



TFK

İSTANBUL AYDIN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ KLİNİKLERİ

Cilt 4 • Sayı 3 • Kasım 2021

GENEL DOI: 10.17932/IAU.TFK.2018.008
CİLT 4 SAYI 3: 10.17932/IAU.TFK.2018.008/2021.403

Sahibi/Proprietor

Doç. Dr. Mustafa AYDIN

Yazı İşleri Müdürü/Editor-in-Chief

Zeynep AKYAR

Editör/Editor

Dr. Yaşar Meryem Yeşim ÜNLÜÇERÇİ

Editör Yardımcıları/Editorial Board

Dr. Duygu ŞAHİN

Dr. Gülşah KOÇ

Dr. Dilek DÜZGÜN ERGÜN

Dergi Sekreteryası

Öğr. Gör. Özge ALTINOK

Dil/Language

Türkçe - İngilizce

Yayın Periyodu/Publication Period

Yılda üç kez yayınlanır

Mart - Temmuz - Kasım

İdari Koordinatör/Administrative

Coordinator

Tamer BAYRAK

Kapak Tasarım/Cover Design

Nabi SARIBAŞ

Grafik Tasarım/Graphic Design

Deniz Selen KAĞITCI

Yazışma Adresi/Correspondence Address

Florya Yerleşkesi Beşyol Mah.

İnönü Cad. No: 38 Sefaköy

34295 Küçükçekmece/İstanbul, Türkiye

Tel: 444 1 428 - Faks: 0 212 425 57 97

E-Mail: atk@aydin.edu.tr

Web: www.aydin.edu.tr

Baskı/Printed by

Levent Baskı Merkezi

Sertifika No: 35983

Emniyetevler Mahallesi Yeniçeri Sokak No:6/A

4. Levent / İstanbul, Türkiye

Tel: 0212 270 80 70

E-mail: info@leventbaskimerkezi.com

BİLİM KURULU - SCIENTIFIC BOARD

Dr. Abdullah Sonsuz - *İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi*

Dr. Ahmet İlvan - *İstanbul Aydın Üniversitesi*

Dr. Ahmet Şükrü Aynacıoğlu - *Atlas Üniversitesi*

Dr. Ali Fuat Erdem - *Sakarya Üniversitesi*

Dr. Ahmet Tiryaki - *İstanbul Aydın Üniversitesi*

Dr. Ahu Soyocak - *İstanbul Aydın Üniversitesi*

Dr. Ayhan Bilir - *Atlas Üniversitesi*

Dr. Ayşe Balat - *Gaziantep Üniversitesi*

Dr. Ayşe Canan Yazıcı Güvercin - *İzmir Tınaztepe Üniversitesi*

Dr. Ayşe Kubat Üzüm - *İstanbul Üniversitesi*

Dr. Ayper Somer - *İÜ İstanbul Tıp Fakültesi*

Dr. Bahriye Özlem Konukseven - *İstanbul Aydın Üniversitesi*

Dr. Beyhan Ömer - *İÜ İstanbul Tıp Fakültesi*

Dr. Çiğdem Kayacan - *İstanbul Aydın Üniversitesi*

Dr. Didem Turgut Coşan - *Eskişehir Osmangazi Üniversitesi*

Dr. Erhan Alabay - *Sağlık Bilimleri Üniversitesi*

Dr. Evgeny A. Levin - *Novosibirsk University*

Dr. Evrim Özkorumak - *Karadeniz Teknik Üniversitesi*

Dr. Gamze Özçürümez - *Başkent Üniversitesi*

Dr. Gökhan Çakıroğlu - *Aksaray Üniversitesi*

Dr. Gökşin Şengül - *Erzurum Atatürk Üniversitesi*

Dr. Güher Saruhan Direskeneli - *İÜ İstanbul Tıp Fakültesi*

Dr. Gülseren Kökten - *İstanbul Aydın Üniversitesi*

Dr. Hafize Sezer - *İstanbul Aydın Üniversitesi*

Dr. Halil Alış - *İstanbul Aydın Üniversitesi*

Dr. Halil Çetingök - *İstanbul Üniversitesi*

Dr. Haner Direskeneli - *Marmara Üniversitesi*

Dr. Hanifegül Taşkiran - *İstanbul Aydın Üniversitesi*

Dr. Hülyam KURT - *Eskişehir Osmangazi Üniversitesi*

Dr. Indrani Kalkan - *Medipol Üniversitesi*

Dr. Kaya Köksalan - *İÜ DETAE*

Dr. Levent Kaptanoğlu - *Bahçeşehir Üniversitesi*

Dr. Merih Özgen - *Eskişehir Osmangazi Üniversitesi*

Dr. Metin Ateş - *İstanbul Arel Üniversitesi*

Dr. Metin Kapan - *İstinye Üniversitesi*

Dr. Mithat Büyükçelik - *Gaziantep Üniversitesi*

Dr. Murat Aksu - *Aydın Adnan Menderes Üniversitesi*

Dr. Murat Vural - *Eskişehir Osmangazi Üniversitesi*

Dr. Mustafa Kemal Aslantaş - *Marmara Üniversitesi*

Dr. Müge KIRAY - *Dokuz Eylül Üniversitesi*

Dr. Nurcan Uysal - *İstinye Üniversitesi*

Dr. Oral Öncül - *İÜ İstanbul Tıp Fakültesi*

Dr. Orhan Canbolat - *Gazi Üniversitesi*

Dr. Osman Ata Uysal - *İstanbul Aydın Üniversitesi*

Dr. Osman Ekinçi - *Sağlık Bilimleri Üniversitesi*

Dr. Özer Akgül - *İstanbul Aydın Üniversitesi*

Dr. Özgün Enver - *İstanbul Aydın Üniversitesi*

Dr. Reyhan Çalışkan - *İstanbul Aydın Üniversitesi*

Dr. Sabahat Alışır Ecder - *Medeniyet Üniversitesi*

Dr. Sami Sökücü - *İstanbul Aydın Üniversitesi*

Dr. Seldağ BEKPINAR - *İÜ İstanbul Tıp Fakültesi*

Dr. Serdar Baki Albayrak - *İstanbul Aydın Üniversitesi*

Dr. Süphan Ertürk - *İÜ İstanbul Tıp Fakültesi*

Dr. Şükrü ÖZTÜRK - *İÜ İstanbul Tıp Fakültesi*

Dr. Tarık Esen - *Koç Üniversitesi*

Dr. Tevfik Erhan Coşan - *Eskişehir Osmangazi Üniversitesi*

Dr. Tamer ZEREN - *Celal Bayar Üniversitesi*

Dr. Tunaya Kalkan - *İstanbul Aydın Üniversitesi*

Dr. Turgut İpek - *Altınbaş Üniversitesi*

Dr. Uğur Tekin - *Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi*

Dr. Uğur Özbek - *Acıbadem Üniversitesi*

Dr. Yakup TUNA - *Atlas Üniversitesi*

Dr. Yaşar Ali Öner - *İstanbul Aydın Üniversitesi*

Dr. Yavuz Demiraran - *Medipol Üniversitesi*

Dr. Yıldız Okuturlar - *Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi*

Dr. Zafer Çukurova - *Sağlık Bilimleri Üniversitesi*

Dr. Zeynep Solakođlu - *İÜ İstanbul Tıp Fakültesi*

Derleme – Review**A Brief Review on The Effect of Nutrition/Nutritional Metabolism on Circadian Rhythm and DNA Repair in Cancer Effect of Nutrition on Circadian Rhythm and DNA Repair**

Kanserde Beslenme/Beslenme Metabolizmasının Sirkadiyen Ritim ve DNA Onarımına Etkisi Üzerine Kısa Bir İnceleme Beslenmenin Sirkadiyen Ritim ve DNA Onarımına Etkisi

Rümeysa Rabia KOCATÜRK, Öznur Özge ÖZCAN, Mesut KARAHAN..... 105

Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Perspektifinden Diz Osteoartritine Güncel Bir Bakış

A Current Overview of the Knee Osteoarthritis from Physiotherapy and Rehabilitation Perspective

Seda BAKTIR, Naziye CEYHAN, Yıldız Analay AKBABA..... 125

Özgün Araştırma – Original Article**Yaşın Tükürük Transforme Edici Büyüme Faktör Beta TGF-β) Düzeyleri Üzerindeki Etkisi**

Effect of Age on Salivary Transforming Growth Factor Beta (TGF-β) Levels

Rabia ŞEMSİ, Aylin SEPİCİ DİNÇEL..... 127

Sağlık Alanındaki Üniversite Öğrencilerinde Aşılarla Yaklaşımın Değerlendirilmesi

Evaluation of the Approach to Vaccines among University Students in Health Fields

İrem HABİB, Özer AKGÜL, Zeynep Çiğdem KAYACAN..... 135

Öğrencilerin Anatomi Dersine İlişkin Tutumlarının Değerlendirilmesi: Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Örneği

Evaluation of Students' Attitudes towards Anatomy Course: The Case of Van Yüzüncü Yıl University Faculty of Medicine

Ece BURU, Fatma Semanur KORKMAZ ÖNER, Necat KOYUN, Mehmet Emin LAYIK, Duygu KORKMAZ, Sıddık KESKİN..... 143

Olgu Sunumu – Case Report**Diz Artroskopisi Sırasında Gelişen Akut Alt Ekstremitte Kompartman Sendromunun Fasiyotomi ile Tedavisi**

Treatment of Hyperacute Lower Extremity Compartment Syndrome as a Complication of Knee Arthroscopy with Fasciotomy

Tuğrul ERGÜN, Temmuz TANER, Mehmet KORKMAZ, Dilan ERGÜN.....157

Significant Elevation in Hepatic Enzymes after the First Dose of Alemtuzumab Treatment Paratracheal İlk Doz Alemtuzumab Tedavisinde Ciddi Karaciğer Enzim Yüksekliği

Musa ÖZTÜRK, Rabia Gökçen GÖZÜBATIK-ÇELİK, Fulya BAŞOĞLU KÖSEAHMET.....163

TIP FAKÜLTESİ KLİNİKLERİ

Cilt 4 • Sayı 3 • Kasım 2021

DOI NUMALARALARI

Genel DOI: 10.17932/IAU.TFK.2018.008

TFK Kasım 2021 Cilt 4 Sayı 3 DOI: 10.17932/IAU.TFK.2018.008/2021.403

A Brief Review on The Effect of Nutrition/Nutritional Metabolism on Circadian Rhythm and DNA Repair in Cancer Effect of Nutrition on Circadian Rhythm and DNA Repair

Kanserde Beslenme/Beslenme Metabolizmasının Sirkadiyen Ritim ve DNA Onarımına Etkisi Üzerine Kısa Bir İnceleme Beslenmenin Sirkadiyen Ritim ve DNA Onarımına Etkisi

Rümeysa Rabia KOCATÜRK, Öznur Özge ÖZCAN, Mesut KARAHAN

10.17932/IAU.TFK.2018.008/tfk_v04i3001

Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Perspektifinden Diz Osteoartritine Güncel Bir Bakış

A Current Overview of the Knee Osteoarthritis from Physiotherapy and Rehabilitation Perspective

Seda BAKTIR, Naziye CEYHAN, Yıldız Analay AKBABA

10.17932/IAU.TFK.2018.008/tfk_v04i3002

Yaşın Tükürük Transform Eddici Büyüme Faktör Beta TGF- β) Düzeyleri Üzerindeki Etkisi

Effect of Age on Salivary Transforming Growth Factor Beta (TGF- β) Levels

Rabia ŞEMŞİ, Aylin SEPİCİ DİNÇEL

10.17932/IAU.TFK.2018.008/tfk_v04i3003

Sağlık Alanındaki Üniversite Öğrencilerinde Aşılarla Yaklaşımın Değerlendirilmesi

Evaluation of the Approach to Vaccines among University Students in Health Fields

İrem HABİB, Özer AKGÜL, Zeynep Çiğdem KAYACAN

10.17932/IAU.TFK.2018.008/tfk_v04i3004

Öğrencilerin Anatomi Dersine İlişkin Tutumlarının Değerlendirilmesi: Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Örneği

Evaluation of Students' Attitudes towards Anatomy Course: The Case of Van Yüzüncü Yıl University Faculty of Medicine

Ece BURU, Fatma Semanur KORKMAZ ÖNER, Necat KOYUN, Mehmet Emin LAYIK, Duygu KORKMAZ, Sıddık KESKİN

10.17932/IAU.TFK.2018.008/tfk_v04i3005

Diz Artroskopisi Sırasında Gelişen Akut Alt Ekstremitte Kompartman Sendromunun Fasiyotomi ile Tedavisi

Treatment of Hyperacute Lower Extremity Compartment Syndrome as a Complication of Knee Arthroscopy with Fasciotomy

Tuğrul ERGÜN, Temmuz TANER, Mehmet KORKMAZ, Dilan ERGÜN

10.17932/IAU.TFK.2018.008/tfk_v04i3006

Significant Elevation in Hepatic Enzymes after the First Dose of Alemtuzumab Treatment

İlk Doz Alemtuzumab Tedavisinde Ciddi Karaciğer Enzim Yüksekliği

Musa ÖZTÜRK, Rabia Gökçen GÖZÜBATIK-ÇELİK, Fulya BAŞOĞLU KÖSEAHMET

10.17932/IAU.TFK.2018.008/tfk_v04i3007

Editörden

İstanbul Aydın Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinikleri Dergisinin Kasım 2021 sayısı ile karşınızdayız.

Busayımızda, beslenmenin sirkadien ritm ve DNA onarımı üzerine etkisi yoluyla kanser etyolojisindeki yerinin irdelendiği bir derleme ile fizyoterapi rehabilitasyon perspektifinden osteoartrit bakışın ortaya konduğu diğer bir derlemeye yer verdik. Makalelerimizin ikisi Tıp Fakültesi öğrencilerinin katılımıyla gerçekleştirilen çalışmalar olup birinde öğrencilerin aşılara bakışı diğerinde ise anatomi dersleri hakkındaki görüşleri ortaya koyulmuştur. Diğer makalede ise tükürük Transforme Edici Büyüme Faktörü β 'nin yaş ile ilişkisi incelenmiştir. Bu sayımızda ayrıca "Diz artroskopisi sırasında gelişen Kompartman Sendromu'nun tedavisi" ve "İlk doz Alemtuzumab sonrası gelişen karaciğer enzim yüksekliği" ile ilişkili iki olgu sunumunu da sizlere sunmaktan gurur duyuyoruz.

Dergimize yaptığınız katkılar ile daha da güçleniyor, bundan sonraki sayılarımızda da bilgi birikiminizi yansıtacak desteklerinizi bekliyoruz.

Dr. Y. M. Yeşim ÜNLÜÇERÇİ

A Brief Review on The Effect of Nutrition/Nutritional Metabolism on Circadian Rhythm and DNA Repair in Cancer

Effect of Nutrition on Circadian Rhythm and DNA Repair

Rümeysa Rabia KOCATÜRK¹, Öznur Özge ÖZCAN², Mesut KARAHAN³

Abstract

The circadian rhythm works as a clock that regulates many physiological processes including metabolism, sleep, neurobehavior, epigenetic and hormone secretion so that disruption of the circadian rhythm causes adverse effects on human health. The mutations in DNA increase the risk of developing cancer (a genetic disease caused by genome damage). Cancer formation is also caused by disruption of the circadian rhythm. Therefore, a cell's ability to properly respond to DNA damage and repair DNA is critical in preventing cancer formation. Prevention of DNA damage is important for the occurrence of cancer. Epidemiological and experimental evidence explain the variation of dietary intake effects in cancer prevalence. Dietary factors may affect the efficiency of DNA repair, their effectiveness on epigenetic mechanisms, as well as circadian rhythm and inhibit cancer formation. The purpose of this review is to reveal the effects of nutrition on circadian rhythm and DNA repair, emphasize the scarcity of existing studies, and pave the way for possible experimental studies. There are very few studies in this field, and the future studies of nutrients that affect circadian rhythm are very valuable in order to find new solutions in cancer treatment. Nutrition may have many effects on the circadian system and DNA repair, and ultimately help reduce the burden of chronic diseases.

Keywords: Cancer, Circadian rhythm, DNA repair, Nutrition

Kanserde Beslenme/Beslenme Metabolizmasının Sirkadiyen Ritim ve DNA Onarımına Etkisi Üzerine Kısa Bir İnceleme

Beslenmenin Sirkadiyen Ritim ve DNA Onarımına Etkisi

Öz

Sirkadiyen ritim, metabolizma, uyku, nörodavranış, epigenetik ve hormon salgılanması gibi birçok fizyolojik süreci düzenleyen bir saat gibi çalışır. Böylece sirkadiyen ritmin bozulması insan sağlığı üzerinde olumsuz etkilere neden olur. DNA'daki mutasyonlar, kanserin (genom hasarının neden olduğu genetik bir hastalık) geliştirme riskini artırır. Kanser oluşumu sirkadiyen ritmin bozulmasından da kaynaklanır. Bu nedenle, bir hücrenin DNA hasarına uygun şekilde yanıt verme ve DNA'yı onarma yeteneği, kanser oluşumunu önlemede kritik öneme sahiptir. DNA hasarının önlenmesi kanserin ortaya çıkması için önemlidir.

Introduction

¹Faculty of Health Sciences, Üsküdar University, Istanbul, Turkey, r_kocaturk@hotmail.com, ORCID ID: 0000-0001-6769-3057

²Vocational School of Health Services, Üsküdar University, Istanbul, Turkey, oznurozge.ozcan@uskudar.edu.tr, ORCID ID: 0000-0001-8992-0556

³Vocational School of Health Services, Üsküdar University, Istanbul, Turkey, mesut.karahan@uskudar.edu.tr, ORCID ID: 0000-0002-8971-678X

Corresponder author: Dr. Mesut KARAHAN, Telephone Number: +90 535 951 77 90, e-mail: mesut.karahan@uskudar.edu.tr ORCID ID: 0000-0002-8971-678X

Geliş Tarihi: 3 Mart 2021 Kabul Tarihi: 13 Ekim 2021

DOI: 10.17932/IAU.TFK.2018.008/TFK_v04i3001

Epidemiyolojik ve deneysel kanıtlar, kanser prevalansında diyet alımı etkilerinin değişkenliğini açıklamaktadır. Diyet faktörleri, DNA onarımının etkinliğini, epigenetik mekanizmalar üzerindeki etkinliğini ve ayrıca sirkadiyen ritmi etkileyebilir ve kanser oluşumunu engelleyebilir. Bu derlemenin amacı beslenmenin sirkadiyen ritim ve DNA onarımı üzerindeki etkilerini ortaya koymak, mevcut çalışmaların azlığını vurgulamak ve olası deneysel çalışmaların önünü açmaktır. Bu alanda çok az çalışma vardır ve sirkadiyen ritmi etkileyen besinlerle ilgili gelecekte yapılacak çalışmalar kanser tedavisine yeni çözümler bulmak için çok değerlidir. Beslenmenin sirkadiyen sistem ve DNA onarımı için birçok etkisi ve nihayetinde kronik hastalıkların yükünü azaltmada yardımcı rolü olabilir.

Anahtar Kelimeler: Beslenme, DNA tamiri, Kanser, Sirkadiyen ritim

Cancer is the second cause of death worldwide after cardiovascular disease and shows a steady increase (1-2). In 2018, 18,078,957 new cases and 9,555,027 deaths worldwide were from cancer (3). World Health Organization reported 23.6 million new cancer cases each year by 2030 and there will be a large increase in less developed parts of the world (4). Cancer is a genetic disease caused by mutations in genes that control cellular functions, and currently, there are more than 100 different known types of cancer and > 500 genes involved in cancer (5). Surgery, radiotherapy, and systemic therapy are also used for the treatment of cancer (2). Among these therapies, chemotherapies (a common therapeutic) are based on destroying cancerous cells by inhibiting the proliferation of them. The chemotherapies attack DNA bases intervene with the synthesis of DNA precursors, and/or mimics them, thereby stop the replication or causing errors during DNA replication.

proteins that affect cell division and contribute to mutated genes and/or oncogenesis. However, human cancer and healthy cells share the same genomic structure i.e., DNAs and mainly cell metabolism. Therefore, conventional chemotherapeutic compounds that attack DNA replication or cell division in a cancer cell likewise disrupt the non-cancerous cell structure, causing harmful side effects such as gastrointestinal and bone marrow toxicity (6). In other words, radiation and chemotherapy used in cancer treatments cause DNA damage to direct cells to apoptosis or aging as a result of the DNA damage response (7). The inability of the cell to repair DNA correctly causes it to occur in a variety of clinical phenotypes, including neurodegeneration, infertility, immune deficiencies, and susceptibility to cancer (8). DNA damage has been recognized as a cause of cancer development due to mutagenic consequences (7).

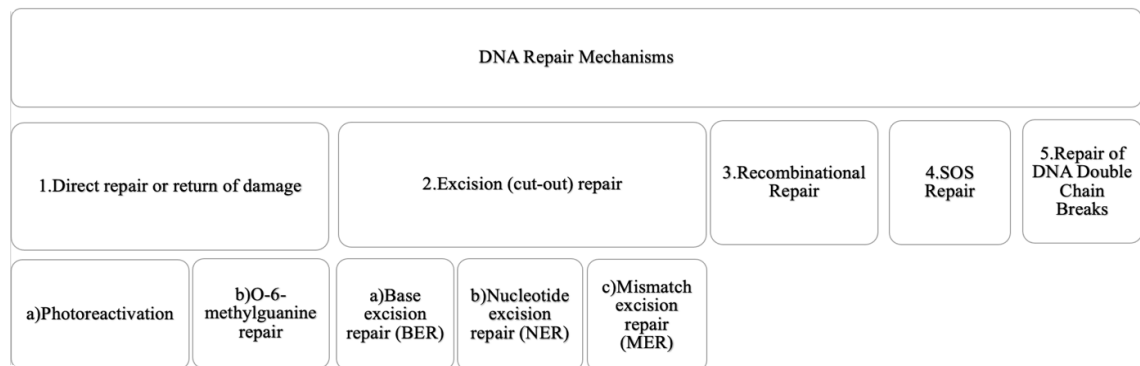


Figure 1. The diagram of DNA repair mechanisms

Cancer cells contain the resulting mutated

Our cells have complex DNA repair to protect

genomicity (9). DNA repair is carried out according to chemically modified enzymatic activities of nuclease, helicase, polymerase, topoisomerase, recombinants, ligases, demetallizes, kinase and phosphatases. DNA repair genes are collected under two headings such as genes related to signal transmission and repair genes related to faulty mapping and repair, base, and nucleotide removal repair (9-11). DNA damage checkpoints are damaged forms of cell cycle checkpoints. DNA damage checkpoints support cell survival by preventing from entering the S-phase when DNA is damaged (G1/S checkpoint), while early lines are blocked by DNA damage (intra-S checkpoint), preventing the ignition of late replication origins. If these points fail to fulfill their role, DNA damage detection cannot be performed and cannot be corrected (12,13).

Aziz Sancar discovered the role of core clock protein cryptochrome on DNA repair with his work on cryptochrome and nucleotide excision repair in 2015 and received Nobel prize (14). In one of their studies, when mice were irradiated with UV at 5 am, they developed invasive skin carcinoma at approximately five times higher frequency than mice irradiated at 5 pm (when the repair was at maximum) (15). In a later study, early morning exposure to UV was also observed to produce maximum activation of Atr-mediated DNA damage checkpoint signaling, including activation of the tumor suppressor p53, which is the most known tumor suppressor DNA repair shows less activation early in the morning and acute responses have likely been associated with unrepaired DNA damage. Thus, these data provided the first evidence that the circadian clock plays an important role in erythral response in skin exposed to UV radiation (16). This repair mechanism discovered by Sancar revealed that by controlling nucleotide excision repair in mice, a photolysis-like protein (cryptochrome) with no repair activity still controls repair via the circadian clock (14). Whether this repair mechanism is also effective in different types

of cancer and important to support clinical studies. As a result, the effect of different epigenetic factors of UV on DNA repair should be supported by more studies.

The circadian rhythm in suprachiasmatic nucleus (SCN) is affected by external influences (nutrition, sleep, wakefulness, light, hormones, etc.) (17). Nutritional factors have many effects on the circadian clock. For example, caffeine can create time fluctuations (18) it is known that caffeine can also have role to accelerate synchronization to new time zones after jetlag (17). Moreover, aligning feeding/fasting cycles with clock-regulated metabolic changes optimizes metabolism, and studies with experimental animals showed that feeding at inappropriate times also disrupts the organization of the circadian system by adverse nutritional conditions and various stimulants, thus contributing to adverse metabolic consequences and chronic disease development (cancer, type 2 Diabetes, heart disease, etc.) (17). Vitamin B12, folate, magnesium, iron and zinc regulate DNA replication and nucleotide synthesis. Vitamin B12 and folate have roles in maintaining chromosome stability and DNA methylation. Vitamin C, vitamin E, selenium, zinc, and manganese protect from DNA oxidation. Micronutrients such as niacin, zinc, iron and magnesium are used in the detection and repair of DNA damage. DNA damage, oxidation and methylation may be interrupted in the deficiency of these micronutrient elements. For example, nutrient deficiencies increase DNA replication stress, promotes genomic instability, exacerbate the DNA damage sensibility that is caused by environmental and endogenous genotoxins and also eliminate the normal control of gene expression by epigenetic mechanisms. Macronutrient (carbohydrate, protein and lipid) deficiencies are also associated with DNA damage. For instance, severe protein calorie deficiency and excessive calorie intake, which lead to overweight/obesity, are also associated with DNA damage (19,20). From this point of view, preservation

of nutrition sheds light on that DNA damage and circadian rhythm regulation but the effect of these three events on each other is remains unexplained. In cancer treatment, the DNA in cancer cells is degraded, and the cancerous cells are destroyed, but the DNA in healthy cells is damaged and can cause the formation of new cancer cells. Therefore, the importance of DNA repair in preventing cancer formation is remarkable. Nutrition has important effects on these factors, but there is lack of studies that explains these three important issues on cancer.

In this review, our aim is to establish the link between nutrition, DNA repair, circadian rhythm and later on to provide ideas for preclinical and clinical studies.

DNA Repair and Circadian Rhythm of Cancer Cells

Circadian rhythm and cell cycle coexist in the normal and cancer cells. Serine-threonine cyclin-dependent kinases (CDKs) regulate the transition from one phase to another in a cell. Transcriptional/translational feedback loops (TTFLs) that control circadian rhythm and cell cycle-based circadian oscillator coexist in a single cell and are regulated by CDKs. While the circadian clock is driven by systemic signals from the body and the internal energetic state of the cell, it depends on a combination of many other factors such as tumorigenic mutations, mitogenic stimulation, cell cycle progression, and DNA damage checkpoints [coupling factors: MYC (avian myelocytomatosis viral oncogene homolog), ATM/ATR, p16, p21, p53, WEE1]. The interaction of both oscillator based TTFLs, defined by certain matching factors, and determines the circadian timing of cell division (21). This is why DNA damage and circadian rhythm are strongly linked. Impaired synchronization between the internal clock and the metabolic rhythm affects the energy balance, increasing the risk of cancer and heart disease (22-23). It is reported that sleep quality disorders are associated with intestinal inflammation and systemic immune response. Recent studies and reviews support

that circadian misalignment in patients with inflammatory bowel disease have been proposed, and future studies are needed to evaluate these clinical outcomes (13-24.)

Cancer cells choose to disrupt their circadian clock rhythms, but it is not known whether such disruption governs a selective fitness and a survival advantage. The circadian clock is a main actor in gatekeeping between an anabolic, proliferative mode and a homeostatic, survival mode (25), so, controlling the circadian clock may change the reverse cancer proliferation. According to the data obtained in a study, irregular circadian clock gene expression affects glioma progression by affecting tumor immune regulation and cell cycle. The risk model can predict glioma survival outcome (26). Also, MYC oncoprotein has a bidirectional relationship with the molecular clock in cancer. The molecular clock is responsible for circadian rhythms in most eukaryotic cells and organisms as a mechanism to adapt to light/dark cycles. Disruption of human circadian rhythms, such as shift work, may serve as a risk factor for cancer (27). Explaining the relationship of these oncoproteins in terms of nutrition would also be good in terms of making significant progress.

DNA Repair and Nutrition Biochemistry

DNA repair ensures the continuity of the DNA replication. Apart from DNA repair and DNA metabolism, cell metabolism has an important place in the human genome (9,11,14). According to a study, when cancer cells were stored in a glucose-free environment, measured intracellular glucose levels were found to be significantly lower than cells in the glucose-containing medium. Intracellular free glucose levels decreased by 31.34% to 25% (28,29). Increased glucose consumption may play an important role in cancer progression. Glycolysis genes are used excessively in cancers. Therefore, understanding the molecular mechanisms that regulate aerobic glycolysis metabolic transition is very important for cancer (30,31). Cancer cell metabolism is

based on growth and proliferation and uses glucose as the main food source (29,30). The effects of the diet on normal cell and cancer cell metabolism are different. The main purpose in cancer treatment is to destroy tumor cells without harming normal cells (30-32). Mızrak et al. mentioned that short-term fasting state protects the normal cell from chemotherapy effects (30). Since the circadian rhythm is disrupted in cancer patients, many sleep problems can also be observed (31). Specific feeding treatments may have good results on cancer patients by inducing DNA repair and inhibiting the cancerous cells.

Some of macronutrients, micronutrients, toxic materials and metabolic origin, UV light and ionized radiations may cause DNA damage. In cell metabolism, DNA repair, mRNA, tRNA, rRNA synthesis, protein and other biomolecules are possible by the presence of sufficient amount and variety of nutrients in the cytoplasm. Tyson and Mathers reported the amount and variety of nutritional support affecting DNA repair in malnourished individuals (20). There are many bioactive components that repair DNA in fruits and vegetables (33). The functional p53 gene and its encoded tumor-inhibiting and genome-protecting p53 protein are required for DNA repair and clearance of non-repairable cells (apoptosis). Black seed oil (thymoquinone), brussels sprouts (sulforaphane), black grapes (resveratrol), chamomile tea (apigenin), green tea (catechins), ginger (gingerol), turmeric (curcumin) and foods containing zinc are reported to increase p53 protein synthesis (34-36). Foods that are rich in antioxidants reduce and prevent metabolic damage, DNA damage and telomere shortening. There is an inverse proportion between total antioxidant consumption taken with daily foods and transferred to cell plasma and DNA damage. Zinc functions as the cofactor of the enzyme in oxidative stress, DNA metabolism and apoptosis (35). Collins reported a carotenoid-rich diet has been shown to reduce DNA damage (37). Also in the early stages of cancer-

affected folate/methyl deficiency, most CpG-area methyl groups reported gradual loss in both encoded and decoding chains in hepatic DNA. After the formation of the tumor, most of the cytosine was re-acetylene. The level of p53 mRNA was increased in preneoplastic nodules and associated with hypomethylation in the encoding area. p53 mRNA decreased in tumor tissue and was associated with relative hypermethylation. This observation suggested that a diet with folate/methyl deficiency induced liver cancer by affecting methylation status of the p53 gene coding region and as a result by replacing p53 (38,39). Since p53 is a transcription factor that protects DNA and regulates the cell cycle. This study showed important findings for the protection of DNA damage and DNA repair. The benefit of the folate/methyl bioactive material was a great contribution to the protection and repair of DNA damage in cancer cells. The methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T variant is important for genomic DNA methylation status and the gene-nutrient interaction between folate levels. Enzyme MTHFR is responsible for 5,10-methylenetetrahydrofolate irreversor conversion for 5-methyl tetrahydrofolate (CH₃-THF). The MTHFR C677T variant encodes an enzyme that can be terminated with lower activity. Under the conditions of folate deficiency, thermally having a reduction in the formation of a CH₃ (right) subjects carrying homozygote mutant allele for MTHFR (TT) 3-THF result in this subformation of S-adenosylmethionine and thus less condition methyl group (CH₃, for methylation reactions containing DNA methylation). CH₃'s reduced availability 3-THF is also reflected by reduced homocysteine remethylation and, as a result, higher total plasma homocysteine levels (40). Conversely, for CH₃ synthesis, that is not affected by folate deficiency is protected for methylation reactions and for the conversion of methionine homocysteine-THF. MTHFR does not change the availability of genotype CH₃ when the folate condition is sufficient-

THF. Differences were observed in enzyme activity and the folate stores (39,40). Metabolic products indicated approximate relative change in the number of metabolites between MTHFR genotypes (39,40). Methionine uptake and metabolism played a role in a number of cellular functions, including redox maintenance, methylation reactions binding to folate metabolism and polyamine synthesis, thus coordinating nucleotide and redox state. Therefore, dietary methionine has an important place in cancer pathogenesis. Dietary methionine levels have a large impact on cellular methionine metabolism, making a link between nutrition and tumor cell metabolism that may allow tumor-specific metabolic sensitivities that may be affected by diet (41). Finally, nutrition affects DNA repair in cancer cells.

Circadian Rhythm and DNA Repair in Nutrition

Timing and composition of nutrition directly affect circadian rhythm by regulating both core clock output and circadian clock in peripheral tissues (42,43). Eating adequately and balanced can contribute to circadian rhythm to adjust the distribution of macronutrients in the main meals according to the appropriate hours of the day (17,42,43). Energy intake at the wrong circadian time, can cause circadian deterioration and can lead to an increase in body weight. Feeding time is also an important factor that contributes to metabolic disruptions (43). Working hours, night work, night eating syndrome and sleep disorders can impair internal rhythm (17,21). Some food timing and nutrient sort recommendations can be made for jet lag cases. Meals should be suitable for local time after the journey, consuming plenty of fluids to prevent dehydration. The choice a high-protein breakfast, low-protein and high-carbohydrate dinner, the lack of caffeine and alcohol during the trip are the main recommendations (22,43). Since digestive problems can be seen in shift workers, it should be considered to prefer bulgur instead

of fruit bread or brown bread, which is high in pulp content, fresh vegetables, and fruits (43,44). Complex carbohydrates should be preferred because simple carbohydrates can cause irregularities in blood sugar (17,43,45). The metabolic rate is slower at night than in the day. Therefore, individuals who have to eat at night may consume lighter foods similar to the foods consumed in breakfast (42,43). Sugar should not be used in beverages such as coffee and tea that can be consumed at night in order to prevent sleepiness (17,22,43). The meal consumed before the start of the shift should have rich content from protein (such as meat, milk, fish, dairy products, and eggs), essential oils (such as almonds, walnuts), complex carbohydrates (such as oats, wholemeal bread, bulgur). This is important for stable blood sugar throughout the night and for active mental functions (43). There are several non-essential diet compounds that are constantly shown to affect circadian rhythm. Alcohol is the most widely used psychoactive compound in the world and is found in many foods and beverages. Caffeine is also widely used in many societies (23). Caffeine consumption in the evening delayed the circadian rhythm and extends the time-dependent gene expression in vivo and in vitro (18,46,47). Therefore, careful use of caffeine can accelerate the drift of circadian rhythm after travelling across time zones (46).

Nutrition has effects on circadian rhythm and is also related to DNA repair and cancer. Disruption of the circadian rhythm may lead to cancer and metabolic syndromes in murine studies (48). Considering this, in a study conducted to defend the hypothesis that time-restricted nutrition can reset the deteriorating circadian rhythm, protect against cancer and metabolic syndrome (48). It was assumed that intermittent fasting for consecutive days without calorie restriction would induce an anticarcinogenic proteome and key regulatory proteins of glucose and lipid metabolism. 14 participants performed intermittent fasting

from sunrise to sunset (more than 14 hours) for 30 consecutive days and their serum was collected. 30-day intermittent fasting was associated with the circadian clock, anticancer serum proteomics signature, DNA repair, key regulatory proteins upregulated glucose and lipid metabolism, immune system, cognitive function, and cytoskeletal remodeling. Thus, it was seen as a protective serum proteome against metabolic syndrome, Alzheimer's disease, inflammation, various neuropsychiatric disorders and importantly cancer, suggesting that it may be a preventive and adjunct therapy against these diseases (48). So, timing of food consumption can be helpful to regulate circadian rhythm and protect against especially cancer and many other diseases. In a study with experimental animals, the epidermis layer provides protection from many external factors including UV radiation, which is the main cause of skin cancer and skin aging. It has been shown that restricted feeding (RF) changes the amplitude of the skin circadian clock in the epidermis layer and affects the expression of approximately 10% of the skin transcriptome. RF has been found to alter both the log sensitivity to UVB-induced DNA damage and the expression of the key DNA repair gene Xpa gene (49). As a result, it becomes clear that the feeding time affects the circadian rhythm and is related to DNA damage and DNA repair.

Discussion and Conclusion

Cancer diagnosis, treatment and preventive mechanisms have gained great importance. A method that can measure DNA repair and damage has been discovered by Aziz Sancar. How nutrition and circadian rhythm have an effect on DNA damage and repair in cancer can be measured by the comet assay technique measure for future studies. Azqueta et al. found that exposure to genotoxic agents does not alter base excision repair (BER) activity, in contrast, some studies reported that dietary interventions effect on BER activity.

They also reported in their study that

nucleotide excision repair (NER) can be altered by exposure to genotoxic agents in preclinic studies (50). However, studies with nutrition in this area are very limited. It has also been argued that although the use of the comet assay to measure BER/NER phenotypes is promising, new studies should be conducted to further optimize their application in human biomonitoring and intervention studies.

Different nutrients were examined in some studies and their effective roles were found on the circadian rhythm. For example, natural cocoa nutrients improved locomotor activity in chronic sleep disorders (CSDs) which caused by psychophysiological stress using a mouse model characterized by impaired circadian rhythms and sleep-wake cycles. Cocoa increased hypothalamic mRNA expression of Hspa1 in control mice (encodes HSP70) which are associated with sleep regulation. However, cocoa did not induce Hspa1 expression in CSD35 mice (51). The effects of black ginger (*Kaempferia parviflora*) on disruption of circadian rhythms and expression of circadian clock genes were investigated in vivo and in vitro experiments. Results showed that *K. parviflora* extract prolonged circadian time, increased the amplitude of circadian rhythms, and caused phase delays in NIH3T3 cells. In particular, the components (3,5,7,3',4'-Pentamethoxyflavone, 5,7,4'-trimethoxyflavone and 5,7 dimethoxyflavone) found in the content of this plant have been found to regulate circadian clock gene expression. In experimental animals, *K. parviflora* has been found to increase adaptation to experimental jet lag (6 hour phase progression). Consequently, polymethoxyflavones in *K. parviflora* can help regulate the circadian clock and reduce circadian distortion (52). It is essential to understand how diet affects epigenetic modifications and the impact of these modifications on cancer development today and in future generations. These studies may be very useful for the cancer treatment (53).

The fact that various nutritional supplements can affect epigenetic mechanisms is important in the context of this review. In one study, a stronger modulation of epigenetic mechanisms was observed, associated with a trend towards higher immune tolerance acquisition in children with cow's milk allergy treated with *L. rhamnosus* GG (54). In this randomized controlled trial, young overweight women were given a 30% energy-restricted diet followed by 8 weeks of fish oil or a control supplement. The fatty acid receptor CD36 reduced DNA methylation at CpG +477 due to energy restriction. Weight loss due to hypocaloric diet was also seen to decrease the methylation percentages of CpG regions in CD14, PDK4 and FADS1. However, methylation patterns of genes were only minimally affected by fish oil supplementation, found to be most relevant to attenuation of weight loss-induced reduction in CD36 methylation after adjusting for baseline body weight (55). A study in circadian clock mutant mice showed that the circadian clock maintains metabolic homeostasis by maintaining the daily rhythms of feeding and fasting and maintaining the balance between food and cellular stress responses (56).

Moreover, in a study suppression of DNA repair pathways could be used as a target for cancer treatment (57). However, suppression of DNA repair genes causes different complications in DNA and can trigger the formation of new cancers (58). For this reason, the studies should be increased, and different solutions should be brought by scientists. Throughout an organism's life, genomes are constantly threatened by external factors, endogenous insults and cellular processes that can seriously compromise genome integrity (59,60). Most of cancer therapies -including chemical drugs-destroy DNA and DNA repair mechanism. The existence of many deficiencies in this area has been determined. Eliminating these deficiencies will help cure many diseases, primarily cancer (12).

Consequently, cancers caused by circadian rhythm deterioration and DNA damage constitute the main subject of this review. The occurrence of cancer due to the disruption of the circadian rhythm can be caused by insufficient DNA repair. Therefore, it can be predicted that correcting the circadian rhythm can increase DNA repair in the human body and eliminate the factors that causes cancer formation. Nutrients that can regulate the circadian rhythm and induce DNA repair. Further studies on the DNA repair and circadian rhythm of foods with cancer treatments may provide further demonstration of the molecular effects of nutrition in the field of cancer. Finding these effects may help in the creation of individual diet therapies for many cancer treatments in the future.

Competing Interests

The authors declare no competing interests.

REFERENCES

1. Roser M, Ritchie H. Cancer. Published online at OurWorldInData.org. 2015. <https://ourworldindata.org/cancer>.
2. World Health Organization. Cancer Fact Sheet. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer> (Erişim: Kasım 2020).
3. World Health Organization. Global Cancer Profile 2020. https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&view=download&category_slug=4-cancer-country-profiles-2020&alias=51561-global-cancer-profile-2020&Itemid=270&lang=fr
4. Forman D, Bray F. The burden of cancer. In *The Cancer Atlas*, 2nd ed., Pp. 36–37 [A Jemal, P Vineis, F Bray, L Torre and D Forman, editors]. Atlanta, GA: American Cancer Society. 2014.
5. Pavlopoulou A, Spandidos DA, Michalopoulos I. Human cancer databases. *Oncol Rep* 2015;33:3–18. doi:10.3892/or.2014.3579.

6. Shewach DS, Kuchta RD. Introduction to cancer chemotherapeutics. *Chem Rev* 2009; 109;2859–2861. doi:10.1021/cr900208x.
7. Ou HL, Schumacher B. DNA damage responses and p53 in the aging process. *Blood* 2018; 131: 488-495. doi:10.1182/blood-2017-07-746396.
8. Brown JS, O’Carrigan B, Jackson SP, et al. Targeting DNA Repair in Cancer: Beyond PARP Inhibitors. *Cancer Discov* 2017;7;20–37. doi:10.1158/2159-8290.CD-16-0860.
9. Onur E, Tuğrul B, Bozyiğit F. DNA Damage and Repair Mechanisms. *J Turk Clin Biochem* 2009; 7:061-070.
10. Kurtoğlu E, Tekedereli I. DNA Onarım Mekanizmaları. *Balikesir Health Sci J* 2015; 4;169-177.
11. Abugable AA, Morris JLM, Palminha NM, et al. repair and neurological disease: From molecular understanding to the development of diagnostics and model organisms. *DNA Repair (Amst)* 2019; 81;102669. doi:10.1016/j.dnarep.2019.102669.
12. Sancar A, Lindsey-Boltz LA, Gaddameedhi S, et al. Circadian clock, cancer, and chemotherapy. *Biochemistry*. 2015; 54;2:110-23. doi:10.1021/bi5007354.
13. Canakis A, Qazi T. Sleep and Fatigue in IBD: an Unrecognized but Important Extra-intestinal Manifestation. *Curr Gastroenterol Rep* 2020; 22;2:8. doi:10.1007/s11894-020-0746-x.
14. Sancar A. Mechanisms of DNA Repair by Photolyase and Excision Nuclease, Nobel Lecture. The Nobel Prizes. 2015. <https://www.nobelprize.org/uploads/2018/06/sancar-lecture.pdf>
15. Gaddameedhi S, Selby CP, Kaufmann WK, et al. Control of skin cancer by the circadian rhythm. *PNAS USA* 2011; 108;18790–5.
16. Gaddameedhi S, Selby CP, Kemp MG, et al. The circadian clock controls sunburn apoptosis and erythema in mouse skin. *J Invest Dermatol* 2015; 135;1119–27. doi:10.1038/jid.2014.508.
17. Potter GD, Cade JE, Grant PJ, et al. Nutrition and the circadian system. *Br J Nutr* 2016; 116;3:434-42. doi:10.1017/S0007114516002117.
18. Burke TM, Markwald RR, McHill AW, Chinoy ED, Snider JA, Bessman SC, Jung CM, O’Neill JS, Wright KP Jr. Effects of caffeine on the human circadian clock in vivo and in vitro. *Sci Transl Med* 2015; 7;305: 305ra146-305ra146. doi: 10.1126/scitranslmed.aac5125.
19. Fenech MF. Dietary reference values of individual micronutrients and nutriomes for genome damage prevention: current status and a road map to the future. *Am J Clin Nutr* 2010; 91. doi:10.3945/ajcn.2010.28674d.
20. Tyson J, Mathers JC. Dietary and genetic modulation of DNA repair in healthy human adults. *Proc Nutr Soc* 2007; 66;42–51. doi:10.1017/s0029665107005289.
21. Shostak A. Circadian Clock, Cell Division, and Cancer: From Molecules to Organism. *Int J Mol Sci* 2017; 18;873. doi:10.3390/ijms18040873.
22. Feng D, Lazar MA. Clocks, metabolism, and the epigenome. *Mol Cell* 2012; 47;2:158-67. doi:10.1016/j.molcel.2012.06.026.
23. Sherman H, Gutman R, Chapnik N, et al. Caffeine alters circadian rhythms and expression of disease and metabolic markers. *Int J Biochem Cell Biol* 2011; 43;5:829-38. doi:10.1016/j.biocel.2011.02.008.
24. Acosta J, Bussi IL, Esquivel M, et al. Circadian modulation of motivation in mice. *Behav Brain Res* 2020; 382:112471. doi:10.1016/j.bbr.2020.112471.
25. Alamoudi AA. Why do cancer cells break from host circadian rhythm? Insights from unicellular organisms. *Bioessays*. 2021; 43(4):e2000205. doi:10.1002/bies.202000205.

26. Wang Z, Su G, Dai Z, et al. Circadian clock genes promote glioma progression by affecting tumour immune infiltration and tumour cell proliferation. *Cell Prolif.* 2021; 54(3):e12988. doi:10.1111/cpr.12988.
27. Burchett JB, Knudsen-Clark AM, Altman BJ. MYC Ran Up the Clock: The Complex Interplay between MYC and the Molecular Circadian Clock in Cancer. *Int J Mol Sci.* 2021; 22(14):7761. Published 2021 Jul 20. doi:10.3390/ijms22147761.
28. Nascimento RAS, Özel RE, Mak WH, et al. Single Cell Glucose Nanosensor Verifies Elevated Glucose Levels in Individual Cancer Cells. *Nano Lett* 2016; 16:1194–200. doi:10.1021/acs.nanolett.5b04495.
29. Elstrom RL, Bauer DE, Buzzai M, Karnauskas R, Harris MH, Plas DR, et al. Akt Stimulates Aerobic Glycolysis in Cancer Cells. *Cancer Res* 2004; 64:3892–9. doi:10.1158/0008-5472.can-03-2904.
30. Mızrak D, Akbulut H. Cancer patient and hunger. *Turkish Journal of Oncology* 2015.
31. Akıncı E, Orhan F. Circadian Rhythm Sleep Disorders. *Curr Approaches Psychiatry* 2016; 8:178-89 doi: 10.18863 / pg.81775.
32. Gillies RJ, Robey I, Gatenby RA. Causes and consequences of increased glucose metabolism of cancers. *J Nucl Med* 2008 49;Suppl: 224S-42S. doi:10.2967/jnumed.107.047258.
33. Chang J-L, Chen G, Ulrich CM, et al. DNA Damage and Repair: Fruit and Vegetable Effects in a Feeding Trial. *Nutr. Cancer* 2010; 62:329–35. doi:10.1080/01635580903407106.
34. Bieging KT. Unraveling mechanisms of p53-mediated tumor suppression. *Nat Rev Cancer* 2014; 14:359-70. doi: 10.1038/nrc3711.
35. Chasapis, C.T., Ntoupa, P.S.A., Spiliopoulou, C.A. et al. Recent aspects of the effects of zinc on human health. *Arch Toxicol* 2020; 94:1443–60. doi:10.1007/s00204-020-02702-9.
36. Qin JJ, Li X, Hunt C, Wang W, Wang H, Zhang R. Natural products targeting the p53-MDM2 pathway and mutant p53: Recent advances and implications in cancer medicine. *Genes Dis.* 2018; 5(3):204-19. doi:10.1016/j.gendis.2018.07.002.
37. Collins AR. Carotenoids and genomic stability. *Mutat Res* 2001; 475;1-2:21-8. doi:10.1016/s0027-5107(01)00071-9.
38. Zapisek WF, Cronin GM, Lyn-Cook BD, Poirier LA. The onset of oncogene hypomethylation in the livers of rats fed methyl-deficient, amino acid-defined diets. *Carcinogenesis* 1992; 13;10:1869-72. doi:10.1093/carcin/13.10.1869.
39. Dizik M, Christman JK, Wainfan E. Alterations in expression and methylation of specific genes in livers of rats fed a cancer promoting methyl-deficient diet. *Carcinogenesis.* 1991; 12;7:1307-12. doi:10.1093/carcin/12.7.1307.
40. Friso S, Choi SW. Gene-nutrient interactions and DNA methylation. *J Nutr* 2002; 132;8 Suppl:2382S-2387S. doi:10.1093/jn/132.8.2382S.
41. Sanderson SM, Gao X, Dai Z, et al. Methionine metabolism in health and cancer: a nexus of diet and precision medicine. *Nat Rev Cancer* 2019; 19:625–37. doi:10.1038/s41568-019-0187-8.
42. Hastings MH, Maywood ES, Reddy AB. Two decades of circadian time. *J Neuroendocrinol.* 2008; 20;6:812-9. doi:10.1111/j.1365-2826.2008.01715.x.
43. Sözlü S, Nevin Ş. Circadian Rhythm, Health and Nutrition Relationship: Review. *Türkiye Klinikleri J Health Sci* 2017; 2;100-9. doi: 10.5336/healthsci.2015-48902.
44. Jagannath A, Taylor L, Wakaf Z, Vasudevan SR, Foster RG. The genetics of circadian rhythms, sleep and health. *Hum Mol Genet* 2017; 26; R2:R128-R138. doi:10.1093/hmg/ddx240.

45. Evans JA. Collective timekeeping among cells of the master circadian clock. *J Endocrinol* 2016; 230;1:R27-R49. doi:10.1530/JOE-16-0054.
46. Pierard C, Beaumont M, Enslin M, et al. Resynchronization of hormonal rhythms after an eastbound flight in humans: Effects of slow-release caffeine and melatonin. *Eur J Appl Physiol* 2001; 85;144-50.
47. Beaumont M, Batejat D, Pierard C, et al. Caffeine or melatonin effects on
48. Mindikoglu AL, Abdulsada MM, Jain A, et al. Intermittent fasting from dawn to sunset for 30 consecutive days is associated with anticancer proteomic signature and upregulates key regulatory proteins of glucose and lipid metabolism, circadian clock, DNA repair, cytoskeleton remodeling, immune system and cognitive function in healthy subjects. *J Proteom* 2020; 217;103645. doi:10.1016/j.jprot.2020.103645.
49. Wang H, van Spyk E, Liu Q, Geyfman M, Salmans ML, Kumar V, et al. Time-Restricted Feeding Shifts the Skin Circadian Clock and Alters UVB-Induced DNA Damage. *Cell Rep* 2017; 20;1061–72. doi:10.1016/j.celrep.2017.07.022.
50. Azqueta A, Langie SAS, Boutet-Robinet E, et al. DNA repair as a human biomonitoring tool: Comet assay approaches. *Mutat Res Rev Mutat Res* 2019; 781;71–87. doi:10.1016/j.mrrev.2019.03.002.
51. Oishi K, Okauchi H, Yamamoto S, et al. Dietary natural cocoa ameliorates disrupted circadian rhythms in locomotor activity and sleep-wake cycles in mice with chronic sleep disorders caused by psychophysiological stress. *Nutrition* 2020; 75-6;110751. doi:10.1016/j.nut.2020.110751.
52. Yoshida I, Kumagai M, Ide M, et al. Polymethoxyflavones in black ginger (*Kaempferia parviflora*) regulate the expression of circadian clock genes. *J Funct Foods* 2020; 68;103900. doi:10.1016/j.jff.2020.103900.
53. Bishop K, Ferguson L. The Interaction between Epigenetics Nutrition and the Development of Cancer. *Nutrients* 2015; 7;922–47. doi:10.3390/nu7020922.
54. Paparo L, Nocerino R, Bruno C, et al. Randomized controlled trial on the influence of dietary intervention on epigenetic mechanisms in children with cow's milk allergy: the EPICMA study [published correction appears in *Sci Rep*. 2019 Jun 26;9(1):9504]. *Sci Rep*. 2019; 9(1):2828. Published 2019 Feb 26. doi:10.1038/s41598-019-38738-w.
55. do Amaral CL, Milagro FI, Curi R, Martínez JA. DNA methylation pattern in overweight women under an energy-restricted diet supplemented with fish oil. *Biomed Res Int*. 2014;2014:675021. doi:10.1155/2014/675021.
56. Chaix A, Lin T, Le HD, Chang MW, Panda S. Time-Restricted Feeding Prevents Obesity and Metabolic Syndrome in Mice Lacking a Circadian Clock. *Cell Metab*. 2019; 29(2):303-19.e4. doi:10.1016/j.cmet.2018.08.004.
57. Helleday T, Petermann E, Lundin C, et al. DNA repair pathways as targets for cancer therapy. *Nat Rev Cancer* 2008; 8;193–204. doi:10.1038/nrc2342.
58. Kiwerska K, Szyfter K. DNA repair in cancer initiation, progression, and therapy a double-edged sword. *J Appl Genet* 2019; 60;329–34. doi:10.1007/s13353-019-00516-9.
59. Jackson SP, Bartek J. The DNA-damage response in human biology and disease. *Nature* 2009; 461;7267:1071-78. doi:10.1038/nature08467.
60. Ciccia A, Elledge SJ. The DNA Damage Response: Making It Safe to Play with Knives. *Mol Cell* 2010; 40;179–204. doi:10.1016/j.molcel.2010.09.019.

Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Perspektifinden Diz Osteoartritine Güncel Bir Bakış

Seda BAKTIR¹, Naziye CEYHAN², Yıldız Analay AKBABA³

Öz

Osteoartrit eklem kıkırdağının dejeneratif bir hastalığıdır. Artan yaşla birlikte görülme sıklığı artmaktadır. Kadınlarda daha çok görülen bu eklem hastalığı en sık yük taşıyan büyük kalça ve diz eklemlerini ve zaman zaman el gibi küçük eklemleri etkilemektedir. Hastalığın erken dönemlerinde konservatif tedavi ile hastalığın semptomlarında azalma sağlanırken, hastalığın ilerlediği durumlarda cerrahi yöntemlere ihtiyaç duyulmaktadır. Diz osteoartritinde doğru konservatif tedavi yaklaşımlarının tercih edilmesi, hem semptomlarda azalma sağlayarak hastanın yaşam kalitesini artırmak için hem de cerrahi süreci mümkün ölçüde ertelemek için önemlidir. Fizyoterapi ve rehabilitasyon, en çok tercih edilen konservatif tedavi yaklaşımlarından birisidir. Aerobik egzersizler ve kuvvetlendirme egzersizleri başta olmak üzere egzersizler, diz osteoartritinde konservatif tedavinin temel taşıdır. Egzersiz dışı fizyoterapi yöntemlerinin de uygun hastalarda programa eklenmesi elde edilen kazanımları destekleyecektir. Kilo kontrolü, hasta eğitimi ve baş etme mekanizmalarını geliştirmek konservatif tedavinin başarısını daha da arttıracaktır. Fizyoterapi ve Rehabilitasyon yönünden tedavinin başarısı; doğru tedavi yaklaşımlarının uygulanması ve düzenli egzersiz alışkanlığı geliştirmesi ile yakından ilişkilidir.

Anahtar kelimeler: : Osteoartrit, Egzersiz, Fizyoterapi Yöntemleri, Egzersiz Reçetesi, Elektroterapi

A Current Overview of the Knee Osteoarthritis from Physiotherapy and Rehabilitation Perspective

Abstract

Osteoarthritis is a degenerative disease of articular cartilage. The risk of disease increases with age. This joint disease is common in women and mostly affects large weight-bearing joints like hip and knee and occasionally small joints like in hands. While the symptoms of patients are reduced with conservative treatment in patients with early diagnosis, surgical methods are required where the disease progresses. Choosing the appropriate conservative treatment approaches in knee osteoarthritis is important both to improve the quality of life of patients by reducing symptoms of disease and to postpone the surgical process as much as possible. Physiotherapy and rehabilitation are one of the most preferable conservative treatment methods. Exercises, especially aerobic exercises and strengthening exercises, are the cornerstone of the treatment in knee osteoarthritis. The addition of physiotherapy methods other than exercise to the program in eligible patients will increase the gains in the treatment. Weight management, patient education and improving coping mechanisms will further increase the success of conservative treatment. The success of treatment is closely related to establish regular exercise habits and monitor the improvements of patients with objective methods in terms of physiotherapy and rehabilitation.

Key words: Osteoarthritis, Exercise, Physiotherapy Methods, Exercise Prescription, Electrotherapy

¹ İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Doktora Programı, İstanbul Aydın Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü, sedabaktir@hotmail.com, ORCID ID: 0000-0002-3753-5135

² İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Doktora Programı, naziye.ceyhan@gmail.com, ORCID ID: 0000-0002-4595-5498

³ İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü, yildizanalay@yahoo.com, ORCID ID: 0000-0002-8141-6977

Yazışma Adresi: Z. Seda BAKTIR, Atakent Mah. Akasya Sok. 3. Etap. 431 No'lu Ada. C-34. D:42 Küçükçekmece/İSTANBUL, Tel: 05558431663, e-posta: sedabaktir@hotmail.com, ORCID ID: 0000-0002-3753-5135

Geliş Tarihi: 1 Mayıs 2021 Kabul Tarihi: 11 Kasım 2021

DOI:10.17932/IAU.TFK.2018.008/tfk_v04i3002

Giriş

Osteoartrit (OA) eklem kıkırdağını, ligamanları ve subkondral kemiği etkileyen dejeneratif bir eklem hastalığıdır. Eklem kıkırdağında meydana gelen dejenerasyon, zamanla subkondral kemiğe doğru ilerler (1). Kıkırdakta meydana gelen bozulmalar sonucu ortaya çıkan kas-iskelet sistemi ağrısı, eklem hareket açıklığında kısıtlılık, fonksiyon kaybı hastaların temel şikayetlerini oluşturmaktadır (2,3). Önce eklemleri tutan bu hastalık, ilerleyen dönemlerde sinovyal dokuda inflamasyona da yol açabilir.

OA, dünya genelinde yaygın olarak görülen ve insidansı yaşla birlikte artan bir eklem hastalığıdır (4). Genellikle 50 yaş sonrası ortaya çıkar. Sıklıkla yük taşıyan kalça ve diz gibi büyük eklemlerde görülmekle birlikte el eklemlerinin tutulumu da yaygın olarak gözlenir. Amerika'da diz OA prevalansı %16.7, Türkiye'de ise %14.8 olarak bildirilmiştir (5,6). Obezite, travma, daha önce geçirilmiş diz operasyonu gibi faktörler hastalığın görülme olasılığını artırır. Diz eklemi tutulumu kadınlarda erkeklere göre daha sık karşılaşılan bir durumdur. Cinsiyete göre incelendiğinde Türk toplumunda kadınlarda prevalans %22.5, erkeklerde ise %8'dir (6).

OA'da; ağrı, eklemde sertlik, hareket kısıtlılığı, eklemde krepitasyon, kıkırdak dokuda aşınma, efüzyon, inflamasyon ve alt ekstremitte kaslarında atrofi hastalığa ait belirgin semptomlardır. Fonksiyonel yetersizlik ve yaşam kalitesinde azalma ise sıklıkla görülen bulgular arasındadır.

Ağrı OA'nın başlangıç evrelerinde hareketle artar ve istirahat ile azalır. İlerlemiş olgularda gece ağrısı hastanın uykusunu etkilemektedir. Eklem binen yük arttıkça ağrı şiddetlenir. Diz eklemi, yürüme sırasında vücut ağırlığının 2-5 katına, koşma sırasında vücut ağırlığının 24 katına çıkan yüklere maruz kalır (7). Ağrı; çömelme, yokuş çıkma, merdiven inip-çıkma gibi aktivitelerle artış gösterir ve hastaların yaşam kalitesini olumsuz etkiler. Diz OA'ya eşlik eden tendinit, bursit, ligamentöz gerginlik,

periosteal gerginlik, kapsüler gerginlik, sinovyal iskemi, sinovit de hastalığa eşlik edebilir (8).

Hareket kısıtlılığı; periartiküler yapılarda esnekliğin azalması, kasların kuvvetinin azalması, sinovyal hipertrofi ve osteofitik oluşumlar ve eklem içi fragmanlar nedeniyle ortaya çıkabilir. Krepitasyon; dejenere olmuş eklem yüzeyleri arasındaki sürtünmelerden dolayı meydana gelir. Kuadriseps kas inhibisyonuna ve immobilizasyona bağlı olarak atrofi gelişebilir. Hastalığın seyrine eklem deformiteleri; laksite, sublüksasyonlar ve açılmal deviasyonlar (varus ve valgus deformiteleri) eşlik edebilir. Eklemde propriyosepsiyon kayıpları diz OA'sında oldukça fazla karşılaşılan bir durumdur (13). İnstabilite, periartiküler yapıların değişimlerine ve kaslardaki kuvvet kaybına bağlı olarak gelişen bir durumdur.

Diz Eklem Biyomekaniği

Diz eklem biyomekaniğindeki bozulma, hem OA'nın gelişiminde hem de progresyonunda rol oynar. Normal vücut mekaniğindeki faktörlerden bazılarının OA gelişimindeki rolü literatürde çeşitli çalışmalar ile ortaya konmuştur (7). Örneğin; dizdeki varus dizilimine bağlı olarak diz eklemine medial kompartmanı üzerindeki stres miktarında artış meydana gelmektedir. Diz eklemine ekstansiyonunda, varus dizilimi sonucu tibia eksternal rotasyon meydana gelmektedir ve dizde tibianın laterale deviasyonu göze çarpmaktadır (9). Obezite de yine diz eklemine OA gelişme olasılığını artıran faktörlerdendir. Kas zayıflıkları, özellikle kadınlarda kuadriseps kasının zayıflığı diz eklem kartilajının dejenerasyonunu hızlandırmaktadır ve dizde OA gelişim riskini artırmaktadır. Diz eklemine adduksiyon yönündeki moment artışının, diz eklemi medialinde OA gelişimine zemin hazırladığı yapılan çalışmalarda sıklıkla vurgulanmaktadır (10-12).

Tanı

Objektif tanı koymada radyolojik görüntüleme oldukça önemlidir. Bunun yanında klinikte uygulanan testler ve hasta öyküsü tanıya

yardımcı olur. Tanı için, Amerikan Romatoloji Derneği'nin (ACR) klinik ve radyolojik olarak belirlemiş olduğu spesifik kriterler vardır (14). Bu kriterler Tablo 1'de gösterilmiştir.

Radyolojik görüntülemelerde elde edilen bulgular ise Kellgren ve Lawrence tarafından

derecelendirilmiştir. Bu derecelendirme Tablo 2'de sunulmuştur (15).

Direkt radyografik görüntülemelerde; kırıkda kayı, eklem aralığında daralma, subkondral skleroz ve osteofitik oluşumların varlığı OA tanısı bakımından önem taşır.

Tablo 1. ACR Klinik ve Radyolojik Tanı Kriterleri

ACR Klinik Tanı Kriterleri	
1) Önceki ayın çoğu gününde oluşan diz ağrısı	
2) Aktif eklem hareketinde krepitasyon varlığı	
3) Sabah tutukluğu ≤ 30 dakika	
4) Yaş ≥ 38 olması	
5) Diz ekleminde kemik çevresinde genişleme meydana gelmesi	
<i>Bu kriterlerden 1, 2, 3, 4 veya 1, 2, 5 veya 1, 4, 5'in bulunması tanı açısından belirleyicidir.</i>	
Radyolojik Tanı Kriterleri	
1) Önceki ayın çoğu gününde oluşan diz ağrısı	
2) Eklem sınırlarında radyolojik olarak tespit edilen osteofitler	
3) OA'ya spesifik sinovyal sıvı bulguları	
4) Yaş ≥ 40 olması	
5) Sabah tutukluğu ≤ 30 dakika	
6) Aktif eklem hareketinde krepitasyon varlığı	
<i>Bu kriterlerden 1, 2 veya 1, 3, 5, 6 veya 1, 4, 5, 6'nın bulunması tanı açısından belirleyicidir.</i>	

Tedavi

Diz OA'sında tedavi yöntemleri konservatif ve cerrahi olmak üzere 2 kısımdan oluşmaktadır. Konservatif tedavi, farmakolojik ve farmakolojik olmayan tedavileri kapsamaktadır. Tedavi yöntemleri Tablo 3'te gösterilmiştir.

Diz OA'sına yönelik olarak uygulanan fizyoterapi ve rehabilitasyon yöntemleri farmakolojik olmayan tedavi içinde yer alır. Farmakolojik olmayan tedavi; hasta eğitimi, günlük yaşam aktiviteleri eğitimi, egzersiz eğitimi, elektroterapi ajanları, termal yöntemler,

Tablo 2. Kellgren ve Lawrence'in Radyolojik Evrelemesi

Evre	Radyolojik Bulgu
Evre 0	Osteoartrite ait bulgu yoktur
Evre I	Minimal osteofit gelişimi
Evre II	Belirgin osteofit gelişimi, eklem aralığı normal
Evre III	Eklem aralığında orta derece daralma varlığı
Evre IV	Eklem aralığında ileri derece daralma varlığı ve subkondral kemik dokuda skleroz

Tablo 3. Tedavi Yöntemleri

KONSERVATİF TEDAVİ	
Farmakolojik Olmayan Tedavi	Farmakolojik Tedavi
Kilo Kontrolü	Analjezik ilaçlar
Eklem Koruma Teknikleri	Topikal ve Oral Non-Steroid Antiinflamatuvar İlaçlar (NSAIDs)
Aktivite Modifikasyonu	Opioid ilaçlar
Fizyoterapi Ajanları	Yavaş etkili OA ilaçları
Egzersiz	İntraartiküler enjeksiyon
(Aerobik Egzersizler, Kuvvetlendirme Egzersizleri, Germe Egzersizleri, Nöromusküler Egzersizler)	(Kortikosteroid, Hyalünorik Asit, Platelet-Rich Plazma (PRP))
Manuel Terapi, Masaj ve Mobilizasyon Uygulamaları	
Yardımcı Cihaz Kullanımı	
Bantlama& Breys Kullanımı	
Hidroterapi& Balneoterapi Uygulamaları	
Elektroterapi Uygulamaları	
Akupunktur	
Bilişsel Davranışsal Terapi	
Öz-Yönetim ve Baş Etme Teknikleri	
CERRAHİ TEDAVİ	
Sinovektomi	
Eklem debritmanı	
Yüksek tibial osteotomi	
Artroplasti	
Artrodez	

hidroterapi ve balneoterapi yöntemleri, ayakkabı modifikasyonları, asistif ve adaptif cihazların kullanımını, alternatif ve tamamlayıcı tıbbi yöntemlerini kapsamaktadır (16,17). Ulusal Sağlık ve Bakım Mükemmelliği Enstitüsü (NICE), Amerikan Ortopedik Cerrahlar Akademisi (AAOS), Uluslararası Osteoartrit Araştırma Topluluğu (OARSI), Avrupa Romatizma ile Mücadele Ligi (EULAR)'ın klinik uygulama önerilerinin yer aldığı OA tedavi rehberlerinde ise özellikle aerobik ve kuvvetlendirme egzersizlerinin tedavinin temel taşı olduğu belirtilmiştir (19-22,29). Bu egzersizlere ek olarak germe ile nöromusküler

egzersizlerinin de gerekli durumlarda program içerisine eklenmesi iyileşmeye olumlu yönde etki edecektir (7,14-17). Özellikle 2019 yılında Amerikan Romatoloji Koleji (ACR) tarafından yayınlanan klinik tedavi rehberinde diz osteoartritinde konservatif tedavide kilo kaybı, Tai Chi'nin de dahil edildiği egzersizler, yürüme yardımcıları ve tibiofemoral breys kullanımı güçlü öneriler arasında yer almaktadır. Denge egzersizleri, bilişsel davranışsal tedaviler, ısı uygulamaları, akupunktur, kinezyolojik bantlama, patellofemoral bantlama/breys ve yoga gibi diğer yöntemlerin ise tedavi içine dahil edilebileceği belirtilmiştir. Elektroterapi

uygulamalarında yaygın olarak kullanılan TENS (Transkutaneöz Elektriksel Stimülasyon) uygulamalarının diz OA tedavisinde kullanımı kesinlikle önerilmemiştir. Manuel terapi, masaj, ayakkabı modifikasyonları, tabanlık kullanımı ve vibrasyonun tedavilerde duruma göre kullanılabilmesi ancak öncelikli tedavide yer almadıkları belirtilmiştir (18).

Aerobik egzersizlerin egzersiz şiddeti ile ilgili olarak, düşük-orta şiddette, haftanın 3-5 günü verilmesi önerilmektedir (19). Sağlıklı yetişkinlerde orta şiddetli aerobik egzersiz uygulamasının herhangi bir sakıncası yoktur. Ancak ek kronik hastalığı olan veya fonksiyonel kapasitesi ve kondisyonu düşük olan hastalar için egzersiz programında düşük şiddetli aerobik egzersizlere yer verilmesi daha güvenli olacaktır (20). Yürüme, bisiklet, raket sporları veya step uygulamaları aerobik egzersiz çeşidi olarak kullanılabilir (20,22-24). Page ve ark. yaptıkları derlemede, karada yapılan aerobik egzersizlerin ağrı ve fonksiyondaki iyileşmeye etkisini vurgulayan nitelikli araştırmaların, suda yapılan egzersizlere göre sayıca daha fazla olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca aerobik egzersiz yönteminin belirlenmesinde hasta merkezli yaklaşımın önemini vurgulamışlardır (26).

Kuvvetlendirme egzersizlerinin yine düşük-orta şiddetli egzersizlerin, haftada 2-3 gün verilmesi önerilir (19). Kuvvetlendirme egzersizleri verilirken özellikle kalça fleksör, ekstansör, abduktör, hamstring ve kalf kaslarına yönelik egzersizlerin planlanması önemlidir (20). Roddy ve ark. yaptıkları derlemede eklem yük bindirmeden yapılan kuvvetlendirme egzersizlerinin, yük bindirilerek yapılan egzersizlere göre diz osteoartritinde ağrı ve disabilitenin iyileştirilmesinde daha etkili olduğunu ortaya koymuştur (27). Ayrıca, aerobik egzersizler ile kuvvetlendirme

egzersizlerinin birbirine üstünlüğü olmasa da, aerobik egzersizlerin ağrı ve disabilite yönünden etki büyüklüğünün, kuvvetlendirme egzersizlerinin etki büyüklüğünden daha fazla olduğunu belirtmişlerdir (27).

Germe egzersizleri için statik, dinamik, balistik veya Propriyoseptif Nöromusküler Fasilitasyon temelli germe yöntemlerinden herhangi biri yararlı olacaktır. Literatürde germenin etkinliğine yönelik çalışmalarda germenin spesifik bir tipini öneren çalışma yoktur. Germe egzersiz çeşidini hastanın durumuna ve kliniğin uygulama koşullarına göre belirlemek yararlı olacaktır. Germe egzersizlerinin haftada 2-3 gün uygulanması önerilmektedir (19,22). EULAR tarafından yayınlanan tedavi rehberinde, tedavi programına nöromusküler egzersizlerin de eklenebileceği vurgulanmıştır (19). Nöromusküler egzersizler başlığı altında hastanın tedavi ihtiyaçları da göz önünde bulundurularak; denge ve koordinasyon egzersizleri, yürüme eğitimi, çeviklik egzersizleri, propriyoseptif egzersizler, yoga ve Tai Chi gibi birçok egzersiz çeşidine yer verilebilir (19,22).

Nöromusküler egzersiz reçetesinde, egzersizlerin şiddetine ve sayısına yönelik olarak belirlenen bir standart yoktur. Haftanın 2-3 günü 20-30 dakika boyunca yapılan çalışmaların yararlı olacağı bildirilmektedir. Çin tıbbi uygulamalarından doğan Tai Chi yöntemi yavaş ve ritmik hareketlerden oluşmaktadır. Tai Chi egzersizleri ile ağrı ve eklem sertliğinin azaldığı, aerobik kapasitede artış sağlandığı belirtilmiştir (18).

Diz osteoartritinde, egzersiz uygulamalarının fizyolojik iyileşmeye etkisi oldukça fazladır. Ancak egzersizin yararı sadece fizyolojik etkisi ile sınırlı kalmayıp, hastalarda baş etme mekanizmasında gelişmeye ve motivasyonunda artışa kadar uzanmaktadır (22). Egzersizin ağrı ve fonksiyonu iyileştirmede etkili olduğu yaygın olarak bilinmektedir. Hastaların durumunu göz önüne alarak, başta aerobik ve kuvvetlendirme egzersizleri egzersiz reçetesinde yer alması koşuluyla, egzersiz programı hastanın bireysel ihtiyaçları göz önünde bulundurularak diğer egzersiz çeşitleriyle zenginleştirilebilir.

Fizyoterapi ve Rehabilitasyona ait Egzersiz Dışı Yöntemler

Kondisyon kaybı yaşayan diz osteoartritli

bireylerin yeniden eğitimi, iş uğraşı tedavi yöntemleri ile de sağlanabilmektedir. Baston ve breys gibi yürüme yardımcılarının kullanımı, ayakkabı modifikasyonları gibi yöntemler diz OA'lı bireylerin günlük yaşam aktivitelerinin iyileştirilmesine katkı sağlamaktadır (28).

Sıcak, soğuk ve ultrasonu içeren termal uygulamaların ağrının azaltılmasına katkı sağlayabileceği literatürde vurgulanmıştır (17). Ayrıca, egzersiz öncesi periartiküler yumuşak dokuya sıcak uygulamalar yapmak, hastanın terapötik egzersizler uygulanırken hareket yeteneğini de arttıracaktır. Lazer, galvanik stimülasyon ve elektromanyetik stimülasyonun kesikli uygulamalarını kapsayan elektroterapi ajanları ile basınç ağrı eşiğinde artma ve ağrı şiddetinde azalma sağlanır. Bu uygulamaların egzersiz tedavisine ek olarak uygulanmasının yararlı olabileceği düşünülmektedir (17-20,23,25,29).

Balneoterapi yaklaşımları, diz osteoarriti olan bireylerde ağrının azaltılmasına ve fonksiyonun iyileştirilmesine katkı sağlamaktadır (30,31). Ancak tedavi sadece balneoterapiden oluşmamalı, mutlaka kişiye özgü egzersizlerle tedavi programı ile desteklenmelidir.

Manuel terapi uygulamalarından, yumuşak doku mobilizasyonu ve pasif eklem mobilizasyonlarının egzersiz tedavisine ek olarak uygulanması, ağrı ve eklem sertliğini azaltmada ve fonksiyonu iyileştirmede olumlu etkiler oluşturmaktadır ve tedavinin etkisini arttırmaktadır (32). Ancak, manuel terapi tek başına egzersizin yerine tercih edilebilecek bir tedavi yöntemi değildir (18).

Patellayı medial yönde pozisyonlayan patellar bantlama, diz eklemine desteklemede ve uygun/eşit yük dağılımını sağlamada etkilidir. Diz eklemine yükün doğru dağılımını sağlamak için diz eklemi breysleri de kullanılabilir (26). Diz eklemine medialin kompartmanında dejenerasyon olan hastalarda lateral kama tabanlıklar, lateralinde kompartmanda dejenerasyon olan hastalarda medial kama tabanlıklar ile uygun yük dağılımı sağlanır (26).

Akupunktur, davranış modifikasyonu, eklem ve enerji koruma teknikleri gibi diğer yöntemlerin egzersizlere ek olarak kullanılması yararlı olacaktır (23,32). Ağrı deneyimi çok boyutlu bir kavramdır. Bu nedenle multidisipliner yaklaşım gerektirir. Ağrı, psikolojik faktörlerle sıklıkla ilişkili olduğu için, multidisipliner bir ekip çalışması içinde bilişsel davranışsal tedavilere de yer vererek kişinin hem baş etme mekanizmasının geliştirilmesi hem de öz yönetim mekanizmasının geliştirilmesi sağlanmalıdır. Egzersiz reçetesini oluştururken önemli olan kişilerin ihtiyaçlarına yönelik ve ilgi duydukları aktivitelerden seçilmiş bireyselleştirilmiş egzersiz programlarının oluşturulmasıdır. Egzersiz programını oluşturmak kadar, egzersiz programının takibini sağlamak özellikle kazanımların objektif sonuçlarının belirlenmesi açısından da son derece önemlidir. İlk birkaç ay egzersize bağlılığın sağlanmasında problem yaşanmasa da, kazanımların korunması için önemli olan devamlılık ilerleyen dönemlerde azalmaktadır. Aktivite günlükleri tutma, online motivasyon seansları, aralıklı kontrol seansları bu takibin bir parçası olabilir. Fizyoterapistlerin belirleyeceği egzersiz reçetesinde, egzersiz programına bağlılığı geliştirecek yöntemlere yer verilerek tedavinin etkinliği artırılmalıdır (20,25).

Özellikle, Covid-19 pandemisi ile hayatımızda önemi bir kat daha artan dijital monitorizasyon yöntemleri ile hastaların objektif takipleri sağlanmalıdır (26,33). Pedometre, akselerometre gibi aktivite monitörlerinin ve bunların mobil uygulamalarının, akıllı saatler gibi giyilebilir teknolojik ürünlerin önerilmesi hastanın takibine de katkı sağlamaktadır.

Sonuç

Egzersiz planı oluşturulurken biyopsikososyal yaklaşım benimsenmelidir.

Hasta eğitimi ve kilo kontrolü mutlaka tedavi planına entegre edilmelidir. Hasta eğitimi; yaşam tarzı değişikliklerinin olumlu yönde teşvik edilmesi, hastanın tedaviye olan inancını desteklemede önemlidir. Egzersizler diz OA

tedavisinin temel taşıdır. Bireysel ihtiyaçlar ve hastanın ilgisi göz önüne alınarak kişiye özgü öncelikle aerobik ve kuvvetlendirme egzersizlerini içeren hasta merkezli tedavi planlarının oluşturulması ve egzersiz kombinasyonlarının belirlenmesi önemlidir (33). Egzersizlerin fizyolojik yanıt oluşturması minimum 8-12 haftalık bir tedavi programı planlanmalıdır.

Bu çalışma için destek alınan herhangi bir fon yoktur.

Yazarlar Z. Seda BAKTIR, Naziye CEYHAN, Yıldız Analay AKBABA olarak çıkar çatışması olmadığını beyan ederiz.

KAYNAKLAR

1. Çelik SK, Kahraman A, Maralcan G. Osteoartrit Patogeneğinde Rolü Olan Oksidatif Stres ve İnflamasyon Üzerine Hyalüronik Asidin Etkisi. Kocatepe Tıp Derg Ocak 2010; 11,1:1-7.
2. T.C. Sağlık Bakanlığı. Türkiye Kas ve İskelet Sistemi Hastalıkları Önleme ve Kontrol Programı. Türkiye Halk Sağlığı Kurumu. 2015; 16-20.
3. Huner B, Demirhan E, Atar S. Geriatrik Hastalarda Kas İskelet Sistemi Hastalıkları. Okmeydanı Tıp Derg 2013, 29;2:75-88. DOI: 10.5222/otd.supp2.2013.075
4. Johnson VL, Hunter DJ. The epidemiology of osteoarthritis. Best Pract Res Clin Rheumatol Feb 2014, 28;1:5-15. DOI: 10.1016/j.berh.2014.01.004
5. Lawrence RC, Felson DT, Helmick CG, Arnold LM, Choi H, Deyo RA, vd. Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States. Part II. Arthritis Rheum. Jan 2008, 58;1:26-35. DOI: 10.1002/art.23176
6. Kaçar C, Gilgil E, Urhan S, Arıkan V, Dündar U, Oksüz MC, vd. The prevalence of symptomatic knee and distal interphalangeal joint osteoarthritis in the urban population of Antalya, Turkey. Rheumatol Int. Nisan 2005;25;3:201-4. DOI: 10.1007/s00296-003-0415-z
7. Şener G EF. Kinezyoloji ve Biyomekanik. İçinde: Diz Eklemi Mekanik ve Patomekanik. 1. baskı Ankara: Hipokrat Kitabevi; 2016. 517-26.
8. Sharma L. Proprioceptive impairment in knee osteoarthritis. Rheum Dis Clin North Am. May 1999;25;2:299-314.vi. DOI: 10.1016/s0889-857x(05)70069-7
9. Hanada K, Hara M, Hirakawa Y, Hoshi K, Ito K, Gamada K. Immediate effects of leg-press exercises with tibial internal rotation on individuals with medial knee osteoarthritis. Int J Res Clin Phys Ther. 2018;23;4:e1725. DOI: 10.1002/pri.1725
10. Maly MR. Linking Biomechanics to Mobility and Disability in People with Knee Osteoarthritis. Exerc Sport Sci Rev [Internet]. 2009;37;1:36-42. DOI: 10.1097/JES.0b013e3181912071
11. Chehab EF, Favre J, Erhart-Hledik JC, Andriacchi TP. Baseline knee adduction and flexion moments during walking are both associated with 5 year cartilage changes in patients with medial knee osteoarthritis. Osteoarthritis Cartil. 2014;22;11:1833-9. DOI: 10.1016/j.joca.2014.08.009
12. Creaby MW, Wang Y, Bennell KL, Hinman RS, Metcalf BR, Bowles K-A, vd. Dynamic knee loading is related to cartilage defects and tibial plateau bone area in medial knee osteoarthritis. Osteoarthritis Cartil. 2010;18;11:1380-5. DOI: 10.1016/j.joca.2010.08.013
13. Van Tunen JAC, Dell'Isola A, Juhl C, Dekker J, Steultjens M, Thorlund JB, vd. Association of malalignment, muscular dysfunction, proprioception, laxity and abnormal joint loading with tibiofemoral knee osteoarthritis - A systematic review and meta-analysis. BMC Musculoskelet Disord [Internet]. 2018;19;1:273. DOI: 10.1186/s12891-018-2202-8

14. Altman R, Asch E, Bloch D, Bole G, Borenstein D, Brandt K, vd. Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis. Classification of osteoarthritis of the knee. Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee of the American Rheumatism Association. *Arthritis Rheum.* 1986;29;8:1039-49. DOI: 10.1002/art.1780290816
15. Clausen B, Holsgaard-Larsen A, Søndergaard J, Christensen R, Andriacchi T, Roos E. The effect on knee-joint load of instruction in analgesic use compared with neuromuscular exercise in patients with knee osteoarthritis: Study protocol for a randomized, single-blind, controlled trial (the EXERPHARMA trial). *Trials.* 2014;15:444. DOI: 10.1186/1745-6215-15-444
16. Tuncer T, Cay HF, Kacar C, Altan L, Atik OS, Aydin AT, vd. Evidence-based recommendations for the management of knee osteoarthritis: a consensus report of the Turkish League Against Rheumatism / Diz osteoartrit tedavisinde kanita dayali oneriler: Turkiye Romatizma Arastirma ve Savas Dernegi uzlasi raporu. *Turkish J Rheumatol.* 2012;27:1-17. DOI: 10.5606/tjr.2012.001
17. Sarzi-Puttini P, Cimmino MA, Scarpa R, Caporali R, Parazzini F, Zaninelli A, vd. Osteoarthritis: an overview of the disease and its treatment strategies. *Semin Arthritis Rheum.* Aug 2005; 35;1:1-10. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2005.01.013
18. Kolasinski SL, Neogi T, Hochberg MC, Oatis C, Guyatt G, Block J, vd. American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Management of Osteoarthritis of the Hand, Hip, and Knee. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2020 72;2:149-62. DOI: 10.1002/acr.24131
19. Rausch Osthoff A-K, Niedermann K, Braun J, Adams J, Brodin N, Dagfinrud H, vd. 2018 EULAR recommendations for physical activity in people with inflammatory arthritis and osteoarthritis. *Ann Rheum Dis [Internet].* 2018;77(9):1251-60. DOI: 10.1136/annrheumdis-2018-213585
20. Bennell KL, Hinman RS. A review of the clinical evidence for exercise in osteoarthritis of the hip and knee. *J Sci Med Sport.* 2011;14;1:4-9. DOI: 10.1016/j.jsams.2010.08.002
21. McAlindon TE, Bannuru RR, Sullivan MC, Arden NK, Berenbaum F, Bierma-Zeinstra SM, vd. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartil [Internet].* 2014;22;3:363-88. DOI: 10.1016/j.joca.2014.01.003
22. Crookham J. A guide to exercise prescription. *Prim Care.* 2013;40;4:801-20, vii. DOI: 10.1016/j.pop.2013.08.002
23. Taruc-Uy RL, Lynch SA. Diagnosis and treatment of osteoarthritis. *Prim Care.* 2013;40;4:821-36,vii. DOI:10.1016/j.pop.2013.08.003/
24. Primorac D, Molnar V, Matišić V, Hudetz D, Jeleč Ž, Rod E, vd. Comprehensive Review of Knee Osteoarthritis Pharmacological Treatment and the Latest Professional Societies' Guidelines. 2021;14;3:205, Pharmaceuticals. DOI: 10.3390/ph14030205
25. Jevsevar DS. Treatment of osteoarthritis of the knee: evidence-based guideline, 2nd edition. *J Am Acad Orthop Surg.* 2013;21;9:571-6. DOI: 10.5435/JAAOS-21-09-571.
26. Page CJ, Hinman RS, Bennell KL. Physiotherapy management of knee osteoarthritis. *Int J Rheum Dis.* 2011;14;2:145-51. DOI: 10.1111/j.1756-185X.2011.01612.x
27. Roddy E, Zhang W, Doherty M. Aerobic walking or strengthening exercise for osteoarthritis of the knee? A systematic review. *Ann Rheum Dis [Internet].* 2005;64;4:544-8. DOI: 10.1136/ard.2004.028746
28. Lee MS, Pittler M, Ernst E. Tai Chi for osteoarthritis: A systematic review. *Clin Rheumatol.* 2008;27; 2:11-8. DOI: 10.1007/s10067-007-0700-4
29. 2014 NICE Osteoarthritis: care and management. 12 Feb 2014:1-26.

30. Verhagen AP, Bierma-Zeinstra SMA, Boers M, Cardoso JR, Lambeck J, de Bie RA, vd. Balneotherapy for osteoarthritis. *Cochrane database Syst Rev.* 2007;17;4:CD006864. DOI: 10.1002/14651858.CD006864
31. Bender T, Bálint G, Prohászka Z, Geher P, Tefner I. Evidence-based hydro- and balneotherapy in Hungary—a systematic review and meta-analysis. *Int J Biometeorol.* 2014;58;3:311-23. DOI: 10.1007/s00484-013-0667-6
32. Jansen MJ, Viechtbauer W, Lenssen AF, Hendriks EJM, de Bie RA. Strength training alone, exercise therapy alone, and exercise therapy with passive manual mobilisation each reduce pain and disability in people with knee osteoarthritis: a systematic review. *J Physiother* [Internet]. 2011;57; 1:11-20. DOI: 10.1016/S1836-9553(11)70002-9
33. Skou ST, Roos EM. Physical therapy for patients with knee and hip osteoarthritis: supervised, active treatment is current best practice. *Clin Exp Rheumatol.*

Yaşın Tükürük Transforme Edici Büyüme Faktör Beta (TGF- β) Düzeyleri Üzerindeki Etkisi

Rabia ŞEMSİ¹, Aylin SEPİCİ DİNÇEL²

Öz

Amaç: Transforme edici büyüme faktör-beta (TGF- β), birçok hücrede proliferasyon, hücre sel farklılaşma, motilite ve adezyon gibi fonksiyonları kontrol eden bir sitokin türüdür. Ayrıca, organizmada tüm dokuların gelişiminde, homeostazisinde ve onarımında çok önemli rol oynarlar. Bu çalışmanın amacı, belirlenen yaş gruplarında (55 yaş altı ve 55 yaş üstü) TGF- β düzeylerinin tükürük örneklerinde değişiminin değerlendirilmesidir.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya 26-75 yaş aralığında 32 erişkin (15 kadın/17 erkek) birey dahil edildi. Stimüle edilmiş tükürük örnekleri, sabah 08.00-09.00 saatleri arasında SARSTEDT marka tükürük toplama tüpleri ile önerilen şekilde tüp kartuşlarının 2 dakika ağızda çiğnetilmesi ile toplandı. Sonrasında 30 dakika bekleme ve 3200 x g'de 15 dakika santrifüj yapıldı. Tükürük TGF- β düzeyleri ELISA kiti (pg/mL) ile çalışıldı.

Bulgular: Tükürük TGF- β düzeyleri belirlenen yaş grupları arasında anlamlı olarak yüksek bulundu ($p=0.0001$). Sonuç: Sonuç olarak, 55 yaş üstü bireylerde tükürük TGF- β düzeylerinde gözlenen artışın aynı yaş grubu serum düzeyleri ile yapılan çalışmalarla benzer rakamsal sonuçların ölçülmesi tükürük örneklerinin kullanılabilirliğine dikkat çekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Tükürük, Sitokin, Transforme edici büyüme faktör-beta, Yaş

Effect of Age on Salivary Transforming Growth Factor Beta (TGF- β) Levels

Abstract

Objective: Transforming growth factor-beta (TGF- β) is a type of cytokine that controls functions such as proliferation, cellular differentiation, motility, and adhesion in many cells. They also play a very important role in the development, homeostasis and repair of all tissues in the organism. The aim of this study is to evaluate the changes in TGF- β levels in the determined age groups (under 55 years age and over 55 years age).

Material and Methods: 32 adult (15 female/17 male) individuals aged between 26-75 years were included in the study. Stimulated saliva samples were collected between 08.00-09.00 in the morning by chewing the tube cartridges in the mouth for 2 minutes with SARSTEDT brand saliva collection tubes as recommended. Afterwards, it was waited for 30 minutes and centrifuged at 3200 x g for 15 minutes. Saliva TGF- β levels (pg/mL) were studied with the ELISA kit.

Results: Salivary TGF- β levels were found to be significantly higher among the specified age groups ($p=0.0001$).

Conclusion: In conclusion, the increase observed in salivary TGF- β levels in individuals over 55 years of age showed similar numerical results with studies conducted with serum levels in the same age group, which draws attention to the usability of saliva samples.

Keywords: Saliva, Cytokine, Transforming growth factor-beta, Age

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, rabiasemsi2010@gmail.com, ORCID ID: 0000-0002-8477-5537

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, asepicidincel@gmail.com, ORCID ID: 0000-0001-5847-0556

Yazışma adresi: Rabia ŞEMSİ, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye, Tel: 05454156384, e-posta: rabiasemsi2010@gmail.com, ORCID ID: 0000-0002-8477-5537

Geliş Tarihi: 2 Ekim 2021 Kabul Tarihi: 11 Kasım 2021
DOI: 10.17932/IAU.TFK.2018.008/TFK_v04i3003

Giriş

Transforme edici büyüme faktörü beta (TGF-β) sinyal yolu, insan sağlığı ve hastalıklarında çok önemli rolü ile bilinmektedir. Ligandların ve reseptörlerin ekspresyonu (ifadelenmesi) dokuya, hücreye ve duruma özel olmasına rağmen, TGF-β süper ailesi fizyolojik şartlarda her alanda bulunur.

(1). TGF-β süper ailesi, hücre proliferasyonu, farklılaşması, apoptoz ve yaşlanmaya kadar uzanan geniş bir biyolojik süreç yelpazesinde yer alan sinyal moleküllerinin çok yönlü ailelerinden birini oluşturur (2). İnsanlarda üç farklı TGF-β tanımlanmıştır: TGF-β1, TGF-β2 ve TGF-β3. TGF-β1, 25.000 (25 kDa) moleküler ağırlığa sahip disülfid bağlantılı bir homodimerik proteindir. Her TGF-β alt birimi başlangıçta öncülün C-terminalinden bir 112 amino asit fragmanı oluşturmak için proteolitik olarak işlenen aktif olmayan bir öncül molekül (390 amino asit) olarak sentezlenir. Bununla birlikte, birçok hücrede, öncül molekülün N-terminal segmenti, latent veya aktif olmayan bir kompleks oluşturarak TGF-β proteini ile ilişkili kalır. Trombositlerde, latent TGF-β bağlayıcı protein olarak adlandırılan üçüncü bir protein, latent TGF-β kompleksini bağlar ve kararlı hale getirir. TGF-β'lar, hücreler üzerinde benzer fakat aynı olmayan biyolojik etkilere sahiptir. Doku onarımı bağlamındaki en önemli etkilerinden ikisi, enflamatuvar hücrelerin kemotaksisini ve hücre dışı matrisin sentezini uyarma fonksiyonlarıdır (3).

Yaşlanma, genel olarak, bir ömür boyunca doku ve organların fizyolojik işlevinde, adaptasyonunda ve dayanıklılığında kademeli düşüşün zamana bağlı süreci olarak tanımlanır. Yaşlanan hücrelerin birikimi, yaşlanmanın bir özelliği olarak kabul edilir ve yaşlanma patolojilerine katkıda bulunduğu düşünülmüştür (4). Yaşlanma süreci bireysel olarak değişir ve genetik altyapı ve kalori tüketiminden etkilenir. Hücresel düzeyde, hücre homeostazının kaybı, yaşlanma süreciyle ilişkilidir (5). Yaklaşık 60 yıl önce yaşlanmanın hücrelerde serbest radikaller, OH⁻ ve/veya H₂O₂ birikiminden

kaynaklandığı öne sürülmekteydi. Bu tip hücresel hasar, artan oksidatif strese ve/veya bozulmuş DNA hasarı onarım mekanizmalarına dayandırılabilir, bu da hem yaşlanmanın hem de karsinogenezin ayırt edici özelliği olan DNA hasarının birikimini daha da artırır. Bununla birlikte, yaşlanma, proteinler ve lipitler dahil olmak üzere diğer hücre içi makromoleküllerin değişmesiyle tetiklenebilir (6,7). Çeşitli çevresel ve metabolik koşullarda birçok sayıda proteinin işlevselliğini korumak için, tüm protein türlerinin sentez sırasında verimli bir şekilde katlanması ve toplanması gerekir.

Yapılan literatür taraması, tükürük sitokin konsantrasyonları ve yaşa bağlı farklılıkları ile ilgili bilgi eksikliği olduğunu göstermektedir. Bazı çalışmalar, yaşla birlikte tükürük bezlerinin parankiminin yavaş yavaş yağ, bağ dokusu ve onkositlerle değiştirildiğini göstermiştir. Bununla birlikte, sağlıklı bireyler arasında yapılan fonksiyonel çalışmalar, yaşın ilerlemesinin tek başına bu bezlerin tükürük kapasitesinde bir azalmaya yol açmadığını göstermektedir. Yaşa bağlı fonksiyonu, DNA hasarı ve apoptoz ile sonuçlanan oksidatif stres birikimine bağlı olabilir. Oksidatif stres, tükürük bezi asiner hücrelerine Ca⁺² girişini engelleyen ve tükürük salgısını etkileyen endoplazmik retikulum stresini uyandırabilir (8,9). Serbest radikallerin etkisine bağlı olarak TGF-β sinyalinin, yaşlanma sürecinde etkisi olduğu düşünülmektedir. Hücresel düzeyde, TGF-β sinyalinin hücresel yaşlanma ve kök hücre yaşlanmasında önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir (10,11).

TGF-β/Smad aktivasyonu, karaciğer, böbrek ve kalp dokusu dahil olmak üzere doku fibrozunda çok önemli bir rol oynar. TGF-β sinyali aynı zamanda kronik otoimmün hastalık Sjögren sendromunda da fonksiyon gösterir. TGF-β/Smad yolundaki inhibitör bir molekül olan Smad7, Smad2/3 fosforilasyonunu inhibe eder ve TGF-β sinyalinin çekirdeğe iletilmesini engeller. Smad7, diğer organlarda TGF-β'nin neden olduğu fibrozis üzerinde engelleyici bir

etkiye sahiptir (12,13,14). Ayrıca, TGF- β sinyal yollarındaki farklılıklar, Alzheimer hastalığı, osteoartrit ve obezite dahil olmak üzere yaşa bağlı çeşitli hastalıklarda sıklıkla gözlenmiştir.

Sitokinler çeşitli fizyolojik tepkilere aracılık ettiğinden, yaşlanma gibi doğal olaylarda ve Sjögren sendromu gibi otoimmün hastalıklarda gözlemlendiği gibi tükürük parankim üretiminin baskılanmasına da katkıda bulunabilirler (15). Sjögren sendromu teşhisi konan bireyler arasında, tükürük bezi parankimindeki histolojik değişikliklere göre tükürük sitokin konsantrasyonlarının değişebileceğine dair kanıtlar vardır (16).

Fox ve ark., hem tükürük sıvısında hem de tükürük bezi dokularında sitokin düzeylerinin yükseldiğini bulmuşlardır (17). Ek olarak, Streckfus ve ark. sağlıklı bireylerin, birincil ve ikincil Sjögren sendromundan muzdarip bireylere kıyasla daha düşük tükürük IL-2 ve IL-6 düzeyleri gösterdiğini öne sürmüştür. Sonuçlar ayrıca, IFN- γ 'nın oral mukozal yoldan uygulanmasının, Sjögren sendromlu hastalarda tükürük bezi dokularının inflamatuvar yıkımı ile ilişkili bazı sitokinleri değiştirebileceğini de ileri sürmektedir (18). Bu bulgular, tükürük örneklerinde tespit edilebilen sitokin düzeylerinin, hücresel düzeyde meydana gelen metabolik değişiklikleri yansıtabileceğini düşündürmektedir.

Yapılan bu çalışmalardan yola çıkarak, özellikle sağlıklı çocuklar ve yaşlı bireylerden doku almanın zorlukları dikkate alındığında tükürük örneği temininin kolaylığı, metabolik değişimleri sağlıklı ve hasta bireylerde incelemek için pratik ve güvenilir bir biyolojik materyal olarak değerlendirilebilir.

Bu çalışmada, belirlenen gruplar arasında yaşın tükürük TGF- β düzeyleri üzerinde etkisinin olup olmadığının belirlenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Çalışmaya 15'i kadın, 17'si erkek olmak üzere 32 kişi dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen grup 1 bireyler 55 ile 75 yaş arasında (n=16) ve daha genç bireylerden oluşan grup 2 ise 26-

50 yaş aralığındaki gönüllülerden oluşturuldu (n=16). Çalışmaya dahil edilen bireylerin bilinen herhangi bir akut veya kronik hastalığı, ilaç kullanımı ve sigara içme öyküsü mevcut değildi. Gazi Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu 12.11.2018 tarih 831 sayılı karar numarası ile onaylandı. Tüm bireylere bilgilendirilmiş onam formu imzalatıldı.

Çalışmamızda örnekleri toplama ve saklama aşamasında polipropilen (PP)/düşük yoğunluklu polietilen (LD-PE) materyalden yapılmış SARSTEDT marka Salivette tüpler kullanıldı. Genç ve yaşlı olmak üzere 32 bireyden tükürük örnekleri toplandı. Örneklem zamanı 08:00-09:00 saatleri arası olarak belirlendi. Tükürük numunelerini toplama öncesinde genç ve yaşlı bireyler, 1 saat içerisinde dişlerini fırçalamamak, sigara içmemek, su dışında herhangi bir sıvı gıda yiyip içmemek konusunda bilgilendirildi. Bireylerden, pamukları 2 dakika boyunca ağızlarında bekleterek tamamen tükürük ile ıslatmaları istendi. Sonrasında 30 dakika bekleme ve 15 dakika 3200 x g'de santrifüj yapıldı. Santrifüjden sonra numuneler analize kadar -80°C'de saklandı.

Bireylerin, tükürük TGF- β düzeyleri ticari olarak temin edilen kit ile önerilen şekilde enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) yöntemiyle ölçüldü. Standartlar ve örnekler çift çalışıldı. 450 nm'de ELISA okuyucuda örneklerin ve standartların absorbans değerlerine ait konsantrasyonlar standart eğriden hesaplandı. TGF- β 1 düzeylerinin birimi pg/mL'dir.

İstatistiksel Analiz

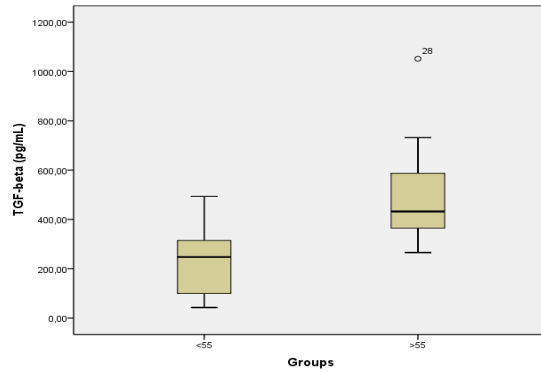
İstatistiksel analizler, SPSS 18 istatistik yazılım paketi kullanılarak yapıldı. Bu çalışmada parametrik olmayan testler kullanılmıştır. p<0.05 değerleri anlamlı kabul edildi. Yaş, BMI, TGF- β düzeylerindeki temel farklılıklar Mann-Whitney U testi ile analiz edildi. Tanımlayıcı veriler ortalama \pm standart sapma olarak sunuldu.

Bulgular

55 yaş altı ve 55 üstü gruplar arasında

hesaplanan yaş ve BMI ortalamaları Tablo 1’de gösterilmektedir.

Tükürük, TGF-β düzeyleri açısından <55 yaş altı ve >55 yaş üstü olarak değerlendirildi. Tüm bireylerde <55 yaş altı TGF-β düzeylerinin ortalaması 231.21 ± 135.30 (pg/mL), >55 yaş üstü TGF-β düzeylerinin ortalaması 502.10 ± 201.31 (pg/mL) bulundu. Sonuçlar arasında istatistiksel anlamlı bir artma saptandı ($p=0.0001$) (Şekil 1).



Şekil 1. Gruplara ait TGF-β (pg/mL) düzeyleri

Tartışma

TGF-β, birçok farklı metabolik fonksiyona sahip sitokinlerden oluşan geniş bir ailenin üyesidir ve bu ailede sadece TGF-β 1-3 izoformları değil, aynı zamanda aktivinler ve inhibinler de yer almaktadır. Yara iyileşmesi, fibrozis ve kanser gibi son derece önemli süreçlerde rol oynar. Ayrıca TGF-β, lenfositlerin, doğal öldürücü hücrelerin, dendritik hücrelerin, makrofajların, mast hücrelerinin ve granülositlerin kemotaksisinin düzenlenmesi, aktivasyonu ve hayatta kalması yoluyla inflamatuvar yanıtların başlatılmasını ve çözülmesini kontrol eder (16,19).

Tablo 1. Demografik Özellikler

	Grup 1 (yaş<55 yıl) n=16	Grup 2 (yaş>55 yıl) n=16
Erkek	38.00±8.34	63.14±8.59
Kadın	39.67±12.42	60.00±9.19
BMI (kg/m ²)	26.15±5.97	26.94±3.46

Bu çalışma sitokin düzeyi ile ilgili olarak, 55 yaş üstü bireylerin tükürük örneklerinde TGF-β düzeylerinin daha yüksek olduğunu göstermektedir. Bu sitokin apoptotik olaylarda ve bağışıklık baskılanmasında rol oynar. Bu nedenle, ilerleyen yaş ile birlikte TGF-β'nin tükürük düzeylerinde gözlenen artış, immün sistemde gözlenen düzensizlikler ile ilişkilendirilebilir (20,21). Bağışıklık sisteminin yaşa bağlı düzensizliğinin, reseptörlerin ifadenmesinin ve fonksiyonun azalmasından veya sinyal salınımlarından ve/veya sinyal yollarındaki kusurlardan, nihayetinde bağışıklık hücrelerinin ve bağışıklık hücrelerinin fonksiyonunun değişmesine yol açan kusurlardan kaynaklanabileceği öne sürülmüştür.

TGF-β, apoptotik olaylarda ve immün hücre homeostazının baskılanmasında önemli bir rol oynar. Düzenleyici T hücreleri, forkhead P3 (FOXP3) transkripsiyon faktörünün SMAD'ye bağlı indüksiyonu yoluyla uyarılır, bu da efektör T hücrelerinin işlevinin baskılanmasıyla sonuçlanır (19). TGF-β, T yardımcı 1 hücrelerini ve CD8⁺ T hücrelerini, T yardımcı hücre farklılaşmasını bloke ederek ve T hücresi reseptör aracılı T hücresi aktivasyonunu bloke ederek doğrudan etkiler. T hücre sayıları, sitostatik ve apoptotik yolların uyarılması yoluyla azaltılır (19,22). Ek olarak, SMAD sinyali, T hücresi aracılı öldürücü efektör genlerini baskılar. NK hücrelerinde, TGF-β, NK hücresi aktive edici reseptörlerin aşağı regülasyonu ve ayrıca interferon (IFN)-γ dahil efektör sitokinleri bloke ederek tanımayı baskılayabilir. Genel olarak, TGF-β, hem doğuştan gelen hem de

adaptif bağışıklık tepkileri üzerinde etkili olan bağışıklık sisteminin güçlü bir baskılayıcısıdır (23,24).

Yapılan literatür çalışmasında yaşlı bireylerde TGF- β ile ilgili çok az makale yayımlandığı görülmüştür. Yaşlı bireylerin nötrofillerinin apoptoza daha duyarlı olduğu bildirilmiştir. Yaşlı bireylerde dendritik hücrelerin T ve B hücrelerini uyarmada daha az etkili olduğu görülmüştür (25,26). Ayrıca, yaşlı deney hayvanlarında yapılan çalışmalarda TGF- β 'da yaşa bağlı olarak bir artış gözlenmiştir. Buna ek olarak da deney hayvanlarında bu sitokin artışının makrofaj ve dendritik hücre kökenli olduğu da gösterilmiştir (27,28).

Yapılan çalışmalarda TGF- β 'nın serum düzeylerinin ilerleyen yaşlarda arttığı saptanmıştır. Lin et al. TGF- β düzeyindeki azalmanın yaşa bağlı olduğunu ve bu azalmanın yaşla ters orantılı olduğunu bulmuştur (29). Çalışma gruplarımız 26-75 yaş aralığında olduğu için 50 yaş altı bireylerde TGF- β düzeylerinin azaldığı ve 55 yaş üstü bireylerde arttığı bulunmuştur. Bu durumda, non-invaziv olarak tükürüğün bireylerde kana iyi bir alternatif örnek olarak kullanılabileceği anlamına gelir. Ayrıca, bağışıklık tepkisini dengelemek için önemli olan güçlü düzenleyici ve inflamatuvar aktiviteye sahip pleiotropik sitokin olan transforme edici büyüme faktörünün ağır COVID-19 hastalarında önemli ölçüde artmıştır (30). SARS-CoV-2 virüsü enfeksiyonu, bağışıklık hücrelerinin akciğerlere sızmasını artırır ve bu da hastaların kanına TGF- β salabilir (31).

Sonuç

Sitokinlerin, bağışıklık ve immünopatolojide önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir, bu nedenle yaşla birlikte bireylerde serum TGF- β düzeylerinde bir artış görülmektedir. Bizim çalışmamızın heterojen bir grup üzerinde yapılmış olması, birey sayısının az olmasına rağmen TGF- β değerlerinin belirlenen yaş grupları için faydalı olabileceğini göstermiştir.

Sonuçlar, yaş ile birlikte tükürük TGF- β

düzelelerinde bir artış olduğunu göstermektedir. İlerleyen yaş ile birlikte tükürük TGF- β düzeylerinin artması yapılan çalışmalar ile uyumludur. Ayrıca, bir DNA sentezi inhibitörü olan ve her ikisi de epitelyal proliferasyon için hayati önem taşıyan Na⁺/K⁺ ATPaz'ın ifadenmesini ve aktivitesini inhibe edebilen TGF- β 'nın artmasıyla desteklenir. Tükürükte TGF- β düzeylerinin belirlenen yaş gruplarında kesinliğini belirlemek için daha geniş örneklem büyüklüğünde daha fazla araştırma yapmak gereklidir.

KAYNAKLAR

1. Xianglan Z, Jun Seop Y, Dawool H, Jong In Y, Hyun Sil K, and Euane Sandra C. TGF- β Pathway in Saliva Gland Fibrosis Int. J. Mol. Sci. 2020, 21, 9138; doi:10.3390/ijms21239138.
2. Massagué J. TGF- β signalling in context. Nat Rev Mol Cell Biol. 2012; 13(10):616-30.
3. Derynck R, Budi EH. Specificity, versatility, and control of TGF- β family signaling. Sci Signal. 2019; 12(570):eaav5183.
4. Lopez-Otin C, Blasco MA, Partridge L, Serrano M, Kroemer G. The hallmarks of aging. Cell 2013; 153,1194-217.
5. He S, Sharpless NE. Senescence in Health and Disease. Cell 2017; 169, 1000-11.
6. Passarino G, De Rango F, Montesanto A. Human longevity: Genetics or Lifestyle? It takes two to tango. Immun. Ageing 2016; 13,12.
7. Cadenas E, Davies KJ. Mitochondrial free radical generation, oxidative stress, and aging. Free Radic. Biol. Med. 2000; 29,222-30.
8. Kaushik S, Cuervo AM. Proteostasis and aging. Nat. Med. 2015; 21,1406-15.
9. Morikawa M, Derynck R, Miyazono K. TGF- β and the TGF- β Family: Context-Dependent Roles in Cell and Tissue Physiology. Cold Spring Harb. Perspect. Biol. 2016; 8.
10. Miyazono K, Katsuno Y, Koinuma D, Ehata

- S, Morikawa M. Intracellular and extracellular TGF-beta signaling in cancer: Some recent topics. *Front. Med.* 2018;12,387-411.
11. Feng XH, Derynck R. Specificity and versatility in TGFbeta signaling through smads. *Annu Cell Dev Biol* 2005; 21:659-93.
12. Meng XM, Tang PM, Li J, Lan HY. TGF-b/smud signaling in renal fibrosis. *Front Physiol* 2015; 6:82
13. Xu F, Liu C, Zhou D, Zhang L. TGF-b/SMAD pathway and its regulation in hepatic fibrosis. *J Histochem Cytochem* 2016; 64:157-67.
14. Sisto M, Lorusso L, Ingravallo G, Tamma R, Ribatti D, Lisi S. The TGFb1 signaling pathway as an attractive target in the fibrosis pathogenesis of Sjögren's syndrome. *Mediators Inflamm* 2018; 2018:1965935
15. Franceschi C, Capri M, Monti D, Giunta S, Olivieri F, Sevini F, Panourgia MP, Invidia, L.; Celani, L.; Scurti, M.; et al. Inflammaging and anti-inflammaging: A systemic perspective on aging and longevity emerged from studies in humans. *Mech. Ageing Dev.* 2007; 128,92-105.
16. Li MO, Wan YY, Sanjabi S, Robertson AK, Flavell RA. Transforming growth factor-beta regulation of immune responses. *Annu Rev Immunol* 2006; 24:99-146.
17. Fox RI, Kang H, Ando D, Abrams J, Pisa E. Cytokine mRNA expression in salivary gland biopsies of Sjögren's syndrome. *J Immunol* 1994; 152:5532-9.
18. Streckfus CF, Bigler L, Navazesh M, Al-Hashimi I. Cytokine concentrations in stimulated whole saliva among patients receiving varying doses of IFN- γ symptomatic treatment of Sjögren's syndrome: A preliminary study. *Clin Oral Invest* 2000; 5:133-5.
19. Battle E, Massague J. Transforming growth factor- β signaling in immunity and cancer. *Immunity.* 2019; 50(4):924-40.
20. Chen W, Frank ME, Jin W et al. TGF-beta released by apoptotic T cells contributes to an immunosuppressive milieu. *Immunity* 2001; 14:715-25.
21. Zhang H, Jiang Z, Chang J et al. Role of NAD(P)H oxidase in transforming growth factor-beta1-induced monocyte chemoattractant protein-1 and interleukin-6 expression in rat renal tubular epithelial cells. *Nephrology* 2009; 14:302-10.
22. Shull MM, Ormsby I, Kier AB, et al. Targeted disruption of the mouse transforming growth factor- β 1 gene results in multifocal inflammatory disease. *Nature.* 1992; 359(6397):693-9.
23. Fionda C, Stabile H, Cerboni C, et al. Hitting more birds with a stone: impact of TGF- β on ILC activity in cancer. *J Clin Med.* 2020; 9(1):143.
24. Zhang F, Wang H, Wang X, et al. TGF- β induces M2-like macrophage polarization via SNAIL mediated suppression of a proinflammatory phenotype. *Oncotarget.* 2016; 7(32):52294-306.
25. Gocer P, Gurer US, Erten N, et al. Comparison of polymorphonuclear leukocyte functions in elderly patients and healthy young volunteers. *Med Princ Pract* 2005; 14:382-5.
26. Gregg R, Smith CM, Clark FJ, et al. The number of human peripheral blood CD4+ CD25 high regulatory T cells increases with age. *Clin Exp Immunol* 2005; 140:540-6.
27. Goodwin K, Viboud C, Simonsen L. Antibody response to influenza vaccination in the elderly: a quantitative review. *Vaccine* 2006; 24:1159-69.
28. Bruunsgaard H. Physical activity and modulation of systemic low level inflammation. *J Leuk Biol* 2005; 78:819-35.
29. Lin Y, Nakachi K, Ito Y. et al. Variations in serum transforming growth factor- β 1 levels with gender, age and lifestyle factors of healthy Japanese adults. *Disease Markers* 2009;

27:1,23-8.

30. Ghavazi A, Ganji A, Kshavarzaian N et al. Cytokine profile and disease severity in patients with COVID-19. *Cytokine*, 2021; 137:155323. doi: 10.1016/j.cyto.2020.155323.

31. Sanjabi S, Oh SA, Li MO. Regulation of the immune response by TGF- β : from conception to autoimmunity and infection, *Cold Spring Harbor Perspect. Biol.*2017; 9:(6).a022236.

Sağlık Alanındaki Üniversite Öğrencilerinde Aşılarla Yaklaşımın Değerlendirilmesi

İrem HABİB¹, Özer AKGÜL², Zeynep Çiğdem KAYACAN³

Öz

Amaç: Birçok enfeksiyon hastalığına ve komplikasyonlarına karşı korunma sağlayan aşılarla ilgili kaygıları belirlemek üzere sağlık alanındaki üniversite öğrencilerinde aşılarla yaklaşımın değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Kesitsel tanımlayıcı çalışmamızda üniversitemizin sağlık alanında eğitim almakta olan 350 kadın ve 113 erkek üniversite öğrencisine aşılarla ilgili görüşlerini değerlendirmeyi amaçlayan anket uygulanmıştır. Ankette demografik sorulara ek olarak aşılarla ilişkin bilgi düzeyini araştıran sorular sorulmuştur. İstatistiksel analizlerde yüzdelik oran ve Ki-kare testi kullanılmıştır.

Bulgular: Aşılarla ilişkin bilgi eksiklikleri ve buna bağlı olumsuz yaklaşımlar önemli oranlarda saptanmıştır. Ailenin eğitim düzeyi ile bilimsel olmayan yaklaşımlar arasında anlamlı ilişki belirlenmiştir ($p<0.05$).

Sonuç: Sağlık alanında üniversite öğrencilerinde pandemi döneminde dahi aşılar konusunda bilgi eksikleri varlığını sürdürmektedir ve eğitim ihtiyacı bulunmaktadır.

Anahtar Sözcükler: Aşı, Aşılama, Aşı karşıtlığı, Aşı tedirginliği

Evaluation of the Approach to Vaccines among University Students in Health Fields

Abstract

Objective: This study aimed to illuminate the hesitations concerning vaccines, which protect against many infectious diseases and their complications, among the university students in health fields and evaluate their approach.

Material and Methods: In this cross-sectional descriptive study, a questionnaire was applied to 350 female and 113 male students studying in the health fields of our university. Questions were designed for obtaining demographic information and vaccine-related perspectives. Percentage distribution and chi-square tests were used in statistical analysis.

Results: Significant rates of disinformation and lack of information were determined. A direct relation was present between nonscientific approaches and vaccine-hesitations of the students and the education level of the families ($p < 0.05$).

Conclusion: Low level of information and the need for education on vaccines, continues to exist among university students in health fields even during the pandemic

Keywords: Vaccines, Vaccination, Vaccine opposition, Vaccine hesitancy.

¹ İstanbul Aydın Üniversitesi, Tıp Fakültesi, nur34astro@hotmail.com, ORCID ID: 0000-0003-4249-0979

² İstanbul Aydın Üniversitesi, Tıp Fakültesi, ozerakgul@aydin.edu.tr, ORCID ID: 0000-0002-3802-3270

³ İstanbul Aydın Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, zeynepkayacan@aydin.edu.tr, ORCID ID: 0000-0002-2727-7048

Yazışma adresi: Dr. Zeynep Çiğdem KAYACAN, İstanbul Aydın Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye, Tel: +90533 627 7733, e-posta: zeynepkayacan@aydin.edu.tr
ORCID ID: 0000-0002-2727-7048

Geliş Tarihi: 25 Haziran 2021 Kabul Tarihi: 10 Temmuz 2021

DOI: 10.17932/IAU.TFK.2018.008/TFK_v04i3004

Giriş

Aşılar çeşitli enfeksiyon hastalıklarının mortalite ve morbiditesini azaltmada etkili ve uygun maliyetli bilimsel bir yöntem olarak toplum sağlığı alanındaki en önemli başarılar arasında gösterilmektedir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) Mart 2018 raporunda küresel bağışıklamanın yılda 2-3 milyon ölümü engellediğini açıklamıştır (1). Tarihsel olarak aşılama sonucunda aşı ile önlenebilir hastalık hızlarında ciddi düşüşler yaşanmıştır. Özellikle 1924-1944 yılları arasında büyük salgınlara ve ölümlere yol açmış olan çiçek hastalığı aşılama çalışmaları ile 1977 yılından itibaren global olarak tümüyle eradike edilmiştir. Yine çok önemli bir çocukluk çağı bulaşıcı hastalığı olan çocuk felci (polyomyelit) hastalığına karşı dünya genelinde yaygın aşılama çalışmaları yapılmış ve hastalık yok edilme aşamasına getirilmiştir. Dünya genelinde 1988 yılında 350.000 olan vaka sayısı 2017 yılında 22 vakaya kadar azaltılmıştır (2).

Aşılar enfeksiyon hastalıklarına karşı bağışıklık oluşturan ürünler olarak tanımlanmaktadır ve immünoloji ilkelerinin sağlık alanındaki en başarılı uygulamasıdır (3). Bununla birlikte, çoğu tıbbi ürün ya da yöntemde olabileceği gibi, aşılama sonrasında da bazı istenmeyen etkiler görülebilmektedir. Aşılamalar konusunda olumsuz veya karşı görüşe sahip kişi ve gruplar 19. yüzyılda ortaya çıkmış ve bugüne kadar varlıklarını sürdürmüşlerdir. Bu grupların temel argüman ya da kaygıları aşıların yeterli koruma sağlamadığı, alternatif yöntemlerin aşıların yerini tutabileceği, hastalığı geçirerek bağışıklık kazanmanın daha uygun olduğu, inanışları gereği vücuda yabancı müdahaleyi kabul etmemeleri, aşıların ciddi ve kalıcı yan etkilerinin olduğu ya da aşıların içeriğinde bulunabilen maddelerin güvenli olmadığı ve uzun vadede olumsuz etkilerinin olacağı gibi bilimsel olmayan görüş veya varsayımlardan kaynaklanmaktadır (4-6). Aşı karşıtlığı tek bir aşıya karşı olmaktan tüm aşıları reddetmeye kadar uzanan farklı boyutlardaki davranış biçimidir. Dünyada aşı reddi vakalarının son

yıllarda hızla tehlikeli boyutlara ulaşması üzerine DSÖ 2019'da çözüme kavuşturmayı planladığı 10 küresel sağlık sorunu arasında aşı karşıtlığına da yer vermiştir. Ülkemizde 2015 yılında 5091 olan aşı karşıtı aile sayısı 2016 yılında 12.000, 2017 yılında ise 23.000 olmuştur (3). Aşılama stratejilerinin başarısı aşıların yararları ya da riskleri konusunda toplumların doğru algılarına ve bununla bağlantılı olarak aşılama duydukları güvene dayanmaktadır. Aşılarla ilgili kaygılar ve bu kaygılara yol açan faktörler konusunda bilgi edinilmesi aşılama stratejilerini yönlendirecek ve aşı karşıtlığı ile mücadeleye destek olacaktır (7).

Bu çalışmada sağlık alanındaki üniversite öğrencilerinin aşılarla yaklaşımının ve yaklaşımlarını belirleyen etkenlerin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Çalışmamızda, üniversitemizin Tıp Fakültesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Diş Hekimliği Fakültesi ve Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulunda öğrenim gören 350 kadın ve 113 erkek öğrencisine internet üzerinden anket uygulanmıştır. Öğrencilere demografik sorularla birlikte aşıya yaklaşımı ölçme amaçlı 21 soru yönlendirilmiş ve "katılıyorum, bilmiyorum veya katılmıyorum" şeklinde yanıtlamaları istenmiştir. Araştırmanın değişkenleri olarak cinsiyet, öğrencinin çalışıp çalışmadığı, ailesindeki en yüksek eğitim durumu gibi tanımlayıcı bilgilerle birlikte aşılar içindeki maddeler hakkındaki bilgisini ve bilgi edinme kaynağını anlamaya yönelik sorular sorulmuştur (Tablo 1). İstatistiksel analizlerde % dağılımının yanı sıra Ki-kare testi kullanılmış, bulguların anlamlılığı istatistiksel olarak araştırılmıştır.

Bulgular

Tablo 1'de katılımcıların demografik özellikleri ve aşılarla ilgili sorulara verdikleri yanıtlar yer almaktadır. Çalışmaya katılanların %75.6'sı kadın öğrencidir ve %90.9'u herhangi bir işte çalışmamaktadır. Öğrenci ailelerinin %36.5'u

Tablo 1. Aşılarla ilişkin görüş belirlemede kullanılan anket soruları ve yanıtların dağılımı

Anket sorusu	Değişken	n	%
Cinsiyet	Kadın	350	75.6
	Erkek	113	24.4
Ailenin En Yüksek Eğitim Durumu	Yok	4	0.9
	İlköğretim	120	25.9
	Lise	129	27.9
	Üniversite	169	36.5
	Yüksek Lisans/ Doktora	41	8.9
Öğrencinin Çalışma Durumu	Çalışmıyor	421	90,9
	Çalışıyor	42	9.1
Aşılar İçindeki Maddeler Hakkında Bilgi Edinme Kaynağı	İnternet	352	76
	Sosyal Medya	154	33.3
	Arkadaş	51	11
	Bilimsel Yayın	223	48.2
	Doktor	94	20.3
Aşılar salgın hastalıklara karşı en güçlü korunma yöntemidir	Katılıyorum	321	69.3
	Bilmiyorum	116	25.1
	Katılmıyorum	26	5.6
Bulaşıcı hastalıklar az görüldüğü için aşılınmak gereksizdir	Katılıyorum	11	2.4
	Bilmiyorum	78	16.8
	Katılmıyorum	374	80,8
Herkes aşı olursa bulaşıcı hastalıklar azalır	Katılıyorum	366	79
	Bilmiyorum	67	14.5
	Katılmıyorum	30	6.5
Hastalıktan korunmak için aşı yaptırmak yerine hastalığı geçirerek bağışıklık kazanmayı tercih ederim	Katılıyorum	49	10.6
	Bilmiyorum	110	23.8
	Katılmıyorum	304	65.7
İleride diğer çocuklar aşılınmışsa kendi çocuğumun aşılmasına gerek duymam	Katılıyorum	26	5.6
	Bilmiyorum	90	19.4
	Katılmıyorum	347	74.9
Devlet sağlık kurumları tarafından önerilen aşılarla güvenirim	Katılıyorum	267	57.7
	Bilmiyorum	147	31.7
	Katılmıyorum	49	10.6
Sürü bağışıklığının ne olduğunu biliyorum	Katılıyorum	364	78.6
	Bilmiyorum	78	16.8
	Katılmıyorum	21	4.5
Aşılar insan sağlığı için değil, aşı üreticilerine kazanç sağlamak içindir	Katılıyorum	40	8.6
	Bilmiyorum	117	25.3
	Katılmıyorum	306	66.1

Anket sorusu	Değişken	n	%
Sağlıklı bir toplum için bazı aşılar zorunlu olmalıdır	Katılıyorum	395	85.3
	Bilmiyorum	38	8.2
	Katılmıyorum	30	6.5
Dini inancım nedeni ile aşı olmam çünkü aşıların içinde domuz jelatini var	Katılıyorum	15	3.2
	Bilmiyorum	54	11.7
	Katılmıyorum	394	85.1
Aşılar içindeki maddeler hakkında bilgim var	Katılıyorum	178	38.4
	Bilmiyorum	211	45.6
	Katılmıyorum	74	16
Aşıların yan etkileri beni endişelendirir	Katılıyorum	271	58.5
	Bilmiyorum	111	24
	Katılmıyorum	81	17.5
Aşıların içinde sağlığa zararlı maddeler vardır	Katılıyorum	84	18.1
	Bilmiyorum	226	48.8
	Katılmıyorum	153	33
Aşılar otizm gibi bazı başka hastalıklara neden olur	Katılıyorum	28	6
	Bilmiyorum	202	43.6
	Katılmıyorum	233	50.3
Okul çocuklarına yapılan aşılar zorunlu olmaktan çıkarılmalıdır	Katılıyorum	62	13.4
	Bilmiyorum	89	19.2
	Katılmıyorum	312	67.4
Toplum sağlığını tehlikeye attıkları için aşılanmayı reddedenlere ceza uygulanmalıdır	Katılıyorum	203	43.8
	Bilmiyorum	121	26.2
	Katılmıyorum	139	30
Toplum sağlığını korumak için bazı aşılar erişkinlerde de zorunlu olmalıdır	Katılıyorum	353	76.2
	Bilmiyorum	63	13.6
	Katılmıyorum	47	10.2
Aşılar DNA'mızla oynar	Katılıyorum	32	6.9
	Bilmiyorum	161	34.8
	Katılmıyorum	270	58.3
Aşılar kısırlığa yol açar	Katılıyorum	31	6.7
	Bilmiyorum	188	40.6
	Katılmıyorum	244	52.7
Aşılarla birlikte insanların vücuduna çip yerleştirilir	Katılıyorum	21	4.5
	Bilmiyorum	67	14.5
	Katılmıyorum	375	81

üniversite mezunudur, %8.9'u lisansüstü eğitimlidir.

Aşıların içindeki maddeleri bilmediğini belirtenler %45.6, aşıların yan etkilerinden kaygı duyanlar %58.5 oranındadır. Çoklu yanıt mümkün olan, aşı içeriğindeki maddeler hakkında bilgi edinme kaynağını irdeleyen soruda katılımcıların %76'sı olarak interneti kullanmış, %33.3 sosyal medyadan bilgi edinmiş, %48.2 bilimsel yayınlara başvurmuştur. Aşıların otizm gibi hastalıklara neden olup olmadığı sorusunun yanıtını %50.3

katılımcı otizme neden olmadığı yönünde yanıtlarken, %43.6 katılımcı bilmediğini belirtmiştir. Hastalıktan korunmak için aşı yaptırmak yerine hastalığı geçirerek bağışıklık kazanmayı tercih edenlerin oranı %10.6'dır. Toplum sağlığını tehlikeye attıkları için aşılınmayı reddedenlere ceza uygulanmalıdır diyenler ise %43.6 oranındadır (Tablo 1). Katılımcı öğrencilerin aşılarla ilişkin yaklaşımları ile ailelerinin eğitim düzeyi arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki bulunmuş ve veriler Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2. Aşılarla yaklaşım ile ailenin eğitim düzeyi arasındaki ilişki

		Ailedeki en yüksek eğitim düzeyi					p değeri
		Yok	İlköğretim	Lise	Üniversite	Yüksek Lisans / Doktora	
Aşılar salgın hastalıklara karşı en güçlü korunma yöntemidir	Katılıyorum	3	83	92	114	29	0.28
	Bilmiyorum	0	35	28	43	10	
	Katılmıyorum	1	2	9	12	2	
Bulaşıcı hastalıklar az görüldüğü için aşılınmak gereksizdir	Katılıyorum	1	0	2	5	3	0.001
	Bilmiyorum	0	29	20	20	9	
	Katılmıyorum	3	91	107	144	29	
Herkes aşı olursa bulaşıcı hastalıklar azalır	Katılıyorum	3	89	103	140	31	0.15
	Bilmiyorum	0	26	15	20	6	
	Katılmıyorum	1	5	11	9	4	
Hastalıktan korunmak için aşı yaptırmak yerine hastalığı geçirerek bağışıklık kazanmayı tercih ederim	Katılıyorum	1	13	11	16	8	0.09
	Bilmiyorum	0	38	26	41	5	
	Katılmıyorum	3	69	92	112	28	
İleride diğer çocuklar aşılansa kendi çocuğumun aşılmasına gerek duymam	Katılıyorum	2	8	5	8	3	<0.001
	Bilmiyorum	0	25	37	25	3	
	Katılmıyorum	2	87	87	136	35	
Devlet sağlık kurumları tarafından önerilen aşılarla güvenirim	Katılıyorum	2	67	69	104	25	0.19
	Bilmiyorum	1	46	46	45	9	
	Katılmıyorum	1	7	14	20	7	
Sürü bağışıklığının ne olduğunu biliyorum	Katılıyorum	3	79	110	140	32	0.003
	Bilmiyorum	1	29	17	22	9	
	Katılmıyorum	0	12	2	7	0	

		Ailedeki en yüksek eğitim düzeyi					<i>p</i> değeri
		Yok	İlköğretim	Lise	Üniversite	Yüksek Lisans / Doktora	
Aşılar insan sağlığı için değil, aşı üreticilerine kazanç sağlamak içindir	Katılıyorum	0	12	13	8	7	0.37
	Bilmiyorum	1	31	30	47	8	
	Katılmıyorum	0	77	86	114	26	
Sağlıklı bir toplum için bazı aşılar zorunlu olmalıdır	Katılıyorum	2	98	108	153	34	0.001
	Bilmiyorum	1	19	7	7	4	
	Katılmıyorum	1	3	14	9	3	
Dini inancım nedeni ile aşı olmam çünkü aşıların içinde domuz jelatini var	Katılıyorum	1	6	5	0	3	<0.001
	Bilmiyorum	0	24	16	14	0	
	Katılmıyorum	3	90	108	155	38	
Aşılar içindeki maddeler hakkında bilgim var	Katılıyorum	0	35	37	77	29	<0.001
	Bilmiyorum	3	63	64	72	9	
	Katılmıyorum	1	22	28	20	3	
Aşıların yan etkileri beni endişelendirir	Katılıyorum	1	74	75	95	26	0.76
	Bilmiyorum	2	29	33	39	8	
	Katılmıyorum	1	17	21	35	7	
Aşıların içinde sağlığa zararlı maddeler vardır	Katılıyorum	0	19	31	27	7	0.16
	Bilmiyorum	1	65	63	81	16	
	Katılmıyorum	3	36	35	61	18	
Aşılar otizm gibi bazı başka hastalıklara neden olur	Katılıyorum	1	6	6	8	7	0.01
	Bilmiyorum	1	56	62	75	8	
	Katılmıyorum	2	58	61	86	26	
Okul çocuklarına yapılan aşılar zorunlu olmaktan çıkarılmalıdır	Katılıyorum	0	18	10	28	6	0.02
	Bilmiyorum	2	30	29	26	2	
	Katılmıyorum	2	72	90	115	33	
Toplum sağlığını tehlikeye attıkları için aşılanmayı reddedenlere ceza uygulanmalıdır	Katılıyorum	2	50	51	80	20	0.68
	Bilmiyorum	1	37	38	38	7	
	Katılmıyorum	1	33	40	51	14	
Toplum sağlığını korumak için bazı aşılar erişkinlerde de zorunlu olmalıdır	Katılıyorum	3	82	96	144	28	0.007
	Bilmiyorum	1	27	18	12	5	
	Katılmıyorum	0	11	15	13	8	
Aşılar DNA'mızla oynar	Katılıyorum	0	5	12	12	3	0.15
	Bilmiyorum	2	53	44	54	8	
	Katılmıyorum	2	62	73	103	30	

		Ailedeki en yüksek eğitim düzeyi					p değeri
		Yok	İlköğretim	Lise	Üniversite	Yüksek Lisans / Doktora	
Aşılar kısırlığa yol açar	Katılıyorum	0	8	10	8	5	0.07
	Bilmiyorum	2	61	51	65	9	
	Katılmıyorum	2	51	68	96	27	
Aşılarla birlikte insanların vücuduna çip yerleştirilir	Katılıyorum	0	5	3	9	4	0.21
	Bilmiyorum	2	18	23	19	5	
	Katılmıyorum	2	97	103	141	32	

Tartışma

Aşı karşıtlığı dünyada ve ülkemizde giderek yaygınlaşmakta, bilimsel düşüncenin geri planda kalması ile birlikte aşı karşıtı görüşlere inananların sayısı artmaktadır. Toplumda belirli bir hastalığa karşı bağışık olan kişilerin oranı arttıkça hastalığın salgın yapma olasılığının azaldığı, belirli bir aşılama oranının üzerine çıktığında ise o toplumda sürü bağışıklığı yoluyla bulaş zincirinin kırıldığı ve enfeksiyon salgınlarının önenebildiği bilinmektedir. Sürü bağışıklığı olarak bilinen, tıbbi literatürde “toplum bağışıklığı” olarak da adlandırılan bu durum nedeni ile aşı olma veya olmama kararı bireysel olduğu kadar toplumsal sonuçları da olan bir karardır (6, 7).

Aşılar da bakteriyel kontaminasyonu engellemek için kullanılan ve tiomersal olarak bilinen madde organik bir cıva bileşiğidir. Aşı karşıtlarının en çok kullandığı argümanlardan biri aşıların içinde cıva olduğu ve bunun sağlığa büyük zarar verdiğidir. Doğada toprakta, havada ve sular da bulunan cıvanın 2 formu vardır: metil cıva ve etil cıva. Metil cıva vücutta birikerek yüksek dozlarda insanlarda toksik etki gösterir. Etil cıva ise metil cıvaya göre çok hızlı şekilde vücuttan atıldığı için toksik dozlara ulaşmaz ve insana zarar vermez. Tiomersal etil cıvadır ve sadece çoklu doz içeren flakon şeklindeki aşılar da bulunur. Tek kişiye yapılmak üzere hazırlanmış enjektörde bulunan aşılar da tiomersal yoktur. Tiomersalin otizm yaptığı iddiası ortaya atılmıştır, ancak yapılan bilimsel çalışmalar tiomersal ile otizm arasında

bir ilişki olmadığını göstermiştir. Alüminyum ve skualen gibi maddeler ise aşıların etkisini arttırıcı (adjuvan) olarak kullanılmaktadır. Bu maddeler de tıpkı cıva bileşikleri gibi doğada çok yaygın olarak bulunurlar ve insanlar aşılar da karşılaştıkları çok düşük miktarlardaki adjuvanlardan çok daha fazlası ile günlük hayat içinde karşılaşmaktadırlar (8-10).

Bu çalışmada sağlık alanında eğitim görmekte olan Tıp Fakültesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Diş Hekimliği Fakültesi ve Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu öğrencilerine aşılarla ilgili sorular yönlendirerek anket yapılmış ve bilgi düzeyleri belirlenmeye çalışılmıştır.

Çalışmada aşıların içinde sağlığa zararlı maddeler bulunduğunu düşünen %33, okul çocuklarına yapılan aşıların zorunlu olmaktan çıkarılmasını isteyen %13.4 öğrenci bulunduğu görülmüştür.

Sonuçlara göre hastalıktan korunmak için aşı yaptırmak yerine hastalığı geçirerek bağışıklık kazanmayı tercih eden %10.6, konuyla ilgili kesin olarak fikir beyan edemeyen %23.8 öğrenci bulunmaktadır ki bu da toplam katılımcıların üçte birinin bilimsel verilere yeterince hâkim olmadığı için hastalığın sonuçlarını göze aldığını göstermektedir. Menenjit örneğinden yola çıkılacak olunursa, aşısını olmadığı için menenjit geçiren çocuğun görme, işitme kayıplarından ekstremitte amputasyonlarına kadar bir dizi kalıcı komplikasyon ve sekelle karşılaşacağı bilerek bu sorunun olumsuz yanıtlanmış

olması mümkün görünmemektedir ve aşırı tercih etmeme yaklaşımının nedeni bilgi eksikliği olarak yorumlanmıştır. Bilgi eksikliğinin en önemli nedenlerinden biri öğrencinin kendi eğitim sürecindeki yetersizlik diye düşünülmeyle birlikte, aile içi eğitim düzeyinin de katkısı araştırılmıştır. Çalışma sonuçları göstermektedir ki, ailedeki eğitim düzeyi ne kadar yüksekse, öğrenci yanıtları bilimsel verilere o kadar yakın olmaktadır (Tablo 2). Bu doğrusal bağlantı, diğer anket sorularının önemli bir kısmında da saptanmıştır. Sağlıklı bir toplum için bazı aşuların (çocukluk çağı aşuları dâhil) zorunlu olmasının ve bazı aşuların erişkinlere de uygulanmasının gerekli olduğu, aşuların otizm gibi hastalıklara neden olmadığı ve içeriklerinde sağlığı olumsuz etkileyecek madde bulunmadığı bilimsel gerçekleri ile uyumlu yanıt verenlerin ailelerinde eğitim düzeyi anlamlı biçimde daha yüksek olarak belirlenmiştir.

Sonuç

Sonuç olarak, pandemi deneyimi yaşanmış olmasına rağmen, sağlık alanında eğitim almakta olan öğrenci gruplarında dahi bilgi eksikliği nedeniyle aşular konusunda tedirginlikler ve karşı duruşlar görülebilmektedir ve eğitim ihtiyacı sürmektedir.

KAYNAKLAR

1. Düzgün M.V, Dalgıç A.İ. Toplum sağlığı için giderek artan tehlike aşı reddi önenebilir mi?

Güncel Pediatri 2019; 17:424-34.

2. T.C. Sağlık Bakanlığı Aşı Portalı. <https://asi.saglik.gov.tr/>

3. Kader Ç. Aşı karşıtlığı: Aşı kararsızlığı ve aşı reddi. ESTÜDAM Halk Sağlığı Dergisi 2019; 4: 377-88.

4. Tekinel B. Tehlikeli olan hangisi? Aşı mı, aşı karşıtlığı mı? Aegean J Med Sci 2020; 2: 80-2.

5. Ataç Ö, Aker A.A. Aşı karşıtlığı. SD Sağlık Düşüncesi ve Tıp Kültürü Platformu. 2014;30; 42-7.

6. McClure CC, Cataldi JR, O'Leary ST. Vaccine Hesitancy: Where We Are and Where We Are Going. Clin Ther. 2017; 39(8):1550-62.

7. Dror AA, Eisenbach N, Taiber S, Morozov NG, Mizrachi M, Zigran A, Srouji S, Sela E. Vaccine hesitancy: the next challenge in the fight against COVID-19. Eur J Epidemiol. 2020; 35(8):775-9.

8. Wolfe RM, Sharp LK. Anti-vaccinationists past and present. BMJ 2002; 325: 430-2.

9. Kutlu HH, Altındış M. Aşı karşıtlığı. Flora 2018; 23: 47-58.

10. Azap A. Aşı karşıtlarının iddiaları ve gerçekler. KLİMİK Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği yayını. <https://www.klimik.org.tr/wp-content/uploads/2019/08/Aşı-Karşıtlarının-İddiaları-ve-Gerçekler.pdf>

Öğrencilerin Anatomi Dersine İlişkin Tutumlarının Değerlendirilmesi: Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Örneği

Ece BURU¹, Fatma Semanur KORKMAZ ÖNER², Necat KOYUN³,
Mehmet Emin LAYIK⁴, Duygu KORKMAZ⁵, Sıddık KESKİN⁶

Öz

Amaç: Bu çalışmanın amacı, Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi öğrencilerinin anatomi dersi ile ilgili tutumlarının değerlendirilmesidir.

Gereç ve Yöntem: Çalışmanın amacına uygun olarak 24 soru içeren ‘Anatomi Dersine İlişkin Tutum Ölçeği’, 351 öğrenciye çevrimiçi (online) olarak uygulanmıştır. Ölçekte; ‘Hiçbir Zaman’, ‘Nadiren’, ‘Bazen’, ‘Sık sık’ ve ‘Her zaman’ seçeneklerini içeren 5’li likert tipinde sorular yer almıştır. Her zaman: 1’, ‘Sık sık: 2’, ‘Bazen: 3’, ‘Nadiren: 4’, ‘Hiçbir zaman: 5’ olarak derecelendirilmiştir. Maddelere ilişkin tanımlayıcı istatistikler hesaplanmış ve maddeler arası ilişkiyi belirlemek üzere çoklu uyum analizi yapılmıştır.

Bulgular: Öğrencilerin sorulara toplamda verdikleri cevaplar baz alınarak anatomi dersine ilgilerinin ve anatomi eğitime karşı tutumlarının; %1.4’ünün düşük düzeyde %38.2’sinin orta düzeyde ve %60.4’ünün ise yüksek düzeyde olduğu görülmüştür. ‘Anatomi Tutum Ölçeği’ puan ortalaması ise 92.07±14.43 olarak bulunmuştur.

Sonuç: Anatomi eğitiminde geleneksel materyallerle (maket, kadavra, kemik vb.) yüz yüze eğitimin uygun olacağı, ancak yeni teknolojik eğitim şekillerinin de göz ardı edilemeyeceği, ayrıca anatomi eğitiminin, hekimlik mesleği ve özellikle ileride seçilebilecek cerrahi branşlar açısından birebir uygulamalı şekliyle verilmesinin daha iyi olacağı gözlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Anatomi, Kadavra, Tıp eğitimi, Tutum ölçeği

Evaluation of Students’ Attitudes towards Anatomy Course: The Case of Van Yüzüncü Yıl University Faculty of Medicine

Abstract

Objective: The aim of this study is to evaluate the attitudes of Van Yüzüncü Yıl University Faculty of Medicine students towards the Anatomy course.

Material and Methods: In accordance with the purpose of the study, ‘Anatomy Attitude Scale’ included 24 questions (items) was applied to 351 participants (students) via online. In this scale;

¹ Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anatomi Anabilim Dalı, Van, Türkiye, buruecebiber@gmail.com, ORCID ID: 0000 0002-2984-6582

² Gazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye, sema_nur_korkmaz@hotmail.com, ORCID ID: 0000-0003-3570-4799

³ Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anatomi Anabilim Dalı, Van, Türkiye, necat_1974@hotmail.com, ORCID ID: 0000-0002-6626-0302

⁴ Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıp Eğitimi ve Bilişimi Anabilim Dalı, Van, Türkiye, eminalayik@gmail.com, ORCID ID: 0000-0002-4055-3983

⁵ Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıp Eğitimi ve Bilişimi Anabilim Dalı, Van, Türkiye, korkmazd921@gmail.com, ORCID ID: 0000-0003-2969-4934

⁶ Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyoistatistik Anabilim Dalı, Van, Türkiye, skeskin973@gmail.com, ORCID ID: 0000-0001-9355-6558

Yazışma adresi: Dr. Ece BURU, Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anatomi Anabilim Dalı, Kampüs/Van, Türkiye. E-posta: buruecebiber@gmail.com Tel:05324866376 ORCID ID: 0000 0002-2984-6582

Geliş Tarihi: 6 Ekim 2021 Kabul Tarihi: 21 Ekim 2021
DOI: 10.17932/IAU.TFK.2018.008/TFK_v04i3005

there are 24 questions with 5-point Likert type. The scaling is as follows: 'Always: 1', 'Frequently: 2', 'Sometimes: 3', 'Rarely: 4', 'Never: 5'. For the questions or items, descriptive statistics were computed and Multiple correspondence analysis was performed to determine the relationships among the questions.

Results: Based on the answers given by the students to the questions in total, it is observed that their interest in Anatomy course and their attitudes towards Anatomy education; 1.4% are at low level, 38.2% at medium level and 60.4% at high level.

The mean score of "Anatomy Attitude Scale" was found 92.07 ± 14.43 .

Conclusion: As a result of the study, it was determined that face-to-face education with traditional materials such as models, cadavers and bones in anatomy education was appropriate, however, new technological education forms could be beneficial and attractive. In addition, it would be better to give one-to-one practical education for profession of medicine and especially for surgical branches to be selected in the future.

Keywords: Anatomy, Cadaver, Medical education, Attitude scale

Giriş

Anatomi eğitimi, uzun ve yorucu tıp eğitiminin önemli bir kısmını oluşturmaktadır. Özellikle cerrahi branşlarda daha da önemli olmakla birlikte, bu eğitimin kadavra (diseksiyon) üzerinde olan kısmı ise mesleğin getirdiği branşlaşma ve cerrahi yetide daha da önem kazanmaktadır. Tüm branşlarda bilgilerine ihtiyaç duyulan anatomi eğitimi, yoğun eğitim sürecinde, eğitimi veren kişiler ve öğrenciler arasında uzun bir sürece dayanan bilimsel ve sosyal bütünlük oluşturmaktadır. Yapılan çalışmalarda, anatomi eğitim modelleri ve materyalleri hakkında değişik görüşler bulunmaktadır. Anatomi eğitiminin genelde öğrenciler için en zorlu bazen de ürkütücü olan kısmı kadavra diseksiyonudur. Almanya'da yapılan bir çalışmada, katılımcıların yalnızca %14'ünde kadavra diseksiyonunun stres yaratmadığı belirtilmiştir. Diğer yandan katılımcıların %64'ünde kapalı ortamda ölü bir insan üzerinde çalışmanın verdiği stres, %36'sında ise kaybettikleri yakınlarıyla ilgili duygular ve stres geliştiği gözlenmiştir (1).

Avustralya'da yapılan bir çalışmada, anatomi eğitiminde en iyi öğretim yöntemleri analiz edilmiş ve kadavra diseksiyonu, proseksiyon, plastinasyon, medikal görüntülemeler, sınıf içi, müfredata bağlı öğrenim, canlı modeller üzerinde öğrenim, kendi kendine öğrenme gibi değişik yöntemler araştırılmış, sonuçta yeni ve modern tekniklerle eskiden beri süregelen yöntemlerin hangisinin daha üstün olduğunun halen çok açık olmadığı düşünülerek tüm yöntemlerin bir arada ve dengeli kullanılmasının

ileride geliştirilebilecek teknikler için de yol gösterici olduğu saptanmıştır (2). Keerti Singh ve ark.'nın yaptığı çalışmada, birinci sınıfta okuyan ve anatomi eğitimi alan tıp fakültesi öğrencilerinde değişik anatomi eğitim teknikleri sorgulanmıştır. Aktif ve dikkat çekici eğitim teknikleri üzerinde durulmuştur. Bu teknikler şiirsel, hikâye tarzında, şarkılar ve mizahi anlatım olarak seçilmiştir. Sonuçta, öğrencilerin büyük çoğunluğu (%84) bunları yararlı ve ileriye yönelik eğitimlerde etkili bulmuştur (3). Avustralya'da 2019'da yapılan bir çalışmada, duvarda gömülü tartışma-çalışma tahtaları eşliğinde Anatomi ve Fizyoloji eğitiminin yeterliliği tartışılmış ve sonuçta çalışmaya katılan öğrencilerin %91'i bu tür bir yeni teknikle öğrenmeyle ilk kez karşılaşmışlardır. Çalışma sonunda dönemi bitiren öğrencilerin %17'si çalışma tahtalarını kullanışlı bulmamıştır (4).

Anatomi eğitiminin bu tür laboratuvara yönelik materyaller dışında, sözel ve teorik dersler açısından da değerlendirilmesi uygun olacaktır. Bu bağlamda, anatomi eğitiminde kullanılan değişik yöntemler, anlatım şekilleri ve kullanılan materyaller hakkında, tıp fakültesi öğrencilerinin görüşlerinin belirlenmesi ve değerlendirilmesinin, anatomi eğitiminin kalitesinin artırılmasına ve gelişmesine katkı sağlayacağı düşünülmektedir. Bu çalışmada, Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi öğrencilerinin Anatomi dersi ile ilgili tutumlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Çalışma, Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi öğrencilerinin, (Dönem 1-6) anatomi dersine olan tutumlarını değerlendirmek üzere planlanmıştır. Bu amaçla 24 soru içeren ‘Anatomi Dersine İlişkin Tutum Ölçeği’, 351 öğrenciye çevrimiçi (online) olarak uygulanmıştır. Ölçekte; ‘Hiçbir Zaman’, ‘Nadiren’, ‘Bazen’, ‘Sık sık’ ve ‘Her zaman’ seçeneklerini içeren 5’li likert tipinde 24 soru bulunmaktadır. Ölçekten alınacak en düşük puan 24, en yüksek puan ise 120’dir. Ölçekte; M1, M2, M3, M5, M6, M7, M8, M9, M10, M15, M17, M23 ve M24 maddeleri; ‘Hiçbir zaman: 1’, ‘Nadiren: 2’, ‘Bazen: 3’, ‘Sık sık: 4’, ‘Her zaman: 5’ olarak derecelendirilirken, olumsuz maddeler; (M4, M11, M12, M13, M14, M16,

M18, M19, M20 M21, M22) ‘Her zaman: 1’, ‘Sık sık: 2’, ‘Bazen: 3’, ‘Nadiren: 4’, ‘Hiçbir zaman: 5’ olarak derecelendirilmiştir. Ölçeğe ilişkin maddeler ve içerdiği ifadeler Tablo 1’de verilmiştir.

Ölçek, ‘Anatomi dersine bağlılık’, ‘Anatomi dersinde sergilenen olumlu ve olumsuz davranışlar’, ‘Anatomi dersine ilişkin ön yargılar’ ve ‘Anatomi dersinin gerekliliğine olan inanç’ olmak üzere 4 alt boyuttan oluşmaktadır. Alt boyutların güvenilirlik katsayıları sırası ile 0.68, 0.77, 0.81 ve 0.79 dur. Ölçeğin genel güvenilirlik katsayısı ise 0.75’tir. Ölçekte; 24-55 puan aralığı ‘Düşük Düzey Tutum’, 56-88 puan aralığı ‘Orta Düzey Tutum’ ve 89-120 puan aralığı ‘Yüksek Düzey Tutum’ olarak değerlendirilmiştir (5).

Tablo 1. Ölçeğe ilişkin maddeler ve içerdiği ifadeler

Madde	Soru
M1	Anatomi dersinin saatini bile kaçırırsam üzülürüm
M2	Anatomi dersi seçmeli olsaydı bile bu dersi alırdım
M3	Anatomi konuları bana ilginç gelir
M4	Anatomi dersine devam zorunluluğu olmasa sevinirim
M5	İleride Anatomi konusunda ders vermek isterim
M6	Anatomi dersi keyifli geçer
M7	Bütün zorluklara rağmen Anatomi dersini aldığıma memnunum
M8	Anatomiye gerçekten severim
M9	Anatomi dersinde içim rahattır
M10	Anatomi dersine aktif olarak katılırım
M11	Anatomi dersinde uykum gelir
M12	Anatomi dersine çalışırken sıkılırım
M13	Derste kullanılan materyallerden tiksiniyorum
M14	Derste kullanılan iskeletlerden korkarım
M15	Bildiklerimi öğretim elemanı tarafından kontrol edilmesi beni motive eder
M16	Anatomi dersinde sınıf arkadaşlarımdan önünde bir konuyu tekrar etmek beni konudan soğutur
M17	Anatomiye karşı olumlu duygular taşıyorum
M18	Anatomi dersini veren öğretim elemanının yaklaşımı başarıyı etkiler
M19	Anatomi dersini almadan önce üst sınıftaki arkadaşlarımdan bu dersle ilgili duyduklarım tutumumu etkiler
M20	Anatomi dersinde uygulanan öğretim yöntemi başarıyı etkiler
M21	Başka fakülte veya üniversitelerde okuyan arkadaşlarımdan Anatomi dersinin zor olduğunu duymak bu dersten soğumama neden olur
M22	Anatomide öğrendiğim bilgileri ileride bir daha kullanacağımı zannetmem
M23	Anatomi ders saatinin daha fazla olması gerektiğine inanıyorum
M24	Anatomi dersinde öğrendiğim bilgilerin güncel konularla ilişkili olması beni ders çalışmaya daha istekli yapar

İstatistiksel Analiz

Üzerinde durulan özelliklerden sürekli değişkenler için tanımlayıcı istatistikler; Ortalama, Standart Sapma, Minimum ve Maksimum değerler olarak ifade edilirken, kategorik değişkenler için sayı ve yüzde olarak ifade edilmiştir. Ölçekte olumsuz ifade içeren maddeler ile olumlu ifade içeren maddeler arasındaki ilişkiyi belirlemek üzere çoklu uyum analizi yapılmıştır. Hesaplamalar için SPSS (ver:21) istatistik paket programı kullanılmıştır.

Bulgular

Ölçeği oluşturan maddelerin içerdiği ifadelere, öğrencilerin vermiş oldukları cevaplara ilişkin sayı ve yüzdeler Tablo 2’de verilmiştir. Tablo 2’de görüldüğü üzere, “Anatomi dersinin bir saatini bile kaçırırsam üzülürüm” ifadesine öğrencilerin %47.3’ü “Her zaman” cevabını vermiştir. Buna göre öğrencilerin yaklaşık yarısının anatomi dersinin bir saatini bile kaçırmak istemediği söylenebilir.

Tablo 2. Ölçek maddelerine ilişkin sayı ve yüzdeler

Soru	Seçenek	Sayı	(%)
M1: Anatomi dersinin bir saatini bile kaçırırsam üzülürüm	Hiçbir Zaman	16	4.6
	Nadiren	25	7.1
	Bazen	73	20.8
	Sık Sık	71	20.0
	Her Zaman	166	47.3
M2: Anatomi dersi seçmeli olsaydı bile bu dersi alırdım	Hiçbir Zaman	16	4.6
	Nadiren	14	4.0
	Bazen	45	12.8
	Sık Sık	73	20.8
	Her Zaman	203	57.8
M3: Anatomi konuları bana ilginç gelir	Hiçbir Zaman	7	2.0
	Nadiren	10	2.8
	Bazen	30	8.5
	Sık Sık	96	27.4
	Her Zaman	208	59.3
M4: Anatomi dersine devam zorunluluğu olmasa sevinirim	Hiçbir Zaman	99	28.2
	Nadiren	29	8.3
	Bazen	79	22.5
	Sık Sık	55	15.7
	Her Zaman	89	25.4

Soru	Seçenek	Sayı	(%)
M5: İleride anatomi konusunda ders vermek isterim	Hiçbir Zaman	56	16.0
	Nadiren	75	21.4
	Bazen	78	22.2
	Sık Sık	39	11.1
	Her Zaman	103	29.3
M6: Anatomi dersi keyifli geçer	Hiçbir Zaman	12	3.4
	Nadiren	7	2.0
	Bazen	51	14.5
	Sık Sık	85	24.2
	Her Zaman	196	55.8
M7: Bütün zorluklarına rağmen anatomi dersi aldığıma memnunum	Hiçbir Zaman	11	3.1
	Nadiren	8	2.3
	Bazen	35	10.0
	Sık Sık	79	22.5
	Her Zaman	218	62.1
M8: Anatomiye gerçekten severim	Hiçbir Zaman	4	1.1
	Nadiren	16	4.6
	Bazen	48	13.7
	Sık Sık	85	24.2
	Her Zaman	198	56.4
M9: Anatomi dersinde içim rahattır	Hiçbir Zaman	18	4.3
	Nadiren	22	6.3
	Bazen	58	16.5
	Sık Sık	72	20.5
	Her Zaman	184	52.4
M10: Anatomi dersine aktif olarak katılım	Hiçbir Zaman	32	9.1
	Nadiren	53	15.1
	Bazen	90	25.6
	Sık Sık	49	14.0
	Her Zaman	127	36.2
M11: Anatomi dersinde uykum gelir	Hiçbir Zaman	12	3.4
	Nadiren	12	3.4
	Bazen	76	21.7
	Sık Sık	99	28.2
	Her Zaman	152	43.3

Soru	Seçenek	Sayı	(%)
M12: Anatomi dersine çalışırken sıkılırim	Hiçbir Zaman	6	1.7
	Nadiren	19	5.4
	Bazen	73	20.8
	Sık Sık	110	31.3
	Her Zaman	143	40.7
M13: Derste kullanılan materyallerden tiksindirim	Hiçbir Zaman	5	1.4
	Nadiren	2	0.6
	Bazen	23	6.6
	Sık Sık	65	18.5
	Her Zaman	256	72.9
M14: Derste kullanılan iskeletlerden korkarım	Hiçbir Zaman	3	0.9
	Nadiren	1	0.3
	Bazen	13	3.7
	Sık Sık	28	8.0
	Her Zaman	306	87.2
M15: Bildiklerimin öğretim elemanı tarafından kontrol edilmesi beni motive eder	Hiçbir Zaman	13	3.7
	Nadiren	30	8.5
	Bazen	80	22.8
	Sık Sık	64	18.2
	Her Zaman	164	46.7
M16: Anatomi dersinde sınıf arkadaşlarımla önünde bir konuyu tekrar etmek beni o konudan soğutur	Hiçbir Zaman	26	7.4
	Nadiren	22	6.3
	Bazen	63	17.9
	Sık Sık	79	22.5
	Her Zaman	161	45.9
M17: Anatomiye karşı olumlu duygular taşıırım	Hiçbir Zaman	7	2.0
	Nadiren	8	2.3
	Bazen	52	14.8
	Sık Sık	86	24.5
	Her Zaman	198	56.4
M18: Anatomi dersini veren öğretim elemanının yaklaşımı başarıımı etkiler	Hiçbir Zaman	236	67.2
	Nadiren	78	22.2
	Bazen	25	7.1
	Sık Sık	4	1.1
	Her Zaman	8	2.3

Soru	Seçenek	Sayı	(%)
M19: Anatomi dersini almadan önce üst sınıftaki arkadaşlarımdan bu dersle ilgili duyduklarım tutumumu etkiler	Hiçbir Zaman	58	16.5
	Nadiren	69	19.7
	Bazen	96	27.4
	Sık Sık	46	13.1
	Her Zaman	82	23.4
M20: Anatomi dersinde uygulanan öğretim yöntemi başarıyı etkiler	Hiçbir Zaman	221	63.0
	Nadiren	89	25.4
	Bazen	31	8.8
	Sık Sık	6	1.7
	Her Zaman	4	1.1
M21: Başka fakülte veya üniversitelerde okuyan arkadaşlarımdan anatomi dersinin zor olduğunu duymak bu dersten soğumama neden olur	Hiçbir Zaman	15	4.3
	Nadiren	19	5.4
	Bazen	76	21.7
	Sık Sık	96	27.4
	Her Zaman	145	41.3
M22: Anatomide öğrendiğim bilgileri ileride bir daha kullanacağımı sanmam	Hiçbir Zaman	13	3.7
	Nadiren	5	1.4
	Bazen	32	9.1
	Sık Sık	60	17.1
	Her Zaman	241	68.7
M23: Anatomi ders saatinin daha fazla olması gerektiğine inanıyorum	Hiçbir Zaman	23	6.6
	Nadiren	27	7.7
	Bazen	65	18.5
	Sık Sık	66	18.8
	Her Zaman	170	48.4
M24: Anatomi dersinde öğrendiğim bilgilerin güncel konularla ilişkili olması beni ders çalışmaya daha istekli yapar	Hiçbir Zaman	5	1.4
	Nadiren	4	1.1
	Bazen	26	7.4
	Sık Sık	75	21.4
	Her Zaman	241	68.7

“Anatomi dersi seçmeli olsaydı bile bu dersi alırdım” ifadesine, öğrencilerin %57.8’i “Her Zaman”, %20.8’i ise “Sık Sık” yanıtını vermiştir. Bu durumda öğrencilerin yaklaşık %79’ unun seçmeli olsa bile anatomi dersini

almak istediği gözlenmiştir. Diğer yandan öğrencilerin yaklaşık %59’u, anatomi konularının kendilerine her zaman ilginç geldiğini ifade ederken, yaklaşık %27’si ise sıklıkla ilginç bulduklarını ifade etmiştir.

Öğrencilerin yaklaşık %41'i her zaman veya sıklıkla anatomi dersine devam zorunluluğu olmamasını tercih ettiklerini ifade etmişlerdir. Öğrencilerin %16'sı ileride hiçbir zaman anatomi dersi vermek istemediğini belirtirken, yaklaşık %40'ı her zaman veya sıklıkla ileride anatomi konusunda ders vermek istediklerini belirtmişlerdir. Öğrencilerin %55.8'i, anatomi dersinin her zaman keyifli geçtiğini belirtirken, %24.2'si ise sıklıkla keyifli geçtiğini belirtmiştir. Öğrencilerin %3.4'ü ise anatomi dersini hiçbir zaman keyifli bulmamıştır.

Öğrencilerin %62.1'i, bütün zorluklarına rağmen anatomi dersini aldığından her zaman memnun olduğunu belirtirken, %3.1'i, bu dersi almaktan hiçbir zaman memnun olmadığını ifade etmiştir. Öğrencilerin %56.4'ü, anatomi dersini her zaman gerçekten sevdiğini belirtirken, %1'i ise hiçbir zaman sevmediğini ifade etmiştir. Öğrencilerin %52.4'ü anatomi dersinde her zaman için rahat olduğunu ifade ederken, %4.3'ü hiçbir zaman rahat olmadığını belirtmiştir.

Anatomi dersine her zaman aktif olarak katılan öğrencilerin oranı %36.2 iken, %14'ü sıklıkla katıldığını ifade etmiştir. Öğrencilerin yaklaşık %9'u ise hiçbir zaman aktif olarak anatomi derslerine katılmadığını ifade etmiştir.

Öğrencilerin %43.3'ü anatomi dersinde her zaman uykusunun geldiğini belirtirken, %28.2'si sıklıkla uykusunun geldiğini ifade etmiş, hiçbir zaman uykusu gelmeyen öğrencilerin oranı ise %3.4 olmuştur. Öğrencilerin %40.7'si, anatomi dersine çalışırken her zaman sıkıldığını ifade ederken, %31.3'ü sıkça sıkıldığını ifade etmiştir. Anatomi dersine çalışırken hiçbir zaman sıkılmayan öğrencilerin oranı ise %1.7'de kalmıştır. Öğrencilerin %72.9'u anatomi dersinde kullanılan materyallerden her zaman tiksindiğini ifade ederken, öğrencilerin %18.5 ise sıklıkla tiksindiğini belirtmiştir. Öğrencilerin %87.2'si derste kullanılan iskeletlerden her zaman, %8'i ise sıklıkla korktuğunu ifade etmiştir. Öğrencilerin yalnızca %5'i ise hiçbir zaman, nadiren veya

bazen korktuğunu belirtmiştir.

Öğrencilerin yaklaşık %47'si, bildiklerinin öğretim elemanı tarafından kontrol edilmesinin, her zaman kendilerini motive ettiğini belirtmiştir. Öğrencilerin %37'si ise bildiklerinin öğretim elemanı tarafından kontrol edilmesiyle hiçbir zaman motive olamadıklarını ifade etmiştir.

Öğrencilerin %45.9'u, anatomi dersinde sınıf arkadaşlarının önünde bir konuyu tekrar etmenin, her zaman kendilerini o konudan soğuttuğunu belirtmişlerdir. Öğrencilerin %56.4'ü, anatomi dersine karşı her zaman olumlu duygular taşıdığını belirtirken, %2'si ise hiçbir zaman olumlu duygular içinde olmadığını belirtmiştir.

Öğrencilerin yaklaşık %67'si anatomi dersini veren öğretim elemanının yaklaşımının, başarı durumunu hiçbir zaman etkilemediğini belirtmiştir. Öğretim elemanının yaklaşımından başarı bakımından her zaman veya sıklıkla etkilenen öğrencilerin oranı ise yaklaşık %3 olmuştur. Öğrencilerin %23.4'ü, anatomi dersini almadan önce üst sınıftaki arkadaşlarından bu dersle ilgili duyduklarının, tutumunu her zaman etkilediğini belirtirken, %16.5'i ise hiçbir zaman etkilenmediğini belirtmiştir. Bazen etkilendiğini belirten öğrencilerin yüzdesi ise 27.4'tür. Öğrencilerin %63'ü, anatomi dersinde uygulanan öğretim yönteminin, kendilerinin başarısını hiçbir zaman etkilemediğini belirtmiştir.

Öğrencilerin yalnızca %2.8'i ise her zaman veya sıklıkla etkilediğini belirtmiştir.

Öğrencilerin %41.3'ü, "başka fakülte veya üniversitelerde okuyan arkadaşlarımdan anatomi dersinin zor olduğunu duymak bu dersten soğumama neden olur" ifadesine "Her Zaman" cevabını vermiştir. Öğrencilerin %68.7'si anatomi dersinde öğrendiği bilgileri, ileride bir daha hiçbir zaman kullanmayacaklarını düşünmektedir. İleride her zaman bilgileri kullanabileceğini düşünen öğrencilerin oranı ise yalnızca %3.7'dir.

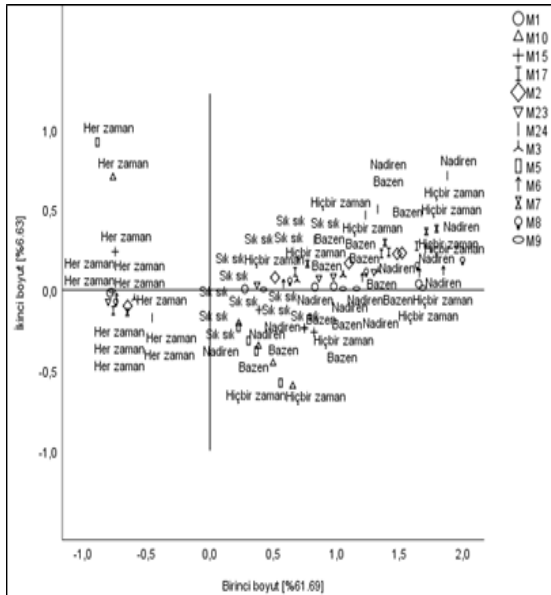
Tablo 3. Anatomi dersi Tutum Ölçeği Puanlarına ilişkin tanımlayıcı istatistikler

Anatomi Tutum Düzeyleri	Sayı	(%)
Düşük düzeyde tutum	5	1.4
Orta düzeyde tutum	134	58.3
Yüksek düzeyde tutum	212	60.4

Ortalama ± Standart Sapma	
Anatomi Tutum Ölçeği	92.07±14.43
Ortanca (minimum-maksimum)	
Anatomi Tutum Ölçeği	94 (32-114)

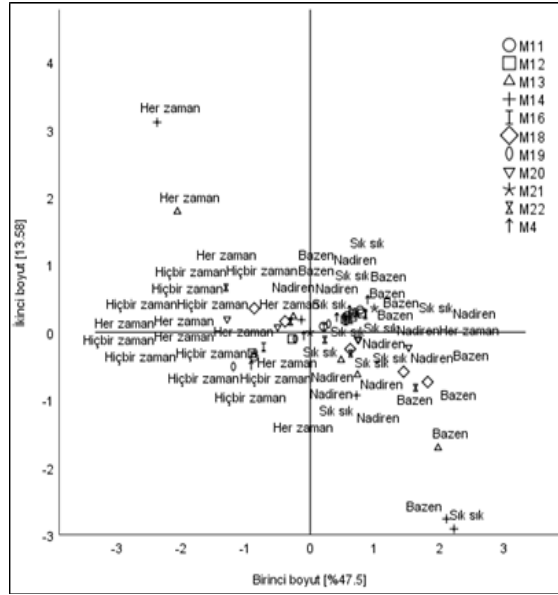
Anatomi ders saatinin daha fazla olması gerektiğine her zaman inanan öğrencilerin oranı %48.4 iken, öğrencilerin %6.6'sı hiçbir zaman fazla olmasını istememektedir. Öğrencilerin yaklaşık %69'u, anatomi dersinde öğrendiği bilgilerin, güncel konularla ilişkili olmasının, her zaman kendilerini ders çalışmaya daha istekli yaptığını belirtirken, %1.4'ü hiçbir zaman istekli olmayacağını belirtmiştir.

Öğrencilerin Anatomi Dersi Tutum Ölçeği Puanlarına ilişkin tanımlayıcı istatistikler Tablo 3' de verilmiştir. Tablo 3' de görüldüğü üzere; Öğrencilerin %1.4'ünün düşük düzeyde %38.2'sinin orta düzeyde ve %60.4'ünün ise yüksek düzeyde olduğu görülür. 'Anatomi Tutum Ölçeği' puan ortalaması ise 92.07±14.43 olarak bulunmuştur.

**Şekil 1.** Düz kodlanan maddeler için çoklu uyum analizi grafiği

Tartışma

Tıp eğitimi ve özellikle tıp eğitiminin temel bilimlerdeki en önemli parçalarından biri olan anatomi eğitimi günümüz modern eğitim modellerinde halen tartışma konusudur. Bu bilim dalının gerek görsel çeşitlilik ve

**Şekil 2.** Ters kodlanan maddeler için çoklu uyum analizi grafiği

laboratuvar ortamındaki kullanım sıklığı, gerek de öğrencilerin ve eğitimcilerin birebir kullandığı eğitim materyallerinin eğitimciler düzeyi tartışmasız biçimde anatomideki en önde giden ve önemli eğitim parçasıdır.

Düz ve ters kodlanan maddeler için çoklu uyum analizi grafiği sırası ile Şekil 1 ve Şekil 2’de verilmiştir. Şekil 1’de, düz kodlanan maddeler için birinci boyut toplam varyansın %61.69’unu açıklarken, ikinci boyut %6.63’ünü açıklamış ve toplam açıklanabilen varyans oranı %68.32 olmuştur. Benzer şekilde, ters kodlanan maddeler için birinci boyut toplam varyansın %47.5’ini açıklarken, ikinci boyut %13.58’ini açıklamış ve toplam açıklanabilen varyans oranı %61.08 olmuştur (Şekil 2). Düz ve ters kodlanan maddelerde, maddelerin kategoriler arası yüksek korelasyonlar gözlenmiştir.

Bu nedenle geleneksel ve günümüz teknolojilerinde kullanılan anatomi eğitim modelleri ve bu öğretim yöntemlerinin çeşitliliği revizyonu her gün artan bir ihtiyaçtır. Özellikle de tüm dünyada yaklaşık son 2 yıllık süreçte yaşanan Covid-19 pandemisi daha çok görsel ve birebir laboratuvar eğitimine dayanan anatomi eğitiminin öğrenciler ve akademisyenler tarafından daha da çok irdelenmesine yol açmıştır.

Covid-19 pandemisi nedeniyle birçok fakülte uzaktan eğitim sürecine girmiştir. Bunun tıp fakültelerindeki yansıması ilk 3 sene temel bilimler sürecinde anatomi dışındaki birçok branşta olumsuz bir etki oluşturmasa da aşikâr olan yüz yüze eğitim sürecinde maket, kadavra, gerçek kemik yapı üzerinde çalışma ve öğrenme prensibine dayalı olan anatomi dersi ve eğitiminde farklı olmuştur. Bununla ilgili olarak Eskişehir Osmangazi Üniversitesi tıp fakültesi 1.sınıfta okuyan 239 öğrenciye uygulanan bir ankette uzaktan eğitim sürecinde anatomi eğitimi gönüllülük esasıyla sorgulanmıştır. Anket sonucunda katılımcıların %82.4’ü anatomi eğitiminin uzaktan olmasının verimli olduğu sorusuna ‘kesinlikle katılmıyorum veya katılmıyorum’ şeklinde cevap vermiştir. Memnun kaldım ifadesine “kesinlikle katılmıyorum” veya “katılmıyorum” şeklinde işaretleyen öğrencilerin toplam yüzdesi uzaktan eğitimde teorik eğitim ile” %58.6 iken uygulamalı eğitimde bu oran %79.9’a yükselmiştir. Bu

durumda da ulaşılan ve özümseyen sonuç şu olmuştur; uzaktan eğitim sürecinin; özellikle uygulama dersleri açısından etkinliği daha düşük bulunmuştur (6). Biz de yaptığımız bu çalışmada sadece pandemi sürecini baz almadan genel olarak öğrencilerin Anatomi dersine devam zorunluluğuna bakış açısını irdelediğimizde ‘anatomi dersine devam zorunluluğu olmasa sevinirim’ sorusuna verilen cevap 99 kişiyle ve %28.2 bir oranla ‘hiçbir zaman’ olmuştur.

Triepels ve arkadaşlarının 2017’de Hollanda Maastricht Üniversitesi’nde tıp öğrencileri ile yaptığı bir çalışmada odak grubuna dayalı olarak 27 sorudan oluşan çevrimiçi bir anket düzenlenmiştir. Bu ankete lisans ve yüksek lisans düzeyinde 495 tıp öğrencisi katılmıştır. Yüksek lisans öğrencileri, anatomi çalışmasını lisans öğrencilerine göre daha az çekici bulmuşlardır (yüksek lisans öğrencilerinin %36.8’i ve lisans öğrencilerinin %47.9’u $p=0.024$). Öğrencilerin çoğu anatomi çalışmasının önemli olduğunu düşündüklerini belirtmiş olsalar da, tüm öğrencilerin %48’i 8 haftalık çalışma bloğu başına 10 saatten daha az anatomi çalışmıştır. Öğrencilerin sadece %47.9’u anatomi bilgilerini yeterli olarak değerlendirmiştir. Öğrenciler ayrıca, üç boyutlu tekniklerin anatomi bilgilerini geliştirmeye yardımcı olacağını öne sürmüşlerdir (7).

Diseksiyon ve bununla ilgili kursların anatomi eğitiminde geçerliliği ve önemi açıktır. Dubai’de spor hekimliği ve ortopedi kliniğinde, anatomi bilgisinin mevcut durumu, nerede olduğu ve ne yöne gittiği, ne tür bir yönelimle devam etmesi üzerine yapılan bir çalışmada, lisans düzeyinde yüzey anatomisine giriş, yüksek lisans düzeyinde cerrahi anatomi derslerinin işlenmesi ve her iki eğitim düzeyi için de diseksiyon kurslarının yeniden canlanması gerektiği kanısına varılmıştır (8).

Diseksiyonun son derece önemli olduğu anatomide, geçerli bir öğrenim tekniği sayılabilen diseksiyon öncesi ve sonrası çizimlerle ve faydalı olup olmadığıyla ilgili

olarak 2016 yılında B. Alsaïd ve ark.nın yaptığı bir çalışma; 2013-2014 yılları arasında Şam'da tıp fakültesi 2.sınıfta okuyan 416 öğrenci ile yapılmıştır. Üç kör grup halinde yapılan çalışmanın sonucunda 1. ve 7. haftalardaki diseksiyon öncesi ve sonrası çizimlerde oldukça yüksek oranda fark saptanmıştır. Çalışma sonucunda araştırmacılar anatomi eğitiminde çizimin olumlu yönde etkisi olduğunu bildirmiş ve bu yöntemi önermiştir (9).

Kadavra ve diseksiyon eğitiminin önemi aşikârdır. Ancak, hekim adayı olsalar da bunun öğrenciler üzerine olan duygusal etkileri de düşünülmelidir. Bu konuda Bahşi ve ark.nın 2020 yılında yaptıkları bir çalışmada tıp öğrencilerinin kadavra eğitimine karşı edindikleri duygusal tepkiler araştırılmıştır. Gaziantep Üniversitesinde 351 öğrenciye iki farklı anket uygulanarak yapılan bu çalışmada; birinci ankette kadavrayla ilk karşılaşmadan önce, 2. ankette ise kadavrayla ilk karşılaşma ve 5. karşılaşma sonrası olmak üzere iki defa öğrencilere duygusal şok, heyecan, üzüntü gibi duygular soruldu. Çalışmada kız öğrenciler erkek öğrencilere göre belirgin şekilde daha fazla heyecan, korku ve kadavra için üzüntü hissettiler. Sonuçta; kadavrayla tekrarlayan karşılaşmalarda bu olumsuz duygularda azalma görüldüğü fakat öğrencilerin kendi bedenlerini kadavra başışına verme konusunda olumsuz duygulara kapıldıkları saptandı (10).

Tabii ki Anatomi eğitimi sadece kadavra üzerine bir öğrenim değildir. Yapılan lisans ve lisansüstü öğrenci eğitimi ile ilgili bir çalışmada geleneksel anatomi eğitimi ve net olarak diseksiyon üzerine bir işleyişin yerini çoklu probleme dayalı öğrenme, plastik modeller veya bilgisayar destekli öğrenme ve müfredat entegrasyonunu da içeren çeşitli çalışma modülleri incelenmiştir. Bu çalışmanın sonucunda da geleneksel diseksiyon ve kadavra eğitiminin geçerliliği korunmakla beraber şüphesiz bir şekilde yeni teknolojik yöntemlerin birbirleriyle entegre edilmesi de gerektiği şiddetle tavsiye edilmiştir. Bu yöntemler içinde gerek plastinasyon gibi

geleneksel öğretime yakın metodlar gerekse de 3D yazıcı gibi dijitalleştirilmiş yeni yöntemler gerekli bulunmuştur. Biz de çalışma anketinde öğrencilerin anatomide kullanılan materyallere (kemik, kadavra, maket gibi) karşı tikslenme, korkma gibi tutumlarını sorguladığımızda aldığımız cevap; 'derste kullanılan materyallerden tiksindirir' sorusuna 256 kişi %72.9 ile 'her zaman' cevabını vermiştir. Aynı sorgulamada 'derste kullanılan iskeletlerden korkarım' sorusuna ise 306 kişiyle %87.2 ile 'her zaman' cevabı alınmıştır (11). Bir grup araştırmacının yaptığı diğer bir çalışmada ise özellikle klinik Anatomi açısından bakıldığında birleştirilmiş "probleme dayalı öğrenim" yaklaşımı ve öğretiminin, temel bilimlere dair öğrencilerde görülen belirsizlik ve eksikliklerle ilişkili olduğu bildirilmiştir (12).

Anatomi ve diğer tüm bilimsel aktivitelerde de kullanılabileceği düşünülen bir diğer yöntem mobil artırılmış gerçeklikle eğitim (MAG) modelidir. Anatomide MAG uygulaması ve etkileri üzerine 2015'de yapılan bir çalışmada tıp fakültesi 2.sınıfta okuyan 34 öğrenciden görüş anketi ve görüşme formu kullanılarak alınan cevaplarla veri oluşturulmuştur. Çalışmadan elde edilen veriler, öğrencilerin 'MAG' ile öğrenmeye yönelik görüşlerinin olumlu olduğu yönündedir. Öğrenciler 'MAG' ile öğrenmenin özellikle gerçeklik hissi oluşturduğunu, olayı somutlaştırdığını, derse ilgiyi yükselttiğini, rahat ve geniş bir öğrenme ortamı sağlayarak bireysel çalışmada faydalı olduğunu vurgulamışlardır. Çalışma sonucunda, anatomi eğitiminde 'MAG' uygulamalarının daha yaygın kullanılması yararlı olacaktır (13).

Birleşik Krallık'ta yapılan bir çalışmada, üroloji departmanından bir hekim, anatomi eğitimi ve önemli parçası sayılan kadavra diseksiyonunun, anatomi eğitimine dair bilgilerin, bir tıp öğrencisi ve ileride de bir hekimin özellikle seçtiği cerrahi branşta çok etkili ve önemli olduğunu bildirmiştir. Bizim çalışmamızda da irdelenen sorular içerisinde anatomide öğrenilen bilgilerin ilerideki hekimlik hayatında yararlı olup olmadığı

sorulmuş ve 241 öğrenci %68.7'lik bir oranla 'her zaman' cevabını vermiştir (14).

Sonuç

Çalışmamızda öğrencilerin anatomi eğitimine dair tutumları 24 soruluk bir çevrimiçi anketle irdelenmiştir. Bu anketin yapıldığı dönem pandemi süreci ve kısmen uzaktan eğitime dahil olduğundan, literatür de baz alınarak elde edilen verilerle tıp öğrencisinin anatomi dersi açısından uzaktan eğitime olumlu bakmadığını göstermiştir. Anatomiye dair en önemli eğitim parçası sayılan kadavra eğitiminin yüz yüze ve maket, kemik, kadavra kullanımıyla yapıldığında tıp öğrencisi açısından daha yararlı ve kalıcı olduğu sonucuna varılmıştır. Bununla beraber ankete katılan öğrencilerin büyük çoğunluğunda ders materyallerinden korkma, tikslenme cevabı mevcuttur. Bu yüzden geleneksel öğretim biçimleri yanında yeni ve teknolojik metotlar da denenmeli ve zamanla iki yöntem birbiriyle korele edilerek ortak bir model oluşturulmalıdır. Daha ileri ve yeni eğitim modelleri de teknoloji çağındaki öğrenciye cazip gelse de bu çalışmada genel yaklaşıma bakıldığında; sonuçlar anatomi eğitimi hekimlik mesleği ve özellikle ileride seçilebilecek cerrahi branşlar açısından birebir uygulamalı eğitimle daha efektif ve kalıcı olacağını göstermektedir.

KAYNAKLAR

1. Boeckers A, Brinkmann A, Jerg-Bretzke L, Lamp C, Traue HC, Boeckers TM. "How can we deal with mental distress in the dissection room?—an evaluation of the need for psychological support." *Annals of Anatomy-Anatomischer Anzeiger* 2010; 92(6):366-72.
2. Estai M, Bunt S. Best teaching practices in anatomy education: A critical review. *Annals of Anatomy-Anatomischer Anzeiger* 2016; 208:151-7.
3. Singh K, Bharatha A, Sa B, Adams OP, Majumder MAA. Teaching anatomy using an active and engaging learning strategy. *BMC medical education*. 2019; 19(1):1-8.

4. Ainscough L, Leung R, Colthorpe K. Learning how to learn: can embedded discussion boards help first-year students discover new learning strategies? *Advances in physiology education*. 2020; 44(1): 1-8.
5. Bahçeci D. (Anatomi dersinde portfolyo kullanmanın öğrencilerin bilişsel ve duyuşsal özellikleri üzerine etkisi (Yayınlanmış doktora tezi). Gazi Üniversitesi, Eğitim Bilimleri Enstitüsü, Ankara, 2006.
6. Ortadeveci A, Ermez MN, Oz S, Ozden HA. Survey study on distance anatomy education: challenges unique to anatomy. *Surgical and Radiologic Anatomy*. 2021;1-7.
7. Triepels CPR, Koppes DM, Van Kuijk SMJ, et al. Medical students' perspective on training in anatomy. *Annals of Anatomy-Anatomischer Anzeiger*. 2018; 217: 60-5.
8. Yammine K. The current status of anatomy knowledge: where are we now? where do we need to go and how do we get there? *Teaching and Learning in Medicine*. 2014; 26(2):184-8.
9. Alsaid B, & Bertrand M. Students' memorization of anatomy, influence of drawing. *Morphologie*. 2016; 100(328):2-6.
10. Bahşi İ, Topal Z, Çetkin M, Orhan M ve ark. Evaluation of attitudes and opinions of medical faculty students against the use of cadaver in anatomy education and investigation of the factors affecting their emotional responses related thereto. *Surgical and Radiologic Anatomy*. 2021; 43(4):481-7.
11. Papa V, Vaccarezza M. Teaching anatomy in the XXI century: new aspects and pitfalls. *ScientificWorldJournal*. 2013; 2013:310348.
12. Verhoeven BH, Verwijnen GM, Scherpbier AJJA, et al. "An analysis of progress test results of PBL and non-PBL students." *Medical Teacher*. 1998; 20(4):310-6.
13. Küçük S, Kapakin S, Göktaş Y. Tıp fakültesi öğrencilerinin mobil artırılmış gerçeklikle anatomi öğrenimine yönelik görüşleri. *Yükseköğretim ve Bilim Dergisi*. 2015; 3:316-23.

14. Turney BW. Anatomy in a modern medical curriculum. The Annals of The Royal College of Surgeons of England, 2007; 89(2):104-7.

Diz Artroskopisi Sırasında Gelişen Akut Alt Ekstremitte Kompartman Sendromunun Fasiyotomi ile Tedavisi

Tuğrul ERGÜN¹, Temmuz TANER², Mehmet KORKMAZ³,
Dilan ERGÜN⁴

Öz

Diz artroskopisi, günümüzde dizin eklem içi patolojilerinin tanı ve tedavi sürecinde sıklıkla tercih edilen cerrahi yöntemdir. Artroskopi sonrası; enfeksiyon, artrofibrozis, venöz tromboemboli, nörovasküler hasar ve kompartman sendromu gibi komplikasyonlarda görülmektedir. Kompartman sendromu, ekstremitede venöz dönüşün bozulmasına sebep olabilecek kadar kompartman içi basınç artışı yaparak ekstremitede iskemi ile sonuçlanabilen olaylar zinciridir. Kompartman sendromu, diz artroskopisinin iyi bilinen fakat nadir karşılaşılan komplikasyonlarından biridir. Artroskopi sıvısının ekstrasöz olmasına bağlı kompartman basıncında artış olup bu durum kompartman sendromuna kadar ilerleyebilmektedir. Bu olguda 40 yaşında menisküs patolojisi nedeniyle diz artroskopisi yapılan hastanın, diz artroskopisi esnasında gelişen akut kompartman sendromunun fasiyotomi ile tedavisi bildirilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Akut kompartman sendromu, Arterial iskemi, Diz artroskopisi

Treatment of Hyperacute Lower Extremity Compartment Syndrome as a Complication of Knee Arthroscopy with Fasciotomy

Abstract

Knee arthroscopy is currently the preferred surgical method for the diagnosis and treatment of intraarticular pathologies of the knee. After arthroscopy; infection, arthrofibrosis, venous thromboembolism, neurovascular damage and compartment syndrome can be seen as complications. Compartment syndrome is a chain of events that will result of ischemia in the extremity because of an increase in intracompartmental pressure that may cause disruption of venous return in the limb. Compartment syndrome is one of the well-known but rare complications of knee arthroscopy. There is an increase in compartment pressure due to the extravasation of arthroscopy fluid, which can progress to compartment syndrome. In this case, the treatment of the hyperacute compartment syndrome due to the extravasation of arthroscopy fluid during knee arthroscopy for meniscus pathology at the age of 40.

Keywords: Acute compartment syndrome, Arterial ischemia, Knee arthroscopy

¹İstinye Üniversitesi Bahçeşehir Liv Hospital, Ortopedi ve Travmatoloji Ana Bilim Dalı, İstanbul, drergun14@gmail.com, ORCID ID: 0000-0002-5615-3394

²Mardin Devlet Hastanesi, Kalp ve Damar Cerrahisi Kliniği, Mardin, temmuztaner@gmail.com, ORCID ID: 0000-0003-0900-8140

³İskenderun Devlet Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği, Hatay, mehmetkorkmaz1983@hotmail.com, ORCID ID: 0000-0002-2655-3725

⁴Mardin Devlet Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği, Mardin, dlanergn@yahoo.com, ORCID ID: 0000-0003-3086-5964

Yazışma adresi: Dr. Tuğrul ERGÜN, İstinye Üniversitesi Bahçeşehir Liv Hospital, Ortopedi ve Travmatoloji Ana Bilim Dalı, İstanbul. e-posta: drergun14@gmail.com Orcid ID: 0000-0002-5615-3394 Tel: 0212 999 80 99

Geliş Tarihi: 25.09.2021 Kabul Tarihi: 22.10.2021
DOI:10.17932/IAU.TFK.2018.008/tfk_v04i3006

Giriş

Artroskopik diz ameliyatları en yaygın on ortopedik prosedürden üçünü oluştur. Artroskopik menisektomi Amerika Birleşik Devletleri'nde en sık yapılan ortopedik cerrahidir (1,2). Bu prosedürlerin sıklığına rağmen, ilişkili komplikasyon oranları hakkında çok az şey bilinmektedir. Artroskopi sonrası komplikasyon yüzdesi yaklaşık %2'dir. En yaygın komplikasyonlar şunlardır: intraartiküler hasar, nörolojik hasar, vasküler hasar, kompartman sendromu, alet kırılması, postoperatif ağrı, hemartroz, sinovit, tromboembolizm, enfeksiyon, sinovyal fistül ve sıvı ekstremitasyonunu (3).

Artroskopi esnasında sıvı ekstremitasyonuna ikincil kompartman sendromu nadir görülen bir komplikasyondur. Bu ekstremitasyon, eklem kapsülünden artroskopi sıvısının eklemi dışına sızmasına izin veren kapsüller veya kas fasyalarındaki defektlerden kaynaklanmaktadır (1).

Bu olgu sunumunda menisküs patolojisi nedeniyle diz artroskopisi yapılan 40 yaşındaki hastanın işlem esnasında artroskopi sıvısının ekstremitasyonuna bağlı gelişen akut kompartman sendromunun fasiyotomi ile tedavisi anlatılmaktadır.

Olgu Sunumu

40 yaş erkek hasta, sol dizinde ağrı ve dizinde takılma şikâyeti ile ortopedi polikliniğe başvurdu. Yaklaşık 6 ay önce dizde rotasyonel yaralanma sonrası başlayan şişlik, ağrı ve merdiven çıkma esnasında dizde takılma şikâyeti olduğunu belirtti. Fizik muayenede sol diz eklem hareket açıklığı 90° saptandı. Ön çekmece ve arka çekmece testi negatif (-), McMurray testi pozitif (+) idi. Manyetik rezonans (MR) görüntülemesinde medial menisküs anterior boynuzda radial yırtık gözlemlendi. Konservatif tedavi sonrası şikâyetleri geçmeyen hastaya girişimsel artroskopi planlandı. Spinal anestezi uygulandı. Turnike altında (300 mmHg) çalışıldı. Artroskopi esnasında manuel pompa kullanıldı. Hastanın

artroskopisinde, anteromedial ve anterolateral portallerden eklem ulaşıldı. Lateral menisküs, ön çapraz bağ (ÖÇB) ve arka çapraz bağ (AÇB) intakt idi. Medial menisküs anterior boynuzunda dejeneratif radial karakterde menisküs rüptürü gözlemlendi. Parsiyel menisektomi ve debridman yapıldı. Ekstra eklem içi patoloji gözlemlenmedi. Artroskopi bitirilmeye yakın kruris posteriorunda akut şişlik ve sertlik gelişti (Resim 1).



Resim 1. Kruris posteriorunda akut şişlik ve sertlik

Turnike açılarak ekstremitte elevasyona alındı. Ancak mevcut şişlik ve ekstremitedeki gerginlikte gerileme olmadığı gözlemlendi. Distal nabızlar alınamadı. Hastanın ekstremitesinde soğukluk, solukluk ve iskemi başlaması üzerine peroperatif BT anjiyografi yapıldı. BT anjiyografide diz eklem 5 cm distalinden itibaren perivasküler sıvı ekstremitasyonuna bağlı popliteal arterin bası altında olduğu gözlemlendi. Vasküler yaralanma görülmemesi ve popliteal arterin tam kat bası altında olduğu görülmesi üzerine 5000 ünite İV heparin yapıldı. Popliteal arter distalinde akım olmadığı gözlemlendi. Perioperative kalp ve damar cerrahisi konsültasyonu sonrası hasta diz eklemi medialinden tekrar operasyona alındı. Cilt, cilt altı ve fasyalar geçilerek kas aralığından popliteal artere ulaşıldığında basının kalkması sonrası akım olduğu gözlemlendi. Peroperatif doppler ultrasonografi ile popliteal arter distali, tibialis posterior-anterior ve peroneal arterde akım gözlemlenmesi üzerine

arteriotomi ve embolektomi düşünülmedi. Kruris yüzeyel kompartman ve derin posterior kompartmanları içeren fasiyotomi yapılarak operasyon sonlandırıldı (Resim 2).



Resim 2. Kruris yüzeyel kompartman ve derin posterior kompartmanları içeren fasiyotomi

Hasta postoperatif takiplerinde elevasyon ve analjezik ile takip edildi. Klinik takiplerinde ekstremitede nörovasküler patoloji gözlenmedi. Taburcu edildi. Taburcu edildikten sonraki 2. hafta post operatif diz önü ağrısı sürdü. 15. gün sütürleri alındı. Altıncı hafta poliklinik kontrolünde eklem hareket açıklığı tam idi. McMurrey testi negatif (-) olup hastanın ek şikâyeti olmadığı görüldü.

Tartışma

Diz artroskopisi sonrası sıvı ektravazasyonu sonucu akut kompartman sendromu gelişimi nadir rastlanan, ancak iyi bilinen bir komplikasyondur (1). Kompartman sendromu, herhangi bir nedenle sekonder kapalı bir alandaki basınç artışı olarak tanımlanır. Bu durum lokal kan akımının ve perfüzyonun azalmasına veya durmasına yol açar. Venöz drenajın azalması interstisyel doku basıncını daha da arttırarak doku ödemeine neden olur. Reaksiyon olarak basıncı düşürmek için lenfatik drenaj artar. Fakat kompartman içi basıncın maksimum yükselmesi lenfatik damarların da kollapsına yol açar. Arteriyel akım kompartman sendromunun son evrelerinde etkilenir. Böylece lokal dokulara

oksijen iletimini azaltır. Ayrıca venöz dönüşü azaltarak perfüzyon basınca ve sinirler üzerinde doğrudan kompresyona yol açar. İlk müdahale, hipotansiyondan kaçınmak, ekstremitayı kalp seviyesinde tutmak ve ekstremitayı sıkın pansumanların veya alçıların çıkarılmasıdır. Semptomlar devam ederse, ilgili tüm kompartmanların acil cerrahi dekompresyonu ile kesin tedavi gereklidir (4,5).

Hastamızda işlem sonrası gelişen kompartman sendromunda arterial iskemi yapan basınç artışının bu kadar hızlı olması ve kompartmanın açılması sonrası basıncın düşmesi üzerine basıncın kalkar kalkmaz akımın eski haline dönmesi vakayı ilginç kılmıştır. BT anjiografide vasküler hasar görülmemesi üzerine, yapılan heparinin trombus oluşumunu bu sürede engellediğini düşünmekteyiz.

Artroskopi ortopedi içinde sıklıkla kullanılan bir araç olup birçok ameliyat minimal invaziv girişimlerle gerçekleştirilir. Artroskopi ameliyatı sırasında infüzyon pompası kullanımı, infüzyon sıvısının diz eklemi dışına çıkıp nadiren kompartman sendromuna yol açtığı görülmüştür (6). Olgumuzda basınç gradientini takip edemeyeceğimiz manuel basınç pompası kullanıldı. Artan sıvı basıncı etkisiyle infüzyon sıvısının eklem kapsülünde var olan defekten kruris posterior kompartmana geçip kompartman sendromu oluştuğu görüldü. Eklem içi yerleşimli olduğu düşünülen kapsüler defekte ait görüntü alınmadı.

Artroskopi ameliyatlarında çoğunlukla spinal ve periferik blok anestezi türleri tercih edilmektedir. Olgumuzda spinal anestezi uygulanmış olup literatürde kompartman sendromunun periferik sinir blokları ile birlikte de olabileceği gösterilmiştir (3).

Akut kompartman sendromunun bir başka potansiyel nedeni, artroskopi esnasında turnike kullanımıyla ilişkilidir. Turnike kullanımı sonucu ciddi komplikasyonlar olabilmektedir. Ancak turnike doğru ve kısa süre kullanıldığında nadiren komplikasyona neden olduğu görülmüştür (7). Birçok cerrah,

sabit bir turnike basıncı veya hastanın sistolik kan basıncı ile ilgili bir hesaplama sonrası elde edilen bir basınç değerini kullanarak turnike uyguladıklarını bildirmiştir. En yaygın yöntem sistolik kan basıncınının 100 mmHg üzerine bir basınç uygulamaktır. Sabit bir basınç kullanılmışsa, üst kolda genellikle 250 mmHg ve uylukta 300 mmHg olmaktadır. Maksimum turnike kullanma süresi çok tartışılan bir konudur. Turnike şişirilme sonrası iki saat boyunca güvenle çalışabilir (8). Olgumuzda turnike 300 mmHg basınçta ve 25 dakika sürmüştü. Bu nedenle turnike kullanımı ile ilişkili bir komplikasyon olarak düşünmedik.

Damar yaralanmalarının en büyük sebebi penetran yaralanmalardır (%50-90) (9). Artroskopik ÖÇB rekonstrüksiyonu sonrası, anterior tibial arter hasarı, kompartman sendromu gelişmesi daha önceki çalışmalarda bildirilmiştir (10,11). Olgumuzda ÖÇB ameliyatı kadar invaziv girişimler yapılmamış olup, yine de vasküler hasar açısından peri operatif BT anjiyografi yapılmıştır. Akut hasar görülmemiştir ve tedaviye yön vermiştir. Ayrıca bunun gibi artroskopi esnasında karşılaşılan kompartman sendromunda; ilk müdahale kompartman sendromuna yol açan nedenin ortadan kaldırılmasıdır. Akut sıkışmaya neden olabilecek eksternal kompresif etkiler (atel, turnike, bası yapan nedenler) ortadan kaldırılmalıdır. Bacak eleve edilmeli, kalp seviyesinin üstünde tutularak arteriyel kan akımı azaltılmalıdır. Muhtemel renal yetmezliği önlemek için hipovolemi, metabolik asidoz ve miyoglobulinemi değerlendirmeli, intravenöz sıvı ve destek oksijen tedavisi uygulanmalıdır. Özellikle cerrahi durumlarında, hipotansiyon perfüzyonu daha çok düşürüp doku hasarını artırabileceğinden normotansiyon sağlanmalıdır. Devamında ekstremitenin vasküler dolaşımının kontrolü yapılmalı geri dönüş olmadı ise acil olarak kompartman içi basıncı azaltmak için fasiyotomi yapılmalıdır (5). Diz artroskopisi esnasında kompartman sendromu oluşmaması için; doğru turnike kullanımı, cerrahi sürenin uzamaması,

artroskopi öncesi ekstremitenin elastik bandaj ile sarılması, önerilen artroskopi tekniklerine uyulması ve cerrahi esnasında ve sonrasında ekstremitenin gözlemlenmesi gelişebilecek komplikasyonların önüne geçebilecektir.

KAYNAKLAR

1. Salzler MJ, Lin A, Miller CD, et al. Complications after arthroscopic knee surgery. In: American Journal of Sports Medicine. 2014; 42: 292-6.
2. Garrett Jr. WE. American Board of Orthopaedic Surgery Practice of the Orthopaedic Surgeon: Part-II, Certification Examination Case Mix. J. Bone Jt. Surg. 2006; 88: 660-8.
3. Tamam C, Tamam Y. Treatment of acute lower extremity compartment syndrome as a complication of knee arthroscopy with neural therapy approach : a case report. 2016; 10: 29-31.
4. Mergen M, Başarır K. Kompartman Sendromu. J Orthop & Traumatol-Special Topics. 2010; 3:59-63.
5. Donaldson J, Haddad B, Khan WS. The Pathophysiology, Diagnosis and Current Management of Acute Compartment Syndrome. Open Orthop. J. 2014; 8:185-93.
6. Heard WMR, Chahal J, Bach BR. Recognizing and managing complications in ACL reconstruction. Sports Med. Arthrosc. 2013; 21:106-12.
7. Khan AL, Gray A. Tourniquet uses and precautions. Surg. (United Kingdom). 2014; 32: 131-3.
8. Uluçay Ç. Çapar B.Özler T.et al. Diz Artroskopisinde Çimentolama, Turnike Kullanımı, Osteotomiler ; Endikasyon ve Kullanım Teknikleri. J Orthop & Traumatol-Special Topics. 2016; 9:46-52
9. Yavuz C, Nazlı Y. Periferik damar yaralanmaları, Dicle Tıp Derg.2009; 36:161-4.
10. Wheatley B. Acute Compartment

Syndrome Following Anterior Cruciate Ligament Reconstruction with Autologous Hamstring Graft. Trauma Cases Rev. 2016; 2: 35.

11. Kim SB, Lim JW, Seo JG et al. Injury to the anterior tibial artery during bicortical tibial drilling in anterior cruciate ligament reconstruction. CiOS Clin. Orthop. Surg. 2016;

Significant Elevation in Hepatic Enzymes After the First Dose of Alemtuzumab Treatment

Musa ÖZTÜRK¹, Rabia Gökçen GÖZÜBATIK-ÇELİK²,
Fulya BAŞOĞLU KÖSEAHMET³

Abstract

There are many new treatments in Multiple Sclerosis (MS), such as monoclonal antibodies. We aimed to report the expected but crucial side effects of alemtuzumab treatment for the first time. A 32 years old female with MS had been received alemtuzumab; after therapy, 17-times increase of liver enzymes called fatal level was detected in blood tests. It could be caused by transient cell activation and infusion associated reactions (IARs). The side effects of monoclonal antibody treatments can be fatal to the patient, even if known.

Keywords: Multiple-sclerosis, Alemtuzumab, Side effect, Hypertransaminasemia

İlk Doz Alemtuzumab Tedavisinde Ciddi Karaciğer Enzim Yüksekliği

Öz

Multipl Skleroz'un (MS) yeni tedavileri arasında monoklonal antikorlar yerini almıştır. Bu olgu ile alemtuzumab tedavisinin beklenen ancak ilk kez hayati riske yol açan yan etkisini bildirmeyi amaçladık. MS tanısı ile alemtuzumab kullanan 32 yaşında kadın hastada, ilk doz tedavi sonrasında karaciğer enzimlerinde 17 kat düzeyinde önemli bir artış tespit edildi. Bu ciddi ve riskli durumun geçici hücre aktivasyonu ve infüzyonla ilişkili reaksiyonlardan (İİR'ler) kaynaklanabileceği düşünüldü. Monoklonal antikor tedavilerinin yan etkileri bilinmektedir ancak bu bilinen ve sık görülen yan etkiler bazı hastalarda hayati öneme sahip olabilir.

Anahtar Kelimeler: Multipl skleroz, Alemtuzumab, Yan etki, Hipertransaminazemi

¹ musaozturk2001@yahoo.com, ORCID ID: 0000-0001-9652-384X

² gokcen3@hotmail.com, ORCID ID: 0000-0002-1598-5944

³ fbasoglu_crh@hotmail.com, ORCID ID: 0000-0002-9277-6644

University of Health Sciences, Department of Neurology, Bakirkoy Research and Training Hospital for Neurology, Neurosurgery and Psychiatry, Istanbul, Turkey

Corresponding Author: Dr. Rabia Gokcen Gozubatik Celik, University of Health Sciences, Department of Neurology, Bakirkoy Research and Training Hospital for Neurology, Neurosurgery and Psychiatry, Istanbul, Turkey. E-mail: gokcen3@hotmail.com Tel: 212 4091515 ORCID ID: 0000-0002-1598-5944

Received Date: 22.06.2021 Accepted Date: 02.11.2021

DOI: 10.17932/IAU.TFK.2018.008/tfk_v04i3007

Introduction

Common side effects of alemtuzumab include infusion-related reactions and secondary autoimmune diseases. Liver side effects are generally considered to be rare, mild, and temporary (1,2). Although the efficacy of alemtuzumab has been reported in many studies, clinical trials are still needed for its safety. We report a patient developed infusion-related reactions accompanied by severe increase in liver enzymes after the first dose.

Case report

32 years old female patient had been diagnosed with Relapsing Remitting Multiple Sclerosis (RRMS) since 2004 after an optic neuritis (ON) attack. Cranial and cervical Magnetic Resonance Imaging (MRI) revealed lesions consisted with MS including periventricular, corpus callosum and cervical regions with minimal contrast enhancement on cranial era. In cerebrospinal fluid (CSF), IgG index was high and there were no oligoclonal bands. Three years later, she had another attack in her right eye and interferon beta 1b was started (other differential diagnoses such as neuromyelitis

optica spectrum disorders, vasculitis were excluded). She was well on interferon-beta-1b therapy until 2011 and had no adverse effects from this drug.

However, she had two attacks in the following two years. Her neurological examination showed walking difficulties and dysarthria as sequela after high dose steroid regimens. She got gradually worse and started to slowly develop spasticity in the lower extremities although she was still able to walk independently (EDSS: 3.0). Due to getting worse gradually, fingolimod was started in 2015 with a diagnosis of progressive multiple sclerosis. Between 2015-2017, she had 4 severe (sensorial, spinal, cerebral) MS relapses (EDSS: 4.0). In February 2017 she got another clinical attack with right hemiparesis and received steroids without any contrast enhancement on MRI, but she was still going for worse afterwards with walking problems and frequent falls. In December 2017 she was decided to put on first dose alemtuzumab therapy because of clinical/radiological progression (Figure1).

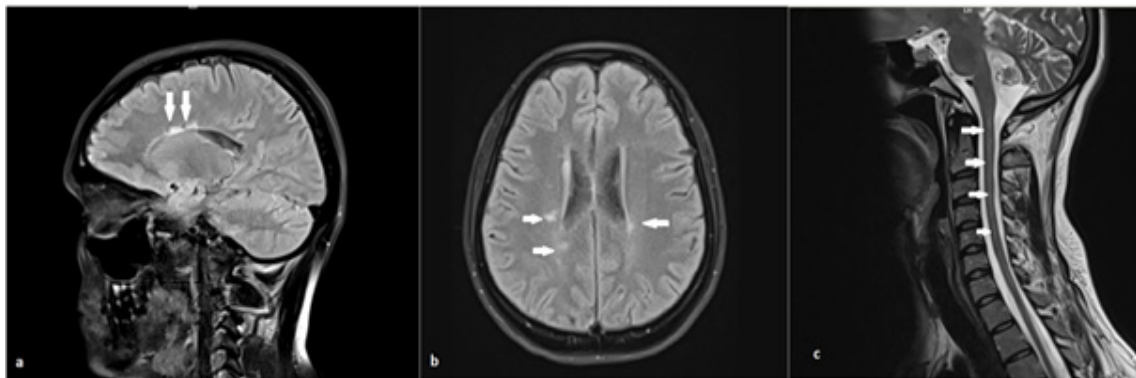


Figure 1. shows sections from the latest MRI of the patient. a. transverse b. longitudinal section of cranial MRI shows T2 hyperintense ovoid white lesions perpendicular to ventricles and on corpus callosum. c. T2 hyperintense merged lesions on cervical MRI.

The patient had no history of chronic liver disease or chronic alcohol use. All tests were normal before receiving alemtuzumab. 3 hours after starting to take alemtuzumab, paresthesia of the hands, fever, and paraparesis developed. Blood drawn at this point showed a 17-fold increase in AST; 15-fold increase in ALT (Table 1). Lymphocyte count was 30. After symptomatic therapy (antipyretic drug, hydration) in 3 hours her clinical symptoms disappeared, in 5 days laboratory testing got normal level. Other causes that increase liver enzyme (infections, exposure to substance, alcohol, other drugs) were excluded. Hepatic ultrasound (US) imaging was also normal after a few days. Due to vital side effect, alemtuzumab was stopped.

Discussion

Infusion-related reactions are common adverse effects with monoclonal antibodies. Adverse effects can be defined as signs or symptoms observed during administration of a drug or within 24 hours after that. Clinical

presentation can range from mild discomfort to fatal events (3). Although the terminology for drug-induced hypersensitivity reactions is not standard and clear, there is a form of IAR called ‘cytokine release syndrome (CRS)’ defined by monoclonal antibodies. CRS is considered to be a result of activation of monocytes, macrophages, T cells and B cells, and is characterized by an increase in levels of TNF α and IFN γ within 1 to 2 h of stimulus exposure, followed by increases in interleukin (IL)-6 which was first detected at 4 hours in ex vivo study (4). A relatively more common presentation reported in literature is transient increases in aspartate aminotransferase (AST) and alanine aminotransferase (ALT) (5), however, underlying mechanisms are still not entirely clear. They are mostly described in long term follow-ups but one research studied the effects of alemtuzumab in the first week of treatment. They found less than 3x increase in ALT, AST and GGT on 3-5 days of treatment and they returned to normal values within 30 days (5).

Table 1. Summary of the patient's blood results from day 1 to day 5.

	First Day (before infusion)	1. Day (4 hours after infusion)	2. day	3. day	4. day	5. day	Unit	Reference Range
WBC	6.58	11.60	18.99	3.62	2.46	3.13	10 ³ / μ L	4.1-11.2
Neutrophil	3.03	11.44	18.85	3.17	1.96	2.52	10 ³ / μ L	1.56-6.13
Lymphocyte	2.88	0.03	0.03	0.09	0.03	0.09	10 ³ / μ L	1.18-3.74
Monocyte	0.44	0.13	0.10	0.30	0.37	0.40	10 ³ / μ L	0.24-0.36
Eosinophil	0.20	0.00	0.00	0.04	0.06	0.09	10 ³ / μ L	0.04-0.36
Basophil	0.03	0.00	0.01	0.02	0.04	0.03	10 ³ / μ L	0.01-0.08
Hematocrit	40.9	39.7	38.3	36	39.5	41.2	%	35.0-55.0
RBC	4.82	4.65	4.54	4.09	4.56	4.77	10 ⁶ / μ L	4.0-6.20
Platelet	260	161	201	103	141	169	10 ⁶ / μ L	150-500
AST	19.20	330	195	47	27.5	19.09	U/L	0-35
ALT	13.22	199	218	106.9	86.5	60	U/L	0-35
ALP	80.54	-	-	-	-	93.5	U/L	30-120
BUN	28	28	30.6	23.7	26.8	33	mg/dL	17-43
Creatinine	0.69	0.73	0.61	0.63	0.60	0.75	mg/dL	0.51-0.95
CK	43.7	48	41	24.8	18.8	16	U/L	0-145

ALT: Alanine aminotransferase, ALP: Alkaline phosphatase, AST: Aspartate aminotransferase, BUN: Blood urea nitrogen, CK: Creatinine kinase, WBC: White blood cell count, RBC: Red blood cell count

Discussion

Infusion-related reactions are common adverse effects with monoclonal antibodies. Adverse effects can be defined as signs or symptoms observed during administration of a drug or within 24 hours after that. Clinical presentation can range from mild discomfort to fatal events (3). Although the terminology for drug-induced hypersensitivity reactions is not standard and clear, there is a form of IAR called ‘cytokine release syndrome (CRS)’ defined by monoclonal antibodies. CRS is considered to be a result of activation of monocytes, macrophages, T cells and B cells, and is characterized by an increase in levels of TNF α and IFN γ within 1 to 2 h of stimulus exposure, followed by increases in interleukin (IL)-6 which was first detected at 4 hours in *ex vivo* study (4). A relatively more common presentation reported in literature is transient increases in aspartate aminotransferase (AST) and alanine aminotransferase (ALT) (5), however, underlying mechanisms are still not entirely clear. They are mostly described in long term follow-ups but one research studied the effects of alemtuzumab in the first week of treatment. They found less than 3x increase in ALT, AST and GGT on 3-5 days of treatment and they returned to normal values within 30 days (5).

Our patient’s symptoms started 4 hours later than the start of infusion and resolved in 3 hours. Elevation of transaminases accompanied this presentation, so it is reasonable to consider this situation as a part of hypersensitivity reactions. Although we were not able to measure cytokine levels in this patient, these clinical pictures could be explained by CRS, considering timing, presence of hallmark symptoms such as pyrexia and transient worsening of neurological findings.

Although liver side effects are considered to be mild, transient and insignificant so far (3), ≥ 15 fold increase in liver enzymes is concerning and kept us from continuing with the drug. This condition can suggest a potential

for causing life threatening liver failure, so we recommend clinicians to be aware of this potentially serious side effect and consider checking enzyme levels even after seemingly mild clinical reactions.

Conclusion

The side effects of monoclonal antibody treatments may be fatal to the patient, even if known. Liver enzyme monitoring should be performed before and after treatment. Our case is the first case in the literature with vitally high enzyme levels after alemtuzumab treatment.

Funding: None

Declaration: None

Conflicts of interest: None

REFERENCES

1. Havla J, Warnke C, Derfuss T, Kappos L, Hartung H-P, Hohlfeld R. Interdisciplinary Risk Management in the Treatment of Multiple Sclerosis. *Deutsches Ärzteblatt International*. 2016; 13(51-52):879-86. [https://doi: 10.3238/arztebl.2016.0879](https://doi.org/10.3238/arztebl.2016.0879).
2. Al-Sawaf O, Fischer K, Herling CD, Ritgen M, Böttcher S, Bahlo J et al. Alemtuzumab consolidation in chronic lymphocytic leukaemia: a phase I/II multicentre trial. *Eur J Haematol*. 2017; 98(3):254-62. [https://doi: 10.1111/ejh.12825](https://doi.org/10.1111/ejh.12825).
3. Thomas K, Eisele J, Rodriguez-Lea FA, Hainke U, Ziemssen T. Acute effects of alemtuzumab infusion in patients with active relapsing-remitting MS. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2016; 3(3): e228. [https://doi: 10.1212/NXI.0000000000000228](https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000000228).
4. Sandra Vukusic S, Brassat D, Seze J, Izquierdo G, Lysandropoulos A, Moll W, Vanopdenbosch L, Arque MJ, Kertous M, Rufi P, Oreja-Guevara C. Single-Arm Study to Assess Comprehensive Infusion Guidance for the Prevention and Management of the Infusion Associated Reactions (IARs) in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis

(RRMS) Patients Treated With Alemtuzumab (EMERALD) Mult Scler Relat Disord. 2019; 29:7-14 doi: <https://doi.org/10.1016/j.msard.2019.01.019>

5. Lee DW, Gardner R, Porter DL, Louis CU,

Ahmed N, Jensen M et al. Current concepts in the diagnosis and management of cytokine release syndrome. Blood. 2014; 10:124(2):188-5. <https://doi:10.1182/blood-2014-05-552729>.

YAZAR KILAVUZU

1. Kapsam ve Amaç

Tıp Fakültesi Klinikleri dergisi, İstanbul Aydın Üniversitesi Tıp Fakültesinin bilimsel içerikli, resmi yayınıdır. Mart, Temmuz, Kasım aylarında olmak üzere yılda 3 sayı olacak şekilde yayımlanır.

Tıp Fakültesi Klinikleri, tıbbın tüm alanlarında, klinik ve temel bilim orijinal araştırma makaleleri, derlemeler, editör görüşleri ve olgu sunumları yazılarının yayımlandığı “çift-kör” hakemlik (peer-review) ilkelerine dayanan uluslararası bir dergidir.

Tıp Fakültesi Klinikleri’nde makale başvuru veya işlem ücreti uygulanmamaktadır. Yayımlanan yazılar için herhangi bir ücret ya da karşılık ödenmez.

Dergi; temel tıp bilimleri ve klinik branşlarda ulusal ve uluslararası düzeyde katkı yapan araştırma, özgün çalışma, derleme, olgu bildirimleri yayımlamayı hedeflemektedir.

2. Yayın Değerlendirme Politikası

Dergiye gönderilen yazıların, ulusal ya da uluslararası bir dergide yayımlanmamış, yayına kabul edilmemiş ya da yayın için değerlendirme aşamasında olmaması gerekir. Bu gereklilik bilimsel toplantılarda bildiri olarak sunulmuş ve özeti yayınlanmış yazıları kapsamaz ancak bu durumda bildirinin sunulduğu toplantı adı, tarihi ve yeri belirtilmelidir. Eğer makalede daha önce yayımlanmış; alıntı yazı, tablo, resim vs. mevcut ise makale yazarı, yayın hakkı sahibi ve yazarlarından yazılı izin almak ve bunu makalede belirtmek zorundadır.

Tıp Fakültesi Klinikleri’nin uluslararası indekslerde ve veritabanında, İngilizce adı “Medical Faculty Clinics”dir ve kaynaklarda belirtilirken “Med F Clinics” kısaltması ile belirtilmelidir.

Makalelerin formatı “Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publications (www.icjme.org) kurallarına göre düzenlenmelidir.

Yazıların bilimsel ve etik sorumlulukları yazarlara, telif hakkı ise İstanbul Aydın Üniversitesi’ne aittir. Yazıların içeriğinden ve kaynakların doğruluğundan yazarlar sorumludur. Yazarlar, yayın haklarının devredildiğini belirten onay belgesini (Yazarlık Katkıları, Yayın Hakkı Devri, Maddi Yardım ve Teşekkür-Kabul İzin Formu) uygun biçimde doldurarak dergi editörlüğüne göndermelidir. Bu forma dergi web adresinden (<http://www.iautipklinikleri.com>) ulaşılabilir. Bu belgenin tüm yazarlar tarafından imzalanarak dergiye gönderilmesi ile birlikte yazarlar, gönderdikleri çalışmanın başka bir dergide yayınlanmadığı ve/veya yayınlanmak üzere incelemede olmadığı konusunda garanti vermiş, bilimsel katkı ve sorumluluklarını beyan etmiş sayılırlar. Bu aşamadan sonra makaleye yeni yazar eklenemez veya yazar isim sıralamasında değişiklik yapılamaz.

Tıp Fakültesi Klinikleri’nde yayınlanmak amacıyla gönderilen ve Etik Kurul onayı alınması zorunluluğu olan deneysel, klinik ve ilaç araştırmaları için Helsinki Bildirisi’ne uygun Etik Kurul Onay Raporu gereklidir <https://www.wma.net/wp-content/uploads/2016/11/DoH-Oct2013-JAMA.pdf>

Deneysel hayvan çalışmalarında ise yazarlar, “Guide for the care and use of laboratory animals” (<http://oacu.od.nih.gov/regs/guide/guide.pdf>) yönergesi kapsamında hayvan haklarını koruduklarını belirtmeli ve kurumlarından Etik Kurul Onay Raporu almalıdır. Etik Kurul onayı ve “Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu” alındığı araştırmanın “Gereç ve Yöntem” bölümünde mutlaka (etik onay numarası ile birlikte) belirtilmelidir. Makalelerin etik kurallara uygunluğu yazarların sorumluluğundadır.

Değerlendirme sürecinde gerek görülürse editör tarafından Etik Kurul onayının bir örneği yazarlardan istenebilir.

Yazılar değerlendirme sürecinde aşırma, yanıltma ve kopya yayın açısından denetlenecek ve etik dışı durumların tespit edilmesi halinde yaptırım uygulanacaktır. Yaptırımlar Committee on Publication Ethics (COPE) kuralları kapsamında belirlenecektir. Bunun yanı sıra, intihali önlemek için yayın öncesinde tüm yazıların intihal araştırma programları ile taraması yapılmaktadır.

3. Makale Başvurusu

Yazarlar makale gönderimlerini derginin online makale kabul sistemi üzerinden yaparlar (<http://www.iatipklinikleri.com>). Bütün başvurularda Yazarlık Katkıları, Yayın Hakkı Devri, Maddi Yardım ve Teşekkür-Kabul İzin Formu doldurularak gönderilmelidir. Yazarlar onay formunu doldurarak, makalelerinin telif hakkını Tıp Fakültesi Klinikleri'ne bıraktıklarını, bilimsel katkı ve sorumluluklarını ve çıkar çatışmasına yol açabilecek mali ya da diğer ilişkilerini açıklamalıdır. Gönderilen yazıda yazışma yapılacak yazar elektronik posta adresi ve yazının tipi (araştırma, derleme, olgu sunumu vs.) belirtilmelidir.

Tüm yazarlar bilimsel katkı ve sorumluluklarını ve çıkar çatışması olmadığını bildiren toplu imza ile yayına katılmalıdır. Araştırmalara yapılan kısmi de olsa nakdi ya da aynı yardımların hangi kurum, kuruluş, ilaç-araç-gereç firmalarınca yapıldığı dipnot olarak bildirilmelidir. Yayına kabul edilmeyen yazılar yazarlara geriye yollanmaz.

4. Hakem Değerlendirmesi

Tıp Fakültesi Klinikleri bağımsız, önyargısız ve çift-kör hakemlik ilkeleri çerçevesinde yayın yapan süreli bir yayın organıdır. Editör yayın koşullarına uymayan yazıları; düzeltmek üzere yazarına geri gönderme, biçimce düzenleme veya reddetme yetkisine sahiptir. Gönderilen yazılar, editör ve editör yardımcıları ile en az iki hakem incelemesinden geçip, gerek görüldüğü takdirde, istenen değişiklikler yazarlarca yapıldıktan sonra yayımlanır.

Hakem belirleme yetkisi tamamen editör ve yayın kuruluna aittir. Hakemler belirlenirken derginin ulusal veya uluslararası yayın danışma kurulundan isimler seçilebileceği gibi yazının konusuna göre ihtiyaç duyulduğunda, yurtiçi veya yurtdışından bağımsız hakemler de belirlenebilir. Yazarlar, yayına kabul edilen yazılarda, metinde temel değişiklik yapmamak kaydı ile editör, editör yardımcıları, düzeltme yapmalarını kabul etmiş sayılır.

5. Yazım Kuralları Yazar Sorumluluğu

Makalelerin bilimsel kurallara uygunluğu yazarların sorumluluğundadır. Tüm yazarların gönderilen makalede akademik veya bilimsel olarak doğrudan katkısı olmalıdır. Yazar(lar) olarak belirlenen isim aşağıdaki özelliklere sahip olmalıdır:

- (1) Makaledeki çalışmanın, planlama, fikir, yöntem aşamalarında veya çalışmanın yürütülmesinde görev almalı.
- (2) Makalenin yazım aşamasında herhangi bir düzeyde katkısı olmalıdır.
- (3) Makalenin son halini kabul etmelidir.

Yayın, direkt ya da indirekt ticari bağlantı içeriyorsa veya çalışmaya materyal desteği veren bir kuruluş varsa, yazarlar kullanılan ticari ürün, ilaç, firma vs. ile ticari hiçbir ilişkisinin olmadığını ya da var ise nasıl bir ilişkisinin olduğunu (konsültan, diğer anlaşmalar), editöre sunum sayfasında belirtmek zorundadır.

İncelemeye sunulan çalışmada olası bir bilimsel hata, etik ihlal şüphesi veya iddiasıyla karşılaşırsa, bu dergi verilen yazıyı destek kuruluşların veya diğer yetkililerin soruşturmasına sunma hakkını saklı tutar. Bu dergi sorunun düzgün biçimde takip edilmesi sorumluluğunu kabul eder ancak gerçek soruşturmayı veya hatalar hakkında karar verme yetkisini üstlenmez.

Kısaltmalar

Makalede kullanılan kısaltmalar uluslararası kabul görmüş şekilleriyle kullanılmalı, ilk kullanıldıkları yerde açık olarak yazılmalı ve parantez içinde kısaltılmış şekli gösterilmelidir. İlaç adları kullanımında ilaçların jenerik adları Türkçe okunuşlarıyla yazılır. Laboratuvar ölçümleri Uluslararası Sistem (US; Systéme International: SI) birimleri ile bildirilmelidir.

İstatistik Değerlendirme

Makalelerin biyoistatistiksel kurallara uygunluğu yazarların sorumluluğundadır. Tüm retrospektif, prospektif ve deneysel araştırma makaleleri biyoistatistiksel olarak değerlendirilmeli ve uygun plan, analiz ve raporlama ile belirtilmelidir. Makalelerde p değerleri açık olarak verilmelidir.

Yazım Dili

Derginin yayın dili Türkçe ve İngilizce olup Türkçe makalelerde Türk Dil Kurumu'nun Türkçe Sözlüğü veya Yazım Kılavuzuna uygun yazım (www.tdk.gov.tr) geçerlidir.

İngilizce makalelerin ve özetlerin, dergiye gönderilmeden önce gerek duyulduğunda, gramer kuralları yönünden profesyonelce gözden geçirilmesi sağlanmalıdır. Ayrıca gönderilmiş olan makalelerdeki yazım ve dilbilgisi hataları, makalenin içeriğine dokunmadan, redaksiyon komitemiz tarafından düzeltilmektedir. Makalelerin yazım ve dil bilgisi kurallarına uygunluğu yazarların sorumluluğundadır.

6. Dergiye Gönderilecek Yazı Türleri ve Özellikleri

Tıp Fakültesi Klinikleri "Vancouver stili" diye anılan kurallara göre düzenlenmiş yazıları yayınlar (International Committee of Medical Journal Editors. Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals. New England Journal of Medicine, 1997; 336:309-315).

Yazılar sayfanın üst kenarından 3cm, iç ve alt kenardan 2,5 cm, dış kenardan 3,5 cm kenar boşluğu bırakılarak ve çift satır aralıklı "Arial veya Times new roman" yazı formatlarından biri ile Microsoft Word ile yazılmalıdır. Yazıların formatı şu şekildedir:

1) Makale Başlığı: Makale başlığı metnin içeriğini yansıtmalı, kelimelerin sadece baş harfi büyük olacak şekilde yazılmalı, 14 punto, ortalanmış ve koyu yazılmalı, başlık sonrası 2 satır boşluk konmalı.

2) Türkçe-İngilizce Özet ve Anahtar Kelimeler: Makalenin özeti, konunun amacını, yöntemini ve kapsamını net olarak 150-200 kelime ile ifade edecek şekilde 10 punto olarak yazılmalı.

3) Metin: A4 boyutunda üst kenarından 3 cm, iç ve alt kenardan 2,5 cm, dış kenardan 3,5 cm kenar boşluğu bırakılarak ve çift satır aralıklı "Arial veya Times new roman" yazı formatlarından biri ile Microsoft Word ile yazılmalıdır.

4) Kaynaklar ve Dipnotlar: Kaynaklar metin içerisinde cümle sonunda parantez içi numaralandırma yöntemi ile verilmeli ve Kaynaklar bölümünde numaralandırılarak yazılmalıdır.

5) Tablo ve/veya Şekiller: Tabloların numarası ve başlığı bulunmalı, ayrı ayrı sıra sayısı verilerek numaralandırılmalıdır. Tablo numarası kalın, tablo adı ise normal yazılmalıdır.

A. Araştırma Makaleleri

Bu yazılar daha önce yayınlanmamış, özgün araştırma yazıdır.

Araştırma yazıları;

- Türkçe ve İngilizce başlık,
- Türkçe ve İngilizce 500 kelimeyi geçmeyecek şekilde

Öz

Türkçe öz biçimi:

- Amaç
- Gereç ve yöntem
- Bulgular
- Sonuç

İngilizce özet biçimi:

- Objective
- Materials and methods
- Results
- Conclusion

- Türkçe ve İngilizce anahtar kelimeler,
 - Giriş,
 - Gereç ve Yöntem,
 - Bulgular,
 - Tartışma,
 - Sonuç
 - Kaynaklar (en fazla 30 kaynak gösterilebilir.)
- bölümlerinden oluşmalıdır.

B. Olgu Sunumları

Bir ya da daha fazla olgunun klinik değerlendirme açısından bilimsel önemini belirten yazılardır.

Olgu sunumları;

- Türkçe ve İngilizce başlık,
- Türkçe ve İngilizce özetler,
- Türkçe ve İngilizce anahtar kelimeler
- Ana metin (Giriş, Olgu Sunumu ve Tartışma bölümlerini içermelidir),
- Kaynaklar (En fazla 15 kaynak gösterilebilir),
- Tablo/şekil/resim bölümlerinden oluşur.

Olgu sunumlarının özeti bölümlere ayrılmış olmayıp 200 kelimeyle, yazının ana metni de 1500 kelimeyle sınırlıdır.

C. Derleme

Tıp Fakültesi Klinikleri”nde doğrudan veya davet edilen yazarlar tarafından hazırlanan bilimsel yazılardır. Uzmanlık derneklerinin hazırladıkları ve derlemelerden oluşan sayılarda “Konuk Editör” sistemi vardır.

Derlemeler Türkçe başlık, Türkçe özet ve Türkçe anahtar kelimeler, İngilizce başlık, İngilizce özet, İngilizce anahtar bölümlerinden oluşur ve yazar sayısı en fazla üç, metin dosyası en fazla 4000, kaynak sayısı da 40 ile sınırlıdır.

D. Editöre Mektup

Son bir yıl içinde dergide yayımlanan makaleler ile ilgili okuyucuların değişik görüş, tecrübe ve sorularını içeren en fazla 500 kelimelik yazılar olup kaynak sayısı 5 ile sınırlıdır. Başlık ve özet bölümleri yoktur. Hangi makaleye (sayı, tarih verilerek) ithaf olunduğu belirtilmeli ve sonunda yazarın ismi, kurumu, adresi bulunmalıdır. Mektuba cevap verildiği takdirde, editör veya makalenin yazar(lar)ı tarafından, yine dergide yayımlanarak verilir.

E. Kaynaklar

1. Tüm kaynaklar yazı içinde sıralı olarak belirtilmelidir.

2. Dörtten fazla yazarı olan yazılarda ilk üç isimden sonra “et al.” ibaresi kullanılmalıdır.

3. Dergi isimleri İndex Medicus’da kullanılan biçimde kısaltılmalıdır.

Dergi: Yazar A, Yazar B, Yazar C. Makalenin başlığı. Dergi adının kısaltılması Yıl; Cilt: Sayfa(lar).

Kitap: Yazar A, Yazar B, Yazar C. Bölüm başlığı. In: Editör A, Editör B, Editör C, eds. Kitabın adı. Kaçınıcı baskı olduğu. Yayınlanma yeri: Yayınevi; Yıl. Sayfa(lar).

Örnekler:

Dergi Yazıları

Dergi: Knyazev GG, Bocharov AV, Levin EA, Savostyanov AN, Slobodskoj-Plusnin JY. Anxiety and oscillatory responses to emotional facial expressions. Brain Res 2008 28;1227:174-88. doi: 10.1016/j.brainres.2008.06.108.

Kitaplar

Kitap bölümü: Phillips SJ, Whisnant JP. Hypertension and stroke. In: Laragh JH, Brenner BM, editors. Hypertension: Pathophysiology, Diagnosis, and Management içinde. 2nd Ed. New York: Raven Press; 1995. p. 465-478.

Kitap: Eyre HJ, Lange DP, Morris LB. Informed decisions: the complete book of cancer diagnosis, treatment, and recovery. 2nd ed. Atlanta: American Cancer Society; c2002. p.768.

Web Örneği

Hunzeker CM, Fangman W, Latkowski JM. Folliculotropic mycosis fungoides. Dermatology Online Journal. Available at:<http://dermatology.cdlib.org/131/>.

7. Yazının Yayına Gönderilmesi

Dergiye gönderilecek tüm yazıların gönderilmeden önce yazım kurallarına uygunluğu mutlaka son bir kez kontrol edilmelidir. Yazılar <http://www.iautipklinikleri.com> web sayfasından temin edilebilecek olan “yazar kontrol listesi” tamamlanarak gönderilmelidir. Yazılar, Tıp Fakültesi Klinikleri’ web sayfası üzerinden çevrimiçi olarak veya aşağıda belirtilen elektronik posta adresine konu bölümüne ATK YAZI ibaresi yazılarak gönderilmelidir. Bu yolların dışındaki vasıtalarla gönderilen yazılar değerlendirmeye alınmayacaktır.

Yazışma Tıp Fakültesi Klinikleri

Editör

Dr. Yaşar Meryem Yeşim ÜNLÜÇERÇİ

İstanbul Aydın Üniversitesi Tıp Fakültesi Florya Yerleşkesi (Halit Aydın Yerleşkesi)

Beşyol Mah.Inönü Cad.No: 38
Sefaköy-Küçükçekmece / İSTANBUL

Tel: +90 444 1 428 / 52003

E-posta: info@iautipklinikleri.com

1. Aim and Scope

Medical Faculty Clinics is the official publication of Istanbul Aydin University, Faculty of Medicine that offers scientific content. It is printed 3 times in a year in the months of March, July and November.

Medical Faculty Clinics is an international journal based on peer-review consultation principles publishing clinic and basic science, original research articles, reviews, editor views and case reports in every field of medicine.

Medical Faculty Clinics does not request application or process fees. Also, it does not pay any kind of compensation or fee for the published articles.

The journal aims to publish research, original work, review and case reports that contribute in its field on national and international levels in basic medical sciences and clinical branches.

2. Evaluation Policy

The submitted articles must not be published or accepted to be published or in the process of evaluation for publication in a national or international journal. This does not include manuscripts that are presented as a proceeding in scientific gatherings and the abstracts of which are published, however in these cases the name, date and place of the gathering must be indicated. In case there are previously published quotes, tables, images etc. in the article, it is required to take the written permissions of the author of the article, publisher and other authors and state it within the article.

The English title of this journal in international indexes and databases is “Medical Faculty Clinics” and it must be cited in references with the following abbreviation “Med F Clinics”.

The submitted articles must be arranged according to the rules of “Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publications” (www.icjme.org).

The scientific and ethic responsibilities of the manuscripts belong to their respectful authors whereas the copyrights belong to İstanbul Aydin University. The content of the manuscripts and the accuracy of their sources are in the responsibility of their authors. Authors must fill in the approval form regarding the transfer of the publishing rights accordingly (Author Contributions, Publication Copyright Transfer, Financial Aid and Appreciation-Approval Permission Form) and submit it to the journal editorship. The related form can be downloaded from the website (<http://www.iautipklinikleri.com>) of the journal. By signing and submitting this form, all the authors warrant that the work they have submitted to the Medical Faculty Clinics is not published and/or being evaluated for publishing, and acknowledge their scientific contribution and responsibilities in the work; new authors cannot be added to the article or the existing order of the author names cannot be changed after this point.

Those experimental, clinical and medication researches that require Ethics Committee Approval require Ethics Committee Approval Report in line with the Helsinki Declaration <https://www.wma.net/wp-content/uploads/2016/11/DoH-Oct2013-JAMA.pdf>.

As for the experimental works which include animals, authors must declare that they protect animal rights within the scope of “Guide for the care and use of laboratory animals” (<http://oacu.od.nih.gov/regs/guide/guide.pdf>) instructions and acquire Ethics Committee Approval Report from their institutions. The Ethics Committee Approval and “Informed Volunteer Consent Form” must be necessarily indicated in the “Materials and Methods” section of the related work (together with ethics approval number). Authors are responsible for the compatibility of the articles with the ethical regulations.

In case considered necessary the editor may request a copy of the Ethics Committee approval from the authors during the evaluation process.

The manuscripts will be checked with respect to plagiarism, distortion and copying and sanctions will be imposed on the confirmation of unethical cases. The sanctions will be determined within the scope of the rules of Committee on Publication Ethics (COPE). In addition, all submitted manuscripts are scanned with plagiarism software before publication in order to prevent plagiarism.

3. Application

Authors must submit their articles to the online article submission system of the journal (<http://www.iatipklinikleri.com>). Author Contributions, Publication Copyright Transfer, Financial Aid and Appreciation-Approval Permission Form must be filled and added to each and every submission. Authors must declare transferring the copyrights of their articles to Medical Faculty Clinics, their scientific contribution and responsibilities and their connections (financial or other) that may result in a conflict of interests. The e-mail address of the correspondent author and the type of the manuscript (research, review, case report etc.) must be indicated for the submitted article.

It is required that all the related authors consent in the publication of the manuscript with a collective signature declaring their scientific contribution and responsibilities and that there is no conflict of interests. The names of the institutions, cooperation, medication-material-equipment companies providing partial or full financial or in-kind aids for the researches must be indicated with a footnote. The manuscripts which are rejected for publication, will not be returned to their authors.

4. Referee Evaluation

Medical Faculty Clinics is a periodical that is printed within the frame of independent, unbiased and peer-review referee principles. The editor is entitled to return the manuscripts which do not meet the publication requirements, to its author for further proofreading, edit the manuscript in form or reject manuscripts. The submitted manuscripts are published after the evaluation of the editor and editor assistants together with at least two consultants (referee) and if considered necessary, after being revised by the authors for making requested changes.

The selection of a referee is completely up to the editor and editorial board. Referees may be selected among the names from the national or international editorial board of consultancy of the journal or independent referees may as well be selected locally or internationally upon necessity depending on the subject of the manuscript. For the manuscripts that are accepted for publication, authors agree to accept the revisions of the editor and editor assistants as long as no basic changes are made on the text.

5. Editorial Policies

Author Responsibility

Authors are responsible for the compatibility of their articles with the scientific rules. All the indicated authors must have direct academic or scientific contribution in the submitted article. Author(s) must bear the following qualities;

- (1) contribute in the planning, idea or method processes of the study in the article or have a part in the execution of it.
- (2) have a contribution in the writing of the article in any level.
- (3) approve the final draft of the article.

In case the publication includes direct or indirect commercial connections or has an institution providing material support for the study, authors are required to state clearly whether they are commercially related with any of the used commercial product, medication, company etc. or not to the editor on the page of presentation. If yes, authors must also indicate what kind of commercial relation (consultant, other

agreements) they bear.

In case of a possible scientific error and suspicion or allegation of ethics violation, this journal herein reserves its right of submitting the related manuscript to the investigation of the supporting institutions or other authorities. This journal herein accepts the responsibility of properly following the problem, however it does not undertake the authority to investigate or make a decision regarding the errors.

In case of a possible scientific error and suspicion or allegation of ethics violation, this journal herein reserves its right of submitting the related manuscript to the investigation of the supporting institutions or other authorities. This journal herein accepts the responsibility of properly following the problem, however it does not undertake the authority to investigate or make a decision regarding the errors.

Abbreviations

The abbreviations used in the article must be internationally valid and must be openly written in the initial use with demonstrating the abbreviation of the related concept in parenthesis. While using the names of the medicines, the generic names of the medicines must be written in the way they are pronounced in Turkish language. The laboratory measurements must be indicated with the International System (Système International: SI) units.

Statistical Evaluation

Authors are responsible for the compatibility of their articles with bio-statistical rules. All the retrospective, prospective and experimental research articles must be evaluated bio-statistically and indicated with a suitable plan, analysis and reporting. Articles must provide p values clearly.

Language

The publishing languages of the journal are Turkish and English. Articles written in Turkish language must comply with the Turkish Dictionary or Spell Dictionary of Turkish Language Association (www.tdk.gov.tr). English articles and abstracts must be professionally proofread prior to submission in case considered necessary. In addition, our redaction committee makes corrections on the submitted papers with respect to their spelling and grammar without editing their content.

Authors are responsible for the right use of language, grammar and spelling in their articles.

6. Accepted Manuscript Standards

Medical Faculty Clinics publishes manuscripts in Vancouver style (International Committee of Medical Journal Editors. Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals. New England Journal of Medicine, 1997; 336:309-315). The text must be written in Microsoft Word using either Arial or Times New Roman font style, double-space and with 3 cm top, 2.5 cm left and bottom and 3.5 cm right margin spaces left from each four sides.

The format of the text are as follows:

1) Title: The title of the article must reflect its content and must be written in bold, 14 point-size and centered with only the initial letters capitalized. The title must be followed by 2 blank lines.

2) Turkish and English Abstracts and Keywords: Expressing the purpose, method and scope of the subject clearly, the abstract of the article must be written in 10 point-size using 150-200 words.

3) Text: The text must be written in Microsoft Word using either Arial or Times New Roman font style, double-space and with 3 cm top, 2.5 cm left and bottom and 3.5 cm right margin spaces left from each four sides.

4) Bibliography and Footnotes: Using the method of numbering, sources must be given at the end of the

related sentence in parenthesis within the text as well as in the Bibliography section.

5) Table and/or Figures: Tables must be separately numbered in order and have a title; the number of the table must be typed in bold whereas the title of the table must be typed in normal style.

The submitted manuscript must include the e-mail address of the correspondent author and indicate the type (research paper, review and case report etc.) of the manuscript.

A. Research Papers

These manuscripts are original research texts that are not published previously.

Research papers consist of following sections;

- Turkish and English titles,
- Turkish and English abstracts (not exceeding 500 words)

Turkish Abstract Style:

Amaç
Gereç ve yöntem
Bulgular
Sonuç

English Abstract Style:

Objective
Materials and methods
Results
Conclusion

- Turkish and English keywords,
- Introduction
- Material and method
- Findings
- Discussion
- Conclusion
- Bibliography (30 sources at most)

B. Case Reports

These manuscripts are the texts which indicate the scientific importance of one or more cases with respect to clinical evaluation.

Case reports consist of following sections;

- Turkish and English titles,
- Turkish and English abstracts,
- Turkish and English keywords,
- Main text (including Introduction, Case Report and Discussion sections)
- Bibliography (15 sources at most)
- Tables/figures/images

The abstract of the case report is not divided into sections and is limited to 200 words, the main text is limited to 1500 words.

C. Reviews

Reviews are the scientific texts that are prepared for Medical Faculty Clinics by authors directly or by those who are invited. "Guest Editor" system is used for the issues which are prepared by expertise associations or the issues that consist of reviews.

The reviews consist of the following sections;

- Turkish and English titles,
- Turkish and English abstracts,
- Turkish and English keywords,

The number of authors must not exceed 3, the text itself must not exceed 4000 words and the number of sources are limited to 40.

D. Letter to the Editor

These are the texts that not exceeding 500 words, express the different view, experience and questions of the readers regarding the articles published in the journal in the last one year. The number of sources for these texts are limited to 5 and there is no title and abstract sections. The text must indicate (providing issue number and date) to which article it refers to and have the name, institution and the address of the author at the end. In case the letter is to be answered by the editor or the authors of the related article, the answer will be published in the journal.

E. Bibliography

1. All sources must be indicated within the text in the right order.
2. For the manuscripts which have more than four authors, "et al." expression must be used following the first three names of the authors.
3. The name of the journals must be abbreviated as used in Index Medicus.

Journal: Author A, Author B, Author C. Article Title. Abbreviation of Journal Title Year; Volume: Page(s).

Book: Author A, Author B, Author C. Section Title. In: Editor A, Editor B, Editor C, eds. Book Title. Edition Number. Publication Place: Publication House; Year. Page(s).

Examples:

Journals

Journal: Knyazev GG, Bocharov AV, Levin EA, Savostyanov AN, Slobodskoj-Plusnin JY. Anxiety and oscillatory responses to emotional facial expressions. *Brain Res* 2008 28; 1227:174-88. doi: 10.1016/j.brainres.2008.06.108.

Books

Section from a book: Phillips SJ, Whisnant JP. Hypertension and stroke. In: Laragh JH, Brenner BM, editors. *Hypertension: Pathophysiology, Diagnosis, and Management* içinde. 2nd Ed. New York: Raven Press; 1995. p. 465-478.

Book: Eyre HJ, Lange DP, Morris LB. *Informed decisions: the complete book of cancer diagnosis, treatment, and recovery*. 2nd ed. Atlanta: American Cancer Society; c2002. p.768.

Online Sources

Hunzeker CM, Fangman W, Latkowski JM. Folliculotropic mycosis fungoides. Dermatology Online Journal. Available at: <http://dermatology.cdlib.org/131/>.

7. Submission of the Manuscripts

Authors must assuredly check the compatibility of their manuscripts with the editorial guidelines one last time before submitting them to the journal. The manuscripts must be submitted by filling the “author control list” form that can be obtained from the following web page: <http://www.iautipklinikleri.com>. The manuscripts can be submitted online to the official webpage of Medical Faculty Clinics or via the e-mail provided below with the subject “ATK YAZI”. Manuscripts that are delivered by any other means than the above indicated will not be taken into consideration.

Correspondence Medical Faculty Clinics

Editor

Dr. Yaşar Meryem Yeşim ÜNLÜÇERÇİ

Istanbul Aydın University, Faculty of Medicine, Florya Campus (Halit Aydın Campus)

Beşyol Mah.Inönü Cad.No: 38

Sefaköy-Küçükçekmece / İSTANBUL

Telephone: +90 444 1 428 / 52003

E-mail: info@iautipklinikleri.com



Her türlü bilgiye ihtiyaç duyduğunuzda bilgi merkezi 7/24 kapıları sizlere açık!

"Aydınlık bir geleceğe"