

JOURNAL OF

NATURAL LIFE MEDICINE

31.12.2023

e-ISSN: 2757- 7880

ARALIK-DECEMBER  
CİLT/VOLUME :5  
SAYI/ISSUE :2



JOURNAL OF NATURAL LIFE MEDICINE  
DOĞAL YAŞAM TIBBİ DERGİSİ

<https://dergipark.org.tr/tr/pub/jnml>



**DergiPark**  
AKADEMİK



### **Chief Editor (s):**

- Associate Professor. Yıldırım Kayacan, Ondokuz Mayıs University Yaşar Doğu Faculty of Sports Sciences, Samsun, Turkey, kayacan@gmail.com

### **Senior Associate Editors:**

- Prof. Stefano Guandalini University of Chicago Medicine Section of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, Founder and Director Emeritus, University of Chicago Celiac Disease Center, Chicago, US, sguandalini@peds.bsd.uchicago.edu
- Prof. Dr. Mustafa Ayyıldız Ondokuz Mayıs University, Faculty of Medicine, Department of Physiology, Samsun, Türkiye, mayyildiz@omu.edu.tr
- Prof. Dr. Sedat Yıldız İnönü University, Faculty of Medicine, Department of Physiology, Malatya, Türkiye, sedat.yildiz@inonu.edu.tr

### **Editorial Board:**

- Associate Professor. Hayrullah Yazar, Sakarya University Faculty of Medicine, Department of Biochemistry Sakarya, Turkey, drh.yazar@gmail.com
- Prof. Mustafa Ayyıldız Ondokuz Mayıs University, Faculty of Medicine, Department of Physiology, Samsun, TÜRKİYE
- Prof. Sedat Yıldız İnönü University, Faculty of Medicine, Department of Physiology, Malatya, TÜRKİYE
- Assoc. Prof. Mehtap Ünlü Söğüt Ondokuz Mayıs University, Faculty of Health Sciences / Nutrition And Dietetics, Samsun, TÜRKİYE
- Assoc. Prof. Yıldırım Kayacan Ondokuz Mayıs University, Yaşar Doğu Faculty of Sports Sciences, Samsun, TÜRKİYE
- Assoc. Prof. Hayrullah Yazar Sakarya University, Faculty of Medicine, Department of Biochemistry, Sakarya, TÜRKİYE
- Prof. Stefano Guandalini Pediatrics-Gastroenterology, University of Chicago, UNITED STATES
- Assoc. Prof. Mehmet Işık Necmettin Erbakan University, Meram School of Medicine, Surgical Medical Sciences, Konya TÜRKİYE
- Assist. Prof. Hosam E. E. Gasmalla Warwick Medical School, University of Warwick Coventry, Clinical Anatomy, UNITED KINGDOM
- Dr. Mohammad Hassan Mohamud Zamzam University of Science and Technology, Faculty of Medicine, Mogadishu, SOMALIA
- Assoc. Prof. Tuba Özgöçer Harran University, Faculty of Medicine, Department of Physiology, Şanlıurfa, TÜRKİYE
- Prof. Turan Yıldız İnönü University Faculty of Medicine, Department of Pediatric Surgery, Malatya, TÜRKİYE
- Prof. Yusuf Yürümez Sakarya University Faculty of Medicine Emergency Clinic, Sakarya, TÜRKİYE

- Assoc. Prof. Çağlayan Geredeli Medical Park Hospital Medical Oncology Clinic, İstanbul, TÜRKİYE
- Prof. Zekeriya İlçe Umraniye Training and Research Hospital Pediatric Surgery Clinic, İstanbul, TÜRKİYE
- Assoc. Prof. Bahri Elmas Sakarya University Faculty of Medicine Department of Pediatrics, Sakarya, TÜRKİYE
- Prof. Ertuğrul Güçlü Sakarya University Faculty of Medicine Infection Clinic, Sakarya, TÜRKİYE
- Assoc. Prof. Necattin Fırat Sakarya University Faculty of Medicine General Surgery Clinic, Sakarya, TÜRKİYE
- Prof. Oğuz Karabay Sakarya University Faculty of Medicine Infection Clinic, Sakarya, TÜRKİYE
- Assoc. Prof. İsa Yuvacı Sakarya University Faculty of Medicine Ophthalmology Clinic, Sakarya, TÜRKİYE
- Assoc. Prof. Hilal Uslu Yuvacı Sakarya University Faculty of Medicine Gynecology and Obstetrics Clinic, Sakarya, TÜRKİYE
- Prof. Leonid Godlevsky Odesa National Medical University, Department of Biophysics, Informatics, and Medical Devices, UKRAINA
- Dr. Halil İbrahim Kurt Auburn University, The Department of Mathematics and Statistics, Auburn, Alabama, UNITED STATES
- Assoc. Prof. Yonca Betil Kabak, Department of Pathology Faculty of Veterinary Medicine Ondokuz Mayıs University Samsun, TÜRKİYE
- Dr. Tuğçe Doğan Department of Dermatology, Hattingen, GERMANY
- Dr. Es Salaam, Department of Neurosurgery, Nicephorus Boniface Rutabasibwa, TANZANIA
- Dr. Refik Çabuk, Department of Coaching Education, Bayburt University, TÜRKİYE
- Prof. Dr. Murat Kabak, Faculty of Veterinary Medicine, Department of Basic Sciences of Veterinary Medicine, Department of Anatomy, TÜRKİYE
- Assoc Prof Sokol Duro, Faculty of Veterinary Medicine, Agricultural University of Tirana, Tirana, ALBANIA (durosokol@ubt.edu.al)
- Assoc Prof Olga Bevez, Bila Tserkva National Agricultural University, Faculty of Veterinary Medicine Department of Anatomy and Histology, UKRAINE (olga-bevez@ukr.net)
- Assist Prof Nedzad Hadziomerovic, Department of Basic Sciences of Veterinary Medicine, university of Sarajevo–Veterinary Faculty, Sarajevo, BOSNIA and HERZEGOVINA (nedzad.hadziomerovic@vfs.unsa.ba)

**Social Media Editor:**

- Dr. Mehmet Zahid Yılmaz Sakarya University Faculty of Medicine, Türkiye, darkmehmet3@gmail.com

## İÇİNDEKİLER

- **EMPATHY AND PERFECTIONISM IN MIGRAINE**

Meryem Dilek ACAR, Murat POLAT, Ercan TURAL, Nuray Can USTA, Baki DOGAN, Murat TERZİ

- **THIOL-DISULFIDE HOMEOSTASIS AS A MARKER OF OXIDATIVE STRESS IN SOCCER PLAYERS WAS NOT AFFECTED BY HEART RATE VARIABILITY**

Yıldırım KAYACAN, Hami Serger KATIRCIOĞLU

- **KARDİYAK FİBRİLASYON ALTINDA REOPERASYON MİTRAL KAPAK REPLASMANI: ÜÇÜNCÜ KEZ AÇIK KALP AMELİYATI YAPILAN BİR OLGU SUNUMU**

Mehmet Işık, Ali Demiray, Ömer Tanyeli, Yüksel Dereli, Niyazi Görmüş

- **IŞGIN (*Rheum Ribes L.*) BİTKİSİNİN HIPOGLİSEMİK ETKİSİ; DİYARBAKIR'DA BİR GELENEKSEL TIP UYGULAMASI**

Hasan ŞAHİN, Berfin ÜŞENTİ

- **PATIENTS EMPATHY TO PHYSICIANS AND PATIENTS PERCEPTION OF PHYSICIANS EMPATHY DURING THE COVID-19 PANDEMIC**

Meryem Dilek Acar, Mustafa Samancı, Elif Dikmetaş Yardan

- **APELIN-13 AND EPILEPSY**

Fatma Banu AYCIK Erdal AGAR

- **YETİŞKİN BİREYLERİN SIFIR ATIK HAKKINDAKİ BİLGİ TUTUM VE DAVRANIŞLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ (KARATAY ÖRNEĞİ)**

Osman ULUSAL, Hasan KÜÇÜKKENDİRCİ



# EMPATHY AND PERFECTIONISM IN MIGRAINE

Received: 7/12/2023

Published: 31/12/2023

Meryem Dilek Acar<sup>1\*</sup>, Murat Polat<sup>2</sup>, Ercan Tural<sup>3</sup>, Nuray Can Usta<sup>4</sup>, Baki Dogan<sup>2</sup>, Murat Terzi<sup>2</sup>

1- Department of Physiology, Faculty of Medicine, Samsun University, Samsun, Türkiye

2- Department of Neurology, Faculty of Medicine, Ondokuz Mayıs University, Samsun, Türkiye

3- Department of Physiotherapy, Faculty of Health Sciences, Ondokuz Mayıs University, Samsun, Türkiye

4- Department of Neurology, Health Sciences University Kanuni Training and Research Hospital, Trabzon, Türkiye

\*Corresponding author: meryem.acar@samsun.edu.tr

## ABSTRACT

### Objective

Migraine is a common headache disorder which can be seen with personality variables because of the projections effecting the central nervous system. The aim of the study was to investigate the relationship between patients' characteristics and the migraine clinic, the empathy scores, also the perfectionism scores.

### Methods

The study performed with (>18 age) 104 healthy individuals for control group and 104 migraineurs. Empathy was determined via "Empathy for Pain Scale" and the perfectionism investigated via "Short Form of Perfectionism Scale". The attack frequency in last 6 months, the duration of attacks, family history of migraine, presence of any chronic disease, prophylactic treatment, use of multiple analgesics and the sociodemographic characteristics of migraineurs were investigated.

### Results

Empathy of migraineurs was high according to control group (P = 0.039). Empathy was higher in woman migraineurs than

in man migraineurs (P = 0.038). The childless migraineurs had higher scores of empathy compared to migraineurs with a child/children (P = 0.007). There were no statistically significant difference in terms of perfectionism between the migraineurs and the control group (P = 0.062). Empathy (P = 0.280) and perfectionism (P = 0.765) scores were not different between migraineurs with aura and without aura.

### Conclusions

'Empathy for Pain Scale' items of disgust (P = 0.009) and avoidance (P = 0.035) were high in migraineurs than that of the control grup, probably because of increased vicarious sensations (P = 0.041) and vicarious pain (P = 0.003) of these patients. The high frequency of attacks without a family history of migraine (P = 0.015) draws attention to the importance of environmental factors in the frequency of migraine attacks. Besides, probably cigarette user migraineurs' higher oxidative stress is related to decreased empathy (P = 0.010) and also higher frequency of attacks in last 6 months (P = 0.009).

### Key Words

*Migraine, empathy, perfectionism*

## ÖZET

### Amaç

Migren, merkezi sinir sistemini etkileyen yansımaları nedeniyle kişilik değişkenleriyle birlikte görülebilen yaygın bir baş ağrısı bozukluğudur. Araştırmanın amacı hastaların özellikleri ve migren kliniği, empati puanları, ayrıca mükemmeliyetçilik puanları arasındaki ilişkiyi araştırmaktır.

### Yöntemler

Çalışma, (>18 yaş) kontrol grubu için 104 sağlıklı birey ve 104 migrenli hastayla gerçekleştirildi. Empati 'Ağrıya Yönelik Empati Ölçeği' ile ve mükemmeliyetçilik ise 'Mükemmeliyetçilik Ölçeğinin Kısa Formu' ile belirlendi. Migrenli hastaların son 6 aydaki atak sıklığı, atak süresi, ailede migren öyküsü, herhangi bir kronik hastalık varlığı, profilaktik tedavi, çoklu analjezik kullanımı ve sosyodemografik özellikleri araştırıldı.

### Bulgular

Migrenli hastalarda empati, kontrol grubuna göre yüksekti ( $P = 0.039$ ). Kadın migrenlilerde empati, erkek migrenlilere kıyasla daha yüksekti ( $P = 0.038$ ). Çocuğu olmayan migrenlilerin empati puanı, çocuğu/çocukları olan migrenlilere göre daha yüksekti ( $P = 0.007$ ). Migrenliler ile kontrol grubu arasında mükemmeliyetçilik açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ( $P = 0.062$ ). Auralı ve aurasız migrenlilerde empati ( $P = 0.280$ ) ve mükemmeliyetçilik ( $P = 0.765$ ) puanları farklı değildi.

### Sonuç

Migrenlilerde 'Ağrıya Yönelik Empati Ölçeği' nin maddeleri olan başkalarının acısı için hissettikleri tikslenme ( $P = 0.009$ ) ve kaçınmanın ( $P = 0.035$ ) kontrol grubuna kıyasla yüksek olması, muhtemelen bu hastaların dolaylı duyularının ( $P = 0.041$ ) ve dolaylı ağrılarının ( $P = 0.003$ ) artması sonucu olabilir. Migren aile öyküsü olmayan hastalarda atak sıklığının yüksek olması ( $P = 0.015$ ), migren atak sıklığında çevresel faktörlerin önemine dikkat çekmektedir. Bununla

birlikte, sigara kullanan migrenlilerde muhtemelen oksidatif stresin artmış olması sebebiyle empati azalmış ( $P = 0.010$ ) ve son 6 ayda atak sıklığı artmış ( $P = 0.009$ ) olarak tespit edilmiştir.

### Anahtar Kelimeler

Migren, empati, mükemmeliyetçilik

## INTRODUCTION

Migraine is one of the common headache disorder in the population (Oguz-Akarsu et al., 2019). Although pathophysiologic mechanism of migraine is unclear, it is known that genetic and environmental factors play role in the development of this neurologic disease (Pelzer et al., 2019). Personality variables also have a role in migraine pathophysiology (Cheng et al., 2016). In Wendt's letter (2010) to the editor, it was stated that the level of empathy towards others is high in patients with persistent headache.

The activation of the hypothalamus is known during the earliest phases of migraine (Schulte et al., 2016). There are reciprocal connections between the trigeminocervical complex and the hypothalamus (Robert et al. 2013). The insular cortices also have function in modulating trigeminocervical complex neuronal activity (Goadsby and Holland, 2019) and social functions like empathy (Gogolla, 2017). Empathy is one of the most important factor for a social human being. Empathy is not only understanding others, empathy also has a social integrative feature by creating an altruistic behavior (Cankaya et al., 2020). What is the level of empathy in migraineurs when compared to the healthy control group?

Migraine attacks commonly manifest as unilateral pulsating headache, differ from moderate to severe lasting 4-72 hours (Headache Classification Committee of the International Headache Society, 2018). Primary somatosensory cortex and visual cortical areas also effect trigeminocervical activity (Goadsby and Holland, 2019). Migraine with aura is a focal neurologic disorder with visual, sensory or motor symptoms

(Giffin et al., 2003) and can be seen in about 20-30% of migraineurs (Viana et al., 2017). Are empathy scores different in migraine with and without aura?

In some migraineurs, perfectionism significantly affects the lifestyle and constitutes a serious psychosocial risk factor. Perfectionism is a high level of self-expectation that is incompatible with reality (Langdon et al., 2020). Are perfectionism scores different in migraine with aura and without aura? Sociodemographic characteristics are also important in the prevalence of migraine. The prevalence of chronic migraine is the highest among in mid-life and females (Buse et al., 2012). Is there a relationship between sociodemographic characteristics and the frequency of attacks in the last 6 months, the duration of attacks, the empathy scores, the perfectionism scores?

## MATERIAL METHOD

The study approved by The Local Ethics Committee of Ondokuz Mayıs University, Samsun-Turkiye (OMUKAEK No: 2021/109) on 25.02.2021. The Open Epi V 3.1 Statistical Programme was used to estimate the sample size. The power was set at 80% and the confidence level at 95%, the minimum number of individuals was 39 in each group for investigating empathy (Cankaya et al., 2020). When the sample size was calculated to ensure a power 80% (type II error) and a confidence level = 95%, the survey study was planned at least 43 volunteer in each group for investigating perfectionism (Rice et al., 2014). When the sample size calculated according to a study investigated migraine symptoms for a period of time, the power of the test was set at 80% and the confidence level at 95%, the minimum number of person in each group was 50 (Dallavalle et al., 2020).

The study performed between the dates 26.02.2021 and 31.03.2022 with 104 migraineurs (older than 18 years of age) who had visited Neurology Clinic of Ondokuz Mayıs University, Faculty of Medicine and Neurology Clinic of Health Sciences University, Kanuni Training and Research

Hospital and randomly selected 104 healthy individuals (>18 age) without headache attacks for the control group. The migraineurs and the healthy individuals were asked to complete the survey voluntarily. They were guaranteed complete confidentiality (World Medical Association Declaration of Helsinki, 2008).

Empathy for pain level was determined by the "Empathy for Pain Scale" (Cankaya et al., 2020) and the perfectionism level by the "Short Form of Perfectionism Scale" (Rice et al., 2014). 'Empathy For Pain Scale' has 4 scenarios and each scenario has 12 items which are rated on a scale ranging from 1 to 5 points: 1 = strongly disagree, 5= strongly agree. The scenarios were: (1) a person undergoing a surgical procedure (e.g., as part of a television hospital drama); (2) a person who has recently had a surgical procedure (e.g., they have stitches or bandaged amputation stump); (3) a person being accidentally injured (e.g., in a car accident); and (4) a person being physically assaulted. The 12 response items were "distress, discomfort, disgust, fear, restlessness, sense of compassion, sense of what it feels like, a need to get help, a desire to look away, non-painful sensations, painful sensations and visceral sensations (e.g., nausea)" (Giummarra et al., 2015). The 'Empathy for Pain Scale' measures empathic concern (compassion, need to help, state empathy), affective (distress, discomfort, restlessness, disgust, fear, avoidance, visceral sensations) and sensory dimensions (non-painful and painful vicarious sensations). There is an important note that the survey 'Empathy for Pain' is a novel way for determination of vicarious pain. The vicarious pain was only correlated with the personal distress item of empathy in the Interpersonal Reactivity Index-IRI (Giummarra et al., 2015).

'Short Form of Perfectionism Scale' is a shortened version of 'Almost Perfect Scale-Revised' and measure two essential properties of perfectionism: high performance expectations, and self-critical attitudes associated with performance evaluation. 'Short Form of Perfectionism Scale' has 8 items rated on a scale ranging from 1 to 7 points (1 = strongly disagree; 7= strongly agree). The items were: (1) I have high

expectations for myself; (2) I set very high standards for myself; (3) I expect the best from myself; (4) I have a strong need to strive for excellence; (5) Doing my best never seems to be enough; (6) My performance rarely measures up to my standards; (7) I am hardly ever satisfied with my performance; (8) I often feel disappointment after completing a task because I know I could have done better (Rice et al., 2014).

The validity was ensured by a pilot study which was conducted with 10 migraineurs on 8-12 February 2021. Cronbach alpha coefficient of the 'Empathy for Pain Scale' was 0.948 and the Cronbach's alpha coefficient of the 'Short Form of Perfectionism Scale' was 0.716. These values show that the reliability of the items is high (Yıldız and Uzunsakal, 2018).

## RESULTS

The total empathy score of the migraineurs was high than that of control group ( $135.65 \pm 35.51$ ) ( $146.76 \pm 41.28$ ) ( $P < 0.05$ ). The total perfectionism score of the migraineurs ( $33.56 \pm 8.50$ ) was not statistically different from the control group ( $35.69 \pm 7.9$ ) ( $P > 0,05$ ).

**Table 1.** The empathy scores and the perfectionism scores of the groups. Mann-Whitney U test, N=104.

	Groups	Mean	Min	Max	SD	SEM	P
<b>Total Empathy Score</b>	<b>MG</b>	146.76	49	218	41.28	4.05	0.039*
	<b>C</b>	135.65	57	220	35.51	3.48	
<b>Total Perfectionism Score</b>	<b>MG</b>	33.56	10	52	8.50	0.83	0.062
	<b>C</b>	35.69	19	55	7.9	0.78	

MG: Migraine C: Control \*  $p < 0.05$ .

Compared to the control group disgust ( $9.13 \pm 4.328$ ) ( $10.73 \pm 4.503$ ) and avoidance ( $8.68 \pm 4.672$ ) ( $10.13 \pm 5.116$ ) items of the 'Empathy for Pain Scale' which are subitems of affective distress were significantly higher in migraineurs ( $P < 0.05$ ). The subitems of vicarious sensations ( $8.19 \pm 4.607$ ) ( $9.58 \pm 5.1$ ) ( $P < 0.05$ ) and vicarious pain ( $7.30 \pm 4.371$ ) ( $9.30 \pm 5.051$ ) ( $P < 0.005$ ) were statistically high in migraineurs.



**Table 2.** ‘Empathy for Pain Scale’ expressions of the groups. Mann-Whitney U test, \* p <0.05; \*\* p <0.005.

<i>Empathy for Pain Scale Expressions</i>	<i>Groups</i>	<i>Mean</i>	<i>SD</i>	<i>SEM</i>	<i>P</i>
<i>Distress</i>	<i>M</i>	14.83	4.379	.429	0.139
	<i>C</i>	14.03	3.296	.323	
<i>Discomfort</i>	<i>M</i>	14.05	4.418	.433	0.158
	<i>C</i>	13.24	3.769	.370	
<i>Disgust</i>	<i>M</i>	10.73	4.503	.442	<b>0.009*</b>
	<i>C</i>	9.13	4.328	.424	
<i>State Empathy</i>	<i>M</i>	15.00	4.304	.422	0.590
	<i>C</i>	14.70	3.628	.356	
<i>Visceral sensations</i>	<i>M</i>	9.22	4.723	.463	<b>0.045*</b>
	<i>C</i>	7.96	4.288	.420	
<i>Restless</i>	<i>M</i>	10.64	4.719	.463	0.064
	<i>C</i>	9.46	4.452	.437	
<i>Fear</i>	<i>M</i>	11.02	4.857	.476	<b>0.046*</b>
	<i>C</i>	9.71	4.534	.445	
<i>Avoidance</i>	<i>M</i>	10.13	5.116	.502	<b>0.035*</b>
	<i>C</i>	8.68	4.672	.458	
<i>Compassion</i>	<i>M</i>	15.97	4.518	.443	0.234
	<i>C</i>	16.63	3.419	.335	
<i>Need to help</i>	<i>M</i>	16.30	4.371	.429	0.558
	<i>C</i>	16.62	3.357	.329	
<i>Vicarious sensations</i>	<i>M</i>	9.58	5.100	.500	<b>0.041*</b>
	<i>C</i>	8.19	4.607	.452	
<i>Vicarious pain</i>	<i>M</i>	9.30	5.051	.495	<b>0.003**</b>
	<i>C</i>	7.30	4.371	.429	

There was no statistically significant difference in terms of the empathy scores between the migraineurs with aura (141.20±48.11) and without aura (150.24±36.35) (p>0.05). The perfectionism score of the migraineurs with aura (33.88±9.19) was not different from the migraineurs without aura (33.36± 8.11) (p>0,05).

**Table 3.** The empathy scores and the perfectionism scores of the migraineurs with aura and without aura. T- test.

	<i>Migraine</i>	<i>N</i>	<i>Mean</i>	<i>SD</i>	<i>SEM</i>	<i>P</i>
<i>Total Empathy Score</i>	<i>With Aura</i>	40	141.2	48.11	7.61	0.28
	<i>Without Aura</i>	64	150.24	36.35	4.54	
<i>Total Perfectionism Score</i>	<i>With Aura</i>	40	33.88	9.19	1.45	0.765
	<i>Without Aura</i>	64	33.36	8.11	1.01	

The empathy level was high in woman migraineurs (130.09±40.59) (150.98±40.61) (p<0,05). Although there was a significant difference in attack duration according to marital status, there was no difference between two groups according to the Bonferoni-correction (p>0.01). Empathy was high in those who do not have a child/children (138.42±42.71) (160.67±35.04) (p<0.05). The frequency of attacks in the last 6 months was higher in those who have not a family history of migraine (28.14±23.12) (42.96±36.04) (p<0.05). It was determined that the frequency of attacks in last 6 months was significantly high (30.54±28.29) (47.70±34.88) and total empathy score was significantly low (153.79±38.48) (131.64±43.58) in cigarette user migraineurs (p<0.05). The number of attacks in the last 6 months (29.05±31.33) (44.38±29.653) and the total empathy level (139.12±4.28) (156.02±40.99) was high in those receiving prophylactic treatment (p<0.05).

**Table 4.** The comparison of patients’ characteristics and the frequency of attacks in the last 6 months, the duration of attacks, the empathy scores, the perfectionism scores. T- test, \* p <0.05.

		Number of attacks in the last 6 months		Attack duration (hour)		Total Empathy Score		Total Perfectionism Score	
		Mean	p	Mean	p	Mean	p	Mean	p
<b>Gender</b>	<b>Women</b>	38.17 31.94	0.159	27.13 26.69	0.129	150.98 40.61	0.038*	33.77 8.48	0.613
	<b>Men</b>	27.33 28.15		17.81 15.74		130.09 40.59		32.72 8.76	
<b>Age</b>	<b>Below 40</b>	38.31 30.16	0.259	22.69 22.05	0.120	149.96 39.52	0.238	33.38 8.64	0.744
	<b>Above 40</b>	30.75 33.90		31 30.48		139.56 44.80		33.97 8.31	
<b>BMI</b>	<b>Normal</b>	38.54 33.85	0.506	23.39 18.82	0.545	154.90 40.25	0.105	34.24 8.87	0.509
	<b>Abnormal</b>	34.32 29.84		26.46 28.52		141.46 41.39		33.11 8.29	
<b>Marital Status</b>	<b>Single</b>	34.50 25.36	0.396	15.91 17.02	0.033*	158.94 32.77	0.056	33.53 8.9	0.328
	<b>Engaged</b>	12		8		120		46	
	<b>Married</b>	35.55 32.92		31.25 27.84		141.81 43.53		32.97 8.4	
	<b>Divorced</b>	60.8 45.53		20.4 11.7		118.6 40.54		35.4 6.27	
	<b>Her/his wife/husband passed away</b>	23.5 30.41		3.5 0.71		194 28.29		42 7.071	
<b>Child</b>	<b>Yes</b>	37.05 35.12	0.657	28.26 26.4	0.114	138.42 42.71	0.007*	33.12 7.97	0.504
	<b>No</b>	34.21 24.25		20.23 22.15		160.67 35.04		34.28 9.39	
<b>Cigarette</b>	<b>Yes</b>	47.7 34.88	0.009*	25.58 21.2	0.929	131.64 43.58	0.010*	35.49 7.76	0.115
	<b>No</b>	30.54 28.29		25.1 26.84		153.79 38.48		32.66 8.74	
<b>Alcohol</b>	<b>Yes</b>	42.2 44.28	0.652	15.8 18.5	0.391	146.4 44.21	0.984	35.2 5.45	0.660
	<b>No</b>	35.67 30.88		25.73 25.35		146.78 41.36		33.48 8.64	
<b>Family history</b>	<b>Yes</b>	28.14 23.12	0.015*	26.27 25.49	0.699	144.43 46.7	0.589	33.51 8.27	0.957
	<b>No</b>	42.96 36.04		24.35 24.92		148.84 36.08		33.6 8.78	
<b>Chronic disease</b>	<b>Yes</b>	39.34 28.41	0.410	27.37 29.72	0.516	152.5 42.82	0.284	31.5 9.43	0.061
	<b>No</b>	34.05 33.03		24.03 22.15		143.46 40.32		34.74 7.75	
<b>Prophylactic treatment</b>	<b>Yes</b>	44.38 29.65	0.012*	22.4 24.62	0.296	156.02 40.99	0.037*	33.89 9.47	0.716
	<b>No</b>	29.05 31.33		27.6 25.45		139.12 40.28		33.28 7.69	
<b>Duration of prophylactic drug medication</b>	<b>≤1 month</b>	39.25 28.03	0.958	22.58 25.49	0.403	139.92 38.67	0.452	33.5 9.42	0.913
	<b>&gt;1-≤6 months</b>	45.1 28.9		25.52 23.84		161.67 44.68		34.05 9.23	
	<b>&gt;6-≤12 months</b>	40.43 37.3		8.57 6.97		160 39.43		35.86 6.44	
	<b>&gt;12 months</b>	42.25 36.12		20 23.53		144.75 34.67		35.75 8.99	
<b>Multiple analgesic</b>	<b>Yes</b>	41.49 35.64	0.111	25.75 26.95	0.336	142.4 42.28	0.151	33.65 8.76	0.743
	<b>No</b>	30.38 23.96		20.47 21.96		155.41 39.9		33.03 8.63	

## DISCUSSION

Although pain is a manifestation, migraine is a result of sensory processing disorder effecting central nervous system with projections (Goadsby and Holland, 2019). The insular cortex has an important role for interoceptive awareness (Seth et al., 2011). Insular cortex function is also associated with pain (Wager et al., 2004), general emotional processing (Zaki et al., 2012), cognitive control (Seth et al., 2011), trust (King-Casas et al., 2008) and empathy (Gu et al., 2013a). Anterior insular cortex neurons extends to the hypothalamus through the amygdala. In this manner, anterior insular cortex can cause physiological responses in the body (Gu et al., 2013b). The diencephalic changes and also the altered brainstem function have been reported in migraineurs. These changes in pain related regions have a critic role in initiation and maintenance of migraine (Mungoven et al., 2021). It has been reported that chronic migraineurs have stronger activation of the anterior hypothalamus during trigeminal stimulation with visual stimuli compared to controls (Schulte et al. 2018). It also has been concluded that thalamo-insular network has a role within the neuronal circuit of the migraine (Younis et al., 2019) and the bilateral connectivity changes of the thalamus within a thalamo-insular network has been showed during migraine attacks (Stankewitz and Schulz, 2022). Almost every stimulus that reaches the cortex, first extends to the thalamus and the thalamus is connected to the limbic networks (LaBerge, 1997). As a result, psychosocial status has directly effect on more vulnerable migraineurs (Cerami et al., 2021). However, cerami et al. (2021) did not find any significant difference between the migraneurs and the control group according to empathic abilities during the Covid-19 lockdown. Meanwhile, empathy levels of the whole population differs because of anxiety and death risk during the crisis of the Covid-19 lockdown (Grignoli et al., 2021).

Empathy involves cognitive component (Blair, 2005) and affective component which acts for empathizing the emotion of people through empathic concern and/or

vicarious sensations (Reniers et al., 2011). Affective empathy and cognitive empathy are overlapping concepts (Mackes et al., 2018). Vicarious pain means feeling pain when seeing another person in pain (Giummarra et al., 2015). However, the prior experience has a role in responding empathically to another persons' pain (Preis and Kroener-Herwig, 2012). Probably for this reason, we found high levels of vicarious sensations ( $p < 0.05$ ) and vicarious pain ( $p < 0.005$ ) in migraineurs who suffer from pain during attacks. However, feeling vicarious pain can cause avoiding other people (Bernhardt and Singer, 2012). We found not only high levels of avoidance ( $p < 0.05$ ) in migraineurs but also high levels of disgust via 'Empathy for Pain Scale' ( $p < 0.05$ ). Seeing others suffer reduces pain threshold (Morrison et al., 2012). Probably, migraineurs disgust of others' pain because of increased vicarious sensations and vicarious pain properties of empathy. Moreover, some migraineurs with perfectionism have the fear of pain and this contribute to medication overuse (Curone et al., 2014). Perfectionism is a risk factor for depression, social anxiety and many mental health conditions (Wright et al., 2020). In the current study, the total perfectionism score in migraineurs was not statistically different from the control group ( $p > 0.05$ ). It had been stated that migraineurs tend to be perfectionistic and they had elevated scores of Body Dissatisfaction (Brewerton and George, 1993). However, in the current study according to Body Mass Index (BMI), there was no significant difference between the control group and the migraine group ( $p > 0.05$ ). It also has been reported that several physical tests performance are reduced in migraineurs (Anarte-Lazo et al., 2021). In this point of view, may be migraineurs want to catch the high perfectionism scores of the society.

Although higher empathy scores were obtained in migraineurs compared to the control group, we found that female migraineurs had higher total empathy scores compared to male migraineurs ( $p < 0.05$ ). This is similar to the fact that the empathy scores are higher in women compared to men in normal populations (Depow et al., 2021).

Although migraine generally starts during puberty, people who suffer from this disease are mostly between the ages of 35-45 (Stovner et al., 2007). During the initiation of the attacks, the common characteristic symptoms are concentration difficulty, fatigue, photophobia and neck stiffness (Giffin et al., 2003). The increased oxidative stress had been shown in migraineurs. The migraineurs malondialdehyde (MDA) levels are higher than in the control group (Tuncel et al., 2008). Cigarette increases the inflammatory cytokine production (Chi et al., 2012). Increased inflammation and oxidative stress inhibits neurotransmitter signaling because increased inflammatory cytokines disrupt synaptic plasticity by disrupting neurotransmitter metabolism (Sarwar et al., 2022). Normally, serotonin receptor stimulation decreases oxidative stress, increases brain plasticity, cognitive flexibility and also empathy (Strumila et al., 2021). Maybe higher oxidative stress and decreased serotonin signaling are related to decreased empathy and higher frequency of attacks in last 6 months in cigarette user migraineurs ( $p < 0.05$ ). The high frequency of attacks in the last 6 months in those without a family history of migraine also draws attention to the importance of possible environmental stress factors in the pathophysiology of migraine ( $p < 0.05$ ).

It has been concluded that increased workload causes increased oxidative stress and decreased antioxidant capacity (Buyukhatipoglu et al., 2010). Due to the life conditions of childless migraineurs, they may have lower workload. As a result of relatively lower and tolerable oxidative stress in childless individuals, they may have higher empathy scores compared to migraineurs with a child/children ( $p < 0.05$ ).

The number of attacks in the last 6 months was high in those receiving prophylactic treatment ( $p < 0.05$ ). There are also cases in which prophylactic treatment is not effective in reducing the number of attacks in migraineurs (Xu et al., 2020). The total empathy score was found to be significantly higher in migraineurs receiving prophylactic treatment ( $p < 0.05$ ). After prophylactic treatment with paracetamol

empathy scores are higher in tension-type headache patients (Cankaya et al., 2020). Probably, after pain relief during prophylactic treatment empathy scores of the migraineurs increased. Since some patients were prescribed different groups of drugs, the number of attacks in the last 6 months, duration of attacks (hour), total empathy scores and total perfectionism scores could not be compared according to a certain prescribed drug.

### Author Contributions

The authors made significant contributions to this research, as indicated in the order.

Plan, design: Acar MD, Polat M, Tural E, Terzi M.

Material, methods and data collection: Acar MD, Polat M, Tural E, Can Usta N, Dogan B.

Data analysis and comments: Acar MD, Polat M, Tural E.

Writing and corrections: Acar MD.

## REFERENCES

- Anarte-Lazo E., Carvalho G.F., Schwarz A., Luedtke K., Falla D. Differentiating migraine, cervicogenic headache and asymptomatic individuals based on physical examination findings: a systematic review and meta-analysis. *BMC Musculoskelet Disord.*, 22(1): 755, 2021. doi: 10.1186/s12891-021-04595-w.
- Bernhardt B.C., Singer T. The neural basis of empathy. *Annu Rev Neurosci*, 35: 1–2, 2012.
- Blair R.J.R. Responding to the emotions of others: Dissociating forms of empathy through the study of typical and psychiatric populations. *Conscious Cogn*, 14: 698–718, 2005.
- Brewerton T.D., George M.S. Is migraine related to the eating disorders? *Int J Eat Disord.*, 14(1): 75-9, 1993. doi: 10.1002/1098-108x(199307)14:1<75::aid-eat2260140110>3.0.co;2-d.
- Buse D.C., Manack A.N., Fanning K.M., Serrano D., Reed M.L., Turkel C.C., Lipton R.B. Chronic migraine prevalence, disability, and sociodemographic factors: results from the American Migraine Prevalence and Prevention Study. *Headache*, 52(10): 1456-70, 2012. doi: 10.1111/j.1526-4610.2012.02223.x.
- Buyukhatipoglu H., Kirhan I., Vural M., Taskin A., Sezen Y., Dag O.F., Turan M.N., Aksoy N. Oxidative stress increased in healthcare workers working 24-

- hour on-call shifts. *Am J Med Sci*, 340(6): 462-7, 2010. doi: 10.1097/MAJ.0b013e3181ef3c09.
- Cankaya S., Oktem E. O., Saatci O., Velioglu H.A., Uygur A.B., Ozsimsek A., Hanoglu L., Yulug, B. Paracetamol alters empathy scores in healthy and headache subjects: Functional MRI correlates. *Journal of Clinical Neuroscience*, 78: 215–221, 2020.
- Cerami C., Crespi C., Bottiroli S., Santi G.C., Sances G., Allena M., Vecchi T., Tassorelli C. High perceived isolation and reduced social support affect headache impact levels in migraine after the Covid-19 outbreak: A cross sectional survey on chronic and episodic patients. *Cephalalgia*, 41(14): 1437-1446, 2021. doi: 10.1177/03331024211027568.
- Cheng H., Treglown L., Green A., Chapman B.P., Kornilaki E.N., Furnham A. Childhood onset of migraine, gender, parental social class, and trait neuroticism as predictors of the prevalence of migraine in adulthood. *Journal of Psychosomatic Research*, 88: 54-58, 2016.
- Chi D.S., Lin T.C., Hall K., Ha T., Li C., Wu Z.D., Soike T., Krishnaswamy G. Enhanced effects of cigarette smoke extract on inflammatory cytokine expression in IL-1 $\beta$ -activated human mast cells were inhibited by Baicalein via regulation of the NF- $\kappa$ B pathway. *Clin Mol Allergy*, 6(10): 3, 2012. doi: 10.1186/1476-7961-10-3.
- Curone M., Tullo V., Lovati C. et al. Prevalence and profile of obsessive-compulsive trait in patients with chronic migraine and medication overuse. *Neurol Sci*, 35: 185–187, 2014. <https://doi.org/10.1007/s10072-014-1767-8>
- Dallavalle G., Pezzotti E., Provenzi L., Toni F., Carpani A., Borgatti R. Migraine Symptoms Improvement During the COVID-19 Lockdown in a Cohort of Children and Adolescents. *Frontiers in Neurology*, 8(11): 579047, 2020. doi:10.3389/fneur.2020.579047
- Depow G.J., Francis Z., Inzlicht M. The Experience of Empathy in Everyday Life. *Psychol Sci*, 32(8): 1198-1213, 2021. doi: 10.1177/0956797621995202.
- Giffin N.J., Ruggiero L., Lipton R.B., et al. Premonitory symptoms in migraine: an electronic diary study. *Neurology*, 60: 935–40, 2003.
- Goadsby P.J., Holland P. R. Pathophysiology of Migraine: An Update. *Neurol Clin*, 37: 651–671, 2019.
- Gogolla N. The insular cortex. *Current Biology*, 27(12): 580-586, 2017.
- Grignoli N., Petrocchi S., Bernardi S., Massari I., Traber R., Malacrida R., Gabutti L. Influence of Empathy Disposition and Risk Perception on the Psychological Impact of Lockdown During the Coronavirus Disease Pandemic Outbreak. *Front Public Health*, 20(8): 567337, 2021. doi: 10.3389/fpubh.2020.567337.
- Giummarra M., Fitzgibbon B., Georgiou-Karistianis N., Beukelman M., Verdejo-Garcia A., Blumberg Z., Chou M., Gibson, S. The Empathy for Pain Scale. *EJP*, 19: 807-816, 2015. <https://doi.org/10.1002/ejp.607>
- Gu X., Liu X., Van Dam N.T., Hof P.R., Fan J. Cognition–emotion integration in the anterior insular cortex. *Cereb Cortex*, 23: 20–27, 2013a.
- Gu X., Hof P.R., Friston K.J., Fan J. Anterior insular cortex and emotional awareness. *J. Comp. Neurol.*, 521: 3371-3388, 2013b. <https://doi.org/10.1002/cne.23368>
- Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The international classification of headache disorders, 3rd edition. *Cephalalgia*, 38: 1–211, 2018.
- King-Casas B., Sharp C., Lomax-Bream L., Lohrenz T., Fonagy P., Montague P.R. The rupture and repair of cooperation in borderline personality disorder. *Science*, 321: 806–810, 2008.
- LaBerge D. Attention, awareness, and the triangular circuit. *Conscious. Cogn*, 6(2-3): 149–181, 1997.
- Langdon R., DiSabella M., Strelzik J., Fletcher A. Pediatric Migraine and Academics. *Psychological and Behavioral Aspects of Headache and Pain*, 24: 40, 2020. <https://doi.org/10.1007/s11916-020-00869-5>
- Mackes N.K., Golm D., O'Daly O.G., et al. Tracking emotions in the brain—Revisiting the Empathic Accuracy Task. *NeuroImage*, 178: 677–86, 2018.
- Morrison I., Tipper S.P., Fenton-Adams W.L., Bach P. ‘Feeling’ others’ painful actions: The sensorimotor integration of pain and action information. *Hum Brain Mapp*, 34: 1982–1998, 2012.
- Mungoven T.J., Henderson L.A., Meylakh N. Chronic Migraine Pathophysiology and Treatment: A Review of Current Perspectives. *Front Pain Res (Lausanne)*, 25(2): 705276, 2021. doi: 10.3389/fpain.2021.705276.
- Oguz-Akarsu E., Baykan B., Ertaş M., Zarifoğlu M., Kocasoy O.E., Saip S., Siva A., Önal A. E., Karlı N. Sex Differences of Migraine: Results of a Nationwide Home-based Study in Turkey. *Arch. Neuropsychiatry*, 57: 126–130, 2020.
- Preis M.A., Kroener-Herwig B. Empathy for pain: The effects of prior experience and sex. *Eur J Pain*, 16: 1311–1319, 2012.
- Pelzer N., Louter M.A., van Zwet E.W., Nyholt D.R., Ferrari M.D., van den Maagdenberg A.M., et al. Linking migraine frequency with family history of migraine. *Cephalalgia*, 39(2): 229–36, 2019.
- Reniers R., Corcoran R., Drake R., Shryane N.M., Vollm B.A. The QCAE: A questionnaire of cognitive and affective empathy. *J Pers Assess*, 93: 84–95, 2011.

Rice K.G., Richardson C.M.E., Tueller S. The short form of the revised almost perfect scale. *Journal of personality assessment*, 96(3): 368-379, 2014.

Robert C., Bourgeois L., Arreto C.D., et al. Paraventricular hypothalamic regulation of trigeminovascular mechanisms involved in headaches. *J Neurosci*, 33(20): 8827–40, 2013.

Seth A. K., Suzuki K., Critchley H. D. An interoceptive predictive coding model of conscious presence. *Frontiers in psychology*, 2: 395, 2012. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2011.00395>

Sarwar H., Rafiqi S.I., Ahmad S., Jinna S., Khan S.A., Karim T., Qureshi O., Zahid Z.A., Elhai J.D., Levine J.C., Naqvi S.J., Jaume J.C., Imam S. Hyperinsulinemia Associated Depression. *Clinical medicine insights Endocrinology and diabetes*, 15: 11795514221090244, 2022. <https://doi.org/10.1177/11795514221090244>

Schulte L.H., May A. The migraine generator revisited: continuous scanning of the migraine cycle over 30 days and three spontaneous attacks. *Brain*, 139: 1987–93, 2016.

Schulte L.H., Allers A., May A. Visual stimulation leads to activation of the nociceptive trigeminal nucleus in chronic migraine. *Neurology*, 29: 90(22), e1973-e1978, 2018. doi: 10.1212/WNL.0000000000005622.

Stovner L.J., Hagen K., Jensen R., Katsarava Z., Lipton R.B., Scher A.I., Steiner T.J., Zwart J-A. The global burden of headache: a documentation of headache prevalence and disability worldwide. *Cephalalgia*, 27: 193-210, 2007. doi: 10.1111/j.1468-2982.2007.01288.x

Stankewitz A., Schulz E. Intrinsic network connectivity reflects the cyclic trajectory of migraine attacks. *Neurobiology of pain (Cambridge, Mass.)*, 11: 100085, 2022. <https://doi.org/10.1016/j.ynpai.2022.100085>

Strumila R., Nobile B., Korsakova L., et al. Psilocybin, a Naturally Occurring Indoleamine Compound, Could Be Useful to Prevent Suicidal Behaviors. *Pharmaceuticals (Basel)*, 14(12): 1213, 2021. doi:10.3390/ph14121213

Tuncel D., Inanc Tolun F., Gokce M., Imrek S., Ekerbiçer H. Oxidative stress in migraine with and without aura. *Biol Trace Elem Res*, 126(1-3): 92-7, 2008. doi: 10.1007/s12011-008-8193-9

Viana M., Sances G., Linde M., et al. Clinical features of migraine aura: Results from a prospective diary-aided study. *Cephalalgia*, 37: 979–89, 2017.

Wager T.D., Rilling J.K., Smith E.E., Sokolik A., Casey K.L., Davidson R.J., Kosslyn S.M., Rose R.M., Cohen J.D. Placebo-induced changes in FMRI in the anticipation and experience of pain. *Science*, 303: 1162– 1167, 2004.

Wendt, J.S. Stress and migraine – hyperempathy. *Headache*, 50(4): 675, 2010. doi:10.1111/j.1526-4610.2010.01641.x.

World Medical Association Declaration of Helsinki. Ethical principles for medical research involving human subjects. Retrieved March 15, 2017, from <http://www.sls.se/PageFiles/229/helsingfors.pdf>, 2008.

Wright A., Fisher P.L., Baker N., O'Rourke L., Cherry M.G. Perfectionism, depression and anxiety in chronic fatigue syndrome: A systematic review. *Journal of Psychosomatic Research*, 140: 110322, 2020. doi: 10.1016/j.jpsychores.2020.110322.

Xu S., Yu L., Luo X., Wang M., Chen G., Zhang Q., Liu W., Zhou Z., Song J., Jing H., Huang G., Liang F., Wang H., Wang W. Manual acupuncture versus sham acupuncture and usual care for prophylaxis of episodic migraine without aura: multicentre, randomised clinical trial. *BMJ*, 368:m697, 2020. doi: 10.1136/bmj.m697.

Yıldız D., Uzunsakal E. Alan Araştırmalarında Güvenilirlik Testlerinin Karşılaştırılması ve Tarımsal Veriler Üzerinden Bir Uygulama. *Uygulamalı Sosyal Bilimler Dergisi*, 1, 2018.

Younis S., Hougaard A., Nosedá R., Ashina M. Current understanding of thalamic structure and function in migraine. *Cephalalgia*, 39(13): 1675–1682, 2019.

Zaki J., Davis J.I., Ochsner K.N. Overlapping activity in anterior insula during interoception and emotional experience. *Neuroimage*, 62: 493– 499, 2012.



# THIOL-DISULFIDE HOMEOSTASIS AS A MARKER OF OXIDATIVE STRESS IN SOCCER PLAYERS WAS NOT AFFECTED BY HEART RATE VARIABILITY

Received: 12/12/2023

Published: 31/12/2023

Yıldırım KAYACAN\*, Hami Seren KATIRCIOĞLU

Department of Training, Yaşar Doğu Faculty of Sports Sciences, Ondokuz Mayıs University, Samsun, Türkiye

\*Corresponding author: kayacan@gmail.com

## ABSTRACT

### Objective

The study aims to examine the relationship between thiol-disulfide balance and autonomic nervous system activity in soccer players.

### Methods

This study was conducted with 15 male soccer players between the ages of 19-32. ECG measurements were taken from the athletes at rest in the morning after waking up and heart rate variability (HRV) data were analyzed as an indicator of autonomic nervous system activity. Thiol disulfide homeostasis status was determined using a novel automated spectrophotometric analysis method before and after the match. The obtained findings were analyzed by using Pearson correlation and paired t-test.

### Results

After the match, an increase was observed in the thiol disulfide (TD) parameters. But there was no statistically significant difference in the TD parameters before and after the match ( $P>0.05$ ). It was observed that the correlation between age and TD parameters disappeared after the

exercise. No overall relationship was observed between HRV parameters and thiol-disulfide parameters (except for MINRR and AVRR parameters). A strong correlation was observed within the time and frequency-dependent HRV parameters

### Conclusion

The current study examines the relationship between thiol-disulfide balance and HRV as a marker of oxidative stress for the first time. In addition, it was observed that mild-moderate exercise does not affect oxidative stress in trained athletes and works independently from the autonomic nervous system. It is considered that SDNN and RMSSD can be used as an important marker in the analysis of the parasympathetic system.

### Keywords

*Thiol-disulfide homeostasis, HRV, Oxidative stress, Football*

## INTRODUCTION

Thiols are organic compounds containing a sulfhydryl (-SH) group that can react with free radicals to prevent the formation of tissue and cell damage caused by reactive oxygen species (ROS) (Wessendorf and Lu, 2020). Thiol is not only an antioxidant compound; it is a type of organic sulfur species that is characterized by the formation of -SH wastes when it is active. Although thiol is distributed in aerobic life forms, it has many different functions along with its critical role in antioxidant defense (Sen and Packer, 2000). When ROS is produced in an uncontrolled manner, biomolecules such as nucleic acids, proteins and lipids cause oxides and genetic information to change, protein structure to deteriorate, enzyme activity to be blocked and cellular membranes to be damaged. This situation is defined as oxidative stress (Hambrook et al. 2020). Thiol disulfide balance is disturbed under oxidative stress. Dynamic thiol-disulfide homeostasis has a critical role in antioxidation protection, detoxification, signal transduction, regulation of apoptotic enzymatic activity and cellular signaling mechanisms (Bektas, 2020). Oxidative stress occurs as a result of an imbalance between ROS and antioxidant molecules (Ates et al. 2015). As the ROS level increases, the sulfur atom with cysteine oxides the side chain with the redox reaction and disulfide is formed (Cremers and Jacop, 2013). The first level of oxidative damage occurs at the cellular level. Thiol disulfide homeostasis is important for the physiological process to continue in the organism which include apoptosis and stabilization of protein chemical structures (Schafer and Buettner, 2001).

The differences between the functioning of the cardiovascular system and the working tempo of the heart between people who exercise regularly and are sedentary are known. Changes occur in the working functions of the heart in the resting state and exercise state (Kayacan and Yildiz, 2016). Heart rate variability (HRV) is a non-invasive method that evaluates the sympathetic and

parasympathetic activity of the heart. The decrease in HRV indicates a decrease in parasympathetic activity and an increase in sympathetic activity (Malik, 1996; Gorman and Sloan, 1996). Although the relationship between ROS and HRV has been examined in different hypotheses in the literature (Chuang et al. 2013; Laumbach et al. 2014), no study was found in relation to exercise or physical activity. In this context, the purpose of this study is to examine the relationship between thiol-disulfide balance, an oxidative stress marker, and HRV, an important indicator of autonomic nervous system activity, in soccer which has an intense training form.

## METHODS

15 male soccer players between the ages of 19-32 who continue their active sports life in soccer participated in the study. Physical characteristics of athletes (age, height, weight, BMI) are presented in Table 1. Prior to the study, an approval was obtained from the Clinical Research Ethics Committee with the decision number 2017/453. The training match was implemented within the normal soccer game rules for 90 minutes. Maximum and minimum heart rate (HR) values of the athletes were determined. In the calculation of training load, the Karvonen aerobic zone was determined  $((220 - \text{age}) - \text{resting heart rate}) \times 0.8 + \text{resting heart rate} = \text{maximum heart rate in the aerobic zone}$ . As preparation before starting the training match, the athletes did a 10-minute warm-up run and continued to warm up for another 5-minute with a game without a target in a 10x10 meter area, and lastly, practiced passes in groups of three which was followed by opening and stretching movements.

### *Biochemical analyses*

While the athletes were at rest before training, 5 cc of blood was taken from the venous vein of the forearm by expert nurses in the sports facilities. After the training, 5 cc of blood was taken in the same way. After the samples were taken into yellow capped gel tubes, they were transferred to the



biochemistry laboratory in accordance with the cold chain. The tubes were gently inverted 5-6 times to ensure that the samples in the tubes were in good contact with the silica particles. Then, they were left for 30 minutes and centrifuged (refrigerated, 4000 rpm for 10 minutes). The obtained sera were stored at -80°C in capped Eppendorf (Isolab centrifuge tubes 2.0 ml, flat cap-without skirt) tubes until the analysis day.

24 hours before the analysis, the samples were transferred to the Samsun Medical Faculty Biochemistry Laboratory in the cold chain (dry ice system). The received samples were re-centrifuged and total thiol and native thiol test parameters were analyzed using Rel Assay Diagnostics brand kits. During the analysis, a fully automated Beckman Coulter brand AU 680 (Beckman Coulter, chemistry analyzer AU 680, serial number: 2016024580, Mishima K.K, made in Japan) autoanalyzer was used. DTNB (5,5'-dithiobis-2-nitrobenzoic acid) was calculated by using the disulfide level (serum total thiol - serum native thiol) / 2 formula. Blood thiol-disulfide homeostasis was analyzed with the automatic measurement method developed by Erel and Neselioglu (Erel and Neselioglu, 2014). Total thiol (-SH + -S-S-) and native thiol (-SH) mixtures were measured by Ellmann's method and arranged according to the Ellmann scale. Native thiol content was deducted from the total thiol content. Half of the difference provided the proportion of dynamic disulfide (-S-S-) bonds. Additionally,  $(-S - S-) \times 100 / (-SH)$ ,  $(-S - S-) \times 100 / (-SH + -S - S-)$ , and  $-SH \times 100 / (-SH + -S - S-)$  ratios were calculated using these parameters.

### HRV analysis

Subjects came to the laboratory after being asked to avoid strenuous activity on the day before testing and to delay their daily exercise until after the test session. Subjects were laid on the mat in the laboratory and electrocardiogram (ECG) electrodes were placed. The subjects were instructed to close their eyes in the supine position for 10 minutes,

relax and breathe at their own pace. Subjects controlled their respiratory frequency during data readings because the HRV component is affected by the breathing pattern.

All measurements were carried out by using TLC 5000 four channels ECG (China). Standard extremity derivations were used, and ECG parameters were set at 50 mm/sec and 10 mm/mV. ECGs were recorded for 5 min in sportswomen at resting (12:00-2:00 PM). A sampling rate of 1000 Hz was chosen and recordings were transferred to a PC via a USB interface. The epochs gained from the V5 lead were saved in a computer for further analysis. All R-R intervals were edited by visual inspection to exclude all the undesirable or ectopic beats. They were deleted with the post extra systolic beat and replaced automatically with interpolated adjacent R-R interval values.

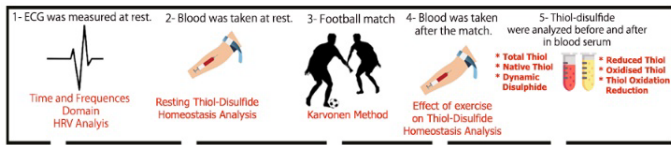
Measured time and frequency-dependent parameters were as follows: heart rate (HR bpm), average normal-to-normal R-R intervals (AVNN/ms), the standard deviation of all R-R intervals (SDNN/ms), square root of the mean squared differences between normal adjacent R-R intervals (rMSSD/ms), percentage of consecutive R-R intervals that deviate from one another by more than 50 ms (pNN50 %).

The following frequency-domain metrics were obtained: total spectral power (TP,  $\leq 0.4$  Hz), very low (VLF,  $< 0.04$  Hz), low (LF, 0.04–0.15 Hz), high frequency (HF, 0.15–0.4 Hz), and the ratio of LF to HF (LF/HF %). The experimental design is shown schematically in Figure 1.

### Statistics

The literature study on the subject was examined, and the test power (Pass 2008) was calculated as 12 people when the significance level of 0.90 was taken as 0.05 as a result of the analysis. It was organized from 15 people to increase testing power and reduce possible errors. SPSS (IBM USA ver.20) software was used for statistical analysis in the study.

Normally distributed data were analyzed with paired t test and Pearson correlation. Alpha value was accepted as <0.05.



**Fig 1.** The procedures performed in the study (HRV measurement, blood sampling and biochemical analysis).

## RESULTS

Descriptive statistical findings of the athletes are presented in Table 1. After the match, an increase was observed in the NT, TT, DDS and OT parameters (Table 2). However, there was no statistically significant difference in the Thiol Disulfide (TD) parameters before and after the match ( $P > 0.05$ ; Table 2, Fig. 1). It was observed that the correlation between age and TD parameters disappeared after the exercise. No overall relationship was observed between HRV parameters and thiol-disulfide parameters (except for MINRR and AVRR parameters; Table 3). A strong correlation was observed within the time and frequency-dependent HRV parameters (Table 4,  $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ).

**Table 1.** Descriptive statistical findings of physical properties and HRV parameters

Parameters	Min	Max	Mean	SEM
Age/Years	19	32	24	3,664
Height/cm	170	187	177,266	4,682
Weight/kg	66	93	76,266	7,777
MAXRR (ms)	1065	2000	1387,666	284,867
MINRR (ms)	460	1120	817	164,813
AVRR (ms)	947,7	1351,5	1090,173	137,159
SDNN (ms)	32,4	134	75,766	26,223
RMSSD (ms)	35,4	162,4	82,686	34,45
PNN50 (%)	10,7	61,1	40,753	14,522
ULF (Hz)	3,5	488,3	137	148,619
VLF (Hz)	37,1	1610,1	766,02	492,761
LF (Hz)	40,1	4404,7	997,793	1049,094
HF (Hz)	56	3900,2	748,786	959,74

Descriptive statistical findings of age, height, weight and HRV parameters (time and frequency dependent) of the soccers are given in Table 1.

**Table 2.** The statistical findings of pre (1)-post (2)-match TD parameters

Parameters	Mean Difference	Std. Dev.	SEM	P
NT	-4,266	41,948	10,83	0,7
TT	-16,466	166,815	43,071	0,708
DDS	-24,4	252,808	65,274	0,714
RT	,133	,743	,191	0,499
OT	-,133	1,457	,376	0,728
TOR	,066	,883	,228	0,774

NT: Native thiol, TT: Total thiol, DDS: Dynamic disulfide  
RD: Reduced thiol, OT: Oxide thiol, TOR: Thiol oxide ratio

Parameters indicating thiol-disulfide balance are compared according to the findings before and after training match in Table 2. No statistically significant difference was found in the findings ( $p > 0.05$ ).

**Table 3.** Correlation findings between thiol-disulfide parameters of athletes and age, height, body weight and HRV

Parameters		Age	Height	Weight	MAXRR	MINRR	AVRR	SDNN	RMSSD	PNN50	ULF	VLF	LF	HF
<b>NT1</b> ( $\mu\text{mol/L}$ )	r	-0,410	0,402	-0,422	0,019	0,002	0,176	0,143	-0,036	0,151	-0,032	-0,020	0,022	-0,109
	P	0,129	0,137	0,117	0,946	0,994	0,531	0,610	0,899	0,592	0,910	0,944	0,938	0,699
<b>TT1</b> ( $\mu\text{mol/L}$ )	r	-,516	0,413	-0,350	-0,076	-0,092	0,099	0,110	-0,060	0,158	-0,046	-0,051	0,005	-0,132
	P	<b>0,049</b>	0,127	0,201	0,789	0,745	0,725	0,698	0,831	0,574	0,871	0,856	0,987	0,638
<b>DDS1</b> (%)	r	-,539	0,410	-0,326	-0,100	-0,116	0,077	0,099	-0,066	0,158	-0,049	-0,059	0,000	-0,137
	P	<b>0,038</b>	0,129	0,235	0,723	0,681	0,784	0,725	0,815	0,574	0,862	0,834	1,000	0,626
<b>RT1</b> (%)	r	,551	-0,290	-0,051	0,303	0,408	0,221	-0,028	0,007	-0,297	-0,027	0,105	0,085	0,139
	P	<b>0,033</b>	0,294	0,857	0,272	0,132	0,429	0,922	0,981	0,283	0,923	0,710	0,764	0,621
<b>OT1</b> (%)	r	-,542	0,211	0,015	-0,306	-0,380	-0,174	-0,035	-0,107	0,056	-0,026	-0,076	-0,051	-0,122
	P	<b>0,037</b>	0,450	0,959	0,268	0,162	0,535	0,902	0,704	0,842	0,926	0,787	0,857	0,664
<b>TOR1</b> (%)	r	,566	-0,256	0,070	0,398	0,189	0,082	0,141	0,156	0,018	0,267	0,209	0,050	0,142
	P	<b>0,028</b>	0,356	0,804	0,141	0,501	0,772	0,616	0,579	0,949	0,336	0,455	0,858	0,614
<b>NT2</b>	r	0,062	-0,074	-0,480	0,181	,587	,608	-0,021	-0,113	-0,193	-0,061	0,041	-0,008	-0,089
	P	0,825	0,792	0,070	0,520	<b>0,022</b>	<b>0,016</b>	0,942	0,689	0,492	0,830	0,885	0,977	0,754
<b>TT2</b>	r	-0,055	-0,018	-0,477	0,180	,535	,572	0,023	-0,126	-0,214	0,012	0,101	0,037	-0,076
	P	0,846	0,950	0,072	0,521	<b>0,040</b>	<b>0,026</b>	0,935	0,656	0,444	0,966	0,721	0,897	0,787
<b>DDS2</b>	r	-0,096	0,003	-0,471	0,178	0,511	,553	0,038	-0,129	-0,219	0,038	0,121	0,052	-0,071
	P	0,733	0,992	0,076	0,527	0,051	<b>0,032</b>	0,892	0,648	0,433	0,894	0,668	0,853	0,802
<b>RT2</b>	r	,555	-0,352	-0,081	-0,133	0,194	0,155	-0,278	-0,074	-0,006	-0,274	-0,256	-0,275	-0,147
	P	<b>0,032</b>	0,198	0,773	0,636	0,489	0,581	0,316	0,793	0,982	0,323	0,358	0,322	0,601
<b>OT2</b>	r	-,555	0,243	-0,102	-0,087	-0,255	-0,203	0,152	-0,134	-0,149	0,359	0,267	0,162	0,001
	P	<b>0,032</b>	0,382	0,717	0,758	0,359	0,467	0,589	0,633	0,596	0,189	0,337	0,565	0,998
<b>TOR2</b>	r	0,488	-0,224	-0,077	0,205	0,221	0,237	0,032	0,292	0,239	-0,203	-0,065	-0,042	0,163
	P	0,065	0,422	0,784	0,464	0,429	0,395	0,910	0,291	0,391	0,469	0,817	0,882	0,562

It was observed that the correlations between age and thiol-disulfide parameters at rest decreased after the match in Table 3. It was observed that oxidative stress parameters did not have a significant relationship with time and frequency-dependent HRV findings. At the end of the match, it was observed that min r-r and AVRR parameters had a positive correlation with oxidation parameters.

**Table 4.** The results of the correlation of HRV parameters within their

Parameters		MAXRR	MINRR	AVRR	SDNN	RMSSD	PNN50	ULF	VLF	LF	HF
MINRR	r	,033	1								
	P	,908									
AVRR	r	,297	,577*	1							
	P	,283	<b>,024</b>								
SDNN	r	,727**	-,332	,192	1						
	P	<b>,002</b>	,226	,493							
RMSSD	r	,710**	-,354	,071	,855**	1					
	P	<b>,003</b>	,196	,802	<b>,000</b>						
PNN50	r	,214	-,355	,050	,529*	,723**	1				
	P	,443	,194	,859	<b>,042</b>	<b>,002</b>					
ULF	r	,109	-,350	-,015	,423	,112	,097	1			
	P	,699	,201	,957	,116	,691	,732				
VLF	r	,549*	-,245	,261	,868**	,574*	,270	,739**	1		
	P	<b>,034</b>	,378	,347	<b>,000</b>	<b>,025</b>	,330	<b>,002</b>			
LF	r	,735**	-,125	,055	,827**	,747**	,218	,047	,626*	1	
	P	<b>,002</b>	,658	,847	<b>,000</b>	<b>,001</b>	,434	,867	<b>,013</b>		
HF	r	,751**	-,321	-,114	,818**	,869**	,349	,122	,604*	,916**	1
	P	<b>,001</b>	,244	,687	<b>,000</b>	<b>,000</b>	<b>,203</b>	,665	<b>,017</b>	<b>,000</b>	

The correlations within the heart rate variability time and frequency-dependent parameters are shown in Table 4. It was determined that time and frequency-dependent HRV parameters have correlations within themselves. In addition, it was observed that the parameters of MAXRR, SDNN, RMSSD, VLF, LF, HF are the parameters that best describe the variability of heart rate.

## DISCUSSION

In the current study, the relationship between thiol-disulfide balance and autonomic nervous system activity in soccer was evaluated together for the first time using a new method. The findings obtained are discussed under separate headings.

### *Thiol disulfide balance was not affected by the exercise protocol*

In the present study, it was determined that the mild/moderate exercise protocol increased the level of disulfide, which is an oxidative stress marker, but did not significantly affect it.

Although there are many studies on oxidative stress parameters in the context of exercise intensity/time, discussions on this subject continue (Yazar et al. 2019). Oxidative stress reflects the imbalance between the production of reactive oxygen species and the detoxification of reactive intermediates or the restoration of damage with an appropriate antioxidant defense (Pingitore, 2015). As a general principle, exercise can be very beneficial for health; however, it can also create dangerous compounds. The effect of exercise on redox balance is extremely complex depending on age, gender, exercise level, exercise intensity, and duration (Yazar et al. 2019).

There are different findings in the literature on exercise in terms of increasing or decreasing oxidative stress (OS). In some studies, exercise did not have a significant effect on the OS level. For example, Schneider et al. (2005) stated in their study that they did not find a significant difference in lipid peroxidation and total antioxidant capacity in both trained and untrained subjects before and after a moderate exercise (Schneider et al. 2005). Aldred and Rohalu (2011) found that a moderate exercise program did not increase oxidative stress in older adults (Aldred and Rohalu, 2011). Similar findings were obtained in our study. In the

determination of these findings, the intensity of exercise is considered to be the main reason because Ravi Kiran et al. (2004) found that the intensity of exercise had a significant effect on OS parameters in rats which were exposed to 20 and 40 minutes of swimming exercise daily for 4 weeks at mild, moderate and high intensity (Ravi et al. 2004). Similarly, Düzova et al. (2007) studied the effects of medium and high-level treadmill running exercise on muscle and erythrocyte oxidant/antioxidant system in rats. Rats were divided into three groups as control, moderate-intensity exercise (30 min) and high-intensity exercise (60 min) (19). The treadmill runs were implemented by changing the incline of the treadmill for 30 minutes and 60 minutes a day for 13 weeks. As a result, it was found that moderate exercise was more effective on antioxidant activity, however; high level of training regulated the balance between oxidant/antioxidant systems better in animals. In the literature, it has been found that high-intensity exercise increases oxidative stress both acutely and chronically (Kayacan et al. 2022; Pal, 2018; Beck, 2018). In the current study, a mild/moderate training protocol was applied. The disulfide value, which is an important indicator of oxidation, was not found to be significant in this context, which is compatible with the findings in the presented study and the literature. Researchers reported that people who exercise regularly adapt to the physical activity program and are more resistant to oxidative damage (Huertas, 2017; Kayacan et al. 2018). Therefore, regular exercise increases chronic resistance to OS. This situation is thought to be effective in the findings determined in the current study.

### *No correlation was detected between HRV and Thiol disulfide parameters*

In this study, it was determined that there are many correlations between age and pre-training TD parameter. However, no relationship was found between TD and HRV parameters. In fact, animal experiments indicate that reactive oxygen species (ROS) and HRV are associated with

other cardiovascular diseases in the pathogenesis of cardiovascular diseases. Oxidative stress is a condition in which the levels of reactive oxygen species in the body increase or in other words, are caused by an oxidant-antioxidant imbalance (Kayacan et al. 2022). It has been reported to play a role in the pathogenesis of many cardiovascular diseases including hypertension (Pavithran et al. 2008). ROS also plays a role in increasing central and peripheral sympathetic activity by decreasing nitric oxide production (Campese et al. 2004). There is no study examining the relationship between the oxidant/antioxidant capacity and HRV in athlete groups in the literature. Studies in this context are observed to examine the relationships between ROS levels resulting from air pollution and HRV (Chuang et al. 2013; Laumbach et al. 2014; Chahine et al. 2007). However, studies provide more evidence of decreased HRV presence and changes in oxidant-antioxidant status in newly diagnosed hypertensives (Nandeeshya et al. 2007; Sathiyapriya et al. 2007). Oxidative stress parameters are known to cause changes in the structure of the heart by activating myocardial growth, reshaping the matrix, and also damage the vascular endothelium (Takimoto and Kass, 2007). Low HRV has been associated with arrhythmias and the risk of arrhythmic death (Pavithran et al. 2008). Thus, the combination of a low HRV and a high oxidative stress reveals the relationship between these two mechanisms. It is thought that the exercise protocol and the athlete profile may have an effect on the findings obtained in the presented study as studies show that athletes are different from sedentary people in terms of OS and that people who exercise regularly adapt to the physical activity program over time and are more resistant to oxidative damage (Huertas, 2017; Kayacan et al. 2017). In other words, regular exercise increases chronic resistance to OS. Niess et al. (1996) had participants run to exhaustion to investigate the effects of progressive intensity of treadmill exercise on oxidative stress and DNA damage in athletes and sedentary men (Niess, 1996). As a result, they found that training adaptation can

reduce the effects of DNA damage and free radicals. Similarly, it has been shown that professional runners' resting HR is generally less than 50 beats 'min<sup>-1</sup>', and that lower resting HR occurs after exposure to aerobic training in sedentary individuals (Boutcher and Stein, 1995). Thus, HRV works differently in sedentary and athletes.

### *SDNN and RMSSD were the parameters that best described heart rate variability*

When the correlations among HRV findings were examined, it was observed that the correlations of SDNN and RMSSD parameters with both time and frequency-dependent parameters were high. When the literature is examined, it was found that these parameters have correlations with different HRV measurement techniques (Windham et al. 2012; DeGiorgio et al. 2010). HRV measurements can be measured by linear or non-linear methods. However, regardless of the method used for measurement, the obtained findings must have a correlation within themselves because heart rate variability is the traditional method of analyzing the overall magnitude of the average R-R interval fluctuations at some predetermined frequencies by time and frequency domain methods (Huikuri et al. 2003). Therefore, the data obtained are calculated according to the R-R interval reference range. However, some HRV parameters can have strong correlations with other parameters. According to the data we obtained, SDNN and RMSSD had a higher correlation with time and frequency-dependent parameters which overlaps with the findings in the literature.

In this study, the relationship between thiol-disulfide balance, which is a new oxidative stress marker, and heart rate variability, which is accepted as an indicator of the autonomic nervous system, was analyzed for the first time. Not keeping the exercise protocol completely under control constitutes an important limitation of the study. It would be beneficial to analyze oxidative stress and the autonomic

nervous system together in studies to be carried out in different athlete populations and exercise protocols.

### Declaration of competing interest

The authors have no conflicts of interest relevant to this article.

## REFERENCES

Aldred S, Rohalu MA. Moderate intensity exercise program did not increase the oxidative stress in older adults. *Archives of gerontology and geriatrics* 2011;53(3):350-353.

Ates I, Ozkayar N, Topcuoglu C, Dede F. Relationship between oxidative stress parameters and asymptomatic organ damage in hypertensive patients without diabetes mellitus. *Scandinavian Cardiovascular Journal* 2015;49(5):249-256.

Beck ON. Use aerobic energy expenditure instead of oxygen uptake to quantify exercise intensity and predict endurance performance. *Journal of applied physiology* 2018;125 (2):672–674.

Bektas, H., Vural, G., Gumusyayla, S., Deniz, O., Alisik, M., & Erel, O. (2016). Dynamic thiol–disulfide homeostasis in acute ischemic stroke patients. *Acta Neurologica Belgica*, 116(4), 489-494.

Butcher, S. H., & Stein, P. Association between heart rate variability and training response in sedentary middle-aged men. *European journal of applied physiology and occupational physiology*, 1995; 70(1), 75-80.

Campese VM, Ye S, Zhong H, Yanamadala V, Ye Z, Chiu J. Reactive oxygen species stimulates central and peripheral sympathetic nervous activity. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2004; 286: 695–703.

Chahine T, Baccarelli A, Litonjua A, Wright RO, Suh H, Gold DR, Schwartz J. Particulate air pollution, oxidative stress genes, and heart rate variability in an elderly cohort. *Environmental health perspectives* 2007;115(11):1617-1622.

Chuang, H. C., Hsueh, T. W., Chang, C. C., Hwang, J. S., Chuang, K. J., Yan, Y. H., & Cheng, T. J. Nickel-regulated heart rate variability: the roles of oxidative stress and inflammation. *Toxicology and applied pharmacology*, 2013; 266(2), 298-306.

Cremers CM., Jakob U. Oxidant sensing by reversible disulfide bond formation. *Journal of Biological Chemistry* 2013;288(37):26489-26496.

DeGiorgio CM, Miller P, Meymandi S, Chin A, Epps J, Gordon S, Harper RM. RMSSD, a measure of vagus-mediated heart rate variability, is associated with risk factors for SUDEP: the SUDEP-7 Inventory. *Epilepsy & Behavior* 2010;19(1),78-81.

Düzova H, Emre MH, Karakoç Y, Karabulut AB, Yılmaz Z, Gürsul C, Yoloğlu S. The effects of moderate and strenuous running exercise on muscle and erythrocyte oxidant/antioxidant status. *Journal of Sports Science and Medicine*. 2008;8, 219-224

Erel O, Neselioglu S. A novel and automated assay for thiol/disulphide homeostasis. *Clinical biochemistry* 2014;47(18):326-332.

Gorman JM, Sloan RP. Heart rate variability in depressive and anxiety disorders. *American heart journal* 2000;140(4):77-83.

Hambrook, J. R., Gharamah, A. A., Pila, E. A., Hussein, S., & Hanington, P. C. *Biomphalaria glabrata* Granulin Increases Resistance to *Schistosoma mansoni* Infection in Several *Biomphalaria* Species and Induces the Production of Reactive Oxygen Species by Haemocytes. *Genes*, 2020; 11(1), 38.

Huertas JR, Antioxidant effect of exercise: exploring the role of the mitochondrial complex I superassembly. *Redox biology* 2017;13: 477–481.

Huikuri HV, Mäkikallio TH, Perkiömäki J. Measurement of heart rate variability by methods based on nonlinear dynamics. *Journal of electrocardiology* 2003;36: 95-99.

Yazar, H., Kayacan, Y., & Erel, Ö. (2022). Thiol-Disulfide Homeostasis as an Oxidative Stress Indicator: Applications to Nutrition. In *Biomarkers in Nutrition* (pp. 801-818). Cham: Springer International Publishing.

Kayacan Y, Tapan T, Makaracı Y, Uçar C, Yıldız S. Salivary cortisol levels in elite male handball players during a match. *Journal of Experimental and Clinical Medicine*, 2017;34(3), 185-189.

Kayacan, Y., & Yazar, H. (2022). Oxidative Stress Biomarkers in Exercise: Intake of Supplements. In *Biomarkers in Nutrition* (pp. 1-14). Cham: Springer International Publishing.

Kayacan Y, Yazar H, Kisa EC, Ghojbeigloo BE. A novel biomarker explaining the role of oxidative stress in exercise and l-tyrosine supplementation: thiol/disulphide homeostasis. *Archives of physiology and biochemistry* 2018;124(3):232-236.

Kayacan, Y., & Yildiz, S. Resting and postexercise heart rate variability in professional handball players. *The journal of sports medicine and physical fitness*, 2016;56(3), 302-310.

Laumbach, R. J., Kipen, H. M., Ko, S., Kelly-McNeil, K., Cepeda, C., Pettit, A., . & Veleparambil, M. A controlled trial of acute effects of human exposure to traffic particles on pulmonary oxidative stress and heart rate variability. *Particle and fibre toxicology*, 2014;11(1), 45.

Malik M. Heart rate variability: Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use: Task force of the European Society of Cardiology and the North American Society for Pacing and Electrophysiology. *Annals of Noninvasive Electrocardiology* 1996;1(2):151-181.

Nandeesh H, Sathiyapriya V, Zachariah B, Pavithran P, Agrawal A, Selvaraj N. Altered oxidant-antioxidant status in non-obese men with moderate essential hypertension. *Ind J Med Sci*. 2007; 61: 326–331

Niess AM. DNA damage after exhaustive treadmill running in trained and untrained men. *International journal of sports medicine* 1996;17(06):397–403.

Pal S. High-intensity exercise induced oxidative stress and skeletal muscle damage in postpubertal boys and girls: a comparative study. *The journal of strength & conditioning research* 2018;32(4):1045–1052.

Pavithran, P., Nandeesh H, Sathiyapriya, V., Bobby, Z., & Madanmohan, T. Short-term heart variability and oxidative stress in newly diagnosed essential hypertension. *Clinical and experimental hypertension*,2008;30(7), 486-496.

Pingitore A. Exercise and oxidative stress: potential effects of antioxidant dietary strategies in sports. *Nutrition* 2015;31(7–8):916–922.

Ravi Kiran T, Subramanyam Mv, Asha Devi S. Swim exercise training and adaptations in the antioxidant defense system of myocardium of old rats: relationship to swim intensity and duration. *Comp Biochem Physiol B Biochem Mol Biol*. 2004;137(2):187-96.

Sathiyapriya V, Selvaraj N, Nandeesh H, Zachariah B, Agrawal A, Pavithran P. Increased protein glycation in non-diabetic essential hypertension: Role of lipid peroxides. *Arch Med Res*. 2007; 38: 822–826

Schafer FQ, Buettner GR. Redox environment of the cell as viewed through the redox state of the glutathione disulfide/glutathione couple. *Free radical biology and medicine* 2001;30(11):1191-1212.

Schneider CD, Barp J, Ribeiro JL, Klein BA, Oliveira AR. Oxidative stress after three different intensities of running. *Can. J. Appl. Physiol*. 2005;30 (6): 723-734.

Sen CK, Packer L. Thiol homeostasis and supplements in physical exercise. *The American journal of clinical nutrition* 2000;72(2): 653-669.

Takimoto E, Kass DA. Role of oxidative stress in cardiac hypertrophy and remodeling. *Hypertension*. 2007; 49: 241–248

Wessendorf R. L., & Lu, Y. Photosynthetic characterization of transgenic *Synechocystis* expressing a plant thiol/disulfide-modulating protein. *Plant Signaling & Behavior*, 2020;1709708.

Windham BG, Fumagalli S, Ble A, Sollers JJ, Thayer JF, Najjar SS, Ferrucci L. The relationship between heart rate variability and adiposity differs for central and overall adiposity. *Journal of obesity* 2012(149516);2012:8.





# KARDİYAK FİBRİLASYON ALTINDA REOPERASYON MİTRAL KAPAK REPLASMANI: ÜÇÜNCÜ KEZ AÇIK KALP AMELİYATI YAPILAN BİR OLGU SUNUMU

Received: 26/07/2023

Published: 31/12/2023

Mehmet Işık\*, Ali Demiray, Ömer Tanyeli, Yüksel Dereli, Niyazi Görmüş

Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Konya, Türkiye

\*Corresponding author: drmisik@hotmail.com

## *Reoperation Mitral Valve Replacement Under Cardiac Fibrillation: A Case Report Who Underwent Open Heart Surgery for the Third Time.*

### ABSTRACT

Inreoperation heart surgery cases, there may be advanced adhesions in the paracardiac and surrounding aortic tissues, and this may prevent the routine cannulation protocol. Therefore, different surgical protocols may be required. In this study, a case of mechanical aortic valve replacement 29 years ago, ascending aortic replacement 5 years ago, and now mitral valve replacement is presented. The patient presented with complaints of dyspnea, fatigue and weakness. Advanced mitral regurgitation was detected in echocardiography, and mitral valve replacement was decided. In the second operation of the patient, a dacron graft was placed in the ascending aorta. The ascending aorta was highly adherent to the surrounding tissues dueto the graft. Therefore, a cross-clamp could not be placed on the aorta and a different surgical procedure was required out

side the routine. Mechanical mitral valve replacement was performed in the patient under left femoral cannulation and total circulatory arrest, without cross-clamping and in cardiac fibrillation. He was discharged on the postoperative 9th day with good recovery.

**Keywords:** *Reoperation, cardiac surgery, mitral valve replacement.*

### ÖZET

Reoperasyon kalp cerrahisi vakalarında, parakardiyak ve aort çevresi dokularda ileri derecede yapışıklıklar olabilmekte ve bu durum rutin kanulasyon protokolünü engelleyebilmektedir. Bu nedenle farklı cerrahi protokoller gerekebilmektedir. Bu çalışmada 29 yıl önce mekanik aort kapak replasmanı, 5 yıl önce, asendan aort replasmanı ve şimdide mitral kapak replasmanı yapılan bir olgu sunuldu. Hasta dispne, çabuk yorulma ve halsizlik şikâyetleri ile başvurdu. Yapılan ekokardiyografide ileri mitral yetmezliği saptandı ve mitral kapak replasmanı kararı verildi. Hastanın ikinci ameliyatında asendan aortaya dacrongreft yerleştirilmişti. Greft nedeniyle asendan aort çevre dokulara ileri derecede yapışıkı. Bu yüzden aortaya kros klemp konulamadı ve rutinin dışında farklı bir cerrahi prosedür uygulanması gereksinimi doğdu. Hastaya sol femoral

kanulasyon ve total sirkulatuar arrest altında, kros klemp konulmadan ve kardiyak fibrilasyonda mekanik mitral kapak replasmanı yapıldı. Postoperatif 9. günde şifa ile taburcu edildi.

**Anahtar Kelimeler:** *Reoperasyon, kalp cerrahisi, mitral kapak replasmanı.*

## GİRİŞ

Yeniden operasyon ihtiyacı duyulan tüm cerrahi vakalar bazı zorlukları barındırabilmektedir. Daha önce kardiyak operasyon geçirmiş hastalarda, tekrar median sternotominin aşırı kanama, mediastinit, kardiyak tamponad, uzamış yoğun bakım yatış süresi, uzamış ventilasyon, dehissens, sternal osteomyelit ve kardiyak yapıların ve/veya koroner greftlerin yaralanması gibi iyi bilinen riskleri bulunmaktadır (*Husebye et al. 1983, Brown et al. 2021*). Ayrıca, alternatif kanulasyon girişimleri, ilerlemiş yaş ve uzamış ameliyat süreleri gibi faktörler cerrahi başarıyı etkilemektedir (*Khaladj et al. 2008*).

Resternotomi yapılan hastalardaki mediasten içerişi doku yapışıklıkları kanulasyon yapılmasını, kros klemp konulmasını ve genel olarak cerrahinin her basamağını zorlaştırmakta hatta engelleyebilmektedir. Bu nedenle bu tip cerrahilerde rutin dışı farklı protokoller gerekebilmektedir. Literatürde, yukarıdaki riskleri ortadan kaldırabilmek amacıyla alternatif cerrahi teknikler olarak düşük akış perfüzyonlu derin hipotermi ve/veya total sirkulatuar arrest (TCA) ile kapak tamirleri, tromboze kapak çıkarılması, aort diseksiyonu, triküspid ve mitral kapak replasmanı vakaları bildirilmiştir (*Beebejaun et al. 2013, Kızıltan et al. 2015*).

Bu çalışmada, kliniğimizde, 29 yıl önce mekanik aort kapak replasmanı, 5 yıl önce asendan aort replasmanı yapılan ve şimdide ileri mitral yetmezliği ile başvuran bir hasta takdim edildi. Hastanın parakardiyak dokuları, aort çevresi ileri derecede yapışık ve etraf dokulardan serbestleştirilemedi. Bu nedenle alternatif yöntem olarak aortik kros klemp konulmadan, fibrilasyon ve TCA'da mitral kapak replasmanı (MVR) yapıldı.

## OLGU SUNUMU

58 yaşında erkek hasta, dispne, efor kapasitesinde azalma, halsizlik şikayetleri ile başvurdu. Anamnezinde 29 yıl önce mekanik aort kapak replasmanı (ciddi aort yetmezliği nedeniyle), 5 yıl önce asendan aort replasmanı (asendan aort anevrizması yüzünden), benign prostat hiperplazisi ve kronik böbrek hastalığı öyküleri vardı. Muayenesinde aort odağında metalik ses, mitral odakta ve triküspit odakta sistolik üfürüm duyuldu. Bilateral 2 pozitif periferik ödem mevcuttu. PA akciğer grafisinde mediasten geniş izlendi. Ekokardiografide ejeksiyon fraksiyonu %55, şiddetli mitral yetmezliği, orta triküspit yetmezliği, sağ kalp boşlukları geniş, sol atrium çapı 4,5 cm, aort kapak konumunda fonksiyone prostetik kapak, kapağa ait gradient 13/8 mmHg, ve pulmoner arter basıncı 80 mmHg şeklinde idi. EKG'de atrial fibrilasyonu mevcuttu. Preoperatif koroner anjiyografide koroner arterlerde önemli lezyon görülmedi. Kardiyoloji ve kalp damar cerrahisi konseyi sonucu MVR kararı verildi. Genel anestazi altında sol femoral kanulasyon sonrası resternotomi yapıldı. Asendan aort konumunda ikinci ameliyatta replase edilen dacron greft görüldü. Dacron greft, çevre dokulardan serbestlenmeye çalışıldı ancak ileri derecede yapışıklık mevcuttu. Dacron greft, kros klemp konabilecek düzeyde serbestlenemedi. Bu nedenle hastaya derin hipotermide (25°C) TCA ve fibrilasyon altında, aortaya kros klemp konulmadan MVR yapılması kararı verildi. Sağ atriyotomi ve atriyal septestomi yapıldı. Mitral kapak ileri derecede fibrotikti, posterior kapak korunarak mekanik MVR yapıldı. TCA 42 dakika, total bypass 173 dakika sürdü. TCA sonrası intrakardiyak defibrilasyon uygulandı ancak hasta kronik AF olması nedeniyle yine AF şeklinde ritim devam etti. Yoğun bakım takibinde geç uyanması nedeniyle hastaya nöroloji konsultasyonu yapıldı. Kraniyal görüntüleme (Difüzyon MR, Beyin BT ve Karotis BT anjiyografi) çekildi. Görüntüleme sonucunda herhangi bir serebrovasküler olay imajına rastlanmadı. Postoperatif 3. gün, bilinçli uyanıklık sonrası ekstübe edildi. Takibinde sorun yaşanmayan hasta postoperatif 9. gün şifa ile taburcu edildi.

## TARTIŞMA

Reoperatif kalp cerrahisi, birincil müdahale ile karşılaştırıldığında daha karmaşıktır ve daha fazla zaman alabilmektedir. Başarılı sonuçlar, hastaya bağlı faktörler yanında cerrahi beceri ve vaka deneyimi ile doğrudan ilişkilidir. Yeniden ameliyatlarda önemli ölçüde fiziksel dayanıklılık ve zihinsel keskinlik gerektirmektedir.

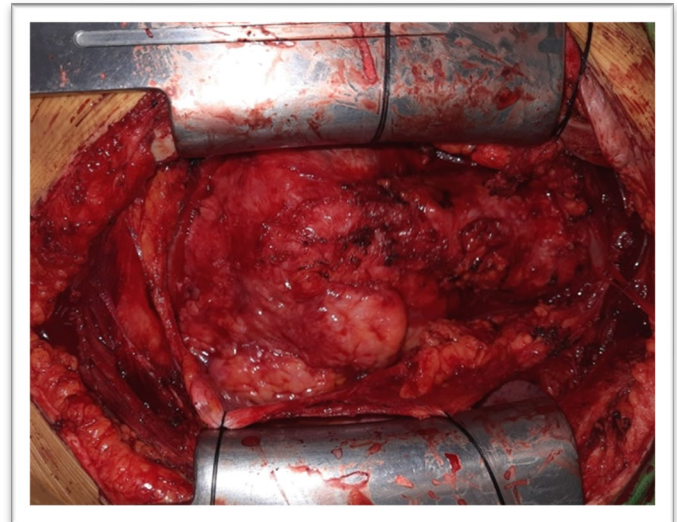
Reoperasyon olgularda, primer cerrahiye göre komplikasyon oranları artmaktadır. Farklı çalışmalarda %6-11 aralığında mortalite bildirilmiştir. (Cohn et al. 1989, Moon et al. 2020, Dereli Y et al. 2014) Gelişen komplikasyonlar çoğunlukla, yoğun şekilde iyileşmiş sternumun cerrahi travması ve daha önce baypas greftleri olsun ya da olmasın, kalbi ve koroner arterleri çevreleyen yoğun yapışıklıkların yaralanması ile ilişkili olmaktadır. Ayrıca kardiyak fonksiyon bozukluğu, total sirkülatuar arrest süresi ve ileri yaş mortalite için anlamlı öncüller olarak bildirilmiştir (Beebejaun et al. 2013).

Kardiyak reoperasyonlara, standart protokol odaklı bir yaklaşım yeterli olmayabilmektedir. Resternotominin yerine kullanılan alternatif protokollerin azalmış kardiyak yaralanma ve azalmış mortalite ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (LaPar et al. 2013). Ayrıca alternatif kanülasyon planlaması ve sternotomiden önce kardiyopulmoner bypass'ın erken başlatılması, operatif sonuçları ve etkinliği iyileştirmek için düşünülmelidir (LaPar et al. 2013). Derin hipotermide fibrilatuar arrest ile miyokardiyal korumanın tatmin edici olduğu raporlanmıştır (Husebye et al. 1983, Kızıltan et al. 2015) Toplam 181 reoperasyon mitral kapak cerrahisi vakalarından oluşan bir çalışmada, 140 hastaya 28 °C' de ventriküler fibrilasyon uygulanmış ve otuz günlük mortalite %6.6, nörolojik komplikasyon %5.2 olarak bildirilmiştir (Seeburger et al. 2009).

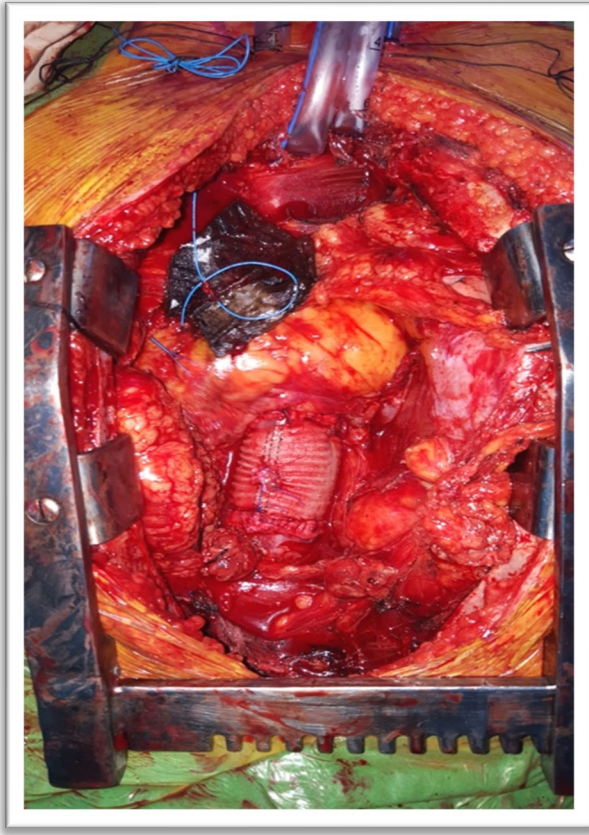
Alternatif protokoller için endikasyonlar şu şekilde ön plana çıkmaktadır; çok sayıda sternotomi ile birlikte şiddetli sağ ventrikül hipertrofisi, açık koroner arter baypas greftleri veya önceden kalp kapağı replasmanları, geçirilmiş mediastinit ve

plevral adezyonlar sayılabilir (Kızıltan et al. 2015, Cohn et al. 1989).

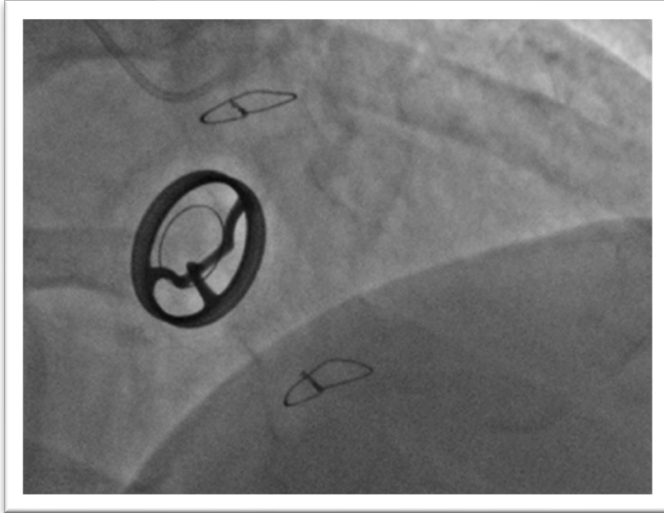
Olgumuz, kliniğimizde üçüncü kez kalp cerrahisi yapılan bir vakaydı. İkinci açılışında asendan aort konumuna dacron greft replase edilmişti, greftin yabancı bir materyal olması nedeniyle çevre dokulara olağan dışı yapışıklık mevcuttu. Greftin etrafı serbestlenirken yırtılma riski belirdiği için kros konulmadan ameliyat yapılmasına karar verildi. Dacron greftin rüptüre olması halinde yeniden asendan aort replasmanı yapılması gerekecekti. Bu durum hem ameliyat süresini uzatacak hem de işlemi daha komplike hale getirecekti. Bu nedenle TCA'ya geçilerek MVR başarı ile tamamlandı. Ayrıca aort kapağın yeni nesil bir kapakla değiştirilmesi düşünülebilirdi. Ancak hem aort kapağın fonksiyone olması hem de bu işlemin dacron greftin açılmasını gerektirmesi, ameliyat süresini daha da uzatacağı. Bu nedenle eski aort kapak korundu. Postoperatif geç uyanma ve uzamış entübasyon süresi, kullandığımız cerrahi protokol için bir dezavantaj olarak ortaya çıkmıştır. Bu tarz birden fazla resternotomi gereken olağan dışı vakalar için, hasta adına kâr zarar hesabı yapılarak cerrahi prosedür belirlenmesi uygun olacaktır.



**Resim 1.** Parakardiyak ve asendan aort yapışıklıklarına ait görüntü.



**Resim 2.** İkinci ameliyat sırasında dacron greftle asendan aort replasmanı.



**Resim 3.** 29 yıl önce replase edilen 2. Nesil mekanik aort kapak floroskopi görüntüsü.

## KAYNAKLAR

Beebejaun MY, Malec A, Gupta R, Alkhwam H. Conservative management of chronic aortic dissection with underlying aortic aneurysm. *HeartInt*. 2013 Mar 15;8(1):e4.

Brown JA, Kilic A, Aranda-Michel E, Navid F, Serna-Gallegos D, Bianco V, et al.. Long-Term Outcomes of Reoperation for Bleeding After Cardiac Surgery. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*. 2021 Autumn;33(3):764-773.

Cohn LH, Peigh PS, Sell J, DiSesa VJ. Right thoracotomy, femoro femoral bypass, and deep hypothermia for re-replacement of the mitral valve. *Ann Thorac Surg*. 1989 Jul;48(1):69-71.

Dereli Y, Özdemir R, Kayalar N, Ağrıç M, Hoşgör K, Özdiş S. Open Heart Surgery in Konya State Hospital: Review of The First 550 Cases. *Selcuk Med J*. 2014;30(2): 58-63.

Husebye DG, Pluth JR, Piehler JM, Schaff HV, Orszulak TA, Puga FJ, et al.. Reoperation on prosthetic heart valves. An analysis of risk factors in 552 patients *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1983;86:543-52.

Khaladj N, Shrestha M, Meck S, Peterss S, Kamiya H, Kallenbach K, Winterhalter M, Hoy L, Haverich A, Hagl C. Hypothermic circulatory arrest with selective antegrade cerebral perfusion in ascending aortic and aortic arch surgery: a risk factor analysis for adverse outcome in 501 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2008 Apr;135(4):908-14.

Kızıltan HT, İdem A, Salihi S, Demir AS, Korkmaz AA, Güden M. Mitral valve surgery using video-assisted right mini thoracotomy and deep hypothermic perfusion in patients with previous cardiac operations. *J Cardiothorac Surg*. 2015 Apr17;10:55.

LaPar DJ, Ailawadi G, Harris DA, Hajzus VA, Lau CL, Kern JA, Kron IL. A protocol- driven approach to cardiac reoperation reduces mortality and cardiac injury at the time of re-sternotomy. *Ann Thorac Surg*. 2013 Sep; 96(3):865-70

Moon MR, Henn MC, Maniar HS, Pasque MK, Melby SJ, Kachroo P, et al.. Impact of Surgical Experience on Operative Mortality After Reoperative Cardiac Surgery. *Ann Thorac Surg*. 2020 Dec;110(6):1909-1916.

Seeburger J, Borger MA, Falk V, Passage J, Walther T, Doll N, et al.. Minimally invasive mitral valve surgery after previous sternotomy: experience in 181 patients. *Ann Thorac Surg*. 2009;67:709-14.



# IŞGIN (*Rheum Ribes L.*) BİTKİSİNİN HIPOGLİSEMİK ETKİSİ; DİYARBAKIR'DA BİR GELENEKSEL TIP UYGULAMASI

Received: 09/08/2023

Published: 31/12/2023

Hasan ŞAHİN\*, Berfin ÜŞENTİ

Dicle Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakognozi Anabilim Dalı, Diyarbakır, Türkiye

\*Corresponding author: hasan.sahin@dicle.edu.tr

## ÖZET

### Amaç:

*Rheum ribes* L. (Polygonaceae) dünyanın birçok bölgesinde hem gıda hem de diyabet dahil birçok hastalığa karşı geleneksel bir ilaç olarak kullanılmaktadır. Bu çalışmada bitkinin hipoglisemik potansiyelinin ve Diyarbakır'daki geleneksel kullanımının araştırılması amaçlanmıştır.

### Metot:

Bitkinin Diyarbakır pazarlarındaki satıcıları, rastgele seçilmiş kullanıcılar ve aktarlarla görüşmeler yapılmıştır. Hakkâri ve Muş (Şenyayla) illerinden toplanan bitkinin toprak üstü ve kök kısımlarından petrol eteri (PE), etil asetat (EA), metanol (Me) ve içme suyu (İnf) kullanılarak hazırlanan ekstrelerin *in-vitro*  $\alpha$ -glukozidaz inhibisyon aktivitesi mikropilaka okuyucu kullanılarak kolorimetrik yöntemle ölçülmüştür.

### Bulgular:

Bitkinin taze sürgünleri yöre halkı tarafından çiğ halde yenmektedir. Kökleri ise geleneksel olarak hem taze hem de kurutulmuş halde dil altına konularak ya da sabahları aç karnına tıbbi çay halinde kan glukoz seviyesini düşürme amaçlı kullanılmaktadır. Her iki örneğin tüm ekstreleri pozitif kontrol akarboza kıyasla yüksek potansiyel göstermişlerdir. Özellikle akarbozun 665,9  $\mu\text{g}/\text{mL}$   $\text{IC}_{50}$  değerine karşılık Muş

örneklerinin kök metanol ve etil asetat ekstralarında ortaya çıkan sırasıyla 0,24 ve 0,33  $\mu\text{g}/\text{mL}$   $\text{IC}_{50}$  değerleri kayda değerdir.

### Sonuç:

$\alpha$ -glukozidaz inhibisyonu bitkinin hipoglisemik aktivitesine önemli derecede katkı sağlayan bir etki mekanizması olabilir. Bu enzimin yeni ve potent inhibitörlerinin keşfi için bitkinin köklerinden etil asetat ya da metanol ile elde edilecek ekstreler üzerinde ileri fitokimyasal çalışmalar önerilebilir.

### Anahtar Kelimeler

*Rheum ribes*, *Işgın*, *Antidiyabetik*,  $\alpha$ -Glukozidaz, *Geleneksel/Tamamlayıcı Tıp*

## Hypoglycemic Effect of Rhubarb (*Rheum Ribes* L.) Plant; A Traditional Medicine Practice in Diyarbakır

### ABSTRACT

#### Objectives:

*Rheum ribes* L. (Polygonaceae) is used in many countries around the world both as food and as a traditional medicine against many diseases, including diabetes. This study aimed to investigate the hypoglycemic potential of the plant and its traditional use in Diyarbakır/Türkiye.

#### Methods:

Interviews were conducted with the sellers of the plant in Diyarbakır markets, randomly selected users, and herbalists. *In-vitro*  $\alpha$ -glucosidase inhibition activity of extracts prepared using petroleum ether (PE), ethyl acetate (EA), methanol (Me) and drinking water (Inf) from the aerial and root parts of the plant collected from Hakkari and Muş (Şenyayla) provinces was measured by a colorimetric method using microplate reader.

#### Results:

The fresh shoots of the plant are eaten raw by the local people. The fresh and dried roots are traditional medicines used sublingually or as a medicinal tea consumed before breakfast to reduce blood glucose levels. All extracts from both samples showed higher potency compared to the positive control acarbose. In particular, the  $IC_{50}$  values of 0.24 and 0.33  $\mu$ g/mL in the root methanol and ethyl acetate extracts of Muş samples, respectively, compared to the 665.9  $\mu$ g/mL  $IC_{50}$  value of acarbose, are noteworthy.

#### Conclusion:

$\alpha$ -glucosidase inhibition might be a mechanism of action that significantly contributes to the hypoglycemic activity of the plant. Further phytochemical studies on the extracts obtained from the roots of the plant with ethyl acetate or

methanol can be recommended to discover new and potent inhibitors of the enzyme.

#### Key Words

*Rheum ribes*, Rhubarb, Antidiabetic,  $\alpha$ -Glucosidase, Traditional/Complementary Medicine

### GİRİŞ

Bitkilerin ilk insandan bu yana çeşitli amaçlarla kullanıldığı düşünülmektedir. Bu yararlanma şekilleri arasında gıda, yakacak, hayvan yemi, inşaat malzemesi gibi temel ihtiyaçların yanında tıbbi amaçlar da bulunmaktadır. İlk ilaçlar sayılan bitkiler ile diğer doğal ürünlerin tıbbi etkilerinin iç güdüsel, mistik ve ampirik yollarla keşfedildiği sanılmaktadır. Bu şekilde oluşan bilgi birikimi dünyanın birçok farklı bölgesinde farklı medeniyetlerce toplanmış, geliştirilmiş ve rasyonel bir zemine oturtularak günümüz modern bilimlerine de temel oluşturmuştur (Baytop, 1999; Şahin, 2022). Bu sürecin önemli bileşenlerinden birisi olan geleneksel tıp uygulamaları sayısız tedavi yöntemi ve ilacın keşfedilmesine olanak sağlamıştır. Bu bağlamda, günümüzde geleneksel tıp uygulamalarında kullanılan bitkilerin farmasötik açıdan araştırılması son derece ilgi çekmektedir (Başer & Kırimer, 2022).

Diyabet (*Diabetes mellitus*) çok yaygın görülen kronik hastalıklardan birisidir. Bu metabolik hastalık genel olarak bozulmuş insülin yanıtı ve hiperglisemi ile karakterize edilip tip 1, tip 2, gestasyonel ve diğer olarak dört sınıfa ayrılır. Bunlardan insüline bağımlı olmayan ve en sık görülen sınıf tip 2 diyabettir. Bu hastalık ve hiperglisemi insanlarda nefropati, nöropati, vasküler ve kalp hastalıkları gibi çok ciddi komplikasyonlara neden olmaktadır (Xu et al., 2018; Ojo et al., 2023). Tip 2 diyabet hastalarında uygulanan tedavi yaklaşımlarından birisi tokluk kan glukoz seviyesinin düşürülmesidir. Bu amaçla akarboz gibi  $\alpha$ -glukozidaz inhibitörleri kullanılmaktadır. İlaç, bağırsakta bulunan bu enzimin diyet ile alınan glukoz kaynağı polisakkaritleri parçalamasını engeller. Bu şekilde bir hipoglisemik etki oluşturur (Apostolidis & Lee, 2010; Wang et al., 2020).

Dünyanın ılıman ve subtropikal bölgelerinde yayılış gösteren *Rheum ribes* L., Polygonaceae familyasına ait hem tıbbi amaçla hem de gıda olarak tüketilen bir bitkidir. Başta Türkiye'nin doğusu, İran, Irak gibi ülkeler olmak üzere birçok ülkede yabancı olarak yetişmektedir (Başer & Kırimer, 2022). Cinsin Anadolu'da yetişen tek türü olan *R. ribes* genel olarak ışgın, ışkın, uçkun, ravent, rivas, ribez vb. isimlerle bilinir ve taze sürgünleri çiğ olarak yenir. Doğu Anadolu şehirlerinden toplanmış örnekler üzerinde yapılan çalışmalarda bitkinin C vitamini, demir, çinko, kalsiyum, potasyum, magnezyum, sodyum, fosfor ve ham lif açısından zengin olduğu bildirilmiştir (Özcan et al., 2007; Andiç et al., 2009). Ayrıca sindirim uyarıcı ve iştah açıcı olarak bilinmektedir. Bitki birçok farklı coğrafyanın geleneksel tıbbında yer almaktadır. Diyare, psöriazis, emezis, hazımsızlık, hemoroit, üriner enflamasyon, kızamık ve çiçek hastalıkları bitkinin toprak üstünün; diyabet, böbrek taşı, hipertansiyon, obezite, ülser, bağırsak parazitleri, anemi, anoreksiya, anksiyete ve depresyon ise köklerinin geleneksel endikasyonları arasındadır. (Baytop, 1999; Abu-Irmaileh & Afifi, 2003; Öztürk et al., 2007; Naqishbandi et al., 2009; Çakılcıoğlu & Türkoğlu, 2010; Noori et al., 2022). Bu cinsin üyeleri esasen taşıdıkları antrasen türevi bileşikler nedeniyle önemlidir. Diyare yapıcı etkileri ile bilinen bu maddelere karşılık bitkide kabız etkili tanen türevleri de bulunmaktadır. Bu nedenle ham drog düşük dozda kullanıldığında tanenin, yüksek dozda kullanıldığında ise antrasen türevlerinin etkisi ile karşılaşılmaktadır. *R. ribes* türünde aglikon ya da glikozit halinde bulunan antrasen türevlerine krizofanol, fiskiyon, rein, emodin, aloe-emodin, sennozit A örnek verilebilir (Merikli & Tuzlaci, 1990; Tosun & Akyüz Kızılay, 2003; El-Lakany et al., 2008). Bitkinin ayrıca kersetin, rutin, kemferol, luteolin, apigenin, genistin gibi flavonoidlerin yanında resveratrol, rapontisin, rapontigenin gibi stilben türevleri de taşıdığı gösterilmiştir (Merikli & Tuzlaci, 1990; Tosun & Akyüz Kızılay, 2003; Abdulla et al., 2014; Çınar Ayan et al., 2021; Alaca et al., 2022). Bitkinin farmakolojik etkilerini konu edinen birçok çalışmada antimikrobiyal (Alaadin et al., 2007), antioksidan (Öztürk et al., 2007; Gecibesler et al., 2021), antikanser (Çınar Ayan et al., 2021; Gecibesler et al., 2021),

antidiyabetik (Raafat & El-Lakany, 2018), anti-Alzheimer (Zahedi et al., 2015), nefroprotektif (Hamzeh et al., 2014) ve östrojenik (Wober et al., 2007; Bagheriani et al., 2023) aktiviteler bildirilmiştir. Bitkinin antidiyabetik aktivitesini araştıran *in-vitro*, *in-vivo* ve klinik çalışmalar bulunmakla beraber etki mekanizması tam olarak aydınlatılamamıştır. Bu nedenle, bu çalışmada Diyarbakır yöresinde yaygın olarak tüketilen *R. ribes* türünün geleneksel tıbbi kullanımı ve *in-vitro*  $\alpha$ -glukozidaz inhibisyon aktivitesi araştırılmıştır.

## METOT

### Bitkisel Materyal

*Rheum ribes* L. örnekleri, şehir pazarlarına yabancı yenilebilir sebze türleri sağlayan yerel bir köylü tarafından Mayıs 2023'te Hakkâri ve Muş (Şenyayla)'dan toplanmıştır. Taze olarak alınan örneklerin botanik teşhisleri hemen yapılmış ve oda sıcaklığında gölgede kurutulmuştur. Toprak üstü (herba) ve kök (radix) olarak ayrılan bitkisel droglar güneş ışığı, nem ve sıcaklıktan korunarak saklanmıştır. Bitkinin yöredeki kullanımı ile ilgili bilgi edinmek için yerel satıcılar, aktarlar ve rastgele seçilmiş kullanıcılar ile görüşmeler yapılmıştır.

### Kimyasallar ve Reaktifler

p-Nitrofenol,  $\alpha$ -D-glukopiranozit (PNPG),  $\alpha$ -glukozidaz tip I (E.C. 3.2.20),  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ ,  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$ ,  $\text{NaN}_3$ , akkarboz, DMSO, metanol, petrol eteri, etil asetat ve diğer tüm satın alınan reaktifler Sigma-Aldrich/Merck firmasından temin edilmiştir. Diğer tüm kimyasallar analitik saflıktadır. Tampon çözeltisinin hazırlanmasında ultra saf su (Milli-Q) kullanılmıştır.

### Ekstraksiyon

Öğütülen bitkisel materyaller maserasyon tekniği ile petrol eteri, etil asetat ve metanol kullanılarak ayrı ayrı ekstre edilmiştir (3x24 saat). İnfüzyon ekstraları ise kaynatılmış ve yaklaşık 80°C olan içme suyu ile hazırlanmıştır. Tüm ekstralar filtre kağıdından (Whattman no 1) süzülerek rotavaporda (Buchi R100, su banyosu sıcaklığı 45 °C) çözücülerinden

kurtarılmıştır. Hazırlanan ekstreler ileri analizlere kadar buzdolabında (4-8 °C) saklanmıştır.

### *α*-Glukozidaz İnhibisyonu

Ekstrelerin *α*-glukozidaz inhibisyon aktiviteleri daha önceden bildirilmiş bir yöntemde minör değişiklikler yapılarak araştırılmıştır (Schmidt et al., 2012). Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>, NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> ve ultra saf su kullanılarak pH değeri 7,5 olan ve %0,02 Na<sub>3</sub> taşıyan bir tampon çözeltisi hazırlanmıştır. Tüm ekstreler DMSO kullanılarak çözülmüş ve hepsinden 10 µL alınarak 90 µL tampon içeren kuyucuklara pipetlenmiştir. Daha sonra 80 µL enzim çözeltisi eklenip 28 °C’de 10 dakika inkübasyona bırakılmıştır. Süre sonunda 20 µL substrat çözeltisinin eklenmesiyle reaksiyon başlatılmıştır. Paralel olarak numune yerine çözelti içeren bir kör kuyucuk da çalışılmıştır. 405 nm’de her 40 saniyede bir toplamda 35 dakika boyunca absorbans ölçümü yapılmıştır (BioTek Power Wave XS). % inhibisyon değerleri aşağıdaki formüle göre hesaplanmıştır:

$$\% \text{ İnhibisyon} = (\text{Eğim}_{\text{Kör}} - \text{Eğim}_{\text{Numune}}) / \text{Eğim}_{\text{Kör}} * 100$$

Pozitif kontrol olarak akarboz kullanılmıştır. Tüm ölçümler paralel olarak üç kez tekrar edilip sonuçlar ± standart sapma olarak verilmiştir. İstatistiksel karşılaştırma “Student’s t” testi kullanılarak yapılmıştır (p<0,05). IC<sub>50</sub> değerleri GraphPad Prism version 8.01 programı kullanılarak hesaplanmıştır.

## BULGULAR

Diyarbakır pazarlarındaki ışgın satıcıları, rastgele seçilmiş kullanıcılar ve aktarlarla yapılan görüşmeler sonucunda bitkinin köklerinin “şeker düşürücü” olarak bilinip kullanıldığı tespit edilmiştir. Bu amaçla iki yöntem önerilmektedir. Bunlardan birincisi kök kabuklarının soyulduktan sonra madeni para boyutlarında doğranıp bir parçasının dil altında bekletilmesidir. İkincisi ise sabahları kahvaltıdan önce çay olarak içilmesidir. İkinci kullanımın uzun süreli olması halinde böbreklere zarar vereceği de belirtilmektedir. Her iki uygulamada da eğer bitkinin mevsimi ise taze drog, aksi haldeyse önceden kurutulup hazırlanmış drog

kullanılmaktadır. Bu nedenle çalışmada hipoglisemik etkinin araştırılması için kökler seçilmiştir. Bununla beraber toprak üstü kısımlarının da genel bir çözücü kabul edilen metanol ile hazırlanmış ekstrelerinin potansiyeli değerlendirilmiştir.

**Tablo 1:** *Rheum ribes* L. ekstrelerinin % verimleri

Numune	% Verim	Numune	% Verim
Hakkâri-Radix PE	0,23	Muş-Radix PE	0,33
Hakkâri-Radix EA	0,59	Muş-Radix EA	0,80
Hakkâri-Radix Me	5,20	Muş-Radix Me	11,04
Hakkâri-Radix İnf	15,83	Muş-Radix İnf	12,27
Hakkâri-Herba Me	14,87	Muş-Herba Me	14,41

% verimler ekstre ağırlığı/kuru drog ağırlığı olarak hesaplanmıştır. PE: Petrol eteri, EA: Etil asetat, Me: Metanol, İnf: İnfüzyon, Radix: Kök, Herba: Toprak üstü

Bitkisel materyallerin ekstraksiyon verimleri Tablo 1’de verilmiştir. Her iki örneğin köklerinde en yüksek ekstre edilebilir madde miktarı infüzyon ekstrelerinde tespit edilirken en düşük miktar ise petrol eterinde gözlenmiştir. Örneklerin toprak üstü kısımlarının metanol ile verimi ise benzer oranlarda gerçekleşmiştir.

Tüm ekstrelerin *in-vitro* *α*-glukozidaz inhibisyon aktivite sonuçları Tablo 2’de verilmiştir.



**Tablo 2:** *Rheum ribes* L. ekstrelerinin  $\alpha$ -glukozidaz inhibisyon aktiviteleri

Numune	IC <sub>50</sub> ( $\mu$ g/mL) $\pm$ ss	Numune	IC <sub>50</sub> ( $\mu$ g/mL) $\pm$ ss
Hakkâri-Radix PE	66,57 $\pm$ 0,47	Muş-Radix PE	23,78 $\pm$ 1,11
Hakkâri-Radix EA	24,92 $\pm$ 0,08	Muş-Radix EA	0,33 $\pm$ 0,003
Hakkâri-Radix Me	4,37 $\pm$ 0,30	Muş-Radix Me	0,24 $\pm$ 0,14
Hakkâri-Radix İnf	42,41 $\pm$ 1,12	Muş-Radix İnf	6,73 $\pm$ 0,37
Hakkâri-Herba Me	6,05 $\pm$ 0,54	Muş-Herba Me	12,63 $\pm$ 0,34
Akarboz*	665,90 $\pm$ 2,20		

PE: Petrol eteri, EA: Etil asetat, Me: Metanol, İnf: İnfüzyon. Tüm değerler ortalama  $\pm$  standart sapma (n=3) olarak verilmiştir. Radix: Kök, Herba: Toprak üstü. \* Pozitif kontrol

## TARTIŞMA

Ekstrelerin aktivite sonuçları pozitif kontrol akarboz ile kıyaslandığında her iki örneğin hem kök hem de toprak üstü tüm ekstrelerinde çok yüksek potansiyel ortaya çıkmıştır. Ekstrelerin inhibisyon güçlerinin akarbozun etkisine oranı 10 ile 2750 kat arasında değişmektedir. Özellikle akarbozun 665,9  $\mu$ g/mL IC<sub>50</sub> değerine karşılık Muş örneklerinin kök metanol ve etil asetat ekstrelerinde ortaya çıkan sırasıyla 0,24 ve 0,33  $\mu$ g/mL IC<sub>50</sub> değerleri öne çıkmaktadır. Hakkâri ile Muş örneklerinin aynı ekstreleri arasında önemli farklılıklar gözlenmiştir. Özellikle tüm kök ekstrelerinde Muş örneklerinin daha yüksek aktiviteye sahip oldukları tespit edilmiştir. Bu durum lokasyon farkından kaynaklı fitokimyasal içerik ve kompozisyondaki farklılıklar ile açıklanabilir. Bununla beraber toplanan Muş örneklerinin

Hakkâri örneklerinden daha taze olmaları da bu duruma etki etmiş olabilir. Yöre halkı ister kök ister toprak üstü olsun drog temin edilecek bitkinin çiçek açmamış ve taze olması gerektiğini belirtmektedir. Bu bağlamda drogların bu şekilde kullanımlarının hipoglisemik etki açısından da daha uygun olabileceği düşünülebilir. Yakın bir zamanda Irak'ın Süleymaniye kentinden toplanmış *R. ribes* toprak üstü örneklerinin metanol ekstrelerinin  $\alpha$ -glukozidaz inhibisyon etkileri araştırılmıştır. Çalışmada akarboz ile kıyaslanabilir fakat ondan daha düşük bir aktivite bildirilmiştir (Zarei & Mohammed Aziz Ahmed, 2023). Bir başka çalışmada Ürdün'ün başkenti Amman şehrinde aktardan satın alınmış *R. ribes* köklerinin su ekstresinin enzimatik nişasta sindirimi deneyi ile hipoglisemik potansiyeli değerlendirilmiştir. Sonuç olarak akarboza kıyasla düşük bir aktivite bildirilmiştir (Kasabri et al., 2011). Bu çalışmalara rağmen mevcut sonuçlar ile paralel şekilde *R. ribes* bitkisinin de taşıdığı fiskeyon, krizofanol, emodin, aloe-emodin, alaternin gibi bileşiklerin akarboza kıyasla çok daha yüksek  $\alpha$ -glukozidaz inhibisyon aktiviteye sahip oldukları bildirilmiştir (Yang et al., 2014; Arvindekar et al., 2015; Jung et al., 2017). *R. ribes* bitkisinin antidiyabetik etkisinin aydınlatılması için başka etki mekanizmaları da araştırılmıştır. Diyabetik fare ve sıçanlar ile çeşitli modeller kullanılarak yapılan birçok çalışmada bitkinin kayda değer hipoglisemik etkiye sahip olduğu bildirilmiştir (Özbek et al., 2004; Naqishbandi et al., 2009; Kasabri et al., 2011; Hussaini et al., 2021). Hatta bitkinin standardize edilmiş kök ekstresi ile metformin kombinasyonunun diyabetin ve ona bağlı komplikasyonların iyileştirilmesi için destekleyici bir seçenek olabileceği bildirilmiştir (Raafat & El-Lakany, 2018). Bitkinin yine antidiyabetik potansiyeli ile ilgili klinik çalışmalar da mevcuttur. Bitkinin köklerini toz halde içeren kapsüller ile glibenklamid kombinasyonunu alan tip 2 diyabetiklerde tek başına glibenklamid ya da metformin alanlara göre anlamlı derecede daha yüksek hipoglisemik etki kaydedilmiştir (Adham & Naqishbandi, 2015). Benzer bir klinik çalışmada bitkinin taze sürgünleri aynı şekilde araştırılmış ve kan glukoz seviyesini düşürmek için tamamlayıcı bir tedavi olarak önerilebileceği sonucuna varılmıştır (Shojaei Shad & Haghighi, 2018). Mevcut

çalışmanın sonuçları bitkinin hem pre-klinik hem de klinik çalışmalarda gösterilen bu hipoglisemik aktivitesinin kısmen  $\alpha$ -glukozidaz inhibisyonu ile açıklanabileceğini göstermektedir. Yüksek potansiyel göz önüne alındığında bitkiden elde edilecek standart ekstreli farmasötik dozaj şekilleri, farmasötik kalitede droglar ya da bunlarla hazırlanacak tıbbi çayların diyabet hastalarında geleneksel/tamamlayıcı bir tıp uygulaması olarak değerlendirilebileceği anlaşılmaktadır. Bununla beraber bitkinin hem gıda hem de geleneksel bir ilaç olarak yaygın kullanımına rağmen güvenlik sınırları hakkındaki bilgi oldukça sınırlıdır. Bitkinin kökleri üzerinde yapılmış bir çalışmada drogun doza bağlı olarak muhtemel sitotoksik ve genotoksik etkileri olabileceği bildirilmiştir (Abudayyak, 2019). Ayrıca birçok çalışmada gösterilen hipoglisemik etkisinin sağlıklı insanlardaki sınırları da tam olarak bilinmemektedir. T.C. Tarım ve Orman Bakanlığı'nın Risk Değerlendirme Hizmetleri biriminin hazırladığı bitki listesinde *R. ribes* ile ilgili herhangi bir veriye rastlanmamıştır. Fakat aynı listede *R. palmatum* ve *R. officinale* türlerinin kökleri negatif olarak bulunmaktadır. Yani bu droglar gıda olarak ya da gıdalarda ve takviye edici gıdalarda katkı olarak kullanılamamaktadır. Buna rağmen *R. ribes* türünün köklerinin pazarlarda, aktarlarda rahatlıkla satıldığı anlaşılmaktadır. Ayrıca bitkinin laksatif etkiye sahip olması nedeniyle ilaç etkileşimlerine neden olması da muhtemeldir. Bunların yanında *R. rhaponticum* türünün 1950'lerden bu yana östrojenik etkileri nedeniyle geleneksel/tamamlayıcı tıpta özellikle Almanya'da kullanıldığı bilinmektedir. Bu etkiden sorumlu olarak bildirilen resveratrol, rapontisin, rapontigenin, desoksirapontisin, desoksirapontigenin gibi stilben türevi bileşikler aynı zamanda *R. ribes* türünün de bileşenleridir. Bitkinin güvenli kullanımının bu bağlamda da değerlendirilmesi gerekmektedir.

## SONUÇ

Sonuç olarak mevcut çalışma  $\alpha$ -glukozidaz inhibisyonunun bitkinin hem pre-klinik hem de klinik çalışmalarda gösterilen yüksek hipoglisemik aktivitesine önemli derecede katkı

sunan bir etki mekanizması olabileceğini göstermektedir. Bu enzimin yeni ve potent inhibitörlerinin keşfi için bitkinin köklerinden etil asetat ya da metanol ile elde edilecek ekstratlar üzerinde ileri fitokimyasal çalışmalar önerilebilir. Yüksek potansiyel göz önüne alındığında bitkiden elde edilecek standart ekstreli farmasötik dozaj şekilleri, farmasötik kalitede droglar ya da bunlarla hazırlanacak tıbbi çayların diyabet hastalarında geleneksel/tamamlayıcı bir tıp uygulaması olarak değerlendirilebileceği anlaşılmaktadır. Fakat güvenli, etkin ve rasyonel bir kullanım için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

## Çıkar Çatışması Beyanı

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

## KAYNAKLAR

Abdulla, K. K., Taha, E. M., & Rahim, S. M. (2014). Phenolic profile, antioxidant, and antibacterial effects of ethanol and aqueous extracts of *Rheum ribes* L. roots. *Der Pharmacia Lettre*, 6(5), 201-205.

Abu-Irmaileh, B. E., & Afifi, F. U. (2003). Herbal medicine in Jordan with special emphasis on commonly used herbs. *Journal of Ethnopharmacology*, 89(2), 193-197. doi:[https://doi.org/10.1016/S0378-8741\(03\)00283-6](https://doi.org/10.1016/S0378-8741(03)00283-6)

Abudayyak, M. (2019). In vitro evaluation of *Rheum ribes* induced genotoxicity in HepG2 cell lines. *Istanbul Journal of Pharmacy*. doi:<https://doi.org/10.26650/IstanbulJPharm.2019.19021>

Adham, A. N., & Naqishbandi, A. M. (2015). HPLC analysis and antidiabetic effect of *Rheum ribes* root in type 2 diabetic patients. *Zanco Journal of Medical Sciences (Zanco J Med Sci)*, 19(2), 957 - 964. doi:<https://doi.org/10.15218/zjms.2015.0017>

Alaadin, A. M., Al-Khateeb, E. H., & Jäger, A. K. (2007). Antibacterial Activity of the Iraqi *Rheum ribes*. Root. *Pharmaceutical Biology*, 45(9), 688-690. doi:<https://doi.org/10.1080/13880200701575049>

Alaca, K., Okumuş, E., Bakkalbaşı, E., & Javidipour, I. (2022). Phytochemicals and antioxidant activities of twelve edible wild plants from Eastern Anatolia, Turkey. *Food Science and Technology*, 42.

Andiç, S., Tunçtürk, Y., Ocak, E., & Köse, Ş. (2009). Some Chemical Characteristics of Edible Wild Rhubarb Species (*Rheum Ribes* L.). *Research Journal of Agriculture and Biological Sciences*, 5(6), 973-977.

- Apostolidis, E., & Lee, C. M. (2010). In Vitro Potential of *Ascophyllum nodosum* Phenolic Antioxidant-Mediated  $\alpha$ -Glucosidase and  $\alpha$ -Amylase Inhibition. *Journal of Food Science*, 75(3), H97-H102. doi:https://doi.org/10.1111/j.1750-3841.2010.01544.x
- Arvindekar, A., More, T., Payghan, P. V., Laddha, K., Ghoshal, N., & Arvindekar, A. (2015). Evaluation of anti-diabetic and alpha glucosidase inhibitory action of anthraquinones from *Rheum emodi*. *Food & Function*, 6(8), 2693-2700. doi:https://doi.org/10.1039/C5FO00519A
- Bagheriani, N., Bahrami, M., Kamalinejad, M., Rampisheh, Z., Kashanian, M., & Akhtari\*, E. (2023). The Effect of *Rheum ribes* Root (Rhubarb) on Menopausal Hot Flashes: a Randomized Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Research Journal of Pharmacognosy*, 10(1), 41-50. doi:https://doi.org/10.22127/rjp.2022.342450.1896
- Başer, K. H. C., & Kırimer, N. (2022). *Farmakognozi ve Fitoterapi*. İstanbul, İstanbul Tıp Kitabevleri.
- Baytop, T. (1999). *Türkiye'de Bitkilerle Tedavi Geçmişte ve Bugün (Therapy with medicinal plants in Turkey)* (2 ed.). İstanbul: Nobel Tıp.
- Çakılcıoğlu, U., & Türkoğlu, İ. (2010). An ethnobotanical survey of medicinal plants in Sivrice (Elazığ-Turkey). *Journal of Ethnopharmacology*, 132(1), 165-175. doi:https://doi.org/10.1016/j.jep.2010.08.017
- Çınar Ayan, İ., Çetinkaya, S., Dursun, H. G., & Süntar, İ. (2021). Bioactive Compounds of *Rheum ribes* L. and its Anticancerogenic Effect via Induction of Apoptosis and miR-200 Family Expression in Human Colorectal Cancer Cells. *Nutrition and Cancer*, 73(7), 1228-1243. doi:https://doi.org/10.1080/01635581.2020.1792947
- El-Lakany, A., Abdul-Ghani, M., & Boukhary, R. (2008). Anthraquinones from *Rheum ribes* growing in Lebanon. *Alex. J. Pharm. Sci.*, 22, 117-119.
- Gecibesler, I. H., Disli, F., Bayindir, S., Toprak, M., Tufekci, A. R., Sahin Yagloglu, A., . . . Adem, S. (2021). The isolation of secondary metabolites from *Rheum ribes* L. and the synthesis of new semi-synthetic anthraquinones: Isolation, synthesis and biological activity. *Food Chemistry*, 342, 128378. doi:https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2020.128378
- Hamzeh, S., Farokhi, F., Heydari, R., & Manaffar, R. (2014). Renoprotective effect of hydroalcoholic extract of *Rheum ribes* root in diabetic female rats. *Avicenna J Phytomed*, 4(6), 392-401.
- Hussaini, Z. S., Askndari, H., Alami, K., & Mousavi, S. Y. (2021). Effect of *Rheum Ribes* and *Urtica Dioica* on type 2 diabetic rats. *International Journal of Pharmaceutical And Phytopharmacological Research*, 11(1), 63-69. doi:https://doi.org/10.51847/EZXSU4H
- Jung, H. A., Ali, M. Y., & Choi, J. S. (2017). Promising Inhibitory Effects of Anthraquinones, Naphthopyrone, and Naphthalene Glycosides, from *Cassia obtusifolia* on  $\alpha$ -Glucosidase and Human Protein Tyrosine Phosphatases 1B. *Molecules*, 22(1), 28.
- Kasabri, V., Afifi, F. U., & Hamdan, I. (2011). In vitro and in vivo acute antihyperglycemic effects of five selected indigenous plants from Jordan used in traditional medicine. *Journal of Ethnopharmacology*, 133(2), 888-896. doi:https://doi.org/10.1016/j.jep.2010.11.025
- Merici, A., & Tuzlaci, E. (1990). Constituents of *Rheum ribes*. *Fitoterapia*, 61(4).
- Naqishbandi, A. M., Josefsen, K., Pedersen, M. E., & Jäger, A. K. (2009). Hypoglycemic activity of Iraqi *Rheum ribes* root extract. *Pharmaceutical Biology*, 47(5), 380-383. doi:https://doi.org/10.1080/13880200902748478
- Noori, S., Kiasat, A. R., Kolahi, M., Mirzajani, R., & Seyyed Nejad, S. M. (2022). Determination of secondary metabolites including curcumin in *Rheum ribes* L. and surveying of its antioxidant and anticancer activity. *Journal of Saudi Chemical Society*, 26(3), 101479. doi:https://doi.org/10.1016/j.jscs.2022.101479
- Ojo, O. A., Ibrahim, H. S., Rotimi, D. E., Ogunlakin, A. D., & Ojo, A. B. (2023). Diabetes mellitus: From molecular mechanism to pathophysiology and pharmacology. *Medicine in Novel Technology and Devices*, 19, 100247. doi:https://doi.org/10.1016/j.medntd.2023.100247
- Özbek, H., Ceylan, E., Kara, M., Özgökçe, F., & Koyuncu, M. (2004). Hypoglycemic effect of *Rheum ribes* roots in alloxan induced diabetic and normal mice. *Scandinavian Journal of Laboratory Animal Science*, 31(2).
- Özcan, M. M., Dursun, N., & Arslan, D. (2007). Some nutritional properties of *Prangos ferulacea* (L.) lindl and *Rheum ribes* L. stems growing wild in Turkey. *International Journal of Food Sciences and Nutrition*, 58(2), 162-167. doi:https://doi.org/10.1080/09637480601154145
- Öztürk, M., Aydoğmuş-Öztürk, F., Duru, M. E., & Topçu, G. (2007). Antioxidant activity of stem and root extracts of *Rhubarb (Rheum ribes)*: An edible medicinal plant. *Food Chemistry*, 103(2), 623-630. doi:https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2006.09.005
- Raafat, K., & El-Lakany, A. (2018). Combination of *Rheum ribes* and Metformin Against Diabetes, Thermal Hyperalgesia, and Tactile Allodynia in a Mice Model. *Altern Ther Health Med*, 24(5), 33-43.
- Schmidt, J. S., Lauridsen, M. B., Dragsted, L. O., Nielsen, J., & Staerk, D. (2012). Development of a bioassay-coupled HPLC-SPE-ttNMR platform for identification of  $\alpha$ -glucosidase inhibitors in apple peel (*Malus × domestica* Borkh.). *Food Chemistry*, 135(3), 1692-1699. doi:https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2012.05.075
- Shojaei Shad, F., & Haghghi, M. J. (2018). Study of the effect of the essential oil (extract) of *rhubarb stem (shoot)* on glycosylated hemoglobin and fasting

blood glucose levels in patients with type II diabetes. *Biomedicine (Taipei)*, 8(4), 24. doi:<https://doi.org/10.1051/bmdcn/2018080424>

Şahin, H. (2022). Geleneksel/Tamamlayıcı Tıp ve Tıbbi Çaylar. In Y. K. Haspolat & S. Ertuğrul (Eds.), *Tamamlayıcı ve Geleneksel Tıp*. Ankara: Orient.

Tosun, F., & Akyüz Kızılay, Ç. (2003). Anthraquinones And Flavonoids From *Rheum ribes*. *Journal of Faculty of Pharmacy of Ankara University*, 32(1), 31-35.

Wang, J., Lu, S., Sheng, R., Fan, J., Wu, W., & Guo, R. (2020). Structure-Activity Relationships of Natural and Synthetic Indole-Derived Scaffolds as  $\alpha$ -Glucosidase Inhibitors: A Mini-Review. *Mini Reviews in Medicinal Chemistry*, 20(17), 1791-1818. doi:<https://doi.org/10.2174/1389557520666200619121003>

Wober, J., Möller, F., Richter, T., Unger, C., Weigt, C., Jandausch, A., . . . Vollmer, G. (2007). Activation of estrogen receptor- $\beta$  by a special extract of *Rheum rhaponticum* (ERr 731®), its aglycones and structurally related compounds. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 107(3), 191-201. doi:<https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2007.04.002>

Xu, L., Li, Y., Dai, Y., & Peng, J. (2018). Natural products for the treatment of type 2 diabetes mellitus: Pharmacology and mechanisms. *Pharmacological Research*, 130, 451-465. doi:<https://doi.org/10.1016/j.phrs.2018.01.015>

Yang, D., Zhao, J., Liu, S., Song, F., & Liu, Z. (2014). The screening of potential  $\alpha$ -glucosidase inhibitors from the *Polygonum multiflorum* extract using ultrafiltration combined with liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Analytical Methods*, 6(10), 3353-3359. doi:<https://doi.org/10.1039/C4AY00064A>

Zahedi, M., Hojjati, M. R., Fathpour, H., Rabiei, Z., Alibabaei, Z., & Basim, A. (2015). Effect of *Rheum Ribes* Hydro-Alcoholic Extract on Memory Impairments in Rat Model of Alzheimer's Disease. *Iran J Pharm Res*, 14(4), 1197-1206.

Zarei, M., & Mohammed Aziz Ahmed, A. (2023). The Inhibitory Activity of  $\alpha$ -Glucosidase in Methanol Extract of Some Antidiabetic Medicinal Plants in Sulaymaniyah Province. *Journal of Babol University of Medical Sciences*, 25(1), 288-296. Retrieved from <http://jbums.org/article-1-10910-en.html>



# Patients Empathy to Physicians and Patients Perception of Physicians Empathy During the Covid-19 Pandemic

Received: 20/11/2023

Published: 31/12/2023

Meryem Dilek Acar<sup>1\*</sup>, Mustafa Samancı<sup>2</sup>, Elif Dikmetaş Yardan<sup>3</sup>

1- Department of Physiology, Faculty of Medicine, Samsun University, Samsun, Türkiye

2- Department of Health Care Management, Samsun University, Samsun, Türkiye

3- Department of Health Care Management, - Ondokuz Mayıs University, Samsun, Türkiye

\* Corresponding author: meryem.acar@samsun.edu.tr

## ABSTRACT

### Objective

Physicians have a heavy workload due to their mental and physical efforts. Physicians want to be understood for coping with the stressful working conditions. In this study, the aim was to analyze patient's empathy levels to physicians, patients' perceptions of physician empathy levels especially during a crisis like a pandemic.

### Materials and Methods

The empathy levels of the patients (n=396, >18 ages) to physicians who had visited Ondokuz Mayıs University Faculty of Medicine Hospital non-emergency outpatient clinics were investigated. The same patients' perception of the physicians empathy toward them was also assessed by 'The Jefferson Scale of Patient Perceptions of Physician Empathy', a 7-point Likert-type scale. These patients' data of having/not having chronic illness and their health institution visits were evaluated. The patients characteristics compared statistically with their patients' perceptions of physician empathy levels.

### Results

The empathy levels of the patients to their physicians was high. Patients' perceptions of physician empathy toward them was also found as 5.14. The patients who did not wait for a visit to a health institution when needed during the pandemic (76.8%) have significantly high patients' perceptions of physician empathy (p<0,05).

### Conclusions

Empathy which is an important communication skill in order to cope with critical conditions should be mutual and trust is the most important issue for constructing empathy. The volunteer patients showed trust to their physicians by visiting the hospital which infected patients also visit. The patients with high empathy levels to their physicians also had high patients perception of physician empathy levels.

### Keywords

Empathy, Patients, Physicians, Covid-19, Crisis

## Covid-19 Pandemisinde Hastaların Hekimlere Karşı Empatisi ve Hastaların Hekim Kaynaklı Empati Algısı

### ÖZET

#### Amaç

Hekimlerin hem zihinsel hem de fiziksel çabaları nedeniyle ağır bir iş yükü vardır. Hekimler, stresli çalışma koşullarıyla baş edebilmek için anlaşılacak istemektedirler. Bu çalışmada özellikle pandemi gibi bir kriz durumunda, hastaların hekimlerine karşı empati düzeyleri ve hastaların hekim kaynaklı empatiyi algı düzeylerinin araştırılması amaçlandı.

#### Materyal ve Metod

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi acil dışı polikliniklerine ayaktan başvuran hastaların (n=396, >18 yaş) hekimlerine karşı empati düzeyleri tespit edildi. Aynı hastaların hekim kaynaklı empatiyi algıları da 7'li Likert tipi bir ölçek olan 'The Jefferson Scale of Patient Perceptions of Physician Empathy' ile değerlendirildi. Bu hastaların kronik bir hastalığının olup olmadığı ve sağlık kurumu ziyaretleri araştırıldı. Hastaların mevcut özellikleriyle hekim kaynaklı empatiyi algı düzeyleri istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

#### Bulgular

Hastaların hekimlerine karşı empati düzeylerinin yüksek olduğu saptandı. Hastaların hekim kaynaklı empatiyi algı puanlarının da 5,14 olduğu tespit edildi. Pandemi sırasında gerektiğinde bir sağlık kuruluşunu ziyaret etmek için beklemeyen hastaların (%76,8), hekim kaynaklı empatiyi algı düzeyinin yüksek olduğu saptandı (p<0,05).

#### Sonuç

Kritik durumlara baş edebilmek için önemli bir iletişim becerisi olan empati, karşılıklı olmalıdır ve empati kurmak için en önemli konu güvendir. Çalışmaya katılan gönüllü hastalar, enfekte hastaların da ziyaret ettiği hastaneyi ziyaret ederek hekimlerine olan güvenlerini göstermektedir.

Hekimlerine karşı empati düzeyi yüksek hastaların hekim kaynaklı empati algısının da yüksek olduğu saptanmıştır.

#### Anahtar Kelimeler

Empati, Hastalar, Hekimler, Covid-19, Kriz

### INTRODUCTION

A coronavirus (SARS-CoV-2, Covid-19) which can cause severe acute respiratory syndrome affect whole world (WHO, 2020). Physicians have a sense of responsibility and they serve great effort to prevent the virus from spreading (Barello et al., 2020). However, due to the high risk of contracting the virus, physicians have a fear for themselves and for their family members (Urooj et al., 2020). This viral infection caused a crisis affecting the mental health of healthcare professionals (Pappa et al., 2020). Because of the empathy humanises the relationship between the patients and the physicians, empathy can facilitate coping with this critic disease (King et al., 2016; Eby, 2018; Barello and Graffigna, 2020). Empathy is the ability to understand another person's personal experience. Empathy does not only include emotional and cognitive properties but this ability must also have a reflected behavioral feature to the communicated person (Moudatsou et al., 2020). As every human being, patients want to be understood and be respected by the physicians during the medical care (Eby, 2018). Physicians also have the same expectations because of the great burden of responsibility they have to face with, especially during a crisis like the pandemic that can affect their mental health (King et al, 2016; Barello et al., 2020; Pappa et al. 2020). The aim of the study was to investigate the empathy levels of the patients to physicians and the physicians empathy perceived by these patients, also compare the patients characteristics with their patients' perceptions of physician empathy results.

### MATERIAL METHOD

The approval of the study was obtained from Ondokuz Mayıs University (OMUKAEK No: 2020/555). Ministry of Health of

Turkiye (Form: 2020-08-18T06\_18\_14) and Provincial Health Directorate (No: 26521195-604.02) also approved the study.

G\*Power 3.1.9.7 Statistical Power Analysis for windows was used to estimate the sample size. Sample size was calculated to provide a power = 95 % (type II error) and a level of significance at  $\leq 2$  % (type I error). The effect size was assumed to be large. Therefore, this cross-sectional study was designed for at least 112 patients (Ölmez, 2019). The data collection was provided through 'Google Forms' in which the names of the patients were not visible. The research conducted between the dates 21.10.2020 and 21.06.2021.

The patients (n=396, >18 ages) who had visited different non-emergency outpatient clinics in Ondokuz Mayıs University Faculty of Medicine Hospital were randomly selected and they were asked to complete the survey voluntarily. These patients were guaranteed complete confidentiality (World Medical Association Declaration of Helsinki, 2017).

The 'Google Forms' created for collecting the data of gender, having/not having chronic illness, status of waiting/not waiting for a visit to a health institution when needed during the pandemic, visited/not visited their family physician during the pandemic, the empathy status of the patients to physicians and the patients' perception of the physicians empathy toward them. "The Jefferson Scale of Patient Perceptions of Physician Empathy" (JSPPE) was used for defining physicians' empathy (Yıldız, 2019). JSPPE was initially developed as a 5-point Likert-type scale by Kane et al. (Kane et al., 2007). The scale later became a 7-point Likert-type scale. One point indicates that the patient strongly disagrees with the opinion, 4 points indicate that the patient is undecided and 7 points strongly agree (Yıldız, 2019).

Data were analyzed using SPSS statistical software package program (version 22.0; SPSS). The empathy status of the patients to physicians were evaluated using numbers and

percentages (Table 1). According to the results of the normality test, since the skewness and kurtosis values of the scale were between +1 and -1, and the data showed a normal distribution, parametric tests were used for determining JSPPE levels (Table 2). The Cronbach's Alpha value is 0.881 which provided the scale's reliability for this study. According to the validity analysis, the Kaiser-Meyer-Olkin (KMO) value is 0.920 and the study is suitable for factor analysis. JSPPE scale expression means were also analyzed (Table 3). The patients characteristics and their JSPPE results were compared by Independent T test Analysis (Table 4). Type 1 error was accepted as  $p < 0,05$ .

## RESULTS

**Table 1.** The empathy status of the patients to physicians.

	Variables	Number(n)	Percent(%)
Due to the high risk of transmission of Covid-19, I understand my physicians' fears for their health	a	360	90.9
	b	7	1.8
	c	29	7.3
Due to the high risk of transmission of Covid-19, I understand my physicians' fears for their family's health	a	376	94.9
	b	4	1.0
	c	16	4.0
Mainly due to the Covid-19 pandemic, I understand my physicians' struggle during the diagnosis and the treatment process	a	378	95.5
	b	5	1.3
	c	13	3.3
Due to the personal protective equipment (mask/masks/ visor, etc.) I am aware of the physical difficulties of my physician	a	383	96.7
	b	4	1.0
	c	9	2.3
Since I am aware of my physicians' struggles, I listen to them carefully and understand what I have to do during the diagnosis and the treatment processes	a	387	97.7
	b	2	0.5
	c	7	1.8

a: I agree

b: I disagree

c: I partially agree

**Table 2.** The mean, the range and the normality test results of the JSPPPE.

<b>N</b>	396
<b>Mean</b>	5.14
<b>Min.</b>	1.20
<b>Max.</b>	7.00
<b>Variance</b>	1.58
<b>Skewness</b>	-0.621
<b>Kurtozis</b>	-0.90

The item of the JSPPPE which the patients gave the highest score is “item 6: during the Covid-19 pandemic, my physician obeys the necessary privacy rules when examining me or talking to me” and the item which the patients gave the least score is “item 7: during the Covid-19 pandemic, my physician is always in a hurry” (Table 3).

**Table 3.** The ranges, the means and the standard deviations of the scale expressions of JSPPPE.

<i>Scale Expressions</i>	<i>Min</i>	<i>Max</i>	<i>Mean</i>	<i>SD</i>
<i>1- During the Covid-19 pandemic, my physician has a perspective as I have</i>	1.00	7.00	5.25	1.676
<i>2- During the Covid-19 pandemic, my physician asks about my daily life</i>	1.00	7.00	5.12	1.943
<i>3- I feel like my physician is taking care of me during the Covid-19 pandemic</i>	1.00	7.00	5.37	1.789
<i>4- During the Covid-19 pandemic, my physician looks concerned about me, understands my emotions and fears</i>	1.00	7.00	5.43	1.698
<i>5- During the Covid-19 pandemic, my physician concerns about my physical discomfort, also about my feelings and my needs</i>	1.00	7.00	4.76	1.965
<i>6- During the Covid-19 pandemic, my physician obeys the necessary privacy rules when examining me or talking to me</i>	1.00	7.00	6.09	1.313
<i>7- During the Covid-19 pandemic, my physician is always in a hurry</i>	1.00	7.00	3.93	2.143
<i>8- During the Covid-19 pandemic, my physician asks me how I feel about my problems</i>	1.00	7.00	5.21	1.909
<i>9- During the Covid-19 pandemic, my physician thinks of my wishes when making decisions</i>	1.00	7.00	5.03	1.583
<i>10- During the Covid-19 pandemic, my physician evaluates events through my eyes</i>	1.00	7.00	5.22	1.731

56.6% of the volunteer patients participating in the study were women. 87.9% of them indicated that they do not have any chronic illnesses. 76.8% of them did not wait for a visit to a health institution during the Covid-19 pandemic. 71.5% of them indicated that they did not visit family physicians during the pandemic (Table 4).



**Table 4.** The comparison of descriptive features of the study participants and the JSPPES results of these patients (Independent Sample T-Test Analysis, SPSS).

	Variables	Number (n)	JSPPES
<b>Gender</b>	Male	172	5.19 ± 1.20
	Woman	224	5.10 ± 1.30
	<b>P</b>		<b>.500</b>
<b>Do you have any chronic illnesses?</b>	Yes	48	5.06 ± 1.27
	No	348	5.15 ± 1.26
	<b>P</b>		<b>.634</b>
<b>Did you wait for a visit to a health institution during the Covid-19 pandemic?</b>	Yes	92	4.80 ± 1.31
	No	304	5.24 ± 1.22
	<b>P</b>		<b>.003</b>
<b>Did you visit your family physician during the Covid-19 pandemic?</b>	Yes	113	5.26 ± 1.13
	No	283	5.09 ± 1.30
	<b>P</b>		<b>.209</b>

## DISCUSSION

The physicians, as other healthcare workers, are expected to demonstrate empathy (Singh, 2017). However, there are mutual expectations during social relationships; empathy, support, respect and trust (Çicekci et al. 2017). Healthcare professionals are frontline workers of the pandemic (Galbraith et al., 2020). Although the Covid-19 pandemic affects whole populations, one of the most vulnerable group is healthcare workers due to the risks of infection (Pappa et al. 2020; Montemurro, 2020). This is especially important because this undesirable risk damage healthcare workers' mental health (Viswanathan et al., 2020). Studies have shown increased rates of healthcare workers who suffered from burnout, depression, anxiety and sleep disturbances (Pappa et al. 2020; Galbraith et al., 2020; Que et al., 2020; Correia and Almeida, 2020; Banerjee et al., 2020). However, as other healthcare workers physicians serve their patients with great effort (Viswanathan et al., 2020). Therefore, all

healthcare professionals need to be supported, just like their patients (The Lancet Psychiatry, 2020).

Trust in healthcare providers and sharing their perspectives for building empathy can help healthcare professionals to focus on stressful events like a pandemic (Barello and Graffigna, 2020). However, rude behavior of the patient and in return arrogant behavior of the physician, have an undesirable effect on the physician-patient relationship. The undesirable result would be the decreased healing capability of the physician (Singh, 2017).

There is a relationship between physician empathy and patient trust (Mei et al., 2020; Wu et al., 2021). The patients (76.8%) who did not wait for a visit to health institution when needed during the Covid-19 pandemic have statistically high patients' perception of the physicians empathy ( $p < 0,05$ ). The current study shows that the patients who did not wait for a visit to a health institution during Covid-19 pandemic trust their physicians.

The nonverbal manner of empathy encourages trust between healthcare workers and patients. Some of the nonverbal empathy behaviors are universal and the effect is obvious on patient satisfaction. Patients observe expressions, information exchange, affective tone of the physicians during clinical visits (Lorié et al., 2017). The brain regions which have function in controlling motor behavior and social interaction has common or associated areas (Wolpert et al., 2003). The human mirror neuron system take parts of the inferior frontal cortex and the posterior parietal cortex (Koski et al., 2003). Activation of these mirror neurons are associated with motor cognition but also with interpersonal cognition (Gallese et al., 2004; Schulte-Ru"ther et al., 2007). Motor plans (Iacoboni et al., 2005) or emotions (Carr et al., 2003) recruit the activation of the inferior frontal cortex; probably the mirror neurons (Schulte-Ru"ther et al., 2007). The mirror neurons activity provides empathic abilities during passive viewing of another person (Schulte-Ru"ther et al., 2007). Empathy affects the quality of communication which healthcare workers are trying to

provide (Lorié et al., 2017). Winning patients' trust gives physicians the opportunity to achieve accurate and reliable information for medical treatment (Hagerty and Partusky, 2003; Boysen et al., 2017). The pandemic is a critic condition that the population has to face and trust would be the most effective sense in the physician-patient relationship for overcoming the critic conditions (Roubillea et al., 2020).

The current study is conducted during the ongoing pandemic between the dates 21.10.2020 and 21.06.2021. 71.5% of the patients declared that they didn't visit their family physician since the beginning of the pandemic. According to the Ministry of Health data, the number of visits to primary care institutions per person per year is 3.5 for 2019, for 2020 it is 3.0, and for 2021 it is 2,9 (Republic of Türkiye Ministry of Health, Health Statistics Yearbook 2019; 2020; 2021). Trust in primary healthcare requires being interested in the patient's medical situation and other possible issues. The patient's expectation is also important when developing a sense of trust in the institution (Redsell et al., 2007; Abrahamsson et al., 2015; Boysen et al., 2017). Probably, the volunteer patients trust their family physicians for medical care but maybe they were not feeling that the institution had enough equipment to reduce Covid-19 which is an unusual infection not only effecting the respiratory system.

### Conclusions and Limitations

The high empathy levels of the volunteer patients allowed them to perceive the high empathy levels of their physicians. However, due to the heavy workload of the physicians, they cannot participate such a study in which they can evaluate patients empathy.

### Author Contributions

The authors made significant contributions to this research, as indicated in the order.

Plan, design: Acar MD, Samancı M, Yardan Dikmetaş E.

Material, methods and data collection: Acar MD, Samancı M.

Data analysis and comments: Acar MD, Samancı M, Yardan Dikmetaş E.

Writing and corrections: Acar MD.

### Conflict of Interest

The authors declare that there is no conflict of interest.

### Funding

The authors received no financial support for this research.

## REFERENCES

- Abrahamsson, B., Berg, M.L., Jutengren, G., Johnsson, A. (2015). To recommend the local primary health-care centre or not: What importance do patients attach to initial contact quality, staff continuity and responsive staff encounters? *International Journal for Quality in Health Care*, 27 (3), 1–11. DOI:10.1093/intqhc/mzv017
- Banerjee, D., Vaishnav, M., Rao, T.S., Raju, M.S., Dalal, P.K., Javed, A., et al. (2020). Impact of the COVID-19 pandemic on psychosocial health and well-being in South-Asian (World Psychiatric Association zone 16) countries: a systematic and advocacy review from the Indian Psychiatric Society. *Indian J Psychiatry*, 62 (9), 343.
- Barello, S., Palamenghi, L., Graffigna, G. (2020). Empathic communication as a "Risky Strength" for Health during the COVID-19 Pandemic: the Case of Frontline Italian Healthcare Workers. *Patient Education and Counseling*, 103 (10), 2200-2202. DOI:10.1016/j.pec.2020.06.027
- Barello, S., Graffigna, G. (2020). Caring for Health Professionals in the COVID-19 Pandemic Emergency: Toward an "Epidemic of Empathy" in Healthcare. *Front Psychol*, 11, 1431. DOI: 10.3389/fpsyg.2020.01431
- Boysen, G.N., Nyström, M., Christensson, L., Herlitz, J., Sundström, B.W. (2017). Trust in the early chain of healthcare: lifeworld hermeneutics from the patient's perspective. *Int J Qual Stud Health Well-being*, 12 (1), 1356674. <https://doi.org/10.1080/17482631.2017.1356674>
- Carr, L., Iacoboni, M., Dubeau, M. C., Mazziotta, J. C., Lenzi, G. L. (2003). Neural mechanisms of empathy in humans: A relay from neural systems for imitation to limbic areas. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 100, 5497–5502.
- Cicekci, F., Duran, N., Ayhan, B., Arican, S., Ilban, O., Kara, I., et al. (2017). The communication between patient relatives and physicians in intensive care units. *BMC Anesthesiol*, 17 (97). DOI: 10.1186/s12871-017-0388-1

- Correia, I., Almeida, A.E. (2020). Organizational Justice, Professional Identification, Empathy, and Meaningful Work During COVID-19 Pandemic: Are They Burnout Protectors in Physicians and Nurses? *Front Psychol*, 11. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2020.566139>
- Eby, D. (2018) Empathy in general practice: its meaning for patients and doctors. *Br J Gen Pract*, 68 (674), 412-413. DOI: 10.3399/bjgp18X698453
- Galbraith, N., Boyda, D., McFeeters, D., Hassan, T. (2020). The mental health of doctors during the COVID-19 pandemic. *BJPsych Bull*, 45 (2), 1–4. <https://doi.org/10.1192/bjb.2020.44>
- Gallese, V., Keysers, C., & Rizzolatti, G. (2004). A unifying view of the basis of social cognition. *Trends in Cognitive Sciences*, 8, 396–403.
- Hagerty, B.M., Partusky, K.L. (2003). Reconceptualizing the nurse-patient relationship. *Journal of Nursing Scholarship*, 35 (2), 145–150.
- Iacoboni, M., Molnar-Szakacs, I., Gallese, V., Buccino, G., Mazziotta, J. C., & Rizzolatti, G. (2005). Grasping the intentions of others with one's own mirror neuron system. *PLoS Biology*, 3, e79.
- Kane, G.C., Gotto, J.L., Mangione, S., West, S., Hojat, M. (2007). Jefferson Scale of Patient's Perceptions of Physician Empathy: preliminary psychometric data. *Croat Med J*, 48 (1), 81-6.
- King, D.B, Kamble, S., DeLongis, A. (2016). Coping with influenza A/H1N1 in India: empathy is associated with increased vaccination and health precautions. *International Journal of Health Promotion and Education*, 54 (6), 283-294. DOI:10.1080/14635240.2016.1174950
- Koski, L., Iacoboni, M., Dubeau, M. C., Woods, R. P., & Mazziotta, J. C. (2003). Modulation of cortical activity during different imitative behaviors. *Journal of Neurophysiology*, 89, 460–471.
- Lorié, Á., Reiner, D.A., Phillips, M., Zhang, L., Riess, H. (2017). Culture and nonverbal expressions of empathy in clinical settings: A systematic review. *Patient Educ Couns*, 100 (3), 411-424. DOI: 10.1016/j.pec.2016.09.018
- Mei, Y., Xu, X., Li, X. (2020). Encouraging Patient Engagement Behaviors from the Perspective of Functional Quality. *Int J Environ Res Public Health*, 17 (22), 8613. <https://doi.org/10.3390/ijerph17228613>
- Montemurro, N. (2020). The emotional impact of COVID-19: From medical staff to common people. *Brain Behav Immun*, 87. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.03.032>
- Moudatsou, M., Stavropoulou, A., Philalithis, A., Koukoulis, S. (2020). The Role of Empathy in Health and Social Care Professionals. *Healthcare (Basel)*, 8 (1), 26. DOI: 10.3390/healthcare8010026
- Ölmez, E.H. (2019). Hekim Empatisi ve Hekim Empatisi Konusunda Hastanın Algı Düzeylerinin Ölçümü: Özel Hastaneler Örneği. *Yüksek Lisans Tezi, Beykent Üniversitesi, Hastane ve Sağlık Kurumları Yönetimi Bilim Dalı, İstanbul.*
- Pappa, S., Ntella, V., Giannakas, T., Giannakoulis, V.G., Papoutsis, E., Katsaounou, P. (2020). Prevalence of depression, anxiety, and insomnia among healthcare workers during the COVID-19 pandemic: A systematic review and meta-analysis. *Brain Behav Immun*, 88, 901-907. DOI: 10.1016/j.bbi.2020.05.026
- Que, J., Le Shi, J.D., Deng, J., Liu, J., Zhang, L., Wu, S., et al. (2020). Psychological impact of the COVID-19 pandemic on healthcare workers: a cross-sectional study in China. *Gen Psychiatry*, 33, e100259. DOI: 10.1136/gpsych-2020-100259
- Redsell, S., Stokes, T., Jackson, C., Baker, R. (2007). Patients' account of the differences in nurses' and general practitioners' roles in primary care. *Journal of Advanced Nursing*, 57 (2), 172–180.
- Republic of Türkiye Ministry of Health, Health Statistics Yearbook 2019. (Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Sağlık İstatistikleri Yıllığı. <https://sbsgm.saglik.gov.tr/Eklenti/40564/0/saglik-istatistikleri-yilligi-2019pdf.pdf>, 2019)
- Republic of Türkiye Ministry of Health, Health Statistics Yearbook 2020. (Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Sağlık İstatistikleri Yıllığı. <https://sbsgm.saglik.gov.tr/Eklenti/43399/0/siy2020-tur-26052022pdf.pdf>, 2020)
- Republic of Türkiye Ministry of Health, Health Statistics Yearbook 2021. (Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Sağlık İstatistikleri Yıllığı <https://sbsgm.saglik.gov.tr/Eklenti/45316/0/siy2021-turkcepdf.pdf>
- Roubillea, C., Ribsteina, J., Hurpinb, G., Feslera, P., Fiatac, E., Roubille, F. (2020). Confidence vanished or impaired until distrust in the doctor-patient relationship because of COVID-19 Confidence vanished or impaired until distrust: "COVID" in relationship. *Rev Med Interne*, 42 (1), 58-60. DOI: 10.1016/j.revmed.2020.10.007
- Singh, M. (2017). Intolerance and Violence Against Doctors. *The Indian Journal of Pediatrics*, 84, 768–773.
- Schulte-Rüther, M., Markowitsch, H.J., Fink, G.R., Piefke, M. (2007). Mirror neuron and theory of mind mechanisms involved in face-to-face interactions: a functional magnetic resonance imaging approach to empathy. *J Cogn Neurosci*, 19(8), 1354-72. doi: 10.1162/jocn.2007.19.8.1354. PMID: 17651008.
- The Lancet Psychiatry. (2020) Isolation and inclusion. *Lancet Psychiatry*, 7 (5), 371. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(20\)30156-5](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(20)30156-5)

Urooj, U., ANSARI, A., SIRAJ, A., KHAN, S., TARIQ, H. (2020). *Expectations, Fears and Perceptions of doctors during Covid-19 Pandemic. Pak J Med Sci*, 36 (COVID19-S4), 37-42. DOI: 10.12669/pjms.36.COVID19-S4.2643

Viswanathan, R., Myers, M.F., Fanous, A.H. (2020). *Support Groups and Individual Mental Health Care via Video Conferencing for Frontline Clinicians During the COVID-19 Pandemic. Psychosomatics*, 61 (5), 538–543.

Wolpert, D. M., Doya, K., & Kawato, M. (2003). *A unifying computational framework for motor control and social interaction. Philosophical Transactions of the Royal Society of London, Series B, Biological Sciences*, 358, 593–602.

World Medical Association Declaration of Helsinki. (2017). *Ethical principles for medical research involving human subjects. Retrieved March 15, 2017, from <http://www.wma.net/Portals/0/PDFFiles/229/helsingfors.pdf>, 2008.*

World Health Organization. (2020). *Current novel coronavirus (2019-nCoV) outbreak. <https://www.who.int/health-topics/coronavirus>. DOI:10.1111/j.1365-2648.2006.04085.x*

Wu, Q., Bachelor, Z., Wang, P. (2021). *The Relationship Between the Physician-Patient Relationship, Physician Empathy, and Patient Trust. J Gen Intern Med. DOI: 10.1007/s11606-021-07008-9*

Yıldız, M. (2019). *Hekimlerde Ölçülen Empati ile Hastaların Bu Hekimlerde Algıladığı Empati Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi. Tıpta Uzmanlık Tezi Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi Aile Hekimliği Kliniği, Bursa.*



# APELIN-13 AND EPILEPSY

Received: 16/10/2023

Published: 31/12/2023

Fatma Banu AYCIK\* Erdal AGAR

Department of Physiology, Faculty of Medicine, Ondokuz Mayıs University, Samsun, Türkiye

\*Corresponding author: fatmabanus@gmail.com

## ABSTRACT

Apelin, a neuropeptide, is a typical endogenous ligand of G protein-coupled apelin receptor, APJ. Apelin mRNAs, proteins and APJ are commonly found in peripheral tissues and the central nervous system (CNS). Thus apelin-APJ system may be related to many physiological and pathological processes such as epilepsy. Epilepsy is severe chronic neurological disease and affects millions of people worldwide. Disruption of the balance between excitation and inhibition can cause epilepsy. There are few studies about apelin and epilepsy interactions. Apelin-13 decreased the incidence of PTZ-induced seizure in rats and appeared preservative effects and decreased markers of cell injury and death in primary cortical glia-neuron co-culture of rat against PTZ-induced toxicity through its calcium blocking, antioxidant, anti-apoptotic and anti-inflammatory properties. Other study demonstrated protective effects of apelin against neuronal death in epilepsy both *in vitro* and *in vivo*. Conversely, apelin-13 increased the spike frequency of penicillin-induced epileptiform activity in rat. In another study investigating the relationship between cannabinoid CB1 receptors and apelin, it was also shown that apelin-13 has a proconvulsant effect in penicillin model epilepsy. Clarifying the effect of apelin on epilepsy will be important for the development of treatment.

## Keywords:

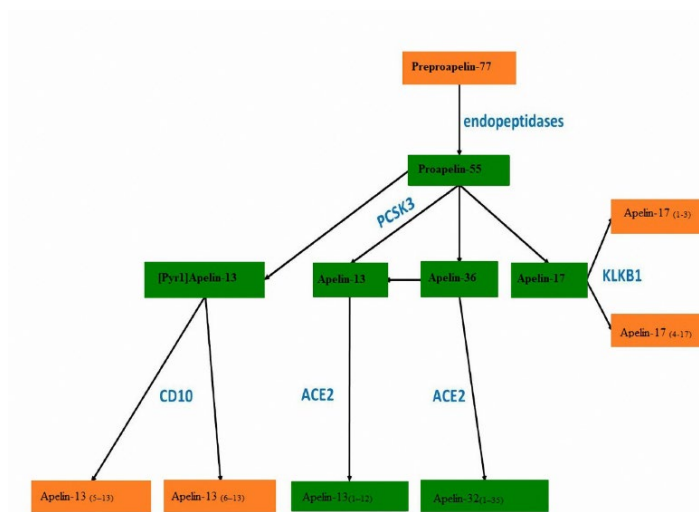
*Apelin-13, APJ, Neuroprotection, Epilepsy*

## INTRODUCTION

In 1993, O'Dowd et al. discovered a gene with a similar sequence to the angiotensin-II type I receptor gene. This gene, named APJ, was referred to as the orphan receptor till its endogenous ligand was explored by Tatemato et al. in 1998 (Tatemato et al., 1998). Since APJ can not bind to angiotensin II and there was no endogenous ligand which interacts it, APJ considered as orphan receptor (Ivanov et al., 2022). In humans, mRNA of APJ has been found in many peripheral and central tissues, such as stomach, liver, pancreas, vascular endothelial and smooth muscle cells, adipose tissue, placenta, lungs, heart, thymus, prostate, testis, ovary, spleen, intestines and brain (Devic et al., 1999; Lee et al., 2000; O'Carroll et al., 2000; Medhurst et al., 2003).

Apelin was first described in 1998 by Tatemato et al. (1998) from bovine gastric juice. In humans, the apelin gene is located on chromosome Xq 25–26, 1 (Lee et al., 2000) and originates from 77 amino acids (Kawamata et al., 2001). Preproapelin is then broken down into fragments with different numbers of amino acids such as 12, 13, 17, 36 (Figure 1). It is suggested that apelin-13 is eight times more effective than apelin-17 and sixty times more effective than apelin-36 (Tatemato et al., 1998). Dissimilar apelin isoforms have distribution, expression and binding capacity, so its

effect can be different, apelin-13 has the most powerful bioactivity and receptor binding capacity, also has a lot of biological functions (Zhang et al., 2023). The apelin-APJ system is mostly found in the central nervous system (CNS) (Zhang et al., 2023) for example hippocampus, cerebellum, striatum, and hypothalamus in addition to peripheral tissues (Hosoya et al., 2000; Reaux et al., 2001). All of these findings show that apelin may participate important processes in the CNS and periphery.



**Fig 1.** The inactive 77-amino acid preproapelin is converted to Apelin-55, which can bind to the apelin receptor via endogenous nucleases. Apelin-55 can form 4 isoforms; Apelin-13, Apelin-17, Apelin-36 and [Pyr1] Apelin-13. CD10 (Neprilysin) inactivates Apelin-13 and thus can create two inactive isoforms of Apelin-13 (5–13aa and 6–13aa). Additionally, angiotensin-converting enzyme (ACE2) converts Apelin-13 and Apelin-36 into their active forms, Apelin-13(1–12) and Apelin-32(1–35). (Green color indicates functional fragments, red color indicates non-functional fragments, blue color indicates cleavage enzymes.) (Ivanov et al., 2022).

A recent literature study has been conducted to reveal the role of apelin in epilepsy. And these scans were carried out by combinations of the keywords Apelin, Apelin-13, APJ, Neuroprotection, Epilepsy (scanned in Pubmed, Google Academic and Web of Science databases). Epilepsy is a neurological disease which is repetitive, stereotyped, and

transient, induced by abnormal discharge of brain neurons (Zhang et al., 2023). Previous studies have generally focused on the neuroprotective effects of the apelin-APJ system in epilepsy (Kalantaripour et al., 2017; Dong et al., 2020; Zhou et al., 2021). Increased exogenous apelin-13 blocked upregulation of APJ receptor, it reduced seizure threshold and cortical neuronal inflammatory damage (Kalantaripour et al., 2016). The reason of APJ expression's increase may be related to the protective mechanisms for prevent in PTZ toxicity (Kalantaripour et al., 2016). Also, APJ activation decreased epileptic activity in kainic acid-induced status epilepticus (SE) and according to patch-clamp recordings the apelin-APJ system regulated postsynaptic currents mediated by NMDA receptor (Zhang et al., 2023). Apelin induces cellular prosurvival signaling in neurons, it protects neurons from excitotoxicity which is induced by NMDA receptor (Zeng et al., 2009; 2010). Down regulation of GluN2B expression can be possible mechanism which is facilitated inflammatory pain by apelin-13 (intrathecally) (Lv et al., 2020). Thus, treatments that regulate the activities of the apelin-APJ system may protect against diseases that involve excitotoxicity (mediated by NMDA receptor), including stroke, epilepsy, neurodegenerative disease (Zhang et al., 2023).

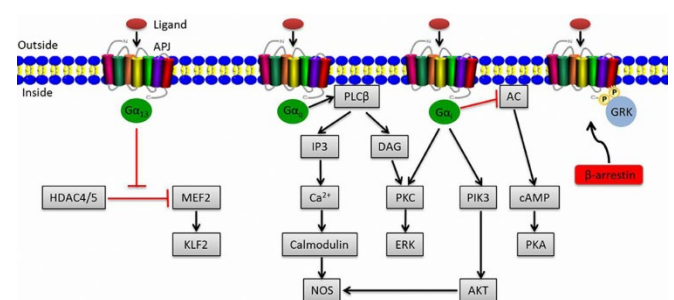
Naloxone or apelin antagonist F13A did partial inhibition of seizure, APJ and opioid receptors have a role in apelin-13's antiepileptic effects but the different mechanism may be involved (Xu et al., 2009; Lv et al., 2012). Apelin's and its receptor's mRNA and protein are located in amygdala, hippocampus and cerebral cortex (Hosoya et al., 2000; Lee et al., 2000; Medhurst et al., 2003). These regions are related to learning and memory. Epilepsy is often associated with cognitive dysfunction, including poor memory (Yu et al., 2024). Intracerebroventricular injection of apelin-13 (2 µg/rat/d) enhanced memory impairment in rats, mediated by the PI3K and ERK1/2 pathways (Li et al., 2016). On the other hand there are some studies shown opposite result of these. Apelin-13 (1 nmol/mouse, i.c.v.) afflicted the formation of short-term memory, and inhibited

consolidation (Han et al., 2014). Although apelin (i.c.v.) inhibited fear acquisition, did not block fear consolidation or expression in fear memory of rats (Han et al., 2014). Apelin-13 (1, 2 and 3  $\mu\text{g}/\text{rat}$ ) applicated into the substantia nigra decreased both the increase inescape latency and distance traveled in the Morris water maze test in the rat parkinson model (Haghparast et al., 2018). The treatment methods, doses, animal species, and memory models may be cause of the contradictory effects of apelin on learning and memory (Lv et al., 2020). To understand apelin-APJ system on memory, more studies are needed.

Neuro inflammatory is a major element in seizure's pathophysiology (Vezzani et al., 2008). Seizure raised inflammatory mediators in brain which involved in production and promotion of epileptic activities in experimental studies (Simoni et al., 2000; Gorter et al., 2006). For example, interleukin-1 beta (IL-1b), TNF- $\alpha$  (Turrin and Rivest, 2004) and interleukin-1 beta receptor type I (Ravizza and Vezzani, 2006) expression increased during seizure. Astrocytes are the most abundant glia cell type in the CNS and have important roles in the pathology of neurological disorders. These cells have talent to release inflammatory cytokines which support neuro-inflammation (Simoni et al., 2000). Apelin-13 inactivated astrocytes in the brain cortex of rat while PTZ activates astrocytes. Supression of astrocyte activation and following neuro inflammation can be another mechanism for apelin's antiepileptic and protective effects. (Kalantaripour et al., 2016).

The neuroprotective effect of apelin against NMDAR-mediated excitotoxic damage and its effect in raising the activation of kinases that ensure cell survival investigated in primary rodent hippocampal cultures and human NT2.N neurons (O'Donnell et al, 2007). Apelin induces neuronal activation of Raf/ERK-1/2 and AKT, which is protective against neuronal excitotoxicity caused by quinolinic acid (QUIN) exposure, as well as in HIV-infected human macrophages (O'Donnell et al., 2007). Apoptosis and necrosis events cause mitochondrial depolarization and increase in reactive O<sub>2</sub> species (ROS). ROS and oxidative

stress have role in the pathogenesis of epilepsy (Taiwo et al., 2023). Apelin-13 inhibited oxidative stress via regulating the activities of ROS, malondialdehyde and superoxide dismutase. These results shown that apelin-13 have a neuroprotective effect (Chen et al., 2022) (Figure 2). The role of apelin-13 (1-5 nM) on apoptosis in mouse primary cortical neuron culture was investigated and it was shown that it significantly reduced serum deprivation-induced ROS production, mitochondria depolarization, caspase-3 activation and cytochrome c release in neurons (Zeng et al., 2010). Apelin-36 inhibits NMDA-mediated Ca<sup>2+</sup> accumulation in cerebrocortical neurons but does not affect the Ca<sup>2+</sup> accumulation induced by K<sup>+</sup> depolarization (Cook et al., 2011). G protein-coupled receptor ligands can induce neuronal Ca<sup>2+</sup> transmission (Deiva et al., 2004). Similarly, apelin induces Ca<sup>2+</sup> transition in cerebrocortical neurons in a dose-dependent manner (Cook et al., 2011). Considering the intense expression of the apelin receptor by human NT2.N neurons, apelin-36, apelin-17, and apelin-13 have been shown to increase intracellular Ca<sup>2+</sup> levels (Choe et al., 2000). The decrease in response, especially after repeated exposures, is the first evidence of the desensitization process that regulates apelin signaling (Masri et al., 2004).



**Fig 2.** Signaling pathways of the apelin/APJ system. Gi and Gq-mediated APJ signaling causes activation of protein kinase C (PKC), phosphatidylinositide 3-kinase (PI3K), and nitrous oxide synthase (NOS) pathways, while inhibiting adenylate cyclase (AC). In endothelial cells, binding of the ligand activates the G13-dependent pathway, allowing transcription of myocyte enhancer factor-2 (MEF2). G protein-coupled receptor kinase (GRK) and  $\beta$ -arrestin are

involved in the G protein-independent pathway of the apelin/APJ system (Tian et al., 2020).

In patients with temporal lobe epilepsy, apelin's expression level increases in comparison to healthy controls, and raises gradually after seizures (Dingledine et al., 2014). Disruption of apelin-APJ signaling aggravates PTZ-induced seizures, and apelin-13 suppresses astrocyte activation and subsequent neuroinflammation (Zhang, 2011). By means of the ability of apelin decrease intracellular  $Ca^{2+}$ , inhibit ROS generation and COX2 (Cyclooxygenase2), has neuroprotection in the PTZ model of epilepsy (Kalantaripour et al., 2017). Although apelin expression is upregulated in epileptic models, neurological death is still continue (Lv et al., 2020). Endogen apelin isn't enough to keep nerve survival, so more experiments should be done about exogenous apelin (Li et al., 2022). The reason of apelin expression increased in lithium–pilocarpine-induced epilepsy in rats and in patients with drug-resistant temporal lobe epilepsy, it can be related to compensatory mechanism (Zhang et al., 2011). Apelin-13 blocked seizure induction and neuronal loss in an experimental rat epilepsy (Kalantaripour et al., 2016). Apelin expression was significantly higher according to normal control in the hippocampus and adjacent cortex (Zhang et al., 2011). Apelin regulates apoptosis-associated protein expression, inhibits mGluR1 pathway, and increases p-AKT level in neurons, thus providing protection against neuronal damage (Dong et al., 2020).

In patients with temporal lobe epilepsy and in a pilocarpine-induced rat experimental epilepsy model, apelin expression increased in hippocampus and cortex structures (Zhang et al., 2011). The plasma apelin level in children with idiopathic generalized epilepsy treated with valproic acid was higher according to the control group (Meral et al., 2011). However, the reason for the increase in both the expression and plasma levels of apelin is unknown. The antinociceptive effect of apelin-13 (0.3, 0.5, 0.8 and 3  $\mu$ g, i.c.v.) on opioid receptors, they also obtained a bell-shaped dose response curve (Xu et al., 2009). They determined that the most effective dose was 0.8  $\mu$ g apelin-13 (i.c.v.) (Xu et al., 2009). A

possible mechanism may be that apelin acts as an agonist at low concentrations and as a partial agonist at high concentrations (Xu et al., 2009). Apelin may act as a partial calcium agonist in  $Ca^{2+}$  influx into the cell (Zeng et al., 2010). Uçar (2015) examined the effect of apelin-13 on epileptiform activity in penicillin model epilepsy, 15  $\mu$ g apelin-13 (the most effective dose) increased the epileptic activity and a bell-shaped dose-response curve was obtained. Effective doses of apelin may have acted as a calcium agonist (Uçar, 2015). In different studies showing the chemotaxic effect of apelin-13 and its effect on gastrointestinal transit, a bell-shaped dose-response curve was obtained (Hosoya et al., 2000; Lv et al., 2011). In our previous study, we shown that the proconvulsant effect of apelin-13 on penicillin-induced epilepsy (Şen, 2016). This effect of apelin-13 may be since it induces neuronal  $Ca^{2+}$  transfer. Because apelin dose-dependently induces  $Ca^{2+}$  permeation in cerebrocortical neurons, it is also compatible with studies conducted on human NT2.N neurons (Choe et al., 2000). Activating neuronal  $Ca^{2+}$  transients, blocking NMDA receptor-mediated  $Ca^{2+}$  influx to defend against excitotoxicity, can stimulated by some GPCR ligands (Meucci et al. 2000, Deiva et al. 2004, Limatola et al. 2005, Yao et al. 2009). Likewise, apelin triggered dose-dependent and oscillatory  $Ca^{2+}$  transients in cerebrocortical neurons (Cook et al., 2011). Neuroprotective chemokine GPCR ligands which trigger IP3 signaling can stimulate transient receptor potential canonical channels, a superfamily of  $Ca^{2+}$  permeable channels. These channels blocked intracellular  $Ca^{2+}$  during NMDAR activation (Yao et al. 2009). The modulation of apelin on channels can be a possibility for further investigation (Cook et al., 2011).

Apelin-36 activation of conventional ( $\alpha$ ,  $\beta$ I- $\beta$ II,  $\gamma$ ) or novel ( $\delta$ ,  $\epsilon$ ,  $\eta$ ,  $\theta$ ) PKC isoforms. PKC activation necessitates  $Ca^{2+}$  and/or lipid second messengers, i.e. DAG (Cook et al., 2011). PKC phosphorylation by apelin is inhibited via inhibitors of conventional and novel PKC isoforms, GF109203X and chelerythrine chloride. On the other hand 2-APB (inhibitor of  $Ca^{2+}$  release from IP3 receptors) did not inhibit PKC phosphorylation because PKC phosphorylation happens



before its activation by  $Ca^{2+}$ . On the contrary, 2-APB inhibited ERK1/2 phosphorylation mediated by apelin, thus  $Ca^{2+}$ -dependent conventional PKC isoforms may underlying mechanism apelin activation of ERK1/2 (Cook et al., 2011). Apelin activates  $Ca^{2+}$  transients and reduces excitotoxic NMDA-R and calpain activity. And also, they correlate to raised  $Ca^{2+}$  response to apelin with decreased response to NMDA, directly linking apelin-induced  $Ca^{2+}$  transients to NMDA receptor attenuation (Cook et al., 2011). Some dissimilarity of apelin's effect suggest a different mechanism of low-dose apelin neuroprotection, including no apelin-induced  $Ca^{2+}$  transients, widely delayed of NMDA-mediated  $Ca^{2+}$  accumulation, decreased severity of the excitotoxic insult, and diminished rescue with apelin (Zeng et al. 2010). Difference in dose-dependent apelin signaling can give new perspective about apelinergic treatment.

## CONCLUSION

Apelin is widely expressed in some parts of the brain, such as the hypothalamus and hippocampus, and apelin levels change depending on pathological changes. Many studies on apelin have emphasized its neuroprotective properties. This review concentrates on the effect of apelin-13 on epilepsy. The role of apelin in epilepsy is contradictory. Because in different studies, it has been found that apelin has both anticonvulsant and proconvulsant effects in epilepsy. It is obvious that the role of apelin in epilepsy is unclear. While studies have shown that apelin has neuroprotective properties against NMDA-mediated excitotoxicity and prevents NMDA-mediated  $Ca^{2+}$  accumulation, it has been reported that it does not affect  $K^{+}$ -dependent  $Ca^{2+}$  accumulation. Based on this, apelin may have a proconvulsant effect on epilepsy by increasing intracellular calcium in different ways. Multiple mechanisms may mediate these effects of apelin including ROS, apoptosis. Advanced molecular and genetic studies are needed to clarify the confusion in epilepsy.

## REFERENCES:

- Chen B, Wu J, Hu S, Liu Q, Yang H, You Y. (2023). Apelin-13 Improves Cognitive Impairment and Repairs Hippocampal Neuronal Damage by Activating PGC-1 $\alpha$ /PPAR $\gamma$  Signaling. *Neurochem Res.* 48(5):1504-1515.
- Choe W, Albright A, Sulcove J, Jaffer S, Hesselgesser J, Lavi E, et al. (2000). Functional expression of the seven-transmembrane HIV-1 co-receptor APJ in neural cells. *J Neurovirol*, 6: 61-S9.
- Cook DR, Gleichman AJ, Cross SA, Doshi S, Ho W, Jordan-Sciutto KL, Lynch DR, Kolson DL. (2011). NMDA receptor modulation by the neuropeptide apelin: implications for excitotoxic injury. *J Neurochem. Sep*;118(6):1113-23.
- Deiva K, Geeraerts T, Salim H, Leclerc P, Héry C, Hugel B, Freyssinet JM, Tardieu M. (2004). Fractalkine reduces N-methyl-d-aspartate-induced calcium flux and apoptosis in human neurons through extracellular signal-regulated kinase activation. *Eur J Neurosci. Dec*;20(12):3222-3232.
- Dingledine R, Varvel NH, Dudek FE (2014) When and how do seizures kill neurons, and is cell death relevant to epileptogenesis? *Adv Exp Med Biol* 813:109–122.
- Dong H, Dong B, Zhang N, Liu S & Zhao H, microRNA-182 Negatively Influences the Neuroprotective Effect of Apelin Against Neuronal Injury in Epilepsy. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 16 (2020) 327-338.
- Dong H, Dong B, Zhang N, Liu S, Zhao H. (2020). microRNA-182 Negatively Influences the Neuroprotective Effect of Apelin Against Neuronal Injury in Epilepsy. *Neuropsychiatr Dis Treat.* Jan 30;16:327-338.
- Haghparast, E., Esmaili-Mahani, S., Abbasnejad, M., and Sheibani, V. (2018). Apelin-13 ameliorates cognitive impairments in 6-hydroxydopamine-induced substantia nigra lesion in rats. *Neuropeptides* 68, 28–35.
- Han, R.-w., Xu, H.-j., Zhang, R.-s., and Wang, R. (2014). The role of apelin-13 in novel object recognition memory. *Peptides* 62, 155–158. doi: 10.1016/j.peptides.2014.10.003.
- Hosoya M, Kawamata Y, Fukusumi S, Fujii R, Habata Y, Hinuma S, et al. (2000). Molecular and functional characteristics of APJ Tissue distribution of mRNA and interaction with the endogenous ligand apelin. *Journal of Biological Chemistry*;275(28):21061-7.
- Ivanov MN, Stoyanov DS, Pavlov SP, Tonchev AB. (2022). Distribution, Function, and Expression of the Apelinergic System in the Healthy and Diseased Mammalian Brain. *Genes (Basel).* Nov 21;13(11):2172.
- J.A. Gorter, E.A. van Vliet, E. Aronica, T. Breit, H. Rauwerda, F.H. Lopes da Silva, W.J. Wadman. (2006). Potential new antiepileptogenic targets

- indicated by microarray analysis in a rat model for temporal lobe epilepsy, *J. Neurosci.* 26 11083–11110.
- Kalantaripour, T.P., Esmaeili-Mahani, S., Sheibani, V., Asadi-Shekaari, M., Pasban- Aliabadi, H., (2016). Anticonvulsant and neuroprotective effects of apelin-13 on pentylenetetrazole-induced seizures in male rats. *Biomed. Pharmacother.* 84, 258–263.
- Kalantaripour, T.P., Esmaeili-Mahani, S., Sheibani, V., Najafipour, H., Asadi-Shekaari, M. M., (2017). Apelin-13 protects rat primary cortical glia-neuron co-culture against pentylenetetrazole-induced toxicity. *Biomed. Pharmacother.* 87, 661–668.
- Lee, D. K., Cheng, R., Nguyen, T., Fan, T., Kariyawasam, A. P., Liu, Y., et al. (2000). Characterization of apelin, the ligand for the APJ receptor. *J. Neurochem.* 74, 34–41.
- Li A, Zhao Q, Chen L, Li Z. (2023). Apelin/APJ system: an emerging therapeutic target for neurological diseases. *Mol Biol Rep.* Feb;50(2):1639-1653.
- Li, E., Deng, H., Wang, B., Fu, W., You, Y., and Tian, S. (2016). Apelin-13 exerts antidepressant-like and recognition memory improving activities in stressed rats. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 26, 420–430. doi: 10.1016/j.euroneuro.2016.01.007
- Limatola C, Lauro C, Catalano M, Ciotti MT, Bertollini C, Di Angelantonio S, Ragozzino D, Eusebi F. (2005). Chemokine CX3CL1 protects rat hippocampal neurons against glutamate-mediated excitotoxicity. *J Neuroimmunol.*; 166:19–28.
- Lv SY, Chen WD, Wang YD (2020). The apelin/APJ system in psychosis and neuropathy. *Front Pharmacol* 11:320.
- Lv SY, Qin YJ, Wang HT, Xu N, Yang YJ, Chen Q. (2012). Centrally administered apelin-13 induces depression-like behavior in mice. *Brain Res Bull.* Sep 1;88(6):574-80.
- Lv SY, Yang YJ, Qin YJ, Xiong W, Chen Q. (2011). Effect of centrally administered apelin-13 on gastric emptying and gastrointestinal transit in mice. *Peptides.*;32(5):978-82.
- Lv, S., Zhang, X., Zhou, Y., Feng, Y., Yang, Y., Wang, X., (2020). Intrathecally administered apelin-13 alleviated complete Freund's adjuvant-induced inflammatory pain in mice. *Front. Pharmacol.* 11, 1335.
- M.G. De Simoni, C. Perego, T. Ravizza, D. Moneta, M. Conti, F. Marchesi, A. De Luigi, S. Garattini, A. Vezzani. (2000). Inflammatory cytokines and related genes are induced in the rat hippocampus by limbic status epilepticus, *Eur. J. Neurosci.* 12 2623–2633.
- Masri B, Morin N, Cornu M, Knibiehler B, Audigier Y. Apelin (65-77) activates p70 S6 kinase and is mitogenic for umbilical endothelial cells. (2004). *FASEB J. Dec*;18(15):1909-11.
- Medhurst, A. D., Jennings, C. A., Robbins, M. J., Davis, R. P., Ellis, C., Winborn, K. Y., et al. (2003). Pharmacological and immunohistochemical characterization of the APJ receptor and its endogenous ligand apelin. *J. Neurochem.* 84, 1162–1172.
- Meral C, Cekmez F, Vurucu S, Tascilar E, Pirgon O, Canpolat FE, Ipcioglu OM, Aydemir G, Aydinöz S. (2011). New adipocytokines (vaspin, apelin, visfatin, adiponectin) levels in children treated with valproic acid. *Eur Cytokine Netw. Jun*;22(2):118-22.
- Meucci O, Fatatis A, Simen AA, Miller RJ. (2000). Expression of CX3CR1 chemokine receptors on neurons and their role in neuronal survival. *Proc Natl Acad Sci U S A.* Jul 5;97(14):8075-80.
- N. Xu, H. Wang, L. Fan, Q. Chen. (2009). Supraspinal administration of apelin-13 induces antinociception via the opioid receptor in mice, *Peptides* 30 (6) 1153–1157.
- N.P. Turrin, S. Rivest, Innate immune reaction in response to seizures: implications for the neuropathology associated with epilepsy. (2004). *Neurobiol. Dis.* 16 321–324.
- O'Donnell LA, Agrawal A, Sabnekar P, Dichter MA, Lynch DR, Kolson DL. (2007). Apelin, an endogenous neuronal peptide, protects hippocampal neurons against excitotoxic injury. *J Neurochem. Sep*;102(6).
- O'Dowd BF, Heiber M, Chan A, Heng HH, Tsui LC, Kennedy JL, Shi X, Petronis A, George SR, Nguyen T. (1993). A human gene that shows identity with the gene encoding the angiotensin receptor is located on chromosome 11. *Gene.* Dec 22;136(1-2):355-360.
- S.Y. Lv, Y.J. Qin, N.B. Wang, Y.J. Yang, Q. Chen. (2012). Supraspinal antinociceptive effect of apelin-13 in a mouse visceral pain model, *Peptides* 37 (1) 165–170.
- Şen FB, Ucar D, Ayyıldız M, Ağar E. (2016) Role of Cannabinoid CB1 Receptor in Proconvulsant Effect of Apelin-13 on Penicillin-induced Epileptiform Activity, Poster Communications. *Acta Physiol*, 218, pp.83-83
- Sen FB. (2016). The role of cannabinoid CB1 receptor in the proconvulsant effect of apelin-13 on penicillin-induced epileptiform activity. Ondokuz Mayıs University Institute of Graduate Studies, Samsun, Master thesis.
- T. Ravizza, A. Vezzani. (2006). Status epilepticus induces time-dependent neuronal and astrocytic expression of interleukin-1 receptor type I in the rat limbic system, *Neuroscience*, 137 301–308.

- Taiwo RO, Sandouka S, Saadi A, Kovac S, Shekh-Ahmad T. (2023). Sestrin 3 promotes oxidative stress primarily in neurons following epileptic seizures in rats. *Neuropharmacology*. Nov 1;238:109670.
- Tian Y, Chen R, Jiang Y, Bai B, Yang T, Liu H. (2020). The Protective Effects and Mechanisms of Apelin/APJ System on Ischemic Stroke: A Promising Therapeutic Target. *Front Neurol*. 3;11:75.
- Ucar D. (2015). The Effect of Apelin-13 on Penicillin-Induced Epileptiform Activity in Rats, Poster Communications. *Acta Physiol*, PC041, 215-32-109.
- Uçar D. (2015). The effect of apelin on penicillin-induced epileptiform activity and the role of t-type calcium channels. *Ondokuz Mayıs University Faculty of Medicine, Samsun, Dissertation*.
- Vezzani A, Balosso S, Ravizza T. (2008). The role of cytokines in the pathophysiology of epilepsy. *Brain Behav Immun*. Aug;22(6):797-803.
- Xie H, Yuan LQ, Luo XH, Huang J, Cui RR, Guo LJ, Zhou HD, Wu XP, Liao EY. (2007). Apelin suppresses apoptosis of human osteoblasts. *Apoptosis*. Jan;12(1):247-54.
- Xu N, Wang H, Fan L, Chen Q. (2009). Supraspinal administration of apelin-13 induces antinociception via the opioid receptor in mice. *Peptides*;30(6):1153-7.
- Yao H, Peng F, Dhillon N, Callen S, Bokhari S, Stehno-Bittel L, Ahmad SO, Wang JQ, Buch S. (2009). Involvement of TRPC channels in CCL2-mediated neuroprotection against tat toxicity. *J Neurosci*; 29:1657–1669.
- Yu H, Shao M, Luo X, Pang C, So KF, Yu J, Zhang L. (2024). Treadmill exercise improves hippocampal neural plasticity and relieves cognitive deficits in a mouse model of epilepsy. *Neural Regen Res*. Mar;19(3):657-662.
- Zeng XJ, Yu SP, Zhang L, Wei L. (2010). Neuroprotective effect of the endogenous neural peptide apelin in cultured mouse cortical neurons. *Exp Cell Res*. Jul 1;316(11):1773-83.
- Zeng, X.J., Zhang, L.K., Wang, H.X., Lu, L.Q., Ma, L.Q., Tang, C.S. (2009). Apelin protects heart against ischemia/reperfusion injury in rat. *Peptides* 30, 1144–1152.
- Zhang X, Gu Y, Ma Y, Wu J, Chen Y, Tao K, Sun H, Liu Z, Wang X, Tian X. (2023). The Apelin/APJ system modulates seizure activity and endocytosis of the NMDA receptor GluN2B subunit. *Neurochem Int*. Jul;167:105545.
- Zhang X, Peng X, Fang M, et al. (2011). Up-regulation of apelin in brain tissue of patients with epilepsy and an epileptic rat model. *Peptides*;32(9):1793–1799.
- Zhang X, Peng X, Fang M, Zhou C, Zhao F, Zhang Y, Xu Y, Zhu Q, Luo J, Chen G, Wang X. (2011). Up-regulation of apelin in brain tissue of patients with epilepsy and an epileptic rat model. *Peptides*. 32(9):1793-9.
- Zhang Y, Jiang W, Sun W, Guo W, Xia B, Shen X, Fu M, Wan T, Yuan M. (2023). Neuroprotective Roles of Apelin-13 in Neurological Diseases. *Neurochem Res*. Jun;48(6):1648-1662. doi: 10.1007/s11064-023-03869-0. Epub 2023 Feb 6. PMID: 36745269.
- Zhou, J.X., Shuai, N.N., Wang, B., Jin, X., Kuang, X., Tian, S.W. (2021). Neuroprotective gain of Apelin/APJ system. *Neuropeptides* 87, 102131.



# YETİŞKİN BİREYLERİN SIFIR ATIK HAKKINDAKİ BİLGİ TUTUM VE DAVRANIŞLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ (KARATAY ÖRNEĞİ)

Received: 13/12/2023

Published: 31/12/2023

Osman ULUSAL<sup>1\*</sup>, Hasan KÜÇÜKKENDİRCİ<sup>2</sup>

1- Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Karamanoğlu Mehmetbey Üniversitesi, Karaman, Türkiye

2- Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Necmettin Erbakan Üniversitesi, Konya, Türkiye

\*Corresponding author: osmanulusal@kmu.edu.tr

## ÖZET

### Amaç

Dünya nüfusundaki hızlı artışa paralel olarak doğal kaynakların kullanımı ve beraberinde ortaya çıkan atık miktarı da hızla artmaktadır. Atıkları kaynağında önlemeyi amaçlayan sıfır atık yönetimi, sıfır atık konusunda bilgili ve çevreye duyarlı nesiller sayesinde amacına ulaşacak, atıkların çevre ve insan sağlığına vereceği zararları en aza indirecektir. Bu çalışmada Konya ili Karatay ilçesinde ikamet etmekte olan yetişkin bireylerin sıfır atık konusundaki bilgi, tutum ve davranışlarının araştırılması amaçlanmıştır.

### Metot

Kesitsel tipte yapılan bu çalışma 20 Eylül 2021 ve 20 Kasım 2021 tarihleri arasında Konya ili Karatay ilçesinde ikamet etmekte olan 18-65 yaş arası yetişkinler üzerinde anket ve çevre davranış ölçeği uygulanarak yapılmıştır. Araştırmaya toplamda 400 yetişkin birey katıldı. Analizler yapılırken Excel paket programı ile IBM SPSS 20.0 paket programları kullanılmıştır. Yapılan testler için istatistik anlamlılık düzeyi  $p < 0,05$  kabul edilmiştir.

### Bulgular

Ankete katılanların %74,0'ünün sıfır atık konusunda bilgi sahibi olduğu, %56,0'sının ise ilçesinde yürütülmekte olan sıfır atık yönetiminden haberdar olduğu görüldü. Katılımcıların %83,8'i yetkililerce kendilerine bilgilendirme yapılmadığını belirtti. Plastik atıklar için kullanılan poşet rengini yanlış bilenlerin oranı %79,3 idi. Atıkları niteliklerine göre ayıranların oranı %33,5'tir. Elektronik aletleri atık konteynerlerine atanların oranı %14,0; yiyecekleri ayırıştırarak çöpe atanların oranı %36,5; kıyartma yağlarını biriktirerek bertaraf edenlerin oranı ise %52,0 bulundu. Ankete katılım sağlayan bireylerin çevre davranış ölçeği ile ilgili yöneltilen sorulara verdiği cevaplarda toplamda ortalama  $64,22 \pm 11,62$  puan (min:20,00-max:100,00), lise ve altı mezuniyetlerde olan bireylerin ortalama  $61,80 \pm 12,80$  puan, üniversite ve üstü mezuniyetlerde bireylerin ortalama  $66,84 \pm 10,61$  puan aldığı görüldü. Gelir seviyesi en düşük bireyler %61,8 oranında sıfır atık ile ilgili bilgiye sahipken gelir seviyesi en yüksek olanlar %90,0 oranında sıfır atık ile ilgili bilgiye sahipti.

### Sonuç

Karatay ilçesinde yaşayan kişilerin çevre duyarlılığı ve bu bağlamda sıfır atık konusundaki bilgi, tutum ve davranışları

yeterli düzeyde değildi. Çalışmamıza katılan bireylerin eğitim seviyesi yükseldikçe sıfır atık konusunda bilgilerinin arttığı, tutum ve davranışlarının da çevreye daha duyarlı bir birey olarak şekillendiği görüldü. Benzer şekilde katılımcıların gelir seviyesi yükseldikçe sıfır atık konusunda bilinç düzeylerinin de arttığı gözlemlendi. Bu doğrultuda eğitimlere ağırlık verilmeli, bilgiyi davranış haline getirebilme adına teşvik edici çalışmalar yapılmalıdır.

### Anahtar Kelimeler

*Bilgi, çevre davranış ölçeği, davranış, sıfır atık, tutum.*

### Evaluation of Knowledge, Attitudes and Behaviors of Adult Individuals about Zero Waste (Karatay Sample)

#### Abstract

#### Objective

In parallel with the rapid increase in the world population, the use of natural resources and the amount of waste generated are also increasing rapidly. Zero waste management, which aims to prevent waste at its source, will achieve its goal thanks to generations that are knowledgeable about zero waste and sensitive to the environment, and will minimize the damage of waste to the environment and human health. In this study, it was aimed to investigate the knowledge, attitudes and behaviors of adult individuals residing in Karatay district of Konya province on zero waste.

#### Material Method

This cross-sectional study was conducted between September 20, 2021 and November 20, 2021 by applying a questionnaire and environmental behavior scale on adults aged 18-65 years residing in Karatay district of Konya province. A total of 400 adult individuals participated in the study. Excel package program and IBM SPSS 20.0 package

programs were used in the analysis. Statistical significance level  $p<0.05$  was accepted for the tests performed.

#### Results

It was observed that 74.0% of the respondents were informed about zero waste and 56.0% were aware of the zero waste management being carried out in their district. 83.8% of the participants stated that they were not informed by the authorities. The rate of those who knew the wrong color of the bag used for plastic waste was 79.3%. The rate of those who separate the wastes according to their qualities is 33.5%. The rate of those who threw electronic devices into waste containers was 14.0%; the rate of those who separated food and threw it in the garbage was 36.5%; and the rate of those who collected and disposed of frying oils was 52.0%. In the answers given by the individuals who participated in the survey to the questions about the environmental behavior scale, it was seen that the average score was  $64.22\pm 11.62$  points (min: 20.00-max: 100.00), the average score of individuals with high school and below graduation was  $61.80\pm 12.80$  points, and the average score of individuals with university and above graduation was  $66.84\pm 10.61$  points. The individuals with the lowest income level had 61.8% knowledge about zero waste, while those with the highest income level had 90.0% knowledge about zero waste.

#### Conclusion

The environmental awareness of the people living in Karatay district and their knowledge, attitudes and behaviors on zero waste in this context were not at an adequate level. It was observed that as the education level of the individuals participating in our study increased, their knowledge about zero waste increased and their attitudes and behaviors were shaped as a more environmentally sensitive individual. Similarly, it was observed that as the income level of the participants increased, their level of awareness about zero waste also increased. In this direction, trainings should be emphasized and incentive studies should be carried out in order to turn knowledge into behavior.

## Keywords

Knowledge, environmental behavior scale, behavior, zero waste, attitude.

## GİRİŞ

Sanayileşme, kentleşme ve teknolojik gelişmelere bağlı olarak oluşan nüfus artışı, tüm dünyada insan faaliyetlerinin çevre üzerindeki etkisini hızla arttırmaktadır. Hızla artan tüketim eğilimine bağlı olarak oluşan atıklar hem yüksek miktarda olmaları hem de zararlı içeriklere sahip olmaları nedeniyle insan ve çevre sağlığını tehdit etmeye başlamıştır (Yavaş, 2013). Çevre sorunlarının oluşmasındaki en temel neden: insanların çevre üzerinde yaptığı tahribat ve değişimin kendisine ne şekilde geri döneceği konusunda bilinçsiz olmasıdır (Gönüllü vd., 2015; Ergülen ve Ünal, 2018).

Çevremizi olumsuz etkileyen en önemli etkenlerden birisi atıklardır. Atıkların üretim/tüketim miktarlarını azaltmak ayrıca atıkların geri dönüşümü noktasında destek olmak tüm insanlığın başlıca görevleri arasındadır (Sönmez, 2020). Çevre bilincinin gelişmesine paralel olarak çevrenin korunması tüm dünyada ülkelerin temel politika öncelikleri arasına girerek ön sıralara yerleşmektedir ve atık yönetimi de çevre koruma politikaları arasında önemli bir yere sahip olmaktadır (Yavaş, 2013; Ergülen ve Ünal, 2018).

Atık yönetimi planı, atığın oluşumundan başlayarak bertaraf edilene kadar geçen süreç boyunca çevre ve insan sağlığına zarar vermeden, yasa ve yönetmelikler çerçevesinde yapılması gerekenlerin sağlanmasına yönelik genel esasların belirlenmesidir. Son yıllarda tüm dünyada en dikkat çeken atık yönetim stratejisi ise 'Sıfır Atık Yönetimi'dir (Demir, 2019).

Dünya nüfusunun 2050 yılında 10 milyara ulaşması beklenmektedir. Artan nüfusu beslemek ise günden güne zorlaşmaktadır. Artan nüfusun güvenilir gıda ihtiyacını karşılamak için kullanılan su ve enerji kaynakları da hızla tükenmektedir (Koca, 2019). Son yıllarda tüm bu gelişmeler çerçevesinde özellikle geri kazanıma verilen önem

artmaktadır (Gürer ve Sakız, 2018). Geri dönüşüm, katı atıkların çevreye, insan sağlığına ve ülke ekonomisine olan olumsuz etkilerini azaltmaktadır. Ayrıca kirlilik ve doğal kaynakların tahribatını gidererek yeraltı sularını da kirlenmekten korumaktadır. Sanayinin ihtiyaç duyduğu ham madde ve yan ürünler, doğal kaynakları tüketmeden geri dönüştürülmüş ürünlerden sağlanabilmektedir (Keleş ve Keleş, 2018). Bu sebeple tüm bireyler geri dönüşüm noktasında bilinçlendirilmeli ve geri dönüşüme özendirilmelidir (Küçük, 2017). Çevre tahribatını önlemek için geri dönüşüm kadar yapılan israfın önlenmesi ve kaynakların doğru kullanımı da önem arz etmektedir. Özellikle de tasarrufun toplumun en küçük yapı taşı olan aileye ve dolayısıyla bireylere indirgenmesi gerekmektedir. Bu yönüyle aile, ülke ekonomisinin tüketim dinamiklerini de belirleyen temel müesseselerden sayılabilmektedir.

Atık yönetiminde karşılaşılan birçok problem vardır. Bunlardan başlıcaları atıkların çöp kutularına atılması yerine doğaya bırakılarak atık yönetimi sisteminden çıkarılması ve geri dönüşüm imkânı tanınmamasıdır. Bir diğer problem ise atıkların kaynağında ayrı toplanmamasından kaynaklı geri dönüşüm işleminin zorlaşması ve dönüşüm maliyetinin artmasıdır. Bu alanda yapılan çalışmalar, taşıma maliyetlerinin geri dönüşüm maliyetinin %95'ini oluşturduğunu göstermektedir (Reed vd., 2014; Kızıldaş, 2019).

Sıfır atık yaşam şekli; Atıklarımızı bilinçli ayrıştırmak, ihtiyacımız kadar olanı almak, dönüşüme önem vermek ve tüketim alışkanlıklarımızı çevreye duyarlı olanlarla değiştirmek gibi kavramları içermektedir (Çalışkan, 2020).

Tüketimin merkezindeki insanın çevre üzerine farkındalığı ve duyarlılığının artırılarak çevre bilincinin oluşturulması eğitim ile mümkün olacaktır. Öyle ki toplumda değersiz çöp algısı uyandıran atıkların gelecekte bir kaynak olarak görülme gereksinimi herkes tarafından fark edilecektir. Sağlık ve ekonomik kazanımlar elde edilebilmesi için başta yetişkinler olmak üzere bireylerin bilgi, tutum ve davranışlarının değerlendirilerek varsa eksiklikler tespit edilmelidir. İhtiyaç

duyulan alanlarda eğitimler ile farkındalıklarının artırılması ve nihayetinde atık kontrolünü yaşam tarzı haline getirmiş bireylerin sıfır atık konusundaki hedefler doğrultusunda üstüne düşen görev ve sorumluluklarını yerine getirmesi sağlanmalıdır.

## MATERYAL METOT

Çalışma, kesitsel tipte bir çalışma olup 20 Eylül-20 Kasım 2021 tarihleri arasında Konya ili Karatay ilçesine bağlı mahallelerde yapılmıştır. Araştırmanın evreni Konya ili Karatay ilçesinde ikamet eden 18 yaş üstü yetişkinlerdir. Konya ili Karatay ilçesinin 18 yaş üstü nüfusu 225.364 (Toplam ilçe nüfusu 351.422) kişidir (<https://www.karatay.bel.tr>22 Şubat 2021). Evrende gözlenen oran bilinmemektedir. Olayın gerçekleşme oranı %50 olarak kabul edilerek, güven aralığı %95, hata oranı %5 kabul edildiğinde tek örneklem üzerinden yapılan araştırmalarda basit örnekleme formülü kullanılarak, örneklem büyüklüğünün en küçük değeri 384 kişi olarak bulunmuştur (Gürbüz ve Şahin, 2017). Araştırma, araştırmaya kabul edilme kriterlerini karşılayan ve araştırmaya katılmayı kabul eden 400 katılımcıyla gerçekleştirilmiştir.

Araştırmada veri toplama aracı olarak araştırmacılar tarafından güncel literatür taramasından sonra hazırlanmış olan anket formu ve Çevre Davranış Ölçeği kullanılmıştır. Anket formu katılımcıların sosyo-demografik özellikleri (11) ile bilgi (13), tutum (6) ve düşüncelerine (5) yer verilen toplam 35 sorudan oluşmaktadır. Çevre Davranış Ölçeği, Goldman ve arkadaşları tarafından 2006 yılında geliştirilmiştir (Goldman ve ark., 2006). Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması ise Timur ve Yılmaz tarafından yapılmıştır (Timur ve Yılmaz, 2013). Ölçek 5'li likert tipinde 20 maddeden ve 6 alt boyuttan oluşmaktadır. 1 tane negatif puanlanan madde vardır. Bu ölçekte alınabilecek en yüksek puan 100 ve en düşük puan ise 20'dir. Ölçeğin güvenilirlik katsayılarını hesaplamak için her bir alt boyutun güvenilirlik katsayısı (Cronbach Alfa) değerlerine bakılmıştır.

Katılımcılara ikamet ettikleri Konya ili Karatay ilçesinde geneli kapsayacak şekilde muhtarlıklar, Aile Sağlığı Merkezleri ve konutlarda ulaşılmıştır. Veri toplama işlemi bireylere araştırmacı tarafından yüz-yüze görüşme yöntemiyle ortalama 10-15 dakikada uygulanmıştır.

Araştırma için 2021/3160 sayı numarası ile etik kurul onayı alınmıştır. Veri toplama işlemine geçilmeden önce, araştırmacı tarafından katılımcılara çalışma hakkında ayrıntılı olarak bilgi verilmiş ve sözlü onamları alınmıştır.

Araştırma sonucu elde edilen veriler SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 20.0 paket programı ile analiz edildi. Tanımlayıcı analizlerde frekans verileri sayı (n) ve yüzde (%) olarak, sayısal veriler aritmetik ortalama±standart sapma (ss) belirtilerek tablo haline getirildi. Analizlere başlamadan önce sayısal verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov ve ShapiroWilk testleri ile incelendi ve normal dağılıma uygun olduğu belirlendi. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında Ki-Kare ( $\chi^2$ ) testi kullanıldı. Aralarında istatistiksel açıdan anlam taşıyan üç ve daha fazla kategorik değişkenlerin aralarındaki ilişkiye bakabilmek için Post-hoc analizleri yapıldı. Sonuçlar grafik ve tablolar ile gösterildi. Çevre Davranış Ölçeği ve alt kategorilerinden alınan puanlar ile demografik veriler arasındaki istatistiksel açıdan anlamlılığın olup olmadığı, Independent Sample T testi ile incelendi. Tüm testler için istatistiksel anlamlılık düzeyi  $p<0,05$  olarak kabul edildi.

## BULGULAR

Araştırmaya toplam 400 yetişkin birey katıldı ve yaş ortalaması  $35,85\pm 11,38$  (min:18,00-max:65,00) idi. Katılımcıların sosyo-demografik özellikleri Tablo 1'de gösterildi.

Katılımcıların %83,8'ine yetkililerce bilgilendirme yapılmadığı görüldü. Meyve ve sebzelerin geri dönüştürülebileceğini bilenlerin oranı %23,5, ahşabın geri dönüştürülebileceğini bilenlerin oranı ise %38,0'di. Kullanılmayacak durumdaki ilaçlar için tıbbi konteynerlerin olduğunu bilenlerin oranı

%41,5'ti. Plastik atıklar için kullanılan poşet rengini bilenlerin oranı %20,8'di. Katılımcıların sıfır atık konusundaki bilgilerine ilişkin bulgular Tablo 2 'de gösterildi.

Atıkları niteliklerine göre ayıranların oranı %33,5, elektronik aletleri atık konteynerlerine atanların oranı %14,0 ve yiyecekleri ayırıştırarak çöpe atanların oranı %36,5'ti. Bireylerin sıfır atık konusundaki tutum ve davranışlarına ilişkin bulgular Tablo 3'te gösterildi.

Meslek durumu ile sorular arasındaki ilişkiye bakıldığında memurların %82,3'ünün, ev hanımlarının ise %62,3'ünün sıfır atık konusunu bildiğini söylediği görüldü. Atıkları niteliklerine göre en fazla ayıran meslek grubu da %42,4 oranıyla memurlardı. Meslek durumları ile sorulara verilen cevaplara ilişkin veriler Tablo 4'de verilmiştir.

Katılımcıların öğrenim durumuna bakıldığında üniversite ve üzeri mezun olanların %84,9'unun sıfır atık ile ilgili bilgisinin olduğu, %41,1'inin atıkları atmadan önce niteliklerine göre ayırdığı, %78,6'sının atık toplama konteynerlerinin yerlerini bildiği görüldü. Öğrenim durumu ile sorulara verilen cevaplara ilişkin veriler Tablo 5'de verilmiştir.

Konut tipi ile verilen cevaplar incelendiğinde sitede oturanların %75,6'sının sıfır atığı bildiği, %36,4'ünün atıkları niteliklerine göre ayırdığı; %71,2'sinin konteynerlerin yerlerini bildiği görüldü. Konut tipi ile sorulara verilen cevaplara ilişkin veriler Tablo 6'da gösterilmiştir.

Çalışmaya dâhil edilen bireylerin ÇDÖ'den aldıkları toplam puan ortalaması  $64,22 \pm 11,62$  (min:20,00-max:100,00) idi. Çalışmanın yapıldığı popülasyon için ÇDÖ'ye ait Cronbach alfa değeri 0,843 olarak hesaplandı. Bireylerin ÇDÖ ve ÇDÖ alt ölçeklerinden aldıkları puan ortalamaları Tablo 7'de gösterildi.

Cinsiyet ile ÇDÖ'nin CE alt ölçeklerinden alınan puanlar karşılaştırıldığında erkeklerin puan ortalamasının  $4,63 \pm 2,27$ , kadınların puan ortalamasının ise  $4,18 \pm 1,90$  olduğu görüldü. Cinsiyet ile ÇDÖ toplam puan ve ÇDÖ alt ölçeklerinin karşılaştırılması Tablo 8'de gösterildi.

ÇDÖ'den alınan puanlar ile öğrenim durumu arasındaki ilişkiye bakıldığında lise ve altı eğitim durumuna sahip bireylerin üniversite ve üzeri eğitim durumuna sahip bireylerden KEYOKKA alt ölçeği dışında daha düşük puanlar aldığı görüldü. Öğrenim durumu bilgisi ile ÇDÖ ve ÇDÖ alt boyutlarının karşılaştırılması Tablo 9'de gösterildi.

**Tablo 1.** Katılımcıların Sosyo-Demografik Özellikleri.

Özellik	Sayı (n)	Yüzde (%)	
Yaş	18-35	199	49,8
	36-59	191	47,8
	60 ve üzeri	10	2,5
Cinsiyet	Kadın	260	65,0
	Erkek	140	35,0
Öğrenim Durumu	Lise ve altı	208	52,0
	Üniversite ve üzeri	192	48,0
Medeni Durum	Evli	296	74,0
	Bekâr	104	26,0
Çocuk Durumu	Yok	118	29,5
	Var	282	70,5
Meslek	Ev Hanımı	106	26,5
	Memur	125	31,3
	Serbest Meslek	22	5,5
	İşçi	58	14,5
	Emekli	11	2,8
	Diğer	78	19,5
Ev Durumu	Kira	146	36,5
	Ev sahibi	254	63,5
Konut Tipi	Müstakil	84	21,0
	Site	316	79,0
Aylık Gelir	0-2.999	68	17,0
	3.000-5.999	158	39,5
	6.000-9.999	96	24,0
	10.000-14.999	68	17,0
	15.000 ve Üstü	10	2,5
İkamet Yılı	0-5	124	31,0
	6-10	86	21,5
	11-15	59	14,8
	16-20	38	9,5
	20 Yıdan Uzun	93	23,3



**Tablo 2.** Katılımcıların Sıfır Atık Konusundaki Bilgilerine İlişkin Bulgular

Sorular		Sayı (n)	Yüzde (%)
Sıfır atık ile ilgili bir bilginiz var mı?	Evet	296	74,0
	Hayır	104	26,0
İlçenizde sıfır atık yönetimi var mı?	Evet	224	56,0
	Hayır	176	44,0
Yetkililerce bilgilendirme yapıldı mı?	Evet	65	16,3
	Hayır	335	83,8
Atık konteynerlerinin yerlerini biliyor musunuz?	Evet	273	68,3
	Hayır	127	31,8
Konteynerlerin yerlerini nasıl bulabileceğinizi biliyor musunuz?	Evet	133	33,3
	Hayır	167	66,8
Hangileri geri dönüşebilir?	Kâğıt	382	95,5
	Plastik	372	93,0
	Cam	264	91,0
	İlaç	127	31,8
	Yağ	223	55,8
	Ahşap	152	38,0
	Tekstil	212	53,0
	Metal	228	57,0
	Elektronik	150	37,5
	Pil	241	60,3
Meyve, sebze		94	23,5
	Hiçbiri	0	0
Atıkların geri dönüşümünden enerji elde edilebilir mi?	Evet	381	95,3
	Hayır	19	4,8
Hangileri evsel tehlikeli atıklardandır?	Pil	324	81,0
	Boya	166	41,5
	Vernik	192	48,0
	Meyve, sebze	51	12,8
	Temizlik malzemesi	259	64,8
	Yapıştırıcı, tutkal	217	54,3
	Sprey	211	52,8
	İlaç	228	57,0
	Floresan	207	51,8
	Motor yağı	177	44,3
	Böcek öldürücü	266	66,5
	Kâğıt	46	11,5
	Hiçbiri	4	1,0
Kıyafetler için atık konteynerleri var mı?	Evet	268	67,0
	Hayır	132	33,0
Ayrıştırılan yiyecekler toprağın verimini artırır mı?	Evet	340	85,0
	Hayır	60	15,0
İlaçlar için tıbbi atık konteynerleri var mı?	Evet	166	41,5

**Tablo 3.** Bireylerin Sıfır Atık Konusundaki Tutum ve Davranışlarına İlişkin Bulgular.

Sorular		Sayı (n)	Yüzde (%)
Çöpleri konteynerlere atma sıklığı	Her gün	287	71,8
	Günaşırı	83	20,8
	Haftada 2	22	5,5
	Haftada 1	6	1,5
	Haftadan uzun	2	0,5
Atıklarınızı niteliklerine göre ayırıyor musunuz?	Evet	134	33,5
	Hayır	106	26,5
	Bazen	160	40,0
Tehlikeli atıklardan hangilerini ayırıştırıyorsunuz?	Pil	292	73,0
	Boya	43	10,8
	Vernik	39	9,8
	Meyve, sebze	28	7,0
	Temizlik malzemesi	93	23,3
	Yapıştırıcı, tutkal	57	14,3
	Sprey	80	20,0
	İlaç	164	41,0
	Floresan	75	18,8
	Motor yağı	61	15,3
Böcek öldürücü		85	21,3
	Kâğıt	152	38,0
Elektronik aletleri konteynerlere atıyor musunuz?	Hiçbiri	48	12,0
	Evet	56	14,0
	Hayır	276	69,0
Yiyecekleri ayrıştırmadan çöpe atıyor musunuz?	Bazen	68	17,0
	Evet	166	41,5
	Hayır	146	36,5
Kızartma yağlarını biriktirerek mi bertaraf ediyorsunuz?	Bazen	88	22,0
	Evet	208	52,0
	Hayır	192	48,0
Çöplerinizi çevreye attığınız oluyor mu?	Evet	16	4,0
	Hayır	350	87,5
	Bazen	34	8,5

Katılımcılara sıfır atık konusunda kendi düşüncelerini içeren sorular yöneltildiğinde %51,5'inin yerel yönetimler dışındaki çöp toplayıcıların çevre sağlığını olumsuz yönde etkilediğini düşündüğü görüldü. Atıkların ayrıştırılarak geri dönüştürülmesini destekleyenlerin oranı ise %97,5'ti. Katılımcıların %47,5'i marketlerde kullanılan poşetlerin ücretli satılmasını istemediğini belirtti. Katılımcılara sıfır atık konusunda nasıl bilgilendirilmek istedikleri sorulduğunda, %53,5'i sosyal medya üzerinden, %48,0'i kamu spotlarıyla, %47,5'i televizyon kanalıyla, %45,3'ü SMS ile bilgilendirilmek istediğini belirtti. Yüz yüze eğitim ile bilgilendirilmek isteyenlerin oranı sadece %15,5 idi. Atıkları ayrıştırarak ilgili konteynerlere bırakmak için yetkili mercilerce ücret ödemesi yapılmasının kendilerini teşvik edebileceğini söyleyenlerin oranı %86,5'ti.

Katılımcıların sıfır atık konusundaki bilgileri ile yaş değişkeni arasındaki ilişkiye bakmak amacıyla gerekli analizler yapıldı. Atıklarınızı niteliklerine göre ayıranların yaş ortalaması ve standart sapması 35,37±10,3; ayırmayanların yaş ortalaması ve standart sapması 38,73±12,46 ve bazen ayıranların yaş ortalaması ve standart sapması 34,35±11,21 bulundu (p=0,07). Atıkları atmadan önce niteliklerine göre ayıran bireylerin daha genç nüfusa sahip olduğu görüldü.

Katılımcıların gelir durumları ile sorulara verilen cevaplar karşılaştırıldığında sıfır atık ile ilgili bilginiz var mı, sorusu ile verilen cevaplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık bulundu (p=0,001). Gelir seviyesi en düşük bireyler %61,8 oranında sıfır atık ile ilgili bilgiye sahipken gelir seviyesi en yüksek olanlar %90,0 oranında sıfır atık ile ilgili bilgiye sahipti. Gelir seviyesi yükseldikçe bilenlerin oranı artmaktadır. Benzer şekilde atık toplama konteynerlerinin yerini biliyor musunuz, sorusuna verilen cevaplar ile gelir durumu arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık bulundu (p=0,005). Gelir seviyesi en düşük bireyler %60,3 oranında konteynerlerin yerini bilirken gelir seviyesi en yüksek olanların bilme oranı %90,0'dı. Gelir seviyesi yükseldikçe konteynerlerin yerlerini bilen kişilerin oranı da artmaktadır. Alışverişlerde kullanılan poşetlerin ücretli olmasını destekliyor musunuz, sorusuna verilen cevaplar ile

gelir durumu arasında anlamlı bir ilişki bulundu ( $p=0,017$ ). Gelir durumu en düşük seviyede olan bireylerin %45,6'sı ücretli olmasını destekliyorken, gelir durumu en yüksek bireylerde bu oran %70,0'e yükseldi.

**Tablo 4.** Meslek Grupları ile Sorulara Verilen Cevaplara İlişkin Bulgular

	Evet n (%)	Hayır n (%)	p değeri
<b>Sıfır atık ile ilgili bilginiz var mı?</b>			
Ev Hanımı	66 (%62,3)	40 (37,7)	0,005
Memur	104 (%83,2)	21 (%16,8)	
Serbest Meslek	17 (%77,3)	5 (%22,7)	
İşçi	39 (%67,2)	19 (%32,8)	
Emekli	8 (%72,7)	3 (%27,3)	
Diğer	62 (%79,5)	16 (%20,5)	
<b>Atıklarınızı atmadan önce niteliklerine göre ayırıyor musunuz?</b>			
Ev Hanımı	29 (%27,4)	33 (%31,1)	0,025
Memur	53 (%42,4)	33 (%26,4)	
Serbest Meslek	3 (%13,6)	9 (%40,9)	
İşçi	13 (%22,4)	16 (%27,6)	
Emekli	4 (%36,4)	6 (%54,5)	
Diğer	32 (%41,0)	9 (%11,5)	
<b>Çevrenizdeki atık toplama konteynerlerinin yerlerini biliyor musunuz?</b>			
Ev Hanımı	62 (%54,5)	44 (%41,5)	0,024
Memur	97 (%77,6)	28 (%22,4)	
Serbest Meslek	12 (%45,5)	10 (%45,5)	
İşçi	38 (%65,5)	20 (%34,5)	
Emekli	9 (%81,8)	2 (%18,2)	
Diğer	55 (%70,5)	23 (%29,5)	

**Tablo 5.** Öğrenim Durumu ile Sorulara Verilen Cevaplara İlişkin Bulgular

SORULAR	Öğrenim Durumu				
		Lise ve alt		Üniversite ve Üzeri	
		Frekans	%	Frekans	%
Sıfır atık ile ilgili bir bilginiz var mı?	Evet	133	63,9	163	84,
	Hayır	75	36,1	29	15,
Atıklarınızı atmadan önce niteliklerine göre ayırıyor musunuz?	Evet	55	26,4	79	41,
	Hayır	67	32,2	39	20,
	Bazen	86	41,3	74	38,
Çevrenizdeki atık toplama konteynerlerinin yerlerini biliyor musunuz?	Evet	122	58,7	151	78,
	Hayır	86	41,3	41	21,

**Tablo 6.** Konut Tipi ile Sorulara Verilen Cevaplara İlişkin Bulgular.

SORULAR	Konut Tipi				
		Müstakil		Site	
		Frekans	%	Frekans	%
Sıfır atık ile ilgili bir bilginiz var mı?	Evet	57	67,9	239	75,6
	Hayır	27	32,1	77	24,4
Atıklarınızı atmadan önce niteliklerine göre ayırıyor musunuz?	Evet	19	22,6	115	36,4
	Hayır	24	28,6	82	25,9
	Bazen	41	48,8	119	37,7
Çevrenizdeki atık toplama konteynerlerinin yerlerini biliyor musunuz?	Evet	48	57,1	225	71,2
	Hayır	36	42,9	91	28,8
Belediye harici çöp toplayıcılarının çevre sağlığını tehlikeye attığını düşünüyor musunuz?	Evet	31	36,9	175	55,4
	Hayır	53	63,1	141	44,6

**Tablo 7.** Çevre Davranış Ölçeği ve Alt Boyutlarından Alınan Puanlar.

	Ortt SS	Min-Max
ÇDÖ	64,22±11,62	20-100
Kişinin Ekonomik Yararına Olan Kaynak Koruma Aktiviteleri (KEYOKKA)	10,66±1,9	3-15
Çevreye Duyarlı Tüketici (ÇDT)	11,92±2,44	3-15
Doğa ile İlgili Boş Zaman Aktiviteleri (DİBZA)	13,14±3,26	4-20
Geri Dönüşüm Çabaları (GDÇ)	10,54±2,86	3-15
Sorumlu Vatandaşlık (SV)	13,60±3,97	5-25
Çevre Eylemciliği (ÇE)	4,34±2,05	2-10

**Tablo 8.** Katılımcıların Cinsiyet Değişkeni Baz Alınarak ÇDÖ Puanlarının Karşılaştırılması

	Cinsiyet n (%)		p*
	Kadın 260 (65,0)	Erkek 140 (35,0)	
	Ortalama ± Standart Sapma	Ortalama ± Standart Sapma	
ÇDÖ	63,88±11,16	64,85±12,44	0,431
KEYOKKA	10,67±1,82	10,64±2,07	0,865
ÇDT	11,93±2,36	11,91±2,61	0,937
DİBZA	13,20±3,12	13,01±3,51	0,573
GDÇ	10,40±2,89	10,82±2,78	0,160
SV	13,48±3,85	13,82±4,18	0,425
ÇE	4,18±1,90	4,63±2,27	0,034

\*=independent sample t testi kullanıldı.

**Tablo 9.** Katılımcıların Öğrenim Durumu Baz Alınarak ÇDÖ Puanlarının Karşılaştırılması.

	Öğrenim düzeyi n (%)		P
	Lise ve altı 208 (52,0)	Üniversite ve üzeri 192 (48,0)	
	Ortalama±SS	Ortalama±SS	
ÇDÖ	61,80±12,80	66,84±10,61	<0,001
KEYOKKA	10,69±2,13	10,63±1,64	0,764
ÇDT	11,47±2,65	12,41±2,10	<0,001
DİBZA	12,29±3,44	14,05±2,78	<0,001
GDÇ	9,99±2,97	11,15±2,65	<0,001
SV	13,23±3,98	14,01±3,93	0,050
ÇE	4,12±2,07	4,57±2,00	0,029

Medeni durum ile ÇDÖ ve Sorumlu Vatandaşlık (SV) alt ölçeğinden alınan puanlar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık bulundu. ÇDÖ'ye bakıldığında p değeri 0,002 bulundu. Bu sonuç evli ve bekâr bireylerde çevre bilinci hususunda farklılık olduğunu göstermektedir. Bekârların çevre bilinci (66,49±10,15), evlilere göre (64,13±12,11) daha yüksek bulunmuştur. SV'ye bakıldığında ise p değeri 0,003 bulundu. Bu sonuç evli ve bekâr bireylerin çevre koruma

konusunda yapılan projelere katılımları, çöp atan insanları uyarmaları konusunda farklılık olduğunu gösterdi. Evli bireyler (13,43±4,07), bekâr bireylere göre (14,09±3,61) çevreyi koruma projelerine daha az katılmakta, daha az oranda çöp atanları uyarmakta ve halka açık alanlardaki çöpleri daha az oranda toplamaktadır.

## TARTIŞMA

Çalışmada, sıfır atık ile ilgili bilgi sahibi olanların oranının %74,0 olmasına rağmen sıfır atık ile ilgili bilgilendirme yapılmadığını belirtenlerin oranı %83,8'dir. Hangileri geri dönüştürülebilir, sorusuna verilen cevaplar incelendiğinde kâğıt, plastik ve camların geri dönüştürülebileceğini bilen kişiler %90,0'dan daha fazla iken ilaç, yağ, ahşap, tekstil, metal, elektronik eşyalar, pil, meyve ve sebze ürünlerinin geri dönüştürülebilir olması konusunda doğru cevap verenlerin oranları %60'ın altında bulundu. Özellikle meyve ve sebzelerin geri dönüştürülebilir olmasına evet cevabını verenlerin oranı %25,3 olarak bulundu. Oranların bu şekilde düşük olması kişilerin geri dönüştürülebilir ürünler konusunda yetersiz bilgiye sahip olduğunu göstermektedir. Eysel tehlikeli atıklardan olan vernik, boya ve motor yağının evsel tehlikeli atık olduğunu belirtenlerin oranı %50,0'den az, temizlik malzemeleri, tutkal, ilaç ve böcek öldürücü ürünlerin evsel tehlikeli atık olduğunu belirtenlerin oranları ise %65,0'ten az bulundu. İlaçlar için tıbbi atık konteynerlerinin bulunduğunu bilenlerin oranı %41,5'dir. Plastik atıklar için kullanılan poşet rengini yanlış cevaplayanlar ise %79,3'dür. Tüm bu sonuçlara bakıldığında sıfır atık projesi yürütülmekte olan ilçede bireylerin sıfır atık konusundaki bilgilerinin yeterli düzeyde olmadığı görülmektedir. Daha önceki yıllarda da atık konusunda çalışmalar yapılmış benzer sonuçlar alınmıştır. Kocaeli Derince Eğitim Araştırma Merkezinde 17 sağlık çalışanının atık yönetimi konusundaki bilgi düzeylerinin ölçülmesi için yapılan çalışmada 17 sağlık çalışanının atık yönetimi ve geri kazanım konusunda bilgi yetersizliklerinin olduğu sonucuna varılmıştır (Bek ve Bek, 2021). İstanbul'da Sağlık Bilimleri Fakültesi hemşirelik öğrencileri arasından 85 kişinin katılımıyla yapılan çalışma sonuçları incelendiğinde

hemşirelik öğrencilerinin tıbbi atık sınıflandırılması hususunda daha fazla bilgiye gereksinimleri oldukları sonucuna ulaşılmıştır. Öğrencilerin yaklaşık yarısı eğitim aldıklarını ifade etmişler fakat aldıkları eğitime rağmen bilgi düzeyleri beklenen düzeyde bulunamamıştır (Turan ve Ark., 2019). Bingöl Üniversitesi öğrencilerinin atık yönetimi, geri dönüşüm ve çevre konusundaki bilinç ve uygulama düzeyleri üzerine bir araştırma yapılmış, araştırmaya katılan 158 kişiden %57,0'sinin çevre koruma, atıkların geri dönüşümü, atık yönetimi gibi konularda herhangi bir bilgilendirme toplantısına katılmadıkları görülmüştür (Akban ve Yurtcan, 2021).

Bireylerin sıfır atık konusundaki tutum ve davranışlarının belirlenmesi amacıyla yöneltilen sorulara verilen cevaplara bakıldığında atıkları niteliklerine göre ayıran bireylerin oranı %33,5 ile oldukça yetersizdi. Ankete katılanların %36,5'i yiyecekleri ayrıştırarak çöp kutularına atarken, kızartma yağlarını biriktirerek bertaraf edenlerin oranı %52,0'de kaldı. Elektronik eşyaları konteynerlere atan kişilerin oranı %14,0 iken, bazen cevabını verenlerin oranı %17,0'dir. Alışveriş poşetlerinin ücretli olmasını destekleyenlerin oranı %52,5'dir. Çalışmaya katılan bireyler ÇDÖ'den toplamda 64,22±11,62 puan (min:20,00-max:100,00) aldı. Bireyler KEYOKKA'dan 10,66±1,90 puan (min:3,00-max:15,00), ÇDT'den 11,92±2,44 puan (min:3,00-max:15,00), DİBZA'dan 13,14±3,26 puan (min:4,00-max:20,00), GDÇ'den 10,54±2,86 puan (min:3,00-max:15,00), SV'den 13,60±3,97 puan (min:5,00-max:20,00), ÇE'den 4,34±2,05 puan (min:2,00-max:10,00) aldı. Tüm bu sonuçlar gerek anket soruları gerekse ÇDÖ sorularına verilen cevaplarda bireylerin sıfır atık konusunda tutum ve davranışlarının yeterli düzeyde olmadığını göstermektedir. Daha önce yapılmış çalışmalarda da benzer sonuçlara rastlanılmıştır. Selçuk Üniversitesinde 2020 yılında yapılmış olan "Belediyelerde Eysel Nitelikli Katı Atıkların Yönetimi ve Geri Dönüşüm Politikaları: Kocaeli ve Malmö Örneklerinin Karşılaştırılması" konulu doktora tezinde Kocaeli'ndeki mevcut durum değerlendirilmiş, kaynakta ayırma işleminin yeterli düzeyde yapılmadığı açıkça görülmüştür. Atık azaltma, yeniden kullanma, kaynakta

ayırma, geri dönüşüm, geri kazanım gibi (yakılması ve/veya bertaraf edilmesi gereken atık miktarını en aza indiren) yöntemlere yeterince ağırlık verilmediği belirtilmiştir (Tekin, 2020). Benzer şekilde 648 kişi ile yapılmış “Türkiye’de Atık Yönetimi ve Sıfır Atık Projesinin Değerlendirilmesi: Ankara Örneği” konulu yüksek lisans tezinde; bireylerin atık hale gelmiş elektrikli ve elektronik eşyaları, kullanılmış pilleri ve bitkisel atık yağları ayrı biriktirerek toplama noktalarına teslim etmede, asıl kullanım amacını yitirmiş bir ürün veya malzemeyi mümkün olduğunca geri dönüştürmede, evlerde oluşan katı atıkları sıfır atık projesine uygun olarak ayrıştırmada yeterince özenli davranmadıkları sonucuna ulaşılmıştır. Aynı çalışmada alışveriş poşetlerinin ücretli olmasının sıfır atık projesine kısmi yarar sağladığı sonucuna varılmıştır (Gül ve Yaman, 2021).

Bu çalışma bireylerin sıfır atık konusundaki bilgi, tutum ve davranışlarının yeterli düzeyde olmadığını gösterse de demografik bilgiler ile sorulara verilen cevapları karşılaştırmak gerekir. Öğrenim durumu ile verilen cevaplar arasındaki ilişkiye bakıldığında Sıfır Atık ile ilgili bilgi olanların oranı üniversite ve üzeri mezunlarda %84,9 iken lise ve altı mezunlarda %63,9’dur. Atıkları niteliklerine göre ayırıyor musunuz, sorusuna evet cevabını verenlerin ortalaması üniversite ve üstü mezunlarda %41,1, lise ve altı mezunlarda %26,4’dür. Atık toplama konteynerlerinin yerini üniversite ve üstü mezunlarının %78,6’sı bilirken lise ve altı mezunlarının sadece %58,7’si bilmekteydi. ÇDÖ toplam puanına bakıldığında lise ve altı mezuniyetlerde olan bireylerin 61,80±12,80 puan, üniversite ve üstü mezuniyetlerde bireylerin 66,84±10,61 puan aldığı görüldü. Eğitim seviyesi arttıkça çevre bilinç ve duyarlılığının arttığı gözlemlendiği çalışmamıza benzer şekilde tamamı sınıf öğretmeni 371 kişi ile yapılan bir çalışmada öğretmenlerin ÇDÖ’den toplamda ortalama 71,69 puan aldıkları ve çevre davranışlarının orta düzeyde olduğu görüldü (Erbasan ve Erkol, 2019).

Kişilerin gelir seviyeleri ile verilen cevaplar arasında da anlamlı farklılıklar bulundu. Gelir seviyesi en düşük bireyler %61,8 oranında sıfır atık ile ilgili bilgiye sahipken gelir

seviyesi en yüksek olanlar %90 oranında sıfır atık ile ilgili bilgiye sahipti. Benzer şekilde atık toplama konteynerlerinin yerini bilenler ve alışveriş çöplerinin ücretli olmasını destekleyenler daha çok gelir seviyesi en yüksekte olan bireylerdi. Çalışmamıza benzer şekilde Ankara’da ikamet eden vatandaşların atık yönetimi ve sıfır atık projelerine dair algılarını ölçmek için 648 kişi ile yaptıkları çalışma sonucunda yüksek tahsilli bireylerin daha fazla çevresel gözlem yaptığı; maddi gelir ve eğitim düzeyindeki artışın çevre kirliliği algısı üzerinde pozitif etkisinin olduğu görülmüştür (Gül ve Yaman, 2021). Coğrafya dersindeki atık ve geri dönüşüm konusuna yönelik görüşlere yer verilen 303 öğrenci ile yapılan çalışmada katılımcıların çoğu atık ve geri dönüşüm konusunda bilinçlenmede eğitimin etkili olduğunu, katılımcıların bir kısmı da atık ve geri dönüşüm konusunda bilinçlenmede maddi durumun etkili olduğunu savunmuşlardır (Yoldaş, 2019).

Ankara’da ikamet eden vatandaşların atık yönetimi ve sıfır atık projelerine dair algılarını ölçmek için 648 kişi ile yaptıkları çalışma sonucunda kadınların erkeklere oranla çevreye karşı daha bilinçli olduğu sonucuna ulaşıldı (Gül ve Yaman, 2021). Bizim çalışmamızda çevreye karşı bilinçlilik konusunda kadın ve erkekler arasında anlamlı bir farklılık görülmesi de ÇDÖ’nin CE alt ölçeğinden alınan puanlar karşılaştırıldığında erkeklerin puan ortalamasının 4,63±2,27, kadınların puan ortalamasının ise 4,18±1,90 olduğu görüldü. Erkekler çevreyi koruma amacıyla yapılan eylemlerde, protestolarda ve imza kampanyalarında kadınlara göre daha aktif rol almaktadır.

Katılımcıların yaş değişkeni ile sorulara verdiği cevaplar analiz edildiğinde atıkları niteliklerine göre ayırma oranının yaş düştükçe arttığı görüldü. Atıklarınızı niteliklerine göre ayıranların yaş ortalaması ve standart sapması 35,37±10,3; ayırmayanların yaş ortalaması ve standart sapması 38,73±12,46’dır. Katılımcılara yöneltilen sorular ile kişilerin konut tipi temel alınarak karşılaştırıldığında; sıfır atık konusunu bilenlerin, atıkları atmadan önce niteliklerine göre ayıranların, atık toplama konteynerlerinin yerlerini bilenlerin, belediye harici çöp toplayıcılarının çevre sağlığını

tehlikeye attığını düşünenlerin oranı sitede oturanlarda daha yüksek bulundu. Bir başka değişkende ise çocuk sahibi olanların atık toplama konteynerlerinin yerini çocuğu olmayanlara oranla daha fazla bildiği görüldü. Meslek durumu ile sorular arasındaki ilişkiye bakıldığında sıfır atık konusunu ev hanımları en düşük, memurlar ise en yüksek oranda biliyordu. Atıkları niteliklerine göre ayırma oranı serbest meslek mensuplarında en düşük seviyede iken memurlarda en yüksek seviyede idi. Atık konteynerlerinin yerini ev hanımlarının en düşük, memur ve emeklilerin ise en yüksek oranda bildiği görüldü. ÇDÖ ile medeni durumu karşılaştırdığımızda bekârların (66,49±10,15), evlilere göre (64,13±12,11) daha yüksek puan aldığı görüldü. SV alt ölçeğinde evli bireyler (13,43±4,07), bekâr bireylere göre (14,09±3,61) çevreyi koruma projelerine daha az katılmakta, çöp atımları daha az oranda uyarmakta ve halka açık alanlardaki çöpleri daha az oranda toplamaktadır. Yukarıda bahsettiğimiz demografik bilgiler ile sorulara verilen cevaplardan elde ettiğimiz sonuçları kıyaslayıp tartışabileceğimiz kapsamda farklı çalışmalara rastlanılmamıştır.

## SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmaya katılan bireylerin sıfır atık konusundaki bilgi, tutum ve davranışları yeterli düzeyde değildi. Katılımcıların eğitim seviyesi yükseldikçe sıfır atık konusunda bilgilerinin arttığı, tutum ve davranışlarının da çevreye daha duyarlı bir birey olarak şekillendiği görüldü. Topluma çok küçük yaşlardan itibaren çevre eğitimi verilmeli, sıfır atık benimsetilmelidir.

Katılımcıların gelir seviyesi yükseldikçe sıfır atık konusundaki bilgi düzeylerinin arttığı, buna rağmen gelir seviyesindeki artışın çevreye karşı oluşan tutum ve davranışlara tam anlamıyla yansımadağı görüldü. Bilgiyi davranış haline getirebilme adına teşvik edici çalışmalara ağırlık verilmelidir.

Sıfır atık konusunda bilinç ve duyarlılığın memurlarda yüksek, ev hanımlarında ise düşük seviyelerde olduğu görüldü. Başta ev hanımlarına atıkları kaynağında ayrıştırmanın önemi

anlatılmalı, hanelere atıkları ayırabilecekleri özel çöp kovası sistemleri geliştirilmelidir.

Sitede oturanların sıfır atık konusunda müstakil evlerde oturanlara oranla daha bilgili ve duyarlı olduğu görüldü. Müstakil evlere daha kısa zaman aralıklarla hizmet götürülmeli, eğitim ve farkındalık çalışmaları arttırılmalıdır.

Bu çalışmada gençlerin çevreye karşı daha duyarlı olduğu görüldü. Özellikle ileri yaştakilerin en çok izlediği televizyon programları seçilerek, toplumun kabul edeceği rol modeller üzerinden çevre algısı oluşturulmalıdır.

Sıfır atık yönetiminde temel strateji atık oluşumunun önlenmesi ya da oluşan atığı en aza indirmek olduğundan ikinci el tüketimi özendirilmeli, depozito sistemine ağırlık verilmeli, atıklardan üretilen ürünlerin uygun fiyat ya da promosyon ile tercihi teşvik edilmelidir.

## KAYNAKLAR

Akbana A, Yurtcan, M. (2021). Bingöl Üniversitesi öğrencilerinin atık yönetimi – geri dönüşüm ve çevre konusundaki bilinç ve uygulama düzeyleri üzerine bir araştırma. *Türk Doğa ve Fen Dergisi*, 10 (2) , 132-40. DOI: 10.46810/tdfd.907958.

Bek N, Bek A. (2021). Sağlık çalışanları örneğinde atık bilgisi üzerine bir durum çalışması. *TroyAcademy*, 6 (2) , 395-410. DOI: 10.31454/troyacademy.930759.

Çalışkan Y. (2020). Sosyal medyada sıfır atık hareketi: Instagramörneği. *İstanbul Okan Üniversitesi, İstanbul*.

Demir K. (2019). Adana ilinde sıfır atık projesinin uygulaması. *Nevşehir Hacı Bektaş Veli Üniversitesi, Nevşehir*.

Erbasan Ö, Erkol M. (2019). Sınıf öğretmenlerinin çevreye yönelik bilgi, tutum ve davranış düzeylerinin incelenmesi. *Uluslararası Toplum Araştırmaları Dergisi*, 24, 2456.

Ergülen A, Ünal Z. (2018). Sürdürülebilirlik çerçevesinde ambalaj atıklarının geri dönüşümü üzerine doğrusal programlama uygulaması. *Ulakbilge Dergisi*, 6(22), 279–96. <https://doi.org/10.7816/ulakbilge-06-22-03> Erişim Tarihi: 15 Nisan 2022.

Goldman D, Yavetz B, Pe'er S. (2006). Environmental literacy in teacher training in Israel: nvironmental behavior of new students. *Journal of Environmental Education* 38, no. 1: 3–22.

Gönüllü Ç, Otluoğlu E, Şengöz M. (2015). Ham petrol fiyatı değişimlerinin petrokimya sektörü getirileri üzerindeki etkisi. *Uluslararası İktisadi ve İdari İncelemeler Dergisi*, (14).

Gül M, Yaman K. (2021). Türkiye’de atık yönetimi ve sıfır atık projesinin değerlendirilmesi: Ankara örneği. *Atatürk Üniversitesi İktisadi ve İdari Bilimler Dergisi*, 35 (4), 1267-96. DOI: 10.16951/atauniiib.870434

Gürbüz S, Şahin F. (2017). Sosyal bilimlerde araştırma yöntemleri (Gözden geçirilmiş ve güncellenmiş 4.baskı). Ankara: Seçkin yayıncılık.

Gürer A, Sakız G. (2018). Yetişkinlerin küresel ısınma ile ilgili bilgi düzeyleri ve geri dönüşüm farkındalıkları. *Itobiad: Journal Of The Human & Social Science Researches*, 7(2).

<https://www.karatay.bel.tr> 22 Şubat 2021.

Keleş P. U, Keleş M. İ. (2018). İlkokul 3. ve 4. sınıf öğrencilerinin geri dönüşüm kavramı ile ilgili algıları. *Erzincan Üniversitesi Eğitim Fakültesi Dergisi*, 20(2), 481-98.

Kızıldaş Ş. (2019). Sıfır Atık Projesi kapsamında geri dönüşümlü atıkların toplanması: Kırıkkale’de heterojen çok amaçlı araç rotalama uygulaması. *Kırıkkale Üniversitesi, Kırıkkale*.

Koca A. M. (2019). Sıfır atıkla yemek tarifleri-sürdürülebilir, ekonomik ve sağlıklı beslenme. *İstanbul Okan Üniversitesi, İstanbul*.

Küçük N. (2017). Ortaokullarda uygulamalı çevre eğitiminin çevre bilinci üzerine etkisi (Balıkesir örneği). *Yüksek Lisans Tezi, Balıkesir Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü, Balıkesir*.

Reed MS, Stringer LC, Fazey I, Evely AC, Kruijsen JH. (2014). Çevre yönetiminde bilgi alışverişi uygulaması için beş ilke. *Çevre yönetimi Dergisi*, 146, 337-45.

Sönmez D. (2020). İlkokul birinci sınıf öğrencilerinin “Sıfır Atık” kavramı ile ilgili çözümlerinin incelenmesi. *Anemon Muş Alparslan Üniversitesi Sosyal Bilimler Dergisi*, 8(2), 593–601. <https://doi.org/10.18506/anemon.638594> Erişim Tarihi: 15 Nisan 2022

Tekin Ö. F. (2020). Belediyelerde evsel katı atıkların yönetimi ve geri dönüşüm politikaları: Karşılaştırmalı bir analiz. *Selçuk Üniversitesi, Konya*.

Timur S, Yılmaz M. (2013). Çevre Davranış Ölçeğinin Türkçe 'ye Uyarlanması. *Gazi Üniversitesi Gazi Eğitim Fakültesi Dergisi*, 33 (2), 317-33. Retrieved from <https://dergipark.org.tr/pub/gefad/issue/6732/90502> Erişim Tarihi: 20 Şubat 2021

Turan N, Özdemir Aydın G, Kaya H, Atabek Aştı T, Aksel G. ve ark. (2019). Hemşirelik öğrencilerinin tıbbi atık yönetimine ilişkin bilgi düzeyleri. *Ordu Üniversitesi Hemşirelik Çalışmaları Dergisi*, 2 (1), 11-21.

Retrieved from <https://dergipark.org.tr/pub/ouhcd/issue/44850/548487E> Erişim Tarihi: 10 Ocak 2022.

Yavaş B. (2013). Kırklareli İli Merkez İlçesi ambalaj atıklarının geri kazanma ve yeniden kullanılma çalışmasının değerlendirilmesi. *Yüksek Lisans Tezi, Namık Kemal Üniversitesi, Kırklareli*.

Yoldaş A. (2019). 11. sınıf öğrencilerinin coğrafya dersindeki atık ve geri dönüşüm konusuna yönelik görüşmeleri. *Atatürk Üniversitesi, Erzurum*.