

Tıp Eğitiminde Özel Çalışma Modülü: Sisplatin Kaynaklı Testis Hasarında Alfa Lipoik Asidin Koruyucu Etkilerinin Araştırılması

The Special Study Module in Medical Education: Investigation of Protective Effects of Alpha Lipoic Acid in Cisplatin-Induced Testicular Damage

Araştırma



Research

Ayşe Koçak¹, Cemre Ural², Sedenay Sifil³, Beyza Sezer⁴, Hatice Çakırlar⁵, Elif Ekin Tunga⁶, Pınar Akokay⁷, Duygu Harmancı Karagülle⁸, Çetin Pekçetin⁹, Zahide Çavdar¹⁰

DOI: 10.17942/sted.702562

Geliş/Received : 20.03.2020

Kabul/Accepted : 09.05.2020

Öz

Amaç: Özel Çalışma Modülü (ÖÇM) programı, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi'nin ilk üç yılına entegre edilmiştir. Laboratuvar araştırması kategorisinde olan ÖÇM çalışmamıza, 2017-2018 eğitim-öğretim yılında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dönem 2 düzeyinde dört öğrenci katılmıştır. Bu ÖÇM ile öğrencilere bağımsız öğrenme, bilimsel metodolojinin temel ilkeleri ve bilimsel araştırma sonuçlarının yazılı ve sözlü sunum yapma becerilerinin kazandırılması yanısıra sisplatin ile indüklenmiş testis hasarında alfa lipoik asidin p38 MAPK sinyal ileti yolağı üzerine olası etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: ÖÇM'de Wistar albino sıçanlar, kontrol (n=7), sisplatin (16 mg/kg, intraperitoneal, i.p) (hasar grubu) (n=7) ve sisplatin+alfa lipoik asit (LA) (100 mg/kg, i.p) (tedavi grubu) grubu olmak üzere üç gruba ayrıldı. Testis dokularında total p38 MAPK ve aktive olan fosforile p38 (p-p38) sinyal ileti yolağı protein ifadesi western blot yöntemi ile, hücresel lokalizasyonu ise immunohistokimya ile değerlendirildi. ÖÇM ile ilgili deney analizleri bittikten sonra, öğrenciler yazılı bir rapor hazırladı ve sonuçlarını eğitim-öğretim yılının sonunda sözlü olarak sundu. Dönem sonu verdikleri geri bildirim ile de ÖÇM sürecini değerlendirdiler.

Bulgular: ÖÇM sonunda, öğrenciler literatür tarama, bilimsel araştırma planlama, etik kurul başvurusu yapma, temel laboratuvar teknikleri ve analiz sonuçlarını değerlendirme ile ilgili deneyim kazandılar. Ayrıca, öğrenciler bilimsel makaleleri okumayı ve tartışmayı öğrendiklerini, laboratuvarından ve edindikleri araştırma becerilerinden memnun olduklarını belirttiler. Deneysel bulgular değerlendirildiğinde ise, sisplatin ile indüklenen hasar grubunda total p38 ve p-p38 protein ifadelerinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak arttığı saptandı (p<0.05). Bununla birlikte LA ile bu artış anlamlı olarak azaldı (p<0.05). İmmünohistokimyasal bulgularda da seminifer tübüllerde saptanan dağılım western blot bulguları ile benzerdi.

Sonuç: Öğrencilerin bağımsız öğrenme becerilerinin geliştirilmesi ve bilimsel metodolojinin temel ilkelerini öğrenmeleri hedeflerinden oluşan bu ÖÇM, Tıp Fakültesi müfredatında yeni ÖÇM'lerin yapılandırılmasında yol gösterici olacaktır.

Anahtar sözcükler: Özel çalışma modülü, Tıp eğitimi, p38-MAPK, Sisplatin, Testis

Abstract

Objective: The Special Study Modules (SSM) have been integrated into Dokuz Eylül University Medical School's educational activities for the first three years. In 2017-2018 academic year, four second-year students of Dokuz Eylül University Medical School participated in our SSM study, which was in the laboratory research category. The aim of this study was to investigate the possible effect of alpha lipoic acid on p38 MAPK signalling pathway in cisplatin-induced testicular damage, as well as to provide students with the skills of independent learning, knowledge on the basic principles of scientific methodology and with the ability to present scientific research results both orally and in writing.

Material and Method: In SSM, Wistar albino rats were divided into three groups: Control group (n=7), cisplatin (16 mg/kg, intraperitoneal, ip) (damage group) (n=7) and cisplatin+alpha lipoic acid (LA) (100 mg/kg, ip) (treatment group). Total p38 MAPK and phosphorylated p38 (p-p38) signalling pathway protein expression in testicular tissues were evaluated by western blot method and cellular localization was assessed through immunohistochemistry. After the experimental analyses, the students prepared a written report and presented the outcomes orally at the end of the academic year. They assessed the SSM process through the feedback they gave at the end of the term.

Findings: At the end of the special study, students gained experience in the literature review, scientific research planning, applying to an ethics committee, basic laboratory techniques and evaluating the findings of the analysis. Besides, the students stated that they learned to read and discuss scientific articles and were satisfied with the laboratory and the research skills they acquired. When the experimental findings were evaluated, it was ascertained that total p38 and p-p38 protein expressions in the cisplatin-induced damage group increased significantly compared to those in the control group (p < 0.05). However, this increase lessened significantly when LA was administered (p < 0.05). The immunohistochemical findings were similar to western blot results in terms of the distribution detected within the seminiferous tubules.

Conclusion: This SSM, aiming at improving independent learning skills of the students and enabling them to learn the basic principles of scientific methodology, will be a guide for the formation of new SSMs within the curriculum of the Medical School.

Key words: Special study module, Medical education, p38-MAPK, Cisplatin, Testis

1 Dokuz Eylül Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Moleküler Tıp AD. İzmir (Orcid No: 0000-0002-1510-2937)

2 Dokuz Eylül Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Moleküler Tıp AD. İzmir (Orcid No: 0000-0002-4613-4528)

3 Dokuz Eylül Ü. Tıp Fak. Dönem 2 Öğrencisi, İzmir (Orcid No: 0000-0002-1842-6718)

4 Dokuz Eylül Ü. Tıp Fak. Dönem 2 Öğrencisi, İzmir (Orcid No: 0000-0001-7012-6053)

5 Dokuz Eylül Ü. Tıp Fak. Dönem 2 Öğrencisi, İzmir (Orcid No: 0000-0002-0142-269X)

6 Dokuz Eylül Ü. Tıp Fak. Dönem 2 Öğrencisi, İzmir (Orcid No: 0000-0002-8636-0554)

7 Dokuz Eylül Ü. Tıp Fak. Histoloji ve Embriyoloji AD. İzmir (Orcid No: 0000-0002-0915-8694)

8 Dokuz Eylül Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Moleküler Tıp AD. İzmir (Orcid No: 0000-0001-9133-8362)

9 Dokuz Eylül Ü. Tıp Fak. Histoloji ve Embriyoloji AD. İzmir (Orcid No: 0000-0002-9406-1714)

10 Dokuz Eylül Ü. Tıp Fak. Araştırma Laboratuvarı (ARLAB), Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Moleküler Tıp AD. İzmir (Orcid No: 0000-0002-5457-198X)

Giriş

Tıp Fakültelerinde uygulanan Özel Çalışma Modülü (ÖÇM), General Medical Council (GMC) tarafından, 1993 yılında temelleri atılmış olan eğitim etkinliğidir. Bu eğitimlerin amacı, öğrencinin spesifik bir alanda öğrenmesini, bilimsel yöntemi kurmasını, araştırmasını, bilgiye ulaşmasını, kendi kendine çalışmasını ve anlamasını, çalışma sonuçlarını yazılı, sözlü, görsel olarak sunum becerilerini geliştirmesidir (1,2). ÖÇM, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde ana eğitim dışında uygulanan, öğrencilerin ilgi duyduğu alan(lar)da bilgi ve deneyimlerini artırmayı amaçlayan özel bir eğitimidir. ÖÇM'ler, 1998-1999 eğitim yılından bu yana, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi eğitiminin ilk üç yılı içerisinde yer alır. Öğrenciler, dönem başlarında belirlenen ÖÇM'ler arasından beş tercih yapmakta ve bunlardan birisine yerleştirilmektedirler. Eğer öğrencilerin çalışmak istedikleri özel bir konu varsa, bunu ilgili öğretim üyesine önceden belirtip, o konu ile ilgili ÖÇM'nin açılmasını sağlayabilmektedirler. Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi'nde yürütülen ÖÇM'ler, eğitimin ilk yılında yayın derleme, ikinci yılında araştırma ya da sosyal sorumluluk projeleri, üçüncü yılında ise yayın derleme, araştırma ve sosyal sorumluluk projeleri şeklindedir (4,5,6).

Burada sunulan ÖÇM, 2017-2018 eğitim-öğretim yılında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dönem 2 düzeyinde dört öğrenci tarafından tercih edilmiştir. Öğrencilerin bağımsız öğrenme becerilerinin geliştirilmesi, bilimsel metodolojinin temel ilkelerini öğrenmelerini hedefleyen bu ÖÇM, etik kurul izni ile (Protokol no: 3989-GOA, DEU) Wistar albino sıçanlarda sisplatin ile indüklenmiş testis hasarına karşı LA'nın koruyucu etkinliğini araştırarak bir önceki projeden kalan (7) sıçan testis dokuları kullanılarak bir "araştırma projesi" olarak gerçekleştirildi.

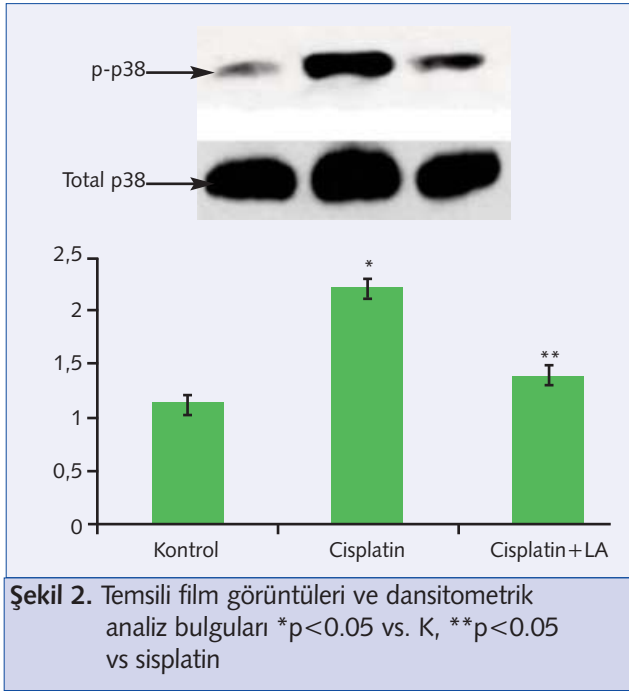
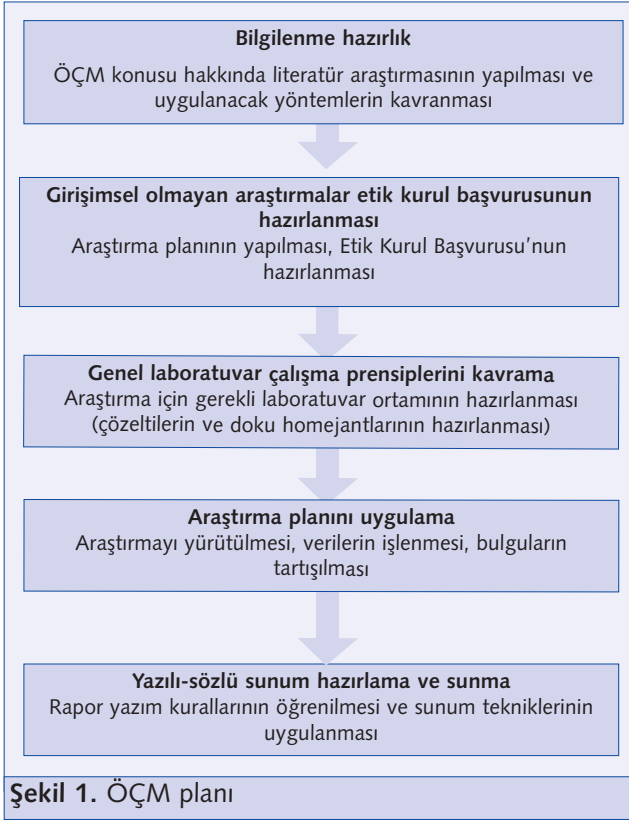
Sisplatin, kanser tedavilerinde sıklıkla kullanılan ve yüksek antitümörül aktivite gösteren antineoplastik bir ilaçtır. Bununla birlikte sisplatin uygulamasının testiküler hasar gibi üreme sistemi üzerine olan olumsuz etkileri de bilinmektedir ve ilişkili moleküler mekanizmaların başında oksidatif stresin yer aldığı gösterilmiştir (7,8,9). LA güçlü

bir antioksidandır ve LA'nın sisplatin ile indüklenmiş testis hasarında da oksidatif stresi azaltıcı etkileri daha önceki çalışmamızda gösterilmiştir (7). Bununla birlikte LA'nın bu olumlu etkilerine aracılık eden moleküler mekanizmalar henüz tanımlanabilmiş değildir. Mitojenle aktive olan protein kinaz (MAPK) sinyal ileti yolağı ailesi içinde yer alan p38 MAPK sinyal ileti yolağı oksidatif stres ile uyarılıp inflamasyon ve apoptoz gelişiminde merkezi bir rol almaktadır (10,11). Bu ÖÇM'nin amacı, sisplatin ile indüklenmiş testis hasarı üzerinde LA'nın olası koruyucu etkisinde p38 MAPK sinyal ileti yolağı rolünün araştırılmasıdır.

Gereç ve Yöntem

"Sıçanlarda sisplatin ile indüklenmiş testis hasarına karşı LA'nın p38 MAPK sinyal ileti yolağı üzerine olası koruyucu etkisinin araştırılması" başlıklı ÖÇM uygulamasına 2017-2018 eğitim-öğretim yılında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dönem 2 düzeyinde 4 öğrenci katıldı. Öğrenciler tarafından ÖÇM'nin amacı ve ÖÇM ile ilgili genel bilgiler tartışıldı ve ÖÇM planı oluşturuldu. ÖÇM'nin eğitim ve öğretim hedefleri çerçevesinde, "ÖÇM planı" adı verilen bir plan hazırlandı (Şekil 1). ÖÇM planı; (1) Bilgilenme-Hazırlık, (2) Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurul Başvurusunun Hazırlanması, (3) Genel Laboratuvar Çalışma Prensiplerini Kavrama, (4) Araştırma Planını Uygulama, (5) Yazılı-Sözlü Sunum Hazırlama ve Sunum Yapmak olarak beş ana başlık altında hazırlandı. ÖÇM planına göre haftada bir gün tüm grubun katıldığı oturumlar yapıldı. Şekil 1'deki ÖÇM planına göre her ÖÇM aşamasının başında öğretim sorumluları tarafından yararlı olacak konularda temel bilgiler verildi.

ÖÇM çalışmasında; Ekim 2017 ile Mayıs 2018 arasındaki 8 aylık dönemde, toplam 10 oturum yapıldı. Bilgilenme ve hazırlık aşamasında öğrenciler tarafından öncelikle testis dokusu, sisplatin kaynaklı testis hasarına ilişkin bilgi kaynakları araştırıldı ve temel bilgi donanımı kazandırıldı. İkinci aşamada sisplatin-testis hasarı ile p38 MAPK yolağı ve de güçlü bir antioksidan olan LA'nın olası koruyucu etkisine yönelik literatür taraması yapıldı. İlgili makaleler belirlenip, makaleler üzerinde tartışıldı. Bununla



birlikte LA'nın sisplatin kaynaklı testis hasarına karşı oksidatif stresi azaltmaya yönelik olumlu etkilerine sahip olmasına karşın bu olası etkilerine aracılık eden moleküler mekanizmaların henüz bilinmediği ortak görüşüne varıldı. Bu doğrultuda ÖÇM'nin hipotezi "LA, Sisplatin ile indüklenmiş

testis hasarında p38 MAPK sinyal ileti yolağının aktivasyonunu baskılayabilir" şeklinde oluşturuldu. Öğrenciler, bu aşamada p-38 MAPK sinyal ileti yolağının aktivasyonunu değerlendirmeye aracılık eden yöntemler üzerinde bilgi sahibi oldular, yararlanılacak teknikleri western blot ve immünohistokimya olarak belirlediler. Gönüllülük temelinde gerektiği durumlarda eğitim programında belirlenmiş ders dilimlerinin sonrasında da gelmek üzere laboratuvarında çalışma planlarını oluşturdu. p38 MAPK sinyal ileti yolağının aktive formu olan fosforile p38 (p-p38MAPK) protein ifadesi western blot tekniği ile değerlendirmek üzere aşağıdaki uygulama basamaklarını gerçekleştirdiler:

- Kontrol (n=7), sisplatin (16 mg/kg, intraperitoneal, i.p) (hasar grubu) (n=7) ve sisplatin+ alfa lipoik asit (LA) (100 mg/kg, i.p) (tedavi grubu) grubu olmak üzere üç gruptan alınan testis dokularının analize hazırlanması için doku homojenatı hazırladılar. Tüm dokular 1:8 oranında homojenat tamponu (%0.05 Brij 35, 1 µg/ml Aprotinin, Löpeptin, Pepstatin, PMSF, Sodyum vanadat içeren 50 mM Tris, pH 7.4) ile soğuk zincirde doku homojenizatörü (Tissue Lyser, Qiagen, UK marka) kullanılarak homojenize edildi. Homojenatlar 11000 xg'de +4°C'de 15 dak santrifüj edildi, elde edilen supernatantlar toplandı ve analiz süresine kadar 80 °C'de saklandı.

- Tüm supernatantlarda protein düzeyleri, Bicinkoninik Asit (BCA) yöntemi ile ölçüldü (12). Bu amaçla kolorimetrik protein analiz kiti (Pierce, Thermo, US) kullanıldı (12). Standart protein olarak sığır serum albumin (BSA) kullanıldı. Standart kalibrasyon eğrisinden yararlanılarak testis doku homojenat örneklerindeki protein düzeyleri hesaplandı.

- Western blot analizi, poliakrilamid jel elektroforezi ile proteinlerin ayrılması, proteinlerin membrana transferi, ilgili proteinin görünür duruma getirilmesi olmak üzere üç aşamada gerçekleştirilmektedir (13,14). Proteinler % 10'luk jel üzerinde (50 µg protein/kuyucuk) ayrıldı. Transfer aşamasında 0.45 µm pora sahip PVDF membrana (ThermoFisher, US) aktarıldı. Bloklama

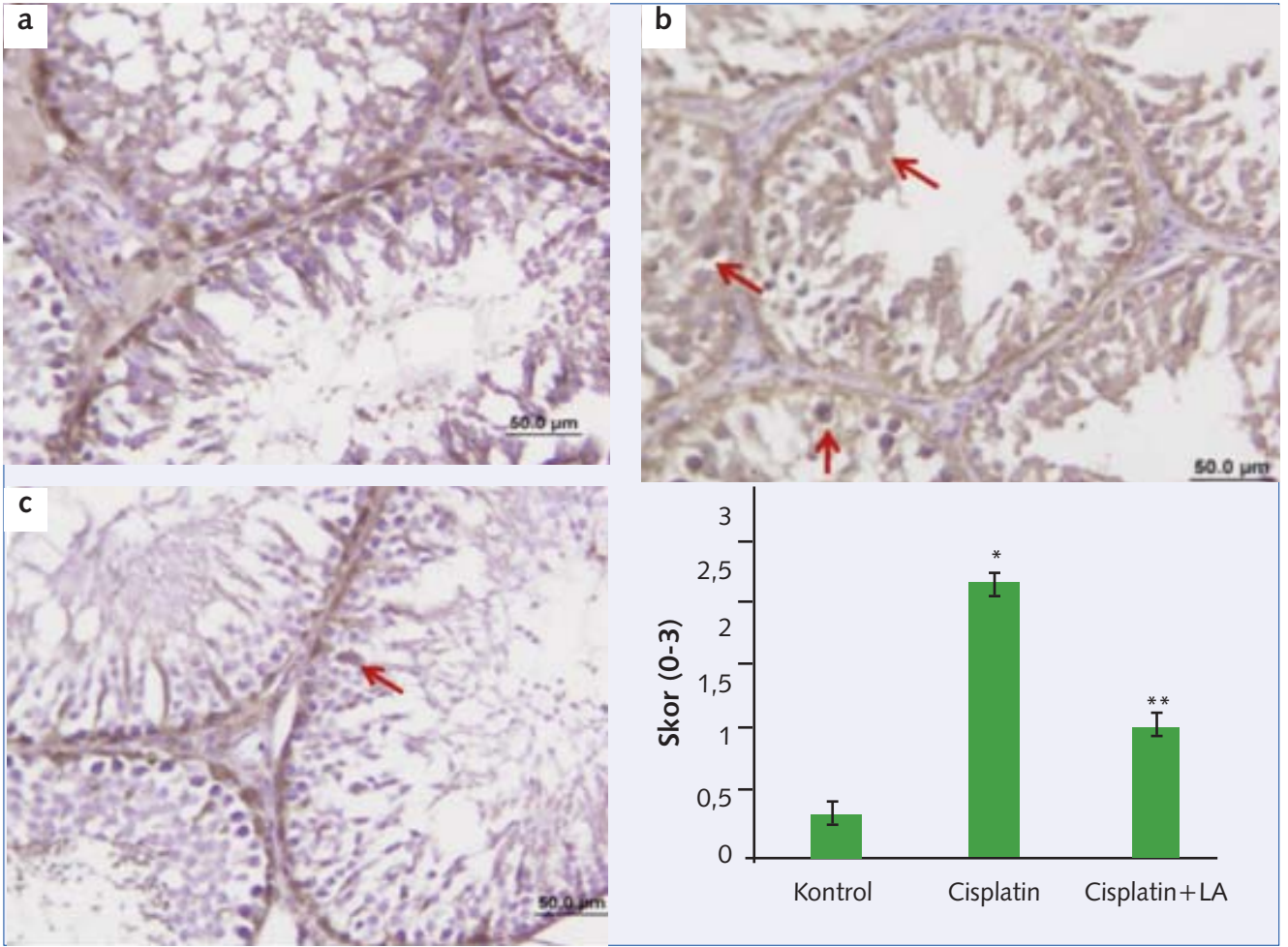
Tablo 1. ÖÇM etkinliği değerlendirmeleri (n=4)

ÖÇM ile ilgili olarak seçmeli değerlendirmeler	
Yerleşme durumunuz	Öncelikli tercihimdi (% 100) Orta derecede tercihimdi (%0) Kurul tarafından yerleştirildim (%0)
Seçiminizde etkili olan etmenler nelerdi?	Konu ilgimi çekti (% 100) Modülü açan eğitici seçimimde etkili oldu (% 100) Arkadaşımdan etkilendim (%25) İleri çalışmalara temel oluşturacağını düşündüm (%75) Var olan temel bilgilerimi pekiştireceğini düşündüm (%0) Diğer (Belirtiniz) (%0) Kurul tarafından yerleştirildim (%0)
ÖÇM'nin toplumu tanıma ve topluma katkı açısından sağladığı kazanımların düzeyi nedir?	Yüksek (%25) Orta (%75) Düşük (%0)
Genel olarak ÖÇM ile ilgili memnuniyet düzeyiniz nedir?	Hoşnutum (% 100) Kısmen hoşnutum(%0) Hoşnut değilim(%0)
ÖÇM sonunda aşağıda sıralanan beceriler yönünden "1" ile "5" arası bir puan verilerek yapılan değerlendirmeler:	
Bilgi kaynaklarına ulaşma	1-2-3 (%0) 4-5 (% 100)
Bilgiyi yorumlama (Tartışma)	1-2-3 (%0) 4-5 (% 100)
Çalışma planı yapma	1-2-3 (%25) 4-5 (%75)
Yöntem/materyal hazırlama (anket, sunum materyali, el notu, broşür, fotoğraf vb.)	1-2-3 (%0) 4-5 (% 100)
Etkinlik (sunum yapma/eğitim, uygulama, vb.)	1-2-3 (%25) 4-5 (%75)
Rapor hazırlama	1-2-3 (%0) 4-5 (% 100)
Genel kazanımlar	1-2-3 (%0) 4-5 (% 100)

aşaması %5 yağsız süt tozu ile gerçekleştirildi. p-p38 MAPK antikoru (Thr180/Tyr182) (Cell Signaling, Danvers, MA, USA) 1:1000 oranında %5 yağsız süt tozu içerisinde seyreltilerek kullanıldı. Primer antikoru inkübasyonundan sonra, 0.1% Tween 20 içeren tris ile tamponlanmış tuz çözeltisi (TBST) ile yıkamaları tamamlandı. Daha sonra, birincil antikoru ile (1:2000, sc-2004; Santa Cruz Biotechnology Inc.) inkübe edildi ve ECL solüsyonu kullanılarak (Thermo Fisher, Rockford, IL) görüntüler filme alındı. Membranlar, membran silme solüsyonu (Thermo, Rockford, IL, USA) ile inkübe edildi. 1:1000 oranında %5 yağsız süt tozu içerisinde seyreltilmiş total p38 MAPK (Cell

Signaling, Danvers, MA, USA) antikoru ile gece boyunca inkübasyona bırakıldı. Sekonder antikoru inkübasyonu ve yıkama işlemlerinden sonra ECL ile film üzerine görüntü alındı. Densitometrik analiz programı (J-image) ile bant yoğunluğu belirlendi. Bulgular p-p38/Total p38 olarak ifade edildi.

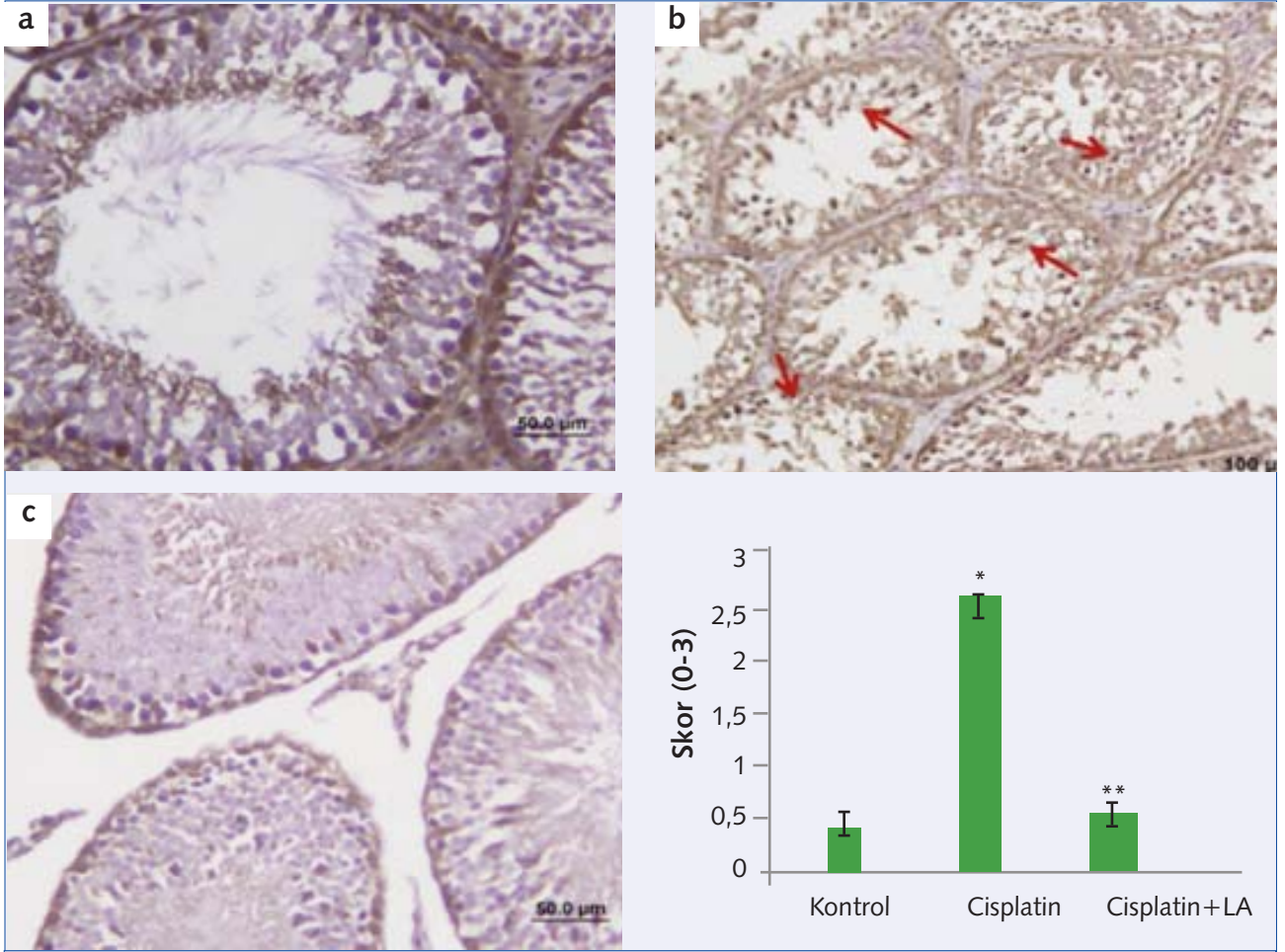
- p38 MAPK sinyal ileti yolağının testis dokusundaki lokalizasyonunu değerlendirebilmek amacı ile immunohistokimya analizi yapıldı. Testis dokuları alkol ve ksilen serilerinden geçirilerek dehidrasyon yapıldı. Parafine gömülü dokulardan mikrotom (RM 2255; Leica) ile 5 um kesitler



Şekil 3. Seminifer tübüllerdeki total p38 dağılımı (a: kontrol, b: hasar, c: tedavi grubu)
*p<0.05 vs. K, **p<0.05 vs. cisplatin

alındı. Kesitlere deparafinizasyon işlemi uygulandı. Bloklama işleminden sonra, p-p38 MAPK antikor (Thr180/Tyr182) (Cell Signaling, Danvers, MA, USA) dilüsyonunu takiben inkübasyon yapıldı. Daha sonra, sekonder antikor (sc-2004; Santa Cruz Biotechnology Inc.) inkübasyonuna bırakıldı. DAB (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany) kromojenle antikor işaretlendi ve mayer hemetoksilenle çekirdek boyanması kontrol edilerek 1-5 dk boyama yapıldı. Kesitler distile su ile yıkandı. Alkol ve ksilen serilerinden sonra lamel ile kesitler kapatıldı. Örneklerin tümü, ışık mikroskobunda olympus BX-51; Tokyo, Japan) değerlendirildi. Görüntü analiz sistemi ile DAB ile boyanan alanların dansite, intensite ve toplam optik dansiteleri belirlendi (15). Toplamda beş alan ölçülerek pozitif hücreler sayıldı ve yarı nicel olarak kaydedildi.

- ÖÇM sonunda, öğrenciler yazılı bir rapor hazırladı. Modül sonunda tüm deneylerden elde edilen veriler, öğrenciler tarafından rapor ve sunum ile paylaşıldı. Sunumlar sonrasında, Fakülte ÖÇM kurulunun yayınladığı "XII. Özel Çalışma Modülleri Sempozyumu Poster ve Özet Hazırlama Kuralları" gözden geçirildi. Öğrenciler 2018-2019 eğitim yılı başında yapılacak olan ÖÇM Sempozyumuna katılma kararı aldı. Bu bağlamda, poster içeriği ve format taslağı hazırlandı. ÖÇM sonunda DEÜTF ÖÇM değerlendirme ve geribildirim formu kullanılarak, öğrencilerden yazılı geribildirim alındı. Geri bildirimde, ÖÇM sonunda beceriler yönünden genel gelişimlerini değerlendirmeleri istenildi. Bilgi kaynaklarına ulaşma, bilgiyi yorumlama (Tartışma), çalışma planı yapma, yöntem/materyal hazırlama (Anket, Sunum Materyali, El notu, Broşür, Fotoğraf vb.), etkinlik (Sunum yapma/Eğitim, Uygulama, vb.),



Şekil 4. Seminifer tübüllerdeki p-p38 dağılımı (a: kontrol, b: hasar, c: tedavi grubu)
*p<0.0.5 vs. K, **p<0.05 vs. sisplatin

rapor hazırlama başlıklarına 1-5 puan üzerinden değerlendirmeleri istendi (1: Yetersiz, 2: Zayıf, 3: Orta, 4: İyi, 5: Mükemmel).

Ayrıca, geri bildirim formunda, çoktan seçmeli olarak ÖÇM'ye yerleşme durumu, ÖÇM seçiminde etkili olan etmenler, ÖÇM'nin toplumu tanıma ve topluma katkı açısından sağladığı kazanım düzeyi ve genel memnuniyet düzeyi sorgulandı.

Verilerin Değerlendirilmesi

Tüm değerler ortalama±Standart Sapma olarak ifade edildi. SPSS 22.0 programı ile gruplararası karşılaştırmalar Kruskal Wallis testi ile iki grup arasında farklılık ise Mann-Whitney U testi ile analiz edildi. p<0.05 anlamlı olarak ifade edildi.

Bulgular

Tüm bulgular, eğitim ve araştırma ile ilgili bulgular olarak ikiye ayrılmıştır:

Eğitim ile ilgili bulgular: Bu ÖÇM ile öğrenciler, "Literatür tarama, araştırma planlama, etik kurul başvurusu yapma ve laboratuvar teknikleri" ile ilgili olarak tecrübe kazandılar. ÖÇM sonunda öğrenciler, tüm çalışmanın sürecini anlatan ve verilerin değerlendirilmesini de içeren bir sunum gerçekleştirdiler. İki yarıyıl süren bu çalışmanın sonunda toplanan geri bildirim formlarında yer alan sorulara verilen yanıtlar Tablo 1'de yüzde oran olarak gösterilmiştir. Öğrencilerin %100'ü öncelikli tercihi olarak bu ÖÇM'yi seçmiştir; ÖÇM seçme etmeni olarak, konunun ilgi çekici olması tüm öğrenciler tarafından seçilmiş, eğiticinin kim olduğu ise seçimlerinde %100 etkilidir. Tüm öğrenciler ÖÇM'den memnun kalmıştır. Bunun yanısıra öğrenciler sisplatin ve testis hasarına yönelik temel bilgileri edinmişler ve makale okuma-tartışma becerilerini artırarak güncel literatürü izleyebilir duruma gelmişlerdir. Hastalıkların patogenezinde yer alan moleküler mekanizmalar ile ilgili olarak bilgilendirilmişlerdir.

Araştırma ile ilgili bulgular: Western blot bulgularına göre, sisplatin uygulanan hasar grubu ile kontrol grubu kıyaslandığında p-p38/Total p38 oranının hasar grubunda anlamlı olarak yüksek olduğu saptandı ($p < 0.05$). LA uygulaması ile bu artışın hasar grubu ile kıyaslandığında anlamlı olarak azaldığı saptandı ($p < 0.05$) (Şekil 1). İmmunohistokimyasal olarak değerlendirilen semifer tübül epitelinde anti p-p38 ve total p38 MAPK immun pozitif hücre dağılımı ise Şekil 2 ve Şekil 3'te gösterilmektedir. Western blot bulgularına benzer olarak hasar grubunda anti p-p38 immun pozitif hücre dağılımı kontrol grubuna göre anlamlı olarak artış gösterirken ($p < 0.05$), LA bu artışı anlamlı olarak azaltmıştır ($p < 0.05$).

Tartışma

Bu ÖÇM ile öğrenciler, bilimsel metodolojinin temel ilkelerini, araştırma planlama ve araştırma tekniklerini uygulama, verilerin değerlendirilmesi ve güncel literatürün tartışılmasına ilişkin bilgi ve beceri kazanma fırsatını buldular. Aynı zamanda, ÖÇM amaçları içerisinde yer alan bilimsel çalışmaları yazılı ve sözlü sunum becerileri elde etme fırsatı bulmuşlardır (16). Öğrencilerin tümü erken dönemde, bilgi kaynaklarına ulaşma ve bilgiyi yorumlama deneyimi gerçekleştirmiş, yöntem ve materyal hazırlama düzeyinde ise oldukça gelişmişlerdir. Bu becerilerin Tıp Fakültesi öğrencilerine bu seviyede kazandırılmış olmasının, ileri dönemdeki çalışmalarına büyük katkı sağlayacağını düşünmekteyiz. Öğrencilerin sözel olarak belirttikleri geri bildirimlerde, başlangıçta bilimsel makaleleri okumakta güçlük çektikleri anlaşılmaktadır. Bununla birlikte, yazılı olarak verdikleri geri bildirimlerde bilimsel makaleleri nasıl okuyacaklarını ve tartışacaklarını öğrendiklerini, laboratuvarından ve edindikleri araştırma becerilerinden memnun olduklarını belirttiler.

LA'nın sisplatin ile indüklenmiş testis hasarına karşı olası koruyucu etkisine yönelik bulgularımız, hipotezimizi desteklemiştir. Bilindiği üzere, sisplatin ile indüklenmiş testis hasarının altında yatan moleküler mekanizmaların başında oksidatif stresin yer aldığı bilinmektedir (7-9) Güçlü bir antioksidan olarak bilinen LA'nın sisplatin ile indüklenmiş nefrotoksite ve nörotoksite deneysel hayvan modellerinde

oksidatif stresi azaltıcı yönde etkileri gösterilmiştir (7-9). LA'nın sisplatin ile indüklenmiş testis hasarında ise oksidatif stresi azaltıcı etkileri ise daha önceki çalışmamızda gösterilmiştir (7). Bununla birlikte LA'nın bu olumlu etkilerine aracılık eden moleküler mekanizmalar henüz tanımlanabilmiş değildir. Çalışmamızda sisplatin ile indüklenen grupta p38 MAPK sinyal ileti yolağının anlamlı olarak aktive olmasına yönelik bulgumuz literatürde yer alan daha önceki çalışmalar ile uyumludur (8-11). Çalışmamızda LA'nın sisplatin ile indüklenen p38 MAPK sinyal ileti yolağını baskılamasına yönelik bulgumuz ise ilk kez bildirilmektedir. Sonuç olarak, bu bulgularımız LA'nın sisplatin tedavisinde destekleyici bir ajan olarak kullanılabilirliğine yönelik klinik öncesi ve klinik araştırmalar için öncülük edecektir.

Günümüz Tıp Fakültelerinin temel misyonlarından biri, tüm öğrencilerin temel sağlık ve klinik bilimleri alanında güncel bilgi donanımı ile mezun etmenin yanısıra teknolojik ve medikal bilim alanlarında güncel gelişmeleri izleyebilir seviyede olmalarının sağlanmasıdır. Tıp Eğitimine yönelik araştırmalar incelendiğinde, Tıp Fakültesi öğrencilerinin eğitimleri süresince bilimsel araştırma etkinliklerine dahil olmalarının bu becerilerinin geliştirilmesinde önemli bir role sahip olduğu dikkat çekicidir (17-19). Ayrıca, Mezuniyet Öncesi Tıp Eğitimi Ulusal Standartı kapsamında, ÖÇM'lerinde içerisinde olduğu, bilimsel yöntem ve verileri içeren, kanıta dayalı tıbbi yer verilmesi gerekliliği üzerinde durulmuştur (3).

Bu doğrultuda gerçekleştirdiğimiz bu ÖÇM ile öğrencilere ilgili konuda güncel literatürü izleyebilme becerisi ve bilimsel araştırma yapma farkındalığı kazandırılmıştır. Sonuç olarak, öğrencilerin bağımsız öğrenme becerilerinin geliştirilmesi ve bilimsel metodolojinin temel ilkelerini öğrenmeleri hedeflerinden oluşan bu ÖÇM Tıp Fakültesi müfredatında yeni ÖÇM'lerin yapılandırılmasında yol gösterici olacaktır.

Teşekkür

Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi Araştırma Laboratuvarı (ARLAB)'na teşekkür ederiz.

İletişim: Dr. Ayşe Koçak

E-posta: kocak.ayse@gmail.com

Kaynaklar

1. General Medical Council. Tomorrow's doctors. Recommendations on undergraduate medical education. Londra, 2003.
2. Harden RM. The core curriculum with options or special study modules. AMEE Medical Education Guide No:5. Medical Teacher. 1995; 17:125-148.
3. Mezuniyet Öncesi Tıp Eğitimi Ulusal Standartları 2014. (http://www.uteak.org.tr/uploads/belge/MOTE_STANDARTLAR_2014.Pdf)
4. Özel Çalışma Modülleri Rehberi, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi. 1999.
5. Tunçok Y. Özel Çalışma Modülleri. Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi. 2001; 1: 85-89.
6. Guner GA, Cavdar Z, Yener N, Kume T, Egrilmez MY, Resmi H. Special-study modules in a problem-based learning medical curriculum: an innovative laboratory research practice supporting introduction to research methodology in the undergraduate curriculum. Biochem Mol Biol Educ. 2011; 39:47-55.
7. Pekçetin C, Micili CS, Ozbal S, Cavdar Z, Sisman RA, Ergur UB, Ural C. Prevention of cisplatin-induced testis injury in rats by alpha lipoic acid. Turk J Biochem. 2015; 40: S1.
8. Soni KK, Kim HK, Choi BR, Karna KK, You JH, Cha JS, Shin YS, Lee SW, et al. Dose-dependent effects of cisplatin on the severity of testicular injury in Sprague Dawley rats: reactive oxygen species and endoplasmic reticulum stress. Drug Des Devel Ther. 2016;10:3959-3968.
9. Sherif IO, Abdel-Aziz A, Sarhan OM. Cisplatin-induced testicular toxicity in rats: the protective effect of arjunolic acid. J Biochem Mol Toxicol. 2014;28(11):515-21.
10. Son Y, Cheong YK, Kim NH, Chung HT, Kang DG, et al. Mitogen-activated protein kinases and reactive oxygen species: How can ROS activate MAPK pathways? J Signal Transduct. 2011;2011:792639. doi: 10.1155/2011/792639.
11. Ilbey YO, Ozbek E, Cekmen M, Simsek A, Otunctemur A, Somay A. Protective effect of curcumin in cisplatin-induced oxidative injury in rat testis: mitogen-activated protein kinase and nuclear factor-kappa B signaling pathways. Hum Reprod. 2009;24(7):1717-25.
12. Wiechelman KJ, Braun RD, Fitzpatrick JD. Investigation of biconchonic acid protein assay: identification of the groups responsible for color formation. Anal Biochem. 1998; 175(1):231-237.
13. Laemmli UK. Cleavage of structural proteins during the assembly of the head of bacteriophage T4. Nature. 1970; 227:680-684.
14. Kurien BT and Scofield RH. Protein Blotting: A Review. J Immunology Methods. 2003; 274:1-15.
15. Nowacek JM, Kiernan JA. Fixation and tissue processing. In: Kumar GL, Kiernan JA, Eds., Guide: Special Stains and H & E, 2nd ed. Dako North America. Carpinteria, CA. 2010; 141-152.
16. Sedenay Sifil, Beyza Sezer, Hatice Çakırlar, Elif Ekin Tunga, Cemre Ural, Pinar Akokay, Duygu Harmancı, Çetin Pekçetin, Zahide Çavdar. Sıçanlarda Sisplatin İle İndüklenmiş Testis Hasarına Karşı Lipoik Asidin Olası Koruyucu Etkisinde p38 MAPK Sinyal İleti Yolağının Rolünün Araştırılması. Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi XIII. ÖÇM Sempozyumu. 2019 Eylül.
17. Möller R, Shoshan M. Medical students' research productivity and career preferences; a 2-year prospective follow-up study. BMC Med Educ. 2017;17(1):51. doi: 10.1186/s12909-017-0890-7.
18. Chang Y, Ramnanan CJ. A review of literature on medical students and scholarly research: experiences, attitudes, and outcomes. Acad Med. 2015;90(8):1162-73. doi: 10.1097/ACM.0000000000000702.
19. Oliveira CC, de Souza RC, Abe EH, Silva Móz LE, de Carvalho LR, Domingues MA. Undergraduate research in medical education: a descriptive study of students' views. BMC Med Educ. 2014; 17: 14:51. doi: 10.1186/1472-6920-14-51.