

SAĞLIK BİLİMLERİ ALANINDA  
AKADEMİK ÇALIŞMALAR - III

2024 /3

ARTİKEL AKADEMİ: 303

*Sağlık Bilimleri Alanında Akademik Çalışmalar - III (2024/3)*

Editör: Doç. Dr. Sonat Pınar KARA

ISBN 978-625-6627-42-0

Birinci Basım: Ekim - 2024

Ofset Hazırlık: Artikel Akademi

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

Matbaa Sertifika No: 68922

Artikel Akademi bir Karadeniz Kitap Ltd. Şti. markasıdır.

©Karadeniz Kitap - 2024

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

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

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

# SAĞLIK BİLİMLERİ ALANINDA AKADEMİK ÇALIŞMALAR - III

2024 /3

Editör: **Doç. Dr. Sonat Pınar KARA**

## **YAZARLAR**

Prof. Dr. Işıl ÖCAL

Doç. Dr. Figen ÇİÇEK

Dr. Öğr. Üyesi Mustafa HAYIRLIDAĞ

Ar. Gör. Halil İbrahim ÖKSÜZ

Hacer Sinem BÜYÜKNACAR

Mert Özkan İLBARS



İsim sıralaması akademik ünvanlar  
dikkate alınarak düzenlenmiştir.



# İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	7
1. BÖLÜM	
<b>EKLEM KIKIRDAK DOKUSUNUN</b>	
<b>BİYO FİZİKSEL ÖZELLİKLERİ.....</b>	<b>9</b>
- Doç. Dr. Figen ÇİÇEK	
2. BÖLÜM	
<b>NÖRODEJENERATİF HASTALIK PARKİNSONA</b>	
<b>BİYO FİZİKSEL YAKLAŞIM .....</b>	<b>21</b>
- Ar. Gör. Halil İbrahim ÖKSÜZ & Prof. Dr. Işıl ÖCAL	
3. BÖLÜM	
<b>SİRKADİYEN RİTİM VE</b>	
<b>OSTEO - RHEUMATOİD ARTRİT HASTALIKLARINDAKİ ROLÜ .....</b>	<b>27</b>
- Mert Özkan İLBARS & Hacer Sinem BÜYÜKNACAR	
4. BÖLÜM	
<b>TIBBİ DEONTOLOJİNİN GELİŞİMİ VE</b>	
<b>NİZAMNAMESİ'NİN İNCELENMESİ.....</b>	<b>45</b>
- Dr. Öğr. Üyesi Mustafa HAYIRLIDAĞ	



## ÖNSÖZ

Sağlık bilimleri, insanların korunması, hastalıkların önlenmesi ve tedavi edilmesi amacıyla sürekli olarak gelişen, değişen bir alandır. Bu kitap, sağlık bilimleri alanında çalışan farklı akademisyenlerin araştırmalarından oluşmaktadır.

İlk bölüm “Eklem Kıkırdak Dokusunun Biyofiziksel Özellikleri” ile başlıyor. Eklem sağlığının korunmasında kritik bir rol oynayan kıkırdak dokusu, biyofiziksel özellikler açısından ayrıntılı bir şekilde ele alınmıştır. Kitabın ikinci bölümü olan “Nörodejenereatif Hastalık Parkinson’a Biyofiziksel Yaklaşım”, Parkinson hastalığının biyofiziksel ayrıntıları üzerine odaklanmaktadır. “Sirkadiyen Ritm ve Osteo - Romatoid Artrit Hastalıklarındaki Rolü” bölümü, biyolojik ritmin sağlık üzerinde mevcut olup olmadığını inceliyor. Son olarak “Tıbbi Deontolojinin Gelişimi ve Nizamnamesi’nin İncelenmesi” bölümü, tıbbin etik boyutlarına ilişkin bir bakış açısı sunmaktadır.

Bu kitap, sağlık bilimleri alanında çalışan akademisyenler ve pratisyenlerin mesleki gelişimlerine katkı sunmayı amaçlamaktadır.

Emeği geçen tüm yazarlar teşekkür eder; bu eserin sağlık profesyonellerine ve akademik dünyaya katkı sunmasını dilerim.

**- Doç. Dr. Sonat Pınar KARA**





# 1. BÖLÜM

## EKLEM KIKIRDAK DOKUSUNUN BİYOFİZİKSEL ÖZELLİKLERİ

**Doç. Dr. Figen ÇİÇEK**

*Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi,*

*Biyofizik Anabilim Dalı,*

fcicek@cu.edu.tr

<https://orcid.org/0000-0001-9640-3522>

### GİRİŞ

Kıkırdak dokusu, avasküler (kan damarlarıyla etkileşimi olmayan), lenf damarları ve sinirsel iletimi bulunmayan, bağlı olduğu dokulara destek ve esneklik sağlayan bir bağ dokusudur. Eklem kıkırdağı, sinoviyal eklemlerde kemik yüzeylerini kaplayan bir hiyalin kıkırdaktır. Sinoviyal eklemler, kemikler arasında bir kavite oluşturarak hareket özgürlüğü sağlar. Sinoviyal kavite, düşük sürtünme katsayısına sahip sinoviyal sıvı ile kemiklerin birbirleriyle sürtünmesini azaltarak kayganlaştırıcı bir işlev görür. Sinoviyal sıvıda bulunan lubricin adlı glikoprotein hem kondrositler hem de sinoviyositler tarafından üretilir. Lubricin, bir proteoglikan olup, protein omurgasına bağlı çok sayıda oligosakkarit zinciri içerir. Eklemlerdeki başlıca görevi, sürtünmeyi azaltarak eklem yüzeylerinin kayganlığını sağlamak ve eklem yüzeylerini kaplayarak kaymayı kolaylaştıran bir film oluşturmaktır. Bu sayede eklem yüzeyleri arasındaki sürtünme minimuma iner ve kıkırdağının yüzeyindeki sürtünme katsayısını düşürerek, sinoviyal hücrelerin yapışmasını ve çoğalmasını engeller, böylece kıkırdak aşınmasını önleyen önemli bir koruyucu etki sağlar (Roggio et al., 2023). Kıkırdak yüzeyleri, yüksek basınçlar altında (yaklaşık 100 atm)

bile düşük sürtünme katsayılarına ( $\mu$ , 0.001'e kadar) ulaşır. Bu düşük katsayılar lubricin dışında, kıkırdak matrisinde bulunan hyaluronan ve fosfolipitler gibi büyük moleküller tarafından sağlanır (Seror et al., 2015). Hyaluronik asit, tekrarlayan disakkarit ünitelerinden oluşan büyük bir glikozaminoglikandır (GAG). Doğrusal ve yüksek molekül ağırlıklı bir polimer olup, eklemlerde çok emici bir görev üstlenir ve eklem hareketlerini kolaylaştırır. Ayrıca dokularda su tutarak hücre göçü, yara iyileşmesi ve doku yenilenmesi gibi süreçlerde önemli rol oynar.

Sağlıklı bir kıkırdakta yalnızca kondrosit hücreleri bulunur. Sinoviyal sıvı, erişkin eklem kıkırdağında difüzyon aracılığıyla kondrositlere oksijen ve besin maddeleri sağlarken, karbondioksit ve metabolik atık ürünlerini uzaklaştırma görevini de üstlenir (Mardones et al., 2015). Kondrositler, içinde buldukları kollajeni ve proteoglikanlardan oluşan kıkırdak matrisini (hücre dışı veya ekstrasellüler matris (ECM)) üretir ve korurlar (Buckwalter et al., 1989). ECM, proteoglikanların bağlı olduğu hyaluronik asit (HA) zincirlerinden oluşan büyük proteoglikan agregatları (PGA'lar) içerir. Eklem kıkırdağında yer alan temel proteoglikanlar agrekanlardır. Agrekanlar, bir çekirdek proteinden ve oligosakkarit zincirleri ile bağlanmış glikozaminoglikanlardan (GAG) oluşur (Musumeci, 2016). ECM, yüksek miktarda su içeren bir ortamdır ve moleküler yapısı, mekanik özelliklerini belirler. Negatif yüklü proteoglikanlar, suyu ve  $\text{Na}^+$  gibi pozitif yüklü iyonları osmoz yoluyla çekerler.

Bu özellikleri, ECM'nin esneklik ve dayanıklılığını sağlar. Özellikle çekme gerilmesi uygulandığında (çekme kuvveti/kıkırdak birim alanı), GAG'lar suyu bağlayarak ve hacimsel genişlemeyi dengeleyerek ECM'nin çekme kuvvetlerine karşı dayanıklı hale gelmesine yardımcı olur. Aynı zamanda bu gerim fibriller ağ tarafından dengelenir. Fiziksel hareketle birlikte kıkırdağın maruz kaldığı kompresyon kuvvetleri, ECM ve kondrositlerde deformasyon ile birlikte hidrostatik ve osmotik basınçta değişikliklere neden olur (De Angelis et al., 2023).

Kıkırdak ECM'sinin osmolaritesi ve  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$  ve  $\text{H}^+$  seviyeleri, sinoviyal sıvıdakilerden daha yüksektir. Kondrositlerin normalde maruz kaldığı osmolarite 350 ile 450 mOsm/L arasında değişirken, plazma gibi fizyolojik sıvılarda osmotik basınç genellikle izotoniktir ( $\sim 300$  mOsm/L) (Urban, 1994).

Kondrositler, kıkırdağa özgü osmotik basınç altında, kompresif yüklere veya matris hasarına bağlı aşırı hücre dışı osmolarite değişikliklerine rağmen

canlılıklarını korurlar. Ayrıca, gelişen hasara yanıt olarak, parçalanmış makromoleküllerin uzaklaştırılması ve bunların sentezinin artırılması arasında bir denge kurarak kıkırdağı korurlar. Ekstraselüler matriks (ECM) ise kondrositleri eklem üzerindeki mekanik strese karşı korur. Proteoglikanlar, ECM'nin önemli bir bileşenidir ve protein, glikoprotein ve kollajen gibi moleküllerden oluşur. Proteoglikanlar, ECM'de suyu bağlayarak kıkırdağın jel benzeri özelliklerini sağlar ve bu da kıkırdağın sıkışma direncine, sertliğine ve dayanıklılığına katkıda bulunur (Martin and Buckwalter, 2000).

Kondrositlerin metabolik aktivitesi, kıkırdak üzerindeki mekanik stresin şiddetiyle doğrudan ilişkilidir. Yoğun bir mekanik yük uygulandığında, kondrositler artan mekanik stres altında proteoglikan sentezini artırarak kıkırdağın proteoglikan içeriğini yükseltir. Fizyolojik koşullarda, eklem kapsülünün maruz kaldığı döngüsel mekanik kuvvetler, hücrel metabolizmayı düzenleyerek kıkırdağın genel sağlığını koruyan dinamik bir ortam oluşturur. Mekanik stres, kıkırdağın homeostazisini korumanın yanı sıra, kıkırdağın gelişimi, ECM metabolizması ve hatta kırık onarımında da önemli bir rol oynar (Mow et al., 1999). Calf kıkırdak disk eksplantlarının küçük genlikli dinamik kompresyona verdiği yanıtların incelendiği bir çalışmada, dinamik kompresyonun frekansına bağlı olarak kıkırdağın verdiği yanıtların değiştiği gösterilmiştir. Özellikle 0.001 Hz'in üzerindeki frekanslarda dinamik kompresyon, proteoglikan ve protein biyosentezini artırmaktadır. Orta düzeyde mekanik yüklemenin, kıkırdak matrisinin anabolik yanıtlarını artırmada olumlu etkileri bulunurken, aşırı mekanik yükleme katabolik yanıtları tetiklemektedir. Yüklenme sıklığı ve süresinin birleşimi, mekanik yüklemenin derecesini belirleyen temel etmenlerdir (Sah et al., 1989) (Wakimoto et al., 2024).

Eklem kıkırdağı, vücut ağırlığının birkaç katı kadar basınca dayanabilir (kalçada 20 MPa'ya kadar). Bu yüksek basınca dayanma yeteneği, kıkırdağın üç fazlı yapısından kaynaklanır: Katı faz, yoğun olarak dokunmuş tip II kollajen fibril ağı tarafından oluşturulur ve bu ağ, proteoglikan makromolekülleriyle iç içe geçerek kıkırdağın ıslak ağırlığının yaklaşık %60'ını oluşturur. Sıvı faz, kıkırdağın içindeki suyu ve çeşitli iyonları içerir; bu faz, yüklenmeye yanıt olarak kıkırdağa elastikiyet ve viskoelastik özellikler kazandırır. Kıkırdak matrisindeki suyun çoğu eklem sıvısından (sinoviyal sıvı) gelir. Son olarak, mukopolisakaridlerden oluşan jel faz, kıkırdağın çekme ve basınca karşı dayanıklılığını artırarak üç fazlı yapının bütüncül işlevini destekler (Xia et al., 2016).

Kıkırdak matrisindeki eklem kıkırdağının taşıma kapasitesi, yüklenme ve dinamik deformasyon sırasında artar ve bu özellik, kıkırdağın normal fonksiyonunu koruyarak eklem sağlığını devam ettirmesini sağlar. Kıkırdak, bileşimine göre eklem kıkırdağı (hiyalin kıkırdak), fibrokartilaj veya elastik kıkırdak olarak sınıflandırılır ve eklemlerde kemikler arasında bağlayıcı veya taşıyıcı yüzey olarak işlev görür. Sinoviyal eklemlerde ise karşıt kemiklerin uçları ince bir eklem kıkırdağı tabakasıyla kaplıdır (insanlarda 2,21 mm). Eklem iç yüzeyi sinovyal zar ve sinovyal sıvı ile çevrilidir. Bu kıkırdak, eklemde mekanik işlev görerek sürtünme kuvvetlerini azaltan bir yüzey oluşturur ve sinovyal eklemde karşıt kemikler arasındaki yüklerin dağılmasına yardımcı olur.

Eğer kıkırdak da kemik gibi sert bir malzeme olsaydı, temas alanı çok daha küçük olur ve bu durum eklemdeki temas gerilimlerinin çok daha yüksek olmasına neden olurdu. Mekanik açıdan bakıldığında, eklem kıkırdağı çok farklı özelliklere sahip malzemelerin bir bileşimidir. Tüm dokunun ağırlığının yaklaşık %70 ila %85'i sudan oluşur. Geri kalan kısmı ise temel olarak proteoglikanlar ve kolajenden meydana gelir. Proteoglikanlar, glikozaminoglikanlar (GAG) olarak bilinen kondroitin sülfat ve keratan sülfat gibi bileşenler ile protein çekirdeğinden oluşur ve hyaluronik asit omurgasına bağlanırlar. Eklem kıkırdağının kuru ağırlığının yaklaşık %30'unu proteoglikanlar oluşturur. Proteoglikan konsantrasyonu ve su içeriği, dokunun derinliğine bağlı olarak değişiklik gösterir. Eklem yüzeyine yakın bölgelerde proteoglikan oranı düşüken, su miktarı daha yüksektir. Subkondral kemiğe yakın derin bölgelerde ise proteoglikan oranı yüksek, su miktarı daha düşüktür. Ayrıca, kıkırdağın kuru ağırlığının %60 ila %70'ini oluşturan kolajen (özellikle tip II), lifli bir protein olarak dokunun yapısında önemli bir rol oynar (Eyre, 2001).

## 1. KIKIRDAĞIN BİYOFİZİKSEL ÖZELLİKLERİ

Eklem kıkırdağının biyomekanik özelliklerini, temel yapı elemanları olan kollajen, proteoglikanlar ve ECM sıvısı belirler. Proteoglikanlar, negatif yükleri nedeniyle birbirlerini iter ve bu, proteoglikan moleküllerinin toplaşmış (aggrege) bir durumda yayılmasına ve hacim kazanmalarına yol açar. Kıkırdak matrisinde bu proteoglikan agregatlarının kapladığı hacim, kollajenden oluşan karmaşık bir ağ ile sınırlıdır. Proteoglikanların kollajen çatıya kadar şişebilme kapasitesi, kıkırdağın mekanik tepkisinde kritik bir rol oynar. Sıkıştırıldığında, proteoglikanların negatif yüklü bölgeleri birbirine yaklaşarak karşılıklı itici kuvvetleri artırır, bu da kıkırdağın sıkıştırıcı sertliğine katkıda bulunur. Toplanmamış proteoglikanlar ise kollajen matrisinde sıkıştırılmaya karşı o kadar etkili değildir. Kollajen iskeletinde meydana gelen herhangi bir hasar, toplanmış proteoglikanların daha zayıf bir şekilde tutulmasına yol açarak dokunun sıkıştırma direncini azaltır. Ayrıca, kıkırdağın mekanik tepkisi, dokudaki sıvı akışına da büyük ölçüde bağlıdır; deforme olduğunda sıvı kıkırdaktan ve eklem yüzeyinden dışarı akar (Linn and Sokoloff, 1965).

Bu gözlemler, kıkırdağın bir sünger gibi davrandığını, ancak sıvının kolayca akmasına izin vermediğini ortaya koymaktadır. Kıkırdağın sıvı akışı ile deformasyonunun birbirine sıkı sıkıya bağlı olduğunun anlaşılması, kıkırdağın sıvı ve katı bileşenlerden oluşan bir karışım olarak modellenmesine zemin hazırlamıştır. Bu modele “kıkırdağın iki fazlı modeli” denir. Bu modelde, kıkırdağın tüm katı bileşenleri—proteoglikanlar, kollajen, hücreler ve lipitler—katı fazı oluştururken, matriste serbestçe hareket eden interstisyel sıvı, sıvı fazını meydana getirir (Mow et al., 1980; Mow and Lai, 1980).

Kıkırdağın mekanik özellikleri incelendiğinde, yükün uygulanma şekline bağlı olarak iki temel modelde tanımlandığı görülür (Athanasίου et al., 1991):

**Tek Fazlı ve Sıkıştırılmaz Model:** Ani veya darbe yükleri altında kıkırdak, elastik bir katı gibi davranır ve sıkıştırılmaz. Bu durumda, kıkırdak yüksek hızda uygulanan yükler karşısında suyu dışarıya çıkarma fırsatı

bulamaz. Su, kıkırdağın içinde hapsolmuş olarak kalır ve bu nedenle kıkırdak, su içerdiği halde bir katı gibi hareket eder. Yük uygulandığında kıkırdak, şekil değişikliğine uğrar ancak suyun yer değiştirmesi sınırlı olduğundan toplam hacim büyük ölçüde sabit kalır.

**Viskoelastik Davranış:** Uzun süreli veya yavaş uygulanan yükler altında, kıkırdak viskoelastik bir materyal gibi davranır. Viskoelastik materyaller, hem elastik hem de viskoz özelliklere sahiptir. Bu bağlamda, kıkırdak uzun süreli yüklenmeler altında suyu dışarıya çıkarabilir veya içeri alabilir, bu da zamanla şekil değişikliğine neden olur. Gevşeme modunda, dokuya sabit bir şekil değişikliği uygulanır ve bu şekil değişikliğini korumak için gereken kuvvet ölçülür. Şekil değişikliği yapıldığında, başlangıçta doku yüksek bir kuvvet gösterir ancak zamanla bu kuvvet azalır ve doku gevşer. Bu azalma, dokunun gevşediğini gösterir. Gevşeme modunda yapılan testlerde, sabit yük altında dokunun deformasyonu da ayrıca incelenir. Sıvının kıkırdaktan çıkışı deformasyonu etkiler ve gevşeme davranışını tanımlar. Yük sabit olduğunda, kıkırdak içindeki sıvı çıkışı nedeniyle zamanla daha fazla deformasyona uğrar. Ancak sıvı çıkışı devam ettikçe, deformasyon hızı zamanla azalır ve bir denge noktasına ulaşır.

Şekil değişikliğinin ölçülmesiyle kıkırdağın iki önemli materyal özelliği belirlenir: agrega modülüsü ve geçirgenlik. Agregada modülüsü, sıvı akışı durduğunda dokunun sertliğinin bir ölçüsüdür; doku ne kadar az deforme olursa, agrega modülüsü o kadar yüksek olur. Kıkırdağın agrega modülü genellikle 0,5 ila 0,9 MPa aralığındadır ve kıkırdağın elastikiyetini gösteren Young modülü ise 0,45 ila 0,80 MPa arasında hesaplanır. Bu değerler, kıkırdağın nispeten düşük bir sertliğe sahip olduğunu gösterir.

Bir diğer önemli biyomekanik özellik ise kıkırdağın geçirgenliğidir. Geçirgenlik, kıkırdak matrisinden sıvı akışına karşı gösterilen dirençtir ve kıkırdağın sıvı ve katı fazları arasındaki yük paylaşımını ifade eder. Eğer sıvı kıkırdaktan kolayca akarsa, katı matris artan stres altında daha hızlı deforme olabilir.

Sıkıştırma testlerinin yanı sıra, indentasyon testleri de kıkırdağın biyomekanik değerlendirilmesinde kullanılan önemli bir yöntemdir. Bu testte, kıkırdak ve alttaki kemik dokusu ayrılmaz. Test sırasında, gözenekli bir batıcı uç (indenter)

kullanılarak kıkırdağın küçük bir bölgesine sabit bir yük uygulanır. Sabit yük altında, ucun kıkırdaktan kayma miktarı ve deformasyon ölçülerek mekanik özellikler analiz edilir. İndentasyon testi, kıkırdağın sertliği, esnekliği ve yük taşıma kapasitesini değerlendirmek için kullanılır ve osteoartrit gibi hastalıkları incelemeye yardımcı olur.

## **2. KIKIRDAK BİYOFİZİĞİ ve OSTEOARTRİT**

Osteoartrit (OA), eklem kıkırdağında meydana gelen aşınma ve yıpranmanın sonucunda oluşan, klinik belirtiler ve semptomlarla tanımlanan bir dejeneratif hastalıktır (Loeser et al., 2012). Kıkırdak bozulduğunda, kemikler arasındaki sürtünme artar ve bu durum ağrı, sertlik ve hareket kısıtlılığı gibi belirtilere yol açar. Osteoartrit başlangıçta sadece eklem kıkırdağının hastalığı olarak görülse de, günümüzde OA'nın sinoviyum, ligamentler, tendonlar, kaslar ve subkondral kemik gibi eklem dokularının tümünü etkilediği genel olarak kabul edilmektedir. (Bellamy, 2006).

Osteoartrit (OA), dünya nüfusunun yaklaşık %10'unda semptomatik olarak görülmektedir. Yetişkin bireylerin %33'ünde OA bulguları bulunurken, 65 yaşın üzerindeki bireylerin %80'inde radyolojik olarak OA bulguları tanımlanmaktadır. Bu durum, yaşlı bireylerdeki ağrı ve hareket kısıtlılığının en önemli sebeplerinden biri olmaktadır. Non-steroidal antiinflamatuvar ilaçların (NSAID'ler) kullanımı ve/veya eklem içine (IA) hyaluronik asit enjeksiyonu yapılması, özellikle diz OA'sının tedavisinde ağrıyı azaltabilmekte ve diz fonksiyonlarını belirgin şekilde iyileştirebilmektedir. Ancak bu tedaviler, doku iyileşmesini sağlamakta yetersiz kalabilmekte ve sürecin nihayetinde eklem replasman cerrahisi (protez) ile sonuçlanabilmektedir (Buckwalter and Mankin, 1998; Lawrence et al., 1998; Maheu et al., 2016).

Osteoartrit (OA) oluşumu, çeşitli risk faktörleri ve biyolojik mekanizmalardan kaynaklandığı için etiyolojisi tam olarak anlaşılammıştır. OA, travma sonucu oluşan eklem zedelenmeleri ile başlayabileceği gibi, yaş, cinsiyet, genetik ve epigenetik özellikler, obezite gibi faktörler de bu hastalığın gelişimine katkıda bulunabilmektedir (Røgind et al., 1998). Her sinovyal eklemi etkileyebilmesine karşın, osteoartrit genellikle omurga, kalça ve diz eklemlerinde daha yaygın olarak görülür. Eklem yüzeyinde fibrilasyon ve çatlama gibi erken fiziksel belirtiler ortaya çıkmasına rağmen, kıkırdağın sinir ağı bulunmaması nedeniyle bu belirtiler kişiler tarafından fark edilemeyebilir. Kıkırdaktaki hasarların belirgin semptomlar haline gelmesi uzun yıllar alabilir (Mansour, 2003).

Osteoartrit riski, anormal veya aşırı yüklenme durumlarında genellikle artar.



Ayrıca, kıkırdağa uygulanan yükün kısa sürede maksimum seviyesine ulaştığı durumlarda da osteoartrit gelişme riski artar. Bu bulgular, osteoartrit gelişiminde sadece belirli fiziksel kuvvetlerin değil, bu kuvvetlerin nasıl uygulandığının da önemli bir faktör olabileceğini göstermektedir. (Mansour, 2003; Radin, 1983).

## SONUÇ

Kıkırdak dokusunun biyofiziksel ve biyomekanik özellikleri, eklem sağlığının korunmasında kritik bir rol oynar. Kıkırdak, avasküler yapısı ve özel kompozisyonu sayesinde hem destekleyici hem de esnek bir bağ dokusu işlevi görür. Özellikle eklem kıkırdağının hiyalin formu, düşük sürtünme katsayıları ve yüksek basınca dayanıklılığı ile eklem hareketliliği ve darbe emici özellik sağlar. Kıkırdağın mekanik özellikleri, kollajen ve proteoglikan matrisinin etkileşimi ile belirlenir; bu matrisin viskoelastik ve sıkıştırılmaz özellikleri, yükleme koşullarına bağlı olarak değişiklik gösterir. Ayrıca, proteoglikanlar ve sıvılar arasındaki dinamik etkileşimler, kıkırdağın yapı ve fonksiyonel bütünlüğünü sürdürmede önemli bir rol oynar. Kıkırdağın mekanik yanıtları, yükleme süresi ve frekansı gibi faktörlere bağlı olarak değişir ve bu durum, eklem kıkırdağının korunması ve onarımı açısından büyük önem taşır. Kıkırdağın biyomekanik modellenmesi ve testleri, kıkırdak sağlığını değerlendirmek ve osteoartrit gibi eklem hastalıklarının yönetiminde stratejiler geliştirmek için temel bilgiler sunar. Kıkırdağın yapı ve fonksiyonları üzerine yapılan araştırmalar, eklem bozukluklarının önlenmesi ve tedavisi için yenilikçi yaklaşımlar geliştirilmesine katkıda bulunabilir.

## KAYNAKÇA

- Athanasiou, K.A., M. Rosenwasser, J. Buckwalter, T. Malinin, and V.C. Mow. 1991. Interspecies comparisons of in situ intrinsic mechanical properties of distal femoral cartilage. *Journal of orthopaedic research*. 9:330-340.
- Bellamy, N. 2006. Hyaluronic acid and knee osteoarthritis. *Journal of Family Practice*. 55:967-969.
- Buckwalter, J., and H. Mankin. 1998. Articular cartilage: degeneration and osteoarthritis, repair, regeneration, and transplantation. *Instructional course lectures*. 47:487-504.
- Buckwalter, J., A. Pedrini-Mille, A. Dobrowolski, M. Olmstead, and E. Grood. 1989. Differences in articular cartilage matrices of humans monkeys and rabbits. *Trans Orthop Res Soc*. 14:155.
- De Angelis, E., A. Barilli, R. Saleri, B.M. Rotoli, F. Ravanetti, F. Ferrari, L. Ferrari, P. Martelli, V. Dall'Asta, and P. Borghetti. 2023. Osmolarity modulates the de-differentiation of horse articular chondrocytes during cell expansion in vitro: implications for tissue engineering in cartilage repair. *Veterinary Research Communications*. 47:2285-2292.
- Eyre, D. 2001. Articular cartilage and changes in arthritis: collagen of articular cartilage. *Arthritis Research & Therapy*. 4:1-6.
- Lawrence, R.C., C.G. Helmick, F.C. Arnett, R.A. Deyo, D.T. Felson, E.H. Giannini, S.P. Heyse, R. Hirsch, M.C. Hochberg, and G.G. Hunder. 1998. Estimates of the prevalence of arthritis and selected musculoskeletal disorders in the United States. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 41:778-799.
- Linn, F.C., and L. Sokoloff. 1965. Movement and composition of interstitial fluid of cartilage. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 8:481-494.
- Loeser, R.F., S.R. Goldring, C.R. Scanzello, and M.B. Goldring. 2012. Osteoarthritis: a disease of the joint as an organ. *Arthritis and rheumatism*. 64:1697.
- Maheu, E., F. Rannou, and J.-Y. Reginster. 2016. Efficacy and safety of hyaluronic acid in the management of osteoarthritis: evidence from real-life setting trials and surveys. *In Seminars in arthritis and rheumatism*. Vol. 45. Elsevier. S28-S33.
- Mansour, J.M. 2003. Biomechanics of cartilage. *Kinesiology: the mechanics and pathomechanics of human movement*. 2:66-79.

- Mardones, R., C.M. Jofré, and J.J. Minguell. 2015. Cell therapy and tissue engineering approaches for cartilage repair and/or regeneration. *International journal of stem cells*. 8:48-53.
- Martin, J., and J. Buckwalter. 2000. The role of chondrocyte–matrix interactions in maintaining and repairing articular cartilage. *Biorheology*. 37:129-140.
- Mow, V.C., S. Kuei, W.M. Lai, and C.G. Armstrong. 1980. Biphasic creep and stress relaxation of articular cartilage in compression: theory and experiments.
- Mow, V.C., and W.M. Lai. 1980. Recent developments in synovial joint biomechanics. *Siam Review*. 22:275-317.
- Mow, V.C., C.C. Wang, and C.T. Hung. 1999. The extracellular matrix, interstitial fluid and ions as a mechanical signal transducer in articular cartilage. *Osteoarthritis and Cartilage*. 7:41-58.
- Musumeci, G. 2016. The effect of mechanical loading on articular cartilage. Vol. 1. MDPI. 154-161.
- Radin, E. 1983. The effects of repetitive loading on cartilage. Advice to athletes to protect their joints. *Acta Orthopaedica Belgica*. 49:225-232.
- Roggio, F., L. Petrigna, B. Trovato, M. Di Rosa, and G. Musumeci. 2023. The role of lubricin, irisin and exercise in the prevention and treatment of osteoarthritis. *International Journal of Molecular Sciences*. 24:5126.
- Røgind, H., B. Bibow-Nielsen, B. Jensen, H.C. Møller, H. Frimodt-Møller, and H. Bliddal. 1998. The effects of a physical training program on patients with osteoarthritis of the knees. *Archives of physical medicine and rehabilitation*. 79:1421-1427.
- Sah, R.L.Y., Y.J. Kim, J.Y.H. Doong, A.J. Grodzinsky, A.H. Plass, and J.D. Sandy. 1989. Biosynthetic response of cartilage explants to dynamic compression. *Journal of orthopaedic research*. 7:619-636.
- Seror, J., L. Zhu, R. Goldberg, A.J. Day, and J. Klein. 2015. Supramolecular synergy in the boundary lubrication of synovial joints. *Nature communications*. 6:6497.
- Urban, J. 1994. The chondrocyte: a cell under pressure. *Rheumatology*. 33:901-908.
- Wakimoto, Y., Y. Miura, S. Inoue, M. Nomura, and H. Moriyama. 2024. Effects of different combinations of mechanical loading intensity, duration, and frequency on the articular cartilage in mice. *Molecular Biology Reports*. 51:862.
- Xia, Y., K.I. Momot, Z. Chen, C.T. Chen, D. Kahn, and F. Badar. 2016. Introduction to cartilage.



## 2. BÖLÜM

### NÖRODEJENERATİF HASTALIK PARKİNSONA BİYOFİZİKSEL YAKLAŞIM

**Ar. Gör. Halil İbrahim ÖKSÜZ**

*Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi,  
Biyofizik Anabilim Dalı, Adana, Türkiye.*

haliloksuz@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0003-0084-6738>

**Prof. Dr. Işıl ÖCAL**

*2 Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi,  
Biyofizik Anabilim Dalı, Adana, Türkiye.*

<https://orcid.org/0000-0003-4680-5309>

#### PARKİNSON HASTALIĞI

Parkinson hastalığı, başlıca rijidite, tremor, ve bradikinezi gibi motor bulgularla ortaya çıkan progresif ve kronik bir nörodejeneratif hastalıktır. Parkinson hastalığındaki temel patoloji nigrostriyal yolaktaki dejenerasyon neticesinde meydana gelen dopamin yetmezliğidir. (Kasten, Kertelge ve diğ., 2010). Hareket sistemindeki aksaklıklar ile karakterizedir. Konuşmadaki monotonluk ve bozukluklar, mimiklerde azalma, gövdede öne meyilli hafif eğik pozisyon oluşması, titreme, hareketlerin yavaşlaması, kollardaki ağrı ile seyreden hareketlerde kısıtlılık gibi belirtiler oluşmaktadır. Kadınlara kıyasla erkeklerde görülme sıklığı %50 oranda daha fazladır. İnsanda dopamin üreten

hücrelerin yoğunlaşmış olduğu beyin bölgesi substansiya nigra'dır. Burada üretilen dopamin, kimyasal bir madde olup bireyde hareketlerin kontrol edilmesini sağlayan striyatum adı verilen beyin bölgeleri arasındaki iletişimi sağlamaktadır(Parkinson, 2002).

Dopamin hücrelerinin aşırı miktarda azalması durumunda dopamin üretimi yetersiz kalarak Parkinson hastalığının belirtilerinden olan; uyumsuz, ritmik olmayan, titrek ve akıcılık göstermeyen hareketlerin oluşmasına sebep olmaktadır(Benabid, Chabardes ve diğ., 2009). Parkinson öyküsü anne, baba veya kardeşte bulunması durumunda bireyde hastalık görülme oranı, toplumun geneline nazaran daha yüksek olmaktadır. Yaşlı nüfusun giderek artmasıyla birlikte gelecek yıllar içerisinde bu oranın çok daha fazla artacağı ve kişinin hayatını etkisi altına alacağı öngörülmektedir (Chaudhuri, Odin ve diğ., 2011).

En yaygın gözlemlenen belirtileri titreme ve hareketlerde yavaşlamadır. Parkinson hastalığı kişiden kişiye farklılık gösterse de harekete bağlı ve harekete bağlı olmayan bulgular olarak 2'ye ayrılır.

#### Harekete bağlı olan bulgular:

Hareketlerde yavaşlama, yürüyüş bozuklukları, uzuv sertlikleri ve titreme

#### Harekete bağlı olmayan bulgular:

Koku alma duyusunda azalma, uyku bozuklukları, psikiyatrik belirtiler, kabızlık ve çeşitli vücut ağrıları.

Genellikle hastalar alt ve üst uzuvlarda meydana gelen titreme şikayetleri ile doktora başvururlar. Bu titremeler uç noktalardan başlayıp daha sonra kol ve bacaklara yayılım ile ilerleme gösterebilir. Bazı hastalarda ise hiç titreme şikayeti olmadan hareketlerde bozukluklar gözlemlenebilir (Lim, Lang ve diğ., 2010).

## SİNİR VE KAS DOKULARINDA DEFORMASYONLAR

Parkinson hastalığının tipik nöropatolojik özellikleri arasında pars compacta'da bulunan dopaminerjik nöronların dejenerasyonu yer alır (Sarkar, Raymick ve diğ., 2016).

Vücutta üretilen dopamin miktarı azaldığında, bireyin hareketlerini kontrol etmesi güçleşir, vücut akıcı ve uyum içinde hareket kabiliyetini kaybeder. Hastalıktaki belirtiler genellikle bir anda ortaya çıkmamaktadır. Beyin hücreleri yavaş kayba uğradığı için hasta bir anda tüm hareket kabiliyetini kaybetmek yerine hastalıktaki semptomlar aşamalı bir şekilde yaşanır (Morris, Lawson ve diğ., 2017). Klinikte hekimler, Parkinson hastalığındaki belirtileri azaltmaya, kontrol altına alınmasına ve genellikle görülen kas ve kemiklerdeki kuvvet kayıplarının önlenmesine, denge ve yürümedeki sorunların giderilmesine ve yaşam kalitesindeki iyileşme sağlanmasına yönelik düzenli egzersiz programları önermektedirler (Vitale, Falco ve diğ., 2016).

Motor sistem, hareketleri belirleyen çoklu anatomik; kaslar ve eklemler, kinematik; yörüngeler, ivmeler ve hızlar ve nörobiyofizik; motonöronlar ve nöromusküler kavşaklar vb değişkenlerin merkezidir. İstenilen bir hareketi yapmak için anatomik, kinematik ve nörobiyofizik sistemlerin farklı kombinasyonları kullanılabilir. Merkezi sinir sistemi gerçekleştirilecek spesifik motor göreve bağlı olarak her bir aktiviteye dahil olan tüm kasların aktivasyon seviyelerini ve senkronizasyonunu yönetir (Rodriguez, Roemmich ve diğ., 2013).

Literatürde parkinson hastalarının; yüzey elektrotları kullanılarak üst ekstremité, üst vücut ve alt ekstremité kaslarından EMG sinyalleri kaydı yapılmış ve kas aktiviteleri değerlendirilmiştir. Bu değerlendirmelere göre; alt ekstremité denge ve yürüme bozuklukları, postüral bozukluk ve üst ekstremité hareket bozuklukları meydana geldiği gözlenmiştir (Debu, De Oliveira Godeiro ve diğ., 2018).

## ALT EKSTREMİTEDE KAS AKTİVASYONU

Parkinson hastalarında hareketlerdeki yavaşlama, yüzde ifadesizlik, kaslarda oluşan sertlik ve gerginlikler, kollarda yürürken görülen serbest hareketlerdeki azalma ve titreme vb. yakınmalar zamanla artmaktadır. İlerleyen parkinson hastalığında Postüral bozukluklar yani ayakta durma veya yürüme sırasında sagittal düzlemde torakolomber omurganın şiddetli fleksiyonu ile istemsiz bir duruş (Kamptokormi) ve gövdenin tipik olarak hareketli, belirgin lateral fleksiyonu (Pisa sendromu) en dikkat çekici postüral bozukluklar görülmektedir. Klinikte tedavi seçenekleri arasında tablet, cilt altına enjeksiyon veya mideye doğrudan verilen ilaçlar, fizik tedavi ve derin beyin uyarımı pil vb. cerrahi uygulamalar gerçekleştirilmektedir. Uygulanan yöntemler, Parkinson hastalığındaki belirtileri azaltmaya, kontrol altına almaya ve yaşam kalitesini yükseltmeye yardımcı olmaktadır(Shuman, Schwartz ve diğ., 2017).

FOG (Freezing of Gait) Yürüme sırasında alt ekstremitelerde kas aktivasyonunun azalmasıyla donup kalması (FOG) olarak tanımlanmaktadır. Yani ayağın öne doğru itilip “toe-off” fazında kalması ve titreme benzeri bir görünümle tamamen durmasıdır (Moore, MacDougall ve diğ., 2008). “Toe-off” düzenli yürüyüş döngüsü sırasında öngörülebilir bir olaydır ve ayağın plantar fleksiyonu için ayak bileği fleksör kaslarının (Gastrocnemius) kasının güçlü aktivasyonunu içerir (Patterson, Delahunt ve diğ., 2014).

FOG’lu parkinson hastalarında, adım atma sırasında vücut ağırlığının kusurlu bir şekilde kaymasına neden olan anormal öngörülmesi postüral duruşlar (APA’lar) gözlemlenmektedir. Anormal APA’lar nedeniyle yürüme döngüsü sırasında bacağın kusurlu bir şekilde geri çekimi, gastrocnemius kas aktivasyonunun azalması ve sonuç olarak FOG atakları sırasında gözlenen “toe-off” eksikliği buna neden olmaktadır. FOG’un Tibialis Anterior ve Gastrocnemius kaslarındaki anormal aktivite modelleriyle ilişkili olduğunu ve bunun da yürüme döngüsünde belirgin bir açığa yol açtığı görülmektedir (Mazzetta, Zampogna ve diğ., 2019)

Normal yürüyüş, rastgele ve titreme benzeri FOG periyotları arasındaki adımların  $\Delta t=1s$  zaman aralığıyla 7 tane parkinson hastası topluluğunun ortalamasının alınması; Tibialis Anterior ve Gastrocnemius kas aktivitelerinin



azalması sonucunun buna neden olduğunu ortaya koymaktadır \* (Gentile, Pessione ve diğ., 2017).

Sonuç olarak; Tibialis Anterior ve Gastrocnemius kas aktivitelerinin azalması bacak kaslarının aktivite yoğunluğunu azalttığı, FOG'a neden olabildiği ve yürüyüş esnasında kusurlu aktivitelere yol açtığı görülmektedir (Merlo, Campanini, 2010).

## KAYNAKÇA

- Benabid, A. L., Chabardes, S., Mitrofanis, J., & Pollak, P. (2009). *Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus for the treatment of Parkinson's disease*. *The Lancet Neurology*, 8(1), 67-81.
- Chaudhuri, K. R., Odin, P., Antonini, A., & Martinez-Martin, P. (2011). *Parkinson's disease: the non-motor issues*. *Parkinsonism & related disorders*, 17(10), 717-723.
- Debû, B., De Oliveira Godeiro, C., Lino, J. C., & Moro, E. (2018). *Managing gait, balance, and posture in Parkinson's disease*. *Current neurology and neuroscience reports*, 18, 1-12.
- Devarajan, K., & Cheung, V. C. (2014). *On nonnegative matrix factorization algorithms for signal-dependent noise with application to electromyography data*. *Neural computation*, 26(6), 1128-1168.
- Gentile, P.; Pessione, M.; Suppa, A.; Zampogna, A.; Irrera, F. *Embedded Wearable Integrating Real-Time Processing of Electromyography Signals*. *Proceedings 2017*, 1, 600.
- Kasten, M., Kertelge, L., Brüggemann, N., Van Der Vegt, J., Schmidt, A., Tadic, V., ... & Klein, C. (2010). *Nonmotor symptoms in genetic Parkinson disease*. *Archives of neurology*, 67(6), 670-676.
- Lim, S.Y.; Lang, A.E. *The Nonmotor Symptoms of Parkinson's Disease—An Overview*. *Mov. Disord.* 2010, 25 (Suppl. S1), S123–S130.
- Mazzetta, I., Zampogna, A., Suppa, A., Gumiero, A., Pessione, M., & Irrera, F. (2019). *Wearable sensors system for an improved analysis of freezing of gait in Parkinson's disease using electromyography and inertial signals*. *Sensors*, 19(4), 948.
- Merletti, R. *Surface EMG: Physiology, Engineering and Application*; John Wiley & Sons: Hoboken, NJ, USA, 2004

- Merlo, A.; Campanini, I. *Technical Aspects of Surface Electromyography for Clinicians*. Open Rehabil. J. 2010, 3, 98–109.
- Mileti, I., Zampogna, A., Santuz, A., Ascì, F., Del Prete, Z., Arampatzis, A., ... & Suppa, A. (2020). *Muscle synergies in Parkinson's disease*. Sensors, 20(11), 3209.
- Moore, S.T.; MacDougall, H.G.; Ondo, W.G. *Ambulatory monitoring of freezing of gait in Parkinson's disease*. J. Neurosci. Methods 2008, 167, 340–348
- Morris R, Lord S, Lawson RA, Coleman S, Galna B, Duncan GW, et al. *Gait rather than cognition predicts decline in specific cognitive domains in early Parkinson's disease*. J Gerontol Ser A. 2017;72:1656–62
- Parkinson, J. (2002). *An essay on the shaking palsy*. The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences, 14(2), 223-236.
- Patterson, M.R.; Delahunt, E.; Sweeney, K.T.; Caulfield, B. *An ambulatory method of identifying anterior cruciate ligament reconstructed gait patterns*. Sensors 2014, 14, 887–899.
- Rodriguez, K. L., Roemmich, R. T., Cam, B., Fregly, B. J., & Hass, C. J. (2013). *Persons with Parkinson's disease exhibit decreased neuromuscular complexity during gait*. Clinical Neurophysiology, 124(7), 1390-1397.
- Sarkar, S., Raymick, J., & Imam, S. (2016). *Neuroprotective and therapeutic strategies against Parkinson's disease: recent perspectives*. International journal of molecular sciences, 17(6), 904.
- Shuman, B. R., Schwartz, M. H., & Steele, K. M. (2017). *Electromyography data processing impacts muscle synergies during gait for unimpaired children and children with cerebral palsy*. Frontiers in computational neuroscience, 11, 50.
- Vitale C, Falco F, Trojano L, Erro R, Moccia M, Allocca R, et al. *Neuropsychological correlates of Pisa syndrome in patients with Parkinson's disease*. Acta Neurol Scand. 2016;134:101–7.

## 3. BÖLÜM

### SİRKADİYEN RİTİM VE OSTEO - RHEUMATOİD ARTRİT HASTALIKLARINDAKİ ROLÜ

**Mert Özkan İLBARS**

*Çukurova Üniversitesi Eczacılık Fakültesi*

*Çukurova Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakoloji ABD*

ecz.mertilbars@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0004-9383-3905>

**Hacer Sinem BÜYÜKNACAR**

*Çukurova Üniversitesi Eczacılık Fakültesi*

*Çukurova Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakoloji ABD*

hsgokturk@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0002-2893-0037>

### GİRİŞ

İnsanlar yaşamsal faaliyetlerini sürdürebilmek için belirli biyolojik fonksiyonlara ihtiyaç duyar. Bu fonksiyonların düzenlenmesi ve bunu sağlayan mekanizmaların düzenli çalışması mevcut homeostazı korumak için oldukça önemlidir. Vücudumuzda gerçekleşen fizyolojik fonksiyonlar, biyokimyasal tepkimeler ve davranışsal etkiler belirli biyolojik ritimlere göre osilasyonlar gösterir. Bu biyolojik ritimler arasında sirkadiyen ritim, dünyanın kendi eksenini etrafında dönmesiyle meydana gelen 24 saatlik aydınlık-karanlık döngüsünü kapsar. Sirkadiyen ritim, vardiyalı çalışma saatleri, jet lag gibi günlük ritmi değiştiren faktörlerden etkilenir. Buna bağlı olarak sirkadiyen saat genlerindeki mutasyon, aydınlık-karanlık döngüsünün değişmesine bağlı fizyolojik

fonksiyonların ritimlerini kaybetmesi homeostazı bozabilir. Bu durum meme ve prostat kanseri, kardiyovasküler hastalıklar, obezite gibi hastalıkların oluşmasına neden olabilir.

Fizyolojik fonksiyonların bozulması veya patojene bağlı ortaya çıkan hastalıklar ve hastalıkların semptomları günün her saatinde vücutta aynı etkiye sahip değildir. Örneğin, hipertansiyon hastalarında kan basıncı, yataktan kalkışla beraber artar ve aktivite saatlerinde en yüksek düzeye ulaşır. Romatoid artrit hastalarında eklem tutukluğu-sertliği ve ağrı sabahın erken saatlerinde en şiddetlidir. Bu gibi sirkadiyen osilasyonlar hastanın konforu açısından değerlendirilmeli ve tedavisi sırasında göz önünde bulundurulmalıdır.

## **SİRKADİYEN RİTİM**

İnsanlar günlük yaşantısını zaman ile uyumlu sürdürmek için çevresel faktörlere karşı çeşitli yanıtlar oluştururlar. İnsanlarda günlük ritim değişimlerine uyum sağlamaları amacıyla, kendi fizyolojilerini ve davranışlarını organize eden, çevresel uyarılara öngörülebilir ve tekrarlayan yanıt oluşturan, fonksiyonlarını düzenleyen ve hastalık durumlarında bağışıklığı tetikleyen iç zamanlama sistemleri mevcuttur (Patke et al., 2020). Bu zaman sistemleri, organizmanın hemen hemen tüm hücrelerinde gözlenebilir biyolojik saatlerden meydana gelir ve başta aydınlığın ve karanlığın etkisi olmak üzere diğer çevresel sinyallerle birlikte 24 saat boyunca faz değiştirir (Sukumaran et al., 2010). Çok kısa sürelerde değişim gösteren membran iyon kanalları ve enzimatik reaksiyonlarla gerçekleşen protein sentezleri gibi dakikalık, saatlik, günlük, aylık, mevsimlik, yıllık veya daha uzun ritimlerle değişen olaylara kadar pek çok ritim mevcuttur (Reinberg and Ashkenazi, 2003). Sirkadiyen ritim, dünyanın kendi eksenini etrafında dönmesiyle meydana gelen yaklaşık 24 saatlik aydınlık-karanlık döngüsünün; fizyolojik, biyokimyasal ve davranışsal etkilerini kapsamaktadır (Sukumaran et al., 2010). Sirkadiyen kelimesinin kökeni Latince, yaklaşık anlamına gelen “circa” ile gün anlamına gelen “dies” kelimelerine dayanır ve “yaklaşık bir gün” anlamını taşır (Halberg and Stephens, 1959). Sirkadiyen ritim ortalama 24.2 saattir ancak bu ritim organizmalar arasında farklılıklar gösterir. Sirkadiyen ritim, fonksiyonları ayarlar, davranışları düzenler ve optimize eder. 24 saat içerisinde gerçekleşen aktivite-dinlenme döngüleri, açlık-tokluk döngüleri, gastrointestinal fonksiyonlar, metabolik süreçler ve

hücrel transkripsiyon-translasyon dahil çok çeşitli süreçlerde fizyolojik ve hücrel adaptasyonları yönlendirir (Reddy and O'Neill, 2010). Sirkadiyen ritim uyarıcılardan bağımsız işlev gösterir yani endojendir. Ancak dış uyarıcılara yanıt oluşturmali ve adaptasyon sağlamalıdır. Bu hayatta kalma fonksiyonu için önemlidir. Sirkadiyen ritim birbiriyle bağlantılı iki saat sisteminden oluşur. Bu sistemlerden ilki hipotalamusta yer alan suprakiazmatik çekirdek ile kontrol edilen merkezi saat sistemi, ikincisi ise karaciğer, pankreas, kas-adipoz doku gibi diğer organ ve dokular tarafından kontrol edilen periferik saat sistemidir (Poggiogalle et al., 2018).

## **SUPRAKIAZMATİK ÇEKİRDEK**

Sirkadiyen ritim, saat sistemlerinden oluşan bir ağ tarafından yönetilir. Endokrin sinyallerle bu saat sistemlerinin koordinasyonunu merkezi saat sistemi sağlar. Merkezi saat sistemi denetleyicisi ve sirkadiyen ritmin ana zamanlayıcısı (master pacemaker) suprakiazmatik çekirdektir (SCN). SCN, genetik olarak kendi kendini idame ettirebilen bir tempo tutucudur ve asıl görevi çevresel uyarıcılardan aldığı zaman bilgisini çevreçer aracılığı ile algılayıp kendi osilasyonlarını bunlara göre ritimlendirmektir. SCN, insanda anatomik olarak ön hipotalamusta göz sinirlerinin birbirini çapraz geçtiği bölgenin hemen üstünde yani optik kiazmanın dorsalinde lokalize olan bir çift çekirdektir. Yaklaşık olarak 20.000 ila 100.000 arasında değişkenlik gösteren hücre, nöron ve glial hücrelerden oluşur (Mohawk et al., 2012).

## **SİRKADİYEN RİTMİN OLUŞMASI**

SCN gözden gelen bilgileri doğrudan alır. Merkezi saat ritmi, aydınlık-karanlık döngüsünü kullanarak vücudu ışık kaynağına göre senkronize eder. SCN'ye ait özel hücreler, göz çevresindeki melanopsin ganglion hücreleri, ışık sinyallerini algılayarak vücut fonksiyonlarının 24 saatlik ritmini ayarlamaya yardımcı olur. Işık sinyalleri nörotransmitterler aracılığıyla SCN'ye gelir. Retinadan alınan uyarılar SCN nöronlarında c-fos proto-onkogen ekspresyonuyla algılanır. Fonksiyon düzenlemeleri ve faz ayarlamaları, optik sistemden bağımsız olarak retina dışı non-vizuel fotoreseptif sistem ile düzenlenir. Aynı frekanstaki çevresel osilasyonların ve biyolojik ritim fazlarının SCN'ye

tanıtılmasıyla sirkadiyen ritim oluşturulur. Sirkadiyen ritim senkronizasyonu egzersiz, yemek yeme, uyku-uyanıklık zamanları, sosyal ilişkilerin planlandığı saatler gibi ışık sinyalleri dışındaki ritim düzenleyicileri tarafından etkilenir. Bu ritim düzenleyiciler, sosyal ritim vericiler olaraklandırılır (Grandin et al., 2006). Merkezi saatin doğrudan etki ettiği mekanizmalar beslenme, uyku-uyanıklık döngüsü, glikoz metabolizması, insülin salgılanması, öğrenme ve hafıza gibi önemli metabolik mekanizmalardır. Periferik saat ise merkezi saatten gelen otonom ritim yanıtlarını kullanır. Bu şekilde glikoz homeostazi, lipid homeostazi, hormon salımı, immün yanıt ve sindirim fonksiyonları gibi iç fizyolojik mekanizmaları etkiler. Saatler arasındaki ilişki vücut homeostazi için önemlidir (Oike et al., 2014).

## **SİRKADİYEN RİTMİN DÜZENLENMESİ**

SCN'den izole edilen her hücrenin ritim düzenleme kapasitesine sahip olduğunu gösteren sirkadiyen elektriksel aktivite ritimleri mevcuttur. Bu hücrelerin senkronize olarak çalışması, SCN tarafından düzenlenen sistemler için zamansal organizasyon sağlar. Buna ek olarak vücut hücrelerindeki sirkadiyen osilatörler zamansal organizasyon sağlanmasına yardımcıdır (Duguay and Cermakian, 2009) (Moore, 1999; Welsh et al., 1995).

Sirkadiyen ritim zamansal organizasyon için üç işlev gösterir. İlk olarak master pacemaker olarak endojen ritim üretir, ikinci olarak iç döngüyü aydınlık-karanlık uyaranlara bağlayan giriş yolları içerir, son olarak bir çıkış yolu oluşturarak fizyolojik ve davranışsal ritimleri düzenler. Sirkadiyen ritim üretilmesi ve sürdürülmesi endojen biyolojik saatler tarafından sağlanır. Yaklaşık 24 saatlik transkripsiyonel-translasyonel geribildirim döngüsü temelinde, davranışsal ve fizyolojik değişiklikleri içerir. Ek olarak çevresel uyaranlar tarafından da senkronize edilir (Bunney and Bunney, 2000; Oike et al., 2014; RE, 2005). Bu geribildirim döngüsü, saat genleri olan sirkadiyen lokomotor döngü ürünleri bozukluğu (CLOCK), beyin ve kas argonot benzer 1 (BMAL-1), periyod (PER1- PER2), kriptokrom (CRY1-CRY2) genleri ile düzenlenir. BMAL1 ve CLOCK, çekirdeğe translokasyon yapan ve genom boyunca bağlanma bölgesi olan E-kutucuğu (E-box)'a bağlanan saat kontrollü genlerin transkripsiyonunu yönlendiren bir heterodimer oluşturmak üzere birbirine bağlanır. Çekirdekte CLOCK / BMAL1 heterodimerleri, periyot genlerinin promotör bölgesinin

yakınında bulunan bir transkripsiyon faktörü bağlanma bölgesi olan E-Box yoluyla periyot genlerini, PER1, PER2 ve PER3'ü aktive eder. PER1, PER2 ve PER3 mRNA'ları kopyalanır ve çekirdekte sitoplazmaya taşınır, burada kodlanmış proteinleri PER1, PER2 ve PER3 proteinlerine çevrilir. PER1 ve PER2 proteinlerinin seviyeleri arttıkça ve PER1 / PER2 heterodimerleri oluşmaya başladıkça çekirdeğe girer. Bu genlerin ürünleri, BMAL1 / CLOCK yoluyla kendi ekspresyonlarını inhibe etmek için negatif bir feedback döngüsü kullanır. Bu negatif feedback döngüsü yaklaşık 24 saat sürer ve çok sıkı bir şekilde düzenlenir. Kriptokrom proteinleri (CRY1, CRY2), negatif feedback döngüsünde çalışır. CRY1 ve CRY2, PER proteinleri ile etkileşime giren ve mPER proteinlerini sitoplazmadan çekirdeğe translokasyona uğratan nükleer 5 proteinlerdir . CRY1 ve CRY2, PER1 transkripsiyonunu yönlendirmede aktivatör olan CLOCK / BMAL1'in ışıktan bağımsız inhibitörleridir. PER1 ve zamansız sirkadiyen gen (TIM) ile etkileşerek işlev gösterir. CLOCK / BMAL1 aktivitesinin blokajından sonra gen transkripsiyonu kapatılır. Sirkadiyen ritim oluşması ve düzenlenmesinde SCN'ye ek çalışan sistemlerin kontrolü REV-ERB alfa transkripsiyon faktörü (REV-ERBa) / Retinoik asit bağımlı yetim reseptör alfa transkripsiyon faktörü (RORa) ve nükleer faktör interlökin-3 (NFIL3) aracılığıyla gerçekleşir. Bu karmaşık sistemleri'n bileşenleri, döngüleri ve devreleri sirkadiyen ritmin içsel 24 saatlik periyodunu oluşturur (Bunger et al., 2000; Duez and Staels, 2009; Griffin Jr et al., 1999; Ikeda and Nomura, 1997; Labrecque and Cermakian, 2015).

## SİRKADİYEN ÇIKTI

SCN etkilerini hipotalamus, talamus ve limbik sistem üzerine gösterir (Buijs and Kalsbeek, 2001). Suprakiazmatik çekirdekte çıkan en önemli nöronal yolak, paraventriküler nükleus aracılığıyla epifiz bezini etkilemesidir. SCN'nin epifiz bezi ile etkileşimi, uykuyu, vücut sıcaklığını, kortizolü, melatonini ve nöropeptitlerin sentezini etkileyen fizyoloji ve davranışsal değişiklikleri üretir. Bu etkileşimlerde SCN'den gelen sinyallere yanıt olarak epifiz bezinde döngüsel olarak siklik-AMP duyarlı element modülatörü (CREM) 6 eksprese edilir. CREM sirkadiyen ritim sergiler. Geceleri CREM seviyesi zirveye ulaşır ve ışık varlığında gözlenmez. CREM ile erken evrede etkileşime giren indüklenebilir cAMP inhibitör olarak çalışır. Bu periyodik olarak gen transkripsiyonunu

baskılayarak hormonların salınması ve sentezi için düzenli mekanizmalar oluşmasına yardımcıdır (Cermakian and Boivin, 2003; Sassone-Corsi, 1998). Epifiz bezinde, triptofandan melatonin hormonu sentezlenmesi bu mekanizmalara örneklerdendir. SCN'nin aktivitesi ve melatonin salgılanması, gece ve gündüz döngüsünde benzer şekilde meydana gelen sirkadiyen ritimlere dendir. Tüm memelilerde bu sistem oldukça ritmiktir ve ışık ile karakterizedir. Karanlıkta ritmi yükselir ve saat 23:00 ile 03:00 arası maksimum salıma ulaşır (RALPH et al., 1971). Melatonin salgılanması karanlık boyunca devam eder. Melatonin suprakiazmatik nükleusdaki gamma-aminobütirik asit (GABA) mekanizmaları aktive ederek suprakiazmatik nükleusun uyarılmasını engeller ve uykunun başlamasına yardımcı olur (Lewy et al., 1980; Szymusiak and McGinty, 2008).

## **SİRKADİYEN RİTMİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER**

Sirkadiyen ritim geçmiş yıllarda gündüz ve gece döngüleriyle uyumlu işlerken günümüzde endüstriyel gelişimler ve buna bağlı değişen çalışma saatleriyle birlikte yaşam tarzı değişmiş ve düzensiz bir hale gelmiştir (Gill and Panda, 2015).

### **IŞIK**

Sirkadiyen ritmi etkileyen faktörlerin en önemlisi ışıktır. Retina hücrelerinden alınan ışık sinyalleri SCN'ü doğrudan etkileyerek merkezi saatin düzenlenmesinde rol oynar. Ayrıca ışık, SCN nöronlarından çıkan sinyalleri kalp, karaciğer, böbrek gibi organlardaki periferik saatleri doğrudan ya da dolaylı olarak etkiler (Schibler and Sassone-Corsi, 2002).

### **MELATONİN**

SCN'nin hedef organlarından olan epifiz bezi, karanlıkta triptofandan melatonin sentezi sağlar. Melatonin salgılanması karanlık süresince devam eder. Bu nedenle gün içinde veya mevsimsel olarak değişen gece saatlerinin uzunluğuna göre sirkadiyen ritimde değişimlere neden olur (Haus, 2007).

### **SICAKLIK**

Vücut içerisindeki periferik osilatörler sıcaklık ve sıcaklık değişimlerine



duyarlıdır. Vücut içerisinde termogenez sabah saatlerinde yüksektir ve geceye doğru termogenez giderek azalır. Vücuttaki termogenez ve dış ortam sıcaklığındaki değişimler sirkadiyen ritmi doğrudan etkiler (Oike et al., 2014).

## JET LAG

Farklı zaman dilimleri arasında seyahat edilmesi jet lag olarak tanımlanır. Biyolojik saati etkileyen birçok ritim verici faktör, iki farklı zaman dilimine sahip bölge arasında değişir. Bu nedenle kişilerin uyum sağlamasında sorunlar oluşabilir. Yorgunluk, halsizlik, iştah problemleri, sindirim problemleri, ağrı, zaman algısı bozulmaları görülebilir. Vücudumuz homeostaz sağlamak amacıyla sirkadiyen ritim üzerinde değişimler yapabilir. Vücudumuzdaki sirkadiyen ritimler ileri saat dilimindeki bölgelere geri saat dilimindeki bölgelerden daha kolay adaptasyon gösterir. Bu nedenle batıya yolculuk yaparken oluşan sağlık sorunları doğuya yolculuk yaparken oluşan sağlık sorunlarından daha azdır (Kolla and Auger, 2011).

## VARDİYALI ÇALIŞMA SAATLERİ

Vardiyalı çalışma, sirkadiyen ritmi doğrudan ve dolaylı yoldan etkiler. Dinlenme saatleri olarak kabul ettiğimiz saat 22:30-06:30 aralığında melatonin hormonu sentez ve salgılanmasında aksaklıklara sebep olur (Laposky et al., 2008). Organlarda oksidatif stresi artırır. Bu sirkadiyen ritimdeki değişiklikler sindirim sistemi hastalıkları, kardiyovasküler sistem hastalıkları ve kanser riskini artırır (Badar, 2018).

## YAŞ

Suprakiazmatik çekirdek gelişimi yaşa bağlı değiştiğinden sirkadiyen ritim etkilenir. Yaşlı bireylerde vücut fonksiyonlarının giderek yavaşlaması ve oluşan hücre hasarlarıyla fizyolojik bütünlüğün bozulmasıyla karakterize ritim değişiklikleri gözlenir (López-Otín et al., 2023). Ayrıca SCN sinirleri zamanla işlevini yitirir bu nedenle yaşlılarda ritim bozuklukları görülür Işık, melatonin, sıcaklık gibi dış faktörlerden etkilenen sirkadiyen ritim sistemi, modern yaşamla birlikte değişime uğramıştır. Modern yaşamın

insanlara gösterdiği vardiyalı çalışma saatleri, gece çalışma ve uzun mesailer, uzun mesafeli uçak seyahatleri sonucu jet lag, gece yeme sendromu ve uykusuzluk problemleri içsel ritimde değişiklik yaratabilir. Gün içinde gerçekleştirdiğimiz aktivitelerin, sirkadiyen saatler ve metabolik ritimlerle uyumunun bozulması insülin direnci, diyabet, obezite, kalp ve damar hastalıkları, kanser ve ruhsal hastalıklar gibi çeşitli hastalıkların görülme riskini artırmaktadır (Feng and Lazar, 2012).

## SİRKADİYEN RİTMİN BOZULMASI

İnsanlar gün içerisinde çok fazla uyaran ile karşılaşır. Sirkadiyen ritim bozulmaları yaşam tarzına bağlı olarak çok değişkendir. Vardiyalı çalışma saatleri, farklı zaman dilimlerine sahip bölgelere gün içi seyahat, geceleri ışık yayan cihazlara bağlı ışık maruziyetiyle SCN uyarılması, yemek yeme süresinin fazla uzun olması, alkol tüketimi ve aşırı yağlı beslenme sirkadiyen ritim bozulmalarına yol açar (Burgess and Molina, 2014; Leone et al., 2015). Geç saatlere kadar uyanık olan bireylerde dinlenme süresine yakın yemek yeme gibi alışkanlıklar sağlık sorunlarının görülme sıklığı yükseltir. Bunların dışında saat genlerinde gerçekleşen mutasyonlar da sirkadiyen ritim bozulmalarına yol açar. Çeşitli mutant formlar sirkadiyen ritimleri geciktirir, hızlandırır, kısaltır veya uzatır (Kloss et al., 1998).

Bağırsak disbiyozu ve bağırsak hiperpermeabilitesi, bağırsak mukozasında proinflamatuvar sonuçlar ortaya çıkarabilir. Bu sonuçlar sirkadiyen ritim tarafından sıkı bir şekilde denetlenen bağışıklık sisteminin fonksiyonunu değiştirir (Cermakian et al., 2014). Yapılan bir çalışmada vardiyalı çalışanlarda kanser (meme ve prostat), kardiyovasküler hastalık, obezite, psikiyatrik ve nörodejeneratif hastalıklar görülme sıklığının daha yüksek olduğu gösterilmiştir (Bechtold et al., 2010).

## FİZYOLOJİK FONKSİYONLAR VE SİRKADİYEN RİTİM

Fizyolojik fonksiyonların zamanlaması, SCN'den kaynaklanan sistemik uyarılar veya periferik dokulardaki lokal osilatörler üzerinden sirkadiyen ritim sistemi tarafından düzenlenir. Sirkadiyen ritim dahili ve harici senkronizasyon gösterir ve 24 saatlik süreçte öngürülebilir ve koordineli bir şekilde değişimleri yönetir.

İnsanlarda sirkadiyen saat 22:30-06:30 arası karanlık uyku evresi, 06:30-22:30 aydınlık-uyanıklık evresi olarak gösterilebilir. Bazal gastrik asit sekresyonunun en fazla olduğu, beyaz kan hücrelerinin sayıca arttığı, kalsitonin genine bağlı protein aktivitesinin arttığı dönem, gece geç saatler ve uykunun erken dönemleridir. Kanda lenfosit ve eozinofil sayılarının arttığı, hormonların (melatonin, prolaktin, büyüme hormonu, tiroid uyarıcı hormon, folikül uyarıcı hormon, luteinize edici hormon) konsantrasyonlarının arttığı saatler esas olarak uykunun erken evreleridir. Plazma kortizol konsantrasyonu, renin aktivitesi, anjiyotensin ve aldosteron ritimleri, vasküler direnç artışı, trombosit agregasyonu, kan viskozitesinin artması ve arteriyal komplikasyonlar uykunun son evreleri ve günlük aktivitenin başlama saatlerinde pik yapar. Sabahları çoğu insan sistolik ve diyastolik kan basıncında ve kalp atış hızında ani bir artış yaşar. Serum demir seviyeleri, hemoglobin ve total serum protein konsantrasyonları, hava yolu açıklığı öğle ve öğle sonralarına doğru pik yapar. Glikoz ihtiyacını merkezi osilatörler daha önce algılar, periferik osilatörler ise anında yanıt oluşturur. Bu nedenle insülin sekresyonu uyarıcılar ile doğrudan etkilenir ve insülin konsantrasyonları öğleden sonra zirve yapar. Vücut sıcaklığı ve solunum hızı öğlen geç saatler ve akşamın erken saatlerinde pik gösterir. Kolesterol ve trigliserit sentezi akşamın erken saatlerinde pik yapar. İdrar hacmi öğleden sonra ve akşamın geç saatlerinde en yüksek haldedir (Smolensky and Peppas, 2007). Adipoz dokuda, leptin hormonu sabahın erken saatleri, adiponektin hormonu ise buna zıt olarak gecenin geç saatlerinde pik gösterir. Leptin hormon salgılanmasının akşam saatlerine doğru azalması, sabah öğününü atlayıp akşam öğünlerinde yüksek kalorili diyet uygulayan kişilerde kilo artışı ile ilişkilidir (McCarthy et al., 2007).

## **OSTEO-ROMATOİD ARTRİT ve AĞRIDA SİRKADİYEN RİTİM OSTEOARTRİT ve SİRKADİYEN RİTİM**

Eklem kıkırdağının bozulması ve kaybıyla karakterize, tüm eklemden yapısal ve fonksiyonel değişikliklere neden olan kronik dejeneratif bir hastalıktır. Eklem sertliği, iltihaplanma, ağrı ve bozulmuş hareket aralığı osteoartritin en sık görülen semptomları içinde yer alır (Gossan et al., 2015). Kıkırdağı kaplayan kondrosit hücreleri, sirkadiyen ritim gösterir. Kıkırdağın homeostazını ve bütünlüğünü, kondrosit saat geni Bmal1'in kontrol ettiği gösterilmiştir.

Osteoartritte BMAL 1'in ekspresyonu bozulur. Fare kondrositlerinde yapılan çalışmada Bmal1 ablasyonunun sirkadiyen ritmini ortadan kaldırdığı ve eklem kıkırdağının ilerleyici dejenerasyonuna neden olduğu gösterilmiştir. BMAL1'in katabolik, anabolik ve apoptotik yollarda yer alan ve dolayısı ile kıkırdak homeostazında rol oynayan birçok genin sirkadiyen ekspresyonunu düzenlediği de gösterilmiştir (Dudek et al., 2016).

Sirkadiyen ritim açısından yaş önemli bir risk faktörüdür. Yaşlandıkça sirkadiyen ritim bozulur ve eklem hasarına karşı duyarlılığın artmasına neden olur (Bekki et al., 2020). Semptomlar gün boyu artan eklem aktivitesine bağlı öğleden sonra ya da akşam kötüleşir (Dudek et al., 2016).

## ROMATOİD ARTRİT

Eklem kıkırdağının, eklemlerin ve çevresindeki dokuların kronik inflamasyonu ile karakterize otoimmün bir hastalıktır. Geri dönüşsüz eklem hasarı oluşturur. Parmak ve bilek eklemleri başta olmak üzere eklem sertliği, ağrı ve eklemlerde fonksiyon kaybına neden olabilir (Scott and Wolfe, 2010). Semptomları 24 saatlik bir sirkadiyen ritim gösterir. Eklem tutukluğu-sertliği ve ağrı sabahın erken saatlerinde en şiddetlidir (Cutolo, 2016) (Heidari, 2011). Bu ritmik semptom şiddetlenmesi, immün yanıtların ve gece gerçekleşen nöroendokrin aktivitelerin, tümör nekroz faktörü alfa (TNF-a) ve interlökin-6'nın (IL-6) gece salınımının sonucu olabilir (Paolino et al., 2017). Romatoid Artrit ile ilişkili enflamasyon ortamının kronikleşmesi, eklem içerisindeki hücrelerde sirkadiyen ritim bozulmalarına ilişkisi gösterilmiştir (Hand et al., 2020).

## AĞRI

Kıkırdak hastalıklarının önemli bir belirteci ağrıdır: Kıkırdak hasarı, eklem fonksiyonlarını etkileyerek inflamasyona ve ağrıya yol açabilir. Özellikle osteoartrit gibi kıkırdağın aşındığı durumlarda ağrı en yaygın şikayetlerden biridir.

Uluslararası Ağrı Araştırmalarının Teşkilatı'na (IASP) göre ağrı; var olan veya olası doku hasarına eşlik eden veya bu hasar ile tanımlanabilen, hoş gitmeyen duysal ve emosyonel deneyimdir. Kanser, romatoid artrit, diyabetik

nöropati, fibromiyalji ve multipl skleroz gibi hastalıklarda ağrı yoğunluğu sirkadiyen ritim gösterir (Bruguerolle and Labrecque, 2007). Romatoid artrit ağrısı gibi inflamatuvar ağrıların semptomları genelde sabahları kötüleşir (Gibbs and Ray, 2013).

## **ANALJEZİKLER ve SİRKADİYEN RİTİM**

Ağrı algısı, günün saatine bağlı olarak sirkadiyen varyasyon gösterir. Ağrı algısındaki sirkadiyen varyasyonların, analjezik ilaçların etkinliği ve toksisitesinin, özellikle akut ağrı tedavisinde etkinliklerini veya toleranslarını etkilemesi muhtemeldir. Gece uyku süresinin azalması, sirkadiyen ritmi değiştirip, analjeziklerden alınan faydaları azaltır (Boivin et al., 1996). Ağrı, öznel bir semptom olup genellikle psikolojik faktörlerden kaynaklanır. Yapılan bir çalışmada, diş ağrısı olan sağlıklı gönüllülerde uygulanan plasebonun, gün içerisinde dozlaması (saat 09.00'dan saat 22.00'a kadar) akşam geç saatlerde dozlamasına göre ağrı eşiğinde anlamlı artış göstermiştir (Pölmann, 1987). Non-Steroidal antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ), yaygın olarak kullanılan analjeziklerdir. Siklooksijenaz enzimlerini inhibe ederek, inflamasyon ve ağrıya neden olan prostaglandin H2 oluşumunu engeller. Osteoartritli hastalarda yapılan bir çalışmada ketoprofenin plazma konsantrasyonlarının, sabah dozlanmasının akşam dozlanmasına oranla %50 daha fazla olduğu gözlenmiştir (Perpoint et al., 1994). Ancak ağrı algısının bireysel olarak sirkadiyen varyasyonlar göstermesi, akşam dozunun gece veya sabah ağrısını, sabah ve öğle dozunun ise öğleden sonra ve akşam ağrısında daha etkili olduğu görülmüştür (De Giorgi et al., 2013). Flurbiprofenin romatoid artrit hastalarında, günde iki kez 100 mg kullanılması ve dozlardan birinin gece alınması önerilir. Bu sayede sabah ağrısı ve sabah sertliğinin tedavisinde daha başarılı sonuçlar elde edilmiştir (Kowanko et al., 1981). Parasetamolün dozlanmasında sirkadiyen bir varyasyon gözlenmemiştir, ancak öğleden sonra dozlanmasında klirensin azalması nedeniyle yarılanma ömrü artar (Kolawole et al., 2002). Aseklufenak ve lornoksikam maksimum etkisini 5-6 saat sonra gösterir. Bu nedenle romatoid artritli hastalarda sabah ağrısını azaltmak için gece yatmadan önce dozlanması önerilir (Hadi et al., 2015; Ramasamy et al., 2013). Yine kontrollü salım sağlayan indometazin, osteoartrit tedavisinde öğleden sonra ve akşam dozunun sabah dozuna göre daha faydalı olduğu gösterilmiştir (Levi et al., 1985). Glukokortikoidler, romatoid

artrit tedavisinde endojen kortizolün yerini tutmasıyla tedavide düşük dozda uygulanır. Kortizol üretimi ve romatoid artrit semptomları sirkadiyen varyasyon gösterdiğinden, glukokortikoidlerin uygulama zamanı önemlidir. Hızlı salımlı prednizolonun gece dozlanması sabah sertliği süresini azaltır. Modifiye salımlı prednizolonun yatmadan önce dozlanması, hızlı salımlı prednizolonun sabah dozlamasına kıyasla IL-6 serum seviyelerinde ve sabah sertliğinin süresinin azalmasında daha iyi etki sağlamıştır (De Silva et al., 1984).

## SONUÇ

Sirkadiyen ritim, bir gün içerisindeki fiziksel, kimyasal ve davranışsal olayları gen kontrollü olarak düzenler. Bu ritim, çevresel ritim vericileri ile senkronize olarak çalışarak, organizmanın biyolojik süreçlerini ve davranışlarını optimize eder. Ancak, sirkadiyen ritmin bozulması veya sirkadiyen genlerde meydana gelen mutasyonlar, çeşitli hastalıkların görülmesine neden olabilir veya bu hastalıkların görülme sıklığını artırabilir.

Çalışmamızda, romatoid artrit, osteoartrit ve ağrı ile sirkadiyen ritim arasındaki ilişki incelenmiştir. Romatoid artrit ve osteoartrit gibi hastalıkların semptomlarının sirkadiyen ritimle nasıl ilişkilendiği ve bu semptomların alevlenmelerinde görülen sirkadiyen ritimler detaylı bir şekilde ele alınmıştır. Ayrıca, bu hastalıkların semptomlarını baskılamak amacıyla kullanılan analjeziklerin sirkadiyen ritimle ilişkisi araştırılmış ve ilaç kullanımında sirkadiyen ritmin önemine dikkat çekilmiştir.

Bu bağlamda, sirkadiyen ritim ile uyumlu bir tedavi yaklaşımının, hastalıkların semptomlarının yönetiminde ve analjeziklerin etkinliğinde önemli bir rol oynayabileceği vurgulanmıştır.

## KAYNAKÇA

- Badar, A. 2018. Circadian rhythm in health and disease. *J Pak Med Assoc.* 68:833-834.
- Bechtold, D.A., J.E. Gibbs, and A.S. Loudon. 2010. Circadian dysfunction in disease. *Trends in pharmacological sciences.* 31:191-198.
- Bekki, H., T. Duffy, N. Okubo, M. Olmer, O. Alvarez-Garcia, K. Lamia, S. Kay, and M. Lotz. 2020. Suppression of circadian clock protein cryptochrome 2 promotes osteoarthritis. *Osteoarthritis and cartilage.* 28:966-976.
- Boivin, D.B., J.F. Duffy, R.E. Kronauer, and C.A. Czeisler. 1996. Dose-response relationships for resetting of human circadian clock by light. *Nature.* 379:540-542.
- Bruguerolle, B., and G. Labrecque. 2007. Rhythmic pattern in pain and their chronotherapy. *Advanced drug delivery reviews.* 59:883-895.
- Buijs, R.M., and A. Kalsbeek. 2001. Hypothalamic integration of central and peripheral clocks. *Nature Reviews Neuroscience.* 2:521-526.
- Bunger, M.K., L.D. Wilsbacher, S.M. Moran, C. Clendenin, L.A. Radcliffe, J.B. Hogenesch, M.C. Simon, J.S. Takahashi, and C.A. Bradfield. 2000. Mop3 is an essential component of the master circadian pacemaker in mammals. *Cell.* 103:1009-1017.
- Bunney, W.E., and B.G. Bunney. 2000. Molecular clock genes in man and lower animals: possible implications for circadian abnormalities in depression. *Neuropsychopharmacology.* 22:335-345.
- Burgess, H.J., and T.A. Molina. 2014. Home lighting before usual bedtime impacts circadian timing: a field study. *Photochemistry and photobiology.* 90:723-726.
- Cermakian, N., and D.B. Boivin. 2003. A molecular perspective of human circadian rhythm disorders. *Brain Research Reviews.* 42:204-220.
- Cermakian, N., S. Westfall, and S. Kiessling. 2014. Circadian clocks and inflammation: reciprocal regulation and shared mediators. *Archivum immunologiae et therapiae experimentalis.* 62:303-318.
- Cutolo, M. 2016. Glucocorticoids and chronotherapy in rheumatoid arthritis. *RMD open.* 2:e000203.
- De Giorgi, A., A.M. Menegatti, F. Fabbian, F. Portaluppi, and R. Manfredini. 2013. Circadian rhythms and medical diseases: does it matter when drugs are taken? *European journal of internal medicine.* 24:698-706.

- De Silva, M., A. Binder, and B. Hazleman. 1984. The timing of prednisolone dosage and its effect on morning stiffness in rheumatoid arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 43:790-793.
- Dudek, M., N. Gossan, N. Yang, H.-J. Im, J.P. Ruckshanthi, H. Yoshitane, X. Li, D. Jin, P. Wang, and M. Boudiffa. 2016. The chondrocyte clock gene *Bmal1* controls cartilage homeostasis and integrity. *The Journal of clinical investigation*. 126:365-376.
- Duez, H., and B. Staels. 2009. Rev-erb- $\alpha$ : an integrator of circadian rhythms and metabolism. *Journal of applied physiology*. 107:1972-1980.
- Duguay, D., and N. Cermakian. 2009. The crosstalk between physiology and circadian clock proteins. *Chronobiology international*. 26:1479-1513.
- Feng, D., and M.A. Lazar. 2012. Clocks, metabolism, and the epigenome. *Molecular cell*. 47:158-167.
- Gibbs, J.E., and D.W. Ray. 2013. The role of the circadian clock in rheumatoid arthritis. *Arthritis research & therapy*. 15:1-9.
- Gill, S., and S. Panda. 2015. A smartphone app reveals erratic diurnal eating patterns in humans that can be modulated for health benefits. *Cell metabolism*. 22:789-798.
- Gossan, N., R. Boot-Handford, and Q.-J. Meng. 2015. Ageing and osteoarthritis: a circadian rhythm connection. *Biogerontology*. 16:209-219.
- Grandin, L.D., L.B. Alloy, and L.Y. Abramson. 2006. The social zeitgeber theory, circadian rhythms, and mood disorders: review and evaluation. *Clinical psychology review*. 26:679-694.
- Griffin Jr, E.A., D. Staknis, and C.J. Weitz. 1999. Light-independent role of CRY1 and CRY2 in the mammalian circadian clock. *Science*. 286:768-771.
- Hadi, M.A., N.G. Raghavendra Rao, and A.S. Rao. 2015. Formulation and evaluation of mini-tablets-filled-pulsincap delivery of lornoxicam in the chronotherapeutic treatment of rheumatoid arthritis. *Pakistan journal of pharmaceutical sciences*. 28.
- Halberg, F., and A.N. Stephens. 1959. Susceptibility to ouabain and physiologic circadian periodicity. *Journal of the Minnesota Academy of Science*. 27:139-143.
- Hand, L., K. Gray, S. Dickson, D. Simpkins, D. Ray, J. Konkel, M. Hepworth, and J. Gibbs. 2020. Regulatory T cells confer a circadian signature on inflammatory arthritis. *Nature communications*. 11:1658.
- Haus, E. 2007. Chronobiology in the endocrine system. *Advanced drug delivery reviews*. 59:985-1014.



- Heidari, B. 2011. Rheumatoid Arthritis: Early diagnosis and treatment outcomes. *Caspian journal of internal medicine*. 2:161.
- Ikeda, M., and M. Nomura. 1997. cDNA cloning and tissue-specific expression of a novel basic helix–loop–helix/PAS protein (BMAL1) and identification of alternatively spliced variants with alternative translation initiation site usage. *Biochemical and biophysical research communications*. 233:258-264.
- Kloss, B., J.L. Price, L. Saez, J. Blau, A. Rothenfluh, C.S. Wesley, and M.W. Young. 1998. The Drosophila clock gene double-time encodes a protein closely related to human casein kinase Iε. *Cell*. 94:97-107.
- Kolawole, J., P. Chuhwak, and S. Okeniyi. 2002. Chronopharmacokinetics of acetaminophen in healthy human volunteers. *European journal of drug metabolism and pharmacokinetics*. 27:199-202.
- Kolla, B.P., and R.R. Auger. 2011. Jet lag and shift work sleep disorders: how to help reset the internal clock. *Cleve Clin J Med*. 78:675-684.
- Kowanko, I., R. Pownall, M. Knapp, A. Swannell, and P. Mahoney. 1981. Circadian variations in the signs and symptoms of rheumatoid arthritis and in the therapeutic effectiveness of flurbiprofen at different times of day. *British journal of clinical pharmacology*. 11:477-484.
- Labrecque, N., and N. Cermakian. 2015. Circadian clocks in the immune system. *Journal of biological rhythms*. 30:277-290.
- Laposky, A.D., J. Bass, A. Kohsaka, and F.W. Turek. 2008. Sleep and circadian rhythms: key components in the regulation of energy metabolism. *FEBS letters*. 582:142-151.
- Leone, V., S.M. Gibbons, K. Martinez, A.L. Hutchison, E.Y. Huang, C.M. Cham, J.F. Pierre, A.F. Heneghan, A. Nadimpalli, and N. Hubert. 2015. Effects of diurnal variation of gut microbes and high-fat feeding on host circadian clock function and metabolism. *Cell host & microbe*. 17:681-689.
- Levi, F., C.L. Louarn, and A. Reinberg. 1985. Timing optimizes sustained release indomethacin treatment of osteoarthritis. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 37:77-84.
- Lewy, A.J., T.A. Wehr, F.K. Goodwin, D.A. Newsome, and S. Markey. 1980. Light suppresses melatonin secretion in humans. *Science*. 210:1267-1269.
- López-Otín, C., M.A. Blasco, L. Partridge, M. Serrano, and G. Kroemer. 2023. Hallmarks of aging: An expanding universe. *Cell*. 186:243-278.
- McCarthy, J.J., J.L. Andrews, E.L. McDearmon, K.S. Campbell, B.K. Barber, B.H. Miller,

- J.R. Walker, J.B. Hogenesch, J.S. Takahashi, and K.A. Esser. 2007. Identification of the circadian transcriptome in adult mouse skeletal muscle. *Physiological genomics*. 31:86-95.
- Mohawk, J.A., C.B. Green, and J.S. Takahashi. 2012. Central and peripheral circadian clocks in mammals. *Annual review of neuroscience*. 35:445-462.
- Moore, R.Y. 1999. A clock for the ages. *Science*. 284:2102-2103.
- Oike, H., K. Oishi, and M. Kobori. 2014. Nutrients, clock genes, and chrononutrition. *Current nutrition reports*. 3:204-212.
- Paolino, S., M. Cutolo, and C. Pizzorni. 2017. Glucocorticoid management in rheumatoid arthritis: morning or night low dose? *Reumatologia/Rheumatology*. 55:189-197.
- Patke, A., M.W. Young, and S. Axelrod. 2020. Molecular mechanisms and physiological importance of circadian rhythms. *Nature reviews Molecular cell biology*. 21:67-84.
- Perpoint, B., P. Mismetti, S. Simitsidis, J. Hocquart, C. Rambaud, A. Buchmuller, P. Queneau, and H. Decousus. 1994. Dosing time optimizes sustained-release ketoprofen treatment of osteoarthritis. *Chronobiology international*. 11:119-125.
- Poggiogalle, E., H. Jamshed, and C.M. Peterson. 2018. Circadian regulation of glucose, lipid, and energy metabolism in humans. *Metabolism*. 84:11-27.
- Pöllmann, L. 1987. Circadian variation of potency of placebo as analgesic. *Functional Neurology*. 2:99-103.
- RALPH, C.L., D. MULL, H.J. LYNCH, and L. HEDLUND. 1971. A melatonin rhythm persists in rat pineals in darkness. *Endocrinology*. 89:1361-1366.
- Ramasamy, T., H.B. Ruttala, S. Shanmugam, and S.K. Umadevi. 2013. Eudragit-coated aceclofenac-loaded pectin microspheres in chronopharmacological treatment of rheumatoid arthritis. *Drug delivery*. 20:65-77.
- RE, M. 2005. Circadian rhythms in mammals: formal properties and environmental influences. *Principles and practice of sleep medicine*:321-334.
- Reddy, A.B., and J.S. O'Neill. 2010. Healthy clocks, healthy body, healthy mind. *Trends in cell biology*. 20:36-44.
- Reinberg, A., and I. Ashkenazi. 2003. Concepts in human biological rhythms. *Dialogues in clinical neuroscience*. 5:327-342.
- Sassone-Corsi, P. 1998. Molecular clocks: mastering time by gene regulation. *Nature*. 392:872-874.
- Schibler, U., and P. Sassone-Corsi. 2002. A web of circadian pacemakers. *Cell*. 111:919-

922.

- Scott, D.L., and F. Wolfe. 2010. Huizinga TW. *Rheumatoid arthritis. Lancet.* 376:1094-1108.
- Smolensky, M.H., and N.A. Peppas. 2007. Chronobiology, drug delivery, and chronotherapeutics. *Advanced drug delivery reviews.* 59:828-851.
- Sukumaran, S., R.R. Almon, D.C. DuBois, and W.J. Jusko. 2010. Circadian rhythms in gene expression: Relationship to physiology, disease, drug disposition and drug action. *Advanced drug delivery reviews.* 62:904-917.
- Szymusiak, R., and D. McGinty. 2008. Hypothalamic regulation of sleep and arousal. *Annals of the New York Academy of Sciences.* 1129:275-286.
- Welsh, D.K., D.E. Logothetis, M. Meister, and S.M. Reppert. 1995. Individual neurons dissociated from rat suprachiasmatic nucleus express independently phased circadian firing rhythms. *Neuron.* 14:697-706.



## 4. BÖLÜM

### TIBBİ DEONTOLOJİNİN GELİŞİMİ VE NİZAMNAMESİ'NİN İNCELENMESİ

**Dr. Öğr. Üyesi Mustafa HAYIRLIDAĞ**

*Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi,*

*Tıp Tarihi ve Etik Anabilim Dalı*

*mhayirlidag@firat.edu.tr*

<https://orcid.org/0000-0002-4686-5101>

#### GİRİŞ

Deontoloji mesleki yükümlülükler bilgisi olarak karşımıza çıkmaktadır. Tıp mesleğini icra ederken yerine getirilmesi gereken sorumlulukları ve etik değerleri kapsamaktadır. Tarihsel süreç bağlamında Deontolojinin ve etik değerlerin gelişimi önemlidir. Hem ulusal hem de uluslararası düzlemde bu gelişmeleri incelemek anlamlı ve kıymetli olacaktır.

#### 1. DEONTOLOJİNİN TANIMI VE GELİŞİMİ

Antik devirden beri Tıp Tarihi ve Deontoloji'ye önem verildiği yapılan çalışmalarla anlaşılmaktadır. Hipokrat'a atfedilen “ Corpus Hipocraticum”da yer alan bazı bölümlerden ve Hipokrat Andı'ndan başka Efes'li Soranus'un “Hekimler Tarihi” ve “Hipokrat Biyografisi” adlı eserleri antik devirde Tıp Tarihi ve Deontolojiye verilen önemi göstermektedir (Ilberg, 1928). Hipokrat'tan sonra da hem tıp öğrencisi yetiştirmede hem de meslek ahlakı anlamında deontoloji

önemini yitirmemiştir. İslam devrinin tıp alanında zirveleştiği dönemlere denk gelen İshak bin Huneyn (ö. 910) tarafından yazılan “Tarih el- Etibba” ve yine 9. yüzyılda Ali ar-Ruhavi'nin yazdığı “Kitab al-Adab et-Tabib” gibi eserlerde hem kendi dönemlerinde hem de ışık tuttıkları diğer yüzyıllara deontolojinin önemini ifade anlamında değerlidirler (Rosenthal, 1954).

Deontoloji; Yunanca Deontos (görev, vazife) ve Logos (Bilim) kelimelerinin birleşiminden oluşmaktadır. Antik Yunan tıbbında deontoloji kelimesinin yerine daha çok ethos (etik) kullanılmıştır. Hipokrat (M. Ö. 460-377) ve Aristo (M.Ö. 384-322) devirlerinde de “ethos” deyimini yer almıştır. Deontoloji kelimesi ilk olarak 18. yüzyılda Jeremy Bentham (1748-1832) tarafından dile getirilmiştir. Bentham'ın yazmış olduğu ve ölümünden sonra 1834 yılında yayınlanan “Deontology or the Science of Morality” adlı eserinde deontoloji kavramı yer almaktadır. Eski Yunanda yer alan “ethos” kavramını Bentham “deontoloji” ve “etik” olarak kullanmıştır (Şehsuvaroğlu, 1983).

Bentham'dan sonra yaygınlaşmaya ve kullanılmaya başlayan “deontoloji” kavramı artık tıp camiasında da kabul görür olmuştur. Nitekim bununla ilgili olarak 1977 yılında Köln’de düzenlenen Tıbbi Etik Sempozyumu’nda Düsseldorf Tıp Fakültesi Tıp Tarihi Ordinaryus Profesörü Dr. Hans Schadelwaldt’ın açıkça belirttiği gibi deontoloji kavramı meslek etiği anlamında kullanılmaya başlanmıştır. Almanya’da Julius Pagel 1897 tarihinde “Medicinische Deontologie” adında 98 sayfalık tıbbi deontolojinin ilk eserleri ortaya konulmaya başlanmıştır. Böylece örnek teşkil etme ve yaygınlık kazanma anlamında mesafe alınmaya başlanmıştır (Schadewaldt, 1977).

Tıbbın ve cerrahinin 18. yüzyılda ve ardından 19. yüzyılda büyük gelişmeler kazandığı aşikârdır. Tıp tarihi de bundan nasibini alarak Yunanca ve Arapça gibi eski dilleri iyi bilen hekimlerin ve filologların araştırma yaptıkları bir bilim dalı haline gelmeye başlamıştır. Tıp Tarihi eğitiminin 19. Yüzyılın ikinci yarısında bu yöndeki gelişmesine en iyi örnek, ilk defa bir Tıp Tarihi Kürsü’sünün 1869’da Viyana Tıp Fakültesi’nde kurulması ve ilk defa bir Tıp Tarihi Ordinarius Profesörü olarak Franz Seligmann’ın (1808-1892) atanmasıdır. Seligmann doğu tıbbı ile batı tıbbını adeta kaynaştırmıştır. Samaniler devrinin meşhur İslam hekimi Abu Mansur Muvaffak bin Ali Haravi'nin K. Al-Abniya an Hakaik el-Edviye adlı eserini Latinceye kazandırmıştır. Tıp tarihi eğitimi de bu boyutta ilerlemesini sürdürmüştür. Berlin Tıp Fakültesi’nde de daha sonraki yıllarda Tıp Tarihi ve Deontoloji kürsüsü kurulmuştur. Tıp tarihçisi Karl Sudhoff sadece

Almanya ve Avrupa’da değil Amerika’da da Tıp Tarihi kurumlarının oluşumunda etkili olmuştur. 1922’de Londra’da 4. Uluslararası Tıp Tarihi Kongresi’nde Sir William Osler aktif rol almıştır. Londra’da dünyanın en zengin el yazma eser koleksiyonuna ve Tıp Tarihi Müzesi “Welcome İnstitutue for History of Medicine” kurulmuştur (Seligmann, 1893).

## 2. ÜLKEMİZDE DEONTOLOJİ

Yurdumuzda da deontolojinin tıp fakültelerinde ders olarak okutulması, Osmanlı Devleti’nin modernleşme hareketleri yıllarına denk gelmektedir. Köklü bir mazisi olan deontoloji kürsüsü tıbbiyenin kuruluşundan beri varlığını ve önemini sürdürmüştür. Mekteb-i Tıbbiye-i Şahane’de 1874’ten beri deontoloji dersleri verilmeye başlanmıştır. Dr. Roussinian Efendi tarafından “Vezaif-i Tıbbiye” adı altında anlatılmaya başlanmıştır. Nahabed Roussinian 1874 yılından vefatı 1876 yılına kadar Deontoloji derslerine girmiştir. Roussinian Efendi felsefe dersleri de vermiştir. Bunu da 1875-76 yıllarına ait Salname-i Devlet-i Aliyye-i Osmaniye’de “Mantık ve Kitabet-i Fransaviyye Muallimi” olduğu ibaresinden anlamaktayız. Roussinian Efendi’nin vefatından sonra Deontoloji derslerine vekâleten Dr. İstepian Arslanian Paşa’nın verdiğini kayıtlardan anlamaktayız. Roussinian Efendi verdiği dersleri de toplayarak Fransızca bir kitap haline getirmiştir. 1878 yılından sonra da Dr. Joseph Nurican Efendi tarafından Tıp tarihi ve Deontoloji dersleri verilmeye başlanmıştır. Bu derslere “İlm-i Hüsn-ü Ahlak-ı Tıbbiye” ya da “İlm-i Vezaif-i Etibba” adları verilmiştir. Dr. Nurican Efendi’nin İslam Tıbbına ait “Aperçu Historique sur la Medecin Arabe” adlı Fransızca eseri de mevcuttur. Fahri dersler halinde bu yıllarda Dr. Hüseyin Remzi Bey’de (1839-1896) Deontoloji dersleri vermiştir. Dr. Hüseyin Remzi Bey’in 1886 tarihli “Tarih-i Tıp” adlı eseri bulunmaktadır. 1908 tarihinde Dr. Ethem Akif tarafından Türk Şam Tıbbiye’sinde, 1909’da da Dr. Zoeros Paşa tarafından Haydarpaşa’daki Tıbbiye’de Tarih-i Tıp ve Vezaif-i Etibba adı altında Tıp Tarihi ve Deontoloji derslerinin son sınıf öğrencilerine okutulduğu kaynaklardan anlaşılmaktadır. Dr. Adnan Adıvar’ın Darül-Fünun Tıp Medresesinde (Fakültesinde) müdür iken Dr. Zoeros Paşaya yazdığı 1909 tarihli yazıdan Tarih-i Tıp ve Vezaif-i Etibba adı altında Deontoloji derslerinin Tıbbiye’de Salı günleri saat 1’den 2’ye kadar haftada 1 saat olarak verildiği anlaşılmaktadır (Terzioğlu, 1982).

Cumhuriyet'in kurulmasıyla ülkemizde de reformlar yapılmıştır. Haydarpaşa Tıp Fakültesi'nde 1925-1927 yılları arasında Tıp tarihi dersleri ek görev ile Dr. Galip Ata (Ataç) (1879-1947) tarafından verilmiştir. 1932-1933 senelerinde ise Tedavi ve Farmakodinami Kürsüsü Direktörü Dr. Akil Muhtar Tababet ve Deontoloji derslerinde yer almıştır. Bu konuyla ilgili Dr. Akil Muhtar'ın görüşleri şu şekildedir; “San'atına âşık olan, vazifesini hakkı ile yapan bir hekimin çektiklerini ve onun ruhi büyüklüğünü hekim olmayan anlayamaz. Anlasa ve cidden hissetse onun önünde secde eder. Tababetin yüksekliklerinde yaşayanlar için mutluluk muhakkaktır.” (Terzioğlu, 1982).

1933'te Atatürk'ün üniversite reformuyla kurulan İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıp Tarihi ve Deontoloji kürsüsüne öğretim üyesi olarak Dr. A. Süheyl Ünver hoca getirilmiştir. Dr. Süheyl Ünver hoca bu bilim dalında Ordinaryus Profesör olmuştur. 1945'de “Tıbbi Deontoloji Derslerinden Kısa Haberler”, 1946'da da “Tıbbi Deontoloji Derslerinden Kısa Bahisler” isimli yayınları çıkmıştır. Bu eserler Deontoloji alanındaki eserlerin öncüleri olması açısından kıymetlidir. Ord. Prof. Dr. Süheyl Ünver 1967'de yeni kurulan Cerrahpaşa Tıp Fakültesi'nde de Tıp Tarihi ve Etik kürsüsü kurmuştur (Ünver, 1946).

Özellikle 1950 yılından sonra tıbbın gelişmesinde yaşanan hızlanmalar ve ortaya çıkan farklı farklı konular ve sorunlar hakkında da Tıbbi Deontoloji olarak görüş beyan etme zarureti doğmuştur. Organ nakilleri, Suni dölleme, Tüp bebek vb konular bunların başlıcaları olmuştur. Günümüz tıbbında ise genetiğin etki alanını arttırmasıyla sorunlar ve konular daha da girift hale gelmiştir. Yeni oluşan sorunlara ışık tutması açısından Prof. Dr. Bedi N. Şehsuvaroğlu bahsedilen konuları da içerecek mahiyette “Tıbbi Deontoloji Dersleri” başlıklı kitabını hızla tamamlayıp 1975'de yayınlamıştır (Vural, 1959).

### **3. DEONTOLOJİNİN ÖNEMİ**

Tıp tarihine antik dönemden itibaren bakıldığında, hekimlik git gide kabile liderleri, din adamları veya sihirbazlar gibi belirli kesimlere mal olmuş ve nihayet onların eliyle bir takım ahlaki, toplumsal ve bilimsel düsturlara ulaşmıştır. Aslında bu döngü bilimsel tıbbın kurucusu Hipokrat'a kadar devam etmiştir. Hipokrat ise bu duruma tıbbın ve tabibin yönünü mistik ya da sihirden ziyade bilimselliğe ve erdemli iyi hekim olmaya çevirmiştir. 2500 yıl önce konan hekim yemini bu kutsal mesleğe daha o çağlarda bir karakter kazandırılmıştır. Hekimin hasta ve



insanlık değerlerine saygılı biri olması gerektiği vurgulanmıştır. Eski Yunan'da Sağlık Tanrısı Askkūlap'a şu sözler atfedilir. "Ahlaksızlara tıp öğretmeyin" Hipokrat'ta hem "Hekimlik Yemini"nde hem de ona atfedilen Aforizmalar'ında hekimlerin hem dış görünüşlerinden hem de karakterlerinden bahsetmiştir. Hipokrat'ın aforizmaları İslam tıbbındaki hekimlerce de önemsenmiştir. Hipokrat aforizmalarından bazıları şu şekildedir; (Uzluk, 1962)

"Ömür kısa, san'at uzun, vakit dar, karar zor, deney güvenli değil", "Tıp öğrenimine genç yaşta başlamalı", "Hekim orta boylu ve vücut temizliğine dikkatli olmalıdır.", "Güzel ahlak sahibi olmalı", "Sözü doğru olmalı", "Yalancı olmadığı yetmez, yalancılarla da ilişkisi olmamalıdır.", "Hekim rezillerle düşüp kalkamaz, aksi halde hastalar ona güvenip, açılmazlar, sırlarını vermezler.", "Hekim hastanın yanında lüzumu kadar kalmalı ve fazla kalmamaya dikkat etmelidir. Ayrıca lüzumsuz merhamet göstermek, acı ilaç vermek veya hastanın canını yakmak gibi endişeler onu gerekli müdahalelerden alıkoymamalıdır.", "Hekim tatlı sözlü olmalıdır.", "Kazanç ve paraya çok düşkün olmamalıdır.", "Sarhoş olmak gibi halkın hoş görmediği davranışlardan kaçınılmalıdır.", "Çağrıldığı hastaya söz verdiği zamanda gitmelidir.", "Hasta yanında otururken muaşeret kurallarına uymalıdır.", "Kendisine açıklanan sırları saklamak konusunda özen göstermelidir.", "Verdiği ilacı kendisi hazırlamamalıdır.", "Yeni eserleri ve ameliyat tekniklerini yakından takip etmelidir.", "İyice fikir sahibi olmadan yeni ilaçları yazmamalıdır.", "Kendi geçim ve idaresinde kimseye muhtaç olmamalıdır.", "Çocuk düşürmemeli ve kimseye zehir vermemelidir.", "Kimseye aşağılayıcı gözle bakmamalıdır.", "Konsültasyonda dürüst davranmalıdır.", "Fena insanlarla düşüp kalkmamalıdır.", "Bencil davranmamalıdır.", "Yapacağı işleri ve kararlarını sonuç almadan önce açıklamalıdır." Bu kaideler görüldüğü üzere günümüzde de aynen geçerli olmalıdır. İyi hekimlik uygulamaları pratiğinde ya da evrensel hekimlik anlayışında herbir maddenin birer karşılığı bulunmaktadır. İnsan Hakları Evrensel Beyanname'si'nin de özünde yansımaları bulunmaktadır. Tıp etiğinin temel ilkeleri olan "yararlılık", "zarar vermeme", "özerklik" ve "adalet" kavramlarına da temel uçlar vermektedir. Hipokrat'ın bu aforizmaları Tıbbi Deontoloji'nin aslında temel bir el kitapçığıdır (Uzluk, 1962).

Hipokrat ilmi kadar erdemi ile de örnek olduğu için tıbbın öncüsü olmuştur. Hipokrat'ı erdem yönünden de örnek alan İslam âlimleri Razi (854-932), Farabi (870-950), Biruni (973-1051) ve İbn Sina (980-1037) deontolojik eser ve yazılarla bu alana katkı sağlamış büyük isimlerdir. Razi, değerli bir hekim

olduğu kadar farklı disiplinlere de ilgi duyan bir âlimdir. 180 kadar eser yazmıştır ve bunlardan 50 tanesi tıpla ilgili olup bunların da en az 5 tanesi deontoloji ile ilgilidir. Farabi ve İbn Sina'nın eserlerinde ise Deontoloji'yi ilgilendiren kısımlar oldukça yaygındır (Şehsuvaroğlu, 1983).

Türk-İslam Devletlerinden Karahanlılar'ın vezirlerinden Yusuf Has Hacib'in 1070'de yazdığı ve Türk dilinin en büyük edebi eserlerinden olan "Kutadgu Bilik"de de hekimlere ve deontolojiye yer verilmiştir. Selçuklu hekimlerinde de konuya verilen ehemmiyeti görebilmekteyiz. Ebul Bereket'in "Hekim sınırlarına hakim olmalı ve asla kızmamalıdır." Sözü buna örnektir. Ayrıca Semerkantlı Hekim Nizami'nin "Çehar Makale" isimli eserinde hekimlerle ilgili şu ifadeler kıymetlidir. "Tabib yumuşak huylu, nefesine hakim ve görüşü kuvvetli olmalıdır. Şeref duygusu taşımayan insan yumuşak huylu olmaz mantık bilmeyen insan ise nefesine hakim olamaz. Doğru görüşünde hekim Tanrıya yardımcı olamazsa münasip bir klinik tanıya varamaz. Hekim ilaçların etkilerini ve hastalık belirtilerini iyi bilemezse tedavide başarılı olamaz. Esasen illeti tanımayınca ilaçta isabet olamaz. Hekimin mesleğini şefkatli bir üstattan öğrendikten sonra okumayı da ihmal etmemesi icap eder. Yaşı da kırkı geçerse güvene layık olur. Bu dereceye ulaşırsa da tecrübe sahibi üstadların yazdıkları kitaplardan birini daima yanında bulundurması lazımdır. Çünkü hafızaya itimat edilmez. Bu kitap hafızaya yardım eder. İşte tabip seçerken o tabipde bu saydığım şartların bulunmasına da dikkat etmek lazımdır. Canını ve ömrünü her cahilin eline vermek ve canının tedbirini her gafilin kucağına koymak kolay iş değildir." (Terzioğlu, 1982)

Osmanlı hekimleri de bu geleneğe ayak uydurmuşlardır. Hacı Paşa, İbn Şerif, Sabuncuoğlu, Eşref bin Muhammed, Emir Çelebi, Vesim Abbas ve Hayrullah Efendi ve yetiştirdikleri onlarca hekim bu düsturları dile getirmiş ve uygulamışlardır. Anadolu'nun İbn Sina'sı olarak da adlandırılan Hacı Paşa (1334 – 1424) Şifa al-Eskam'ında şöyle demiştir; " Her hekim dinine saygılı olmalı. Sözü doğru, gönlü cömert, ahlakı güzel, kalbi merhametli olmalı. Sevap ve iyilik kazanmayı istemeli. Hür insanların, cariye ve kölelerin özel hayatlarına girmemeli. Ruhu sakin olmalı. Ne verilirse kanaat etmeli. Yiyecek ve içecekte ifrata varmamalı. Gördüğü ayıpları kendi sırları gibi saklamalı. İyi kokulu, temiz elbiseli, güler yüzlü, tatlı dilli olmalı. İçki içse bile içtiğini belli etmemeli. Sıkıntı ve ızdırap zamanında hastasından fazla para istememeli. Hekim malının azlığı ve ailesinin kalabalıklığı sebebi ile zaruretle ve bir ücret istemek zorunda ise en hoş sözlerle bunu dolaylı yoldan istemelidir. Hastaya çağırın ister esir, ister

fakir, ister yoksul olsun onun istediğini yerine getirmelidir. Eğer hastanın yanına gidip gözü ile görmesi mümkün olmazsa çağırının suallerine cevap vermekle gönlünü hoş etmeğe çalışmalıdır. Cahil ve adi insanlarla düşüp kalkmamalı, söz ve davranışları ile din adamlarıyla çatışmamaya çalışmalıdır. Kesin olarak falan yaşar veya falan ölür dememeli. Hastalığın süresi için de kesin bir zaman tayin etmemeli. Bir hastanın bakımında kusuru ile hastanın ölümüne sebep olmamalı, kendi şahsı ve hayatı için nasıl özen isterse başkalarına da öyle özen göstermelidir. Halktan halini soran herkese iyi şeyler söylemelidir. Söylediği ve yazdığı şeylerde şüphe ve karışıklıktan sakınmalıdır. Başarı Allah'tandır. Sakın bu kitabı ehlinden esirgeme ve yersiz olarak kullanma. Zira cahillere bir bilgi onu zayi eder, hak sahiplerine vermeyen de zulüm yapmış olur. Doğruluğu yol gösteren Tanrı'dır. Başlangıç O'ndandır, son da gene O'dur." Hacı Paşa'nın bu ifadeleri de günümüz hasta hekim etkileşiminde faydalı mülahazaları içermesi açısından çok değerlidir. Erdemli bir hekimin yaklaşımına ışık tutmaktadır. 17. Yüzyılın değerli Hekimbaşılarından Emir Çelebi de "Enmüzec al-Tıb" adlı eserinde "Tabip olan herkesin ayıplarını örtmeğe çalışsa gerektir. Zira nice ayıp ona açıklanacaktır." demiştir. 19.yüzyılın hekimbaşlarından Hayrullah Efendi de "Makalat-ı Tıbbiye" adlı eserinde Hipokrat'ın hekimlerin vasıflarıyla ilgili belirttiği 24 tavsiyesine özel bir yer vermiştir (Terzioğlu, 1982).

20. yüzyılda da Deontoloji alana hizmet veren onlarca kıymetli hekimin omuzlarında kendisine hak ettiği yeri edinme anlamında gelişimini sürdürmüştür. Alanın farklılaşan sorun kümelerine tıp etiği ilkeleri çerçevesinde tıp tarihini de bilerek çözümler getirme çabası içerisinde olmuşlardır. Bu bağlamda çok sayıda bilimsel kongreler, sempozyumlar düzenlenmiştir. Bunlardan ilki olması hasebiyle 1955 Fransa Paris'teki 1. Tıbbi Deontoloji Kongresi kıymetlidir. 24ülkeden 115 delege katılmıştır. Bu kongrede; yeni tedavi araçlarının ve cerrahi usullerin uygulanmasında hekimin uyacağı deontolojik kurallar, pür deontolojik problemler, hastanın medikal uygulamaya rızası, meslek sırrı, hekim-hakim ilişkileri gibi konu başlıkları ele alınmıştır. Ülkemizde de 25-30 Eylül 1977 tarihinde 1. Türk Tıbbi Deontoloji Kongresi İstanbul Tıp Kurultayı düzenlenmiştir. Günümüzde de 21. Yüzyılın gelişen teknolojisinin olumlu ve olumsuz yönleri ışığında Deontolojiye çok iş düştüğü gerçektir. Değerlerini ve geçmişini bilen geleceği tasarlayan hekimlerin yetişmesinde Tıbbi Deontoloji alanına gönül verenlere çok iş düşmekte (Ünver, 1946).

#### **4. TIBBİ DEONTOLOJİ NİZAMNAMESİ**

Ülkemizde 1960 tarihli Tıbbi Deontoloji Nizamnamesi yer almaktadır. 46 maddeden oluşan kapsamlı bir tüzüktür. 4 kısımdan oluşmaktadır. Genel kaideler, meslektaşların hastalarla münasebetleri, meslektaşların birbiriyle münasebetleri ve çeşitli hükümlerdir. Tıbbi Deontolojinin önemine binaen çıkartılmıştır. Henüz Cumhuriyet'in ilanını takip eden yıllarda çıkartılmış olan 1928 tarihli “Tababet ve Şuabatı San’atlarının Tarzı İcrasına Dair Kanun”umuzun vermiş olduğu güç ve ilhamla Tıbbi Deontoloji Nizamnamesi de oluşturulmuştur. 1928 tarihli Kanun’da ilk madde hekimlerin diplomalı olma vurgusudur. “Türkiye Cumhuriyeti dâhilinde tababet icra ve her hangi surette olursa olsun hasta tedavi edebilmek için tıp fakültesinden diploma sahibi olmak şarttır.” bu şekilde belirtilmesinde Osmanlı'nın son döneminde özellikle diplomasız hekimlerin varlığını sürdürüyor olmasının etkisi büyüktür. Tıbbi Deontoloji Nizamnamesi'nin ilk maddesi de “ Tabip ve dış tabiplerinin, deontoloji bakımından riayetle mükellef oldukları kaide ve esaslar bu Nizamnamede gösterilmiştir.” Tüm hekimleri kapsayacak şekildedir ve deontoloji vurgusu yer almaktadır. Tabiplerin ve dış hekimlerinin uymakla yükümlü olduğu ibaresi de özellikle düşülmüştür. Yükümlülük ifadesiyle bağlayıcılık belirtilmiştir. Uyulmadığı durumlarda yaptırımların olabileceği anlaşılmaktadır. Deontoloji Nizamnamesi'nin en temel maddesi, ikinci ibarede belirtilmektedir. “Tabip ve dış tabibinin başta gelen vazifesi, insan sağlığına, hayatına ve şahsiyetine ihtimam ve hürmet göstermektir. Tabip ve dış tabibi; hastanın cinsiyeti, ırkı, milliyeti, dini ve mezhebi, ahlaki düşünceleri, karakter ve şahsiyeti, içtimai seviyesi, mevki ve siyasi kanaatı ne olursa olsun, muayene ve tedavi hususunda azami dikkat ve ihtimamı göstermekle mükelleftir.” Bu madde insan haklarını da içermesi bakımından kıymetlidir. İnsan hayatını herşeyin önünde tutulması gerektiği etik açıdan da insani ve vicdani açıdan da önemlidir. İnsan hayatında dokunmak bir hekimin varoluş gayesidir. Tıp etiğinin temel ilkeleri olan “yararlılık” ve “zarar vermeme” burada karşımıza çıkmaktadır. Hekimin hastasına yaklaşımın temel gayesi bu iki ilkede saklıdır. Hipokrat'tan beri bu kabul edilmiş devam etmektedir. Maddenin devamında ise tıp etiğinin ve insan haklarının temel ilkeleri yer almaktadır. Ayrımcılık yapmama, herkesin hakkına saygı duyma, varlığına insan olduğu için değer verme gibi temel özlük hakları vardır. Bu temel insan haklarının yansımaları Deontoloji Nizamnamesi'nde kendisine yer bulmuştur. Hekimin acil durumlarda her an müdahil olabileceği belirtilmiştir. Hipokrat'tan

beri belirtilen “hasta sırlarını saklama” hekimin en temel vasfıdır. Hastası ona güvenip hastalığıyla ilgili mahremini paylaşıyorsa, hekim de buna dikkat ederek bunu sağda solda konuşmamalıdır. Hasta haklarında kendisine yer bulduğu üzere hastanın hekimini seçme özgürlüğü bulunmaktadır. Meslek ahlakı tabipliğin vazgeçilmezidir. Bir hekim yaptığı mesleği bir ticaret gibi asla göremez. Reklam yapacaksa da belirli kaidelere uymalıdır. Araştırma yapan hekimlerin de yeterli sayıda sonuca ulaştığında, geçerlilik ve güvenilirliği olduğunda bir tedaviye başlanması gerektiği vurgusu da Nizamname’de yer almaktadır. İnsan haklarını korumak amacıyla, biyogüvenliği de içerecek şekilde tecrübe maksadıyla insan üzerinde hiçbir ameliyenin yapılamayacağı belirtilmiştir. Günümüzde geçerliliği de olan “Oviedo Sözleşmesi” de bu konuyla ilgilidir. Hekimlerin hasta temini için ilaç temsilcileri ile ya da eczane sahipleriyle iş birliğinin uygun olmadığı ifade edilmiştir. Hekimin ilmiyle teşhis koyması vurgusu yapılmıştır. Tedavinin başarıya ulaşması ya da ulaşmamasının deontolojik açıdan ayrı tutulması gerekliliği belirtilmiştir. Palyatif bakıma da göndermeler vardır. Tedavisi mümkün olmasa da ağrı ve acı minimalize edilmelidir. Hekim toplum sağlığını korumakla yükümlüdür. Bulaşıcı bir hastalıkta aile fertlerinden başlayarak ilgilileri korumalıdır. Hekim haklarından olan, acil durumlar haricinde hekimin hastayı reddedebileceği hakkına değinilmiştir. İlaçlardan ve plasebo etkisiyle ilaç verilebileceğinden bahsedilmiştir. Kadın hastalıkları ve doğum ile ilgili ayrıca bir madde Nizamname’de kendisine iki maddede yer bulmuştur. Abortusla ilgili çizgiler belirtilmiştir. Anne sağlığı öncelenmiştir. Konsültasyonun gerekliliğinden ve sorumluluğundan bahsedilmiştir. Hekimlerin birbirlerine ve ilk derece yakınlarına bakmalarında ücret almamaları gerektiği belirtilmiştir. Bu kaide aslında hekimin meslektaşına yapmış olduğu bir kıyak değildir. Mazisi binlerce yıla dayanan şanlı mesleğimizin onurunu koruma adına bir davranıştır. Ayrıca hekimlerin ekibin birer parçası olduğu bu yüzden de birbirleriyle iyi ilişkiler içerisinde bulunması gerektiği vurgulanmıştır. Onları küçük düşürücü davranışlardan sakındırmaya çalışmıştır. Diğer sağlık çalışanlarıyla da koordineli bir çalışma yürütülmesi için saygı, sevgi ve iyi bir iletişimle yaklaşmak gerektiği ifade edilmiştir. Deontoloji Nizamnamesinin uygulayıcıları ve tarafları belirtilerek bitirilmiştir (Resmi Gazete, 1960).

## SONUÇ

Tıbbi Deontolojinin hekimlik mesleğinin yükümlülüklerini belirttiği açıktır. İnsanoğlunun varlığından itibaren hekimlik töresini sürdürmüştür. Antik dönemlerde, ilk medeniyetlerde birtakım farklı anlayış, ritüel ve geleneklerin içerisinde yer alsa da hekimlik özünde kutsallığını hiç yitirmemiştir. Şifaya muhtaç insana yardım düşüncesi ile hekimlik varlığını sürdürmüştür. Bu mesleği icra ederken elbetteki bir takım kuralların, yaklaşımların olması sağaltımın doğru dairede sürdürülebilmesi için elzemdir. Bu mesleki kaideler “Deontoloji”nin esasını oluşturmaktadır. Tarihsel bağlamda dönüşümler yaşamıştır. Gerek uzak tarihte gerekse de yakın dönemde yaşanan pek çok olay hekimlik mesleğinin deontolojik açıdan gelişimine katkı sağlamıştır. Deontolojinin ve tıp etiğinin gelişimi bu süreçte önemlidir. Teknolojinin de sürekli gelişme gösterdiği 17.yüzyıl ve sonrasında tıp alanında da sorunlar farklılaşmaya başlamıştır. Hekimlik mesleğinin kitlelere doğru ulaştırılması ya da kitlelerin hekimlere hastane mantığıyla ulaşması gerekliliği ortaya çıkmıştır. Toplumsal ihtiyaçların ve branşlaşmanın da zorunluluk kazandığı günümüze doğru yaklaştıkça tıp etiği değerlerinin de evrensel bir zemine oturması gerektiği görülmüştür. Bununla ilgili olarak düzenlenen kongrelerde sempozyumlarda uluslararası düzeyde kararlar alınmıştır. Tıp etiği alanında uluslararası etik ilkeler belirlenmiştir. “İnsan Hakları ve Biyotıp Sözleşmesi” ve İnsan Hakları Evrensel Beyannamesi” ışığında ülkeler de kendi mevzuatlarını yapılandırmışlardır.

Ülkemizin Tıbbi Deontoloji gelişimi de eskilere dayanmaktadır. Kültür coğrafyamızdaki bilim insanlarının katkıları ile Hipokrat'tan beri belirli kaidelerle süregelen yaklaşım geliştirilerek benimsenmiştir. Razi'den Farabi'ye, İbn Sina'dan Hacı Paşa'ya pek çok bilim insanı hekimlik mesleğini icra ederken uyulması gereken esasları dile getirmiş, eserlerine konu edinmiştir. Bu kapsamlı birikim Osmanlı Devleti'nin son döneminde modernleşme hareketleri bağlamında tıp alanında da kendisine yer bulmuştur. Kurulan ilk kürsülerden olan Deontoloji kürsüsü ülkemizde 1874 yılından beri ayrı bir ders olarak varlığını tıp fakültelerinde sürdürmüştür. Pek çok kıymetli hocaların katkılarıyla gelişimini hep sürdürmüştür. Tıp Tarihi ve Deontoloji alanında birçok eser bırakılmıştır. Alanın güncel sorunlara dinamik cevaplar verebilmesi de günümüzdeki varlığı açısından çok değerlidir. Ülkemizde alana güç veren 1960 tarihli Deontoloji Nizamname'mizde yer almaktadır. Elbette ki farklılaşan

sorun kümeleri olacaktır. Bunlara da günümüz hekimleri, deontolojiye gönül verenler katkı sunarak çözümler üretecektir.

Şanlı hekimlik mesleğinin onuruna yaraşır hekimler yetiştirmenin temel taşı etik değerlere bağlılık ve tıp tarihini bilerek yetişmiş olmaktır. Bu bağlamda Tıp tarihi ve Deontoloji'nin önemi her daim artarak devam etmektedir.

## KAYNAKÇA

1. İlberg J. (1928). “*Corpus Medicorum Graecorum*” Berlin. syf 173. 4.ed.
2. Rosenthal F. (1954). “*Ishaq b. Hunayn's Ta'rih al-atibba*” s. 57.
3. Şehsuvaroğlu B.N. (1983) “*Tıbbi Deontoloji*” s.7. İstanbul Tıp Fakültesi Vakfı Bayda yayınları.
4. Schadewaldt H. (1977) “*Arthliche Ethik Aus Medizinhistorischer*” s. 5.
5. Seligmann F.R. (1893) “*Codex Vindobonenensis sive medici Abu Mansur Muwaffak bin Ali Heratensis liber fundamentorium pharmacologie*”.
6. Terzioğlu A. (1982). “*Avrupa'da ve Bizde Tıp Tarihinin Tıp Eğitiminde Önemi*” Dirim. 57/7-8.
7. Ünver. A.S. (1946).” *Tıbbi Deontoloji Derslerinden Kısa Bahisler*”. Kader Basımevi. İstanbul.
8. Vural A. (1959). “İstanbul Üniversitesi Tıp Tarihi Enstitüsü'nün Tarihçesi ve Bugünü”. Doz Dergisi. 1/14-15.
9. Uzluk F.N. (1962). “*Hipocrate'in ve Slaerno Tıp Okulu'nun Aphorismaları*”. Ankara Tıp Fakültesi Yayınları. Ankara.
10. Resmi Gazete no; 10436. (1960). “*Tıbbi Deontoloji Nizamnamesi*”.