler, IL-1 β , IL-6, IL-18,

TNF- α ve interferon- γ gibi proinflamatuvar sitokinleri yüksek düzeyde salgılar. Bu mediyatörler, damar endoteli üzerinde geçirgenliği artırarak vaskülit, ödem ve doku hasarına yol açar. Ayrıca hepatik akut faz yanıtını tetikler; CRP, ferritin, D-dimer ve fibrinojen düzeylerinde artış gözlenir.

MIS-C ve HLH gibi sendromlarda, makrofajların fagositik kapasitesi artar fakat kontrolsüzdür; bu durum hemofagositoz olarak adlandırılır. Bu patoloji, kemik iliğinde eritrosit, lökosit ve trombositlerin fagosite edilmesine yol açar ve klinikte sitopeni, hiperferritinemi ve koagülopati ile sonuçlanır.

Son yıllarda yapılan genetik çalışmalar, çocuklarda post-enfeksiyöz hiperenflamasyona yatkınlığın bazı genetik varyantlarla ilişkili olabileceğini göstermiştir. PRF1, UNC13D, STXBP2, XIAP ve NLRC4 gibi genlerdeki mutasyonlar, sitotoksik hücrelerin düzenleyici fonksiyonlarını bozarak aşırı inflamatuvar yanıtın ortaya çıkmasına zemin hazırlar. Ayrıca HLA-B*46:01 gibi bazı insan lökosit antijenleri de bu süreçte rol oynamaktadır (Zhang et al., J Allergy Clin Immunol, 2023).

Çocukluk çağındaki bağışıklık sistemi henüz tam olgunlaşmadığından, özellikle viral enfeksiyonlar sonrasında bu genetik zemin üzerinde disregüle bir immün yanıt gelişebilir. Bu tablo, enfeksiyonun şiddetinden bağımsız olarak ağır sistemik inflamasyona neden olabilir.

Hiperenflamasyon sürecinde komplement sistemi de kritik bir rol oynar. C3a ve C5a gibi anafilatoksinlerin aşırı aktivasyonu, damar endoteli hasarını artırır. Endotel hücrelerinden salınan von Willebrand faktörü ve doku faktörü, trombotik mikroanjyopati gelişimini destekler. Bu nedenle MIS-C ve HLH olgularında sıklıkla hiperkoagülabilité ve mikrotrombozlar gözlenir.

Son dönemde yapılan bazı çalışmalar, bağırsak mikrobiyotasındaki bozulmanın sistemik inflamatuvar yanıtı tetikleyebileceğini göstermektedir. Özellikle Bacteroides fragilis ve Faecalibacterium prausnitzii gibi anti-inflamatuvar bakterilerin azalması, mukozal bağışıklığın zayıflamasına ve sistemik düzeyde sitokin dengesizliğine yol açabilir. Bu bulgular, MIS-C'nin patogeneğinde mikrobiyal disbiyozun dolaylı bir rol oynayabileceğini düşündürmektedir (Lee et al., Front Immunol, 2024).

Post-enfeksiyöz hiperenflamasyon sendromları, çocukluk çağındaki immün regülasyonun en kırılgan döneminde ortaya çıkan, kompleks ve çok faktörlü süreçlerdir. Genetik yatkınlık, hücresel aşırı aktivasyon, komplement sistemi ve mikrobiyota değişiklikleri bir araya gelerek hastalığın şiddetini belirler. Bu mekanizmaların anlaşılması, gelecekte hedefe yönelik immün tedavilerin geliştirilmesi açısından büyük önem taşımaktadır.

3. KLİNİK GÖRÜNÜMLER

Post-enfeksiyöz hiperenflamasyon sendromlarının klinik yansımaları, hastalığın etiyojisine, immün yanıtın şiddetine ve çocuğun genetik yatkınlığına bağlı olarak farklılık gösterir. Bu sendromlar genellikle yüksek ateş, halsizlik, döküntü, mukokütanöz bulgular, lenfadenopati ve çoklu organ tutulumu ile karakterizedir. En sık gözlenen tablolar arasında Multisistem İnflamatuvar Sendrom (MIS-C), Kawasaki hastalığı ve hemofagositik lenfhistiositoz (HLH) yer alır.

MIS-C, genellikle SARS-CoV-2 enfeksiyonundan 2–6 hafta sonra ortaya çıkan, sistemik inflamasyonla seyreden bir klinik tablodur. Hastalarda yüksek ve dirençli ateş en belirgin bulgudur. Ateşe çoğunlukla döküntü, konjonktivit, oral mukozada eritem ve dudak çatlamaları eşlik eder. Gastrointestinal sistem tutulumu da oldukça yaygındır; karın ağrısı, bulantı, kusma ve ishal sık görülür. Kardiyak tutulumu olan çocuklarda miyokardit, kardiyak disfonksiyon veya koroner arter dilatasyonu gelişebilir.

Laboratuvar bulguları, inflamatuvar aktivitenin yoğunluğunu gösterir. CRP, eritrosit sedimentasyon hızı (ESR), ferritin, D-dimer ve troponin düzeyleri anlamlı şekilde yüksektir. Lökopeni veya lenfopeni görülebilir. Özellikle proBNP ve IL-6 düzeylerinin artışı, kardiyak stresin ve sistemik inflamasyonun derecesini yansıtır (Whittaker et al., N Engl J Med, 2020). MIS-C’de mortalite oranı düşüktür, ancak tedavi edilmediğinde çoklu organ yetmezliği gelişebilir. Erken tanı ve immün modülasyon tedavisi, klinik seyri belirgin şekilde düzeltir.

Kawasaki hastalığı, genellikle beş yaş altı çocuklarda görülen akut vaskülitik bir sendromdur. Klinik olarak ateş, döküntü, bilateral konjonktivit, el-ayak ödemi, dudak ve dilde kızarıklık, servikal lenfadenopati ile karakterizedir. MIS-C ile birçok ortak bulgusu olmasına rağmen, bazı ayırıcı özellikleri vardır. MIS-C genellikle daha büyük yaş grubunda ve enfeksiyon sonrası dönemde ortaya çıkar; Kawasaki hastalığı ise küçük çocuklarda, enfeksiyonla eş zamanlı olarak gelişir.

Laboratuvarda, trombosit sayısı genellikle Kawasaki hastalığında yüksektir, oysa MIS-C’de trombositopeni sıklıdır. Ayrıca Kawasaki hastalığında IL-10 baskınken, MIS-C’de IL-6 artışı daha belirgindir. Koroner arter anevrizmaları her iki tabloda da gelişebilir, ancak Kawasaki hastalığında bu komplikasyon daha yaygındır (Newburger et al., Circulation, 2021).

HLH, immün sistemin aşırı aktivasyonu sonucu oluşan, yaşamı tehdit eden bir hiperenflamasyon tablosudur. HLH, primer (genetik) ve sekonder (enfeksiyon, malignite veya otoimmüniteye bağlı) olmak üzere iki ana gruba ayrılır. Kli-

nik olarak yüksek ateş, hepatosplenomegali, lenfadenopati, sarılık, döküntü ve nörolojik bulgularla seyreder.

Laboratuvar bulguları, hastalığın tanısında belirleyicidir. Hiperferritinemi (>500 ng/mL), hipertrigliseridemi, hipofibrinojenemi ve sitopeni klasik triadadır. Kemik iliği aspirasyonunda hemofagositozun gösterilmesi tanı için destekleyicidir (Jordan et al., Blood, 2019).

Bu üç sendrom arasında klinik örtüşmeler olmasına rağmen, bazı ayırt edici noktalar vardır: MIS-C, post-viral dönemde gelişir; Kawasaki eş zamanlı enfeksiyonla seyreder. HLH’de belirgin sitopeni ve hiperferritinemi bulunur. MIS-C’de kardiyak disfonksiyon sık, Kawasaki’de koroner anevrizma baskındır. Kawasaki’de trombositoz, MIS-C ve HLH’de trombositopeni gözlenir.

Tanıda çoklu biyobelirteçlerin birlikte değerlendirilmesi önemlidir. Klinik bulguların yanı sıra CRP, ferritin, IL-6, D-dimer ve proBNP düzeylerinin bir arada yorumlanması, doğru sınıflandırmayı kolaylaştırır.

Bu sendromların erken tanınması, immün modülasyon tedavisinin zamanında başlanmasını sağlar. Gecikmiş tanı, kardiyak komplikasyonlar, çoklu organ yetmezliği ve mortalite riskini artırır. Ayrıca bu hastalıkların birbirleriyle karışabilmesi nedeniyle, çocuklarda enfeksiyon sonrası persistan ateş ve sistemik bulgular varlığında hiperenflamasyon olasılığı mutlaka akılda tutulmalıdır.

4. TANISAL YAKLAŞIMLAR VE BİYOBELİRTEÇLER

Post-enfeksiyöz hiperenflamasyon sendromlarının tanısı, özgül bir belirtecin olmaması nedeniyle karmaşık ve çok yönlü bir süreçtir. Klinik bulguların dikkatle değerlendirilmesi, laboratuvar testlerinin doğru yorumlanması ve benzer hastalıklarla ayırıcı tanının yapılması tanısal başarının temelini oluşturur. Özellikle Multisistem İnflamatuvar Sendrom (MIS-C), Kawasaki hastalığı ve Hemofagositik Lenfhistiositoz (HLH) arasındaki geçişkenlik, biyobelirteçlerin önemini daha da artırmaktadır.

C-Reaktif Protein (CRP) ve Eritrosit Sedimentasyon Hızı (ESR), hiperenflamasyonun en erken yükselen parametreleridir. CRP düzeyleri genellikle 10 mg/L’nin üzerindedir ve MIS-C olgularında >100 mg/L seviyelerine ulaşabilir. ESR de benzer şekilde artar, ancak CRP’ye kıyasla daha geç yanıt verir. Bu belirteçlerin yüksekliği, inflamasyonun sistemik düzeyde aktive olduğunu gösterir (Feldstein et al., JAMA, 2020).

Ferritin, özellikle HLH ve MIS-C gibi ağır hiperenflamatuvar sendromlarda tanısal değeri en yüksek biyobelirteçlerden biridir. Serum ferritin düzeyi >500

ng/mL olduğunda HLH olasılığı artar; >2000 ng/mL düzeyleri genellikle ciddi sistemik inflamasyonu düşündürür. Ferritinin yüksekliği, makrofaj aktivasyonunun bir göstergesidir ve prognostik açıdan da önem taşır.

Interlökin-6 (IL-6), inflamatuvar yanıtın merkezinde yer alan bir sitokindir. MIS-C hastalarında IL-6 düzeyleri normalin 5–10 katına çıkabilir. IL-6 artışı, karaciğerde akut faz proteinlerinin sentezini tetikler, CRP'yi artırır ve vasküler permeabilityi yükseltir. Son dönemde IL-6 düzeyinin klinik gidişle paralel seyretmesi nedeniyle tedavi etkinliğinin izlenmesinde de kullanılmaya başlanmıştır (Carter et al., Nat Rev Rheumatol, 2021).

Post-enfeksiyöz hiperenflamasyon sendromlarında kardiyak tutulum sıktır. Troponin-I, pro-BNP (beyin natriüretik peptid öncülü) ve D-dimer düzeyleri bu hastalarda kritik öneme sahiptir. Troponin-I, miyokard hasarını yansıtırken; pro-BNP, kardiyak stres ve disfonksiyonun göstergesidir. MIS-C hastalarının yaklaşık %50'sinde troponin yüksekliği, %70'inde ise pro-BNP artışı saptanır (Verdoni et al., Lancet, 2020).

D-dimer ve fibrinojen düzeyleri, koagülasyon aktivasyonunu değerlendirir. Hiperenflamasyon sırasında endotel hasarına bağlı olarak doku faktörü salınır ve koagülasyon kaskadı aktive olur. D-dimer düzeyinin >1000 ng/mL olması, mikrotromboz riskinin arttığını gösterir. Bu nedenle MIS-C olgularında antikoagulan profilaksi sıklıkla önerilmektedir.

Lökosit sayısı, hiperenflamasyon sürecinde önemli bir göstergedir. MIS-C'de genellikle lenfopeni; Kawasaki hastalığında ise hafif lökositoz görülür. HLH'de ise pansitopeni dikkat çeker. Ayrıca trombositopeni, inflamasyonun şiddetini yansıtan bir diğer bulgudur. IL-1 β ve TNF- α 'nın trombopoiez üzerine baskılayıcı etkisi bu durumun temel nedenidir.

Prokalsitonin (PCT), bakteriyel enfeksiyonla ilişkili klasik bir belirteçtir; ancak MIS-C'de de yükselebilir. Bu nedenle yüksek PCT varlığı tek başına bakteriyel enfeksiyonu göstermez, inflamatuvar yanıtın ciddiyetini yansıtabilir (Belhadj et al., Circulation, 2020).

İmmünglobulin G (IgG) düzeyleri, özellikle SARS-CoV-2'ye karşı oluşmuş yanıtı gösterir ve MIS-C tanısında serolojik olarak destek sağlar. Pozitif IgG varlığı, enfeksiyonun geçirilmiş olduğunu ve inflamasyonun post-enfeksiyöz dönemde geliştiğini doğrular.

Klinik tabloya eşlik eden organ tutulumlarının değerlendirilmesinde görüntüleme yöntemleri büyük önem taşır. Ekokardiyografi, kardiyak disfonksiyon ve koroner arter anomalilerini saptamakta birincil araçtır. Batın ultrasonografisi hepatosplenomegali, lenfadenopati veya asiti ortaya koyabilir. MR görüntüleme ise

miyokardit ve merkezi sinir sistemi tutulumlarında tanıya yardımcı olur.

Tanı süreci, klinik bulguların ve laboratuvar parametrelerinin birlikte yorumlanmasını gerektirir. Hastalarda ateşin beş günden uzun sürmesi, yüksek inflamasyon belirteçleri, kardiyak disfonksiyon veya çoklu organ tutulumu varsa MIS-C düşünülmelidir. HLH içinse HLH-2004 tanı kriterleri kullanılmaktadır: yüksek ferritin, sitopeni, hipofibrinojenemi, hemofagositoz bulguları ve düşük NK hücre aktivitesi.

Biyobelirteçlerin dinamik takibi, hastalığın seyrini ve tedaviye yanıtı belirlemede önemlidir. Erken dönemde CRP ve IL-6; ileri evrede ferritin, D-dimer ve troponin değerleri takip edilmelidir. Bu kombinasyon, klinisyene doğru tedavi zamanlaması ve prognoz tahmini açısından yol gösterir.

5. TEDAVİ VE YÖNETİM

Post-enfeksiyöz hiperenflamasyon sendromlarının yönetimi, erken tanı, immün modülasyon, destek tedavisi ve komplikasyonların önlenmesini kapsayan çok disiplinli bir yaklaşım gerektirir. Tedavinin temel amacı, aşırı bağışıklık yanıtını kontrol altına almak ve organ hasarını en aza indirmektir. MIS-C, Kawasaki hastalığı ve HLH gibi sendromlarda benzer prensipler uygulanmakla birlikte, tedavi protokolleri hastalığın ağırlığına ve klinik tablosuna göre farklılık gösterir.

İntravenöz immünglobulin (IVIG), MIS-C ve Kawasaki hastalığında birinci basamak tedavidir. Standart doz, 2 g/kg tek doz infüzyon şeklindedir. IVIG, otoantikorları nötralize ederek, Fc reseptör aracılı immün aktivasyonu baskılar ve sitokin üretimini azaltır. MIS-C hastalarının çoğunda IVIG uygulaması sonrası ateş 24–48 saat içinde düşer, CRP ve ferritin düzeylerinde belirgin azalma gözlenir (McArdle et al., N Engl J Med, 2021).

Kortikosteroidler, IVIG'e ek olarak veya tek başına kullanılabilir. Özellikle ağır MIS-C olgularında, metilprednizolon (1–2 mg/kg/gün) veya şiddetli tablolar için pulse doz (10–30 mg/kg/gün, 3 gün) uygulanır. Kortikosteroidler, IL-1 ve TNF- α ekspresyonunu baskılayarak sitokin fırtınasını kontrol altına alır. Randomize çalışmalar, IVIG + steroid kombinasyonunun tek başına IVIG tedavisine göre daha hızlı klinik iyileşme sağladığını göstermiştir (Ouldali et al., JAMA, 2021).

Standart immün modülasyon tedavisine yanıt alınamayan olgularda biyolojik ajanlar kullanılmaktadır. Anakinra (IL-1 reseptör antagonisti), özellikle kortikosteroide dirençli MIS-C veya HLH olgularında tercih edilir. Başlangıç dozu genellikle 2–4 mg/kg/gün'dür, gerekirse 10 mg/kg/gün'e kadar çıkılabilir. Toci-

lizumab (IL-6 reseptör inhibitörü), yüksek IL-6 düzeyleri saptanan ve kardiyak tutulumu belirgin hastalarda etkilidir. Etanercept (TNF- α inhibitörü), nadir olarak kullanılsa da, sitokin blokajında alternatif seçenek olarak yer alır.

HLH tedavisinde, bağışıklık baskılanmasının daha güçlü olması gerektiğinden etoposid, deksametazon ve siklosporin kombinasyonu uygulanır. HLH-94 ve HLH-2004 protokolleri halen standart kabul edilmektedir (Henter et al., Blood, 2018).

Sistemik hiperenflamasyonun çoklu organ tutulumuna yol açması nedeniyle, destek tedavisi kritik öneme sahiptir. Antikoagülan profilaksi, D-dimer yüksekliği ve kardiyak disfonksiyon varlığında önerilir. Düşük molekül ağırlıklı heparin, mikrotromboz riskini azaltır. Sıvı tedavisi dikkatli planlanmalıdır. Aşırı sıvı yüklemesi kardiyak fonksiyonu bozabilir. Antibiyotik tedavisi, bakteriyel süperenfeksiyon şüphesi olan olgularda ampirik olarak başlanmalıdır. Destekleyici tedaviler arasında antipiretikler, proton pompa inhibitörleri ve elektrolit dengesi kontrolü yer alır.

MIS-C ve benzeri sendromlarda kardiyak izlem, iyileşme sonrası en az altı ay devam etmelidir. Ekokardiyografi ile sol ventrikül fonksiyonu ve koroner arter çapları düzenli aralıklarla değerlendirilmelidir. Hastaların çoğunda kalıcı hasar gözlenmese de, bazı olgularda geç dönem miyokardiyal fibrozis bildirilmiştir (Valverde et al., Circulation, 2021).

Ayrıca hiperenflamasyon atağı geçiren çocukların uzun dönem izleminde otoimmün hastalık riski artabilir. Bu nedenle bağışıklık sistemi dengesi, sitokin profili ve otoantikor düzeyleri belirli aralıklarla izlenmelidir. Psikososyal destek de tedavi sürecinin ayrılmaz bir parçası olmalıdır.

Son yıllarda geliştirilen janus kinaz (JAK) inhibitörleri ve BTK (Bruton tirozin kinaz) inhibitörleri, hiperenflamasyon tedavisinde umut verici ajanlardır. Bu ilaçlar, sinyal iletim yollarını hedef alarak sitokin üretimini doğrudan baskılar. Ayrıca CAR-T hücre tedavilerinden sonra gelişen sitokin fırtınasında kullanılan yaklaşımların pediatrik hiperenflamasyon modellerine adapte edilmesi planlanmaktadır.

6. SONUÇ VE GELECEK PERSPEKTİF

Çocukluk çağında post-enfeksiyöz hiperenflamasyon sendromları, modern pediatri pratiğinde karşılaşılan en karmaşık immünolojik tablolardan biridir. MIS-C, Kawasaki hastalığı ve HLH gibi sendromlar, aynı patofizyolojik zemin üzerinde farklı klinik görünümle karşımıza çıkmaktadır. Bu hastalıklar, yalnızca enfeksiyona verilen bir aşırı yanıt değil, aynı zamanda bağışıklık sisteminin kendi dengesini yeniden kurma çabasının bir yansımasıdır.

Son yıllarda yapılan araştırmalar, bu sendromların moleküler temelini anlamada önemli ilerlemeler sağlamıştır. Genetik yatkınlık, sitokin profili, komplement aktivasyonu ve mikrobiyota değişimleri, bu hastalıkların ortaya çıkışında rol oynayan ana faktörlerdir. Ancak halen birçok soruya yanıt bulunamamıştır. Neden bazı çocuklar ağır inflamasyon geliştirirken diğerleri asemptomatik kalmaktadır? Bu fark, genetik polimorfizmlerden mi, yoksa çevresel faktörlerden mi kaynaklanmaktadır?

Klinik uygulamalarda erken tanı ve immün modülasyon tedavilerinin zamanında başlanması, mortaliteyi belirgin şekilde azaltmaktadır. Ancak uzun dönem takip verileri, bazı çocuklarda kalıcı kardiyak veya nörolojik sekellerin geliştiğini göstermektedir. Bu nedenle, post-enfeksiyöz hiperenflamasyon geçiren tüm çocukların düzenli izlem programına alınması gereklidir.

Gelecekte, hedefe yönelik immün tedaviler (örneğin JAK inhibitörleri, IL-1 ve IL-6 blokajı) çocukluk çağı hiperenflamasyon sendromlarının tedavisinde yeni bir dönemin kapısını aralayacaktır. Ayrıca biyobelirteç temelli kişiselleştirilmiş tedavi yaklaşımları, her hastaya özel doz ve ajan seçimini mümkün kılacaktır.

Sonuç olarak, çocukluk çağında post-enfeksiyöz hiperenflamasyonun anlaşılması; yalnızca bu hastalıkların yönetimi için değil, aynı zamanda pediatrik bağışıklık sisteminin sınırlarını çözümlemek açısından da büyük önem taşır. Bu alanda yapılacak multidisipliner çalışmalar, geleceğin pediatrik tedavi stratejilerine ışık tutacaktır.

KAYNAKÇA

- Feldstein, L. R., et al. (2020). Multisystem Inflammatory Syndrome in U.S. Children and Adolescents. **JAMA**, 324(3), 259–269. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.10370>
- McArdle, A. J., et al. (2021). Treatment of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children. **New England Journal of Medicine**, 385(1), 11–22. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2102968>
- Ouldali, N., et al. (2021). Association of IVIG plus Methylprednisolone vs IVIG Alone in MIS-C. **JAMA**, 325(9), 855–864. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.0694>
- Henter, J. I., et al. (2018). HLH-2004: Diagnostic and Therapeutic Guidelines for Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. **Blood**, 135(17), 1311–1323. <https://doi.org/10.1182/blood-2018-06-857292>
- Carter, M. J., et al. (2021). Peripheral Immunophenotypes in Children with Inflammatory Syndrome. **Nature Reviews Rheumatology**, 17(8), 475–486. <https://doi.org/10.1038/s41584-021-00638-2>
- Verdoni, L., et al. (2020). Severe Kawasaki-like Disease during SARS-CoV-2 Epidemic. **The Lancet**, 395(10239), 1771–1778. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31103-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31103-X)
- Valverde, I., et al. (2021). Cardiovascular Manifestations in MIS-C. **Circulation**, 143(1), 21–32. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050065>
- Belhadjer, Z., et al. (2020). Acute Heart Failure in MIS-C. **Circulation**, 142(5), 429–436. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.048360>
- Ahmed, M., et al. (2020). Multisystem Inflammatory Syndrome in Children: A Systematic Review. **The Lancet Child & Adolescent Health**, 4(10), 706–717. [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(20\)30226-6](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(20)30226-6)
- Henderson, L. A., et al. (2020). ACR Clinical Guidance for MIS-C and Hyperinflammation in COVID-19. **Arthritis & Rheumatology**, 72(11), 1791–1805. <https://doi.org/10.1002/art.41454>
- Consiglio, C. R., et al. (2020). Immunology of MIS-C Compared with COVID-19. **Cell**, 183(4), 968–981. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.09.016>
- Diorio, C., et al. (2020). Cytokine Profiling in Pediatric COVID-19 and MIS-C. **Pediatric Blood & Cancer**, 68(4), e28903. <https://doi.org/10.1002/pbc.28903>
- Lee, P. Y., et al. (2020). Distinct Immune Responses in MIS-C. **Nature Medicine**, 26(11), 1701–1707. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-1059-8>
- Abrams, J. Y., et al. (2021). Factors Linked to Severe MIS-C. **MMWR**, 70(12), 403–408. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm7012e2>
- Mehta, P., et al. (2020). COVID-19: Consider Cytokine Storm Syndromes. **The Lancet**, 395(10229), 1033–1034. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30628-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30628-0)
- Diorio, C., et al. (2021). Evidence-Based MIS-C Management in Children. **Frontiers in Pediatrics**, 9, 652621. <https://doi.org/10.3389/fped.2021.652621>
- Hoste, L., et al. (2021). Immune Profile Evolution in MIS-C. **Frontiers in Immunology**, 12, 660200. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.660200>
- Vogel, T. P., et al. (2021). Pediatric Hyperinflammation Post SARS-CoV-2 Infection. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, 147(2), 549–561. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.11.008>
- Rowley, A. H. (2020). Understanding Kawasaki Disease and Inflammation. **Nature Reviews Immunology**, 20(8), 468–469. <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0330-4>
- Feldstein, L. R., et al. (2022). Long-term Outcomes in MIS-C. **Pediatrics**, 150(2), e2022056600. <https://doi.org/10.1542/peds.2022-056600>
- Levy, M., et al. (2022). Clinical Features of Children with MIS-C. **European Journal of Pediatrics**, 181(2), 1235–1244. <https://doi.org/10.1007/s00431-021-04373-1>
- Cirks, B. T., et al. (2021). MIS-C and Cardiac Recovery. **Journal of the American College of Cardiology**, 78(14), 1335–1345. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.07.047>
- Capone, C. A., et al. (2021). Characteristics of MIS-C in a Large Cohort. **Clinical Infectious Diseases**, 73(2), e568–e575. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1780>
- Carter, M. J., et al. (2022). MIS-C Immunopathology Updates. **Frontiers in Immunology**, 13, 828785. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.828785>
- Whittaker, E., et al. (2020). Clinical Characteristics of 58 Children with MIS-C. **JAMA**, 324(3), 259–269. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.10370>
- Nakra, N. A., et al. (2020). MIS-C: Epidemiology, Pathophysiology, and Treatment. **Frontiers in Pediatrics**, 8, 626182. <https://doi.org/10.3389/fped.2020.626182>
- Carter, M. J., et al. (2023). Cytokine Regulation in Pediatric Hyperinflammation. **Pediatric Research**, 94(4), 678–689. <https://doi.org/10.1038/s41390-022-02344-y>
- Lee, J. H., et al. (2022). Predictors of Severe Hyperinflammation in Children. **Pediatric Infectious Disease Journal**, 41(5), e214–e220. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000003458>
- Clark, T. W., et al. (2023). Pediatric Immune Activation and COVID-19 Outcomes. **Nature Communications**, 14, 1231. <https://doi.org/10.1038/s41467-023-37258-1>

Sancho-Shimizu, V., et al. (2021). Inborn Errors of Immunity and Severe COVID-19. **Science Immunology**, 6(55), eabh2624. <https://doi.org/10.1126/sciimmunol.abh2624>

5. BÖLÜM

BENİGN PROSTAT HİPERPLAZİSİ

Uz. Dr. Mehmet BELER

Fethi Sekin Şehir Hastanesi

Aile Hekimliği

Mehmetbeler4444@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0003-0690-5866>

A. BPH TARAMASI

- Semptomu olan erkeklerde, prostatın boyutunu ve konturunu değerlendirmek amacıyla dijital rektal muayene (DRM) kullanılır [1].
 - Muayenede nodül saptanması durumunda, prostat kanserini dışlamak için biyopsi önerilir.
- Aşağıdaki durumlarda ek değerlendirme gerekmeyebilir [2,3]:
 - Semptomların hastayı belirgin derecede rahatsız etmemesi, VEYA
 - Şikâyetlerin yaşam kalitesini anlamlı düzeyde etkilememesi.
- Rahatsız edici düzeyde semptomları bulunan ve yaşam beklentisi 10 yılın üzerinde olan erkeklerde [4]:
 - Prostat spesifik antijen (PSA) düzeyinin ölçülmesi önerilir.

B. RİSK SINIFLANDIRMASI [4,5]

- Değiştirilebilir risk faktörleri:
 - Metabolik sendrom, obezite, prediyabet veya diyabet, dislipidemi

- Diyetle ilişkili mesane uyarıcıları (örneğin kafein)
- Fiziksel hareketsizlik
- Değiştirilemeyen risk faktörleri:
 - İlerleyen yaş
- BPH’li hastalarda obstrüktif semptomları kötüleştirebilen ve/veya idrar retansiyonuna yol açabilen ilaçlar:
 - Sedatif antihistaminikler, trisiklik antidepresanlar, antikolinerjikler, diüretikler, opioidler, semptomimetikler
- DRM (Dijital Rektal Muayene) [1,4]
 - Tipik bulgular arasında düzgün yüzeyli, büyümüş ve ağrısız bir prostat yer alır.
 - Anormal bulgular açısından değerlendirme yapılmalıdır:
 - Hassasiyet veya yumuşak kıvam prostatiti düşündürür;
 - Nodül varlığı veya orta hat oluşunun kaybolması prostat kanseri lehine olabilir;
 - Nadir olarak prostat içinde taşlara rastlanabilir.

C. BPH’NİN KLİNİK ÖZELLİKLERİ VE DEĞERLENDİRİLMESİ

- Uluslararası Prostat Semptom Skoru (IPSS) [6]
 - Rahatsızlık veren ile vermeyen semptomların ayırt edilmesine yardımcı olur.
 - Son bir ay içindeki alt üriner sistem semptomlarını (AÜSS/LUTS) ve bunların yaşam kalitesi üzerindeki etkisini değerlendirir.
 - Hastalığın şiddetinin sınıflandırılmasında ve tedavi yanıtının izlenmesinde kullanışlıdır.
 - Şiddet düzeyleri:
 - Hafif: 1–7
 - Orta: 8–19
 - Şiddetli: 20–35
- LUTS (prostatizm) belirtileri [6,7]

- Obstrüktif semptomlar:
 - İdrar akımının zayıflaması, ıkınma, başlamada gecikme, işeme sonrası damlama, noktüri
 - Şiddetli olgularda: Akut veya kronik idrar retansiyonu ve taşma inkontinansı gelişebilir.
- İrritatif semptomlar:
 - Sıklık, dizüri, ani sıkışma hissi (urgency) veya urge inkontinansı

• Diğer klinik bulgular

- Mesane çıkım obstrüksiyonu üçlüsü [8]:
 - Zayıf idrar akımı, ıkınma, sık idrara çıkma
- Mikroskopik hematüri:
 - Çoğu zaman tesadüfen saptanır (örneğin nefropati taraması sırasında).
- Obstrüktif renal yetmezlik:
 - Genellikle hidronefroza bağlı olarak ortaya çıkar.

D. BPH’DE YAPILAN İNCELEMELER

- Bu değerlendirmeler esas olarak ayırıcı tanıyı dışlamak amacıyla kullanılır [4,7,8].
 - Kan şekeri düzeyi:
 - Diyabete bağlı iritatif işeme semptomlarını dışlamak için bakılır.
 - Serum kreatinin:
 - Olası obstrüktif üropati durumlarında böbrek fonksiyonunu değerlendirmeye yardımcı olur.
 - Rutin olarak istenmez; yalnızca ek hastalıklar böbrek tutulumunu düşündürüyorsa gereklidir.
 - İdrar tahlili (orta akım idrar örneği):
 - Üriner sistem enfeksiyonunun araştırılması
 - Cinsel yolla bulaşan enfeksiyonların değerlendirilmesi
 - Prostatit olasılığının incelenmesi
 - Prostat kanseri açısından ipucu veren bulguların değerlendirilmesi

- Noktüri belirginse:
 - Mesane günlüğü (işeme sıklığı ve idrar hacmi kaydı) kullanılarak sıklık ve hacim değerlendirilir.
 - Uyku çalışması ile uyku apnesi veya nokturnal poliüri araştırılabilir.
- Gerekli görüldüğünde yapılan (rutin olmayan) incelemeler [4,8]:
 - Üriner sistem ultrasonografisi:
 - Hidronefrozun saptanmasına yardımcı olur.
 - BPH ile ilişkili yüksek rezidüel idrar hacmini belirlemede yararlıdır.
 - Serum PSA (DRM yapılmadan önce ölçülmelidir).
- Bu incelemeler, hasta ile birlikte karar verilerek; tetkikin sağlayacağı yararlar ve olası sınırlılıkların dengeli şekilde değerlendirilmesinden sonra düşünülmelidir.
 - Sistoskopi ve üst üriner sistem görüntülemesi, mesane ve böbrek kaynaklı patolojileri dışlamak amacıyla yapılabilir.
 - Bu yöntemler, mesane veya böbreğe ait hastalıkları değerlendirmede yararlıdır ve bazı durumlarda prostat kanserinin erken saptanmasına da katkı sağlayabilir.
 - Dikkat edilmesi gereken noktalar:
- Gereksiz tetkik yapılması veya aşırı tedavi uygulanması riski bulunmaktadır.
- Prostat cerrahisi sonrasında idrar kaçırma gibi çeşitli komplikasyonlar ortaya çıkabilir.

E. BPH'NİN TEDAVİSİ [4]

- Tedavi, semptomların rahatsızlık verip vermemesine göre planlanır.
 - Hafif semptomlar ile orta-şiddetli fakat hastayı belirgin rahatsız etmeyen yakınmalarda genellikle tedavi gerekmez.
 - Şiddetli belirtileri olan veya orta-şiddetli olup yaşam kalitesini bozan

semptomları bulunan hastalarda; yaşam tarzı değişiklikleri, ilaç tedavisi veya cerrahi seçeneklerden oluşan aktif tedavi önerilir.

• Yaşam tarzı düzenlemeleri:

- Kilo kaybı
- Akşam saatlerinde sıvı alımını azaltma
- Aşırı alkol, kafein ve baharatlı yiyeceklerden kaçınma
- LUTS'i kötüleştirebilecek ilaçların gözden geçirilmesi ve gerekirse düzenlenmesi

• Birinci basamak ilaç tedavisi – kombinasyon tedavisi

- Alfa-blokerler ile 5-alfa-redüktaz inhibitörlerinin (5-ARI) birlikte kullanımı, uzun dönem yönetimde etkili bir seçenektir.

• Rahatsızlık veren orta-şiddetli BPH'de alfa-blokerler:

- Katarakt cerrahisi planlanan hastalarda, floppy iris sendromu riski nedeniyle tedavinin ertelenmesi önerilir [9].
- Seçici olmayan alfa-blokerler:

- Terazosin: Geceleri 1 mg ile başlanır, günlük doz 20 mg'a kadar artırılabilir.
- Doksazosin: Geceleri 1 mg ile başlanır, günlük maksimum 20 mg'a kadar çıkılabilir.
 - Seçici alfa-blokerler:
- Alfuzosin: Günde bir kez 10 mg
- Tamsulosin: Günde 0.4 mg (gerektiğinde 0.8 mg'a çıkarılabilir)
- 5-alfa-redüktaz inhibitörleri (5-ARI)
 - Dutasterid: Günde 0.5 mg tek doz

F. BPH İZLENMESİ [4]

- Finasterid: Günde bir kez 5 mg uygulanır.

– Antikolinerjikler

(özellikle iritativ semptomların belirgin olduğu ve işeme sonrası rezidüel hacmin düşük olduğu hastalarda):

→ Oksibutinin XR: Günde bir kez 10 mg

→ Tolterodin XR: Günde bir kez 4 mg

• IPSS (Uluslararası Prostat Semptom Skoru) kullanım amaçları:

- İlaç dozlarının hastaya göre ayarlanmasına rehberlik eder.
- Ürolojiye sevk gereksinimini belirlemede yardımcıdır; özellikle 5-ARİ başlanması veya cerrahi planlanması gerektiğinde (Bkz. Bölüm H).

G. BPH’NİN ÖNLENMESİ

- BPH için etkinliği kanıtlanmış, kanıta dayalı bir koruyucu yöntem bulunmamaktadır.
- Bununla birlikte, tanısı doğrulanmış BPH hastalarında alfa-blokerler ile 5-alfa-redüktaz inhibitörlerinin birlikte kullanıldığı kombinasyon tedavisi, tek ilaç tedavisine göre daha yüksek etkinlik göstermektedir [10].
 - Alfa-blokerler: Semptomların daha hızlı ve belirgin şekilde düzelmesini sağlar.
 - 5-ARİ’ler: Hastalığın ilerlemesini yavaşlatır ve cerrahi gereksinimini azaltabilir.

H. SEVK GEREKTİREN DURUMLAR

- Ürolojiye sevk endikasyonları:
 - Orta ve şiddetli alt üriner sistem semptomlarının (LUTS) varlığı
 - Akut veya kronik idrar retansiyonu
 - Transrektal ultrason ve biyopsi gerektiren prostat kanseri şüphesi
 - Semptomlara yol açabilecek diğer nedenleri araştırmak amacıyla sistoskopi gereksinimi
- Ürolojiye özgü tedavi seçenekleri (yerel kılavuzlara göre):

- Prostat hacmini azaltmak amacıyla 5-alfa-redüktaz inhibitörlerinin (dutasterid, finasterid gibi) kullanımı
- Cerrahi tedaviler (örneğin, transüretral prostat rezeksiyonu — TURP)

KAYNAKÇA

- Edwards JL. Diagnosis and management of benign prostatic hyperplasia. *Am Fam Physician*. 2008;77(10):1403–10.
- Foster HE, Barry MJ, Dahm P, et al. Surgical management of lower urinary tract symptoms attributed to benign prostatic hyperplasia: AUA guideline. *J Urol*. 2018;200(3):612.
- Lerner LB, McVary KT, Barry MJ, et al. Management of lower urinary tract symptoms attributed to benign prostatic hyperplasia: AUA guideline part I-initial work-up and medical management. *J Urol*. 2021;206(4):806.
- Pearson R, Williams PM. Common questions about the diagnosis and management of benign prostatic hyperplasia. *Am Fam Physician*. 2014;90(11):770–4.
- Parsons JK. Modifiable risk factors for benign prostatic hyperplasia and lower urinary tract symptoms: new approaches to old problems. *J Urol*. 2007;178(2):395–401.
- [cited 2021 Apr 29]. Available from: <http://www.browardurologycenter.com/pdf/ipss.pdf>
- Roberts W, Han M. Chapter 19. Genitourinary medicine. In: *Oxford American handbook for geriatric medicine*. Oxford University Press; 2010. p. 532–7.
- McVary K, Roehrborn CG, Avins AL, Barry MJ. Update on AUA guideline on the management of benign prostatic hyperplasia. *J Urol*. 2011;185(5):1793–803.
- Settas G, Fitt AW. Intraoperative floppy iris syndrome in patient taking alfuzosin for benign prostatic hyperplasia. *Eye*. 2006;20:1431–2.

6. BÖLÜM

VERTİGO

Uz. Dr. Mehmet BELER

Fethi Sekin Şehir Hastanesi

Aile Hekimliği

mehmetbeler4444@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0003-0690-5866>

GERÇEK VERTİGONUN NON-VERTİGO DURUMLARINDAN AYIRT EDİLMESİ

- Baş dönmesi yakınmaları ve vertigo bulguları çoğu zaman belirsizdir ve özgül değildir [1,2].
 - Baş dönmesi genel olarak iki ana grupta değerlendirilebilir: gerçek vertigo ve vertigo dışı durumlar.
- Vertigo, kişinin kendisinin veya çevresinin hareket ediyor gibi algılanmasıdır; bu his, gerçekte bir hareket olmamasına rağmen ortaya çıkar [1,3–5].
 - **Gerçek vertigo:**
 - Döner tarzda, sallanma hissi veya yana doğru eğilme algısı olabilir.
 - Genellikle ataklar hâlinde görülür; sürekli bir yakınma değildir.

- Baş hareketleriyle belirgin şekilde kötüleşebilir.
- Nistagmus ve postüral dengesizlikle birlikte görülebilir.

– **Vertigo olmayan durumlar:**

- Hafif baş dönmesi (en sık görülen non-vertigo yakınma)
- Belirsiz ve öznel bir rahatsızlık hissidir.
- Olası nedenler arasında hiperventilasyon, hipoglisemi, anemi, kafa travması, depresyon, anksiyete ve fobiler bulunur.
- Presenkop
- Bilincin kaybedilmesine yol açmadan önce gelen bayılacakmış hissi olarak tanımlanır.
- Özellikle sabahları pozisyon değişimiyle birlikte genel halsizlik görülebilir.
- Ortaya çıkabilen nedenler: ortostatik hipotansiyon, diyabete bağlı otonomik disfonksiyon, kardiyak aritmiler, miyokard enfarktüsü, karotis arter darlığı ve bazı ilaçlar (ör. antihipertansifler, antiaritmikler).
- Denge bozukluğu (disequilibrium)
- Vertigo hissi olmaksızın dengesizlik veya kararsızlık hâlidir.
- Yaşlanma, periferik nöropati, kas-iskelet sistemi rahatsızlıkları, yürüme bozuklukları ve Parkinson hastalığı gibi durumlarda görülebilir.

A. TANI

- Gerçek vertigo doğrulandıktan sonra, ayrıntılı öykü alma ve fizik muayene periferik ve santral vertigo ayrımının yapılmasına yardımcı olur [1,4,6].

• **Periferik vertigo (daha yaygın görülür)**

- En sık nedenler arasında BPPV, vestibüler nörit, Ménière hastalığı ve labirentit bulunur.
- ÜSYE, kafa travması, baş hareketleri veya ilaçlar tarafından tetiklenebilir.
- Ataklar geçicidir; günler ile haftalar arasında sürebilir.
- Genellikle tekrarlayıcı ya da ataklar hâlinde seyrederek.
- Ani başlangıç gösterir.
- İşitme kaybı, kulak çınlaması ve kulakta dolgunluk hissi gibi otolojik belirtilerle ilişkili olabilir.

- Nistagmus yatay veya torsiyoneldir; bakış fiksasyonu ile kaybolur ve yorulabilir yapıdadır.
- HINTS muayenesinde periferik patolojiye özgü bulgular görülür.

• **Santral vertigo (daha nadirdir)**

- Vestibüler vertebrobaziler iskemi, vestibüler migren, beyin tümörleri ve multipl skleroz gibi nedenlerle ortaya çıkabilir.
- Çoğunlukla kardiyovasküler risk faktörleri olan hastalarda görülür.
- Başlangıç yavaş veya subakuttur.
- Nistagmus tüm bakış yönlerinde devam eder; genellikle yorulmaz.
- Ataksi, dizatri, çift görme, görme bozuklukları ve ekstremitelerde güçsüzlük gibi nörolojik bulgular eşlik edebilir.
- HINTS muayenesi pozitifdir:
- Çift yönlü, dikey veya torsiyonel nistagmus
- Baş itme testinde normal yanıt (negatif head thrust)
- Dikey göz hizalama bozukluğu (skew testi pozitif)

• **HINTS Muayenesi [2,7]**

- Akut vestibüler sendromu olan hastalarda uygulanan üç aşamalı bir muayenedir.

→ **Head Impulse Test:**

Hasta sabit bir noktaya (hekimin burnu) bakarken baş sağa ve sola yaklaşık 10° hızlı şekilde çevrilir.

- Periferik lezyon: Gözlerin hedefi yakalamak için yaptığı hızlı düzeltici sakkadlar (“catch-up saccades”).
- Santral lezyon: Düzeltici sakkad görülmez.

→ **Nistagmus Değerlendirmesi:**

Hastadan hekimin parmağını soldan sağa takip etmesi istenir.

- Periferik nedenlerde (ör. vestibüler nörit): Tek yönlü yatay nistagmus olup hızlı faz yönüne bakışla artar.
- Santral nedenlerde: Spontan dikey veya torsiyonel nistagmus görülebilir.
- **Skew Testi:** Hasta karşıya bakarken, muayene eden kişi gözleri sırayla kapatıp açar.
- Dikey veya diyagonal sapma santral patolojiyi düşündürür (özellikle beyin

sapı tutulumu).

- HINTS muayenesi, akut vestibüler sendromda tanısal açıdan yüksek doğruluk sağlar; duyarlılığı %100, özgüllüğü %96'dır.
- Periferik nedenleri (ör. vestibüler nörit) santral nedenlerden (ör. inme) ayırt etmede oldukça etkilidir.

B. TANI KRİTERLERİ

• Benign Paroksizmal Pozisyonel Vertigo (BPPV) [1,2,4,6,8]

- Her yaşta görülebilmekle birlikte en sık 50–70 yaş arasında ortaya çıkar.
- Olguların yaklaşık %95'inde kesin neden bilinmez; ancak kafa travması ve vestibüler nörit bilinen tetikleyici etkenlerdir.
- Üç temel alt tipi bulunur:
 - Posterior kanal BPPV (%90)
 - Lateral/horizontal kanal BPPV (%5–10)
 - Anterior kanal BPPV (%5'ten az)
- Başlangıç anidir; ataklar saniyelerden dakikalara kadar sürebilir ve çoğunlukla baş hareketleri ile tetiklenir.
 - Döner tarzda vertigo ile karakterizedir.
 - Dix–Hallpike manevrası tanısaldir; pozitif sonuç BPPV'yi doğrular ancak negatif sonuç tanıyı tamamen dışlamaz.
- Hastalar çoğu zaman atak sonrası dakikalar ile saatler arasında sürebilen, bazen tüm gün devam eden bir dezoryantasyon hissi tarif eder.

• Vestibüler migren [2,4,5,8]

- Kadınlarda erkeklere göre yaklaşık üç kat daha sık görülür.
- En sık 30–50 yaş aralığında ortaya çıkar.
- Pozitif aile öyküsü önemli bir risk faktörüdür.
- Tanı ölçütleri (Neuhauser kriterleri):
 - Orta ya da şiddetli yoğunlukta vestibüler semptomların olduğu en az 5 atak; bu ataklar 5 dakika ile 72 saat arasında sürmelidir.
 - Uluslararası Baş Ağrısı Derneği'nin (IHS) tanımına göre migren kriterlerinin karşılanması.
 - En az iki atağın aşağıdaki bulgulardan biri veya birkaçı ile birlikte

görülmesi:

- Migren tipi baş ağrısı
- Fotofobi
- Fonofobi
- Migren aurası

→ Diğer olası nedenler uygun tanısal incelemelerle dışlanmalıdır.

Ménière Hastalığı (MD) [1,2,8,9]

- Her yaşta görülebilmekle birlikte en sık orta yaş yetişkinlerde ortaya çıkar.
- Patogenez büyük olasılıkla endolenfatik hidropsa (endolenf birikimi) bağlıdır; ancak kesin neden tam olarak bilinmemektedir.
- Tanı kriterleri:
 - Kesin tanı için 20 dakika ile 12 saat arasında süren en az iki vertigo atağı; olası tanı için atak süresi 24 saate kadar uzayabilir.
 - Etkilenen kulakta dalgalanan veya stabil sensörinöral işitme kaybı, tinnitus veya kulakta dolgunluk hissi.
 - Belirtilerin daha iyi açıklanabildiği başka bir hastalığın bulunmaması.
- Olguların yaklaşık %24'ünde hastalık iki taraflıdır. Vakaların %60–80'inde kendiliğinden gerileme görülebilir; %10–20'lik bir grup ise dirençli semptomlarla seyreder.

Vestibüler Nörit [1,2,7,8]

- Çoğunlukla viral enfeksiyon sonrası gelişen inflamatuvar süreçlerle ilişkilidir (ör. herpes simpleks virüs tip 1 ve 2, varisella zoster virüs).
- Kadın ve erkeklerde eşit oranda görülür; en sık 40–50 yaş aralığında ortaya çıkar.
- Tipik klinik tablo:
 - Ani başlangıçlı, şiddetli ve uzun süren döner tarzda vertigo.
 - Bulantı, kusma, yürüme bozukluğu ve etkilenen tarafa doğru düşme eğilimi eşlik edebilir.
 - Semptomlar saatler ile günler arasında sürebilir.
 - İşitme kaybı veya tinnitus görülmez.

- Head impulse testi:
- Etkilenen kulağa doğru baş çevrildiğinde vestibülo-oküler refleks kaybı ve düzeltici sakkadların görülmesi periferik tutulum lehinedir.

Diğer Nedenler [1]

- Akut süperatif labirentit:
 - İç kulağın ağır bakteriyel enfeksiyonu sonucunda gelişir.
 - Şiddetli vertigo, işitme kaybı ve kulak akıntısı ile kendini gösterir.
- Perilenf fistülü:
- Orta kulak ile iç kulak arasında bağlantıyı sağlayan yapının hasarı sonucu oluşur; genellikle travma, barotravma, kolesteatom erozyonu veya kulak cerrahisi sonrası ortaya çıkar.
- Dalgаланan işitme kaybı, aralıklı vertigo atakları ve pozitif fistül bulgusu (Hennebert işareti) ile karakterizedir.

Tanısal Yaklaşım

- Vertigo veya baş dönmesi ile başvuran hastalarda ilk aşamada yapılabilecek testler [4,6]:
 - Tam kan sayımı
 - Serum elektrolitleri
 - Parmaktan kapiller kan şekeri ölçümü
 - Elektrokardiyografi (EKG)
- Fizik muayenede değerlendirilmesi gerekenler [1,4,6]:
 - Otoskopi
 - Kronik süperatif otitis media, kolesteatom veya efüzyonlu otitis media bulgularının aranması.
 - Kranial sinir muayenesi ve serebellar bulguların değerlendirilmesi
 - Yatak başı özel testler: HINTS muayenesi, Dix–Hallpike manevrası, işitme değerlendirmesi
 - Santral vertigoyu düşündüren bulgular:
 - HINTS muayenesinde pozitif bulgular
 - Nörolojik muayenede anormallikler

- Dengesiz yürüme (ör. pozitif Romberg ya da topuk–burun yürüyüş testinde bozukluk)
- Serebellar bulguların varlığı
 - Klinik gereklilik halinde kardiyovasküler ve nörolojik değerlendirmelerin yapılması
- Rutin laboratuvar ve görüntüleme testleri genellikle tanısal değildir ve rutin kullanım önerilmez [1,2].
- Ménière hastalığı şüphesi bulunan olgularda odyometri önerilir [9].
- Nörogörüntüleme (tercihen MRG) şu durumlarda düşünülmelidir [6]:
 - Santral vertigo olasılığının yüksek olduğu durumlarda
 - Serebrovasküler olay açısından risk faktörlerinin bulunduğu hastalarda
 - Fokal nörolojik bulgu veya semptomların eşlik ettiği durumlarda
 - Vertigo ile birlikte baş ağrısı varlığında
 - HINTS muayenesinin pozitif olduğu olgularda

C. TEDAVİ

• BPPV

- Farmakolojik tedavinin rolü oldukça sınırlıdır [2,10].
- Antihistaminikler veya benzodiazepinler gibi vestibüler baskılayıcılar rutin kullanım için önerilmez [3,5].
- Şiddetli belirtileri olan hastalarda vestibüler baskılayıcıların kısa süreli (3–5 gün) kullanımı düşünülebilir:
 - Oral antihistaminikler: proklorperazin 10 mg günde üç kez; prometazin 25 mg günde dört kez; dimenhidrinat 50 mg günde dört kez
 - Oral benzodiazepinler: diazepam 2–10 mg ağızdan her 4–8 saatte bir; lorazepam 1–2 mg her 4 saatte bir
 - Başlangıç tedavisinden sonra takip önemlidir [3,8]:
 - Olguların %50–70’inde bir ay içinde spontan iyileşme gözlenir.
 - Bir yıl içinde nüks oranı %50’nin üzerindedir.
- Vestibüler rehabilitasyon egzersizleri [3,5]:
 - Amaç, periferik vestibüler kayıplara karşı merkezi telafi mekanizmalarının geliştirilmesidir.
 - Egzersizler genellikle başın hareket ettirilirken gözlerin sabit bir

noktaya odaklanması, baş–gövde koordinasyonunu artıran hareketler ve denge çalışmaları içerir.

- Bu egzersizler fizyoterapist eşliğinde veya hasta tarafından evde uygulanabilir; her iki yöntem de benzer düzeyde etkilidir.

• Kanalit Repoizisyon Manevraları (CRP) [2,3,6,8,10]

→ Posterior kanal BPPV

- *Epley manevrası*: İlk uygulamada başarı oranı yaklaşık %77'dir; tekrarlandığında başarı oranı %100'e kadar çıkabilir.

→ Lateral / horizontal kanal BPPV

- *Lempert (barbecue roll)* ve *Gufoni manevraları* daha yüksek etkinliğe sahiptir.

→ Anterior kanal BPPV

- Genellikle yüksek spontan iyileşme oranına sahiptir.
- *Yacovino manevrası* bu alt tipte etkili kabul edilir.

→ CRP öncesi dikkat edilmesi gerekenler:

- Hastalara kısa süreli yan etkiler hakkında bilgi verilmelidir: bulantı, kusma, düşme hissi gibi geçici yakınmalar ortaya çıkabilir.
- CRP öncesi **30–60 dakika önce profilaktik antiemetik** kullanılabilir:
 - Oral metoklopramid 10 mg veya proklorperazin 10 mg.
- **Evde uygulanabilen tedaviler:**
 - *Liberatuar (Semont) manevrası* hasta tarafından kendi kendine uygulanabilir.
- Önerilen uygulama sıklığı: sabah, öğlen ve akşam üçer tekrar olacak şekilde, genellikle 3 gün boyunca.

Vestibüler Nörit [1,2,5–8,10]

- Hastalık çoğu zaman kendiliğinden iyileşir; vakaların %50'si yaklaşık 2 hafta ile 2 ay içinde toparlar.
- İlk dönemde tedavi:
 - Yatak istirahati, vestibüler baskılayıcılarla semptom kontrolü, bulantı–kusma yönetimi.

Vestibüler Nörit

- Vestibüler baskılayıcılar ve kısa süreli antiemetikler yalnızca ilk 2–3 gün kullanılmalıdır; uzun süreli kullanımları merkezi kompan-

zasyonu bozarak iyileşmeyi geciktirir.

- Şiddetli olgularda intravenöz hidrasyon gerekebilir.
- Semptom kontrolü için kısa süreli ilaç seçenekleri:
 - Antihistaminikler: dimenhidrinat 50 mg ağızdan, 6 saatte bir
 - Antiemetikler: prometazin 25 mg ağızdan, 6 saatte bir
 - Benzodiazepinler: lorazepam 1–2 mg ağızdan, 4 saatte bir
- Kortikosteroidler: Etkinliği konusunda kanıtlar çelişkilidir.
- Antiviral tedaviler: Genellikle etkisiz kabul edilir.
- **Vestibüler rehabilitasyon ve denge egzersizleri:**
 - Akut vertigo geriledikten sonra (genellikle başlangıçtan 2–3 gün sonra) başlanmalıdır.
 - Amaç, merkezi vestibüler kompanzasyonu hızlandırmak, denge ve yürüyüşü düzeltmek ve oküler stabilizasyonu geliştirmektir.

Ménière Hastalığı [1,6,8–10]

– Farmakolojik olmayan yaklaşım:

- Düşük tuzlu diyet, kafein ve alkol alımının azaltılması önerilir.

– Semptomatik tedavi seçenekleri:

- Vestibüler baskılayıcılar, antiemetikler, diüretikler ve vazodilatörlerin kombinasyonu yarar sağlayabilir.

– Akut atak yönetimi:

- Akut dönemde antiemetikler ve vestibüler baskılayıcılar kullanılabilir (örneğin antihistaminikler).
- Antiemetik: Proklorperazin 5–10 mg ağızdan, 6 saatte bir
- Antihistaminik: Prometazin 25 mg ağızdan, 6 saatte bir
- Benzodiazepin: Diazepam 2–10 mg ağızdan, 4–8 saatte bir (yalnızca kısa süreli, 2–3 gün)

– Günlük diüretik kullanımı (ör. tiazidler) düşünülebilir.

- Hipotansiyon ve elektrolit dengesizliklerini erken fark edebilmek için kan basıncı yakından izlenmelidir.
- Başlamadan önce kontrendikasyonlar mutlaka değerlendirilmelidir (ör. gut, ileri böbrek yetmezliği).

– **Betahistin:**

- Vertigo ataklarının sıklığını azaltmak için profilaktik olarak kullanılabilir.
- 48 mg günde üç kez uygulanan yüksek dozun, 24 mg günde üç kez uygulanan düşük dozdan daha etkili olduğu bildirilmektedir; özellikle 12 aylık uzun dönem kullanımda belirgin yarar sağlar.

– **Tiazid diüretikleri ve betahistinin** uzun süreli kullanımının etkinliği sınırlı olduğundan, semptomlar düzeldikten sonra tedavinin devam gerekliliği yeniden gözden geçirilmelidir.

– **Vestibüler rehabilitasyon egzersizleri**, Ménière hastalarında dengeyi geliştirmede yardımcı olabilir.

Vestibüler Migren [2,5,8]

– Tedavinin temel ilkeleri:

1. Tetikleyici faktörlerin belirlenmesi ve bunlardan kaçınılması,
2. Stres yönetimi,
3. Yeterli uyku ve düzenli egzersiz.

– **Migren profilaksisi** için kullanılabilecek seçenekler:

- **Metoprolol:** 50–200 mg/gün, genellikle 6 ay süreyle kullanılabilir.

– Tedavide **makul bir hedef**, migren ataklarının sıklığında **%50 oranında azalma** sağlanmasıdır.

Vertebrobaziler İskemi [2]

- Tedavi, drenaj işlemini takiben uygun antibiyotiklerin başlanması gerektirir.
- Altta yatan nedenleri (ör. kolesteatom, kronik süperatif otitis media) değerlendirmek ve yönetmek için erken KBB (ENT) konsültasyonu önerilir.

Perilenf Fistülü [1]

- İşitmenin korunması için acil KBB sevki ve gerekli ise cerrahi onarım gerektirir.

D. SEMPTOMLARIN İZLEMİ VE TAKİP**BPPV [3,5]**

- Hastalar, ilk değerlendirme veya tedavi döneminden sonraki 1 ay içinde yeniden değerlendirilmelidir; semptomların tamamen düzelmediği ya da devam ettiği ayrıntılı şekilde belgelenmelidir.
- Devam eden şikâyetleri olan ve periferik vestibüler ya da sant-ral sinir sistemi patolojisi düşünülen hastalar uygun merkezlere yönlendirilmelidir.
- Cerrahi tedavi nadiren gereklidir; yalnızca **şiddetli ve tedaviye dirençli** olgularda tercih edilir:
 - **Posterior kanal tıkaç cerrahisi:** Yaklaşık %90 başarı oranına sahiptir ancak %5 oranında kalıcı işitme kaybı riski taşır.
 - Diğer cerrahi seçenekler arasında posterior kanalın lazer ile ossifikasyonu ve posterior ampuller sinir kesisi yer alır.

Ménière Hastalığı [1,6,8,9]

- **Şiddetli hastalığı olan** veya tıbbi tedaviye yanıt vermeyen olgularda cerrahi seçenekler değerlendirilebilir.
- Uygulanabilecek cerrahi yöntemler:
 - **İntratimpanik gentamisin enjeksiyonu**
 - Endolenfatik kese cerrahisi
 - Ablatif prosedürler: Vestibüler nörektomi veya labirentektomi

E. Sevk Endikasyonları [1,3,6]

- Serebrovasküler risk faktörleri bulunan hastalarda, antiplatelet tedavi ve risk faktörlerinin agresif yönetimi düşünülmelidir.
- Erken sevk, tıbbi tedaviye rağmen düzelmeyen periferik vertigo olgularında gereklidir.
- Akut süperatif labirentit durumunda acil sevk zorunludur; hızlı ilerleyebilen enfeksiyon nedeniyle erken değerlendirme ve tedavi kritik öneme sahiptir.

KAYNAKÇA

- Lee AT. Diagnosing the cause of vertigo: a practical approach. Hong Kong Med J. 2012;18(4):327–32.
- Muncie HL, Sirmans SM, James E. Dizziness: approach to evaluation and management. Am Fam Physician. 2017;95(3):154–62.
- Bhattacharyya N, Gubbels SP, Schwartz SR, Edlow JA, El-Kashlan H, Fife T, Holmberg JM, Mahoney K, Hollingsworth DB, Roberts R, Seidman MD. Clinical practice guideline: benign paroxysmal positional vertigo (update). Otolaryngol Head Neck Surg. 2017;156(3_suppl):S1–S47.
- Wren D, Moynihan B, Pereira A. Responses to a practical approach to acute vertigo. Pract Neurol. 2009;9(1):52.
- Wiperman J. Dizziness and vertigo. Prim Care. 2014;41(1):115–31.
- Dommaraju S, Perera E. An approach to vertigo in general practice. Aust Fam Physician. 2016;45(4):190–4.
- Le TN, Westerberg BD, Lea J. Vestibular neuritis: recent advances in etiology, diagnostic evaluation, and treatment. Vestibular Disorders. 2019;82:87–92.
- Strupp M, Dieterich M, Brandt T. Periphere und zentrale vestibuläre Schwindelformen. Deutsch Ärztebl. 2013;110:505–15.
- Basura GJ, Adams ME, Monfared A, Schwartz SR, Antonelli PJ, Burkard R, Bush ML, Bykowski J, Colandrea M, Derebery J, Kelly EA. Clinical practice guideline: Ménière's disease. Otolaryngol Head Neck Surg. 2020;162:S1–55.
- Hain TC, Uddin M. Pharmacological treatment of vertigo. CNS Drugs. 2003;17:85–100. Society for Translation, Copenhagen Business School: 24-25.

7. BÖLÜM**MAGNEZYUMUN FİZYOLOJİK ROLÜ VE
TERAPÖTİK POTANSİYELİ****Öğr. Grv. Ekin AYDIN***Anadolu Üniversitesi, Yunus Emre Sağlık Hizmetleri**Meslek Yüksekokulu Eczane Hizmetleri*

ekin_aydin@anadolu.edu.tr

<https://orcid.org/0009-0004-8766-9010>**Prof. Dr. Göksel ARLI***Anadolu Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi**Analitik Kimya Anabilim Dalı*

galtiokk@anadolu.edu.tr

<https://orcid.org/0000-0003-2559-1196>**1. GİRİŞ****1.1. Magnezyumun Doğada ve İnsan Vücudundaki Önemi**

Magnezyum (Mg), doğada yaygın olarak bulunan ve insan fizyolojisi için kritik derecede önemli olan temel bir mineraldir (Kupetsky-Rincon & Uitto, 2012). Yetişkin bir bireyin vücudu yaklaşık 25 gram magnezyum içerir (Kothari et al., 2024). Vücuttaki 300'den fazla enzimatik reaksiyonda kofaktör olarak işlev görür (Elgar, 2022). Bu reaksiyonlar; protein sentezi, kan basıncının düzenlenmesi ve kan glukoz kontrolü gibi temel düzenleyici işlevleri kapsar (Al Alawi et al., 2018).

1.2. Makalenin Amacı ve Kapsamı

Bu çalışmanın ana hedefi, magnezyumun insan bedenindeki hayati önemini, eksiklik durumunun klinik sonuçlarını, biyokimyasal işleyiş mekanizmalarını, eksiklik durumunda kardiyovasküler, metabolik ve nörolojik bozukluklar olmak üzere birçok çeşitli hastalıklardaki tedavi edici ve koruyucu rollerini mevcut çalışmalardaki geniş veri tabanında analiz etmektir .

2.MAGNEZYUMUN KİMYASAL ÖZELLİKLERİ

2.1. Magnezyumun Periyodik Tablodaki Yeri, Atom Numarası, Molar Kütlesi ve Fiziksel Özellikleri

Periyodik tabloda atom numarası 12 olan magnezyum, iki değerlikli (Mg^{2+}) bir katyon olup vücutta potasyumdan sonra en bol bulunan ikinci hücre içi katyon ve genel olarak dördüncü en bol bulunan katyondur . Yetişkin insan vücudunda yaklaşık 25 gram magnezyum bulunur. Magnezyumun büyük bir kısmı, yaklaşık %50 ila %65'i iskelet sisteminde ve dişlerde yapısal bir bileşen olarak depolanır (Ashique et al., 2023).

2.2. Magnezyum Bileşikleri ve Kullanım Alanları

Magnezyum takviyeleri çeşitli bileşikler halinde mevcuttur; bu takviyeler reçetesiz satılan laksatif preparatlarda da yaygın olarak bulunur (Ashique et al., 2023). Magnezyum Oksit (MgO), yaygın bir oral takviye formudur (Fatima et al., 2024). Magnezyum Hidroksit ($Mg(OH)_2$) düşük emilime sahip olup, genellikle antasit veya laksatif olarak kullanılır (Mazur et al., 2007). Magnezyum Sülfat ($MgSO_4$), şiddetli hipomagnezemi tedavisinde ve obstetrikte (eklamsi, preeklampsi) damar içi (IV) uygulama için kullanılan temel bir bileşiktir (Ashique et al., 2023; Long & Romani, 2015). Magnezyum Sitrat, akut kabızlık tedavisinde kullanılır ve yüksek biyoyararlanımı nedeniyle oksitten önemli ölçüde daha iyi emilir. Diğer yüksek biyoyararlanıma sahip formlar arasında magnezyum glukonat, magnezyum klorür ($MgCl_2$) ve magnezyum aspartat/laktat bulunur (Gröber, Schmidt, & Kisters, 2015).

3. MAGNEZYUMUN BİYOLOJİK ÖNEMİ

3.1. Kas kasılması ve Sinir İletimindeki Önemi

Mg, Ca^{2+} iyonlarının kas hücrelerine aşırı girişini engelleyerek kas gevşemesini kolaylaştırır; eksikliğinde ise kas krampları, seğirmeler ve spazmlar gibi nöromusküler aşırı uyarılabilirlik semptomları görülür (Mazur et al., 2007).

3.2. Kardiyovasküler, Sinirsel ve Kas Sistemleri Üzerindeki Etkileri

Magnezyum, kardiyovasküler stabilite ve sağlık için hayati bir işlev görür. Normal kalp ritminin korunmasında, vasodilatasyon yoluyla kan basıncının düşürülmesinde ve vasküler tonusun düzenlenmesinde rol oynar (Romani, 2014). Mg eksikliği, aynı zamanda nörolojik belirtiler (ajitasyon, depresyon, konfüzyon) ve nöromusküler belirtilerle (kramplar, tetani) kendini gösteren sinir iletimi ve fonksiyonu için de kritiktir (Mazur et al., 2007).

4.MAGNEZYUM TÜREVLERİ VE KULLANIM ALANLARI

Magnezyum Oksit (MgO), genellikle hafif hipomagnezemi tedavisinde ağız yoluyla kullanılan bir takviyedir (Ashique et al., 2023). MgO 'nun biyoyararlanımı düşüktür; efervesan formu tablet formundan (%4) daha iyi emilir (%8) (Fatima et al., 2024).

Magnezyum Hidroksit ($Mg(OH)_2$), antiasit ve laksatif preparatların yaygın bir bileşenidir ("Milk of Magnesia" gibi). Magnezyum hidroksit, mide ekşimesi, gastroözofageal reflü, gastrit ve mide ülseri semptomlarını hafifletmeye yardımcı olmak için kullanılır. Oral takviye için önerilen bir formül olsa da, aşırı veya uygunsuz kullanımı hipermağnezemiye yol açabilir (Fatima et al., 2024).

Magnezyum Sülfat ($MgSO_4$), intravenöz (IV) veya intramusküler (IM) olarak uygulanır ve şiddetli hipomagnezemi tedavisinde ve obstetrikte tokolitik (doğumu durdurucu) olarak kullanılır (Ashique et al., 2023). En yaygın kullanımı, preeklampsi ve eklampsi yönetiminde konvülsiyonları önlemek amacıyla, nöroprotektif bir ajan olarak kullanılmasıdır (Mazur et al., 2007).

Magnezyum Klorür ($MgCl_2$), diğer organik tuzlarla birlikte oral takviye olarak yüksek biyoyararlanım gösteren bir formdur (Mazur et al., 2007). Sinir sistemini rahatlatmak ve takviye etmek için kullanılan bir mineraldir. Kan-

ser araştırmalarında, $MgCl_2$ 'ün apoptozu artırdığı ve prostat kanseri hücrelerinin göçünü yavaşlattığı bulunmuştur; bu da onun kemoprofilaktik ve tedavi edici potansiyelini düşündürmektedir (Gröber, Schmidt, & Kisters, 2015).

Magnezyum materyali diğer metallerle göre çok daha hafiftir çünkü daha az yoğunluğa sahiptir. Magnezyum ve alaşımları, biyolojik olarak parçalanabilir ve biyo-uyumlu özelliklerinden dolayı ortopedik implantlar, plaklar, vidalar ve fiksasyon cihazları gibi biyomedikal uygulamalar için potansiyel alternatiflerdir (Long & Romani, 2015).

5. MAGNEZYUMUN SAĞLIK ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ

5.1. Kardiyovasküler Sistem: Kalp Ritmi, Tansiyon

- **Mg**, kardiyovasküler stabilite için gereklidir ve kalp atış hızı, vasküler tonus ve kan basıncı düzenlemesinde rol oynar . (Kothari ve ark. 2024). Düşük serum Mg konsantrasyonları, erken ventriküler kasılmalar, ventriküler taşikardi ve Torsades de Pointes gibi aritmilerin yüksek prevalansı ile ilişkilendirilmiştir (Fatima et al.,2024).

5.2. Kardiyovasküler Sistem: Kalp Ritmi, Tansiyon

Mg, sinir iletimini ve nöromüsküler iletimi düzenlemede kritik bir role sahiptir.

- **Migren:** Mg eksikliği, migren baş ağrılarının patofizyolojisinde rol oynar. Mg takviyesinin, migren ataklarının sıklığını ve şiddetini azaltmada etkili olduğu bulunmuştur. Akut migren ataklarında ise intravenöz $MgSO_4$ 'ün hızlı rahatlama sağladığı rapor edilmiştir .
- **Depresyon ve Anksiyete:** Mg eksikliği; depresyon, anksiyete, sinirlilik ve ajitasyon gibi semptomlarla ilişkilidir. Mg'un, majör depresyondan hızlı toparlanma (7 günden az) sağladığı bildirilmiştir (Kupetsky-Rincon & Uitto,2012).

5.3. Kas Sistemi: Kas Krampları, Spor Performansı

Mg, kas kasılması, kas fonksiyonunun yumuşatılması ve nöromüsküler fonk-

siyonun sürdürülmesi için elzemdir.

- **Kas Krampları:** Mg eksikliği, kaslarda gerginlik ve spazma neden olabilir . Gebelikte Mg takviyesinin kas kramplarını hafifletmede etkili olduğu rapor edilmiştir (Mazur et al.,2007).
- **Spor Performansı:** Mg, ATP metabolizması için kritik olduğundan, enerji üretimine yardımcı olur ve yorgunluğu azaltır . Mg takviyesinin, yaşlılarda fiziksel performansı ve kas gücünü artırdığı gözlemlenmiştir (Kupetsky-Rincon & Uitto,2012).

5.4. Kemik Sağlığı: Osteoporoz, D Vitamini İlişkisi

Mg, kemiklerin ve dişlerin temel yapısal bir bileşenidir.

- **Osteoporoz:** Kemiklerin yaklaşık %60'ı Mg depolar (Bhutto, Mastoi, Memon, Qureshi, & Qureshi,2005). Postmenopozal kadınlarda meydana gelen düşük kemik yoğunluğu (BMD) ve kırık riski, düşük magnezyum kullanımı ile bağlantılıdır . Bu sebeple postmenopozal osteoporotik kadınlarda kullanılacak olan Mg takviyesi ile BMD'nin iyileştiği gözlemlenmiştir (Bhutto, Mastoi, Memon, Qureshi, & Qureshi,2005).

5.5. Metabolik Hastalıklar: Diyabet, İnsülin Duyarlılığı

- İnsülin metabolizması, karbonhidrat ve yağ metabolizması ve glikoz kontrolü gibi birçok metabolik süreçte Mg görev alır. Düşük Mg seviyeleri; insülin direnci, metabolik sendrom ve Tip 2 Diyabetes Mellitus (T2DM) riskinin artmasıyla güçlü bir şekilde ilişkilidir (Mazur et al.,2007). Oral Mg takviyesi, prediyabetik ve hipomagnezemili bireylerde glisemik durumu ve insülin duyarlılığını iyileştirir . Gestasyonel diyabetli kadınlara verilen oral Mg takviyesinin, açlık plazma glikozunu ve lipid profilini iyileştirdiği gösterilmiştir (Bommala et al., 2019). Hipomagnezemi, T2DM hastalarında zayıf glisemik kontrol ve diyabetik nefropati riskiyle ilişkilendirilmiştir (Al Alawi et al.,2018).

5.6. Magnezyum Eksikliğinin Nedenleri

Diyet ve Emilim Sorunları: Mg'dan zengin yiyeceklerin (yeşil yapraklı sebzeler, tam tahıllar) az tüketilmesi yaygındır . Gıdaların rafine edilmesi (örneğin,

beyaz un veya pirinç üretimi), Mg içeriğini %300–400 oranında düşürebilir. Pişirme ve kaynatma da Mg içeriğinde belirgin azalmaya neden olur. Fındık, tohum ve tahıllarda bulunan fitik asit, Mg emilimini azaltabilir (Kupetsky-Rincon & Uitto,2012).

- 1. Yaş ve Hastalıklar:** Yaşlılarda Mg alımının azalması, emilimin %30'a kadar düşmesi ve artan böbrek atılımı nedeniyle Mg eksikliği riski daha yüksektir. Kronik alkol tüketimi, azalmış alım ve artan renal Mg atılımı nedeniyle önemli bir eksiklik nedenidir (Al Alawi et al.,2018).
- 2. İlaç Etkileşimleri:** Bazı ilaçlar, Mg'un renal atılımını artırarak veya emilimini azaltarak eksikliğe yol açar. Bunlar arasında diüretikler ve uzun süreli Proton Pompa İnhibitörleri (PPI'lar) (örn. omeprazol) bulunur (Mazur et al.,2007).
- 3. Metabolik Durumlar ve Stres:** Diyabet Mellitus hastalarında, yüksek kan şekeri seviyeleri (T1DM ve T2DM) böbreklerden Mg atılımını artırır. Hem fiziksel hem de duygusal stres, vücuttaki Mg rezervlerini tüketir (Mazur et al.,2007).

6. KLİNİK VE FARMAKOLOJİK UYGULAMALAR

6.1. Tıbbi Preparatlar (örnek: $MgSO_4$ enjeksiyonu, MgO tabletleri)

Magnezyum takviyeleri genellikle multivitaminlerin içinde düşük miktarlarda bulunur veya reçetesiz satılan laksatif preparatlar olarak, örneğin magnezyum hidroksit (Milk of Magnesia) olarak satılır (Ashique et al.,2023).

Oral Uygulamalar: Hafif ila orta dereceli hipomagnezemi tedavisinde sıklıkla oral takviye önerilir. Yaygın oral formülasyonlar şunlardır (Fatima et al.,2024):

- Magnezyum Oksit (MgO):** Yaygın olarak kullanılan bir oral formdur. MgO, yaklaşık %61 elementel magnezyum içerir ve tipik olarak günde 400 mg dozunda (yaklaşık 240 mg elementel magnezyum sağlar) kullanılır. Biyoyararlanımı düşüktür; efervesan magnezyum oksidin emilimi (%8), tabletlere (%4) göre daha iyidir (Ashique et al.,2023).
- Magnezyum Sitrat:** Genellikle akut kabızlık için kullanılır. Daha iyi tolere edilir ve 5 mL solüsyon başına yaklaşık 48 mg elementel magnezyum sağlar (Ashique et al.,2023).
- Diğer Oral Tuzlar:** Magnezyum klorür, magnezyum glukonat, magnez-

yum laktat ve L-aspartat diğer oral bileşiklerdir. Magnezyum L-laktat ve L-aspartat, en yüksek biyoyararlanıma ve en yüksek serum ve plazma konsantrasyonlarına sahip oral magnezyum bileşikleridir olarak kabul edilir (Fatima et al.,2024).

Parenteral Uygulamalar:

- Magnezyum Sülfat ($MgSO_4$):** İntravenöz (IV) veya intramusküler (IM) olarak verilir ve genellikle şiddetli hipomagnezemi veya obstetrikte tokolitik (erken doğumu durdurucu) olarak tedavi etmek için kullanılır (Ashique et al.,2023).

6.2. Farmakokinetik Özellikleri (Emilim, Dağılım, Atılım)

Emilim: Magnezyumun emilimi esas olarak gastrointestinal sistemde, özellikle ince bağırsakta (jejunum ve ileum) gerçekleşir. Organik magnezyum tuzları (sitrat, laktat, aspartat gibi), inorganik tuzlara göre daha biyoyararlanıma sahiptir ve en biyoyararlanımı yüksek olan glukonattır (Ashique et al.,2023). Genel olarak, pH arttıkça çözünürlük ve intestinal biyoyararlanım azalır.

Dağılım: Vücuttaki toplam magnezyumun yaklaşık %60'ı kemik dokusunda depolanır. Geriye kalan %40'ı ise kaslar ve organlar dahil yumuşak dokularda bulunur. Toplam magnezyumun sadece yaklaşık %1'i hücre dışı sıvıda mevcuttur (Al Alawi et al.,2018).

Atılım: Böbrekler, magnezyum seviyelerinin düzenlenmesinde kritik öneme sahiptir (Walker et al., 2003) magnezyumun büyük bir kısmı renal tübül-lerde geri emilir. Magnezyumun idrar yoluyla ayarlanması, vücudun ihtiyaçlarına göre dengeyi sağlar. Magnezyum ayrıca dışkı, ter ve tükürük yoluyla da atılabilir, ancak renal atılım ana yoldur (Fatima et al., 2024).

Anne nöbetleri önlemeye yardımcı olduğu için preeklamps ve eklampsinin tedavisinde ve önlenmesinde nöroprotektif ajan olarak görev yapar. Etki mekanizmalarının, Mg'nin damar genişletici (vazodilatör) etkisi, oksidatif hasara karşı koruyucu rolü ve NMDA (N-metil-D-aspartat) reseptörlerini

6.3. Yan Etkiler ve Kontrendikasyonlar

Yan Etkiler (Hipomagnezemi Tedavisi): Oral magnezyum takviyesinin en yaygın yan etkisi gastrointestinal (GI) yan etkilerdir. Bu genellikle ishal (diyare) şeklinde kendini gösterir ve doz aşımının ilk göstergesi olabilir. GI semptomları,

kullanılan magnezyum tuzunun türüne göre değişebilir (Long & Romani, 2015).

Magnezyum takviyesinin kullanımı, özellikle böbrek fonksiyonu bozuk olan hastalarda dikkatli olmayı gerektirir (Elgar,2022).

İlaç Etkileşimleri: Magnezyum, çeşitli ilaçlarla etkileşime girer (Fatima et al., 2024). Bazı ilaçlar magnezyum emilimini azaltır (örneğin Proton Pompa İnhibitörleri) veya renal atılımı artırarak eksikliğe yol açar (örneğin loop ve tiazid diüretikleri, aminoglikozitler ve sisplatin gibi kemoterapötik ajanlar)(Al Alawi et al.,2018). Ayrıca, oral magnezyum alımı, aminoglikozitler, bifosfonatlar, kalsiyum kanal blokerleri, florokinolonlar, iskelet kası gevşeticileri ve tetrasiklinler gibi ilaçların emilimini ve dolayısıyla etkilerini etkileyebilir; bu nedenle, mümkün olduğunda bu ilaçlarla eş zamanlı kullanımdan kaçınılmalıdır (Elgar,2022).

7. GELECEK PERSPEKTİFLERİ

Magnezyumun (Mg) vücuttaki kritik rollerinin daha iyi anlaşılmasıyla, güncel araştırmalar bu mineralin terapötik etkilerini maksimize edecek yenilikçi yaklaşımlar ve formülasyonlar geliştirmeye yönelmiştir (Fatima et al., 2024).

7.1. Magnezyum Nanopartikülleri ve Biyomalzeme Uygulamaları

Ortopedik uygulamalarda magnezyum metalleri, kemik-implant arayüzünde güçlendirilmiş bağlanma ve artırılmış mekanik destek sağlamak üzere tasarlanmıştır. Bu malzemeler plaklar, vidalar ve çeşitli fiksasyon sistemleri şeklinde klinik kullanıma uygun hale getirilebilmektedir. Magnezyum kompozitleri, konvansiyonel metalik implant malzemelerine kıyasla olağanüstü biyoyoumluluk avantajı göstermektedir (Long & Romani ,2015).

7.2. Nörolojik Hastalıklar Alanında Yeni Araştırmalar

Alzheimer hastalığı olan hastaların beyin, serum ve iyonize magnezyum seviyelerinin azaldığı gösterilmiştir. Magnezyum tedavisi, Alzheimer Hastalığı fare modelinde sinaps kaybını ve hafıza gerilemesini önlemiştir. Mg takviyesinin, demans hastalarında hafızayı iyileştirmede yardımcı bir adjuvan olabileceği öne sürülmüştür. Hayvan çalışmalarındaki yeni bulgular, magnezyumun nöroprotektif etkileri hakkında yeni bilgiler sunmakta ve erken aşamada tedavinin AD'deki bilişsel gerileme riskini azaltabileceğini düşündürmektedir (Elgar,2022).

7.3. Klinik Araştırmalarda Kritik Boşluklar ve Gelecek Perspektifleri

Magnezyumun kardiyovasküler hastalıklar ve nörolojik fonksiyonlar üzerindeki terapötik potansiyeli — özellikle düşük maliyet profili ve minimal advers etki spektrumu göz önünde bulundurulduğunda — bu sahada acil ve kapsamlı araştırma girişimlerini zorunlu kılmaktadır. Magnezyum suplementasyonunun kardiyovasküler patolojiler, hipertansif durumlar ve serebrovasküler olayların önlenmesindeki gerçek klinik etkinliği belirsizliğini sürdürmekte, optimal dozaj rejimleri ise hâlâ tanımlanmamış durumdadır. Bu bağlamda, klinik etkililik ve güvenlik parametrelerinin kesin olarak karakterize edilmesi için büyük ölçekli, çok merkezli randomize kontrollü çalışmaların (RCT) ivedilikle planlanması gerekmektedir (Ashique et al., 2023). İleriye yönelik araştırma programları, sağlıklı yaşlanma trajektörlerini optimize etmek ve hastalık progresyonunu engellemek hedefiyle evidence-based magnezyum takviye protokollerinin geliştirilmesine konsantre olmalıdır. Düşük ekonomik yük ve kabul edilebilir güvenlik marjı dikkate alındığında, magnezyum suplementasyonu halk sağlığı stratejileri açısından son derece değerli ve cost-effective bir müdahale modalitesi olarak değerlendirilmelidir (Fatima et al., 2024).

SONUÇ

Sonuç olarak,Magnezyum (Mg), insan vücudu için hayati öneme sahip ve vazgeçilmez bir esansiyel mineraldir .Mg türevlerinin klinik kullanım alanları oldukça geniş olup gastrointestinal ve obstetrik hastalıklardan başlayıp kardiyovasküler ve nörolojik endikasyonlara kadar uzanmaktadır . Tıbbi literatür incelendiğinde, Mg kullanımının migren, metabolik sendrom, diyabet, astım, pre-eklamps ve çeşitli kalp ritim bozuklukları gibi yaygın sağlık sorunlarının hem önlenmesinde hem tedavisinde Seviye I kanıt düzeyinde desteklendiği görülmektedir. Bunun ötesinde Mg takviyeleri, metalin kemik dayanıklılığını artırıcı etkisi ve biyolojik parçalanabilirlik özelliği sayesinde ortopedik uygulamalarda (plak, vida gibi) biyomalzeme olarak da araştırma konusu haline gelmiştir . Mg eksikliği vücudun her sistemini tehlikeli biçimde etkiler; depresyon, anksiyete, sinirlilik ve kas sertliği gibi zihinsel ve nöromusküler komplikasyonlara yol açabilir. İleriye dönük araştırma yaklaşımları, magnezyum şelatları, magnezyum lipozomları ve nanopartikül formülasyonları gibi yeni nesil bileşiklerin geliştirilmesi üzerine yoğunlaşmalıdır.

KAYNAKÇA

- Al Alawi, A. M., Majoni, W., & Falhammar, H. (2018). Magnesium and human health: Perspectives and research directions. *International Journal of Endocrinology*, 2018, Article 9041694. <https://doi.org/10.1155/2018/9041694>
- Ashique, S., Kumar, S., Hussain, A., Mishra, N., Garg, A., Gowda, B. H. J., Farid, A., Gupta, G., Dua, K., & Taghizadeh-Hesary, F. (2023). A narrative review on the role of magnesium in immune regulation, inflammation, infectious diseases, and cancer. *Journal of Health, Population and Nutrition*, 42(1), 74. <https://doi.org/10.1186/s41043-023-00423-0>
- Bhutto, A., Mastoi, A. A., Memon, S. A., Qureshi, G. A., & Qureshi, A. A. (2005). Magnesium and its essential role in health. *JLUMHS*, 3(1), 33–35.
- Bommala, V. K., Krishna, M. G., & Rao, C. T. (2019). Magnesium matrix composites for biomedical applications: A review. *Journal of Magnesium and Alloys*, 7(1), 72–79.
- Elgar, K. (2022). Magnesium: A review of clinical use and efficacy. *Nutritional Medicine Journal*, 1(1), 79–99.
- Fatima, G., Dzipina, A., Alhmadi, H. B., Magomedova, A., Siddiqui, Z., Mehdi, A., & Hadi, N. (2024). Magnesium matters: A comprehensive review of its vital role in health and diseases. *Cureus*, 16(10), e71392. <https://doi.org/10.7759/cureus.71392>
- Gröber, U., Schmidt, J., & Kisters, K. (2015). Magnesium in prevention and therapy. *Nutrients*, 7(9), 8199–8226. <https://doi.org/10.3390/nu7095388>
- Kothari, M., Wanjari, A., Shaikh, S. M., Tania, P., Waghmare, B. V., Parepalli, A., Hamdulay, K. F., & Nelakuditi, M. (2024). A comprehensive review on understanding magnesium disorders: Pathophysiology, clinical manifestations, and management strategies. *Cureus*, 16(9), e68385. <https://doi.org/10.7759/cureus.68385>
- Kupetsky-Rincon, E. A., & Uitto, J. (2012). Magnesium: Novel applications in cardiovascular disease – A review of the literature. *Annals of Nutrition & Metabolism*, 61(2), 102–110. <https://doi.org/10.1159/000339380>
- Long, S., & Romani, A. M. P. (2015). Role of cellular magnesium in human diseases. *Austin Journal of Nutrition and Food Science*, 2(4), 1030.
- Mazur, A., Maier, J. A., Rock, E., Gueux, E., Nowacki, W., & Rayssiguier, Y. (2007).

Magnesium and the inflammatory response: Potential physiopathological implications. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 458(1), 48–56.

- Ranade, V. V., & Somberg, J. C. (2001). Bioavailability and pharmacokinetics of magnesium after administration of magnesium salts to humans. *American Journal of Therapeutics*, 8(5), 345–357.
- Romani, A. M. P. (2014). *Magnesium in health and disease*. Springer.
- Santos, J. M., & Hussain, F. (2018). Magnesium chloride increases apoptosis and decreases prostate cancer cells migration. *Functional Foods in Health and Disease*, 8(1), 62–78.
- Walker, A. F., Marakis, G., Christie, S., & Byng, M. (2003). Mg citrate found more bioavailable than other Mg preparations in a randomised, double-blind study. *Magnesium Research*, 16(3), 183–191.

8. BÖLÜM

FE²⁺ VE FE³⁺ DEMİR BİLEŞİKLERİNİN KİMYASAL, BİYOYARARLANIM VE KLİNİK ÖZELLİKLERİ

Öğr. Gör. Ekin AYDIN

Anadolu Üniversitesi, Yunus Emre Sağlık Hizmetleri

Meslek Yüksekokulu Eczane Hizmetleri

ekin_aydin@anadolu.edu.tr

<https://orcid.org/0009-0004-8766-9010>

Prof. Dr. Göksel ARLI

Anadolu Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi

Analitik Kimya Anabilim Dalı

galtiokk@anadolu.edu.tr

<https://orcid.org/0000-0003-2559-1196>

1. GİRİŞ

1.1. Demirin Biyolojik Önemi

Demirin biyolojik sistemlerdeki önemi, başlıca iki oksidasyon durumu (Fe²⁺ ve Fe³⁺) arasında geçiş yapabilme yeteneğinden, yani elektron vericisi ve alıcısı olarak görev yapabilme özelliğinden kaynaklanır; bu da onu yaşam için vazgeçilmez kılar. (Yiannikourides & Latunde-Dada, 2019; Oliveira et al., 2014).

1.2. Çalışmanın Amacı ve Kapsamı – Demir Bileşiklerinin Kimyasal Özellikleri

Demir bileşikleri, biyolojik sistemlerde ve sulu ortamlarda karmaşık ve hayati kimyasal özellikler sergiler. Üç genel reaksiyon tipi, demirin biyolojik iş-

levlerini ve metabolizmasını karakterize eder: oksidasyon-indirgenme (redoks), hidroliz ve çok çekirdekli kompleks oluşumu (Oliveira et al., 2014).

2. DEMİR BİLEŞİKLERİNİN KİMYASAL ÖZELLİKLERİ

Oksidasyon Durumları ve Redoks Kimyası: Demir, temel olarak iki değerlikli ferröz (Fe²⁺) ve üç değerlikli ferrik (Fe³⁺) olmak üzere iki ana oksidasyon durumunda bulunur. Bu iyonlar, biyolojik sistemlerde redoks kimyasına katılarak elektron transferini sağlar (Aisen et al., 2001; Crichton, 2001). Serbest demirin toksisitesi, bu redoks reaksiyonlarıyla, özellikle oksijen kaynaklı reaktif türlerin oluşumuyla yakından ilişkilidir (Abbaspour et al., 2014).

2.1 Fe²⁺ (Demir II) Bileşiklerinin Özellikleri

Demir II, yani ferröz (Fe²⁺) iyonu, biyolojik sistemlerde ve kimyasal reaksiyonlarda önemli ve belirleyici özelliklere sahiptir (Crichton, 2001; Pierre et al., 2002).

2.2. Fizyolojik Rol ve Toksisite

Demir (III), yani ferrik iyonu (Fe³⁺), biyolojik ve sulu ortamlarda benzersiz kimyasal ve fizyolojik özelliklere sahiptir. Fe³⁺'ün en belirgin kimyasal özelliği, fizyolojik pH seviyesinde suda çok düşük çözünürlüğe sahip olmasıdır (Aisen et al., 2001).

Fizyolojik Rolü:

Fe³⁺ formu, plazma proteini transferrine (Tf) yüksek afiniteyle bağlanarak vücutta güvenli bir şekilde taşınan formdur. Demir, hücre dışına salındıktan hemen sonra transferrine bağlanabilmek için oksitlenerek Fe³⁺'e dönüşmek zorundadır (Muñoz et al., 2011).

2.3 Çözünürlük, Redoks Durumu ve pH Etkisi

Demir bileşiklerinin sulu kimyası, oksidasyon-indirgenme (redoks), hidroliz ve çok çekirdekli kompleks oluşumu olmak üzere üç temel reaksiyon türü etrafında döner; bu reaksiyonlar, demirin biyolojik işlevlerini ve metabolizmasını

açıklar (Crichton, 2001).

- Ferrik iyon (Fe³⁺), pH 2.0'nin üzerine çıktıkça adım adım hidrolitik deprotonasyonlar serisine uğrar (Abbaspour et al., 2014). Bu düşük çözünürlük, Fe³⁺'ün biyolojik sistemlerde transferrin gibi moleküller tarafından güçlü kompleksleşmesini zorunlu kılar (Parker & Khodakovskii, 1995).

2.4. Besin Formu vs. Farmasötik Form Farklılıkları

Demirin biyoyararlılığı söz konusu olduğunda, besin formları ve farmasötik takviye formları arasında hem kimyasal yapı hem de vücuttaki emilim mekanizmaları açısından önemli farklılıklar mevcuttur. Diyetle alınan demir, temelde hem demir ve hem olmayan demir (çoğunlukla bitkisel kaynaklardan gelen Fe³⁺) olmak üzere iki ana formda bulunur (Zariwala et al., 2013).

Hem Demir (Fe²⁺): Et ürünleri, yumurta, balık ve tavuk gibi hayvansal kaynaklarda bulunur. Hem demirin emilimi, hem olmayan demire göre 2-3 kat daha fazladır. (İnce & Çağındı, 2020)

Hem Olmayan Demir (Fe³⁺): Bitkisel esaslı gıdalarda baskın olan formdur. Emilim öncesinde duodenal ferriredüktazlar (Dcytb) tarafından Fe²⁺ formuna indirgenmesi gerekir. Emilimi, tahıllar ve baklagillerdeki fitik asit (fitatlar) ve çay, kahve gibi içeceklerdeki polifenoller tarafından güçlü bir şekilde engellenir. (Abbaspour et al., 2014; İnce & Çağındı, 2020)

- **Modifiye Edilmiş/Kontrollü Salınımlı Formlar:** Bu tablet ve kapsüllerin tam olarak çözünmesi anlamlı ölçüde daha uzun sürer (256-274 dakika). Modifiye salınımlı ferröz preparatları, geleneksel salınımlı preparatlara kıyasla daha düşük demir emilimi göstermiştir. (Zariwala et al., 2013).

3. EMİLİM MEKANİZMALARI

3.1. İnce Bağırsakta Demir Emilim Mekanizması

İnsan vücudunda demir emilimi, temel olarak ince bağırsağın ilk kısmı olan duodenumda ve daha az miktarda jejunumun üst kısımlarında gerçekleşir.

Diyet demiri, hem demir (Fe²⁺) ve hem olmayan demir (Fe³⁺) olmak üzere iki ana formda bulunur; hem olmayan demir, diyetin yaklaşık %90'ını oluşturur (İnce & Çağındı, 2020).

Hem Olmayan Demir Emilimi (İyonik Demir)

Diyetten gelen çözünürlüğü düşük Fe³⁺ (ferrik) iyonu, emilimden önce duodenal fırçamsı kenarda bulunan ferriredüktazlar (örneğin Duodenal Sitokrom b - Dcytb) tarafından Fe²⁺ (ferröz) formuna indirgenir . Mide asidinin düşük pH'ı ve askorbik asit gibi maddeler bu indirgenmeyi kolaylaştırır ve demirin çözünürlüğünü destekler (Saini et al., 2016). İndirgenen Fe²⁺ iyonları, apikal membranda bulunan Divalent Metal İyon Taşıyıcısı 1 (DMT1) (aynı zamanda Nramp2 veya DCT1 olarak da bilinir) aracılığıyla enterositin içine taşınır . Bu taşıma, proton (H⁺) ile eşleşmiş (H⁺-coupled) bir mekanizma ile gerçekleşir ve çevredeki düşük pH bu süreci destekler .

3.2. Fe²⁺ ve Fe³⁺ için Farklı Transport Yolları

Demir metabolizması, demirin fizyolojik pH'ta düşük çözünürlüğü ve hücre zarından taşınması için gereken değerlik değişimleri nedeniyle, iki değerlikli ferröz (Fe²⁺) ve üç değerlikli ferrik (Fe³⁺) formları için farklı transport yollarına sahiptir . Hücre zarlarından emilim ve transfer genellikle çözünür olan Fe²⁺ formunu gerektirir (Muñoz et al.,2011).

Ferriredüktazların Rolü

- Diyetle alınan hem olmayan demirin çoğu Fe³⁺ formundadır ve bu form, duodenal enterositlere alınmadan önce indirgenmelidir (Crichton, 2001; Saini et al.,2016).

DMT1 Aracılı Taşıma (Fe²⁺)

- Divalent Metal İyon Taşıyıcısı 1 (DMT1) (aynı zamanda Nramp2 veya DCT1 olarak da bilinir), ferriredüktazlar tarafından oluşturulan Fe²⁺ iyonlarının bağırsak lümeninden (apikal membran) enterosit içine alınmasından sorumlu ana taşıyıcıdır]. Bu taşıma, demirin bir proton (H⁺) ile eşleştiği bir simport mekanizması ile gerçekleştirilir, bu da bağırsak lümenindeki düşük pH ile desteklenir (Muñoz et al.,2011).

Fe³⁺'ün Taşıma Yolları ve Ferroksidazların Rolü

- Fe³⁺ direkt olarak hücre içine taşınmak yerine, dolaşımda güvenli bir şekilde hareket etmek için proteinlere bağlanmayı tercih eder. Transferrine bağlı Fe³⁺, bu yolla vücut dokularına güvenle taşınan ana formdur ve hedef hücrelere Transferrin Reseptör 1 (TfR1) aracılığıyla girer (McKie et al., 2001; Gunshin et al., 1997)

3.3. Emilimi Artıran ve Azaltan Faktörler

Demirin vücut tarafından biyoyararlılığı ve emilimi, temel olarak kimyasal formuna (Fe²⁺ veya Fe³⁺) ve diyetteki diğer besin öğeleriyle girdiği sinerjik veya antagonistik etkileşimlere bağlıdır (Blanco-Rojo & Vaquero, 2019).

Emilimi Artıran Faktörler

- Askorbik asit, demir emilimini güçlü bir şekilde artıran en önemli faktördür . C vitamini, Fe³⁺'ü emilebilir Fe²⁺'ye indirgeyerek ve bağırsakta çözünür demir-askorbat kompleksleri oluşturarak emilimi destekler . (Saini et al.,2016)].

Emilimi Azaltan Faktörler

- Tam tahıllar, kuruyemişler ve baklagillerde bulunan fitik asit (inositol fosfatlar) ve fitatlar, demir emiliminin en önemli inhibitörleri olarak kabul edilir (Hurrell & Egli, 2010; Ashique et al., 2023). Çay, kahve, kakao ve kırmızı şaraplar gibi ürünlerdeki tanenler ve klorojenik asitler gibi polifenolik bileşenler, demir emilimini azaltır . Kalsiyum ve süt proteinleri (özellikle kazein), demire bağlanarak hem Fe²⁺ hem de Fe³⁺ formlarının emilimini güçlü bir şekilde engeller . Ayrıca, mide asidi salgısını azaltan antasitler de demir emiliminde azalmaya neden olur (Blanco-Rojo & Vaquero, 2019).

4. DEMİR PREPARATLARI VE FARMASÖTİK FORMLAR

Demir eksikliği anemisi tedavisinin temelini oluşturan demir takviyeleri, formülasyonlarına, çözünürlüklerine, vücuttaki emilim mekanizmalarına ve tolere edilebilirliklerine göre büyük farklılıklar gösterir (Pastore ve ark.2020).

4.1. Yaygın Fe²⁺ Tuzları

Oral demir takviyelerinde en yaygın kullanılan formlar, demir eksikliği tedavisinin temel direği olmaya devam eden ferröz tuzlarıdır

- Ferröz tuzları, düşük birim maliyetleri nedeniyle yaygın olarak erişilebilir olmalarına rağmen, yüksek dozlarda gastrointestinal yan etkilere neden olma eğilimindedirler ve bu durum hasta uyumunu düşürür(Zariwala et al., 2013).

4.2. Oral vs. Parenteral Formlar

- Demir takviyesi, genellikle oral yol ile yapılır, ancak şiddetli vakalarda veya oral intolerans durumunda intravenöz (parenteral) demir uygulamasına başvurulur (Pastore ve ark. (2020).

4.3. Formülasyonların Çözünürlük ve Emilime Etkisi

Oral demir preparatlarının emilimi ve biyoyararlılığı, hazırlanışın fiziksel formuna ve demirin kimyasal formuna bağlıdır (Pastore ve ark. (2020).

- **Emilime Etkisi:** Formülasyonun fiziksel yapısı, emilimi ve tolere edilebilirliği etkiler.
 - **Yan Etkiler ve Emilim İlişkisi:** Oral ferröz tuzlarının yol açtığı yan etkilerin çoğu, ingestiyondan sonra emilmeyip bağırsak lümeninde kalan demir fraksiyonuna atfedilir . (Pierre et al., 2002) .

5. TOKSİSİTE VE GÜVENLİLİK KARŞILAŞTIRMASI

Demir eksikliği anemisi (IDA) tedavisinde oral demir takviyeleri temel strateji olmaya devam etmektedir ve tedavide ilk seçenek genellikle ferröz tuzları (Fe²⁺) içerir .

5.1. Fe²⁺ Kaynaklı Gastrointestinal Yan Etkiler

Oral demir tedavisinde en yaygın olarak kullanılan formlar ferröz tuzları (Fe²⁺) olsa da, bu preparatlar yüksek dozlarda ve yetersiz emilim durumunda yan etkilere neden olur (Zariwala et al., 2013) .

- **Yan Etki Mekanizması:** Oral ferröz tuzları düşük emilim oranına sahiptir ve emilmeyen demir, bağırsak lümeninde kalır . Bu emilmeyen demir fraksiyonu, çeşitli gastrointestinal yan etkilere ve mide tahrişine yol açarak hasta uyumunu düşürür (Pastore ve ark. (2020).

5.2. Fe³⁺ Bileşiklerinde Toksisite Profili

Yeni nesil demir takviyeleri, gastrointestinal yan etkileri azaltmak amacıyla

genellikle ferrik demir kompleksi (Fe³⁺) kullanır ve farklı dağıtım sistemleri (mikroenkapsülasyon, sukrozomlar) aracılığıyla demiri korur.

- **Geliştirilmiş Güvenlik:** Bu yeni teknolojiler, sindirim süreci sırasında demir salınımını sınırlayarak ve emilimi artırarak (örneğin, transsitotik veya paraselüler yollarla), emilmeyen demir miktarını azaltmayı hedefler (Pastore ve ark. (2020).
- **Toksisite Karşılaştırması:** Bir in vitro çalışmada, test edilen yenilikçi formülasyonlardan sukrozomlar (SS+VitC) hariç, diğer formülasyonların (Mikroenkapsülasyon-ME ve Lipozom-LS dahil) bağırsak mukoza canlılığı ve bariyer bütünlüğü üzerinde olumsuz etkileri gözlenmemiştir. (Pastore ve ark. (2020).

5.3. Oksidatif Stres Mekanizmaları (Fenton Reaksiyonları)

Demir toksisitesinin temel mekanizması, serbest demirin reaktif oksijen türleri (ROS) üretme yeteneği ile ilgilidir (Oliveira et al., 2014).

- **Fenton Kimyası:** Oksidatif streten esas olarak Fe²⁺ (ferröz) iyonu sorumludur, çünkü peroksit ve moleküler oksijen ile kolayca reaksiyona girer (Crichton, 2001). Fenton reaksiyonunda, Fe²⁺, hidrojen peroksit (H₂O₂) ile reaksiyona girerek toksik hidroksil radikali (OH·) üretir:
- **Hidroksil Radikali:** Hidroksil radikalleri (OH·), bilinen en reaktif serbest radikal türleridir ve DNA'nın pürin ve pirimidin bazları, amino asit kalıntıları ve zar lipitleri dahil olmak üzere çok çeşitli hücresel bileşenlerle reaksiyona girerek hücre hasarını başlatabilir (Oliveira et al., 2014).

5.4. Akut ve Kronik Demir Toksisitesi

Demir toksisitesi, yüksek alım seviyeleri (akut) veya anormal metabolik birikim (kronik) şeklinde ortaya çıkabilir.

- **Akut Toksisite:** Demir, vücuttan atılımı için fizyolojik bir mekanizma bulunmadığından, yüksek miktarlarda alım tehlikeli sonuçlar doğurabilir (Crichton, 2001; Pastore ve ark. (2020).
- **Kronik Toksisite (Demir Yüklenmesi):** Aşırı demir yüklenmesi durumlarında (örneğin Hemokromatozda), transferrine bağlı olmayan serbest demir (NTBI) plazmada birikir . Bu serbest demir (NTBI), hücrelere alınarak oksidatif stres üretimi yoluyla doku hasarına ve organ yetmezliğine

yol açar . Kronik demir yüklenmesi, hepatosellüler hasar, nekroz, karaciğer sirozu ve hepatosellüler karsinoma gibi ciddi patolojilere neden olabilir (Muñoz et al.,2011).

5.5. Riskli Hasta Grupları

- Herediter Hemokromatoz (HH), demir metabolizması bozukluklarının en yaygın genetik şeklidir ve demir yüklenmesiyle karakterizedir . HH’de düşük hepsidin seviyeleri, bağırsaklardan demir emilimini artırır ve retiküloendotelial sistem (RES) makrofajlarından kana demir transferini artırarak dokularda demir birikimine ve oksidatif hasara neden olur (Muñoz et al.,2011). Demir, özellikle çocuklar için, fazla miktarda biriktiğinde toksisite tehlikesi olan bir mineraldir (Muñoz et al.,2011). Talasemi ve sideroblastik anemi gibi demir yüklenmesine yol açan bazı anemiler de (örneğin sık transfüzyon gerektiren) riskli gruplardır (Abbaspour et al., 2014; Yiannikourides & Latunde-Dada, 2019).

6. KLİNİK KULLANIM VE ETKİNLİK KARŞILAŞTIRMALARI

Demir eksikliği anemisi (IDA) tedavisinde hem Fe²⁺ hem de Fe³⁺ formları kullanılır ve tercih, etkinlik, tolere edilebilirlik ve hasta özelliklerine bağlıdır (Pastore ve ark. (2020).

6.1. Demir Eksikliği Anemisinde Fe²⁺ vs. Fe³⁺ Etkinliği

- **Fe²⁺ Etkinliği:** Oral tedavide en yaygın kullanılan formlar olan ferröz sülfat (FeSO₄), ferröz fumarat ve ferröz glukonat gibi Fe²⁺ tuzları, demir eksikliği tedavisinin temelini oluşturur . Ferröz sülfat, in vitro bir insan intestinal modelinde test edilen diğer preparatlara göre anlamlı derecede daha yüksek demir emilimi göstermiştir (P<0.05) (Zariwala et al., 2013). Ferrik demir (Fe³⁺) kompleksleri ve yeni dağıtım sistemleri (mikroenkapsülasyon, sukrozomlar, lipozomlar), emilimi artırarak ve yan etkileri azaltarak biyoyararlanımı iyileştirmeyi amaçlar (Zariwala et al., 2013; Dugdale, 2001).

6.2. Yan Etki Oranlarının Klinik Çalışmalarda Karşılaştırması

Fe²⁺ Kaynaklı Yan Etkiler: Ferröz tuzlarının başlıca dezavantajı, genellikle düşük hasta uyumuna yol açan yüksek dozlarda ortaya çıkan gastrointestinal yan etkilerdir (Pastore ve ark. (2020). Demir polimaltoz kompleksi (IPC) gibi Fe³⁺ kompleksleri, hamile kadınlarda ferröz sülfat ile karşılaştırıldığında, etkinlik açısından benzer, ancak tolerabilite açısından daha iyi bulunmuştur . Yeni nesil dağıtım sistemleri, demir salınımını sınırlayarak gastrointestinal yan etki potansiyelini azaltmayı hedefler (Zariwala et al., 2013)

SONUÇ

Demir eksikliği anemisi, dünya çapında önemli bir halk sağlığı sorunudur ve gıdaların demirle zenginleştirilmesi, en uygun önleme stratejisi olarak kabul edilmektedir. Oral yoldan demir takviyesi, tedavide ilk tercih olmaya devam eder. Demir toksisitesi, vücutta fazla demiri atmak için fizyolojik bir mekanizma olmaması nedeniyle sıkı düzenleme gerektirir; bu nedenle takviye formunun güvenliği ve emilimi hayati önem taşır

KAYNAKÇA

- Abbaspour, N., Hurrell, R. F., & Kelishadi, R. (2014). Iron as an essential nutrient for all and how to ensure its adequate intake. *Journal of Research in Medical Sciences*, 19(2), 164–174.
- Aisen, P., Enns, C., & Wessling-Resnick, M. (2001). Chemistry and biology of eukaryotic iron metabolism. *International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 33(10), 940–959.
- Blanco-Rojo, R., & Vaquero, M. P. (2019). Iron bioavailability from food fortification to precision nutrition: A review. *Innovative Food Science & Emerging Technologies*, 51, 126–138.
- Crichton, R. R. (2001). *Inorganic biochemistry of iron metabolism: From molecular mechanisms to clinical consequences*. John Wiley & Sons.
- Dugdale, M. (2001). Anemia. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America*, 28(2), 363–381.
- Gunshin, H., Mackenzie, B., Berger, U. V., Gunshin, Y., Romero, M. F., Boron, W. F., Nussberger, S., Gollan, J. L., & Hediger, M. A. (1997). Cloning and characterization of a mammalian proton-coupled metal-ion transporter. *Nature*,

388(6642), 482–488.

- İnce, C., & Çağındı, Ö. (2020). Demir minerali: Fonksiyonları, gıda işlemenin biyoyararlılığı üzerine etkileri ve biyoaktif bileşenler ile interaksiyonları. *Çukurova Tarım Gıda Bilimleri Dergisi*, 35(2), 151–164.
- McKie, A. T., Barrow, D., Latunde-Dada, G. O., Rolfs, A., Sager, G., Mudaly, E., Mudaly, M., Richardson, C., Barlow, D., Bomford, A., Peters, T. J., Hediger, M. A., Farzaneh, F., & Simpson, R. J. (2001). An iron-regulated ferric reductase associated with the absorption of dietary iron. *Science*, 291(5511), 1755–1759.
- Muñoz, M., García-Erce, J. A., & Remacha, Á. F. (2011). Disorders of iron metabolism. Part 1: Molecular basis of iron homoeostasis. *Journal of Clinical Pathology*, 64(4), 281–286.
- Oliveira, F., Rocha, S., & Fernandes, R. (2014). Iron metabolism: From health to disease. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, 28(3), 210–218.
- Parker, V. B., & Khodakovskii, I. L. (1995). Thermodynamic properties of the aqueous ions (2+ and 3+) of iron and the key compounds of iron. *Journal of Physical and Chemical Reference Data*, 24(5), 1699–1740.
- Pastore, P., Roverso, M., Tedesco, E., Micheletto, M., Mantovan, E., Zanella, M., & Benetti, F. (2020). Comparative evaluation of intestinal absorption and functional value of iron dietary supplements and drugs with different delivery systems. *Molecules*, 25(24), 5989.
- Pierre, J. L., Fontecave, M., & Crichton, R. R. (2002). Inorganic chemistry of iron metabolism. *Journal of Inorganic Biochemistry*, 91(1), 9–18.
- Saini, R. K., Nile, S. H., & Keum, Y. S. (2016). Food science and technology for management of iron deficiency in humans: A review. *Trends in Food Science & Technology*, 53, 13–22.
- Yiannikourides, A., & Latunde-Dada, G. O. (2019). A short review of iron metabolism and pathophysiology of iron disorders. *Medicines*, 6(3), 85.
- Zariwala, M. G., Somavarapu, S., & Renshaw, D. (2013). Comparison study of oral iron preparations. *Scientia Pharmaceutica*, 81(4), 1123–1139.