



2017

3

eISSN: 2587-0602

[baktipd.beun.edu.tr](http://baktipd.beun.edu.tr)

# BATI KARADENİZ TIP DERGİSİ

MEDICAL  
JOURNAL OF  
WESTERN  
BLACK SEA





BATI KARADENİZ TIP DERGİSİ  
MEDICAL JOURNAL OF WESTERN BLACK SEA



eISSN: 2587-0602

Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayın Organıdır / Official Journal of Bulent Ecevit University Faculty of Medicine.

Yılda üç kez yayınlanır / Published three times per year.

Editör/Editor	Ali BORAZAN	Bülent Ecevit Üniversitesi	aliborazan@outluk.com
Yardımcı Editörler Associate Editors	Taner BAYRAKTAROĞLU Veysel Haktan ÖZAÇMAK Guldeniz Karadeniz ÇAKMAK İshak Özel TEKİN Meryem Akpolat Ferah Zehra Safi ÖZ Yasin ÖZTÜRK Başak Delikanlı ÇORAK Yasin HAZER Serkan UYSAL Ertuğrul DALGIÇ	Bülent Ecevit Üniversitesi Bülent Ecevit Üniversitesi Bülent Ecevit Üniversitesi Bülent Ecevit Üniversitesi Bülent Ecevit Üniversitesi Bülent Ecevit Üniversitesi Bülent Ecevit Üniversitesi Bülent Ecevit Üniversitesi Bülent Ecevit Üniversitesi Bülent Ecevit Üniversitesi	baytaner@beun.edu.tr vhaktan@yahoo.com gkkaradeniz@yahoo.com ishaktek@yahoo.com meryemakpolat@yahoo.com safizehra@yahoo.com yozturk29@gmail.com bsk-delikanli@hotmail.com yasin_hzr@hotmail.com drsuysal@msn.com ertugrud@beun.edu.tr
Sayı Editörü	Zehra Safi ÖZ	Bülent Ecevit Üniversitesi	safizehra@yahoo.com
Yayın Kurulu	Prof. Dr. Ahmet Eksal KARGI Prof. Dr. Dick ROGGENBUCK Prof. Dr. Eugenio Luigi IORIO  Prof. Dr. Francesco MAROTTA Prof. Dr. Guldeniz KARADENİZ ÇAKMAK Prof. Dr. Hale SAYAN ÖZAÇMAK Prof. Dr. Murat CAN Prof. Dr. Şehmus ERTOP Prof. Dr. Şükrü H. EMRE Doç.Dr. Yeter Topçu TARLADAÇALIŞIR	Bülent Ecevit Üniversitesi Brandenbour Technical University President of International Observatory of Oxidative Stress Chief of Regenera Research Group Bülent Ecevit Üniversitesi  Bülent Ecevit Üniversitesi Bülent Ecevit Üniversitesi Bülent Ecevit Üniversitesi Yale University Trakya Üniversitesi	Türkiye Germany Italy  Italy Türkiye  Türkiye Türkiye Türkiye USA Türkiye
İstatistik Danışmanları Consultants in statistics	Yrd. Doç. Dr. Füzünan KÖKTÜRK Öğr. Gör. M. Çağatay BÜYÜKUYSAL	Bülent Ecevit Üniversitesi Bülent Ecevit Üniversitesi	Türkiye Türkiye
Redaksiyon Redaction	Yasin ÖZTÜRK Başak Delikanlı ÇORAK Yasin HAZER Ayşe Ceylan HAMAMCIOĞLU	Bülent Ecevit Üniversitesi Bülent Ecevit Üniversitesi Bülent Ecevit Üniversitesi Bülent Ecevit Üniversitesi	Türkiye Türkiye Türkiye Türkiye





BATI KARADENİZ TIP DERGİSİ  
MEDICAL JOURNAL OF WESTERN BLACK SEA



eISSN:

<b>Bülent Ecevit Üniversitesi Adına Sahibi</b>	Prof. Dr. Ali AZAR
<b>Owner on behalf of Bulent Ecevit University</b>	Rektör/Rector
<b>Sorumlu Müdür/Publishing Manager</b>	Prof. Dr. Ali BORAZAN
<b>Yönetim Yeri/Head Office</b>	Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, 67600, Zonguldak, Türkiye
<b>E-posta/E-mail</b>	aliborazan@outlook.com
<b>Editör/Editor</b>	Prof. Dr. Ali BORAZAN
<b>Yayınevi/Publishing House</b>	Bülent Ecevit Üniversitesi/Bülent Ecevit University
<b>Yayın Türü/Publication type</b>	Elektronik ortamda yayınlanmaktadır/ It is published electronically Yaygın Süreli / Periodical Yılda üç kez yayınlanır: Nisan, Ağustos, Aralık Published three times per year: April, August, December
<p>Bu dergideki yazıların yayım standartlarına uygunluğu, dizimi, Türkçe ve İngilizce özlerin ve kaynakların kontrolü ile derginin yayıma hazır hale getirilmesi, Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi sorumluluğunda gerçekleştirilmiştir.</p> <p>Review of the articles conformity to publishing standards in this journal, typesetting, review of English and Turkish abstracts and references, and publishing process are under the responsibility of Bülent Ecevit University Faculty of Medicine.</p>	



## AMAÇ VE KAPSAM



Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi'nin sağlık alanında yayın organı olan "Batı Karadeniz Tıp Dergisi'nin birinci yılına ait son sayısını yayınlamış olmaktan mutluluk duymaktayız. Sağlık alanında yapılan araştırmaların yayınlanmasında önemli bir ihtiyacı karşılayan derginin DOI işlemleri tamamlanarak tüm yayınların DOI numaraları verilmiştir.

Derginin bu sayısında beş adet araştırma makalesi ve 1 adet derleme yayınlanmıştır. Böylece dergimizin 1. Yılın son sayısı ile birlikte Türk Tıp Dizinine müracaat şartlarını sağlamış olmasından mutluluk duymaktayız. Bu süreçte emek yoğun çalışmaları ile dergiye araştırma gönderen, yayınlara hakemlik yapan, derginin hazırlanmasında editör yardımcılara ve bölüm editörlerine teşekkür eder bundan sonraki çalışmalarında başarılar dilerim. Saygılarımla;

### **İmtiyaz Sahibi**

Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi adına Rektör Vekili, Prof. Dr. Ali AZAR

### **Editör**

Prof. Dr. Ali BORAZAN  
Bülent Ecevit Üniversitesi, Tıp Fakültesi,  
67600 Kozlu, Zonguldak, Türkiye  
Tel : +90 (372) 261 2010  
Faks: +90 (372) 281 0264  
E-posta: aliborazan@outlook.com



## YAZARLAR İÇİN BİLGİ / INSTRUCTIONS FOR AUTHORS



### YAZIM KURALLARI

Yazılar çift aralıklı, 12 punto ve sola hizalanmış olarak, "Times New Roman" karakteri veya "Arial" yazı karakterlerinde kullanılarak yazılmalıdır. Sayfa kenarlarında 2,5 cm boşluk bırakılmalı ve sayfa numaraları her sayfanın sağ alt köşesine yerleştirilmelidir. Kapak sayfasına numara yazılmamalıdır. Makaleler "Uluslararası Tıp Dergileri Editörleri Kurulu" tarafından belirlenen: Biyomedikal Dergilere Gönderilen Makalelerin Uyması Gereken Standartlar'a (<http://www.icmje.org>) uygun olmalıdır. Özgün araştırma yazıları ve derlemeler çift aralıklı olarak en fazla 15 sayfa, olgu sunumları ise 5 sayfayı (öz, kaynaklar, tablo ve şekiller hariç) geçmemelidir. Yazılar "doc" veya "docx" formatında gönderilmelidir. Yazıda aşağıdaki bölümler bulunmalıdır:

### BAŞLIK SAYFASI

Yazının başlığını (Türkçe-İngilizce), yazarların isimlerini, çalıştıkları kurumları, yazışmaların yapılacağı yazarın adını, açık adresini, telefon ve faks numaralarını, e-posta adresini, ayrıca 40 karakteri geçmeyen bir kısa başlığı içermelidir. Yazı daha önce bilimsel bir toplantıda sunulmuş ise toplantı adı, tarihi ve yeri belirtilerek yazılmalıdır.

### Başvuru Kontrol Listesi

Başvuru sürecinde yazarlar başvurularının aşağıdaki listedeki tüm maddelere uyduğunu kontrol etmelidirler, bu rehberde uymayan başvurular yazarlara geri döndürülecektir.

1. Gönderilen yazı daha önceden yayınlanmamış ve yayımlanmak üzere herhangi bir dergiye değerlendirilmek üzere sunulmamıştır (Yazar Rehberi'nde detaylı açıklama verilmiştir).
2. Gönderi dosyası OpenOffice, Microsoft Word veya WordPerfect dokümanı dosyası biçimindedir.
3. Burada mevcut başvurular için URL'ler sağlanmıştır.
4. Metin tek satırlı, 10 punto, altı çizilme yerine italik olarak vurgulanmış (geçerli URL adresleri ile) ve tüm şekil, resim ve tablolar sayfa sonu yerine metin içinde uygun noktalara yerleştirilmiştir. Baskı için, resimlerin kaliteli kopyalarını ek dosya olarak gönderiniz. Gönderilen dosyanın boyutu çok fazla olur ise, sistem almayabilir. Böyle durumlarda yazıyı bölüp, diğer bölümleri ek dosya olarak tek, tek gönderebilirsiniz.
5. Buraya eklenen sitil ve bibliyografik gereksinimler Dergi Hakkında kısmındaki Yazar Rehberi'nden görülebilir.
6. Yazınızı hakem değerlendirmesi yapılan bir dergi bölümüne gönderiyor iseniz kör hakemlikten emin olmak için tıklayın. Yardım sayfasındaki önerilere tam olarak uyunuz.

### Gizlilik Beyanı

Bu dergi sitesindeki isimler ve elektronik posta adresleri bu derginin belirtilen amaçları doğrultusunda kullanılacaktır. Diğer amaçlar veya başka bir bölüm için kullanılmayacaktır.



## İÇİNDEKİLER / CONTENTS



<b>Araştırma Makalesi / Research Article</b>	
Hiperemesis Gravidarumlu Gebelerde Psikolojik Belirti Taraması <i>Psychological Symptom Screening to The Patients with Hiperemesis Gravidarum</i>	<b>76-83</b>
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi ve Siyasal Bilgiler Fakültesi Dönem I-IV Öğrencilerinde Empati Yeteneğinin Sosyal Beceriyle İlişkisi <i>The Relationship Between The Empathy Skill and The Social Skill in The Term I and IV Students of The Faculty of Medicine and Political Sciences in Ankara University</i>	<b>84-96</b>
Periferik Arter Hastalığında Asetilsalisilik Asit ve Klopidoğrel Cevapsızlığı <i>Non-Responsiveness of Acetylsalicylic Acid and Clopidogrel in Peripheral Artery Disease</i>	<b>97-103</b>
İntestinal İskemi/Reperfüzyon Modelinde Tiroid Hormon Ön Koşullanmasının İnce Bağırsak ve Akciğer Hasarı Üzerine Etkisi <i>Effect of Thyroid Hormone Pre-conditioning on Intestinal Ischemia / Reperfusion Model on Intestinal and Lung Damage</i>	<b>104-111</b>
Jnk İnhibisyonunun Diyabetik Testis Dokusundaki Fas/Fasl Sinyal Yolağına Etkileri <i>The Role of Fas/Fasl Signaling Pathway In Diabetic Testicular Tissue by Administered Jnk Inhibition</i>	<b>112-118</b>
<b>Derleme / Review</b>	
Mikrobiyom, Kefir ve Yaşlanma <i>Microbiome, Kephir and Aging</i>	<b>119-124</b>



*Araştırma Makalesi*

**Hiperemezis Gravidarumlu Gebelerde Psikolojik Belirti Taraması**

İsa Şükrü Öz <sup>a</sup>, Ahmet Birtan Boran <sup>b</sup>, Güler Ateşer <sup>b</sup>, Besim Haluk Bacanakgil <sup>b</sup>, Sezgi Güllü Yıldırım <sup>b</sup>

<sup>a</sup> Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Zonguldak Kadın Doğum Hastanesi, Zonguldak, Türkiye,

<sup>b</sup> Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul, Türkiye.

**MAKALE  
BİLGİSİ**

*Gönderilme Tarihi:*  
26.07.2017  
*Revizyon:*  
16.12.2017  
*Kabul:*  
21.12.2017

*Sorumlu Yazar:*  
İsa Şükrü Öz  
isasukruoz@gmail.com

*Anahtar Kelimeler:*  
Bulantı, Kusma, Gebelik,  
Psikolojik Belirti Tarama, SCL-90  
Psikolojik Belirti Tarama Testi

**ÖZET**

Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğimize Başvuran Hiperemezis Gravidarumlu hastaların psikolojik belirtilerini taramayı amaçladık. Çalışmaya Mayıs 2015 ile Eylül 2016 tarihleri arasında hastanemize başvuran, bulantı-kusma yakınması olan, canlı, tekil gebelikler dahil edildi. Hastaların klinik ve laboratuvar değerlendirmesinin yanı sıra SCL-90 puanlama sistemi için anket de uygulandı. Sağlıklı gebeler ile kontrol gurubu oluşturuldu. Gruplar arası farklılıklar student-t testi veya Mann Whitney U testi kullanılarak değerlendirildi. Çalışma döneminde kıstaslara uyan 100 hasta değerlendirmeye alındı. Çalışmaya dahil edilen hiperemezis gravidarumlu gebelerin yaş ortalaması 27,3±5 yıl, kontrol grubunun 28,5±3,5 yıldır. Grupların yaş ortalamalarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,167). Genel özelliklerden sigara içme oranı Hiperemezis Gravidarumlu gebelerde de sağlıklı gebelere göre istatistiksel olarak anlamlı düşüktü (p=0,037). Sigara içen gebelerin somatizasyon alt ölçeği puanı içmeyenlere göre istatistiksel olarak anlamlı düşüktü (p=0,045). Ailede psikiyatrik hastalık öyküsü olan gebelerin fobik alt ölçeği puanı psikiyatrik hastalık öyküsü olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti (p=0,018). Somatizasyon, Anksiyete, Obsesyon, Depresyon, Kişiler Arası Duyarlılık, Psikotik, Paranoid, Öfke, Fobik puan ortalamaları Hiperemezis gravidarumlu gebelerde sağlıklı gebelere göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu.





*Research Article*

**Psychological Symptom Screening to The Patients with Hiperemezis Gravidarum**

İsa Şükrü Öz <sup>a</sup>, Ahmet Birtan Boran <sup>b</sup>, Güler Ateşer <sup>b</sup>, Besim Haluk Bacanakgil <sup>b</sup>, Sezgi Güllü Yıldırım <sup>b</sup>

<sup>a</sup> Gynecology and Obstetrics Clinic, Zonguldak Maternity Hospital, Zonguldak, Turkey,

<sup>b</sup> Gynecology and Obstetrics Clinic, İstanbul Training and Research Hospital, İstanbul, Turkey.

**ARTICLE  
INFORMATION**

*Date of Submission*

26.07.2017

*Revision:*

16.12.2017

*Accepted:*

21.12.2017

*Correspondence Author:*

İsa Şükrü Öz

isasukruoz@gmail.com

*Key Words:*

*Nausea, Vomiting, Pregnancy,  
Hospitalization, Scoring System,  
SCL-90*

**ABSTRACT**

The aim of this study was to compare psychological symptoms of pregnant women who were diagnosed with hyperemesis gravidarum with the healthy pregnant women.

The study was conducted from May 2015 to September 2015 by evaluating the women who had single and viable pregnancy with nausea and vomiting that were admitted to our institution. In addition to clinical and laboratory assessments, SCL-90-R was applied. Control group consisted of healthy pregnant women. Student-t test and Mann-Whitney U tests were used for the evaluation of the differences between the groups.

In our study 100 patients were evaluated which met with the criteria. The mean age of the hyperemesis gravidarum patients was 27.3±5 years and the mean age of the control group was 28.5±3.5 years. There was no statistically significant difference between the mean ages of the groups (p=0.167). Patients with hyperemesis gravidarum had a significantly lower ratio of smokers than the control group (p=0.037). Smoker pregnant women had a significantly lower somatization scale (p=0.045). The pregnant women who had a history of psychiatric relatives had significantly higher phobic anxiety scale points than the others (p=0.018).

Somatization, Anxiety, Obsession, Depression, Psychotic, Paranoid, Temper, Phobic Point Averages of Hyperemesis Gravidarum Patients were higher than the healthy pregnant women, which are statistically significant.



## Giriş

Anne adayları gebe olduklarını öğrendikleri zamandan, gebelik sonuna dek birçok sebepten şikâyetçi olabilirler. Bunlardan birisi ve belkide en önemlisi bulantı ve kusmadır. Hatta toplumumuzda bulantı ve kusma adeta gebeliğin ilk belirtisi gibi görülmektedir ve gebelikle özdeşleştirilmiştir. Gebelikte görülen kusma ve bulantılar tüm gebelik süreci boyunca yaklaşık iki gebeden birinde görülür. Gebelikte görülen bu bulantı ve kusmaların şiddetleri değişkendir.(1) Bulantı ve kusmalar genellikle beşinci gebelik haftasında kendisini göstermeye başlar ve giderek artarak sekizinci hafta ile on ikinci hafta arası doruğa ulaşırlar. 12.haftadan sonra 16.haftaya kadar azalarak devam ederler. Bulantı kusma 16. gebelik haftasından sonra nadir olarak tüm gebelik boyunca devam edebilir. Hastaların % 1-2'sinde bulantı kusmaların şiddetleri artar ve şiddetli bulantı kusmalarla birlikte, oral alımın kısıtlanmasına, dehidratasyona, elektrolit metabolit bozukluklarına sebep olan, kişinin yaşam kalitesini ve konforunu azaltan yeni bir hal alır. Bu duruma Hiperemezis Gravidarum denir. Hiperemezis Gravidarum tanısı koyabilmek için gerekli tanı kriterleri belirtilmemiştir. Hiperemezis Gravidarum gebeliğe bağlı bulantı ve kusmanın şiddetli bir formu olup hastalarda aşırı bulantı kusmalara bağlı %5 e kadar varan kilo kayıpları görülebilir.(2, 3).Bazı durumlarda bu bulantı kusmalar gebeliği kabus haline çevirebilir. Öyle ki bu aşırı bulantı ve kusmalar gebelerde karaciğer ve böbrek yetmezliğine sebebiyet verebilirler.(4).

Hiperemezis Gravidaruma bağlı bulantı ve kusmalar gebenin yaşam kalitesi ve konforunu etkiler. Aynı zamanda gebeyle birlikte yaşayan ailesinin yaşam kalitesi ve konforunda bu durumdan dolaylı olarak etkilenir. Hiperemezis Gravidarumun persiste etmesi durumunda B vitamini eksikliğine bağlı sinir sistemi değişiklikleri görülebilir. Bunlar nadir olarak görülen ataksi, mental konfuzyon, apati, hafıza kaybı nistagmus gibi Wernicke ensefalopatisi bulgularıdır.(5, 6). Hiperemezis Gravidarum, biyolojik, psikolojik ve sosyo kültürel faktörlerle etkileşimli karmaşık bir psikosomatik hastalık olarak kabul edilmektedir.

Hiperemezis Gravidarumun nedeninin tam olarak bilinmemesi Hiperemezis Gravidarum tedavisini düzenleme ve yönetmede güçlükler ortaya çıkarmaktadır (7). Hiperemezis Gravidarum tedavisi planlanırken, herşeyden önce yapılması gereken, bulantı ve kusmanın Hiperemezis Gravidarum dışı sebeplerinin ekarte edilmesi olmalıdır. Bu çalışmada Hiperemezis Gravidarum etyolojisinde görülen

pskiolojik faktörleri araştırmak ve Hiperemezis Gravidarumlu gebelerde görülen psikolojik belirtilerin taramasını yapmayı hedefledik.

## Gereç ve Yöntem

Çalışmaya Mayıs 2015 ile Eylül 2016 tarihleri arasında İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği; Gebe Polikliniği ve Kadın Hastalıkları ve Doğum Servisi'ne başvuran, Hiperemezis Gravidarum tanısı alan, çoğul gebeliği olmayan gebeler dahil edilmiştir. Hiperemezis Gravidarum tanısı, Hiperemezis Gravidarum dışı nedenler ekarte edildikten sonra konulmuştur. Fetal yaş obstetrik ultrasonografi ile belirlenmiştir.

### Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

Canlı, tekil gebelik olması.

Bulantı-kusmanın Hiperemezis Gravidarum dışı bir sebebe bağlı olmaması

Bu kriterlere uyan 50 hiperemezis gravidarumlu hasta çalışmaya dahil edildi. 50 normal gebe kontrol grubu seçilip toplamda 100 gebe çalışmaya alındı. Başvuru sırasında SCL-90 R tarama sistemi psikolojik belirtiler açısından değerlendirilmeleri için hastalara anket şeklinde uygulandı. Fizik muayenede boy ve tartı bulgularına bakıldı. Fizik muayenenin ardından hastalardan kan ve idrar tetkikleri alındı. Kan tetkiklerinde tam kan sayımı yapıldı. İlaveten kanda böbrek fonksiyon testleri ve karaciğer fonksiyon testlerine bakıldı. İdrar tetkikinde ise idrarda keton varlığı ve değeri araştırıldı.

İdrarda keton için değerler negatif (-), bir pozitif (+), iki pozitif (++) , üç pozitif (+++) ve dört pozitif (++++) olarak verildi. Laboratuvar bulguları içinde idrarda ketonun  $\geq 3 +$  olması hastaneye yatırma sebebi olarak görüldü. Fizik muayenede dehidratasyon bulgularının görülmesi, oral alımın ileri derecede kısıtlanması ve % 5 veya daha fazla olan kilo kaybı görülmesi hastaneye yatış sebebi olarak kabul edildi. Klinik ve laboratuvar sonuçlarına göre Hiperemezis Gravidarum tanısı alan hastalar grup I'ı, normal gebeler kontrol grubu olarak grup II'yi oluşturmaktadır. Gruplar arasında sigara kullanımı, okuma-yazma bilip bilmedikleri, alkol kullanımı, ailede geçirilmiş bir piskiyatrik rahatsızlık olup olmadığı bilgisi, alerji mevcudiyeti, eşlik eden başka bir hastalık öyküsü sorgulandı.

SCL-90-R kişilerde psikolojik belirtileri ve bu belirtilerin düzeyini belirlemek için kullanılan ölçüm aracıdır.10 farklı ölçekten oluşur. Kişiye 90 maddeden oluşan ve 5 dereceli likert tipi cevaplanan soru formu verilir ve formda yer alan talimatlara uyması istenir. Psikolojik belirti düzeyini saptamak amacıyla “psikiyatrik belirti tarama aracı” olarak Derogatis ve arkadaşları (15) tarafından geliştirilmiş, geçerlilik ve güvenilirlik çalışması ise Dağ tarafından yapılmıştır (16).

SCL90-R psikolojik belirti tarama maksadıyla geliştirilmiş bir testtir. SCL-90 R ile hastalık tanısı konulmaz.

İstatistiksel analiz için SPSS 15.0 for Windows programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler sayısal değişkenler için ortalama, standart sapma, minimum, maksimum olarak verildi. Sayısal değişkenler arası ilişkiler parametrik test koşulu sağlanmadığından Spearman Korelasyon Analizi ile incelendi Bağımsız ik grupta sayısal değişkenler karşılaştırmaları normal dağılım koşulu sağlanmadığında Student-t test, normal dağılım koşulu sağlanmadığında Mann Whitney U testi ile yapıldı. İstatistiksel alfa anlamlılık seviyesi  $p<0,05$  olarak kabul edildi.

## Bulgular

Çalışmaya dahil edilen hiperemesis gravidarumlu gebelerin (Grup 1) yaş ortalaması 27,3±5 yıl, kontrol grubunun (Grup 2) 28,5±3,5 yıldır. Grupların yaş ortalamalarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p=0,167$ ). Gebelerin genel özellikleri tablo 1 de özetlenmiştir. Genel özelliklerden sigara içme oranı Grup 1 de Grup 2’ye göre istatistiksel olarak anlamlı düşüktü ( $p=0,037$ ). 27,3±5 yıl, kontrol grubunun (Grup 2) 28,5±3,5

Tablo 1: Gebelerin genel özellikleri tablosu

		Grup 1		Grup 2		p
		Ort.±SD	Min-Maks	Ort.±SD	Min-Maks	
Yaş		27,3±5,0	17-41	28,5±3,5	19-35	0,167
		n	%	n	%	
Sigara	İçiyor	5	10,0	13	26,0	0,037
	İçmiyor	45	90,0	37	74,0	
Alkol	İçiyor	1	2,0	3	6,0	0,617
	İçmiyor	49	98,0	47	94,0	
Ek Hastalık	Var	3	6,0	8	16,0	0,110
	Yok	47	94,0	42	84,0	
Alerji	Var	0	0,0	1	2,0	1,000
	Yok	50	100	49	98,0	
Ailede psikiyatrik hastalık öyküsü	Var	50	100	49	98,0	0,715
	Yok	3	6,0	5	10,0	
Okuma yazma	Biliyor	47	94,0	45	90,0	0,183
	Bilmiyor	44	88,0	39	78,0	

yıldı. Grupların yaş ortalamalarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p=0,167$ ). Gebelerin genel özellikleri tablo 1 de özetlenmiştir. Genel özelliklerden sigara içme oranı Grup 1 de Grup 2’ye göre istatistiksel olarak anlamlı düşüktü ( $p=0,037$ ).

Grupların SCL 90 testi genel semptom indeksi ve alt ölçek değerlendirmeleri sonuçları tablo 2 de özetlenmiştir. Grup 1’in Somatizasyon, Anksiyete, Obsesyon, Depresyon, Kişiler Arası Duyarlılık, Psikotik, Paranoid, Öfke, Fobik puan ortalamaları Grup 2’ye göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti (Paranoid=0,001 Fobik  $p=0,003$  diğerleri için  $p<0,001$ ). Tablo 3 de ise alt ölçeklerin birbirleri ile ilişkileri belirtilmiştir. Grup I ve II dek hastaların psikotik alt ölçekleri Şekil 1 de grafik şeklinde gösterilmiştir.

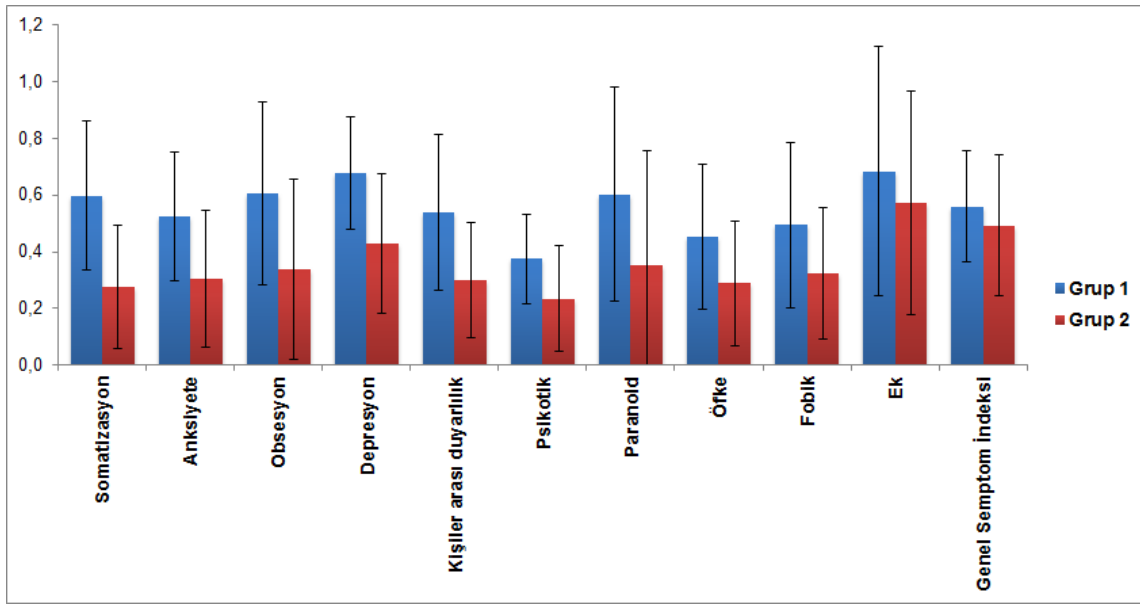
Grup 1’de ailede psikiyatrik hastalık öyküsü olan gebelerin fobikalt ölçeği puanı psikiyatrik hastalık öyküsü olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti ( $p=0,018$ ).

## Tartışma

Gebeliği Hiperemesis gravidarum rahatsızlığının psikolojik bir tarafı olduğu için, hiperemesis gravidarumlu gebelerin duygu durumları önem arz etmektedir. Hiperemesis Gravidarum tanısıyla hastaneye kabul edilen hastaların bulantı kusmaları boyunca yaşadıkları duygu durumları anlamaya çalışmak; hem hastanın konforu açısından hemde kalite kavramının hayatımızın tam ortasına girdiği bu günlerde, bakım hizmetleri kalitesini arttırma açısından, ilaveten Hiperemesis Gravidarum tanılı gebenin ruh sağlığını anlama ve hastalığın tedavi yönetimini planlama açısından önem teşkil etmektedir.

Tablo 2: Genel Semptom İndeksi ve Alt Ölçek Değerlendirmeleri

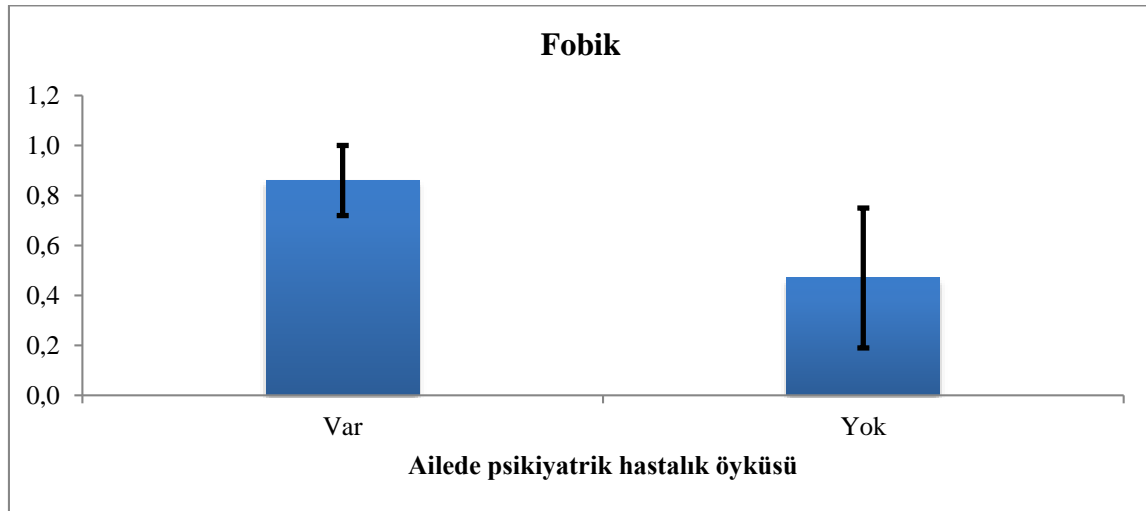
		Grup 1		Grup 2		p
		Ort.±SD	Min-Maks	Ort.±SD	Min-Maks	
SCL 90	Genel Semptom İndeksi	0,56±0,20	0,04-0,97	0,49±0,25	0,11-0,97	0,140
	Somatizasyon	0,60±0,26	0,08-1,17	0,27±0,22	0,1-0,92	<0,001
	Anksiyete	0,52±0,23	0,1-1	0,30±0,24	0,1-1	<0,001
	Obsesyon	0,61±0,32	0-1,3	0,34±0,32	0,1-1,2	<0,001
	Depresyon	0,68±0,20	0,31-1,15	0,43±0,25	0,11-1	<0,001
	Kişiler Arası Duyarlılık	0,54±0,27	0,22-1,44	0,30±0,20	0,11-0,78	<0,001
	Psikotik	0,37±0,16	0,1-1	0,23±0,19	0,1-1	<0,001
	Paranoid	0,60±0,38	0-1,17	0,35±0,40	0,1-1,67	0,001
	Öfke	0,45±0,25	0-1,17	0,29±0,22	0,1-0,83	<0,001
	Fobik	0,49±0,29	0-1	0,32±0,23	0,11-0,86	0,003
	Ek	0,68±0,44	0,14-2,29	0,57±0,40	0,14-1,57	0,112



Şekil 1: Grup I ve Grup II'deki hastaların Psikotik alt ölçeklerinin grafik şeklinde gösterilmesi

Tablo 3: Alt Ölçeklerin birbirleri ile ilişkileri

Grup 1		Somatizasyon	Anksiyete	Obsesyon	Depresyon	Kişiler Arası Duyarlılık	Psikotik	Paranoid	Öfke	Fobik
Anksiyete	rho	0,526								
	p	<0,001								
Obsesyon	rho	0,394	0,387							
	p	0,005	0,005							
Depresyon	rho	0,444	0,624	0,638						
	p	0,001	<0,001	<0,001						
Kişiler Arası Duyarlılık	rho	0,533	0,348	0,483	0,515					
	p	<0,001	0,013	<0,001	<0,001					
Psikotik	rho	0,408	0,351	0,061	0,090	0,312				
	p	0,003	0,013	0,672	0,533	0,027				
Paranoid	rho	0,135	0,285	0,456	0,431	0,228	-0,135			
	p	0,351	0,045	0,001	0,002	0,111	0,350			
Öfke	rho	0,411	0,166	0,266	0,327	0,493	0,064	0,055		
	p	0,003	0,250	0,062	0,020	<0,001	0,657	0,705		
Fobik	rho	0,305	-0,061	0,504	0,299	0,543	-0,028	0,492	0,420	
	p	0,031	0,676	<0,001	0,035	<0,001	0,849	<0,001	0,002	
Ek	rho	0,434	0,357	0,528	0,605	0,620	0,268	0,400	0,433	0,568
	p	0,002	0,011	<0,001	<0,001	<0,001	0,060	0,004	0,002	<0,001



Şekil 2: Grup I ve Grup II'deki hastaların Fobi ve Ailede Psikiyatrik Hastalık öyküsü ilişkisinin grafik şeklinde gösterilmesi

Hiperemezis Gravidarumlu gebelerin bu süreçte yaşayabilecekleri duygu durumlar ise kimsesizlik, acizlik, tedirginlik, tehlike, öfke, hostilete duygusu ve üzüntüdür. Tan ve ark(8) yaptıkları çalışmada Hiperemezis Gravidarum tanılı gebelerin yaklaşık üçte birinin kaygılı ve depresif olduklarını ortaya koymuşlardır.. Başka bir çalışmada İstanbul'da bir hastanede Hiperemezis Gravidarum tanısı konulup hastaneye yatırılan 34 gebe ve gebelik kontrollerine gelen bulantı kusması olmayan, normal gebeler kontrol grubu yapılarak mukayese edilmiştir. Bu çalışmanın sonucunda elde edilen bilgilere bakıldığında Hiperemezis Gravidarum tanısı alan gebelerin, kontrol grubu olarak seçilen gebelere göre daha stresli oldukları söylenebilmektedir. Aynı çalışmada Hiperemezis Gravidarumun etyolojisinde birçok faktör olabildiği gibi psikolojik sebeplerinde olduğu belirtilmiş ve hiperemezis gravidarumlu gebelere bakım hizmetleri verilirken ve bu hizmetler yönetilirken bu durumun akılda tutularak hastalara duygu durumları açısından destek olmanın mühim olduğu gösterilmiştir.(9).

Şimşek ve ark.(10) yaptıkları çalışmada Hiperemezis Gravidarum tanılı gebelerle kıyasen sağlıklı gebeleri kontrol grubu oluşturmuşlardır. Bu çalışmanın sonuçlarına göre Hiperemezis Gravidarumlu gebelerin, kontrol grubu olarak alınan normal sağlıklı gebelere göre daha depresif ve daha kaygılı oldukları görülmüştür. Aynı şekilde Hızlı ve ark(11), Hiperemezis Gravidarum tanısı alan gebelerle normal gebeleri mukayese eden başka bir çalışma yapmışlar benzer şekilde Hiperemezis Gravidarumlu gebelerin kontrol grubu olan sağlıklı gebelere göre daha depresif oldukları sonucuna varmışlardır. Uğuz ve ark.(12) benzer bir çalışma yapıp, depresyon ve yaygın kaygı bozuklukları açısından belirli bir zaman diliminde çalışma kapsamında yer alan hiperemezis gravidarumlu gebelerin oranını kontrol gurubu olarak oluşturulan sağlıklı gebelere oranla anlamlı oranla daha yüksek olduğunu göstermişlerdir. Ayrıca Shallow ve ark.(13), gebelerde görülen bulantı ve kusmaların, gebelerin duygu durumlarıyla ilişkili olduğunu özellikle kaygı ve depresyonla ilişkili olduğunu ortaya koymuşlardır. Yapılan araştırmalarda elde edilen sonuçların birbirlerini destekledikleri görülmüştür.

Bizim çalışmamızda ise daha önce yapılan diğer çalışmaları destekler nitelikte veriler elde edilmiş olup, Hiperemezis Gravidarumlu gebelerin Somatizasyon, Anksiyete, Obsesyon, Depresyon, Kişiler Arası Duyarlılık, Psikotik, Paranoid, Öfke, Fobik puan ortalamaları sağlıklı kontrol grubu gebelere göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek

görülmüştür. (Paranoid=0,001 Fobik p=0,003 diğerleri için p<0,001).

Konu ile ilgili yapılan diğer çalışmalarda göze çarpmamakla birlikte, bizim çalışmamızda ek olarak gebelerin sigara içimi sorgulanmıştır. Bizim çalışmamızda sigara içen gebelerin somatizasyon alt ölçeği puanın içmeyenlere göre istatistiksel olarak anlamlı düşük olduğu görülmüştür (p=0,045).

Somatik belirtiler açısından daha önceden konu ile alakalı yapılan çalışmaları taradığımızda; Yanikkerem ve ark.(14) tarafından Hiperemezis Gravidarum tanısı alan gebelerde somatik belirtilerin daha sık görülebileceği gösterilmiştir.

Ayrıca bizim yaptığımız çalışmada ek olarak ailede psikiyatrik hastalık öyküsü olan gebelerin fobik alt ölçeği puanı ailede psikiyatrik hastalık öyküsü olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur.

Hiperemezis Gravidarum gebeliği kabusa çevirebilecek kadar bulantı kusmalarla birlikte olan ve gebeyi psikiyatrik ve psikolojik olarak etkileyen, dolayısıyla gebe ile birlikte yaşayan ailenin de bu duruma maruz kalabildiği, etyolojisinde psikolojik faktörlerin bulunduğu bir hastalıktır. Olaya bu açıdan bakıldığında Hiperemezis Gravidarumlu gebelerin duygu durumlarını göz önüne almak ve bu durumu iyi bir şekilde yönetebilmek, tedaviyi bu durumu göz ederek düzenlemek, gerekli bakım hizmetlerini planlamak, hiperemezis gravidarum nedeniyle zor durumlar geçiren gebelerin ve hiperemezis gravidarum tanısı alan gebelerle birlikte yaşamak zorunda olan ailelerin, gebelik sürecini daha konforlu geçirebilmeleri ve hayat kalitelerini artırmaları açısından önem arz etmektedir.

## 5. Sonuç

Sonuç olarak bizim yaptığımız çalışmada elde edilen verilere göre; Hiperemezis Gravidarum tanılı gebelerin bulantı kusması olmayan normal gebelere göre, daha depresif, daha kaygılı, daha psikotik, daha paranoid, daha fobik, somatizasyonu daha yüksek, daha öfkeli, daha obsesif, kişiler arası duyarlılığı daha yüksek kişiler olduğu söylenebilir. Bu durumun farkında olmak, Hiperemezis Gravidarum hastalığının tedavisi düzenlenirken ve hastalığın bakım hizmetleri yönetilirken önem arz etmektedir. Bu sebeple hem Hiperemezis Gravidarumlu gebelerin sağlığı, hemde Hiperemezis Gravidarumlu gebelerle birlikte yaşayan ailelerin sağlığı açısından; Hiperemezis Gravidarum tedavisi düzenlenirken Hiperemezis

Gravidarumlu gebelerin duygu durumları gözünde bulundurulmalı ve gerekli psikiyatrik ve psikolojik destek verilmelidir. Bu durum hem hiperemesis gravidarumlu gebelerin hem de beraber yaşadıkları ailelerinin yaşam kaliteleri ve konforları açısından önemlidir.

#### **Kaynaklar**

1. Black FO. Maternal susceptibility to nausea and vomiting of pregnancy: Is the vestibular systeminvolved? Am J Obstet Gynecol. 2002; 186: 204-9
2. Attard CL, Kohli MA, Coleman S et. The burden of illness of severe nausea and vomiting ofpregnancy in the United States. Am J Obstet Gynecol.;2002 186: 220-7.
3. Miller F. Nausea and vomiting in pregnancy: The problem of perception - Is it really a disease? Am J Obstet Gynecol. 2002; 186, 182-3.
4. Fairweather DV: Nausea and vomiting in pregnancy. Am JObstet Gynecol 1968; 102: 135-137
5. Hod M, Orvieto R, Kaplan B, Friedman S, Ovadia j: Hyperemesis gravidarum: a review JReprod Med 1994;39:605-612.
6. Eboue C, Carlier-Guerin C, de La Sayette V, Grall JY, Herlicoviez M. A rare complicationof vomiting in pregnancy: Wernicke's encephalopathy J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris). 2006; 35: 822-5.
7. Zeller J, Murray SB, Fisher J. Spontaneous globe subluxation in a patient with hyperemesisgravidarum: a case report and review of the literature. J Emerg Med. 2007; 32: 285-7.
8. Tan PC, Vani S, et al. Anxiety And Depression In Hyperemesis Gravidarum: Prevalence, Risk Factors And Correlation With Clinical Severity. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2010;149(2):153-8.
9. Pirimoglu ZM, Guzelmeric K,ve ark. Psychological Factors Of Hyperemesis Gravidarum By Using The Scl-90-R Questionnaire. Clin Exp Obstet Gynecol. 2010;37(1):56-9.
10. Şimşek Y, Çelik Ö, Yılmaz E, Karaer A, Yıldırım E, Yoloğlu S. Assessment of anxiety and depression levels of pregnant women with hyperemesis gravidarum in a case-control study. J Turkish-German Gynecol Assoc 2012;13(1):32-6.
11. Hızlı D, Kamalak Z, Kosus A, Kosus N, Akkurt G. Hyperemesis gravidarum and depression in pregnancy: is there an association? J Psychosom Obstet Gynaecol 2012;33(4):171-5.

12. Uğuz F, Gezginc K, Kayhan F, Cicek E, Kantarci AH. Is hyperemesis gravidarum associated with mood, anxiety and personality disorders: a case-control study. Gen Hosp Psychiatry 2012;34(4):398-402

13. Swallow BL, Lindow SW, Masson EA, Hay DM. Psychological health in early pregnancy: Relationship with nausea and vomiting. J Obstet Gynaecol 2004;24(1):28-32.

14. Kesebir S. Depresyon ve somatizasyon. Klinik Psikiyatri 2004;Ek 1:14-9.

15. Derogatis, L. R. and Cleary, P. A. Factorial invariance across gender for the primary symptom dimensions of the SCL-90. British Journal of Social and Clinical Psychology,1977; 16: 347-356.

16. Dağ İ (2000). Belirti Tarama Listesi (SCL-90-R). Psikiyatride kullanılan klinik ölçekler. Editörler: Aydemir Ö. ve Köroğlu E.Hekimler Yayın Birliği, Ankara. 33-40.



*Araştırma Makalesi*

## Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi ve Siyasal Bilgiler Fakültesi Dönem I-IV Öğrencilerinde Empati Yeteneğinin Sosyal Beceriyle İlişkisi

Elif İpek Aksoy<sup>a</sup>, Nur Şeyma Borazan<sup>a</sup>, Ali Can<sup>a</sup>, Eren Göktuğ Ceylan<sup>a</sup>, Emre Çalışkan<sup>a</sup>, Ömer Emre Dolu<sup>a</sup>, Yasemin Yavuz<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Dönem 4 Öğrencileri, Tıp Fakültesi, Ankara Üniversitesi, Ankara, Türkiye

<sup>b</sup> Biyoistatistik Anabilim Dalı, Tıp Fakültesi, Ankara Üniversitesi, Ankara, Türkiye

### MAKALE BİLGİSİ

*Gönderilme Tarihi:*

03.10.2017

*Revizyon:*

19.12.2017

*Kabul:*

22.12.2017

*Sorumlu Yazar:*

Yasemin Yavuz

nurseymaborazan@gmail.com

*Anahtar Kelimeler:*

*Empati, Sosyal Zekâ, Empati Ölçeği(EÖ), Tromso Sosyal Zekâ Ölçeği(TSZÖ), Tıp Öğrencisi, Siyasal Bilgiler Öğrencisi*

### ÖZET

Empati, sosyal becerinin bir parçasıdır. Tıp doktorlarında empati yeteneğinin gelişmiş olması önemlidir. Bu projenin amacı; Ankara Üniversitesi (A.Ü.) Tıp ve Siyasal Bilgiler Fakültesi'nde öğrenim gören Dönem I ve IV öğrencilerinin empati yeteneklerinin belirlenerek sosyal beceri düzeylerine, mesleki eğitimin türüne, yılına, bireysel sosyalleşme düzeylerine ve cinsiyete göre farklılıklarını karşılaştırmaktır.

Çalışmamız tanımlayıcı tipte olup A.Ü. Tıp ve Siyasal Bilgiler Fakültesi'nde Mart ayında yapıldı. Çalışmaya 1770 kişilik Dönem I ve IV öğrencilerinden 300 kişi alındı. Veriler demografik bilgileri ve sosyalleşmeyi sorgulayan toplam 5 sorudan oluşan bir anket, Tromso Sosyal Zekâ ve Empati Ölçekleri ile elde edilmiştir. Veriler SPSS 15.0 paket programında Student's t testi, Pearson/ Spearman korelasyon katsayıları ve iki yönlü varyans analizi kullanılarak değerlendirilmiştir.  $p < 0,05$  istatistiksel anlamlı düzey alınmıştır.

Empati Ölçeği puanları Fakülte, Dönem ve Cinsiyete göre karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Tromso Sosyal Zekâ Ölçeği puanları Dönem ve Cinsiyete göre karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmazken; Siyasal Bilgiler Fakültesi'nin ortalaması Tıp Fakültesi'ne göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ( $p=0,035$ ).

Empati puanı üzerine cinsiyet ve dönemin etkisi her bir fakülte için ayrı ayrı iki yönlü varyans analizi kullanılarak incelendi. Tıp Fakültesi öğrencilerinde Dönem, Cinsiyet ve Dönem\*Cinsiyet etkileşimi istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (Tüm karşılaştırmalar için  $p > 0,05$ ). Siyasal Bilgiler Fakültesi'nde Cinsiyet ve Cinsiyet\*Dönem etkileşimi anlamlı bulunmazken; Empati Ölçeği puanı Dönem IV'te Dönem I'e göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşmüştür ( $p=0,020$ ). Tüm öğrenciler değerlendirildiğinde TSZÖ ve EÖ puanları istatistiksel olarak zayıf-orta düzeyde pozitif yönlü ilişkiye sahiptir ( $r=0,394$   $p < 0,001$ ). Empati Ölçeği puanı ile sosyal aktiviteye ayrılan zaman arasında istatistiksel olarak zayıf düzeyde pozitif yönlü bir ilişki saptanmıştır ( $r=0,125$   $p=0,032$ ). Geri kalan değişkenler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır.

Sonuçlar SBF öğrencilerinin sosyal zekâ ve/veya becerilerle ilgili olarak daha donanımlı olduklarına işaret etmektedir.





**Batı Karadeniz Tıp Dergisi**  
*Medical Journal of Western Black Sea*



Doi: 10.29058/mjwbs.2017.3.2

Bu çalışmada saptanan sosyal zekâ puanları ile empati puanları arasındaki pozitif yönlü korelasyon sosyal zekânın gelişimiyle empati becerisinin de artabileceğini göstermektedir. Bu noktadan hareketle ve hekimlik mesleğinin insanı bir bütün olarak anlamamızı gerektirdiğini de dikkate alırsak, tıp eğitiminde sosyal becerileri geliştiren programların hastalıkları ve hastaları anlamada da önemli bir katkı sağlayacağını düşünmekteyiz. Aynı zamanda sosyal aktivitelere ayrılan zamanın artırılmasının da sosyal zekâ ve empatinin gelişimine katkı sağlayabileceği sonucuna varıldı.

© 2017 Bülent Ecevit Üniversitesi Her hakkı saklıdır.

*Research Article*

## The Relationship Between The Empathy Skill and The Social Skill in The Term I and IV Students of The Faculty of Medicine and Political Sciences in Ankara University

Elif İpek Aksoy <sup>a</sup>, Nur Şeyma Borazan <sup>a</sup>, Ali Can <sup>a</sup>, Eren Göktuğ Ceylan <sup>a</sup>, Emre Çalışkan <sup>a</sup>, Ömer Emre Dolu <sup>a</sup>, Yasemin Yavuz <sup>b</sup>.

<sup>a</sup> Fourth Grade Students, Faculty of Medicine, Ankara University, Ankara, Turkey,

<sup>b</sup> Biostatistics Department, Ankara University Faculty of Medicine, Ankara, Turkey.

### ARTICLE INFORMATION

*Date of Submission*

03.10.2017

*Revision:*

19.12.2017

*Accepted:*

22.12.2017

*Correspondence Author:*

Yasemin Yavuz

nurseymaborazan@gmail.com

*Key Words:*

*Empathy, Social Intelligence, Empathy Scale (ES), Tromso Social Intelligence Scale (TSIS), Medical Student, Political Sciences Student*

### ABSTRACT

Empathy is a part of the social skills. It is important for medical doctors to have an advanced ability for empathy. The purpose of this project is to identify the ability for empathy of the term I and IV students of the Faculty of Medicine and the Faculty of Political Sciences at Ankara University (AU) and to compare them in accordance with the level of social skills, profession types, the year, the level of individual socialization and their gender.

Our study is descriptive and conducted at the Faculty of Medicine and Political Sciences in Ankara University in March. Out of 1770 students from the term I and IV, 300 students were recruited. The data was collected by a questionnaire which contains 5 questions about demographic information and socialisation, Tromso Social Intelligence and empathy scales. The data was analyzed using Student's t-test, Pearson / Spearman correlation coefficients and two-way analysis of variance in the SPSS 15.0 package program. The  $p < 0.05$  was considered statistically significant.

There was not a statistically significant difference in the Empathy Scale scores on the basis of comparing the faculty, term and gender. According to the Tromso Social Intelligence Scale scores, there was no statistically significant difference when compared in terms of the term and gender, however, the average of the Faculty of Political Sciences was statistically significantly higher than the Faculty of Medicine ( $p = 0,035$ ).

The effect of gender and the term on the score of empathy was examined separately for each faculty by using two-way analysis of variance. The term, gender and interaction of term\*gender were not found statistically significant in medicine students (for all comparisons  $p > 0,05$ ). In the Faculty of Political Sciences, the gender and the interaction of gender\*term were not found significant, however, the empathy scale score was significantly decreased in the term IV compared to the term I ( $p = 0,020$ ). When all students were evaluated, The TSIS and EO scores were statistically in weak-medium level and have a positive directional relationship ( $r = 0,394$   $p < 0,001$ ). Statistically weak level positive directional relationship has been detected between Empathy Scale score and the allotted time for social activities ( $r = 0,125$   $p = 0,032$ ).



**Batı Karadeniz Tıp Dergisi**  
*Medical Journal of Western Black Sea*



Doi: 10.29058/mjwbs.2017.3.2

Statistically significant differences were not found between the remaining variables.

The results indicate that Faculty of Political Sciences students are more equipped with social intelligence and/or skills.

Positive-way correlation between the score of social intelligence and empathy score in this study suggests that the ability of empathy can increase with the development of social intelligence. From this point of view and considering that the medical profession requires us to understand the person as a whole, we think that programs that develop social skills in medical education will also contribute significantly to understanding of the illnesses and patients. It also concluded that increasing the time allotted to social activities could contribute to the development of social intelligence and empathy.

© 2017 Bulent Ecevit University All rights reserved.

## Giriş

Sosyal bir varlık olan insan çevresiyle iletişim kurmak durumundadır. Empati genel iletişim becerilerinin bir parçasıdır. Günlük konuşma dilinde bile kullanılmaya başlanan “empati” özellikle iletişim bilimleri olmak üzere gerek felsefe, gerekse psikoloji alanlarında üzerinde durulan önemli kavramlardandır. Yalın bir ifade ile empati; bir kişinin kendisini karşındaki kişinin yerine koymasının kendine özgü dünyasını, duygu ve düşüncelerini tam olarak anlayabilme çabasıdır. Börke (1973) bu konuda yaptığı açıklamalarında empatinin sosyal uyuma, katkısı olan temel insan özelliklerinden birisi olduğunu belirtmektedir [1].

Empatinin ilişkili olduğu kavramlardan biri de sosyal zekâdır. Walker ve Foley (1973)’e göre sosyal zekâ şöyle tanımlanmıştır: insanlarla ilgilenme, başkalarının duygu, düşünce ve niyetlerini anlama, bireylerin duygu, mizaç ve motivasyonlarıyla ilgili doğru bir şekilde yargıda bulunma (çıkarsama) yeteneğidir [2]. Yapılan tanımlar bile empati ve sosyal zekânın birbiriyle ilişkili olduğunu gösteriyor. Ayrıca Marlowe’un (1986), ileri sürdüğü sosyal zekâ modelinde dört boyutlu bir yapı vardır. Bu dört unsurdan biri empatik beceridir. Diğer unsurlar ise sosyal ilgi, sosyal kendine yeterlik ve sosyal performans becerileridir [3]. Konuyla ilgili yapılan çalışmalarda zaman zaman sosyal zekâ kavramı yerine, sosyal yeterlik ve sosyal beceri kavramları da kullanılmıştır.

Yapılan çalışmalarda görülmüş ki gençler kendilerini serbest zaman etkinlikleri öncesi daha fazla sessiz, pasif, algılamalarına karşın, SZE sonrası aktif, girişken, güvenli, daha az kaygılı algılamışlardır. Kendini tanıma, düşüncelerini ifade edebilme, sorumluluk alma gibi sosyal becerilerinde SZE öncesine göre belirgin artış belirlenmiştir [4].

İnsanlar fiziki uzaklık, zamansızlık, iş yükü ve ulaşım gibi kişisel birtakım nedenlerden dolayı rekreatif faaliyetlere karşı isteksiz ve ilgisiz olup bahaneler bulabilir. Ayrıca, bu sorunlar yüzünden öğrenciler bu tip faaliyetlere katılmayı tercih etmek yerine, başka bir şekilde vaktini değerlendirebilirler.

### *Araştırmanın Hipotezleri:*

Araştırmaya katılan öğrencilerde;

1. Empati yeteneği ile sosyal beceri arasında ilişki vardır.

2. Fakülteler arasında empati yeteneği bakımından fark vardır.

3. Eğitim yılları arasında empati yeteneği açısından fark vardır.

4. Sosyal aktiviteye ayrılan zaman ile empati yeteneği arasında ilişki vardır.

5. Bireysel aktiviteye ayrılan zaman ile empati yeteneği arasında ilişki vardır.

6. Cinsiyetler arasında empati yeteneği açısından fark vardır.

Bu çalışmanın amacı; Tıp Fakültesi ve Siyasal Bilgiler Fakültesi’nde öğrenim gören Dönem I ve IV öğrencilerinin empati yeteneklerinin belirlenerek sosyal beceri düzeylerine, mesleki eğitimin türüne, yılına, bireysel sosyalleşme düzeylerine ve cinsiyete göre farklılıklarını karşılaştırmaktır.

## Gereç ve Yöntem

Bu çalışma Ankara Üniversitesi (A.Ü.) Mezuniyet Öncesi Öğrenci Araştırmaları Etik Değerlendirme Kurulu’nun 22.12.2016 tarih ve 7437 sayılı etik kurul onayı alınarak yapılmıştır. Çalışma tanımlayıcı tipte olup A.Ü. Tıp Fakültesi ve Siyasal Bilgiler Fakültesi’nde 2016- 2017 eğitim-öğretim yılında yapıldı. Çalışmaya 1770 (tıp fakültesi dönem I; 438 öğrenci, dönem IV; 488 öğrenci, siyasal bilgiler fakültesi dönem I; 298 öğrenci, dönem IV; 546 öğrenci) öğrencisi olan Dönem I ve IV öğrencilerinden 320 öğrenci alındı. Tip-1 hata düzeyi  $\alpha=0.05$ , sosyal beceri ve empati skorları arasındaki korelasyon  $r=0.30$  olarak alındığında, bu korelasyon katsayısının alternatif hipotez altındaki değeri  $r=0.15$ ’e göre testinin %80 güce ulaşması için gerekli örneklem büyüklüğü 320 olarak belirlenmiştir. Örneklem büyüklüğü G\*Power 3.1 programı (<http://www.gpower.hhu.de/en.html>) kullanılarak hesaplanmıştır. G\*Power programı bedava kullanımlı bir paket programıdır.

### *Araştırmanın Değişkenleri:*

1)Bağımlı Değişken  
Empati Yeteneği (EÖ puanı)

2)Bağımsız Değişken  
Sosyal Beceri( TSZÖ puanı)  
Mesleki Eğitim  
Eğitim yılı  
Sosyal Aktiviteye Ayrılan Zaman  
Bireysel Aktiviteye Ayrılan Zaman  
Cinsiyet

Verilerin Toplanması: Kişisel form, Empati Ölçeği(EÖ) ve Tromso Sosyal Zekâ Ölçeği (TSZÖ)’nün bir arada bulunduğu bir form

öğrencilere dağıtılarak öz-değerlendirme şeklinde yapılmıştır.

*Veri Toplama Formları ve Ölçekler:*

*Kişisel Form*

Öğrencilerin cinsiyeti, fakültesi, sınıfı, günlük yaşamında sosyal aktivitelere ayırdığı zaman gibi özelliklerini belirlemeye yönelik toplam 5 sorudan oluşan bir formdur.

*Empati Ölçeği (EÖ)*

Empati Ölçeği, Baron-Cohen ve arkadaşları tarafından Empatizasyon-Sistemizasyon teorisi kapsamında geliştirilmiştir. Empatizasyon, kişinin başkalarının duygularını tanıma ve bu duyguları hissedip, uygun bir şekilde yanıt verme dürtüsü olarak tanımlanmıştır. Bunun, kadınlarda ve sosyal bilimlerle uğraşan insanlarda daha gelişmiş olduğu saptanmıştır. Sistemizasyon yeteneği, dış uyaranları niceliksel özelliklerine göre inceleyip, mantık kuralları çevresinde düzene koyma olarak tanımlanabilen, erkeklerde, bilim insanları ve matematikçilerde daha gelişmiş olduğu belirtilmiştir. Empati Ölçeği'nin geliştirilmesinin diğer bir nedeni de yalnızca empatiye özgün sorulardan oluşan bir araç oluşturma isteğiydi. EÖ, empatiyi ölçmeye ve kişinin testin amacına yoğunlaşmasına engel olmaya yönelik çeldiricilerden oluşmaktadır. Kişi soruları, "kesinlikle katılıyorum" ve "kesinlikle katılmıyorum" cevapları olan 4 şık arasından seçmektedir. Puanlandırmada empatiyi ölçen 40 soru önem arz etmektedir. En az empatik 2 cevaba 0 puan, en empatik cevaba 2, ikinci empatik cevaba 1 puan verilir. Ölçekten alınabilecek toplam puan 0 ile 80 arasında olabilmektedir. Maddelerin bir kısmında "kesinlikle katılıyorum" bazılarında ise "kesinlikle katılmıyorum" empatik bir cevaba işaret etmektedir. Empatiyi ölçmek için kullanılan soruların 22'si ve çeldirici soruların 18'i ölçeğin kısa formunda kullanılmıştır. Kırk empati sorusundan 22'si (1, 6, 8, 14, 15, 19, 21, 22, 25, 26, 29, 35, 36, 41, 43, 44, 48, 52, 54, 55, 58, 59) Wakabayashi tarafından, faktör analizi yöntemiyle seçilmiştir. Bu araştırmada Empati Ölçeği'nin Türkçe formunun üniversite öğrencilerinde güvenilirliği ve ön geçerliği gösterilmiştir. Ölçeğin kısa formu için önerilen 22 madde de güvenilir gözükmektedir [5]. Bu projede ölçeğin kısa formu kullanılmıştır.

*Tromso Sosyal Zekâ Ölçeği (TSZÖ)*

Tromso Sosyal Zekâ Ölçeği (Tromso Social Intelligence Scale) Silvera ve arkadaşlarınınca, sosyal zekâ düzeyini ortaya koymak için hazırlanmış yirmi bir maddelik kendini tanımlama tarzında bir araçtır [6]. TSIS, sosyal zekâyı üç ayrı bölümde ölçmektedir. (i) Sosyal Bilgi Süreci: insan ilişkilerine yönelik olarak sözlü ya da sözsüz mesajları anlama, empati kurabilme, açık mesajların ötesinde gizli mesajları da okuyabilme becerilerini ölçmektedir. Örnek madde: "Bir açıklama yapmalarına gerek duymadan insanların ne yapmaya çalıştıklarını çoğunlukla anlarım." (ii) Sosyal Beceri: etkin dinleme, atılgan davranışta bulunma, bir ilişkiyi başlatma, sürdürme ve sonlandırma gibi temel iletişim becerilerini ölçmektedir. Örnek madde: "İnsanlarla ilk tanışmada ve yeni ortamlara girme konusunda iyiyimdir." (iii) Sosyal Farkındalık: ortama, yere ve zamana uygun olarak etkili bir şekilde davranma becerisini ölçmektedir. Örnek madde: "Farkına varmadan çoğu kez başkalarını incitirim." Bu alt boyutlardan sosyal bilgi süreci yedi, sosyal beceriler yedi ve sosyal farkındalık yedi maddeden oluşmaktadır. Ölçekteki maddeler için yedili Likert tipi bir cevaplama anahtarı hazırlanmıştır. Anahtarda en düşük puan 1, en yüksek puan ise 7'dir. Ölçeğin orijinalinden farklı olarak on beşinci madde, "Sosyal Beceri" alt boyutu yerine, "Sosyal Bilgi Süreci" alt boyutunda yer almıştır. Madde değerlendirildiğinde sosyal zekânın bilişsel boyutuna daha uygun olduğundan Sosyal Bilgi Süreci alt boyutunda yer alması daha uygun gözükmektedir. TSZÖ'den elde edilen üç faktörlü yapı üç ayrı ölçek olarak değerlendirilmekte ve her alt ölçekten toplam puan elde edilmektedir. Gerek toplam puanda gerekse alt ölçeklerde puan artışı yüksek sosyal zekâyı ifade etmektedir [7]. Bu projede daha uygun olduğu düşünüldüğü için Sosyal Beceriler Alt Grubu kullanılmıştır.

Verilerin değerlendirilmesinde bilgisayarda Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 15.0 (Inc. Chicago, IL, USA, kod: 30001359390) paket programında TSZÖ puanları ile EÖ puanları arasındaki ilişki parametrik test varsayımları sağlandığından Pearson korelasyon katsayısı kullanılarak incelenmiştir. Fakülteler arasında, her bir fakültede dönemler arasında ve cinsiyete göre EÖ puanları ve TSZÖ puanları parametrik test varsayımları sağlandığı için Student's t-testi kullanılarak karşılaştırılmıştır.

**Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi ve Siyasal Bilgiler Fakültesi Dönem 1 ve 4 Öğrencilerinde Empati  
Kabiliyetinin Sosyal Beceri İle İlişkisinin Araştırılması**

***Kişisel Form***

**Fakülteniz:** Tıp Fakültesi   
Siyasal Bilgiler Fakültesi  Bölüm: \_\_\_\_\_  
**Döneminiz:** Dönem 1  Dönem 4   
**Cinsiyetiniz:** Kadın  Erkek  Belirtmek İstemiyorum

1-Son 3 ayınızı düşündüğünüzde haftalık ortalama kaç saatinizi sosyal aktivitelere, en az 2 kişiyle yapılan,( arkadaşlara zaman ayırma, kurslara gitmek, kulüp etkinlikleri (dans, müzik, tiyatro vb.), takım sporları vb.) ayırırsınız?

\_\_\_\_\_ saat/hafta

2-Son 3 ayınızı düşündüğünüzde haftalık ortalama kaç saatinizi bireysel aktivitelere ( müzikal alet çalma, doğal hayatı gözlemlenme, internette gezinme, kitap okuma, dinlenmek, tek başına; dans etmek, TV izlemek, tiyatroya gitmek vb.) ayırırsınız?

\_\_\_\_\_ saat/hafta

***Tromso Sosyal Zekâ Ölçeği(Tszö)***

**Sosyal Beceriler Alt Grubu**

Aşağıda bazı ifadelerin listesi bulunmaktadır. Lütfen her ifadeyi *çok dikkatli* okuyunuz. Aşağıda belirtilen numaralara göre size en uygun maddeyi işaretleyiniz. Bu teste doğru veya yanlış cevap yoktur.

**1:HİÇ KATILMIYORUM 2:KATILMIYORUM 3:BİRAZ KATILMIYORUM 4:KARARSIZIM  
5:BİRAZ KATILYORUM 6:KATILYORUM 7:TAMAMEN KATILYORUM**

	1	2	3	4	5	6	7
1-Tanımadığım yeni insanların olduğu bir ortamda genellikle tedirginlik hissedirim.							
2-Sosyal ortamlara kolaylıkla uyum sağlarım.							
3-İnsanlarla ilk tanışmada ve yeni ortamlara girme konusunda iyiyimdir.							
4-Başka insanlarla geçinebilmekte zorlanırım.							
5-Yeni tanıştığım insanlarla iyi ilişkiler kurmada başarılıyım.							
6-Başkalarıyla konuşacak güzel sohbet konuları bulmakta çoğunlukla sıkıntı çekerim.							

## Empati Ölçeği (EÖ)

Aşağıda bazı ifadelerin listesi bulunmaktadır. Lütfen her ifadeyi çok dikkatli okuyunuz ve size uygun olan cevabı daire içine alınız. Bu testte doğru veya yanlış cevap yoktur.

1.	Başka birisi sohbete katılmak istediğinde bu durumu kolaylıkla anlayabilirim.	Kesinlikle katılıyorum	Sıklıkla katılıyorum	Bazen katılıyorum	Kesinlikle katılmıyorum
2.	Hayvanları insanlara tercih ederim.	Kesinlikle katılıyorum	Sıklıkla katılıyorum	Bazen katılıyorum	Kesinlikle katılmıyorum
3.	Güncel eğilimler ve modayı takip etmeye çalışırım.	Kesinlikle katılıyorum	Sıklıkla katılıyorum	Bazen katılıyorum	Kesinlikle katılmıyorum
4.	Çoğu gece rüya görürüm.	Kesinlikle katılıyorum	Sıklıkla katılıyorum	Bazen katılıyorum	Kesinlikle katılmıyorum
5.	Diğer insanlarla ilgilenmekten hoşlanırım.	Kesinlikle katılıyorum	Sıklıkla katılıyorum	Bazen katılıyorum	Kesinlikle katılmıyorum
6.	Problemlerimi diğerleri ile tartışmaktansa kendi başıma çözmeye çalışırım.	Kesinlikle katılıyorum	Sıklıkla katılıyorum	Bazen katılıyorum	Kesinlikle katılmıyorum
7.	Sosyal ortamlarda ne yapacağımı bilmekte zorlanırım.	Kesinlikle katılıyorum	Sıklıkla katılıyorum	Bazen katılıyorum	Kesinlikle katılmıyorum
8.	Sabahları günün kendimi en iyi hissettiğim vaktidir.	Kesinlikle katılıyorum	Sıklıkla katılıyorum	Bazen katılıyorum	Kesinlikle katılmıyorum
9.	Ne kadar küçük olursa olsun, asla kuralları/kanunları çiğnemem.	Kesinlikle katılıyorum	Sıklıkla katılıyorum	Bazen katılıyorum	Kesinlikle katılmıyorum
10.	Bir şeyin kaba ya da nazik olup olmadığına karar vermek bana sıklıkla zor gelir.	Kesinlikle katılıyorum	Sıklıkla katılıyorum	Bazen katılıyorum	Kesinlikle katılmıyorum
11.	Sohbet sırasında dinleyenin ne düşünüyor olabileceğinden çok kendi fikirlerime odaklanma eğilimindeyimdir.	Kesinlikle katılıyorum	Sıklıkla katılıyorum	Bazen katılıyorum	Kesinlikle katılmıyorum
12.	Sözlü şakalardansa el şakalarını tercih ederim.	Kesinlikle katılıyorum	Sıklıkla katılıyorum	Bazen katılıyorum	Kesinlikle katılmıyorum
13.	Hayatı gelecekte çok bugün için yaşarım.	Kesinlikle katılıyorum	Sıklıkla katılıyorum	Bazen katılıyorum	Kesinlikle katılmıyorum
14.	Eğer bir kişi bir şey söylüyor fakat görünürde söylediğinden başka bir şeyi kastediyorsa bunu çok çabuk kavrarım.	Kesinlikle katılıyorum	Sıklıkla katılıyorum	Bazen katılıyorum	Kesinlikle katılmıyorum
15.	Ahlaki konularda çok katı fikirlerim vardır.	Kesinlikle katılıyorum	Sıklıkla katılıyorum	Bazen katılıyorum	Kesinlikle katılmıyorum
16.	Bazı şeylerin insanları neden çok üzdüğünü anlamak benim için zordur.	Kesinlikle katılıyorum	Sıklıkla katılıyorum	Bazen katılıyorum	Kesinlikle katılmıyorum
17.	Kendimi başka birinin yerine koymak benim için kolaydır.	Kesinlikle katılıyorum	Sıklıkla katılıyorum	Bazen katılıyorum	Kesinlikle katılmıyorum
18.	İyi davranışların bir ailenin çocuğuna öğreteceği en önemli şey olduğunu düşünürüm.	Kesinlikle katılıyorum	Sıklıkla katılıyorum	Bazen katılıyorum	Kesinlikle katılmıyorum
19.	Anlık kararlarla bir şeyler yapmayı severim.	Kesinlikle katılıyorum	Sıklıkla katılıyorum	Bazen katılıyorum	Kesinlikle katılmıyorum
20.	Bir kişinin nasıl hissedeceğini tahmin etmekte iyiyimdir.	Kesinlikle katılıyorum	Sıklıkla katılıyorum	Bazen katılıyorum	Kesinlikle katılmıyorum
21.	Gruptan bir kişinin kendini huzursuz ya da mahcup hissettiğini çok çabuk fark ederim.	Kesinlikle katılıyorum	Sıklıkla katılıyorum	Bazen katılıyorum	Kesinlikle katılmıyorum
22.	Neden bazılarının bir söz ile gücenebileceğini anlayamam.	Kesinlikle katılıyorum	Sıklıkla katılıyorum	Bazen katılıyorum	Kesinlikle katılmıyorum
23.	İnsanlar sıklıkla sağımın solumun belli olmadığını söylerler.	Kesinlikle katılıyorum	Sıklıkla katılıyorum	Bazen katılıyorum	Kesinlikle katılmıyorum



24.	Herhangi bir sosyal faaliyette ilgi odağı olmayı severim.	Kesinlikle katılıyorum	Sıklıkla katılıyorum	Bazen katılıyorum	Kesinlikle katılmıyorum
25.	Politika hakkında tartışmalara katılmayı severim.	Kesinlikle katılıyorum	Sıklıkla katılıyorum	Bazen katılıyorum	Kesinlikle katılmıyorum
26.	Sosyal ortamlarda ne yapacağımı bilmekte zorlanmam.	Kesinlikle katılıyorum	Sıklıkla katılıyorum	Bazen katılıyorum	Kesinlikle katılmıyorum
27.	İnsanlar onların nasıl hissettiklerini ve ne düşündüklerini anlamada iyi olduğumu söylerler.	Kesinlikle katılıyorum	Sıklıkla katılıyorum	Bazen katılıyorum	Kesinlikle katılmıyorum
28.	O gün için planladığım her şeyi yapmadan rahatlayamam.	Kesinlikle katılıyorum	Sıklıkla katılıyorum	Bazen katılıyorum	Kesinlikle katılmıyorum
29.	Ben konuşurken birisi ilgilenir ya da sıkılırsa bunu kolayca anlarım.	Kesinlikle katılıyorum	Sıklıkla katılıyorum	Bazen katılıyorum	Kesinlikle katılmıyorum
30.	Arkadaşlarım çoğunlukla problemlerini bana açarlar çünkü benim çok anlayışlı birisi olduğumu söylüyorlar.	Kesinlikle katılıyorum	Sıklıkla katılıyorum	Bazen katılıyorum	Kesinlikle katılmıyorum
31.	Eğer birini rahatsız ediyorsam, o kişi bunu bana söylemese bile ben bunu anlarım.	Kesinlikle katılıyorum	Sıklıkla katılıyorum	Bazen katılıyorum	Kesinlikle katılmıyorum
32.	Sürekli yeni hobilere başlarım ama onlardan kolaylıkla sıkılıp başka şeyler aramaya yönelirim.	Kesinlikle katılıyorum	Sıklıkla katılıyorum	Bazen katılıyorum	Kesinlikle katılmıyorum
33.	Gerçekten büyük bir hızlı trene binecek olsaydım çok sinirli ve tedirgin olurudum.	Kesinlikle katılıyorum	Sıklıkla katılıyorum	Bazen katılıyorum	Kesinlikle katılmıyorum
34.	Nedenin anlayamama rağmen insanlar çoğu kez duygusuz biri olduğumu söylerler.	Kesinlikle katılıyorum	Sıklıkla katılıyorum	Bazen katılıyorum	Kesinlikle katılmıyorum
35.	Günlük yaşamda organize olmayı çok severim ve sıklıkla yapmam gereken gündelik işlerin bir listesini çıkarırım.	Kesinlikle katılıyorum	Sıklıkla katılıyorum	Bazen katılıyorum	Kesinlikle katılmıyorum
36.	Başka birinin belli bir durumda ne hissettiğini hızla ve kolayca anlayabilirim.	Kesinlikle katılıyorum	Sıklıkla katılıyorum	Bazen katılıyorum	Kesinlikle katılmıyorum
37.	Karşımdaki kişinin ne hakkında konuşmak isteyebileceğini kolaylıkla tahmin edebilirim.	Kesinlikle katılıyorum	Sıklıkla katılıyorum	Bazen katılıyorum	Kesinlikle katılmıyorum
38.	Birisinin gerçek duygularını saklıyor olduğunu anlayabilirim.	Kesinlikle katılıyorum	Sıklıkla katılıyorum	Bazen katılıyorum	Kesinlikle katılmıyorum
39.	Birisinin ne yapacağını tahmin etmede iyiyimdir.	Kesinlikle katılıyorum	Sıklıkla katılıyorum	Bazen katılıyorum	Kesinlikle katılmıyorum
40.	Arkadaşlarımın problemleri olduğunda duygusal olarak etkilenirim.	Kesinlikle katılıyorum	Sıklıkla katılıyorum	Bazen katılıyorum	Kesinlikle katılmıyorum

Öğrencilerin sosyal ve bireysel aktivite için ayırdıkları süre ile EÖ puanları ve TSZÖ puanları arasındaki ilişki parametrik test varsayımları sağlanmadığından Spearman korelasyon katsayısı kullanılarak incelenmiştir. Empati puanı üzerine cinsiyet ve dönemin etkisi her bir fakülte için ayrı ayrı iki yönlü varyans analizi kullanıldı.  $p < 0,05$  istatistiksel anlamlı düzey alınmıştır.

## Bulgular

Çalışmayı toplam 300 öğrenci (tıp fakültesi 148 öğrenci, siyaset bilgiler fakültesi 152 öğrenci)

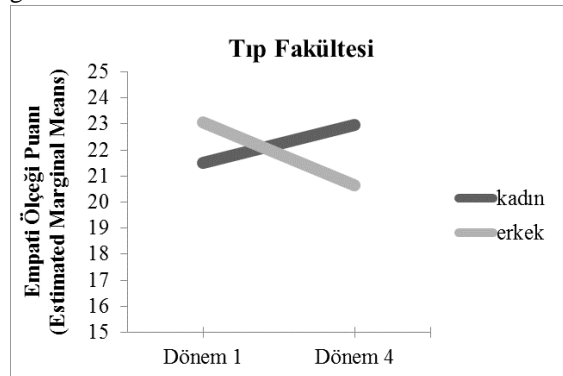
Tablo 1. Fakülte, dönem ve cinsiyete göre Empati ve Tromso Sosyal Zekâ Ölçeği puanlarının dağılımı

		n	Empati Ölçeği		Tromso Sosyal Zekâ Ölçeği	
			Ortalama ± SS	p-değeri	Ortalama ± SS	p-değeri
Fakülte	Tıp	148	22 ± 7.6	>0.05	27 ± 6.5	*0.035
	Siyaset Bilgiler	152	22.7 ± 8	>0.05	28.6 ± 6.7	>0.05
Dönem	I	147	23 ± 8.2	>0.05	27.6 ± 6.6	>0,05
	IV	153	21.6 ± 7.3	>0.05	28 ± 6.6	>0.05
Cinsiyet	Kadın	166	22.8 ± 7.8	>0.05	27.4 ± 6.5	>0.05
	Erkek	130	21.8 ± 7.8	>0.05	28.2 ± 6.7	>0.05

Tıp Fakültesi öğrencilerinde dönem, cinsiyet ve dönem ile cinsiyet etkileşimi istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p > 0.05$ ).

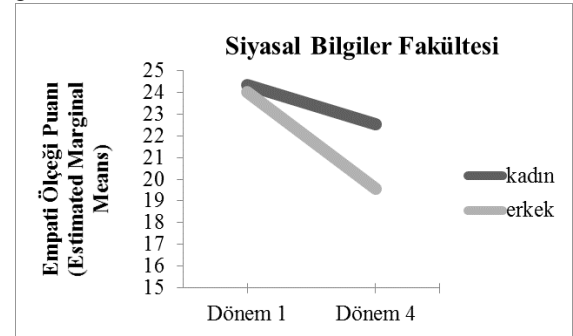
Siyaset Bilgiler Fakültesi'nde cinsiyet ve cinsiyet ile dönem etkileşimi anlamlı bulunmazken; EÖ puanı dönem IV'te dönem I'e göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşmüştür ( $p = 0,020$ ). Empati Ölçeği puanı üzerine cinsiyet ve dönemin etkisini her bir fakülte için gösteren çizgi grafik grafik-1A ve grafik-1B'de gösterilmiştir.

Grafik 1A. Empati Ölçeği puanı üzerine Cinsiyet ve Dönemin etkisini her bir fakülte için gösteren çizgi grafik



tamamladı. Empati Ölçeği puanları fakülte, dönem ve cinsiyete göre karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Tromso Sosyal Zekâ Ölçeği puanları dönem ve cinsiyete göre karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmazken; Siyaset Bilgiler Fakültesi'nin ortalaması Tıp Fakültesi'ne göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ( $p = 0,035$ ). Fakülte, dönem ve cinsiyete göre Empati ve Tromso Sosyal Zekâ Ölçeği puanlarının dağılımı Tablo 1'de gösterilmiştir.

Grafik 1B. Empati Ölçeği puanı üzerine Cinsiyet ve Dönemin etkisini her bir fakülte için gösteren çizgi grafik

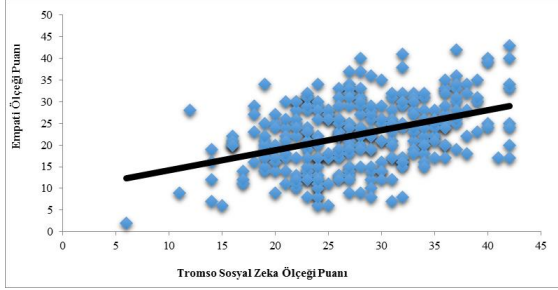


Tüm öğrenciler değerlendirildiğinde Tromso Sosyal Zekâ Ölçeği ve Empati Ölçeği puanları istatistiksel olarak zayıf-orta düzeyde pozitif yönlü ilişki saptanmıştır ( $r = 0,394$   $p < 0,001$ ). Empati Ölçeği puanı ile Tromso Sosyal Zekâ Ölçeği puanı arasındaki ilişkiyi gösteren saçılım grafiği Grafik 2'de gösterilmiştir.

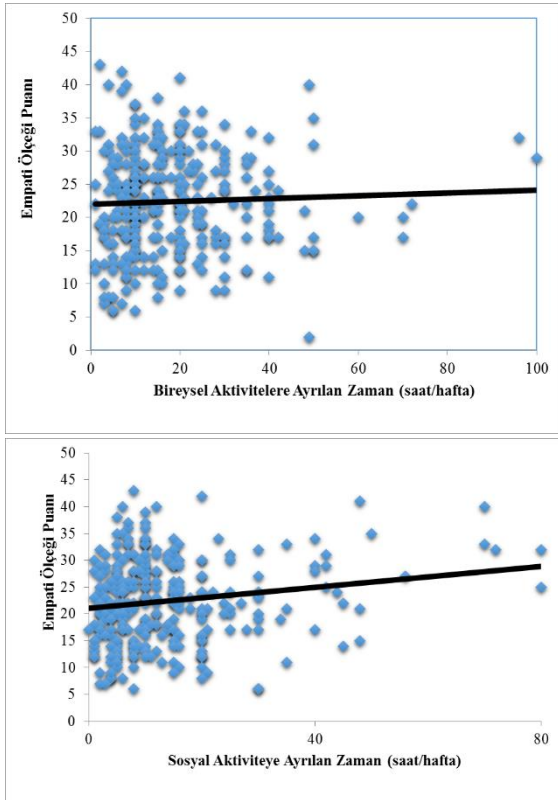
Empati Ölçeği puanı ile bireysel aktiviteye ayrılan zaman arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmazken; sosyal aktiviteye ayrılan zaman arasında istatistiksel olarak zayıf düzeyde pozitif yönlü bir ilişki saptanmıştır ( $r = 0,125$   $p = 0,032$ ). Empati Ölçeği puanı ile bireysel ve sosyal aktiviteye

ayrılan zamanın ilişkisini gösteren saçılım Grafik 3'de gösterilmiştir.

Grafik 2. Empati Ölçeği puanı ile Tromso Sosyal Zekâ Ölçeği puanı arasındaki ilişkiyi gösteren saçılım grafiği



Grafik 3. Empati Ölçeği puanı ile bireysel ve sosyal aktiviteye ayrılan zamanın ilişkisini gösteren saçılım grafiği



EÖ puanları ortalamaları karşılaştırıldığında fakülteler arasında, dönemler arasında, cinsiyetler arasındaki fark, istatistiksel olarak anlamlı bulunamadı ( $p=0,473$ ), ( $p=0,112$ ), ( $p=0,273$ ).

EÖ puanları arasında dönemler arası cinsiyetler karşılaştırıldığında dönem I'de istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamazken ( $p=0,688$ ) iken dönem IV'de cinsiyetler arası EÖ puanları arasında kadınlardaki yükseklik erkeklere göre istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p=0,032$ ).

Empati Ölçeği puanı ile bireysel aktiviteye ayrılan zaman arasında ve serbest zaman arasında istatistiksel olarak ilişki saptanmamıştır ( $r=0,066$   $p=0,253$ ).

Ortalama TSZÖ puanları değerlendirildiğinde dönemler arasında, cinsiyetler arasında fark istatistiksel olarak anlamlı bulunamadı ( $p=0,735$ ), ( $p=0,310$ ).

TSZÖ puanı ile bireysel aktiviteye ayrılan zaman arasında istatistiksel olarak ilişki saptanmamıştır ( $r=0,054$   $p=0,351$ ). Fakülteler içindeki dönemler arası TSZÖ puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p=0,733$ ), ( $p=0,485$ ).

Fakültele göre cinsiyetler arasında TSZÖ puanları ortalamaları istatistiksel olarak anlamlı fark ( $p=0,159$ ), ( $p=0,870$ ) bulunmadı. Ayrıca dönemlere göre cinsiyetler arasında da fark bulunamadı ( $p=0,052$ ), ( $p=0,619$ ).

## Tartışma

Tıp eğitiminde empati yeteneğinin gelişmiş olması önemlidir. Tıp eğitimi eğitim süresinin uzunluğu, çalışma koşulları, yüksek maliyeti ve idealleri, mesleğin yüksek risk taşıması ve sorumluluk gerektirmesi ile tıp öğrencilerinin duygu durumlarını olumsuz etkilemektedir. Ayrıca sürekli hastalarla ilgilenme sonucu kendine ve başkasına zaman ayırma arasında bir içsel çatışmaya neden olmaktadır.

Literatürde kendini korumaya çalışan tıp öğrencilerinin empati düzeyinde azalma olduğu belirtilmiştir. [8]. Empati düzeyinin azalmasının bir nedeni de ağır çalışma koşulları gibi nedenlerle sosyal aktivitelere yeterli zaman ayrılamamasıdır. Azalan bu empati düzeyi beraberinde azalan iletişim becerisini de getirecektir.

Bu çalışmada Empati Ölçeği puanları fakülte, dönem ve cinsiyete göre karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmazken, Tromso Sosyal Zekâ Ölçeği puanları Siyasal Bilgiler Fakültesi'nin ortalaması Tıp Fakültesi'ne göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. Ayrıca EÖ puanları arasında dönemler arası cinsiyetler karşılaştırıldığında dönem I'de istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamazken dönem IV'de cinsiyetler arası EÖ puanları arasında kadınlardaki yükseklik erkeklere göre istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Literatürde farklı mesleklerden katılımcılar üzerinde farklı bir empati ölçeği ile yapılan çalışmaların bazılarında cinsiyetler arasında farklılık bulunmamaktadır [9,10]. Bazılarında ise empati becerisinin kızlarda daha fazla olduğu görülmektedir [11,12]. Kimi diğer çalışmalarda ise tıp fakültesinde okuyan kız öğrenciler erkeklerden daha fazla empati beceri puanına sahiptir [13,14].

Bu çalışmada Empati Ölçeği puanı ile bireysel aktiviteye ayrılan zaman arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmazken; sosyal aktiviteye ayrılan zaman arasında istatistiksel olarak zayıf düzeyde pozitif yönlü bir ilişki saptanmıştır.

Sosyal aktiviteler sosyal becerilerin gelişimine katkıda bulunarak empati gelişimini etkiler. Sosyal aktiviteler birer serbest zaman etkinliğidir. Serbest zaman yaşamın pratik ihtiyaçlarını yerine getirdikten sonra geriye kalan zaman dilimi olarak tanımlanmaktadır (Torkildsen, 2005) [15]. Serbest zaman faaliyetleri, kişinin mesleki, ailevi ve toplumsal ödevlerini yerine getirdikten sonra kalan zaman diliminde özgür iradesiyle katılabileceği dinlenme, eğlenme, bilgi veya becerilerini geliştirme, toplum yaşamına gönüllü olarak katılma eylemleri olarak tanımlanabilir. SZE ile ilişkili olan rekreasyon kavramı ise bireysel, psikolojik ve sosyal faydalar sağlamak amacıyla, iş ve çalışma zamanların dışında kalan serbest zamanlarda gönüllü olarak yer alman etkinliklerdir.

Meslekler, gerektirdikleri iletişim becerileri düzeyi açısından farklılaşmaktadır. İnsan ilişkilerinin ön plana çıktığı tıp doktorluğu, avukatlık gibi mesleklerde büyük önem taşıyan iletişim becerileri, insan ilişkilerine dayanmayan teknik içerikli işlerde o derece önemli olmamaktadır.

Bahsedilen nedenlerden dolayı tıp alanında iletişim becerilerinin öğrenilmesi ve öğretilmesi önemli olup son yıllarda buna yönelik ilgi artmıştır. İletişim becerilerinin diğer temel beceriler gibi onlarla aynı önemi taşıyarak öğretilmesi gerektiği düşüncesi yaygınlaşmaktadır. Sağlık personelinin hastalarla olan iletişim biçimleri, hastaların aldıkları tedaviyi ve dolayısıyla bu tedavinin sonuçlarını etkilemektedir. Etkili doktor-hasta iletişiminin hem hastaya doğru tanı konularak hastanın tedaviye uyum sağlaması, hem de hasta ve hekim açısından memnuniyetin artması gibi yararları bulunmaktadır.

Karaoğlu ve arkadaşlarının; Türkiye’de altı farklı Tıp Fakültesi öğrencilerini içeren yalnızlık, anksiyete ve depresyonla tıp eğitimi arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalarında meslek seçimi

yapmadan önce tıp eğitimi ve hekimlik mesleği hakkında bilgi alan öğrencilerin duygu durumlarının daha iyi olduğunu ve empatik eğilimlerinin daha yüksek olduğunu göstermişlerdir [8]. Ayrıca ekonomik nedenlerle tıp mesleğini tercih edenlerin empatik eğilimlerinin düşük olması nitelik artırıcı çabaların önemini gösterebileceğini belirtmektedirler. Bizim yaptığımız bu çalışmanın en önemli sınırlılığı tek bir il ve tek bir üniversitede yapılmış olması ve empati yeteneğine etki eden bireysel nedenlerin (ekonomik, yaşam tarzı, mezun oldukları bölge ve okul türü vb) ilişkilendirilmemiş olmasıdır. Bu nedenle sonuçların güvenilirliği için daha fazla üniversitede başka çalışmaların yapılması gerekmektedir.

Karşılaştırma amacıyla sosyal yeteneklerinin daha yüksek olması, verilen mesleki eğitim içeriğinin (sosyal ağırlıklı) farklı olması ve ders saatlerinin Tıp Fakültesi’nden daha az olması beklenen ayrıca ders devam zorunluluğu olmayan Siyasal Bilgiler Fakültesi seçilmiştir. Sonuç olarak bu proje, mesleki eğitimin sosyal yaşamı, sosyal becerilerin empati yeteneğini nasıl etkilediğinin belirlenmesi açısından önemlidir.

## Sonuç

Sonuçlar SBF öğrencilerinin sosyal zekâ ve/veya becerilerle ilgili olarak daha donanımlı olduklarına işaret etmektedir.

Bu çalışmada saptanan sosyal zekâ puanları ile empati puanları arasındaki pozitif yönlü korelasyon sosyal zekânın gelişimiyle empati becerisinin de artabileceğini göstermektedir. Bu noktadan hareketle hekimlik mesleğinin insanı bir bütün olarak anlamamızı gerektirdiğini de dikkate alırsak tıp eğitiminde sosyal becerileri geliştiren programların hastalıkları ve hastaları anlamada da önemli bir katkı sağlayacağını düşünmekteyiz. Aynı zamanda sosyal aktivitelere ayrılan zamanın artırılmasının da sosyal zekâ ve empatinin gelişimine katkı sağlayabileceği kanaatine varıldı. Bunun için farklı fakültelerde başka geniş ölçekte araştırmaların yapılması gerekmektedir. Geniş ölçekte araştırmaların yapılması gerekmektedir.

## Teşekkür

Bu araştırmanın danışmanlığını yaptığından dolayı Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı’ndan Prof. Dr. Oğuz Erkan BERKSUN’a teşekkür ederiz.

## Kaynaklar

1. Borke H. The Development Empathy in Chinese and American Children Between Three and Six Years of Age: A Cross-Cultral Study. *Developmantal Psycholog* 1973; 9: 102-108.
2. Walker RE, Foley JM. Social intelligence: Its history and measurement. *Psychological Reports* 1973; 33: 451-495.
3. Marlowe HA. Social intelligence: Evidence for multidimensionality and construct independence. *Journal of Educational Psychology* 1986; 78(1): 52-58.
4. Büküşoğlu N, Fuat Bayturan A. "Serbest Zaman Etkinliklerinin Gençlerin Psiko-Sosyal Durumlarına İlişkin Algısı Üzerindeki Rolü." *Ege Tıp Dergisi*, 2005; 44( 3): 173,174.
5. Bora E, Baysan Arabacı L. "Empati Ölçeği Türkçe Formunun Üniversite Öğrencilerinde Psikometrik Özellikleri, " *Bulletin of Clinical Psychopharmacology* 2009; 19(1): 39-42.
6. Silvera DH, Martinussen M, Dahl TI. The Tromso Social İntelligence Scale, a Self-Report Measure of Social İntelligence. *Scandinavian Journal of Psychology* 2001; 42: 313-31.
7. Doğan T. Üniversite Öğrencilerinin Sosyal Zekâ Düzeylerinin Depresyon ve Bazı Değişkenlerle İlişkinin İncelenmesi. *Sakarya Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi*. 2006.
8. Karaoğlu N, Altıntaş L, Hilal Batı A, Naçar M, Özer A, Şenol Y. "Türkiye'de Tıp Eğitimi Tıp Öğrencilerinin Yalnızlık, Anksiyete, Depresyon Düzeylerini Ve Empatik Eğilimlerini Etkiliyor Mu?" *Tıp Eğitim Dünyası* 2012; 34: 14.
9. Alver B. Çeşitli kamu kurum ve kuruluşlarında çalışanların empatik becerileri, karar stratejileri ve psikolojik belirtileri arasındaki ilişkiler. *Atatürk Üniversitesi, Sosyal Bilimler Enstitüsü, Doktora Tezi*, 2003.
10. Di Lillo M, Cicchetti A, Scalzo A, Taroni F, Hojat M. The Jefferson scale of physician empathy: Preliminary psychometrics and group comparisons in Italian physicians. *Acad Med* 2009; 84: 1198-1202.
11. Uygun E. Psikiyatri Servisinde Çalışan Hemşirelerin Empati Beceri Düzeylerinin Belirlenmesi. *İstanbul Üniversitesi, Sosyal Bilimler Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, İstanbul*, 2005.
12. Shapiro J, Morrison EH, Boker JR. Teaching empathy to first year medical students: evaluation of an elective literature and medicine course. *Education for Health Journal* 2004; 17: 73-84.
13. Kataoka HU, Koide N, Ochi K, Hojat M, Gonnella JS. Measurement of empathy among japanese medical students: Psychometrics and score differences by gender and level of medical education. *Acad Med* 2009; 84: 1192-97.
14. Hojat M, Gonnella JS, Nasca TJ, Mangione S, Veloksi JJ, Magee M. The Jefferson scale of physician empathy: Further psychometric data and differences by gender and specialty at item level. *Acad Med* 2002; 77: 58-60.
15. Torkildsen G. *Recreation and Leisure Management*. 5th ed., London and New York, Routledge, Taylor and Francis Group; 2005.



**Batı Karadeniz Tıp Dergisi**  
*Medical Journal of Western Black Sea*



Doi: 10.29058/mjwbs.2017.3.3

*Araştırma Makalesi*

**Periferik Arter Hastalığında Asetilsalisilik Asit ve Klopidoğrel Cevapsızlığı**

Elif Coşkun <sup>a</sup>, Veli Yıldırım İmren <sup>b</sup>

<sup>a</sup> Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı, Tıp Fakültesi, Bülent Ecevit Üniversitesi, Zonguldak, Türkiye,

<sup>b</sup> Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı, Tıp Fakültesi, Gazi Üniversitesi, Ankara, Türkiye.

**MAKALE  
BİLGİSİ**

*Gönderilme Tarihi:*

23.10.2017

*Revizyon:*

06.12.2017

*Kabul:*

24.12.2017

*Sorumlu Yazar:*

Elif Coşkun

drelfco@yahoo.com

*Anahtar Kelimeler:*

VerifyNow, Aspirin, Klopidoğrel,

Cevapsızlık, Periferik Arter

Hastalığı

**ÖZET**

İki trombosit inhibitörü olan asetilsalisilik asit (ASA, aspirin) ve klopidoğrel, farklı mekanizmalarla etkilerini göstermektedir. Genellikle her iki ajanın periferik arter hastalığında kullanım endikasyonları, koroner arter hastalarında yapılan geniş çaplı çalışmaların alt-analizlerinden elde edilen verilere dayanmaktadır. Bu çalışmada, en sık kullanılan antiplatelet ajan olan aspirinin ve periferik arter hastalığı olan hastalarda aspirine alternatif klopidoğrelin etkilerini araştırmayı amaçladık.

Bu gözlemsel, non-randomize ve kontrolsüz tek merkezli olan çalışma, Kasım 2010 ile Kasım 2009 tarihleri arasında dokümente periferik arter hastalığı olan toplam 65 hastayı kapsamaktadır. Hastalar, ASA 100 mg / gün (Grup 1, n: 34) alanlar ve Klopidoğrel 75 mg / gün alanlar (Grup 2, n: 31) olmak üzere iki gruba ayrıldı. VerifyNow® Testi, anti-platelet ajanlara verilen yanıtları değerlendirmek için kullanıldı.

Cevapsızlık, Grup 1'de ASA reaksiyon ünitesi  $\geq 550$  ve Grup 2'de Trombosit reaksiyon ünitesi  $\geq 234$  olarak tanımlandı. Cevapsızlık, Grup 1 hastalarında %8,8; Grup 2 hastalarında %22,6 bulundu.

Bazı durumlarda ASA ve klopidoğrel her ikisinin de beklenen önleme ve tedavi sonuçlarını karşılamadığı iyi belirlenmiştir. Cevapsızlık nedenleri henüz tam olarak aydınlatılmadığından, mikro ve makro vasküler hastalığın önlenme ve tedavisinde arayış süreci devam edecektir.

© 2017 Bülent Ecevit Üniversitesi Her hakkı saklıdır.





*Research Article*

## Non-Responsiveness of Acetylsalicylic Acid and Clopidogrel in Peripheral Artery Disease

Elif Coşkun <sup>a</sup>, Veli Yıldırım İmren <sup>b</sup>

<sup>a</sup> Cardiovascular Surgery Department, Medicine Faculty, Bülent Ecevit University, Zonguldak, Turkey,

<sup>b</sup> Cardiovascular Surgery Department, Medicine Faculty, Gazi University, Ankara, Turkey.

### ARTICLE INFORMATION

*Date of Submission*

23.10.2017

*Revision:*

06.12.2017

*Accepted:*

24.12.2017

*Correspondence Author:*

Elif Coşkun

drelco@yahoo.com

*Key Words:*

VerifyNow, Aspirin, Clopidogrel,

Non-responsiveness, Peripheral

Artery Disease

### ABSTRACT

Acetylsalicylic acid (ASA, aspirin) and clopidogrel, two platelet inhibitors, exerts their effects by different mechanisms. Usually, indications of use both agents in the treatment of peripheral artery disease are based on the data obtained from the sub-analyses of large-scale studies in coronary artery patients. In this study, we aimed to evaluate the effects of aspirin, which is the most widely used antiplatelet agent, and clopidogrel, an alternative to aspirin in patients with peripheral artery disease.

This observational, non-randomized and non-controlled single-center study included a total of 65 patients with documented peripheral artery disease between November 2010 and November 2009. The patients were divided into two groups as those receiving ASA 100 mg/day (Group 1, n:34) and those receiving clopidogrel 75 mg/day (Group 2, n:31). The VerifyNow® Assay was used to evaluate the responses to antiplatelet agents.

Unresponsiveness was defined as an ASA reaction unit of  $\geq 550$  in Group 1 and as a platelet reaction unit of  $\geq 234$  in Group 2 patients. The rate of unresponsiveness was 8.8% in Group 1, and 22.6% in Group 2.

It is well-established that both ASA and clopidogrel do not meet the expected prevention and treatment outcomes in certain cases. As the reasons for unresponsiveness have not been fully elucidated yet, search process will to be continued the prevention and treatment for micro- and macro-vascular diseases.

© 2017 Bulent Ecevit University All rights reserved.

### Giriş

Oral antitrombositler ajanlar, kardiyovasküler hastalıkların tedavisinde birincil ve ikincil korunmada modern farmakoterapinin halen en çok kullanılan başlıca ajanlarıdır. Klopidoğrel, aspirinin tedavi etkinliğinin yetmediği durumlar için geliştirilmiştir. Bu konuda yapılan birçok çalışma 'cevapsızlık' gibi bir kavramı gündeme getirmiştir.

Cevapsızlığın değerlendirildiği laboratuvar yöntemleri değişken olmakla birlikte, hemen her çalışma da cevapsızlığın belli oranda görülmesi ve elde edilen bazı oranların yüksekliği şaşırtıcı boyutlardadır (1, 2).

Bu ajanların periferik arter hastalığı ile ilgili kullanım endikasyonları uluslararası büyük boyuttaki koroner arter hastalığı üzerine yapılan



çalışmaların alt analizlerinden elde edilen verilerle oluşturulmaktadır. Bu nedenle biz, periferik arter hastalığında çok kullanılan bu iki antitrombosit ajanının cevapsızlık sonuçlarını, kullanımı kolay ve birçok çalışmada güvenilir olduğu gösterilmiş VerifyNow® Assay test cihazıyla değerlendirmek istedik.

## Gereç ve Yöntem

### Araştırma Protokolü ve Hasta Seçimi

Çalışmamız Kasım 2009 – Kasım 2010 tarihleri arasında kliniğimize başvuran ve tedavi gören periferik arter hastalığı (Periferic Artery Disease, PAD) tespit edilmiş hastalar üzerinde planlanmıştır. En az 5 gün 100mg/gün aspirin kullanan grup ve 75mg/gün klopidogrel kullanan grup olacak şekilde toplam 65 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Erişkin olmayan, antikoagulan tedavi alan (varfarin, heparin gibi), ciddi sistemik hastalığı, aktif enfeksiyonu ve kanama parametrelerinde bozukluğu olan hastalar çalışmaya dışı bırakılmıştır.

### Hasta Grupları

Gönüllü her hastanın öyküsü alınarak ve fizik muayenesi yapılarak yaş, cinsiyet, boy, kilo ve sahip olduğu hastalıklar ile kullandığı ilaçlar kayıt altına alındı. Özellikle antitrombosit ilacın düzenli kullanımı, ne zamandır kullandığı, dozu, son 1 hafta içinde varsa içtiği diğer ilaçlar sorgulanarak kayıt altına alındı. Hastalar aspirin ve klopidogrel kullanımına göre iki ana gruba ayrıldı. Ayrıca etkilenen arter lokalizasyonuna göre ve tedavi prosedürüne göre de sınıflandırıldılar (Tablo 1).

Tablo 1: Aterosklerozun etkilediği arter ve tedavi şekline göre gruplanan hastalar

<i>Aterosklerozun etkilediği artere göre;</i>
A.Ekstremite arterlerinin etkilendiği grup
B.Karın içindeki arterlerin etkilendiği grup
C.Supraaortik arterlerin etkilendiği grup
D.A,B,C gruplarından herhangi ikisi veya üçünün bir arada olduğu grup
<i>Tedavi prosedürüne göre ;</i>
1. Cerrahi prosedür yapılmış veya planlanan hastalar
2. İnvaziv radyolojik girişim yapılmış veya planlanan hastalar
3. Cerrahi ve/veya radyolojik girişim yapılmış veya planlanan hastalar
4. Herhangi bir müdahale yapılmayan hastalar (konservatif tedavi edilen grup)

### Laboratuvar Ölçümleri ve Tanımlamalar

Hastaların boy ve kilo ölçümleri alınarak vücut ağırlığı(kg)/boy uzunluğunun(m)<sup>2</sup> formülüne göre vücut kitle endeksleri hesaplandı. Obezite; vücut kitle endeksinin >30kg/m<sup>2</sup> olarak tanımlandı. Biyokimyasal tetkikler 12 saatlik açlık sonrası alınan kan örneği ile çalışıldı. Serum kolesterolü, yüksek yoğunluklu kolesterol, düşük yoğunluklu kolesterol, trigliserit, üre, kreatinin, açlık kan şekeri ve elektrolitler (sodyum, potasyum, kalsiyum) düzeyleri ölçüldü. Hemogram testi yapıldı. Sistolik kan basıncı  $\geq 140$ mmhg ve /veya diastolik kan basıncı  $\geq 90$ mmhg'dan yüksek olan hastalar veya antihipertansif ilaç kullanan hastalar hipertansif kabul edildi. Oral antidiyabetik ajan ve/veya insülin kullanan hastalar ya da iki kez ölçülen açlık kan şekeri değerinden en az biri  $\geq 126$ mg/dl olan hastalar diyabetik kabul edildi. Sigara içiciliği; son 12 ay içinde düzenli sigara kullanım varlığı olarak tanımlandı.

### Kan Örneklerinin Toplanması

ASA ve klopidogrel kullanan hastalardan, ilaç almalarını takiben 2.saatte 3cc venöz kan alınarak 2ml'lik %3.2 sodyum sitrat içeren Greiner Bio-One Vacuette özel tüplere konuldu. Hastalardan alınan kan örnekleri oda ısısında ASA için yarım saat, klopidogrel için 10 dakika bekletildikten sonra her ikisi için de 4 saatlik bekleme süresini aşmadan uygun kitler vasıtasıyla değerlendirilme yapıldı.

### VerifyNow® Assay

VerifyNow® Assay (Accumetrics, Inc., San Diego, California, USA) cihazı tam kan örneğindeki trombosit bağı pıhtılaşmayı ölçer. Tahlil kartuşları VerifyNow® Aspirin ve VerifyNow® P2Y12 sırasıyla, trombosit agonistleri olarak Araşidonik Asit (AA) ve Adenozin difosfat (ADP) kullanılır. Cihaz, agregasyon oluştuğunda ışık geçirgenliğini ölçer ve veriler Aspirin Reaksiyon Ünitesine (ARU) veya P2Y12 Reaksiyon Ünitesine (PRU) dönüştürülür.

VerifyNow tahlili ile trombosit reaktivitesini değerlendiren çeşitli koroner çalışmalar, perkutan koroner girişim (percutaneous coronary intervention, PCI) sonrasında, en uygun kesim değerinin ARU $\geq 550$  olduğunu tespit etmiştir (1). Bu nedenle, PCI çalışmalarına dayanarak, ARU $\geq 550$  rezidüsü olan hastalar yanıt vermeyen kişiler olarak düşünülmüştür. Son yayınlanan verilere göre, periferik endovasküler prosedürlere giren hastalarda PRU'ların optimum kesim değeri PRU $\geq 234$ 'tür ve bu

nedenle bu değerin üzerinde PRU gösteren hastalar klopidoğrel için yanıt vermeyen kişiler olarak düşünülmüştür (2).

### İstatistiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirme SPSS 12,0 istatistik programında aşağıda sıralanan testler kullanılarak gerçekleştirildi. İstatistiksel analiz verileri ( ortalama  $\pm$  standart sapma, n) olarak sunuldu. Yapılan tüm istatistiksel analizlerde anlamlılık sınırı olarak  $p < 0,05$  değeri anlamlı kabul edildi. Ölçülebilen parametrelere Kolmogorov-Smirnov Testi uygulanarak dağılımın normal ya da anormal olup olmadığını belirledi. Normal dağılım gösterenler için

gruplar arasında fark olup olmadığını kıyaslamada bağımsız gruplarda Student T testi, normal dağılım göstermeyenlerde ise Mann Whitney U-Testi kullanıldı. 65 hastanın demografik verilerinin değerlendirilmesi, Chi-square veya Fisher'in kesin Chi-square testleri ile yapıldı.

### Bulgular

Bu çalışmada periferik arter hastalığı olan toplam 65 hasta yer almıştır. Çalışmamıza dahil edilen hasta grupları arasındaki demografik özellikler açısından istatistiksel fark yoktu (Tablo 2).

Tablo 2: Gruplardaki olguların demografik özellikleri [ort $\pm$ SS (Min-Max), n]

	Grup 1 (n:34)	Grup 2 (n:31)	p
Yaş (yıl)	57,9 $\pm$ 14,9 (23-88)	59,1 $\pm$ 12,5 (28-79)	0,470
Cinsiyet (E/K)	27/7	25/6	0,575
Diyabet Mellitus (var/yok)	7/27	8/23	0,618
Anti-hiperlipidemik ilaç kullanımı (var/yok)	16/18	17/14	0,531
Sigara (var/yok)	27/7	24/7	0,845
Obezite (var/yok)	11/13	15/16	0,188
Non-steroid anti-enflamatuvar ilaç Kullanımı (var/yok)	5/29	4/27	0,834
Kanama diyatezi (var/yok)	0/34	0/31	1,000

Gruplar arasında diyabetes mellitus (DM), hiperlipidemi, sigara içimi, obezite, kanama diyatezi ve non-steroid anti-enflamatuvar ilaç kullanan hasta verileri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Yine gruplar arasında aterosklerozun etkilediği arter ve tedavi şekline göre de istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (Tablo 3).

Tablo 3: Grupların lokalizasyon dağılımı verileri [n, (%)]

Lokalizasyon	Grup 1 (n:34)	Grup 2 (n:31)	p
<b>A</b> (Extremite Arterleri)	15 (44,11)	10 (32,3)	
<b>B</b> (Karın-içi Arterler)	3 (8,8)	5 (16,1)	
<b>C</b> (Supra-aortik Arterler)	1 (2,9)	2 (6,5)	$\chi^2=0,62$
<b>D</b> (A,B,C gruplarından herhangi ikisi veya üçü)	15 (44,1)	14 (45,2)	

ARU ve PRU, base, inhibisyon (%) ölçümü ortalamaları Tablo 4'de verildi.

Gruplarda cevapsızlık tespit edildiğinde ilaç değişikliği yapılan hasta sayıları Tablo 5'de verildi. Grup 1'de 3 (8, 8), Grup 2'de 7 (22, 6) hastada ilaç değişikliği yapıldı. İlaç değişikliği yapılan hasta sayısı verileri gruplar arasında benzer bulundu (Tablo 5).

Tablo 4: ARU, PRU, Base, İnhibisyon (%) ölçüm verileri [ort  $\pm$ SS, (min-max)] (ARU: Aspirin Reaksiyon Ünitesi, PRU: P2Y12 Reaksiyon Ünitesi)

	Grup 1	Grup 2
ARU	435 $\pm$ 62,2 (3590-671)	
PRU	175,8 $\pm$ 63,5 (8-259)	
Base	267,7 $\pm$ 36,7 (201-335)	
İnhibisyon (%)	33,7 $\pm$ 24,8 (0-97)	

Tablo 5: Gruplarda ilaç değişikliği verileri [ort $\pm$ SS,(min-max)]

	Grup 1 (n:34)	Grup 2 (n:31)	p
İlaç değişikliği	3 (8,8)	7 (22,6)	0,125

Gruplardaki cevapsızlık yüzdeleri Tablo 6'de verildi.

Tablo 6: Gruplarda cevapsızlık yüzdesi [ort± SS, (min-max)]

	<i>Grup 1 (ASA)</i>	<i>Grup 2 (Klopidogrel)</i>
<i>Cevapsızlık Yüzdesi</i>	%8,8	%22,6

## Tartışma

Periferik arter hastalığı aterosklerozun sistemik klinik sonuçlarından birisidir. Bu nedenle tüm ‘semptomatik’ periferik damar hastalarında aterosklerozun önlenmeye çalışılması ve komplikasyonlarından korunmak, tedavinin temel dayanağını oluşturur (3).

Periferik damar hastalarında, son otuz yılda katedilen teknolojik gelişmelerle uygulanabilen daha az invaziv teknikler ve hasta / hekim tercihleri revaskülarizasyon stratejilerini değiştirmiştir. Teknolojik yenilikler daha az invaziv periferik müdahale oranlarını arttırırken beraberinde antitrombotik tedavi içinde optimal standart protokol oluşturulması gerekliliğini getirmiştir.

Sıklıkla kullanılan oral antitrombositer ajanlar aspirin ve tienopiridin olan klopidogrel'dir. Aspirin geri dönüşümsüz olarak siklooksijenaz-1'i (COX-1) inhibe eder ve böylece AA'in tromboksan A2'ye (TxA2) dönüştürülmesini önler. Klopidogrel ise ADP reseptörü P2RY12'yi geri dönüşümsüz bir şekilde bloke eder (4). Onlarca yıldır tercih edilen anti-trombositer ilaç aspirin olmuştur ancak sadece trombosit aktivasyonunda rol oynayan tek bir yolu etkiler (5). ADP ile uyarılan trombosit aktivasyonunu inhibe eden tienopiridinler ise (örn., tiklopidin ve klopidogrel) aspirin tedavisine alternatif olarak etki sağlayabilirler (5).

Ölümcül ve ölümcül olmayan kardiyovasküler, serebrovasküler veya vasküler olaylar, aspirine cevap veren hastalarla karşılaştırıldığında, aspirine zayıf yanıt veren hastalarda 4 kat riskli olduğu bildirilmiştir (6). Benzer şekilde, klopidogrelle zayıf yanıtta, miyokard infarktüsü (MI), stent trombozu, tekrarlayan iskemik olaylar ve kardiyovasküler ölümün 3-5 kat riske sahip olduğu gösterildi (7). Bu nedenle antitrombositer tedavinin değerlendirilmesi için trombosit inhibisyonunu ve stabilitesini değerlendirmek çok önemlidir.

Halihazırda mevcut olan trombosit fonksiyon testleri arasındaki korelasyon eksikliği nedeniyle yetersiz trombosit inhibisyonunun belirlenmesi zor olmaktadır (8). VerifyNow® testi, araşidonik asit agonisti kullandığı için, diğer laboratuvar testlerine

göre birkaç avantajı olduğu bildirilmiştir (9). Gerçek bir sonlanma noktası testidir, standart ön ekli kartuşlar ile sadece periferik tam kan örnekleme gerektirir ve bu nedenle yüksek tekrarlanabilirlik ve özgünlük sergilemektedir. Antitrombosit tedavi altında trombosit reaktivitesinde yetersiz olan hastalar, düşük tepki veren veya cevap vermeyen olarak tanınır. Bu durum, tedavide yüksek trombosit reaktivitesi (High on-Treatment Platelet Reactivity, HTPR) olarak tanımlanmıştır (10). ‘Mükemmel’ trombosit işlevsel testinin arama çalışmaları devam ederken bahsedilen avantajlar ile en kapsamlı ve günümüzde HTPR'yi araştıran klinik araştırmaların çoğunda kullanılan global değerlendirme yöntemidir (11).

CAPRIE çalışmasında (n:19185) altgrup periferik arter hastalarında (n:6452) klopidogrel, ASA ile kıyaslandığında %23,8 oranında vasküler olay riskini azalttığı belirtilmiştir (12). CASPAR çalışmasında (n:851) klopidogrel ve ASA kombinasyonu, ASA tekli tedavisi ile kıyaslanmıştır. Diz altına baypas grefti gerektiren periferik arter hastalarının genel popülasyonunda Klopidogrel ve ASA kombinasyonu ekstremitte veya sistemik sonuçları iyileştirmediği gözlenmiştir. Aynı çalışmanın alt grup analizinde protez greft alan hastalarda klopidogrel ve ASA majör kanama riskini önemli ölçüde arttırmadan fayda sağladığı gözlenmiştir (13). COCHRANE database verilerinin incelendiği bir başka çalışmada da, aortoiliyak veya femoropopliteal arterlerin perkutan vasküler girişim ile tedavi edilen semptomatik periferik arter hastalığı olan 3529 hastada periferik endovasküler tedaviyi takip eden altı ayda, restenoz/reoklüzyon antitrombosit, antikoagulan ve vazoaktif ilaçların kullanımı ile plasebo/kontrol ile karşılaştırıldığında azalttığına dair sınırlı kanıtlar elde edilmiştir (14).

Periferik arter hastaları dışında, akut koroner sendrom (AKS) veya iskemik kalp hast olan hastalarda kombinasyon protokolleri üzerine yapılmış CURE (n:12562) çalışmasında, kombinasyon tedavisi tek başına ASA'dan daha etkili bulunmuştur (15). Benzer CREDO (n:2116) çalışmasında, perkutan koroner girişim sonrası kombinasyon tedavisinin uzun süreli etkisinin iskemik olay riskini azalttığı gösterilmiştir (16). GRAVITAS (n:2214) çalışmasında koroner arter hastalarında standart ve yüksek doz klopidogrel kıyaslanarak kanama komplikasyonları arasında fark olmadığı ve kardiyovasküler nedenlerle ölüm insidansını azaltmadığı belirtilmiştir (17). ARCTIC (n:2240) çalışmasında koroner arter hastaları, konvansiyonel ve monitöriyel terapi kollarına ayrılarak uyarlanmış anti trombositler tedavi ile

standart tedavi kıyaslanması yapılmış ve benzer sonuçlar raporlanmıştır (18).

CHARISMA çalışmasında tek başına aspirin ile ikili antitrombosit tedavi, ortalama 28 ay boyunca miyokard infarktüs (MI), inme veya kardiyovasküler ölümden belirgin olmayan % 7.1 relatif risk azalması ile ilişkili bulunmuştur (19). CHARISMA popülasyonunun post hoc alt grup analizinde, daha önce belgelenmiş MI'li hastalar, iskemik inme veya semptomatik PAD ikili anti-trombosit tedaviden önemli fayda elde ettiği görülmüştür (20).

Görünen o ki, gerek periferik arter hastalarında gerekse iskemik kalp hastalarında ASA ve klopidogrel etkinliği üzerine yapılmış geniş çaplı araştırmalarda genellikle birbirlerine benzer sonuçlar elde edilmiştir. Ancak çalışmamızda büyük çaplı araştırmaların aksine klopidogrel, aspirin ile kıyaslandığında yaklaşık 3 kat cevapsızlık oranına sahip bulunmuştur. Grup 1'de (ASA kullanan hastalarda) 3 (% 8,8), Grup 2'de (klopidogrel kullanan hastalarda) 7 (% 22,6) hastada ilaç değişikliği yapıldı. Çalışmamız tek merkezli ve nispeten az sayıda hasta içerdiğinden sonuçlar kısıtlayıcıdır. Ayrıca hastaların, araştırılan ilaçlarla uzun vadeli takiplerinde vasküler olay riski değerlendirilememiştir. Çalışmaya alınan tüm hastalarda, aspirine yetersiz yanıt halinde klopidogrel, klopidogrelle yetersiz yanıt halinde aspirin tedavisi başlanmıştır.

Sonuç olarak mikro ya da makrovasküler aterosklerotik olayların önlenmesinde ve tedavisinde, aspirin ve klopidogrel'in bazı hastalarda istenilen düzeyde koruma ve tedavi yapmadığı bilinmekte ve bu durumun düzeltilmesi için arayış devam etmektedir. Cevapsızlık sebeplerini tam olarak ortaya koymak tüm boyutları ile mümkün olmamakla birlikte, elde edilen sonuçlar bizim ülkemiz gibi sağlık giderlerine giderek artan masrafların basit yöntemlerle azaltılabileceğine yönelik kuvvetli deliller sunmaktadır. Aspirin ve klopidogrel'in birlikte kullanılması ile cevapsızlık olasılığının azaltılarak mortalite ve morbidite ile mücadele edilebileceğini düşünmekteyiz.

## Kaynaklar

1. Chen WH, Lee PY, Ng W, Tse HF, Lau CP. Aspirin resistance is associated with a high incidence of myonecrosis after non-urgent percutaneous coronary intervention despite clopidogrel pretreatment. *J Am Coll Cardiol* 2004;43(6): 1122–1126.

2. Price MJ, Endemann S, Gollapudi RR, Valencia R, Stinis CT, Levisay JP, Ernst A, Sawhney NS, Schatz RA, Teirstein PS. Prognostic significance of post-clopidogrel platelet reactivity assessed by a point-of-care assay on thrombotic events after drug-eluting stent implantation. *Eur Heart J* 2008;29(8):992-1000.

3. Feringa HH, van Waning VH, Bax JJ, Elhendy A, Boersma E, Schouten O, Galal W, Vidakovic RV, Tangelder MJ, Poldermans D. Cardioprotective medication is associated with improved survival in patients with peripheral arterial disease. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:1182–1187.

4. Wallentin L. P2Y(12) inhibitors: Differences in properties and mechanisms of action and potential consequences for clinical use. *Eur Heart J*. 2009; 30:1964–1977.

5. Mitchell J R. Clinical aspects of the arachidonic acid thromboxane pathway. *Br Med Bull* 1983; 39(3): 289–295.

6. Krasopoulos G, Brister SJ, Beattie WS, Buchanan MR. Aspirin “resistance” and risk of cardiovascular morbidity: Systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2008; 336(7637):195–198.

7. Aradi D, Komocsi A, Vorobcsuk A, Rideg O, Tokes-Fuzesi M, Magyarlaci T, et al. Prognostic significance of high on-clopidogrel platelet reactivity after percutaneous coronary intervention: Systematic review and meta-analysis. *Am Heart J* 2010; 160:543–51.

8. Gasparyan AY. Aspirin and clopidogrel resistance: Methodological challenges and opportunities. *Vasc Health Risk Manag*. 2010; 6:109–112.

9. Coleman JL, Wang JC, Simon DI. Determination of individual response to aspirin therapy using the Accumetrics Ultegra RPFA-ASA system. *Point Care* 2004(3):77–82.

10. Spiliopoulos S, Pastromas G, Katsanos K, Kitrou P, Karnabatidis D, Siablis D. Platelet REsponsiveness to CLOpidogrel treatment after Peripheral endovascular procedures—the PRECLOP Study: clinical impact and optimal cut-off value of high on treatment platelet reactivity. *J Am Coll Cardiol* 2013; 18;61(24):2428-2434.

11. Dahlen JR, Price MJ, Parise H, Gurbel PA. Evaluating the clinical usefulness of platelet function testing: considerations for the proper application and interpretation of performance measures. *Thromb Haemost* 2013;109(5):808–816.

12. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996; 348(9038):1329–1339.
13. Belch JJ, Dormandy J; CASPAR Writing Committee, Biasi GM, Cairols M, Diehm C, Eikelboom B, Golledge J, Jawien A, Lepántalo M, Norgren L, Hiatt WR, Becquemin JP, Bergqvist D, Clement D, Baumgartner I, Minar E, Stonebridge P, Vermassen F, Matyas L, Leizorovicz A. Results of the randomized, placebo-controlled clopidogrel and acetylsalicylic acid in bypass surgery for peripheral arterial disease (CASPAR) trial. *J Vasc Surg* 2010;52(4):825–833.
14. Robertson L, Ghouri MA, Kovacs F. Antiplatelet and anticoagulant drugs for prevention of restenosis/reocclusion following peripheral endovascular treatment. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;15(8):CD002071.
15. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med*. 2001;345:494–502.
16. Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT 3rd, Fry ET, DeLago A, Wilmer C, Topol EJ; CREDO Investigators. Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002 Nov 20;288(19):2411–2420.
17. Price MJ, Berger PB, Teirstein PS, Tanguay JF, Angiolillo DJ, Spriggs D, Puri S, Robbins M, Garratt KN, Bertrand OF, Stillabower ME, Aragon JR, Kandzari DE, Stinis CT, Lee MS, Manoukian SV, Cannon CP, Schork NJ, Topol EJ; GRAVITAS Investigators. Standard- vs high dose clopidogrel based on platelet function testing after percutaneous coronary intervention: the GRAVITAS randomized trial. *JAMA* 2011;16;305(11):1097–1105.
18. Montalescot G, Rangé G, Silvain J, Bonnet JL, Boueri Z, Barthélémy O, Cayla G, Belle L, Van Belle E, Cuisset T, Elhadad S, Pouillot C, Henry P, Motreff P, Carrié D, Rousseau H, Aubry P, Monségu J, Sabouret P, O'Connor SA, Abtan J, Kerneis M, Saint-Etienne C, Beygui F, Vicaut E, Collet JP; ARCTIC Investigators. High on-treatment platelet reactivity as a risk factor for secondary prevention after coronary stent revascularization: a landmark analysis of the ARCTIC study. *Circulation* 2014;27:129(21):2136–2143.
19. Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, Berger PB, Black HR, Boden WE, Cacoub P, Cohen EA, Creager MA, Easton JD, Flather MD, Haffner SM, Hamm CW, Hankey GJ, Johnston SC, Mak KH, Mas JL, Montalescot G, Pearson TA, Steg PG, Steinhubl SR, Weber MA, Brennan DM, Fabry-Ribaudo L, Booth J, Topol EJ; CHARISMA Investigators. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 2006; 20;354(16):1706–1717.
20. Bhatt DL, Flather MD, Hacke W, Berger PB, Black HR, Boden WE, Cacoub P, Cohen EA, Creager MA, Easton JD, Hamm CW, Hankey GJ, Johnston SC, Mak KH, Mas JL, Montalescot G, Pearson TA, Steg PG, Steinhubl SR, Weber MA, Fabry-Ribaudo L, Hu T, Topol EJ, Fox KAA. Patients with prior myocardial infarction, stroke, or symptomatic peripheral arterial disease in the CHARISMA trial. *J Am Coll Cardiol* 2007;15;49(19):1982–1988.







*Araştırma Makalesi*

**İntestinal İskemi/Reperfüzyon Modelinde Tiroid Hormon Ön Koşullanmasının İnce Bağırsak ve Akciğer Hasarı Üzerine Etkisi**

İnci Turan<sup>a</sup>, Hale Sayan Özaçmak<sup>a</sup>, Figen Barut<sup>b</sup>, V.Haktan Özaçmak<sup>a</sup>, Bülent Uçan<sup>c</sup>

<sup>a</sup> Fizyoloji Anabilim Dalı, Tıp Fakültesi, Bülent Ecevit Üniversitesi, Zonguldak, Türkiye,

<sup>b</sup> Patoloji Anabilim Dalı, Tıp Fakültesi, Bülent Ecevit Üniversitesi, Zonguldak, Türkiye,

<sup>c</sup> Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Tıp Fakültesi, Bülent Ecevit Üniversitesi, Zonguldak, Türkiye.

**MAKALE  
BİLGİSİ**

*Gönderilme Tarihi:*

24.04.2017

*Revizyon:*

11.07.2017

*Kabul:*

01.11.2017

*Sorumlu Yazar:*

Hale Sayan Özaçmak

hsayan@yahoo.com

*Anahtar Kelimeler:*

Tiroid Hormon, İntestinal İskemi,

Akciğer Hasarı, Reperfüzyon

**ÖZET**

Çeşitli deneysel çalışmalarda 1-3,3',5- triiodotronin (T3) veya 1-tiroksin (T4) önkoşullanmasının karaciğer, beyin, kalp ve böbrek iskemi reperfüzyon (İ/R) hasarına karşı koruyucu etkili olduğu gösterilmiştir. İntestinal I/R hasarı, genellikle şok, akut mezenterik iskemi, sepsis, mezenterik tromboz veya bağırsak nakli gibi birçok klinik durumun neden olduğu kritik bir tablodur. Bu çalışmanın amacı T3 ile oluşturulan önkoşullanmanın intestinal İ/R ile oluşan ince bağırsak ve akciğer dokusundaki hasara karşı olası koruyucu etkisini incelemektir.

Erkek Wistar Albino cinsi sıçanlara 30 dakika mezenterik iskemi ve sonrasında 3 saat reperfüzyon uygulandı. Her grupta 8 hayvan olmak üzere 4 gruba ayrıldılar: sham kontrol, İ/R kontrol, İ/R +50µg/kg T3 uygulanan ve İ/R+100µg/kg T3 uygulanan grup. İntestinal ve akciğer dokusundaki hasar histopatolojik olarak incelenmiştir.

Sonuçlarımız ince bağırsak ve akciğer dokusunda 100 µg/kg dozunda T3 önkoşullanmasının İ/R ile oluşan patolojik değişiklikleri azalttığını göstermektedir. İ/R grubunda hem akciğer hem de intestinal dokuda histopatolojik hasar değerlendirmesinin yüksek seviyesinde olduğu bulunmuştur. 100 µg İ/R +T3 uygulanan grupta intestinal mukoza ve akciğer hasarının İ/R ve İ/R +50µg T3 uygulanan gruba göre düşük olduğu saptanmıştır.

Sonuç olarak, intestinal I/R hasarından önce T3 ile oluşturulan önkoşullanmanın bağırsak iskemisinin neden olduğu ince bağırsak ve akciğer dokusu üzerinde histopatolojik olarak koruyucu etkili olduğu gözlemlendi.





*Research Article*

**Effect of Thyroid Hormone Pre-conditioning on Intestinal and Lung Damage in The Intestinal Ischemia/Reperfusion Model**

İnci Turan <sup>a</sup>, Hale Sayan Özaçmak <sup>a</sup>, Figen Barut <sup>b</sup>, V.Haktan Özaçmak <sup>b</sup>, Bülent Uçan <sup>c</sup>

<sup>a</sup> Physiology Department, Medicine Faculty, Bülent Ecevit University, Zonguldak, Türkiye,

<sup>b</sup> Pathology Department, Medicine Faculty, Bülent Ecevit University, Zonguldak, Türkiye,

<sup>c</sup> General Surgery Department, Medicine Faculty, Bülent Ecevit University, Zonguldak, Türkiye.

**ARTICLE  
INFORMATION**

*Date of Submission*  
24.04.2017

*Revision:*  
11.07.2017

*Accepted:*  
01.11.2017

*Correspondence Author:*  
Hale Sayan Özaçmak  
hsayan@yahoo.com

*Key Words:*  
Thyroid Hormone, Intestinal  
Ischemia, Lung Injury,  
Reperfusion

**ABSTRACT**

Pre-conditioning of 1-3,3', 5-triiodothyronine (T3) or l-tyroxine (T4) in various experimental studies has been shown to be protective against hepatic, brain, cardiac and renal ischemia reperfusion (I/R) damage. Intestinal I/R injury, a critical condition usually caused by many clinical scenarios such as shock, acute mesenteric ischemia, sepsis, mesenteric thrombosis, or bowel transplantation. The purpose of this study is to examine the possible protective effect of preconditioning with T3 against damage to the small intestine and lung tissue caused by intestinal I / R.

Male Wistar Albino rats were subjected to mesenteric ischemia (30 min) followed by reperfusion (3h). Four groups were designed, each of contain 8 animals: sham control; I/R control; I/R +50µg/kg T3 administration; and I/R+100µg/kg T3 administration. Intestinal and lung tissue damage was examined histopathologically.

Our results indicate that 100 µg/kg T3 preconditioning attenuates the I/R-induced histopathological changes in intestinal and lung tissues. Histopathological damage assessment in both lung and intestinal tissue was found to be high in the I/R group. In the 100µg T3 treated group, intestinal mucosa and lung injury were found to be lower than I / R and 50µg T3 treated groups.

In conclusion, it was observed that T3-induced preconditioning before intestinal I/R injury was histopathologically protective effect on small intestine and lung tissue caused by intestinal ischemia.

## Giriş

İntestinal iskemi-reperfüzyon (İ/R) hasarı mezenterik arter oklüzyonu, ince bağırsak transplantasyonu, vasküler cerrahi işlemler ve travma sonrasında oluşmaktadır (1). İnce bağırsaklar diğer iç organlar içinde İ/R hasarına en duyarlı organdır. İ/R hasarı hipovolemi, hipotansiyon ve sepsise yol açarak oksijen ve besin maddelerinin eksikliği ile intestinal motor ve sekretuar fonksiyonlarda kayba neden olmaktadır (2). Dokuya giden kan akımının kesilmesi sonrasında intrasellüler ATP düzeyinin azalması hücrel homeostazisi serbest oksijen radikalleri(SOR)'nin oluşumu ile bozar. İntestinal dokunun reperfüzyonu nötrofillerin aktivasyonu, mitokondriyal elektron transport zinciri, ksantin oksidaz metabolizması ile ortaya çıkan SOR'nin oluşumunu, interstisyel ödem ve mukozanın fonksiyonel ve yapısal hasarını tetikler (3). İ/R mukozal bariyer fonksiyonunu bozarak mukozal ve vasküler permeabilite artışı, bakteriyel translokasyon ve sonuçta sistemik inflamatuvar cevap ve çoklu organ yetmezliğine neden olmaktadır (3, 4). Çeşitli inflamatuvar ve oksidatif mediatörler intestinal İ/R sonrası sistemik dolaşıma salınmakta ve akut akciğer hasarına neden olmaktadır (1, 5, 6). İntestinal İ/R sonrası akciğer hasarı ve inflamatuvar mediatörlerin artışı ile birlikte gözlenmektedir (7). SOR apoptotik ve nekrotik hücre ölümünde rol oynamaktadır. SOR ayrıca özellikle hücre zarındaki poliansatüre yağ asitlerinde lipid peroksidasyonu ile membranlarda hasara neden olarak iyon dengesinde bozukluklara, ödem ve ölüme neden olmaktadır(8). Bu hasar sadece hücre zarı ile sınırlı kalmayarak mitokondri ve nukleusda da hasara gözlenmektedir. Mitokondriyal oksidatif stres ATP yetersizliği ve sonuçta sitokrom c'nin salınımı ile apoptoz tetiklenmektedir (9).

İ/R hasarına karşı tolerans önkoşullanma ile sağlanabilmektedir. Önkoşullanma uzun süren iskemik olaya karşı koruyucu olarak kısa süreli iskemi uygulamasını içermektedir. Önkoşullanma kısa iskemi periyodunun yanısıra farmakolojik olarakta gerçekleştirilebilir. Önkoşullanmanın farmakolojik yollarından biri de tiroid hormon uygulaması ile sağlanmaktadır (10). Tiroid hormon büyüme, gelişme ve metabolizmanın fizyolojik kontrolünde rol oynamasının yanısıra iskemik dokularda tiroid hormonunun koruyucu etkileri son dönemlerde ortaya konmuştur. Tiroid hormon öntedavisi pek çok dokunun iskemik direncini artırarak I/R hasarına karşı koruyucu etkili olduğu gösterilmiştir (11). Deneysel I/R hasarı modellerinde gerek 1-3,3',5-tri-iodotironin(T3) gerekse 1-tiroksin (T4) önkoşullanmasının hepatik (12, 13),

miyokardiyal (14), böbrek (10, 11) ve beyin (15) dokularında koruyucu etkili olduğu gösterilmiştir.

Bu çalışmanın amacı intestinal I/R hasarında T3 önkoşullanmasının ince bağırsak ve akciğer dokusunda koruyucu etkinliğini histopatolojik olarak incelemektir.

## Gereç ve Yöntem

Bu çalışmada ağırlıkları 250-300 gr arasında olan erkek Wistar Albino cinsi sıçanlar kullanıldı. Çalışmanın yapılması için Bülent Ecevit Üniversitesi Deneysel Hayvanları Etik kurulundan onay alınmıştır. Denekler çalışmanın başlamasına kadar Bülent Ecevit Üniversitesi Deneysel Hayvanları Ünitesinde standart yem ve kafeslerde barındırılmıştır.

Çalışmada her grupta 8 sıçan bulunmak üzere 4 grup oluşturulmuştur:

Sham kontrol: İskemi oluşturmadan sadece batın bölgesi açılmıştır

İ/R grubu: 30 dk'lık iskemi ve sonrasında 3 saat reperfüzyon uygulanan grup

İ/R+50µg/kg T3: İskemiden 24 saat önce 50µg/kg dozunda T3 uygulaması yapıldıktan sonra 30 dk'lık iskemi ve sonrasında 3 saat reperfüzyon uygulanan grup

İ/R+100µg/kg T3: İskemiden 24 saat önce 100µg/kg dozunda T3 uygulaması yapıldıktan sonra 30 dk'lık iskemi ve sonrasında 3 saat reperfüzyon uygulanan grup

## İntestinal İskemi Oluşturma

Sodyum tiopental (60 mg/kg, ip) ile anestezi edilen denekler batın bölgesi açılarak superior mezenterik arter izole edilmiştir. İntestinal iskemi oluşturmak için superior mezenterik arter 30 dk süre ile 3/0 cerrahi iplik ile bağlanmıştır. İskemi oluşması ince bağırsaklarda arteriyel pulsasyonların kaybolması ve renk soluklaşması ile kontrol edilmiştir. 30 dk'lık iskemi sonrasında iplik bağı kaldırılarak 3 saat reperfüzyon uygulanmıştır. Reperfüzyon arteriyel pulsasyonun gelmesi ile kontrol edilmiştir. Reperfüzyon süresinin sonunda akciğer ve ileum dokuları alınarak hematoksilen eozin (H&E) ile boyanarak hazırlanan preparatlarda histopatolojik inceleme yapılmıştır.

## Tiroid Hormon ön koşullanma tedavisi

Tiroid hormon ön koşullanması için T3 oral yolla I/R'dan 24 saat önce uygulanmıştır. Bu amaçla 50 ve 100 µg/kg olarak 2 farklı dozda T3 hormon uygulaması yapılmıştır. Bu ön koşullanma işlemi Kim ve arkadaşlarının (10) böbrek I/R çalışmasında kullandıkları ön koşullanma dozudur.

### Histopatolojik inceleme:

Çalışma gruplarına ait terminal ileumdan alınan segmental incebarsak dokuları ve akciğer lobektomi materyalleri %10 luk formalin solüsyonunda fikse edildi. Histopatolojik inceleme için parafin bloklardan elde edilen kesitlere hematoksilin-eosin (H&E) boyası uygulanarak preparatlar elde edildi. Hazırlanan preparatlar, ışık mikroskopisi ile semikantitatif olarak gruplar bilinmeksizin tarafsız bir patolog tarafından değerlendirildi.

Elde edilen akciğer kesitleri, Pirat ve arkadaşları (16) tarafından tanımlanan derecelendirme metodu temel alınarak skorlandı. Akciğer doku hasarı kriterleri: Nötrofil infiltrasyonu, havayolu epitel hücre hasarı, interstisiyel ödem, hyalin membran formasyonu, hemoraji, amfizematöz genişleme. Her bir kriter 0 dan 4'e doğru ilerleyen skala ile skorlandı (0-normal, 1-minimal değişiklik, 2-hafif değişiklik, 3-orta derecede değişiklik, 4-şiddetli değişiklik).

İncebarsak dokuları, Hierholzer ve arkadaşları (17) tarafından tanımlanan derecelendirme metodu (grade 0-4) temel alınarak skorlandı. Grade 0, spesifik bir patolojik değişiklik yok: Villusları, kripleri, lamina propriayı ve muskularis eksternayı içeren normal barsak duvarı mevcut. Grade 1, hafif mukozal hasar: Sadece villus epitelinde dökülme olup, diğer yapılar normal. Grade 2, orta derecede hasarın oluşması. Grade 3, çoğu villuslarda kayıp ve submukoza-muskularis tabakasında sınırlandırılmış şiddetli hasar ile beraber granülatöz inflamasyon bulgusunun görülmesi. Grade 4, şiddetli hasar ve nekroz mevcut olup, intestinal duvarın tüm katlarını tutan inflamasyon ve nekroz gözlenmektedir.

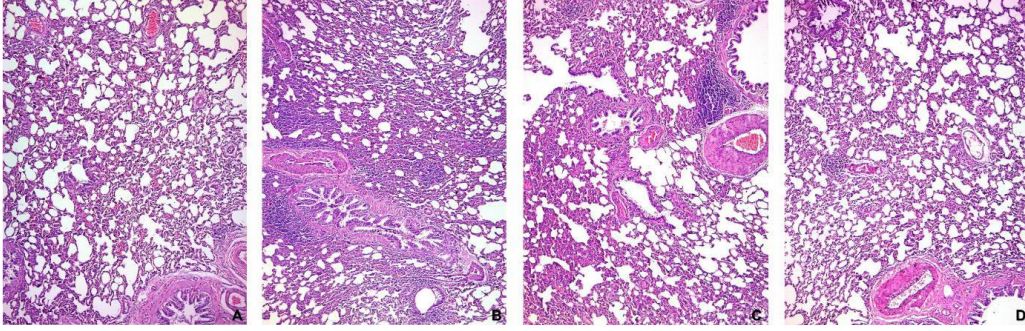
### İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz SPSS (Versiyon 22) kullanılarak yapılmıştır. Gruplar arası farklılıklar Kruskal Wallis testi ile değerlendirildikten sonra grup içindeki farklılıklar LSD ile yapılmıştır. p değerinin 0.05'den küçük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

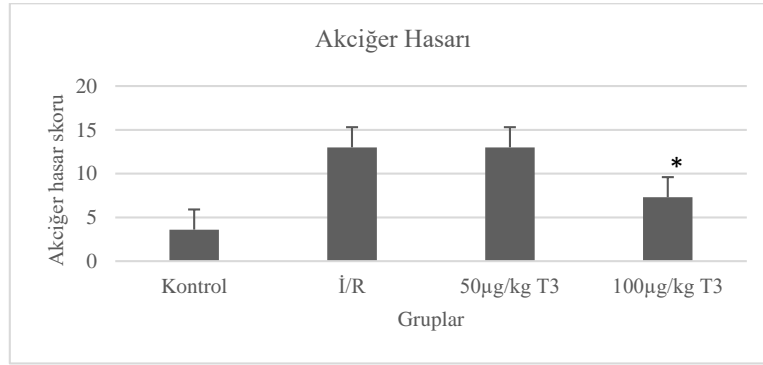
## Bulgular

Akciğer dokularının histopatolojik incelemesinde; kontrol grubunda (Resim 1A) minimal doku hasarı izlenirken, iskemi grubunda (Resim 1B) belirgin doku hasarı gözlemlendi. İ/R+50 µg T3 grubunda (Resim 1C) İ/R grubuna benzer görünümde belirgin doku hasarı saptandı ve iyileşme izlenmedi. İ/R+100 µg T3 grubunda (Resim 1D) ise İ/R ve İ/R+50 µg T3 grubuna kıyasla belirgin iyileşme gözlemlendi; minimal amfizematöz değişiklik, hemoraji ve hafif inflamatuvar hücre infiltrasyonu ile birlikte olan akciğer dokusu izlendi. Total Akciğer hasarı skoru istatistiksel olarak analiz edildiğinde 100 µg/kg T3 önkoşullanması yapılan grupta 50 µg/kg T3 ve İ/R grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu ( $p<0.05$ ) (Şekil 1).

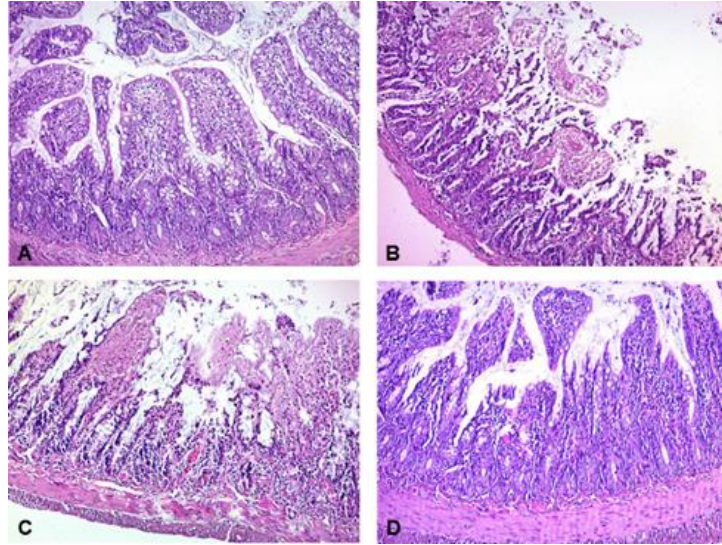
İleum dokularına ait kesitlerin histopatolojik incelemesinde; kontrol grubunda (Resim 2A) normal ince barsak dokusuna ait morfolojik görünüm izlenirken (Grade 0), İ/R grubunda (Resim 2B) transmural infarkt ile karakterize belirgin intestinal doku hasarı gözlemlendi (Grade 4). İ/R+50 µg T3 önkoşullanması yapılan grupta (Resim 2C) İ/R grubu ile kıyaslandığında hafif iyileşme gösteren barsak dokusu izlenirken (Grade 3); İ/R+100 µg T3 uygulanan grupta (Resim 2D) ise İ/R ve İ/R+50 T3 µg gruplarına kıyasla belirgin iyileşme gözlemlendi (Grade 1). İstatistiksel olarak yapılan hasar değerlendirmesinde İ/R+50 µg T3 uygulanan ve İ/R grubu ile karşılaştırıldığında İ/R+ 100 µg T3 grubunda hasar skorunun azaldığı gözlenmiştir ( $p<0,05$ ) (Şekil 2).



Resim 1: Akciğer kesitlerine ait histopatolojik görünüm (H&E, X50). Kontrol grubunda (A); minimal amfizematöz değişiklikler ve konjesyon bulguları izlenen normal akciğer dokusu. İskemi grubunda (B); bronşlarda epitelyal hasar ve çevresinde inflamatuvar hücre infiltrasyonu, yer yer amfizematöz değişiklik ile beraber yoğun mikst tipte inflamasyon ve hemorajinin gözlendiği akciğer doku hasarı. İ/R+50 µg T3 (C); amfizematöz değişiklik, mikst tipte inflamatuvar hücre infiltrasyonu, hemoraji, intertisiyel ödem ve epitelyal hasar ile karakterize akciğer doku hasarı. İ/R+ 100 µg T3 (D); minimal amfizematöz değişiklik, hemoraji, ve hafif inflamatuvar hücre infiltrasyonu ile belirgin iyileşme gösteren akciğer dokusu.

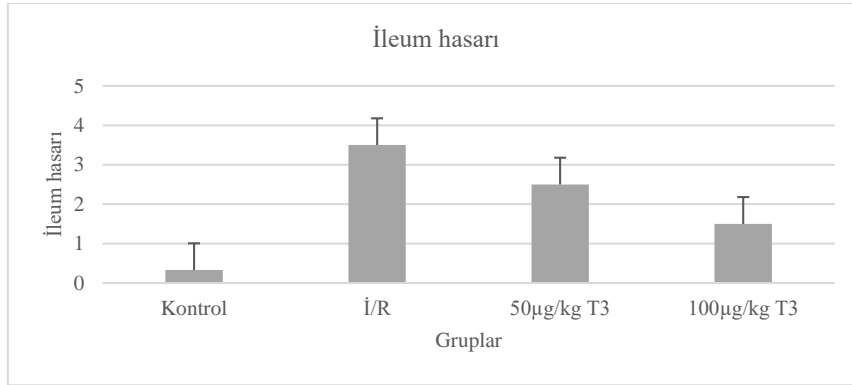


Şekil 1: Akciğer hasar skor sonuçları. \* I/R ve 50µg/kg grubuna göre farklılığı, ≠ kontrol grubuna göre farklılığı göstermektedir. Sonuçlar ortalama ±SE şeklinde verilmiştir.



Resim 2: İleum dokularına ait histopatolojik görünüm (H&E, X100). Kontrol grubunda (A); düzenli villus konfigürasyonu gösteren, lamina propriasında hafif kronik tipte iltihabi hücre reaksiyonu ve düzenli kriptlerin gözlendiği normal ince barsak dokusu (Grade 0). İ/R grubunda (B); mukozal, submukozal ve muskuler tabakadaki iskemik nekroz ile karakterize transmural infarkt ve villus kaybı ile karakterize şiddetli intestinal doku hasarı (Grade 4). İ/R+50 µg T3 (C); çoğu villuslarda kayıp ve dökülme, mukoza ve submukozada sınırlandırılmış şiddetli hasar ile birlikte hafif iyileşme bulgusu gösteren barsak dokusu (Grade 3). İ/R+100 µg T3 (D); hafif mukozal hasar ve lamina propriada kronik tipte iltihabi hücre reaksiyonunun gözlendiği belirgin iyileşme gösteren ince barsak dokusu (Grade 1).





Şekil 2: İntestinal hasar skorları. \* İ/R ve 50µg/kg grubuna göre farklılığı, ≠ kontrol grubuna göre farklılığı göstermektedir. Sonuçlar ortalama ±SE şeklinde verilmiştir.

## Tartışma

Bu çalışmanın sonucunda elde edilen bulgular sonucunda intestinal İ/R hasarının intestinal dokunun yanısıra akciğer dokusunda da hasara neden olduğu gözlenmiştir. İ/R sonrasında intestinal dokuda belirgin villus kaybı ile hasar skorunda artış gözlenmiştir. Akciğer dokusunda ise interstisyel ödem ve inflamatuvar hücre infiltrasyonunun artışı amfiyatöz değişiklikler ve hemorajik bulguların olduğu tespit edilmiştir. 100 µg/kg triod hormon önkoşullanması uygulanan grupta akciğer dokusunda hem de ileum dokusunda hasar skorunun İ/R+50 µg T3 uygulanan ve İ/R gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı azaldığı gözlemlendi.

İntestinal İ/R hasarı ince bağırsak dokusunun yanısıra akciğer, karaciğer ve böbrek gibi uzak organlarda hasara neden olmaktadır (6,7). İntestinal İ/R ile oluşan akciğer hasarı reperfüze iskemik bağırsak dokusundan salınan bakteri kökenli endotoksinler ve proinflamatuvar sitokinlerin salınımı ile tetiklenmektedir. Akut akciğer hasarı olduğunda inflamatuvar reaksiyonlar akciğer epitelyumunu harap ederek kapiller permeabilite artışı ve sonuçta pulmoner ödeme neden olmaktadır. Böylece inflamasyon ve pulmoner ödem akut akciğer hasarında iki önemli patolojik karakteristik özelliktir (6, 18). Ayrıca salınan inflamatuvar mediatörlerle ortaya çıkan SOR akciğer dokusunun endotelial ve epitelyal hasarında rol oynamaktadır (1, 19). İntestinal İ/R ile aşırı SOR üretimi ve mukozada bu oksidanların birikimi İ/R ile oluşan intestinal hasar patogenezinde başlıca etkili faktörü oluşturmaktadır. Artan oksidan hasar intestinal mukozada hasara, mikrovasküler dolaşım bozukluğu, mukozal ve vasküler permeabilite artışı ile sistemik sepsis ve çoklu organ yetmezliği ile sonuçlanmaktadır. Bu durum yoğun bakım koşullarında yüksek mortaliteye

neden olmakta ve etkili ve koruyucu bir tedavi yöntemi de yoktur (20).

İskemik önkoşullanma mekanik veya farmakolojik olarak gerçekleştirilebilir. Direkt mekanik önkoşullanmada doku uzun iskemi periyodu öncesi kısa süreli bir iskemiyeye maruz bırakılırken, farmakolojik önkoşullanmada ise çeşitli ajanlar bu amaçla kullanılmaktadır (21). Önkoşullanmanın epitelyal hücrelerde apoptozu engellediği, intestinal kontraktiletiyi koruduğu, proinflamatuvar sitokin yapımında etki bir transkripsiyon faktörü olan nuklear faktör- kB (NF-kB) aktivasyonunu inhibe ettiği ve nitrik oksit yapımını artırdığı gösterilmiştir (22-24). Bizim çalışmamızda mezenterik arter oklüzyonu ile oluşturulan intestinal İ/R modelinde hem intestinal doku hem de akciğer dokusunda T3 önkoşullanması sonrasında özellikle 100 µg/kg dozunda histopatolojik olarak doku hasarının azaldığı gözlenmiştir. T3 çoğu dokunun normal fonksiyonu için gereklidir ve temel etkisi enerji metabolizması ve metabolik hız üzerinedir. Yapılan çalışmalarda T3 ile artan oksijen tüketimi SOR'nin oluşumuna ve sonuçta antioksidanların tükenmesine neden olmaktadır. Ancak Fernandez ve arkadaşları (25) T3 ile oluşan oksidatif stresin geçici ve geri dönüşümlü olduğunu bildirmektedirler. Ayrıca T3 önkoşullanmasının kalpte oksidatif stres artışı ile ısı şok proteini 70 (heat shock protein 70, hsp 70) ve hsp27 yapımına neden olduğu (14) ve böbrek iskemisinde ise heme oksijenaz-1 (HO-1) yapımı ile koruyucu etki gösterdiği saptanmıştır (11). Bu proteinlerin yapımı hücrede oksidatif stres gibi durumlarda artmakta ve antiapoptotik, antioksidant ve antiinflamatuvar etkiler ile koruyucu olduğu bildirilmektedir (11). Ayrıca hepatik İ/R'da T3 önkoşullanmasının nötrofil infiltrasyonu, proinflamatuvar sitokin ve adezyon moleküllerinin yapımını azalttığı da gösterilmiştir (13). Vargas ve arkadaşları (2017) hepatik iskemide ve reperfüzyon

hasarında T3 önkoşullanmasının inflazom yapımının inhibe olması ile iskemik hasarın azaldığını saptamışlardır (26).

Bizim çalışmamızda da T3 önkoşullanması ile ortaya çıkan koruyucu etkide yukarıda bahsedilen mekanizmalar rol oynamış olabilir. İntestinal I/R hasarında T3 önkoşullanması ile ortaya çıkan bu koruyucu etkinin aydınlatılması için daha ileri düzeyde çalışmaların yapılmasına ihtiyaç bulunmaktadır.

Sonuç olarak intesinal İ/R hasarında T3 önkoşullanmasının ileum ve akciğer dokularında histopatolojik olarak koruyucu etki gösterdiği saptanmıştır. T3 klinikte güvenli kullanımı olan hormondur. Ancak İ/R hasarında koruyucu etkinliği nedeniyle kullanılması için İ/R hasarında T3 uygulaması ile ilgili daha fazla deneysel çalışmalara ve sonrasında klinik denemelere gereksinim vardır.

#### Kaynaklar

1. Zhu Q, He G, Wang J, Wang Y, Chen W, Guo T. Down-regulation of toll-like receptor 4 alleviates intestinal ischemia reperfusion injury and acute lung injury in mice. *Oncotarget* 2017;8(8):13678-13689.
2. Taha MO, Miranda-Ferreira R, Chang AC, Rodrigues AM, Fonseca IS, Toral LB, Cardoso MR, Simões MJ, Oliveira-Junior IS, Monteiro HP, Fagundes DJ, Taha NS, Caricati-Neto A. Effect of ischemic preconditioning on injuries caused by ischemia and reperfusion in rat intestine. *Transplant Proc* 2012;44(8):2304-8.
3. Sayan-Ozacmak H, Ozacmak VH, Turan I, Barut F, Hanci V. Pretreatment with remifentanyl protects against the reduced-intestinal contractility related to the ischemia and reperfusion injury in rat. *Braz J Anesthesiol* 2015;65(6):483-90.
4. Zhang F, Tong L, Qiao H, Dong X, Qiao G, Jiang H, Sun X. Taurine attenuates multiple organ injury induced by intestinal ischemia reperfusion in rats. *J Surg Res* 2008;149:101-9.
5. He Y, Ye ZQ, Li X, Zhu GS, Liu Y, Yao WF, Luo GJ. Alpha7 nicotinic acetylcholine receptor activation attenuated intestine-derived acute lung injury. *J Surg Res* 2016; 201(2):258-65.
6. Xiong LL, Tan Y, Ma HY, Dai P, Qin YX, Yang RA, Xu YY, Deng Z, Zhao W, Xia QJ, Wang TH, Zhang YH. Administration of SB239063, a potent p38 MAPK inhibitor, alleviates acute lung injury induced by intestinal ischemia reperfusion in rats associated with AQP4 downregulation. *Int Immunopharmacol* 2016;38:54-60.
7. Tian XF, Yao JH, Li YH, Zhang XS, Feng BA, Yang CM, Zheng SS. Effect of nuclear factor kappa B on intercellular adhesion molecule-1 expression and neutrophil infiltration in lung injury induced by intestinal ischemia/reperfusion in rats. *World J Gastroenterol* 2006; 12(3):388-92.
8. Jaeschke H. Role of reactive oxygen species in hepatic ischemia-reperfusion injury and preconditioning. *J Invest Surg* 2003;16:127-40.
9. Madesh M, Hajnoczky G. VDAC-dependent permeabilization of the outer mitochondrial membrane by superoxide induces rapid and massive cytochrome C release. *J Cell Biol* 2001; 155:1003-15.
10. Kim SM, Kim SW, Jung YJ, Min SI, Min SK, Kim SJ, Ha J. Preconditioning with thyroid hormone (3,5,3-triiodothyronine) prevents renal ischemia-reperfusion injury in mice. *Surgery* 2014;155(3):554-61.
11. Li F, Lu S, Zhu R, Zhou Z, Ma L, Cai L, Liu Z. Heme oxygenase-1 is induced by thyroid hormone and involved in thyroid hormone preconditioning-induced protection against renal warm ischemia in rat. *Mol Cell Endocrinol* 2011;339(1-2):54-62.
12. Tapia G1, Santibáñez C, Farías J, Fuenzalida G, Varela P, Videla LA, Fernández V. Kupffer-cell activity is essential for thyroid hormone rat liver preconditioning. *Mol. Cell. Endocrinol* 2010;323(2):292-297.
13. Taki-Eldin A, Zhou L, Xie HY, Chen KJ, Yu D, He Y, Zheng SS. Triiodothyronine attenuates hepatic ischemia/reperfusion injury in a partial hepatectomy model through inhibition of proinflammatory cytokines, transcription factors, and adhesion molecules. *J Surg Res* 2012;178(2):646-56.
14. Pantos C, Malliopoulou V, Mourouzis I, Thempeyoti A, Paizis I, Dimopoulos A, Saranteas T, Xinaris C, Cokkinos DV. Hyperthyroid hearts display a phenotype of cardioprotection against ischemic stress: a possible involvement of heat shock protein 70. *Horm Metab Res* 2006;38(5):308-31.
15. Genovese T, Impellizzeri D, Ahmad A, Cornelius C, Campolo M, Cuzzocrea S, Esposito E. Post-ischaemic thyroid hormone treatment in a rat model of acute stroke. *Brain Res* 2013; 1513:92-102.
16. Pirat A, Zeyneloglu P, Aldemir D, Yücel M, Ozen O, Candan S, Arslan G. Pretreatment with simvastatin reduces lung injury related to intestinal ischemia-reperfusion in rats. *Anesth Analg* 2006;102(1):225-32.



17. Hierholzer C, Kalff JC, Audolfsson G, Billiar TR, Tweardy DJ, Bauer AJ. Molecular and functional contractile sequelae of rat intestinal ischemia/reperfusion injury. *Transplantation* 1999;68(9):1244-54.
18. Fantozzi ET, Breithaupt-Faloppa AC, Ricardo-da-Silva FY, Rodrigues-Garbin S, Romero DC, da Silva Rodrigues A, Riffo-Vasquez Y, Tavares-de-Lima W. Estradiol mediates the long-lasting lung inflammation induced by intestinal ischemia and reperfusion. *J Surg Res* 2018;221:1-7.
19. Bonservizi WG, Koike MK, Saurim R, Felix GA, da Silva SM, Montero EF, Taha MO. Ischemic preconditioning and atenolol on lung injury after intestinal ischemia and reperfusion in rats. *Transplant Proc* 2014;46(6):1862-6.
20. Han X, Yao W, Liu Z, Li H, Zhang ZJ, Hei Z, Xia Z. Lipoxin A4 Preconditioning Attenuates Intestinal Ischemia Reperfusion Injury through Keap1/Nrf2 Pathway in a Lipoxin A4 Receptor Independent Manner. *Oxid Med Cell Longev* 2016;2016:1-12.
21. Oliveira TRR, Oliveira GF, Simões RS, Feitosa SM, Tikazawa EH, Monteiro HP, Fagundes DJ, Taha MO. The expression of endothelial and inducible nitric oxide synthase and apoptosis in intestinal ischemia and reperfusion injury under the action of ischemic preconditioning and pentoxifylline. *Acta Cir Bras* 2017;32(11):935-948.
22. Wang Z, Ji Y, Wang S, Wang R, Li Z, Kang A, Xu H, Shi M, Zhao M. Protective effect of intestinal ischemic preconditioning on ischemia reperfusion-caused lung injury in rats. *Inflammation* 2015;38(1):424-32.
23. Xue TM, Tao LD, Zhang J, Xue TM, Tao LD, Zhang J, Zhang PJ, Liu X, Chen GF, ZHU, YJ. Intestinal ischemic preconditioning reduces liver ischemia reperfusion injury in rats. *Mol Med Rep* 2016;13(3):2511-7.
24. Ji YY, Wang ZD, Wang SF, Wang BT, Yang ZA, Zhou XR, Lei NN, Yue WN. Ischemic preconditioning ameliorates intestinal injury induced by ischemia-reperfusion in rats. *World J Gastroenterol* 2015;21:8081-8.
25. Fernández V, Castillo I, Tapia G, Romanque P, Uribe-Echevarría S, Uribe M, Cartier-Ugarte D. Thyroid hormone preconditioning: Protection against ischemia-reperfusion liver injury in the rat. *Hepatology* 2007;45:170-177.
26. Vargas R, Videla LA. Thyroid hormone suppresses ischemia-reperfusion-induced liver NLRP3 inflammasome activation: Role of AMP-activated protein kinase. *Immunol Lett* 2017;184:92-97



*Araştırma Makalesi*

**Jnk İnhibisyonunun Diyabetik Testis Dokusundaki Fas/FasL Sinyal Yolağına Etkileri**

Gülnur Kızılay<sup>a</sup>, Şinasi Bayram<sup>a</sup>, Onur Ersoy<sup>a</sup>, Yeliz Dönmez Bozdemir<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Tıp Fakültesi, Trakya Üniversitesi, Edirne, Türkiye,

<sup>b</sup> Teknoloji Araştırma ve Geliştirme Uygulama ve Araştırma Merkezi, Trakya Üniversitesi, Edirne, Türkiye

**MAKALE  
BİLGİSİ**

*Gönderilme Tarihi:*  
06.10.2017

*Revizyon:*  
20.12.2017

*Kabul:*  
21.12.2017

*Sorumlu Yazar:*  
Gülnur Kızılay  
[gulnurkizilay@trakya.edu.tr](mailto:gulnurkizilay@trakya.edu.tr)

*Anahtar Kelimeler:*  
Diabetes mellitus, Testis,  
SP600125, Fas, FasL, Kaspaz 8

**ÖZET**

Çalışmamızın amacı, diyabetik erkek sıçanlarda c-Jun N-terminal kinaz (JNK) inhibisyonunun, apoptotik bir yolak olan Fas/FasL sinyal yolağına olası etkilerini ortaya koymaktır. Otuz adet Sprague Dawley erkek sıçandan rastgele beş grup oluşturuldu. Birinci grup: Kontrol grubu (sadece çözücü verilen grup, n=6), 2. grup: Tek doz 60 mg/kg streptozotosin (STZ) i.p., 15 gün (n=6), 3. grup: 60 mg/kg STZ, 30 gün (n=6), 4. grup: 60 mg/kg STZ + 15 mg/kg SP600125 (JNK inhibitörü) i.p., 15 gün (n=6), 5. grup: 60 mg/kg (STZ) + 15 mg/kg SP600125, 30 gün (n=6). Deney sonunda, deneklerden alınan testis doku örnekleri rutin takibe alındı ve parafine gömüldü. Fas, FasL ve kaspaz 8 proteinleri immünohistokimyal olarak değerlendirildi. Fas ve kaspaz 8 immünpozitif hücre sayısı tüm deney gruplarında kontrol grubuna göre, FasL immünpozitif hücre sayısının ise 4. grup hariç, diğer tüm gruplarda kontrol grubuna göre anlamlı şekilde arttığı saptanmıştır. Ayrıca Fas, FasL ve kaspaz 8 immünpozitif hücre sayılarının 2. gruba kıyasla 4. grupta, 3. gruba kıyasla da 5. grupta anlamlı şekilde azaldığı gözlenmiştir. Sonuçta; diyabetik testis dokusunda meydana gelen apoptoziste, Fas/FasL sinyal yolağına önemli etkilerinin olduğu ve JNK inhibitörü olan SP600125'in, JNK ile birlikte Fas/FasL sinyal yolağı üzerinden de, diyabetik testiküler apoptozisi önlemede önemli bir rol üstlenebileceği kanısındayız.



*Research Article*

**The Role of Fas/FasL Signaling Pathway In Diabetic Testicular Tissue by Administered Jnk Inhibition**

Gülnur Kızılay<sup>a</sup>, Şinasi Bayram<sup>a</sup>, Onur Ersoy<sup>a</sup>, Yeliz Dönmez Bozdemir<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Department of Histology and Embryology, Faculty of Medicine, Trakya University, Edirne, Turkey

<sup>b</sup> Center for Technology Research and Application, Trakya University, Edirne, Turkey.

**ARTICLE  
INFORMATION**

*Date of Submission*

06.10.2017

*Revision:*

20.12.2017

*Accepted:*

21.12.2017

*Correspondence Author:*

Gülnur Kızılay

[gulnurkizilay@trakya.edu.tr](mailto:gulnurkizilay@trakya.edu.tr)

*Key Words:*

*Diabetes mellitus, Testis,*

*SP600125, Fas, FasL, Caspase 8*

**ABSTRACT**

We investigated the possible role of the c-Jun N-terminal kinase (JNK) inhibition on Fas/FasL signaling pathway in diabetes-induced testicular apoptosis. Thirty Sprague-Dawley male rats, weighing 250–350 g, were randomly divided into five groups. First group: Control (animals received only vehicle, n=6), II. group: single dose 60 mg/kg streptozotocin (STZ) i.p., 15 days (n=6), III. group: 60 mg/kg (STZ), 30 days (n=6), IV. group: 60 mg/kg (STZ) + 15mg/kg SP600125 (JNK inhibitor) i.p., 15 days (n=6), V. group: 60 mg/kg (STZ) + 15 mg/kg SP600125, 30 days (n=6). At the end of the experiments, rats were sacrificed, testis tissue samples were harvested and there were routinely processed for light microscopy. Fas, FasL and caspase 8 expressions were evaluated immunohistochemically. Fas and caspase 8 immunopositive cells count was significantly increased in all experiment groups compared with control group. FasL immunopositive cells count was significantly increased, compared with control, in all groups except for the fifth group. On the other hand; Fas, FasL and caspase 8 immunopositive cells count was significantly decreased in the fourth group compared with the second group. Fas, FasL and caspase 8 immunopositive cells count was significantly decreased in the fifth group compared with the third group. We conclude that Fas / FasL signaling pathway has significant effects on apoptosis in diabetic testis and SP600125 may play an important role in preventing diabetic testicular apoptosis via JNK and Fas / FasL.

## Giriş

Diabetes mellitus (DM); insülinin yetersiz salınımı ya da var olan insülinin etkin şekilde kullanılmaması sonucu ortaya çıkan önemli bir sistemik hastalıktır. Son yıllarda yapılan pek çok araştırma, diyabetin erkek infertilitesi gibi dramatik bir sonuç doğurabileceğini vurgulamıştır (1, 2). DM sebebiyle erkeklerde seksüel fonksiyon bozuklukları, testosteron ve libido azalması, anormal spermatogenez, sperm sayısı ve hareketliliğinde değişiklikler, semen kalitesinde bozulma ve testis dokusunda histopatolojik değişiklikler ortaya çıkmaktadır. Diyabetin neden olduğu hiperglisemiyle artan reaktif oksijen türevleri (ROS) ve bunların aşırı üretimi sonucunda oluşan oksidatif stresin, testis dokusunda apoptozisi indüklediği bilinmektedir. Testiküler apoptozisin önlenememesi durumunda, erkeklerde subfertilite ya da infertilite gibi tabloların oluşabileceği pek çok çalışmada ifade edilmiştir (3-6).

Fas/Fas Ligand (FasL) sinyal yolağı, apoptozisi ekstresek olarak tetikleyen bir yoldur. Fas, tümör nekroz faktör (TNF) ailesine ait, tip 1 membran proteinidir. FasL ise tümör nekroz faktör reseptör ailesine ait, tip 2 membran proteinidir. Fas/FasL etkileşimi; Fas'ın, Fas ile ilişkili ölüm domainine (FADD) bağlanmasına neden olur. Daha sonra FADD, öldürücü efektör domain (DED)'in dimerizasyonu, prokaspaz 8 ile birleşir. Prokaspaz 8, proteolitik olan kaspaz 8'i aktifleştirir ve ardından efektör kaspazlardan olan kaspaz 3 aktifleşerek, yapısal proteinlerin parçalanmasına sebep olur ve apoptozis gerçekleşir (7).

c-Jun N-terminal kinaz (JNK); mitojenlerin aktive ettiği protein kinaz (MAPK) ailesine ait bir protein kinaz olup sinyalin, reseptörler vasıtasıyla hücre nükleusuna iletiminden sorumludur. DNA hasarı, inflamatuvar sitokinler, radyasyon, stres, oksidatif stres, hücre proliferasyonu ve apoptozis gibi çeşitli hücrel ve çevresel streslere yanıt olarak aktifleşmektedir (8).

Yapılan pek çok çalışmada, diyabetin neden olduğu oksidatif stresin, JNK ifadelerinde artışlara neden olduğu ileri sürülmüştür (3, 9). Oksidatif strese bağlı olarak oluşan JNK ifadesindeki artışlar, hücrenin apoptozise sürüklenmesine neden olmaktadır (3). Apoptozis intrinsek ve ekstresek olmak üzere iki yolak üzerinden gerçekleşir (10). Yapılan çalışmalarda, yüksek JNK ifadeleri ile intrinsek sinyal yolağında bulunan proapoptotik proteinler arasında, sıkı bir korelasyon olduğu sıklıkla vurgulanmıştır (3, 9). Ancak literatürde,

diyabete bağlı olarak gelişen testiküler apoptoziste, Fas/FasL sinyal yolağı ile JNK arasındaki olası ilişkiyi ortaya koyan herhangi bir çalışmaya rastlanılmamıştır.

JNK'nın fonksiyonlarını araştırmak amacıyla JNK inhibitörlerinin kullanımı oldukça yaygındır (11-15). JNK'nın inhibisyonu; JNK genlerinin seçici olarak tahrip edilmesiyle yapılabileceği gibi, mikst lineage kinaz (MLK) protein kinazların yarı sentetik bir inhibitörü olan CEP-1347, SP600125 veya peptid inhibitörler kullanılarak da yapılabilmektedir. Yapı taşı antrirazolonun oluşturduğu SP600125 (anthra[1,9]pyrazol-6(2H)-one); JNK ile katalitik aktivite gösteren bir maddedir (11, 12). SP600125; JNK'nın ATP-kompetitif alanlarına yüksek afinite gösterir ve spesifik etkileşime girerek, inhibitör etki yaratır (12, 16).

Bu çalışmada; diyabetik erkek sıçanlarda gerçekleştirilen JNK inhibisyonunun, apoptotik bir yolak olan Fas/FasL sinyal yolağına olası etkilerini ortaya koyarak, subfertilite ve infertilite tedavisine yönelik yeni bir bakış açısı ve olası tedavi protokollerini gündeme getirmeyi amaçladık.

## Gereç ve Yöntem

Çalışmamız Trakya Üniversitesi Yerel Etik Kurulu tarafından (TÜHADYEK-2015/20) onaylanmıştır. Trakya Üniversitesi Deneysel Hayvanları Biriminden alınan 250-350 gr ağırlığındaki otuz adet Sprague-Dawley erkek sıçan kullanılarak sırayla; 1. grup: Kontrol grubu, sadece pH'sı 4,2 olan 0,1M'lık sitrat tamponu intraperitoneal (i.p.) yolla verilen grup (n=6), 2. grup: Tek doz 60 mg/kg streptozotosin (STZ, Sigma Aldrich, Canada, ABD), i.p. (pH'sı 4,2 olan; 0,1M'lık sitrat tamponunda çözülerek) verildikten sonra, 15.gün sakrifiye edilen grup (n=6), 3. grup: Tek doz 60 mg/kg STZ, i.p. verildikten sonra, 30. gün sakrifiye edilen grup (n=6), 4. grup: Tek doz 60 mg/kg STZ, i.p. verilerek diyabet oluşturulup, SP600125'in (Tocris bioscience, Philadelphia, ABD) zeytinyağında çözülerek, i.p. yolla 15mg/kg, 4 gün boyunca günde 1 kez verildikten sonra, 15.gün sakrifiye edilen grup (n=6), 5. grup: Tek doz 60 mg/kg STZ i.p. verilerek diyabet oluşturulup, SP600125'in i.p. 15 mg/kg, 4 gün boyunca, günde 1 kez verildikten sonra, 30. gün sakrifiye edilen grup (n=6) oluşturulmuştur.

## İmmünohistokimya prosedürü

İmmünohistokimyasal incelemeler için parafine gömülen testis doku örneklerinden 5 µm'lik kesitler

alınmış ve bir gece 56°C'lik etüvde bekletilmiştir. Ardından deparafinizasyon ve düşen alkol serilerinden (%100-%70) geçirilen preparatlar, antijen geri kazanımı için sitrat tamponunda (pH 6; Invitrogen, Frederick, ABD) mikrodalga fırın kullanılarak, kaynatılmıştır. Sonrasında kesitler, endojen peroksidaz aktivitesini durdurmak için H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (Abcam, Cambridge, ABD)'ye maruz bırakılmışlardır. Spesifik olmayan bağlanmaları engellemek amacıyla, sekonder antikorun üretildiği türe uygun bloklama solüsyonunda (Invitrogen) 10 dk. inkübe edilen kesitler, oda sıcaklığında, antikor dilüe etme solüsyonuyla (Invitrogen) hazırlanan tavşan poliklonal Fas antikoru (1/300 dilüsyonda; Novus Biologicals, Kolorado, ABD), tavşan poliklonal anti-FasL antikorunda (1/300 dilüsyonda; Abcam, Cambridge, İngiltere) ve tavşan poliklonal kaspaz 8 antikorunda (1/1000 dilüsyonda; Novus Biologicals) oda ısısında bir saat süreyle, nemli çemberde bekletilmişlerdir. Ardından kesitler, primer antikorun üretildiği türe karşı olan biyotinlenmiş sekonder antikorda (Invitrogen) 10 dk. oda ısısında tutulmuşlar ve son olarak HRP-streptavidin (Invitrogen) ile 10 dk muamele edilmişlerdir. 3,3'diaminobenzidine (DAB-Invitrogen) ile kromojenize edilen kesitlere, hematoksilin ile zıt boyama yapılmış ve entellan ile kapatılmışlardır. Hazırlanan preparatlar, BX-51 Olympus marka araştırma mikroskopunda incelenerek, fotoğrafları çekilmiştir.

#### Hücre Sayımı ve İstatistiksel Analiz

Fas, FasL ve kaspaz 8 immünreaktivite skorları; kesitlerin hangi grup deneğe ait olduğunu bilen ve bilmeyen birer araştırmacı tarafından, x200 büyütme kullanılarak, her preparatta 5 farklı alandaki, 1000 hücre içinde bulunan immünpozitif hücreler sayılarak yapılmıştır (10). İstatistiksel analizler için; Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim Anabilim Dalı'nda SPSS 20.0 programı (Lisans no: 10240642) kullanılmış, değerler ortalama ± standart sapma (SD) olarak alınmıştır. P<0.05 değeri anlamlı kabul edilmiştir. Fas, FasL ve kaspaz 8 immünpozitif hücre sayıları, Mann-Whitney U testi uygulanarak değerlendirilmiştir.

#### Bulgular

Fas ve kaspaz 8 immünpozitif hücre sayılarının 2., 3., 4. ve 5. gruplarda 1. gruba göre (Fas için sırasıyla p=0.001, p=0.004, p=0.004, p=0.006; Kaspaz 8 için sırasıyla p=0.001, p=0.004, p=0.004, p=0.013), FasL immünpozitif hücre sayısının ise 4. grup hariç (p=0.950), diğer tüm gruplarda (sırasıyla;

p=0.004, p=0.004, p=0.013), 1. gruba göre anlamlı şekilde arttığı saptanmıştır (Tablo 1). Ayrıca Fas, FasL ve kaspaz 8 immünpozitif hücre sayıları; 2. gruba kıyasla, 4. grupta (Fas için p=0.019, FasL için p=0.013, kaspaz 8 için p=0.004) ayrıca 3. gruba kıyasla da 5. grupta anlamlı şekilde azalmıştır (Fas için p=0.004, FasL için p=0.006, kaspaz 8 için p=0.004; Tablo 1).

Tablo 1. Fas, FasL ve kaspaz 8 immünreaktivite skorları

	1. Grup	2. Grup	3. Grup	4. Grup	5. Grup
<b>Fas</b>	7,67 ± 2,42	22,83 ± 3,60 <sup>a</sup>	39,83 ± 6,94 <sup>a</sup>	14,17 ± 2,71 <sup>a,b</sup>	12,33 ± 2,58 <sup>a,c</sup>
<b>FasL</b>	9,67 ± 2,73	23,33 ± 3,27 <sup>a</sup>	38,83 ± 3,92 <sup>a</sup>	11,17 ± 2,14 <sup>b</sup>	17,50 ± 2,59 <sup>c</sup>
<b>Kaspaz 8</b>	4,83 ± 1,47	26,17 ± 2,99 <sup>a</sup>	53,67 ± 6,89 <sup>a</sup>	17,83 ± 2,32 <sup>a,b</sup>	9,67 ± 1,63 <sup>a,c</sup>

<sup>a</sup>: 1. grup ile kıyaslandığında, <sup>b</sup>: 2. grup ile kıyaslandığında, <sup>c</sup>: 3. grup ile kıyaslandığında, p<0.05 anlamlı kabul edilmiştir.

Fas immünreaktivitesi; 1. grupta spermatogonyumlarda, 2. grupta spermatogonyum ve geç spermatidlerde ve 3. grupta ise diyabet sebebiyle bazı tübüllerin spermatogenik seri hücrelerinde izlenmiştir (Şekil 1). JNK inhibitörü uygulanan 4. ve 5. gruplarda; Fas immünreaktivitesinin daha çok spermatogonyum ve spermatidlerde olduğu saptanmıştır (Şekil 1).

FasL immünreaktivitesinin ise 1. grupta Sertoli hücrelerinde, 2. ve 3. grupta Sertoli hücrelerine ek olarak spermatogonyumlarda olduğu izlenmiştir (Şekil 1). Dördüncü ve 5. gruplarda ise büyük ölçüde Sertoli hücrelerinde görülse de, yer yer spermatogonyumlarda da FasL immünreaktivitesi tespit edilmiştir (Şekil 1).

Kaspaz 8 immünreaktivitesi; 1. grupta spermatogonyum ve spermatosit I'lerde izlenirken, 2. ve 3. grupta spermatogenik seri hücrelerinin tümünde gözlenmiştir (Şekil 1). JNK inhibisyonu uygulanan 4. ve 5. gruplarda ise kaspaz 8 immünreaktivitesi 1. gruba benzer olarak, sadece spermatogonyum ve spermatosit I'lerde olduğu belirlenmiştir (Şekil 1).

Tüm gruplarda Fas ve FasL immünreaktivitelerinin hücre membranı ve hücre sitoplazmasında, kaspaz 8 immünreaktivitesinin ise hücre sitoplazmasında olduğu tespit edilmiştir (Şekil 1).

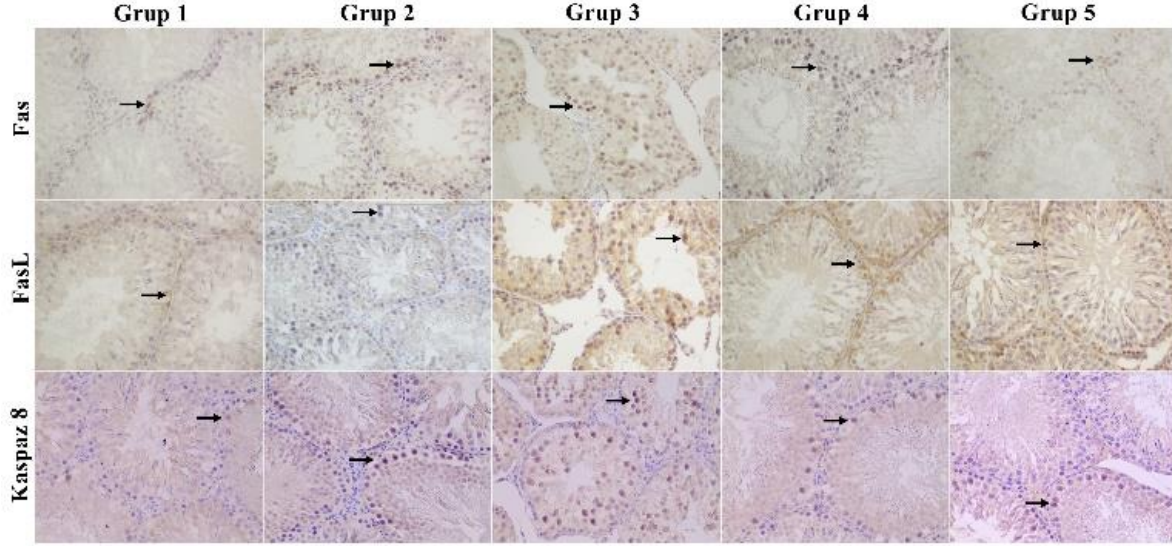
#### Tartışma

Diyabetin önemli komplikasyonları arasında nefropati, retinopati, anjiyopati, kardiyovasküler



hastalıklar sıklıkla ifade edilirken, son dönemde yapılan çalışmalar, diyabete bağlı subfertilite ve infertilitenin de ciddi bir komplikasyon olduğu vurgulanmaktadır. Diyabete bağlı gerçekleşen subfertilite/infertilite komplikasyonlarında;

retrograd ejakülasyon, erektil disfonksiyon, hormonal bozukluklar ve sperm parametrelerindeki olumsuz değişikliklere ek olarak, oksidatif strese bağlı olarak artan ROS'un sebep olduğu apoptozisin de etkili olduğu bildirilmiştir (2, 17,18).



Şekil 1. Fas, FasL ve kaspaz 8 immün pozitif hücreler (→), X400 büyütme, hematoxilen zıt boyaması.

Apoptozis, intrinsek ve ekstrinsek sinyal yolları ile düzenlenmektedir. Fas, FasL ve kaspaz 8 proteinleri, apoptozisin ekstrinsek sinyal yolağında bulunan önemli proteinlerdir. FasL'in Fas ile etkileşimi, hücre içerisinde bulunan bir dizi ölüm proteinlerinin aktifleşmesini ve daha sonra efektör protein olan kaspaz 3 proteininin aktifleşmesini sağlayan kaspaz 8'i uyarır (10). Bu olaylar, hücre içinde bulunan çeşitli sinyallerin, reseptörler aracılığıyla, hücre nükleusuna iletilmesiyle gerçekleşir. MAPK'lar; embriyogenezis, gen ekspresyonu, proliferasyon ve apoptozis ile ilgili sinyallerin hücre nükleusuna iletilmesini sağlayan bir dizi protein kinazlardır (19).

Qi ve ark. (20) sıçanlar üzerinde yapmış oldukları bir çalışmada; bisphenol-A uygulamasının, Sertoli hücrelerinde JNKs/p38 MAPK, Fas ve FasL proteinlerinin ifadelerinde artışa neden olduğunu göstermişlerdir. Aggarwal ve ark. (21)'nin yaptıkları bir çalışmada ise sıçanlara, insan koryonik gonadotropin (hCG) uygulanmasının, oksidatif strese neden olduğu ve buna bağlı olarak Leydig hücrelerinde apoptozisin arttığı ileri sürülmüştür. hCG uygulamasıyla, JNK/fosfo(f)JNK ifadesindeki artışa ek olarak, proapoptotik belirteçler olan Fas, FasL ve kaspaz 8 proteinlerinin ifadelerinin de arttığını vurgulamışlardır. Benzer şekilde, yapmış olduğumuz bu çalışmada, diyabete bağlı olarak ortaya çıkan oksidatif stresin apoptozisi tetiklediği

ve pro-apoptotik proteinler olan Fas, FasL ve kaspaz 8 ifadelerinin deneysel diyabet oluşturulan gruplarda arttığı görülmüştür.

Yaptığımız literatür taraması neticesinde pek çok araştırmacının üzerinde durduğu bir diğer konu ise; Fas aracılı testiküler apoptoziste bulunan Fas ve FasL proteinlerinin hangi hücrelerde ifade edildiği ve bu hücrelerdeki lokalizasyonu ile ilgilidir.

Lee ve ark. (22) kontrol grubu sıçanların testis dokularında Fas proteininin germ hücrelerinde ve spermatositlerde, FasL proteininin ise Sertoli hücrelerinde immünreaktivite gösterdiğini tespit etmişlerdir. Mono-(-2etilhekzil) fitalat (MEHP) ile testis hasarı oluşturdukları grupta, Fas proteininin spermatositlerde belirgin bir artış gösterdiğini, FasL proteininin ise spermatositler etrafındaki Sertoli hücre sitoplazmasında yoğunlaştığını bildirmişlerdir. Kuinestrol ile testis hasarı oluşturan Li ve ark. (10) hem kontrol hem de deney gruplarında; Fas immünreaktivitesinin Leydig hücrelerinde, spermatosit I ve spermatidlerde, FasL immünreaktivitesinin ise Sertoli ve Leydig hücrelerinde gerçekleştiğini, ancak deney gruplarında immünpozitif hücrelerin sayıca daha fazla olduğunu bildirmişlerdir. Özenci ve ark. (23) deneysel varikosel oluşturdukları sıçanların testis dokularında, Fas ve FasL proteinlerini değerlendirmişlerdir. Fas immünreaktivitesinin



kontrol ve deney gruplarında, geç spermatidlerde ve Leydig hücrelerinde, FasL immünreaktivitesinin ise tüm gruplarda spermatogenik seri hücrelerinde, özellikle de erken ve geç spermatidlerde gözlemlendiğini, ancak deney gruplarında immünreaktivitenin daha yoğun olduğunu belirtmişlerdir.

Daha önceki çalışmamızda (24), kontrol grubu deneklerin testis dokularında Fas immünreaktivitesinin spermatogonyum, spermatid ve Leydig hücrelerinde, diyabet grubu testis dokularında ise Leydig hücrelerinde ve spermatogenik seriye ait hücrelerde olduğu görülmüştür. FasL immünreaktivitesi; kontrol grubunda Sertoli ve Leydig hücrelerinde izlenirken, diyabet grubunda Sertoli ve Leydig hücrelerinin yanı sıra, spermatogenik seriye ait hücrelerde de tespit edilmiştir. Bu çalışmada ise Fas immünreaktivitesi; kontrol grubunda sadece spermatogonyumlarda, 2. grupta spermatogonyum ve geç spermatidlerde ve STZ uygulamasından 30 gün sonra sakrifiye edilen 3. grupta ise diyabetin etkisiyle hasarlanmış tübüllerde bulunan tüm spermatogenik seri hücrelerinde izlenmiştir. JNK inhibitörü uygulanan 4. ve 5. gruplarda Fas immünreaktivitesinin, spermatogonyum ve spermatidlerde olduğu görülmüştür. FasL immünreaktivitesinin 1. grupta Sertoli hücrelerinde, 2. ve 3. grupta Sertoli hücrelerine ek olarak spermatogonyumlarda olduğu tespit edilmiştir. 4. ve 5. gruplarda ise büyük ölçüde Sertoli hücrelerinde görülse de, yer yer spermatogonyumlarda da FasL immünreaktivitesi izlenmiştir.

JNK aktivasyonu; DNA hasarı, stres, ısı, radyasyon ve oksidatif stres gibi çeşitli hücrel ve çevresel streslere yanıt olarak gerçekleşmektedir (25, 26). JNK inhibisyonu, JNK genlerinin inaktivasyonu ile gerçekleşebildiği gibi, JNK ile katalitik etkileşime giren kimyasal maddelerle de gerçekleşebilmektedir. Bogoyevitch ve Arthur (11) karaciğer yetmezliği modelinde JNK inhibitörü olarak SP600125 kullanmış ve karaciğer hepatositlerindeki apoptoziste önemli bir azalma olduğunu tespit etmişlerdir. Bununla birlikte çeşitli in vivo ve in vitro çalışmalarda SP600125 kullanımının, apoptozisi önlemede etkili olduğu bildirilmiştir (27-30). Bu çalışmalarla paralel olarak, bizim çalışmamızda 2. ve 3. gruplarda yüksek bulunan pro-apoptotik Fas, FasL ve kaspaz 8 proteinlerinin ifadeleri, SP600125 uygulanan 4. ve 5. gruplarda azalmıştır.

Diyabetik testis dokularında görülen apoptoziste, Fas/ FasL sinyal yolağının önemli

etkilerinin olduğu ve JNK inhibitörü olan SP600125'in, JNK ile birlikte Fas/FasL sinyal yolağı üzerinden de, diyabetik testiküler apoptozisi önlemede önemli bir rol üstlenebileceği kanısındayız. Ancak yapmış olduğumuz bu çalışmanın, farklı kantitatif metodlarla da araştırılması ve özellikle diğer apoptotik yollarla karşılaştırılarak, öneminin vurgulanması gerektiği düşüncesindeyiz. Böylece diyabetik erkek hastalarda karşılaşılan subfertilite/infertilite olgularında, Fas/FasL sinyal yolağının inhibe edilmesiyle, yeni tedavi protokollerinin gündeme gelmesi mümkün olabilecektir.

### **Teşekkür**

Çalışmamız, Trakya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenen TÜBAP-2013/25 no'lu projeden alınan hibe dokular kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

### **Kaynaklar**

1. Donmez YB, Kizilay G, Topcu-Tarlacalisir Y. MAPK immunoreactivity in streptozotocin-induced diabetic rat testis. *Acta Cir Bras.* 2014; 29(10): 644-50.
2. Oridupa OA, Folasire OF, Owolabi AJ, Aina O. Effect of Traditional Treatment of Diabetes Mellitus with *Xanthosoma sagittifolium* on the Male Reproductive System of Alloxan-Induced Diabetic Wistar Rats. *Drug Res.* 2017; 67(6): 337-42.
3. Koh PO. Streptozotocin-induced diabetes increases apoptosis through JNK phosphorylation and Bax activation in rat testes. *J Vet Med Sci.* 2007; 69(9): 969-71.
4. Koh PO. Streptozotocin-induced diabetes increases the interaction of Bad/Bcl-XL and decreases the binding of pBad/14-3-3 in rat testis. *Life Sci.* 2007; 81(13): 1079-84.
5. Yigitturk G, Acara AC, Erbas O, Oltulu F, Yavasoglu NUK, Uysal A, et al. The antioxidant role of agomelatine and gallic acid on oxidative stress in STZ induced type I diabetic rat testes. *Biomed Pharmacother.* 2017; 87: 240-6.
6. Alves MG, Martins AD, Rato L, Moreira PI, Socorro S, Oliveira PF. Molecular mechanisms beyond glucose transport in diabetes-related male infertility. *Biochim Biophys Acta.* 2013; 1832(5): 626-35.

7. Li CL, Chang L, Guo L, Zhao D, Liu HB, Wang QS, et al.  $\beta$ -elemene induces caspase-dependent apoptosis in human glioma cells in vitro through the upregulation of Bax and Fas/ FasL and downregulation of Bcl-2. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2014; 15(23): 10407-12.
8. Sehgal V, Ram PT. Network Motifs in JNK Signaling. *Genes Cancer*. 2013; 4(9-10): 409-13.
9. Faid I, Al-Hussaini H, Kilarkaje N. Resveratrol alleviates diabetes-induced testicular dysfunction by inhibiting oxidative stress and c-Jun N-terminal kinase signaling in rats. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2015; 289(3): 482-94.
10. Li J, Chen F, Chen Y, Wang Z. Mitochondrial- and Fas-L-mediated pathways involved in quinestril induced spermatogenic apoptosis in adult rat testes. *Toxicol Mech Methods*. 2014; 24(9): 609-15.
11. Bogoyevitch MA, Arthur PG. Inhibitors of c-Jun N-terminal kinases: JNK no more? *Biochim Biophys Acta*. 2008; 1784(1): 76-93.
12. Bennett BL, Sasaki DT, Murray BW, O'Leary EC, Sakata ST, Xu W, et al. SP600125, an anthrapyrazolone inhibitor of Jun N-terminal kinase. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001; 98(24): 13681-6.
13. Zhou L, Yang Z, Lu X, Li X, An X, Chai J, Yang Q, Yan S, Li Y. JNK inhibitor alleviates apoptosis of fetal neural stem cells induced by emulsified isoflurane. *Oncotarget*. 2017; 8(55): 94009-19.
14. Shen H, Wu N, Wang Y, Han X, Zheng Q, Cai X, Zhang H, Zhao M. JNK inhibitor SP600125 attenuates paraquat-induced acute lung injury: an in vivo and in vitro study. *Inflammation*. 2017; 40(4): 1319-30.
15. Hong Z, Hong Z, Wu D, Nie H. Specific MAPK inhibitors prevent hyperglycemia-induced renal diseases in type 1 diabetic mouse model. *Mol Cell Biochem*. 2016; 419(1-2): 1-9.
16. Mili D, Abid K, Rjiba I, Kenani A. Effect of SP600125 on the mitotic spindle in HeLa Cells, leading to mitotic arrest, endoreduplication and apoptosis. *Mol Cytogenet*. 2016; 9: 86.
17. Al-Roujeaie AS, Abuhashish HM, Ahmed MM, Alkhamees OA. Effect of rutin on diabetic-induced erectile dysfunction: Possible involvement of testicular biomarkers in male rats. *Andrologia*. 2016; doi: 10.1111/and.12737.
18. Amaral S, Oliveira PJ, Ramalho-Santos J. Diabetes and the impairment of reproductive function: possible role of mitochondria and reactive oxygen species. *Curr Diabetes Rev* 2008;4(1):46-54.
19. Wada T, Penninger JM. Mitogen-activated protein kinases in apoptosis regulation. *Oncogene*. 2004; 23(16): 2838-49.
20. Qi S, Fu W, Wang C, Liu C, Quan C, Kourouma A, et al. BPA-induced apoptosis of rat Sertoli cells through Fas/FasL and JNKs/p38 MAPK pathways. *Reprod Toxicol*. 2014; 50: 108-16.
21. Aggarwal A, Misro MM, Maheshwari A, Sehgal N, Nandan D. N-acetylcysteine counteracts oxidative stress and prevents hCG-induced apoptosis in rat Leydig cells through down regulation of caspase-8 and JNK. *Mol Reprod Dev*. 2010; 77(10): 900-9.
22. Lee J, Richburg JH, Younkin SC, Boekelheide K. The Fas system is a key regulator of germ cell apoptosis in the testis. *Endocrinology*. 1997; 138(5): 2081-8.
23. Celik-Ozenci C, Sahin Z, Ustunel I, Akkoyunlu G, Erdogru T, Korgun ET, et al. The Fas system may have a role in male reproduction. *Fertil Steril*. 2006; 85: 1168-78.
24. Bayram S, Kizilay G, Topcu-Tarladacalisir Y. Evaluation of the Fas/FasL signaling pathway in diabetic rat testis. *Biotech Histochem*. 2016; 91(3): 204-11.
25. Shi Y, Song Y, Wang Y, Wang Y, Liang X, Hu Y, et al. beta-Benzene hexachloride induces apoptosis of rat Sertoli cells through generation of reactive oxygen species and activation of JNKs and FasL. *Environ Toxicol*. 2011; 26(2): 124-35.
26. Munshi A, Ramesh R. Mitogen-activated protein kinases and their role in radiation response. *Genes Cancer*. 2013; 4(9-10): 401-8.
27. Li LM, Liu QH, Qiao JT, Zhang C. Abeta(31-35)-induced neuronal apoptosis is mediated by JNK-dependent extrinsic apoptosis pathway. *Neurosci Bull*. 2009; 25(6): 361-6.
28. Bai M, Liu Y, Yin D, Zhang M, Wang Y, Ma X, et al. Inhibition of c-Jun N-terminal kinase signaling suppresses skin flap apoptosis in a rat ischemia and/or reperfusion model. *J Surg Res*. 2016; 206(2): 337-46.

29. Bao L, Zu J, He Q, Zhao H, Zhou S, Ye X, et al. Thrombin-induced apoptosis in neurons through activation of c-Jun-N-terminal kinase. *Toxicol Mech Methods*. 2017; 27(1): 18-23.

30. Moon DO, Kim MO, Kang CH, Lee JD, Choi YH, Kim GY. JNK inhibitor SP600125 promotes the formation of polymerized tubulin, leading to G2/M phase arrest, endoreduplication, and delayed apoptosis. *Exp Mol Med*.





*Derleme / Review*

## Mikrobiyom, Kefir ve Yaşlanma

Gülgün Gündüz <sup>a</sup>

<sup>a</sup> Moleküler Biyoloji Anabilim Dalı, Fen Edebiyat Fakültesi, Akdeniz Üniversitesi, Antalya. Türkiye,

### MAKALE BİLGİSİ

*Gönderilme Tarihi:*  
23.10.2017  
*Revizyon:*  
06.12.2017  
*Kabul:*  
24.12.2017

*Sorumlu Yazar:*  
Gülgün Gündüz  
[gulgungunduz@akdeniz.edu.tr](mailto:gulgungunduz@akdeniz.edu.tr)  
*Anahtar Kelimeler:*  
Mikrobiyom, Probiyotik, Kefir,  
Yaşlılık, Sağlık

### ÖZET

İnsan mikrobiyomu araştırmaları, sağlığın ve hastalıkların mikrobiyomla olan ilişkisine dair yeni veriler sağladıkça, bu ilişkinin önemi giderek artmaya başlamıştır. Diğer taraftan, ortalama yaşam süresinin artmasıyla birlikte, “nasıl sağlıklı oluruz?” sorusu, şimdi “nasıl sağlıklı yaşlarız?” haline dönüşmüştür. Çünkü bu sorunun cevabına yaklaştığımızda, öncelikle sağlıklı ve başarılı yaşlanacağımız gibi, aynı zamanda yaşlılık hastalıklarını geciktirme, acı çekme süreçlerini azaltma, ekonomik kaybı azaltma, yatağa bağımlılığı azaltma, hayattan daha çok zevk alma gibi pozitif sonuçlar da kazanacağız. Bunları yapmak da tercih edilebilir ve kolay bir yol olan yalnızca probiyotik alımı ile mümkün olabilir.

© 2017 Bulent Ecevit Üniversitesi Her hakkı saklıdır.

## Microbiome, Kefir and Aging

Gülgün Gündüz <sup>a</sup>

<sup>a</sup> Molecular Biology Department, Art & Science Faculty, Akdeniz University, Antalya, Turkey.

### ARTICLE INFORMATION

*Date of Submission*  
23.10.2017  
*Revision:*  
06.12.2017  
*Accepted:*  
24.12.2017

*Correspondence Author:*  
Gülgün Gündüz  
[gulgungunduz@akdeniz.edu.tr](mailto:gulgungunduz@akdeniz.edu.tr)  
*Key Words:*  
Microbiome, Probiotic, Kefir,  
Aging, Healthspan

### ABSTRACT

With the new data about connection of microbiome with health and illnesses come from human microbiome studies, the importance of this relationship is increasing. On the other hand, with the increased mean lifespan there are some questions like, how do we live more healthfull? How can we age in a more healthy way? Once we get the answers, we will probably age healthy and succesfully, and then get positive consequences such as postponing aging illnesses, decreasing the suffering, reducing the economical loss, reducing bed dependence, and getting more appreciation. All these may be possible by taking probiotics, which is a more preferred and easy way.

© 2017 Bulent Ecevit University All rights reserved.

## Mikrobiyom

Vücut yüzeylerinde yer alan mikrobiyal ekosistemler sağlığı korumada veya hastalığa sebep olmada çok önemli rol oynar. İnsan mikrobiyomu da barındırılan bu hücrelerin genlerinin toplamından oluşur. Mikrobiyom vücuttaki mikroplar topluluğu olarak da tanımlanır. Yani insan mikrobiyomu, insan vücudu içinde ve üzerinde yaşayan trilyonlarca mikrobun topluluğudur. Mikrobiyom ve mikrobiyota birbirlerinin yerine de kullanılabilir (1). İnsan sindirim sistemi mikrobiyomu ökaryotlar, virüsler, arkealar ve çoğunlukla bakterilerden oluşan karmaşık bir topluluktur. Bunların çoğu bağışıklık, metabolizma ve beslenmede önemli roller oynar. Mikrobiyomun topluluk yapısı, doğum sırasında alınan bakteriler, beslenme, coğrafya, cinsiyet, konak genetiği ve yaş gibi pek çok faktörle belirlenir. Ayrıca bireyin mikrobiyomu göreceli olarak aynı kalsa da, değişen zamanla birlikte değişiklik gösterebilir (2). Sindirim sistemindeki mikroorganizma topluluğu ve insan sağlığı arasındaki ilişki son derece karışıktır. Bağırsak bakterileri besin sindirimine, vitamin üretimine, bağışıklık sistemi düzenlemesine, glikoz seviyesini ve metabolizmayı düzenlemeye, hastalık yapıcı mikroorganizmalardan korunmaya yardım eder. Ayrıca son zamanlarda daha fazla konuda etkileri olabildiği ortaya çıkmaya başlamıştır. Örneğin, kanser, diyabet vb. hastalıklara yakalanmada ve/veya tedavisinde, obezitede, ruh hali ve davranışlarımızda önemli etkilere sahip oldukları bulunmuştur. Beslenmenin, bağırsaktaki mikrobik topluluklar üzerinde çok büyük bir etkisi vardır. Bütün bir ekosistem yeni bir beslenme düzenine geçişin ilk 24 saatinde bile değişebilir. Yeni besin alımından bazı bakteriler yarar sağlarken, bakteri türlerinin dağılımı değişebilir. Farklı besinler içeren bir diyetin bağırsaklarda farklı içeriğe sahip mikrobiyom oluşturacağı ve daha sağlıklı olmayı mümkün kılabileceği bildirilmiştir (1-4).

Probiyotikler yeterli miktarda olduklarında konakta gastrointestinal homeostaz ve genel konak sağlık yararı sunan canlı mikroorganizmalardır (3). Probiyotikler yani yararlı bakteriler, bağırsak florasını düzenleyerek canlıyı pek çok ciddi hastalıktan korur, antibiyotiğin zararlarını minimuma indirir, K ve B vitaminlerinin üretilmesine destek olur, bağırsak duvarındaki boşluklara yerleşerek hastalıklara neden olan zararlı bakteri ve toksinlerden korur, kanseri önleyici ve tedavi edici etkileri vardır. Araştırmalar batılılaşma arttıkça bir anlamda “steril iyidir” anlayışı ile mikrobiyal çeşitliliğin azaldığını göstermektedir. Bakteriye çeşitlilik ile sanayileşme, diyabet, astım,

obezite ve kanser gibi hastalıklar arasında bir bağ olduğu bildirilmektedir. Düşük bakteri çeşitliliğinin hastalıklara sebep olabildiği ve yararlı bakterilere sahip bazı kanser hastalarının tümörlerinde daha çok kanserli hücre öldüren bağışıklık sistemi hücresi bulunduğu tespit edilmiştir. Örneğin, bir hastanın mikrobiyomunun bozulması, hastanın kanser tedavisine yanıt verme kabiliyetini de bozabileceğini göstermiştir. Araştırmacılar beslenme ve probiyotiklerin yeni tipleri sayesinde bağırsak mikrobiyomunun modülasyonuna dayanan önleyici ve tedavi edici tamamen yeni probiyotik türleri test etmeye odaklanmıştır. Mikrobiyomlar prebiyotik bakterilerin çoğalmasını sağlayan besinler olan prebiyotikler, probiyotik bakteriler, antibiyotikler, dışkı nakli ve sinbiyotik besin (prebiyotik ve prebiyotikleri birlikte bulunduran) içeren diyet değişiklikleri ile kolayca manipüle edilebildiğinden, mikrobiyomu değiştirmek, pek çok sağlık sorunu için kontrol edilebilir bir yaklaşım sunabilir. Kişide probiyotik düzeyini arttırmak stres ve depresyonu büyük ölçüde engelleyebilir (5). Hastanın mikrobiyomu daha iyi olacak şekilde yeniden düzenlenebilirse, tedaviye daha iyi yanıt oluşabilir. Bu çok umut verici bir durumdur. Çünkü bağırsak mikrobiyomunu değiştirmek kişinin genomunu değiştirmekten daha kolaydır. Probiyotikler fonksiyonel besinlerin bileşenidir. Son zamanlarda probiyotikler ve sindirim sistemi üzerinde yürütülen araştırmalar probiyotiklerin moleküler etkileri ve kişinin sağlığı konusundaki ilişkileri hakkında detaya odaklanarak, önleyici ve tedavi edici müdahaleler geliştirmek için kullanılabilir olmalarına çalışmaktadır (6-9).

Bağırsakta bulunan mikrobiyotanın metabolik aktivitelerinin büyük çoğunluğunu anaerob bakteriler sağlar. Probiyotik bakterilerin etkili olabilmeleri gastrointestinal sistemde ve epitel hücre duvarlarında koloni oluşturmalarına bağlıdır. Probiyotik bakteriler mukozadan salgılanan mukoz madde içerisinde çoğalabilir. Bu salgı içerisindeki münin maddesini enerji kaynağı olarak kullanabilirler (10, 11). Probiyotik bakterilerin büyük çoğunluğu bağırsak hücrelerine tutunabilir ve sindirim sistemini kolonize eder. Kolonizasyon yeteneği oldukça önemlidir. Çünkü böylelikle bağırsak patojenik mikroorganizmalarına karşı savaşılabılır ve immün sistemi uyarabilir. Mikrobiyomun mikrobiyal içeriğinin değişmesi yararlı ve zararlı mikroorganizmaların dağılımı arasında bir dengesizliğe sebep olabilir. Bu da disbiyoz olarak bilinir. Disbiyoz obezite ve diyabet gibi metabolik hastalıkları, enflamatuvar bağırsak hastalığı ve atopik hastalıkları içeren çeşitli rahatsızlıklara hassasiyeti etkiler. Son yıllarda



sağlıklı sindirim sistemi bakteriyel bileşimini ve bağırsak fonksiyonlarını tamir etmede probiyotik kullanımı, önerilen bir yaklaşımdır. Bu amaçla yeni bakteriyel suşlar bulunması hedeflenmektedir. En çok çalışılmış laktobasiller arasında laktik asit bakterileri ana probiyotik mikroorganizmalardır (12).

## Kefir

Kefir asidik, viskoz, hafif efervesan, düşük alkol içeren fermente bir içecektir. Kefir danesi olarak bilinen esnek, çözünmeyen protein ve polisakkarit matriks içinde gömülü bakteriler ve mayaların sayesinde elde edilir. Kefir daneleri kompleks şekerler, çeşitli polisakkaritler ve protein matriksi içinde yerleşmiş bulunan laktik asit bakterileri (LAB), asetik asit bakterileri ve mayalardan oluşmuş çok ilginç biyolojik varlıktır, kompleks bir topluluktur. Kefiran olarak bilinen çözünmeyen polisakkarit matriks glikoz ve galaktozdan oluşmuştur. Bu karbonhidrat bakteri orijinlidir ve matriksteki bazı laktobasiller tarafından üretilir. LAB'leri kesin besinsel ihtiyaçları bulunan ve havayı tolere edebilen anaeroplardır. Kefirden mayaların pek çok çeşidi (*Saccharomyces sp.*, *Kluyveromyces sp.*, *Candida sp.*, *Mycotorula sp.*, *Torulasporea sp.*, *Cryptococcus sp.*, *Pichia sp.* vb.) ve LAB'leri (*Lactobacillus sp.*, *Lactococcus sp.*, *Leuconostoc sp.*, vb.) izole edilmiştir (13, 14, 15). Kefir danelerindeki mikroorganizmalar zayıf organik asitler, antibiyotikler ve çeşitli bakteri öldürücüler üretme kapasitesine sahiptir. Bu maddeler patojenik mikroorganizmalar üzerinde öldürücü etkilere sahiptir (16, 17).

Kökeni Kafkas dağları olduğuna inanılan kefir, pek çok ülkede üretilmektedir, kephir, kiaphur, kefer, knapan, kepi ve kipi gibi farklı isimlerle adlandırılmaktadır (18). Kefir ismi Türkçe'de mutluluk, hoşnutluk anlamına gelen keyf sözcüğünden türemiştir (15, 19). Probiyotik bakteri ve mayaların oluşturduğu kompleks bir yapı olan kefir daneleri 1 mm ile 6 mm arasında değişen boyutlardadır, düzgün bir şekli yoktur, patlamış mısıra veya karnabahara benzer görünümde, beyaz veya sarı renktedir (20, 21). Kefir laktozu laktik asite çeviren laktik asit bakterilerine sahip olduğundan bağırsaklarında laktaz ya da beta galaktozidaz enzimi yetersiz, laktoz intoleransı olan kişiler de kefiri rahatlıkla tüketilebilir (6, 16).

Kefir daneleri suda çözünmezler. Kefir danesinin en önemli özelliği fermentasyon bittiğinde süzülüp tekrar kullanılabilmesidir. Kefir yaklaşık 24 saatte 20-25°C'de üretilir, 4°C'de muhafaza edilir

(16). İnek, keçi, koyun, hindistan cevizi, pirinç, soya sütü ve incirden kefir yapılabilir. Bunlar arasında en çok tercih edilen ise inek sütüdür. Kefir danelerinin fermentasyonu sonucu laktik asit, asetik asit, CO<sub>2</sub>, alkol ve aromatik bileşikler oluşur. Tüm bu bileşenler kefirin gazlı ve asidik bir içecek olmasını sağlar. Farklı bölge ve kaynaklardan elde edilen kefir danelerinin mikrobiyal ve biyokimyasal içeriğinin de farklı oldukları bildirilmiştir (20). Kefir daneleri bakteri ve mayaların simbiyotik ilişki içinde oldukları eşsiz bir ekosistemdir. Kefir kaynağına bağlı olarak 50'den fazla çeşitte bakteri ve maya türlerini içerebilir (19, 22). Probiyotik içecek kefire atfedilen pek çok sağlık yararı bulunur. Bunlar arasında öncelikle kefirin bir besin olması, vitamin üretimi sağlaması, bağışıklık sistemini düzenlemesi, antiinflamatuar, antibakteriyel, antikanserijen, antidiyabetik, antialerjik, antioksidatif, antigenotoksik etkilere sahip olması, kan basıncını düzenleme, kolesterol düşürme, apopitoza karşı koruma, kemik kütlesi artışı sağlama vb. etkileri bulunmaktadır. Çok geniş bir yelpazede sağlığı iyi yönde etkileyen bir besindir/içecektir (17, 23).

Bir çalışmada, kefir danelerinden izole edilen bir laktobasil suşu olan *Lactobacillus kefir* LKF01 DSM32079'un insan dışkı analizleri ile belirlenebilecek şekilde, sindirim sistemi mikrobiyaya içeriğini düzenleyebilen güçlü bir etkiye sahip olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada *Lactobacillus kefir* LKF01'nin yüksek kolonize olabilmeye yeteneğine sahip olarak, doğrudan proenflamatuar cevap ve gastrointestinal hastalıkların başlangıcında yer alan birkaç bakteriyel cinsin belirgin ölçüde azalmasına neden olduğu bulunmuş ve bunun yeni bir probiyotik ürün olabileceği bildirilmiştir (12). Başka bir çalışmada ise kefirin K562 ve LMS hücre hatlarına karşı NKC'leri uyarmaksızın sitotoksik etki gösterdiği bildirilmiştir (24). Probiyotik olarak kefir dezavantaja da sahiptir. Öncelikle kefirin doğası değişkendir. Bu, kefirin üretildiği her yerde belli bir standarda uymaksızın farklı içeriklere sahip olabileceğini ve hatta aynı yerde üretilenlerinin bile zamanla farklı mikrobiyal içeriğe dönüşebilecek olmasıdır. Bu değişkenlik özellikle evde dane ile kefir üretiminde çok daha belirgindir. Bunu yenmek için kefirin belli standartlar altında endüstriyel üretimine geçilmesi gerekliliği çıkmıştır. Endüstriyel kefir ise yalnızca tek kullanımlık kefir başlatıcı (starter) kültürü ile yapılabilmektedir. Yani evdeki gibi daneler alınarak tekrar tekrar kullanılamamaktadır. Çünkü başlatıcı kültür sağlık yararı bilinen belli başlı bazı kefir bakterilerinin mikrobiyolojik olarak izole edilip sonra çok miktarda üretilerek, en sonra da hepsinin belli

oranlarla bir araya getirilip hazırlandığı başlatıcı liyofilize mikroorganizma topluluğudur. Bunun içindeki bakteri çeşitliliği daha azdır ve hiç maya bulundurmaz. Bu endüstriyel üretim tarzının evlerde uygulanabilmesi için marketlerde yoğurt mayasında olduğu gibi liyofilize edilmiş kefir başlatıcı kültürleri de satılmaya başlamıştır. Kefirin başka bir dezavantajı da tadının ekşimsi olması nedeniyle herkesin içmek istemeyebileceği ya da içemeyecek oluşudur (15). Bu nedenle içimini kolaylaştırmak için meyveli tadı olanları da piyasada bulunmaktadır. Kefir gibi fermente gıdaların iyi sağlık etkisi getirisi olması bakımından düzenli tüketim önerisi giderek artmaktadır (25).

## Yaşlanma

Özellikle gelişmiş ülkeler başta olmak üzere nüfus dinamikleri değişmektedir. Her ülkede farklı olsa da dünyadaki yaşlı insan sayısı giderek artmaktadır. Öte yandan, genel yaşam süresi ile sağlıklı yaşam süresi arasında süre farkı vardır. Özellikle kişilerin ömrünün sonuna doğru hastalıklar ve bakıma muhtaçlık artabilir. Bu yılların da sağlıklı yaşam süresine katılmasını herkes ister. Böylelikle de aktif ve başarılı yaşlanarak acı verici kayıpların önüne geçilmesi istenir. Bu öncelikle sağlıklı beslenmeye ve sağlıklı davranmaya bağlı gelişmeye başlar. Dolayısı ile bu yaklaşım sağlıklı yaşlanma açısından tüketicilerin, sağlık giderlerinin azaltılması açısından yönetimlerin ve tüketici beklentilerinin karşılanması açısından da gıda sektörünün ilgisini çekmektedir. Yaşla birlikte bağırsak mikrobiyotasının bileşiminin değiştiğini, fakültatif anaeroplara ve gram negatif bakterilerde artış ve laktobasil ve bifidobakteriler gibi yararlı organizmaların sayısında azalma olduğunu bildiren bazı araştırmalar mevcuttur. Pek çok bakteriyel grubun tür çeşitliliğindeki azalma, besin değişiklikleri ve bağırsak geçiş süresi gibi sindirim fizyolojisi değişiklikleri kolonda artan kokuşmaya ve hastalığa sebep olabilir. Mikrobiyota değişiminin yanında, yaşlı kişilerdeki klinik olmayan bağırsak enflamasyonu artışı yaşlıları kronik hastalık durumuna götürebilir. Probiyotik ve sinbiyotik uygulamaların enterobakterlerin azalmasını ve yararlı laktobasiller, bifidobakteriler ve enterekokların bağırsak düzeylerinin artmasını sağladığı iyi bilinmektedir. Bu uygulamalar bağırsak mikrobiyotasına ve yaşla ilişkili değişikliklere karşı iyi gelebilir. Probiyotikler yaşlı insanlarda en çok görülen, hastanede yatmayı gerektiren enfeksiyonlardan olan *Clostridium difficile* ilişkili isali azaltabilir. Bir çalışma prebiyotiklerin uygulanmasıyla yaşlı insanlardaki sindirim sistemi enflamasyonunda azalma, yararlı bağırsak florasının

artışı, antiinflamatuar sitokinlerin artışı ve proenflamatuar sitokinlerin azalmasını göstermiştir. Yaşlanma hem doğuştan hem de kazanılmış bağışıklık yanıtlarını etkiler. Fagositozda azalma, hücresel göçte farklılaşma, hücre popülasyonlarında ve sayılarında değişiklikler ve azalmış antikor üretimi gelişir. Daha önce belirtildiği gibi sindirim sistemi mikrobiyal florası konağın bağışıklık sistemi üzerinde önemli bir etkiye sahiptir ve eğer antibiyotiklerin fazla kullanımında olduğu gibi mikrobiyal flora bozulursa, bu durum romatoid artrit, enflamatuar bağırsak hastalığı gibi otoimmün ilişkili hastalıklara neden olabilir. Çalışmalar sindirim sistemi mikrobiyal topluluklarındaki değişikliklerin immün düzensizliğe neden olabildiğini ve antibiyotik ilişkili kolit, ülseratif kolit, hassas bağırsak hastalığı ve radyasyonla indüklenmiş enteritte probiyotik kullanımının iyileşmeye destek olduğunu göstermektedir. Obezite, diyabet ve metabolik sendrom gibi gastrointestinal olmayan hastalıklarda probiyotiklerin rolü daha da merak uyandırıcıdır. İmmün cevabı zenginleştirmek üzere aşı tasarımı için genetik olarak modifiye edilmiş mikroorganizmaların kullanımı da araştırılmaktadır (5). Hayvan çalışmaları sinbiyotiklerin ince bağırsak ve kolonun miyoelektrik aktivitesini arttırdığını ve yaşa bağlı bağırsak hareketliliği azalmasını geri çevirmeye yardım ettiğini ve böylece, yaşlı insanlarda görülen kabızlık gibi fonksiyonel bozuklukların insidansını azalttığını göstermiştir (26). Bağırsak mikrobiyomunun ürettiği metabolitler aracılığı ile uzun ömürlülükle ilişkili olabildiği de bildirilmiştir (7, 27).

Fonksiyonel gıda yaklaşımı önemlidir, çünkü günümüzde ortalama ömür beklentisinin uzaması, tedavi giderlerinin artması ve gıdalara atfedilen sağlık etkilerinin kanıtlanmasına ihtiyaç artmaktadır. Ancak çalışma raporlarının yeterince fazla ve ayrıntılı olmaması nedeniyle, henüz kesin bir tedavi şekli olarak kabul edilmesi tartışmalı bir konudur. Belki biraz da alternatif tedavi yöntemi olabileceği düşünülmektedir. Aslında doğumdan ölüme kadar mikrobiyom değişikliklerinin nasıl süreçlerden geçtiğinin tam belirlenmesi ve sonrasında kesin tedavi şeklinin nasıl olacağının daha detaylı araştırılması gerekmektedir.

## Kaynaklar

1. Ursell LK, Metcalf JL, Parfrey LW, Knight R. Defining the Human Microbiome. *Nutr. Rev.* 2012; 70(Suppl 1): 38–S44.

2. Dubois G, Girard C, Lapointe FJ, Shapiro BJ. The Inuit gut microbiome is dynamic over time and shaped by traditional foods. *Microbiome* 2017; 5: 151.
3. Davis C, Hutkins RW, Khlebnikov A, Mills D, Weaver CM. *The Human Microbiome, Diet, and Health*. National Academies Press 2013. eBook Collection of Workshop Summary (EBSCOhost).
4. Singh RK, Chang HW, Yan D, Lee KM, Ucmak D, Wong K, Abrouk M, Farahnik B, Nakamura M, Zhu TH, Bhutani T, Liao W. Influence of diet on the gut microbiome and implications for human health. *J. of Translational Med.* 2017; 15: 73.
5. Zoumpopoulou G, Pot B, Tsakalidou E, Papadimitriou K. Dairy probiotics: Beyond the role of promoting gut and immune health. *Int. Dairy J.* 2017; 67: 46-60.
6. Farnworth ER. Kefir a complex probiotic. *Food Scien. and Tech. Bull.: Functional Foods* 2005; 2(1): 1-17.
7. Lee WJ, Hase K. Gut microbiota-generated metabolites in animal health and disease. *Nature Chem. Biol.* 2014; 10: 416-424.
8. Jiménez-Pranteda ML, Pérez-Davó A, Monteoliva-Sánchez M, Ramos-Cormenzana A, Aguilera M. Food Omics Validation: Towards Understanding Key Features for Gut Microbiota, Probiotics and Human Health. *Food Anal. Methods.* 2015; 8: 272-289.
9. Roeselers G, Bouwman J, Levin E. The human gut microbiome, diet, and health: "Post hoc non ergo propter hoc". *Trends in Food Scien. & Techn.* 2016; 57: 302-305.
10. Doğan M. Probiyotik Bakterilerin Gastrointestinal Sistemdeki Etki Mekanizması. *Gıda Teknolojileri Elektronik Derg.* 2012; 7: 20-27.
11. Carasi P, Ambrosio NM, De Antoni GL, Bressollier P, Urdaci MC, Serradell MA. Adhesion properties of potentially probiotic *Lactobacillus kefir* to gastrointestinal mucus. *J. of Dairy Res.* 2014; 81: 16-23.
12. Toscano M, De Grandia R, Miniello VL, Mattinac R, Drago L. Ability of *Lactobacillus kefir* LKF01 (DSM32079) to colonize the intestinal environment and modify the gut microbiota composition of healthy individuals. *Digestive and Liver Dis.* 2017; 49:261-267.
13. Angulo L, Lopez E, Lema C. Mikroflora present in kefir grains of the galician region (North-West of Spain). *J. of Dairy Res.* 1993; 60: 263-267.
14. Kök-Taş T, Seydim AC, Özer B, Güzel-Seydim Z. Effects of different fermentation parameters on quality characteristics of kefir. *J. of Dairy Scien.* 2013; 96(2): 780-789.
15. Nielsen B, Gürakan GC, Ünlü G. Kefir: A Multifaceted Fermented Dairy Product. *Probiotics & Antimicro. Prot.* 2014; 6: 123-135.
16. Kabak B, Dobson ADW. An Introduction to the Traditional Fermented Foods and Beverages of Turkey. *Critical Rev. in Food Scien. and Nutr.* 2011; 51: 248-260.
17. Ahmed Z, Wang Y, Ahmad A, Khan ST, Nisa M, Ahmad H, Afreen A. Kefir and Health: A Contemporary Perspective. *Crit. Rev. in Food Sci. and Nutr.* 2013; 53(5): 422-434.
18. Kwak HS, Park SK, Kim, DS. Biostabilization of kefir with a nonlactose-fermenting yeast, *J. Dairy Scien.* 1996; 79(6): 937-942.
19. Pogacic T, Sinko S, Zamberlin S, Samarzija D. Microbiota of kefir grains. *Mljekarstvo* 2013; 63(1): 3-14.
20. Ötleş S, Çağında Ö. Kefir: A probiotic dairy composition, nutritional and therapeutic aspects. *Pakistan J. of Nutr.* 2003; 2(2): 54-59.
21. Irigoyen A, Arana I, Castiella M, Torre P, Ibanez FC. 2005. Microbiological, physicochemical, and sensory characteristics of kefir during storage. *Food Chemistry* 90: 613-620
22. Sarkar S. Biotechnological innovations in kefir production: a review. *British Food J.* 2008; 110: 283-295.
23. Serafini F, Turroni F, Ruas-Madiedo P, Lugli GA, Milani C, Duranti S, Zamboni N, Bottacini F, Sinderen D, Margolles A, Ventura M. Kefir fermented milk and kefir promote growth of *Bifidobacterium bifidum* PRL2010 and modulate its gene expression. *Int. J. of Food Microbiology* 2014; 178: 50-59.

24. Toliopoulos I, Simos Y, Verginadis I, Papandreou D, Oikonomidis S, Evangelou A. Anticancer activities of kefir against LMS and K562 cell lines by flow cytometry analysis. *Nutr. & Food Scien.* 2012; 42(4): 261-270.

25. Roos JD, Vuyst LD. Acetic acid bacteria in fermented foods and beverages. *Curr. Opinion in Biotech.* 2018, 49: 115–119.

26. Patel PJ, Singh SK, Panaich S, Cardozo L. 2014. The aging gut and the role of prebiotics, probiotics, and synbiotics: A review. *J. of Clin. Geront. & Geriatr.* 2014; 5: 3-6.

27. Clark LC, Hodgkin J. Commensals, probiotics and pathogens in the *Caenorhabditis elegans* model. *Cellular Microbiology* 2014; 16(1): 27–38.

