

# Tıp eğitiminde araştırma kültürünün kazandırılması: Bir Özel Çalışma Modülü örneği

GAINING RESEARCH CULTURE IN MEDICAL EDUCATION: A SPECIAL STUDY MODULE EXAMPLE

 Ayşe KOÇAK<sup>1</sup>,  Cemre URAL<sup>1</sup>,  Pınar AKOKAY<sup>3</sup>,  Arda KAYATAŞ<sup>2\*</sup>,  Büşra GÜL<sup>2\*</sup>,  Ezgi YILDIZ<sup>2\*</sup>,  Can Ahmet KARABACAK<sup>2\*</sup>,  İbrahim EMİK<sup>2\*</sup>,  Duygu HARMANCI<sup>1</sup>,  Çetin PEKÇETİN<sup>3</sup>,  Zahide CAVDAR<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup>Dokuz Eylül Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Moleküler Tıp Anabilim Dalı, İzmir

<sup>2</sup>Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi

<sup>3</sup>Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, İzmir

<sup>4</sup>Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Araştırma Laboratuvarı (ARLAB), İzmir

\*Yazarlar bu çalışmaya eşit katkıda bulunmuşlardır.

## ÖZ

**Amaç:** Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi eğitim müfredatındaki Özel Çalışma Modülleri (ÖÇM), derleme, araştırma ve sosyal sorumluluk alanlarında gerçekleştirilmektedir. 2017-2018 eğitim-öğretim yılında araştırma kategorisinde açılan bu ÖÇM'nin amaçları, sıçanlarda sisplatin ile indüklenmiş testis hasarına karşı alfa-lipoik asidin (LA) koruyucu etkisinde PI3K/Akt sinyal ileti yolağının olası rolünün araştırılması ve bu ÖÇM'yi seçen öğrencilerin bilimsel araştırma kültürüne ilişkin edindikleri bilgi, beceri ve birikimlerinin geri bildirimleri aracılığıyla değerlendirilmesidir.

**Gereç ve Yöntem:** Yirmi bir adet Wistar Albino sıçan ile oluşturulan kontrol, sisplatin, ve sisplatin+LA gruplarından toplanan testis dokuları kullanıldı. Fosforile Akt (pAkt) ve total Akt protein ifadeleri Western blot ile; hücresel lokalizasyonları ise immunohistokimyasal yöntem ile değerlendirildi. ÖÇM'nin deneysel aşamaları bittikten sonra, öğrenciler tarafından yazılı bir proje raporu hazırlandı ve sözlü olarak sunuldu. Dönem sonunda öğrencilerden alınan geri bildirim ile ÖÇM süreci değerlendirildi.

**Bulgular:** ÖÇM'nin eğitime yönelik bulguları, öğrencilerin literatür tarama, bilimsel makale okuma-tartışabilme, temel laboratuvar tekniklerini uygulayabilme, bilimsel araştırma planlanması-yürütülmesi, deneysel bulguların değerlendirilmesi ve sunulması ile ilgili olarak deneyim kazanmalarındır. Sisplatin uygulanan hasar grubu ile kontrol grubu kıyaslandığında, pAkt/Total Akt oranının hasar grubunda anlamlı olarak düşük olduğu saptandı ( $p<0.001$ ). Bununla birlikte, pAkt/Total Akt oranının sisplatin uygulanan hasar grubuna göre sisplatin + LA grubunda anlamlı olarak arttığı saptandı ( $p<0.001$ ). İmmünohistokimyasal analiz ile seminifer tübüllerde saptanan pAkt ve total Akt protein ifadeleri Western blot bulguları ile benzerdi.

**Sonuç:** Bu ÖÇM ile Dönem 2 düzeyi Tıp Fakültesi öğrencilerine bilimsel metodoloji ile ilgili temel ilkelerin ve becerilerin kazandırılmasının yanında elde edilen deneysel bulgular ile sisplatin ile indüklenen testis hasarının temelinde yatan moleküler mekanizmalar hakkında da bilgi sahibi olmaları sağlanmıştır. Tüm bulgular, LA'nın sisplatin ile indüklenmiş testis hasarında destekleyici bir ajan olarak kullanılabilirliğine işaret etmektedir.

## Ayşe KOÇAK

Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi

Tavşanlı Meslek Yüksekokulu

Tavşanlı-KÜTAHYA

 <https://orcid.org/0000-0002-1510-2937>

**Anahtar Sözcükler:** alfa-lipoik asit, özel çalışma modülleri, tıp eğitimi, PI3K/Akt, sisplatin, testis dokusu

#### ABSTRACT

**Objective:** The Special Study Modules (SSMs), which were integrated into the curriculum of Dokuz Eylül University Faculty of Medicine, are carried out in the fields of literature review, research and social responsibility. The aims of this SSM are to investigate the possible role of PI3K/Akt signaling in the protective effect of alpha-lipoic acid (LA) against cisplatin-induced testicular injury in rats and to evaluate the knowledge and skills that is related to scientific research culture acquired by the students during this SSM in the direction of their feedback.

**Materials and Methods:** Twenty one testis tissues obtained from control, cisplatin and cisplatin + LA groups of Wistar albino rats were used in this study. Phosphorylated Akt (pAkt) and total Akt protein expressions were evaluated by Western blotting and cellular localizations of proteins were evaluated by immunohistochemical (IHC) method. The research project report was prepared by the students and they presented it orally. At the end of SSM, student feedbacks were also collected to evaluate SSM.

**Results:** The findings of this SSM related to medical education are that the students acquired experiences in literature search, reading, discussing scientific articles, applying basic laboratory techniques, planning and performing scientific research, evaluating and presenting experimental findings. It was found that the ratio of pAkt to total Akt was significantly lower in the cisplatin group ( $p < 0.001$ ) as compared to control group. However, this ratio was determined to be significantly increased in the cisplatin + LA group compared to cisplatin group ( $p < 0.001$ ). IHC analyses were similar to the Western blotting findings.

**Conclusion:** The second-year medical students gained knowledge and skills about the basic principles of scientific methodology as well as awareness related to underlying molecular mechanisms in cisplatin-induced testicular injury with the experimental findings of this SSM. All findings indicate that LA could be used as a supportive agent in the treatment of cisplatin-induced testicular injury.

**Keywords:** alpha-lipoic acid, special study module, medical education, PI3K/Akt, cisplatin, testicular tissue

Özel çalışma modülleri (ÖÇM), ülkemizde ve tüm dünyada tıp fakültesi müfredatına entegre edilmiş bir eğitim modelidir. ÖÇM'lerin temel amacı, tıp fakültesi öğrencilerine bağımsız öğrenme becerilerinin kazandırılmasıdır. Bu amaç doğrultusunda, öğrencilerin bilimsel metodolojinin temel ilkelerini öğrenmeleri ve bu ilkelere bağlı kalarak oluşturdukları araştırmalara ilişkin bilimsel çalışma bulgularını yazılı ve sözlü olarak sunabilmeleri hedeflenmektedir (1-5).

1998 – 1999 akademik yılından bu yana ÖÇM'ler, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi müfredatının ilk üç yılına entegre edilmiştir (6, 7). Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi öğrencileri, Dönem 1'de derleme, Dönem 2'de araştırma veya sosyal sorumluluk alanlarında tercih

ettikleri başlıklar doğrultusunda ÖÇM yapmak ile sorumludurlar. ÖÇM eğitiminde yetersiz görülen öğrenciler ise, eksiklerini Dönem 3 ya da 4'e kadar tamamlamak zorundadırlar (7).

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dönem 2 öğrencilerine bağımsız öğrenme, bilimsel metodolojinin temel ilkeleri ve bilimsel araştırma sonuçlarının yazılı ve sözlü sunum yapma becerilerinin kazandırılması hedefleri doğrultusunda 2017-2018 eğitim-öğretim yılında gerçekleştirilen bu ÖÇM, bilimsel bir hipotezi sınamak amacıyla araştırma kategorisinde gerçekleştirilmiştir.

Bilindiği üzere, sisplatin kanser tedavilerinde sıklıkla kullanılan ve yüksek antitümöral aktivite gösteren antineoplastik bir ilaçtır. Bununla birlikte, sisplatin

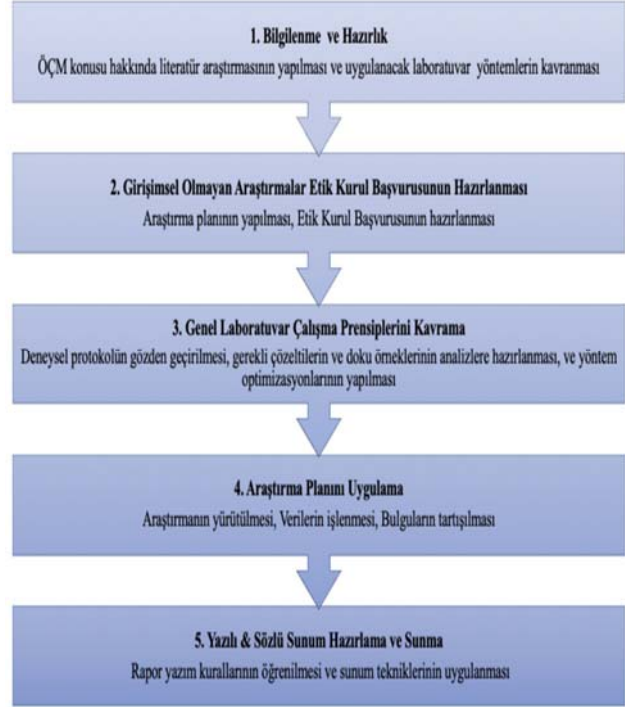
uygulamasının özellikle oksidatif stres yaratarak çeşitli hasarlara sebep olduğu da bilinmektedir. Bunlardan biri de üreme sistemi üzerindeki testiküler hasardır (8, 9). Yeni tedavi yaklaşımları için sisplatin tedavisini desteklemek üzere antioksidanların kullanımına yönelik araştırmalar devam etmektedir (10, 11).

Alfa-Lipoik asit (LA), hem yağda hem de suda çözünen oksijen radikallerine karşı güçlü bir antioksidandır. Antioksidan etkisini, metal şelasyonu, serbest radikallerin temizlenmesi, endojen antioksidanların yenilenmesi ile göstermektedir (12). LA'nın sisplatin ile indüklenmiş nefrotoksisite ve nörotoksisiteye ilişkin deneysel hayvan modellerinde oksidatif stresi azaltıcı yönde etkilerini gösteren çalışmalar ile karşılaşılmaktadır (13, 14). Ayrıca, sisplatin ile indüklenmiş testis hasarında (15) ve diğer testis hasar modellerinde (16) LA'nın oksidatif stresi azaltıcı etkilerine paralel olarak histopatolojik bulguları da düzelttiği bildirilmektedir. Buna rağmen, LA'nın bu olumlu etkilerine aracılık eden moleküler mekanizmalar henüz tanımlanmış değildir. PI3K/Akt sinyal ileti yolağı ise oksidatif stres ile uyarılan enflamasyon ve apoptoz gelişimine karşı hücre sağ kalımını destekleyen başlıca sinyal ileti yolağıdır (17). Bu bilgiler ışığında, bu ÖÇM'nin amaçları, sisplatin ile indüklenmiş testis hasarına karşı LA'nın koruyucu etkisinde PI3K/Akt sinyal ileti yolağının olası rolünün araştırılması ve bu ÖÇM'yi seçen öğrencilerin bilimsel araştırma kültürüne ilişkin edindikleri bilgi, beceri ve birikimlerinin geri bildirimler aracılığıyla değerlendirilmesidir.

## GEREÇ VE YÖNTEM

2017-2018 akademik yılında "Sıçanlarda sisplatin ile indüklenmiş testis hasarına karşı  $\alpha$ -lipoik asidin koruyucu etkisinde PI3K/Akt sinyal ileti yolağının olası rolünün araştırılması" başlıklı bu ÖÇM'ye Dönem 2 düzeyinde 5 öğrenci katıldı. Toplam 24 oturumdan oluşan bu ÖÇM için ilk oturumda öğrenciler ile birlikte ÖÇM planı hazırlandı. Hazırlanan ÖÇM planında; "(1) Bilgilenme-Hazırlık, (2) Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurul Başvurusunun Hazırlanması, (3) Genel Laboratuvar Çalışma Prensiplerini Kavrama, (4) Araştırma Planını Uygulama, (5) Yazılı-Sözlü Sunum Hazırlama ve Sunum

Yapma" olmak üzere beş ana başlık bulunmaktaydı (Şekil 1). Hazırlanan bu plana göre, tüm öğrencilerin ve eğiticilerin katıldığı ÖÇM oturumları yapıldı. ÖÇM planına göre, her aşamanın başında ilgili eğitim sorumluları tarafından temel bilgiler öğrencilere verildi.



Şekil 1. ÖÇM işleyiş planı

ÖÇM planında ilk aşamada yer alan bilgilenme ve hazırlık aşamasında öğrencilerden testis dokusu, sisplatin, sisplatin kaynaklı testis hasarı gibi temel kavramlar hakkında bilgi sahibi olmaları istendi. Daha sonra, öğrenciler ile bu temel bilgi ve kavramlar tartışıldı. İkinci aşama olarak araştırma hipotezi oluşturmak için belirlenen anahtar kelimeler ile literatür taraması yapıldı ve ilgili literatürler tartışıldı. Bu doğrultuda, ÖÇM'nin hipotezi "LA, sisplatin ile indüklenmiş testis hasarında PI3K/Akt sinyal ileti yolağının aktivasyonunu arttırabilir" şeklinde oluşturuldu. Öğrencilerin proje hipotezine ilişkin araştırma soruları sorması sağlandı.

Aynı zamanda öğrenciler, laboratuvar aşamasında kullanılacak olan Western blot ve immünohistokimya

tekniklerinin temel çalışma prensipleri hakkında da bilgi sahibi oldular. Daha sonra Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar (DEU-GOA) Etik Kurulu'na Etik Kurul başvurusu yapıldı. Etik Kurul tarafından çalışma onaylandıktan sonra, sorumlu eğiticiler eşliğinde, öğrenciler genel laboratuvar çalışma prensiplerini öğrenerek deney protokolleri için gerekli olan çözeltileri hazırladılar. Deneysel aşamada kullanılacak tekniklerin uygulama basamaklarının uzun olması nedeniyle eğitim programında belirlenmiş ders dilimlerinin sonrasında da gönüllük temelinde gerektiği durumlarda gelmek üzere Şekil 2'de belirtilen deney

gruplarına ve yapılacak analizlere göre laboratuvar çalışmaları ve yapılacak analizlere göre laboratuvar çalışmaları oluşturuldu. Bu süreçle ilgili aşamalar aşağıda belirtilmektedir:

- Bu ÖÇM'de, Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Etik Kurulu'nun onayı (Protokol no: DEU-GOA-3989) ile daha önce gerçekleştirilen çalışmadan kalan Wistar Albino sıçan testis dokuları kullanıldı (15). Çalışmanın deney grupları, kontrol (n=7), sisplatin (16 mg/kg, intaperitoneal, *i.p.*) (n=7) ve sisplatin + LA (16 mg/kg+100 mg/kg, *i.p.*) (n=7) grubu olmak üzere üç gruptan oluşmaktaydı (Şekil 2)



Şekil 2. Deney grupları ve ilişkili analizler

- Testis dokularının analize hazırlanması için doku homojenizatları hazırlandı. Tüm dokular 1:8 oranında homojenizasyon tamponu (%0,05 Brij, 1 µg/ml aprotinin, löpeptin, pepstatin, fenil metil sulfonil florid ve sodyum vanadat içeren 50 mM Tris, pH 7.4) ile soğuk zincirde doku homojenizatörü (Tissue Lyser, Qiagen, UK)

kullanılarak homojenize edildi. Homojenizatlar 11000 xg'de +4°C'de 15 dak. santrifüj edilerek tüplerin üst kısmında kalan supernatantların toplanması sağlandı ve bunlar analiz süresine kadar -80 °C'de saklandı.

- Tüm supernatantlarda protein düzeyleri, Bicinkoninik Asit (BCA) yöntemi ile ölçüldü (18).

Bu amaçla, kolorimetrik protein analiz kiti (Pierce, Thermo, US) kullanıldı. Standart protein olarak sığır serum albümin (BSA) kullanıldı. Standart kalibrasyon eğrisinden yararlanılarak testis doku homojenat örneklerindeki protein düzeyleri hesaplandı.

- PI3K/Akt sinyal ileti yolağının aktivasyonunu değerlendirmek için fosforile Akt (pAkt) ve total Akt proteinlerinin ifadeleri Western blot tekniği ile analiz edildi (19, 20). Bu amaçla proteinler %10'luk jel üzerinde (50 µg protein/kuyucuk) elektroforez sistemi (Mini Trans-Blotting, BioRad, US) ile ayrıldı. Jel üzerinde ayrımlanan proteinler transfer modülü (Mini Trans-Blotting, BioRad, US) ile polivinildendiflorid (PVDF) membrana (0,45 µm) (ThermoFisher, US) aktarıldı. Bloklama aşaması %5 yağsız süt tozu ile gerçekleştirildi. pAkt antikoru (Ser 473) (Cell Signaling, Danvers, MA, US) 1:1000 oranında %5 yağsız süt tozu içerisinde seyreltilerek kullanıldı. Primer antikor inkübasyonundan sonra %0,1 Tween 20 içeren Tris-tuz çözeltisi (TBST) ile yıkama aşamaları tamamlandı. Daha sonra, sekonder antikor ile (1:2000, sc-2004; Santa Cruz Biotechnology Inc., CA, US) inkübe edildi ve ECL solüsyonu kullanılarak (Thermo Fisher, Rockford, IL, US) görüntüler filme alındı. Membranlar, membran silme solüsyonu (Thermo, Rockford, IL, US) ile inkübe edildi. 1:1000 oranında %5 yağsız süt tozu içerisinde seyreltilmiş total Akt (Cell Signaling, Danvers, MA, US) antikoru ile gece boyunca inkübasyona bırakıldı. Sekonder antikor inkübasyonu ve yıkama işlemlerinden sonra ECL ile film üzerine görüntü alındı. Densitometrik analiz programı (J-image) ile pAkt ve total Akt proteinlerine ait bantların yoğunlukları belirlendi. Bulgular pAkt/Total pAkt olarak ifade edildi.
- pAkt ve total Akt proteinlerinin testis dokusundaki lokalizasyonunu değerlendirmek için immünohistokimya boyaması yapıldı. İmmünohistokimya boyaması için sıçan testis dokuları, dehidrasyon aşamaları olan alkol ve ksilen serilerinden geçirildi ve parafine gömüldü.

Parafine gömülü dokulardan mikrotom (RM 2255; Leica) ile 5 µm kesitler alındı. Kesitlere deparafinizasyon işlemi uygulandı. Bloklama işleminden sonra, pAkt antikoru (Ser473) (Cell Signaling, Danvers, MA, USA) ile inkübasyon yapıldı. Daha sonra, sekonder antikor (sc-2004; Santa Cruz Biotechnology Inc., CA, US) inkübasyonuna bırakıldı. DAB (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany) kromojenle antikor işaretlendi ve Mayer hematoksilinle çekirdek boyanması kontrol edilerek 1 – 5 dk. süreyle boyama yapıldı. Kesitler distile su ile yıkandı. Alkol ve ksilen serilerinden sonra lamel ile kesitler kapatıldı. Örneklerin tümü, görüntü analiz sistemi ile entegre ışık mikroskopunda (Olympus BX-51; Tokyo, Japan) değerlendirildi (21).

- Dönem sonunda, elde edilen tüm bulgular öğrenciler tarafından yazılı ve sözlü olarak sunuldu. Aynı zamanda, “Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi ÖÇM Değerlendirme ve Geri Bildirim Formları” aracılığı ile öğrencilerden geri bildirimler alındı. Bu geri bildirim formunda, öğrencilerden ÖÇM süresince genel gelişimlerini değerlendirmeleri istenildi. Temel olarak, bilgi kaynaklarına ulaşma, bilgiyi yorumlama (Tartışma), çalışma planı yapma, yöntem/materyal hazırlama (Anket, Sunum Materyali, El notu, Broşür, Fotoğraf vb.), etkinlik (Sunum yapma/Eğitim, Uygulama, vb.), rapor hazırlama başlıklarına 1-5 puan üzerinden (1: Yetersiz, 2: Zayıf, 3: Orta, 4: İyi, 5: Mükemmel); ÖÇM’ye yerleşme durumu, ÖÇM seçiminde etkili olan etmenler, ÖÇM’nin toplumu tanıma ve topluma katkı açısından sağladığı kazanım düzeyi ve genel memnuniyet düzeylerini ise çoktan seçmeli olarak değerlendirmeleri istendi.

#### İstatistiksel Analiz

Tüm veriler ortalama ± standart sapma olarak ifade edildi. İstatistiksel analiz için SPSS 22.0 (IBM, US) programı kullanıldı. Gruplar arası karşılaştırmalar Kruskal Wallis testi ile iki grup arasında farklılık ise Mann-Whitney U testi

ile analiz edildi. Anlamlılık düzeyi  $p<0.05$  olarak ifade edildi.

## BULGULAR

Bu ÖÇM'ye ilişkin tüm veriler, eğitim ve araştırma ile ilgili bulgular olmak üzere iki ana başlık altında değerlendirildi:

### Eğitim ile ilgili bulgular

ÖÇM'nin sonunda laboratuvar çalışmaları sırasında kullandıkları deney defterlerinden yararlanarak ayrıntılı bir proje raporu sunan öğrenciler, ayrıca sözlü sunum da yapmışlardır. ÖÇM geri bildirim formlarına göre, öğrenciler "Literatür tarama, araştırma planlanması, etik kurul başvurusunun yapılması ve laboratuvar

tekniklerinin uygulanması" ile ilgili temel bilgi ve deneyim kazandıklarını belirtmişlerdir. Öğrencilerin geri bildirim formlarındaki yanıtları Tablo 1'de yüzde oran olarak verilmiştir. Bunun dışında tüm öğrenciler, öncelikli tercihleri olarak "konunun ilgi çekici olması, eğiticiyi tanıdıkları, var olan temel bilgilerini pekiştirme istekleri ya da ileride planlayacakları bilimsel çalışmalar için temel oluşturacağı düşüncesi" ile bu ÖÇM'yi seçtiklerini ifade etmişlerdir. Tüm öğrenciler, ÖÇM ile bilgi kaynaklarına ulaşma ve yorumlama (tartışma), araştırmaya ait deney çalışma planını yapma ve yöntem/materyal/rapor hazırlama becerilerini kazandıklarını yazılı olarak beyan etmişlerdir. Aynı zamanda, hastalıkların patogenezinde yer alan moleküler mekanizmalara karşı ilgilerinin arttığını da sözel olarak dile getirmişlerdir.

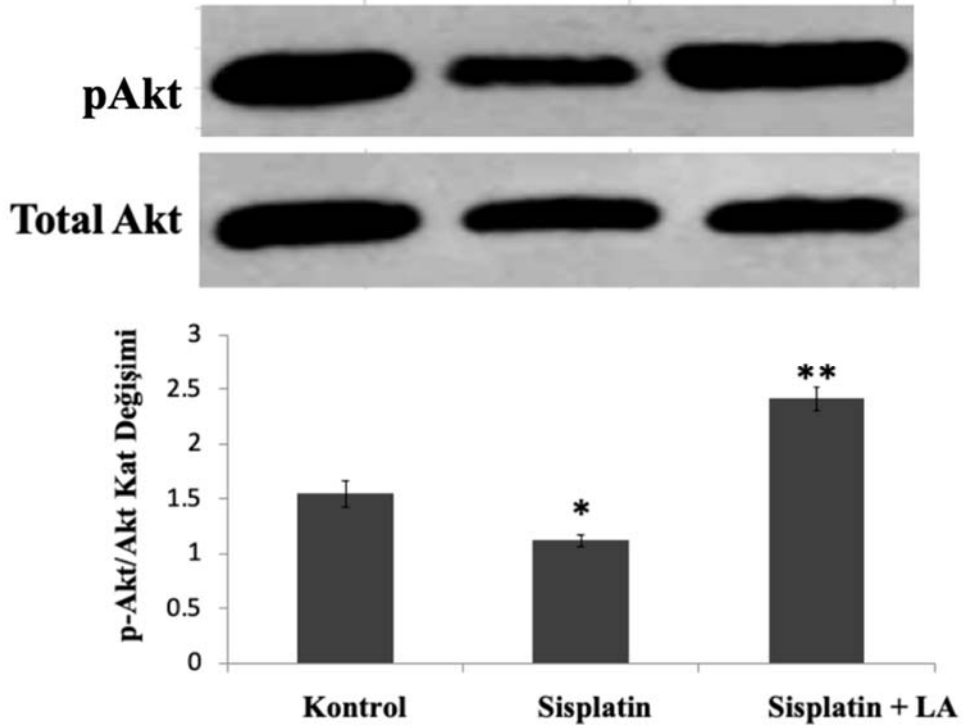
**Tablo 1.** Öğrenciler tarafından ÖÇM etkinliğinin değerlendirilmesi (n=5)

ÖÇM ile ilgili değerlendirmeler	
Yerleşme Durumunuz	Öncelikli tercihimdi (%100) Orta derecede tercihimdi (%0) Kurul tarafından yerleştirildim (%0)
Seçiminizde etkili olan etmenler nelerdir?	Konu ilgimi çekti (%75) Modülü açan eğitici seçimimde etkili oldu (%50) Arkadaşımdan etkilendim (%25) İleri çalışmalara temel oluşturacağını düşündüm (%75) Var olan temel bilgilerimi pekiştireceğimi düşündüm (%50) Diğer (belirtiniz) (%0) Kurul tarafından yerleştirildim (%0)
ÖÇM'nin toplumu tanıma ve topluma katkı açısından sağladığı kazanımların düzeyi nedir?	Yüksek (%100) Orta (%0) Düşük (%0)
Genel olarak ÖÇM ile ilgili memnuniyet düzeyiniz nedir?	Hoşnutum (%100) Kısmen hoşnutum (%0) Hoşnut değilim (%0)
ÖÇM sonunda aşağıda sıralanan beceriler yönünden "1" ile "5" arası bir puan verilerek yapılan değerlendirmeler	
Bilgi kaynaklarına ulaşma	1-2-3 (%0) 4-5 (%100)
Bilgiyi yorumlama (Tartışma)	1-2-3 (%0) 4-5 (%100)
Çalışma planı yapma	1-2-3 (%0) 4-5 (%100)
Yöntem/Materyal hazırlama (anket, sunum materyali, el notu, broşür, fotoğraf, vb.)	1-2-3 (%0) 4-5 (%100)
Etkinlik (sunum yapma/eğitim, uygulama, vb.)	1-2-3 (%0) 4-5 (%100)
Rapor hazırlama	1-2-3 (%0) 4-5 (%100)
Genel kazanımlar	1-2-3 (%0) 4-5 (%100)

**Araştırma ile ilgili bulgular**

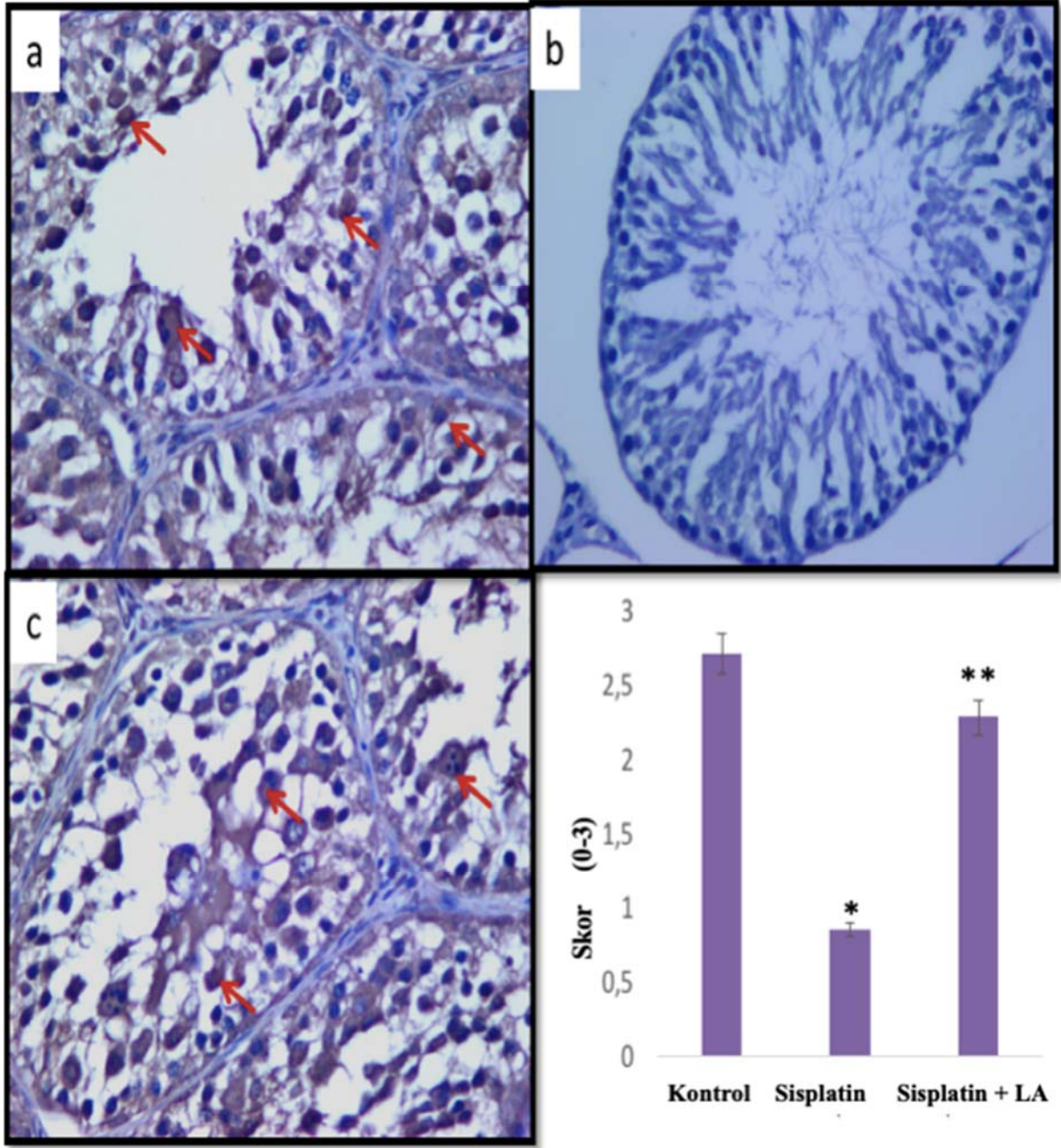
Şekil 3'te Western blot bulguları gösterilmektedir. Sisplatin uygulanan hasar grubu ile kontrol grubu kıyaslandığında, pAkt/Total Akt oranının hasar grubunda anlamlı olarak düşük olduğu saptandı ( $p<0,001$ ). Bununla birlikte, pAkt/Total Akt oranının sisplatin uygulanan hasar grubuna göre, LA uygulanan sisplatin + LA grubunda anlamlı olarak arttığı saptandı ( $p<0,001$ ).

İmmünohistokimya analiz bulguları da Western blot bulguları ile paraleldi. Seminifer tübüllerdeki pAkt ve total Akt protein ifadeleri, hasar grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak azaldı (sırasıyla,  $p=0,002$  ve  $p<0,001$ ). Bununla birlikte, pAkt ve total Akt proteinlerinin ifadelerinin sisplatin uygulanan hasar grubuna göre sisplatin + LA grubunda, anlamlı olarak arttığı saptandı (sırasıyla,  $p = 0,004$  ve  $p = 0,003$ ) (Şekil 4 ve Şekil 5).



**Şekil 3.** Temsili Western blot bulguları ve dansitometrik analiz bulguları. Kontrol (n=7), sisplatin (16 mg/kg, intaperitoneal, *i.p*) (n=7) ve sisplatin+ LA (16 mg/kg + 100 mg/kg, *i.p*) (n=7).

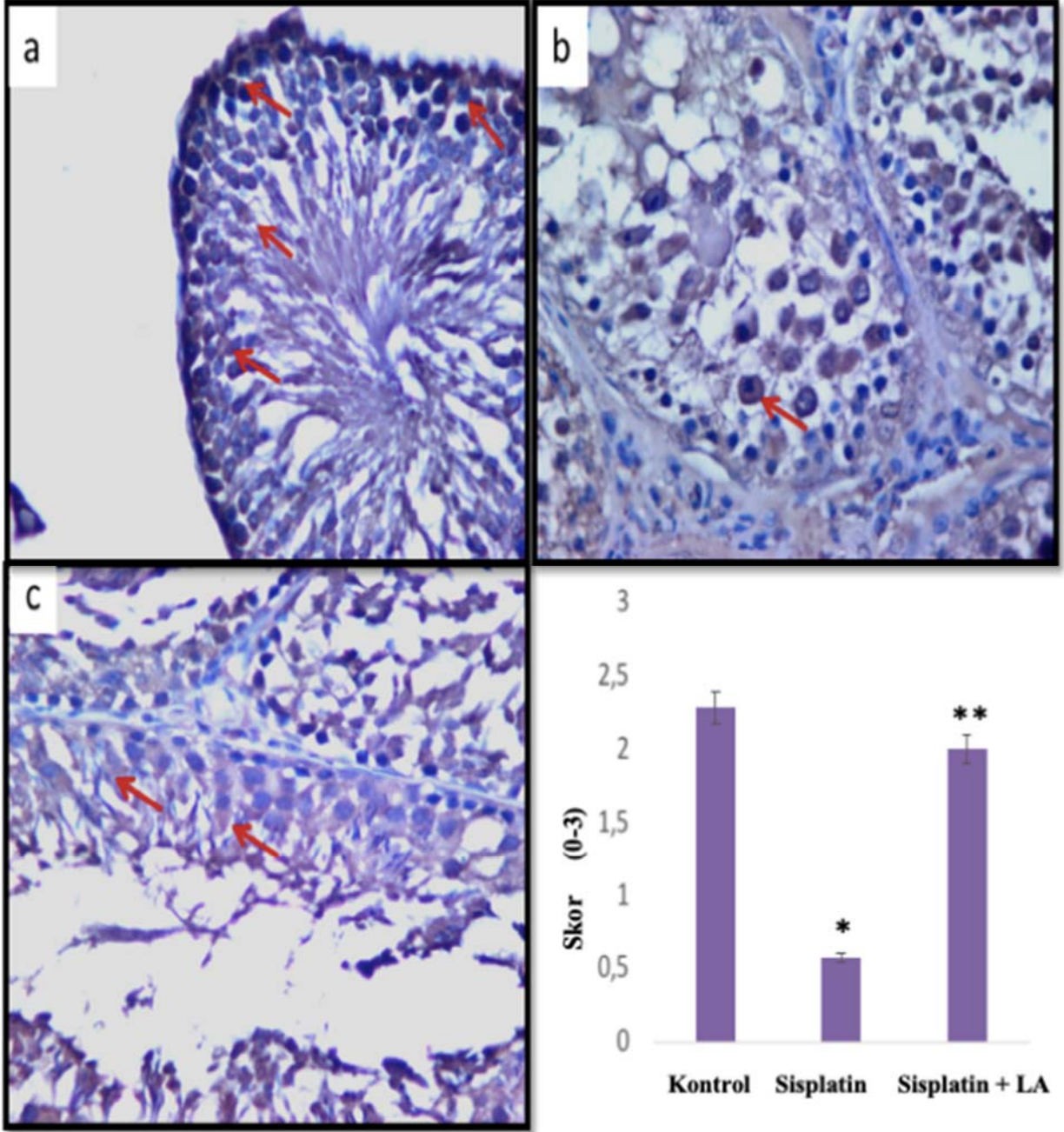
\* $p<0,001$  vs. K, \*\* $p<0,001$  vs. Sisplatin



Şekil 4. Seminifer tubüllerdeki pAkt dağılımı (a:Kontrol, b: sisplatin, c:sisplatin+LA).

Kontrol (n=7), sisplatin (16 mg/kg, intaperitoneal, *i.p*) (n=7) ve sisplatin+ LA (16 mg/kg + 100 mg/kg, *i.p*) (n=7). \* $p < 0,05$  vs. K, \*\* $p < 0,05$  vs. Sisplatin





Şekil 5. Seminifer tubullerdeki total Akt dağılımı (a:Kontrol, b:Sisplatin, c: Sisplatin+LA).

Kontrol (n=7), sisplatin (16 mg/kg, intaperitoneal, *i.p*) (n=7) ve sisplatin+ LA (16 mg/kg + 100 mg/kg, *i.p*) (n=7). \* $p < 0,001$  vs. K, \*\* $p < 0,05$  vs. Sisplatin

## TARTIŞMA

Bu ÖÇM araştırması ile Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dönem 2 düzeyi öğrencilerine bilimsel bir araştırmanın planlanması ve ilgili tekniklerin uygulanmasının yanı sıra literatür tarama, ilgili literatür bilgisine dayanarak bilimsel soru sorabilme ve hipotez oluşturma gibi bilimsel beceriler kazandırılmıştır. ÖÇM hedefleri içerisinde yer alan bilimsel çalışmalarını yazılı ve sözlü olarak sunma fırsatını da yine bu sayede elde etmişlerdir. Tıp eğitimlerinin ikinci yılında öğrenciler, hem bilgi kaynaklarına ulaşma ve bilgiyi yorumlama deneyimini gerçekleştirmiş, hem de laboratuvar tekniklerini uygulayabilme fırsatını kazanmışlardır. ÖÇM'nin ilk aşama oturumlarında, öğrenciler başlangıçta bilimsel makaleleri okumakta güçlük çektiklerini ifade etmelerine rağmen dönem sonunda bu zorluğun üstesinden geldiklerini belirtmişlerdir. Ayrıca, henüz eğitimlerinin başında, bu ÖÇM projesi ile edindikleri bilgilerin, laboratuvar tekniklerinin ve geliştirdikleri yazılı-sözel bildiri sunma becerilerinin mezuniyet sonrası eğitimleri ve ileri dönem kariyerleri için de temel olabileceğini ifade etmişlerdir.

ÖÇM projemizde elde edilen LA'nın sisplatin ile baskılanan PI3K/Akt sinyal ileti yolağının aktif formu olan pAkt protein ifadesini artırmasına yönelik bulgumuz, oluşturulan hipotezimizi desteklemektedir ve literatür için özgündür. Bir önceki çalışmamızda, LA'nın oksidatif stresi azaltan bulguları ile paralel olarak testis hasarına ilişkin histopatolojik bulgularda da iyileşme olduğu saptanmıştı (15). Bununla birlikte, LA'nın bu koruyucu etkisine aracılık eden ilişkili moleküler mekanizmalar henüz tanımlanmamıştır. Bu ÖÇM projesinde elde edilen bulgu ise, LA'nın sisplatin ile indüklenen testis hasarına karşı koruyucu etkisinde PI3K/Akt sinyal ileti yolağının rol alabileceğine dikkat çekmektedir. Bununla birlikte, PI3K/Akt sinyal ileti yolağının dışında ve/veya PI3K/Akt sinyal ileti yolağının çapraz etkileşim içinde bulunduğu ilişkili diğer moleküler mekanizmaların da tanımlanması için daha ileri çalışmalar gerekmektedir. LA'nın diyabetik nöropati tedavisinde klinikte kullanımı ve diğer hastalıklara ilişkin klinik kullanıma yönelik artan araştırmalar doğrultusunda (22), elde edilen bu bulgu, LA'nın sisplatin ile indüklenen testis hasarına karşı

destekleyici bir ajan olarak kullanılabileceğine işaret etmektedir ve bu alanda planlanacak pre-klinik ve klinik araştırmalar için temel oluşturacak niteliktedir.

Günümüzde, ulusal ve uluslararası platformda eğitim ve öğretim hayatında aktif olan Tıp Fakülteleri'nde en temel amaçlardan biri, tüm öğrencilerin temel sağlık ve klinik bilimleri alanında güncel bilgi donanımı ile mezun etmektir. Aynı zamanda, yeni mezun olan bir Tıp doktorunun teknolojik ve medikal bilim alanlarında güncel gelişmeleri izleyebilir seviyede olmasının sağlanmasıdır. Tıp Eğitimine yönelik araştırmalar incelendiğinde, Tıp Fakültesi öğrencilerinin eğitimleri süresince bilimsel araştırma etkinliklerine dâhil olmalarının bu donanımları kazanmalarında önemli bir role sahip olduğu dikkat çekicidir (23-26). Ayrıca, Mezuniyet Öncesi Tıp Eğitimi Ulusal Standardı kapsamında, ÖÇM'lerin de içerisinde olduğu bilimsel yöntem ve verileri içeren, kanıta dayalı tıbbi yer verilmesi gerekliliği üzerinde durulmuştur (27).

Tüm bu bilgiler ışığında, gerçekleştirilen bu ÖÇM ile Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dönem 2 öğrencilerine bilimsel metodolojinin temel ilkelerinin kazandırılması yanında elde edilen özgün bilimsel araştırma bulgularıyla hastalıkların patogenezinde yer alan moleküler mekanizmaların anlaşılmasının önemine de dikkat çekilmiştir.

## TEŞEKKÜR

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

Bu ÖÇM, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi tarafından düzenlenen XIII. ÖÇM Sempozyumu'nda bildiri olarak sunulmuş (18 Eylül 2018, İzmir) ve "Araştırma Birincilik Ödülü" ne layık görülmüştür.

## KAYNAKLAR

1. Lancaster T, Hart R, Gardner S. Literature and medicine: evaluating a special study module using the nominal group technique. *Med Educ.* 2002;36:1071-1076.
2. General Medical Council. *Tomorrow's Doctors-recommendations on undergraduate medical education.* London: General Medical Council. 1993:5.

3. Şenol Y, Gürpınar E, Özenci Ç, Balcı N, Şenol U. Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesinde uygulanan özel çalışma modülleri ile ilgili öğretim üyesi ve öğrencilerin görüşleri: İlk sonuçlar. *Marmara Medical Journal*. 2010;23:353-359.
4. Şahin H, Karabilgin ÖS. Ege Üniversitesinde uygulanan özel çalışma modülleri ile ilgili öğrenci ve öğretim üyesi görüşleri. *Tıp Eğitimi Dünyası*. 2005;20:37-45.
5. Harden RM. The core curriculum with options or special study modules. (AMEE Medical Education Guide No:5) *Medical Teacher* 1995; 17:125-148.
6. Tunçok Y. Özel Çalışma Modülleri. *Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*. 2001(1):85-89.
7. Guner GA, Cavdar Z, Yener N, Kume T, Egrilmez MY, Resmi H. Special-study modules in a problem-based learning medical curriculum: an innovative laboratory research practice supporting introduction to research methodology in the undergraduate curriculum. *Biochem Mol Biol Educ*. 2011; 39:47-55.
8. Kim HK, Yadav RK, Bhattarai KR, Jung HW, Kim HR, Chae HJ. Transmembrane BAX Inhibitor Motif-6 (TMBIM6) protects against cisplatin-induced testicular toxicity. *Hum Reprod*. 2018; doi: 10.1093/humrep/dex381.
9. Sherif IO, Abdel-Aziz A, Sarhan OM. Cisplatin-induced testicular toxicity in rats: the protective effect of arjunolic acid. *J Biochem Mol Toxicol*. 2014;28(11):515-21.
10. Jahan S, Munawar A, Razak S, Anam S, Ain QU, Ullah H, Afsar T, Abulmeaty M, Almajwal A. Ameliorative effects of rutin against cisplatin-induced reproductive toxicity in male rats. *BMC Urol*. 2018;18(1):107. doi:10.1186/s12894-018-0421-9.
11. Yucel C, Arslan FD, Ekmekci S, Ulker V, Kisa E, Erdogan Yucel E, Ucar M, Ilbey YO, Celik O, Basok BI, Kozacioglu Z. Protective Effect of All-Trans Retinoic Acid in Cisplatin-Induced Testicular Damage in Rats. *World J Mens Health*. 2019;37(2):249-256. doi: 10.5534/wjmh.180105.
12. Gorąca A, Huk-Kolega H, Piechota A, Kleniewska P, Ciejka E, Skibska B. Lipoic acid - biological activity and therapeutic potential. *Pharmacol Rep*. 2011;63(4):849-58.
13. Bae EH, Lee JU, Ma SK, Kim IJ, Frøkiær J, Nielsen S, Kim SY, Kim SV.  $\alpha$ -Lipoic acid prevents cisplatin-induced acute kidney injury in rats. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 2692-2700.
14. Tuncer S, Dalkılıç N, Dunbar MA, Keles B. Comparative effects of alpha lipoic acid and melatonin on cisplatin-induced neurotoxicity. *Int J Neurosci* 2010; 10: 655-663.
15. Pekcetin C, Micili CS, Ozbal S, Cavdar Z, Sisman RA, Ergur UB, Ural C. Prevention of cisplatin-induced testis injury in rats by alpha lipoic acid. *Turk J Biochem*. 2015; 40 (S1).
16. Ozbal S, Ergur BU, Erbil G, Tekmen I, Bağrıyanık A, Cavdar Z. The effects of  $\alpha$ -lipoic acid against testicular ischemia-reperfusion injury in Rats. *Scientific World Journal*. 2012;2012:489248.
17. Aksamitiene E, Kiyatkin A, Kholodenko BN. Cross-talk between mitogenic Ras/MAPK and survival PI3K/Akt pathways: a fine balance. *Biochem Soc Trans*. 2012;(42):139-146.
18. Wiechelman KJ, Braun RD, Fitzpatrick JD. Investigation of bicinchoninic acid protein assay: identification of the groups responsible for color formation. *Anal Biochem*. 1998;175(1):231-237.
19. Laemmli UK. Cleavage of structural proteins during the assembly of the head of bacteriophage T4. *Nature*. 1970; 227:680-684.
20. Kurien BT and Scofield RH. Protein Blotting: A Review. *J Immunology Methods*. 2003; 274:1-15.
21. Nowacek JM, Kiernan JA. Fixation and tissue processing. In: Kumar GL, Kiernan JA, Eds., *Guide: Special Stains and H&E*, 2nd ed. Dako North America. Carpinteria, CA. 2010; pp. 141-152.
22. Salehi B, Berkay Yılmaz Y, Antika G, Boyunegmez Tümer T, Fawzi Mahomoodally M, Lobine D, Akram

- M, Riaz M, Capanoglu E, Sharopov F, Martins N, Cho WC, Sharifi-Rad J. Insights on the Use of  $\alpha$ -Lipoic Acid for Therapeutic Purposes. *Biomolecules*. 2019;9(8). pii: E356. doi: 10.3390/biom9080356.
23. Oliveira CC, de Souza RC, Abe EH, Silva Móz LE, de Carvalho LR, Domingues MA. Undergraduate research in medical education: a descriptive study of students' views. *BMC Med Educ*. 2014;14:51. doi: 10.1186/1472-6920-14-51.
  24. Möller R, Shoshan M. Medical students' research productivity and career preferences; a 2-year prospective follow-up study. *BMC Med Educ*. 2017;17(1):51. doi: 10.1186/s12909-017-0890-7.
  25. Chang Y, Ramnanan CJ. A review of literature on medical students and scholarly research: experiences, attitudes, and outcomes. *Acad Med*. 2015;90(8):1162-73. doi: 10.1097/ACM.0000000000000702.
  26. Oliveira CC, de Souza RC, Abe EH, Silva Móz LE, de Carvalho LR, Domingues MA. Undergraduate research in medical education: a descriptive study of students' views. *BMC Med Educ*. 2014;14:51. doi: 10.1186/1472-6920-14-51.
  27. Mezuniyet Öncesi Tıp Eğitimi Ulusal Standartları 2014. [http://www.uteak.org.tr/uploads/belge/MOTE\\_STANDARTLAR\\_2014.pdf](http://www.uteak.org.tr/uploads/belge/MOTE_STANDARTLAR_2014.pdf)