TÜRK FARMAKOLOJİ DERNEĞİ 1966

TÜBİTAK

28. ULUSAL 3.ULUSLARARASI FARMAKOLOJİ KONGRESİ

BİLDİRİ KİTABI

ABSTRACT BOOK

20-23 KASIM 2025

PAPILLON ZEUGMA RELAXURY

ANTALYA / BELEK

sanofi GEN BIOMARIN WORLD MEDICINE Pharmaceutical Company

simple event



TÜRK FARMAKOLOJİ DERNEĞİ
TURKISH PHARMACOLOGY ASSOCIATION

3. ULUSLARARASI 28. ULUSAL FARMAKOLOJİ KONGRESİ
3rd INTERNATIONAL AND 28th NATIONAL PHARMACOLOGY CONGRESS

20-23 KASIM 2025
20-23 NOVEMBER 2025

PAPILLON ZEUGMA RELAXURY HOTEL
ANTALYA

BİLDİRİ KİTABI
ABSTRACT BOOK

ISBN: 978-975-7863-20-5

Bu kitabın tüm hakları TÜRK FARMAKOLOJİ DERNEĞİ'ne aittir. Kitap ticari bir kar amacı gütmemektedir. Yayın etiği kurallarına uymak yazarın sorumluluğundadır.

All rights of this book belong to TURKISH PHARMACOLOGY ASSOCIATION. The book is not intended for commercial profit. It is responsibility of the author to abide by the publishing ethics rules.

Tüm hakları saklıdır. Bu yayının hiçbir bölümü; fotokopi, kayıt ya da diğer elektronik veya mekanik yöntemler dâhil olmak üzere, herhangi bir biçimde veya yolla, derneğin önceden alınmış yazılı izni olmaksızın çoğaltılamaz, dağıtılamaz veya aktarılamaz. Ancak, eleştirel incelemelerde yer alan kısa alıntılar ile telif hakkı kanunları kapsamında izin verilen bazı ticari olmayan kullanımlar bu hükmün dışındadır.

All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, distributed or transmitted in any form or by any means, including photocopying, recording or other electronic or mechanical methods, without the prior written permission of the association, except in the case of brief quotations embodied in critical reviews and certain other noncommercial uses permitted by copyright law.

İÇİNDEKİLER/TABLE OF CONTENTS

KURULLAR/COMMITTEES……..……3-4

ÖNSÖZ/PREFACE…….5-6

ORGANİZASYON SEKRETERYASI/CONGRESS ORGANIZATION……...7

DESTEK VEREN KURULUŞLAR/SUPPORTERS AND SPONSORS……...8

BİLİMSEL PROGRAM/SCIENTIFIC PROGRAMME……...….9-13

DAVETLİ KONUŞMALARIN ÖZETLERİ/ABSTRACTS OF INVITED TALKS.....…..14-44

SÖZLÜ BİLDİRİLER/ORAL ABSTRACTS……... 45-206

POSTER BİLDİRİLER/POSTER ABSTRACTS……..……207-318

KONGRE BAŞKANI / CONGRESS PRESIDENT

Prof.Dr.Alper B. İskit

KONGRE SEKRETERLERİ / CONGRESS SECRETARIES

Doç.Dr.Gökçe Sevim Öztürk Fincan
Doç.Dr.Gökçen Telli

KONGRE DÜZENLEME KURULU / CONGRESS ORGANIZING COMMITTEE

Prof.Dr. Alper B. İSKİT	Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Prof.Dr. Bilgen BAŞGUT	Başkent Üniversitesi Eczacılık Fakültesi
Prof.Dr. Alper OKYAR	İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi
Prof.Dr. Bilgin KAYGISIZ	Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Doç.Dr. Gökçe Sevim ÖZTÜRK FİNCAN	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Doç.Dr. R. Nalan TİFTİK	Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi
Doç.Dr. Gökçen TELLİ	Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi

KONGRE BİLİMSEL KURULU / CONGRESS SCIENTIFIC COMMITTEE

Prof. Dr. Asif AHMED	MirZyme Therapeutics, University of Southampton
Prof. Dr. Kansu BÜYÜKAFŞAR	Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi
Prof. Dr. Emel BALOĞLU	Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi
Prof. Dr. Aida Kulo CESİC	University of Sarajevo, Bosnia
Prof. Dr. Elif ÇADIRCI	Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Prof. Dr. Remzi ERDEM	Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi
Prof. Dr. Aydın ERENMEMİŞOĞLU	Emekli Öğretim Üyesi
Prof. Dr. Yusuf ERGÜN	Kahramanmaraş Üniversitesi Tıp Fakültesi
Prof. Dr. Gökhan GÖKTALAY	Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi
Prof. Dr. Rezzan GÜLHAN	Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Prof. Dr. Özgür GÜNDÜZ	Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi
Prof. Dr. Hakan GÜRDAL	Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Prof. Dr. Ahmet HACIMÜFTÜOĞLU	Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Prof. Dr. Nil HOCAOĞLU AKSAY	Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi
Prof. Dr. Nezahat Tuğba KANDİLCİ	Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi
Prof. Dr. Fatma Sultan KILIÇ	Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Prof. Dr. A Hakan KURT	Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi
Prof. Dr. Ongun ONARAN	Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Prof. Dr. Tanju ÖZÇELİKAY	Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi
Prof. Dr. Hakan PARLAKPINAR	İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi
Prof. Dr. M. Yıldırım SARA	Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Prof. Dr. F. Sena SEZEN	Karadeniz Teknik Üniversitesi Eczacılık Fakültesi
Prof. Dr. Zafer SEZER	Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi
Prof. Dr. Seyhan ŞAHAN FIRAT	Mersin Üniversitesi Eczacılık Fakültesi
Prof. Dr. Ángel Luis Cogolludo TORRALBA	University of Complutense Madrid, Department of Pharmacology and Toxicology
Prof. Dr. Metiner TOSUN	İzmir Ekonomi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Prof. Dr. Yeşim TUNÇOK	Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi
Prof. Dr. Mecit Orhan ULUDAĞ	Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi
Prof. Dr. Canan ULUOĞLU	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Prof. Dr. Sönmez UYDEŞ DOĞAN	İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi
Prof. Dr. Zeliha YAZICI	İstanbul Arel Üniversitesi Tıp Fakültesi

Prof. Dr. Günay YETİK ANACAK	Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi Eczacılık Fakültesi
Prof. Dr. Oğuzhan YILDIZ	Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Tıp Fakültesi
Doç. Dr. F. Nihan CANKARA	Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi
Assoc. Prof. Dr. Samia JOCA	Aarhus University, Denmark
Doç. Dr. Elif Hilal VURAL	Lokman Hekim Üniversitesi Tıp Fakültesi

Kitapta bulunan yazıların sorumluluğu yazarlara aittir.

Türk Farmakoloji Derneği

The authors are responsible for the abstracts in the book.

Turkish Pharmacology Association

Değerli Farmakoloji Camiamız, Sevgili Meslektaşlarımız,

Bilimsel birikimimizi paylaşmak, güncel gelişmeleri tartışmak ve birlikte daha aydınlık bir geleceğe yürümek amacıyla düzenlediğimiz 28. Ulusal, 3. Uluslararası Farmakoloji Kongresi'ne Sizleri büyük bir heyecan ve coşku ile davet ediyoruz.

Bu önemli bilimsel etkinlik, 20-23 Kasım 2025 tarihleri arasında, Antalya'nın Belek bölgesinde, Papillon Zeugma Relaxury Hotel'de gerçekleşecektir. Gerek doğası ve iklimiyle gerekse modern olanaklarıyla kongremize ev sahipliği yapacak bu özel mekân birçok alternatifi arasından özenle seçilmiş, en uygun şartlar için çalışılmıştır.

Kongremizde;

1. Alanında uzman isimlerin katkılarıyla şekillenecek sempozyumlar ve uydu sempozyumları,
2. Katılımcıların araştırmalarını aktarabileceği sözlü bildiriler ve poster sunumları,
3. Güncel regülasyonlardan klinik çalışmalara uzanan tıbbi cihaz ve ilaç sektörünedair özel oturumlar,
4. Farmakolojinin temelinden uygulamalı alanlarına kadar geniş bir yelpazede etkileşimli tartışma ortamları yer alacaktır.

Bu kongre, yalnızca bilimsel bir paylaşım zemini sunmakla kalmayacaktır. Aynı zamanda akademik ve sektörel paydaşlarımızın bir araya gelerek güçlü iş birliklerine kapı aralayacağı bir platform oluşması da amacımızdır. Eski dostlarla yeniden bir araya gelirken, yeni arkadaşlıklar kuracağımız, bilgi kadar samimiyetin de paylaşıldığı bir atmosfer Bizleri bekliyor.

Birlikte öğreneceğimiz, tartışacağımız ve ilham alacağımız bu büyük buluşmada farmakolojinin bugünü ve yarınına birlikte yön verme fırsatını kaçırmamanızı içtenlikle diliyoruz. "**Bir kongreden daha fazlası"** sloganıyla gelin, bilimsel heyecanımızı bu kongrede bir araya getirelim ve gelecek yıllardaki farmakolojinin rotasını birlikte planlayalım, inşa edelim.

Derneğimizin 59. yılında, 28. Ulusal Kongremizde Sizleri aramızda görmekten onur ve mutluluk duyacağız.

Birlikte düşünen, birlikte uygulayan, birlikte gelişen bir Dernek…

Sevgi ve saygılarımızla

Prof. Dr. Alper İSKİT
Kongre Başkanı

Doç. Dr. Gökçe Sevim ÖZTÜRK FİNCAN
Kongre Bilimsel Sekreteri

Doç.Dr. Gökçen TELLİ
Kongre Bilimsel Sekreteri

Dear Members of the Pharmacology Community, Dear Colleagues,

We are delighted to invite you, with great excitement and enthusiasm, to the **28th National and 3rd International Congress of Pharmacology**, which we are organizing with the aim of sharing our scientific knowledge, discussing current developments, and moving together toward a brighter future.

This important scientific event will be held on **20–23 November 2025** at the **Papillon Zeugma Relaxury Hotel** in **Belek, Antalya**. This special venue, which will host our congress, has been carefully selected among many alternatives to provide the most suitable conditions, offering an exceptional setting with its natural beauty, favorable climate, and modern facilities.

Our congress will include:

1. Symposia and satellite symposia shaped by the contributions of experts in their respective fields,
2. Oral presentations and poster sessions where participants can present their research,
3. Special sessions on the medical device and pharmaceutical sectors, ranging from current regulations to clinical studies,
4. Interactive discussion environments covering a broad spectrum from the fundamentals of pharmacology to applied fields.

This congress will not only provide a platform for scientific exchange but will also aim to bring together our academic and industrial stakeholders, paving the way for strong collaborations. While reuniting with old friends, we will also have the opportunity to establish new friendships in an atmosphere where sincerity is shared alongside knowledge.

We sincerely hope that you will not miss this great gathering, where we will learn together, discuss together, and draw inspiration together, and where we will have the opportunity to collectively shape the present and future of pharmacology. With the slogan **"More than a Congress,"** let us come together at this meeting to unite our scientific enthusiasm and jointly plan and build the direction of pharmacology in the years ahead.

In the **59th year of our Association**, it will be an honor and a great pleasure to welcome you among us at our **28th National Congress**.

An Association that thinks together, practices together, and grows together…

With kind regards,

Prof. Dr. Alper İSKİT
Congress President

Assoc. Prof. Dr. Gökçe Sevim ÖZTÜRK FİNCAN
Congress Scientific Secretary

Assoc. Prof. Dr. Gökçen TELLİ
Congress Scientific Secretary

KONGRE SEKRETERYASI

SIMPLE EVENT TURİZM ORGANİZASYON LTD ŞTİ
Kayık Sokak 1/A, Çankaya Ankara
farmakoloji@simpleevent.com.tr
+90 850 259 7850

DESTEK VEREN KURULUŞLAR / SUPPORTERS AND SPONSORS

ALTIN SPONSORLAR / GOLDEN SPONSORS

sanofi

GÜMÜŞ SPONSORLAR / SILVER SPONSORS

BIOMARIN

BRONZ SPONSORLAR / BRONZE SPONSORS

WORLD MEDICINE
Pharmaceutical Company

DİĞER SPONSORLAR / OTHER SPONSORS

BPHARMA

ORZAX
GIFT TO HEALTH

Sanovel

Ligand
BIOTECHNOLOGY

TÜBİTAK

Bu kongreye 2223 B- Yurt İçi Bilimsel Etkinlikleri Destekleme Programı kapsamında TÜBİTAK tarafından destek sağlanmıştır.

28. Ulusal 3. Uluslararası Farmakoloji Kongresi Bilimsel Programı		
1. Gün	**20 Kasım 2025, Perşembe**	
Saat	**Salon A**	**Salon B**
13.30-14.00	**Açılış Konuşmaları**	-
14.00-15.00	Oturum Başkanı: Prof. Dr. Meral TUNCER **Uzm. Ecz. Vedat EĞİLMEZ** Bir Farmakoloji Eğitim Kurumu Olarak Refik Saydam Hıfzıssıhha Enstitüsü ve Paul Pulewka	-
15.00-15.30	**Kahve Molası**	-
15.30-16.00	Oturum Başkanı: Prof. Dr. Orhan ULUDAĞ **Prof. Dr. Emine DEMİREL YILMAZ** Farmakolojinin Değeri ve Önemi: Farmakolog ve Hasta Bakış Açısıyla Felsefi Bir Değerlendirme	-
16.00-18.00	Oturum Başkanı: Prof. Dr. Alper B. İSKİT **TİTCK OTURUMU** **Uzm. Dr. Fatma İŞLİ** Akılcı İlaç Kullanımı Dairesi Başkanlığı, Daire Başkanı **Uzm. Ecz. Emel AYKAÇ** Farmakovijilans ve Kontrole Tabi Maddeler Dairesi Başkanlığı, Birim Sorumlası **Kim.Sevinç Ayla ÖZSAR** Klinik Araştırmalar Dairesi Başkanlığı, Birim Sorumlusu	
18.00-19:30	***Sözlü Bildiri Oturumları*** ***(A, B, C, D ve E salonları)***	

2. Gün	21 Kasım 2025, Cuma	
Saat	**Salon A**	**Salon B**
9.00-10.00	Oturum Başkanı: Prof. Dr. A. Tanju ÖZÇELİKAY **Prof. Dr. Kansu BÜYÜKAFŞAR** Fotogevşeme Fenomeni ile İlgili Yeni Gelişmeler	Oturum Başkanı: Prof. Dr. Canan ULUOĞLU **Prof. Dr. Yeşim TUNÇOK** Yetim İlaçlar ve Nadir Hastalıklarda Klinik Araştırmalar
10.00-10.30	**Kahve Molası**	
10.30-11.30	Oturum Başkanı: Prof. Dr. M. Yıldırım SARA **KONFERANS** **Dr. Metin YEŞİLTEPE** Rutgers University New Jersey Medical School, Department of Pharmacology, Physiology & Neuroscience Next-Generation Neurotherapeutics: A Translational Nanobody Approach for Alzheimer's Disease	***Klinik Araştırmalar Derneği'nin Katkılarıyla*** Oturum Başkanı: Prof. Dr. Aydın ERENMEMİŞOĞLU **Doç. Dr. Devrim DEMİR DORA** Gen Tedavisi ve Gen Tedavisi Ürünleri **Prof. Dr. Aydın ERENMEMİŞOĞLU** Gen Tedavisinde Klinik Araştırmalar Nereye Gidiyor? **Prof. Dr. R. Kaan KAVAKLI** Gen Tedavisi Uygulamaları
11.30-12.00	Oturum Başkanı: Prof. Dr. Zeliha YAZICI **Doç. Dr. Gülay SEZER** Analjezikler Kanserde Dost mu Düşman mı?	
12.00-12.30		
12.30-13.30	**Öğle Yemeği**	
13.30-14.30	Oturum Başkanı: Prof. Dr. Kevser EROL **Prof. Dr. Filiz ONAT** Epilepside Nörobiyolojiden Hastaya	Oturum Başkanı: Prof. Dr. Zafer ÇALIŞKAN **İlaç ve Tıbbi Cihaza Erişimi Güçlendirmede Kapsamlı Stratejiler ve Yenilikler** **Prof. Dr. Zafer ÇALIŞKAN** **Doç. Dr. Elif Hilal VURAL** **Dr. Ecz. Ülkü Gökçen KABAN İÇÖZ, GSS** **Uzm. Ecz. Hilal Selcen URGANCIOĞLU, GSS** **Dr. Ümit DERELİ, AİFD** **Savaş MALKOÇ, İEİS** **Dr. Sami TÜRKOĞLU, TİSD**
14.30-15.30	Oturum Başkanı: Prof. Dr. Bilgin KAYGISIZ **Assoc. Prof. Samia JOCA** **Associate Professor (tenured) and co-Chair of the Neuroscience Theme** **Department of Biomedicine, Aarhus University, Denmark** The therapeutic potential and molecular signature of cannabidiol in depression (Çevrimiçi)	
15.30-16.00	**Kahve Molası**	

16:00-17:00	Oturum Başkanı: Prof. Dr. Fatma Sultan KILIÇ **Prof. Dr. Oğuzhan YILDIZ** Nöropsikiyatrik Hastalıklar Bağlamında Plasebo Etkisi	**Kök Hücre Nakli ve cGVHD Hastalık Yükü** **Moderatör:** Prof. Dr. Bülent GÜMÜŞEL **Prof. Dr. Yusuf ÇELİK** **Prof. Dr. Gürkan SERT** **Uzm. Ecz. Dolunay Merve TOPUZ**
17:00-17.30	**"Prof. Dr. S. Oğuz KAYAALP** **Akılcı Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji"** **14. Baskı Toplantısı** **Prof. Dr. Bülent GÜMÜŞEL** **Prof. Dr. Melih Ö. BABAOĞLU** **Prof. Dr. Mehmet MELLi**	-
17.30-19.00	***Sözlü Bildiri Oturumları*** ***(A, B, C, D ve E salonları)***	

3. Gün	**22 Kasım 2025, Cumartesi**	
Saat	**Salon A**	**Salon B**
09.00-10.00		Oturum Başkanı: Prof. Dr. Melih Ö. BABAOĞLU **Doç. Dr. Zeynep Güneş ÖZÜNAL** EACPT Üye Ülkelerinde Ulusal Farmakogenetik Test Uygulama Durumu **Dr. Öğr. Üyesi Cafer YILDIRIM** Farmakolojide Uluslararası Fırsatlar: Avrupa Birliği ve Küresel Projeler
10.00-11.00	Oturum Başkanı: Prof. Dr. Metiner TOSUN **Prof. Dr. Zeynep FIRTINA-KARAGONLAR** Üç Boyutlu Hücre Kültürü Modelinde Farmakolojik Yaklaşımlar	Oturum Başkanı: Prof. Dr. Alper B. İSKİT **Prof. Dr. Ali Yağız ÜRESİN** Çevrimsel Düşünce: Nöroinflamasyondan Bilgi Ekolojisine
11.00-11.30	**Kahve Molası**	

11.30-12.30	Oturum Başkanı: Prof. Dr. Ersin YARIŞ **Prof. Dr. Sönmez UYDEŞ DOĞAN** Kardiyovasküler Hastalıklarda Güncel Tedavi Yaklaşımları	Oturum Başkanı: Prof. Dr. Ş. Remzi ERDEM **Doç. Dr. Selda EMRE AYDINGÖZ** Hayvan Çalışmalarında Kanıtı Güçlendirmek: CAMARADES Türkiye Ulusal Koordinasyon Merkezinin Kurulması (Deneysel Hayvan Çalışmalarının Meta-Analizi ve Derlemesi İçin Uluslararası İşbirliği Platformu) **Dr. Öğr. Üyesi Lokman H. TANRIVERDİ** Kanıta Dayalı Tıbbın Tarihsel Gelişimi ve Teorikten Pratiğe Klinik Araştırmaların Meta-Analizi
12.30-13.30	**Öğle Yemeği**	
13.30-14.30	Oturum Başkanı: Prof. Dr. E. Pelin KELİCEN UĞUR **Dr. Öğr. Üyesi Dilara NEMUTLU SAMUR** Parkinson Hastalığının Bağırsak-Kökenli Mekanizmaları: Enterik Glia, İnflamasyon ve Mikroakışkan Çip Modelleri Üzerine Deneysel Yaklaşımlar	**Klinik Farmakoloji Çalışma Grubu** Yenilikçi İlaç Geliştirmede Faz 1 Klinik Araştırmalar: Türkiye Potansiyeli **Moderatör:** Dr. Zafer SEZER **Gen İlaç-Dr. Nadir ULU** Destekleyici Gözüyle Türkiye'de Faz 1 Klinik Araştırmalar **İKUM-Dr. Zafer SEZER** Araştırmacı Gözüyle Türkiye'de Faz 1 Klinik Araştırmalar-Deneyimler **İKUM-Dr. Ahmet İNAL** Faz 1 Klinik Araştırmalarda Gönüllüler ve Saha Deneyimleri **Monitör CRO-Dr. Sedat ALTUĞ** SAK Gözüyle Türkiye'de Faz 1 Klinik Araştırmalar
14.30-15.30	Oturum Başkanı: Prof. Dr. Fazilet AKSU **Prof. Dr. N. Tuğba KANDİLCİ** Mesane Disfonksiyonlarında Hücre içi Kalsiyum Sinyal Yolakları: Deney Hayvanı Modelinden İnsan Dokusuna	
15.30-16.00	**Kahve Molası**	

16.00-17.00	Oturum Başkanı: Prof. Dr. B.Sönmez UYDEŞ DOĞAN **Prof. Dr. Günay YETİK ANACAK** H_2S: Yeni Bir Terapötik Ufuk mu?	**Hücresel ve Rejeneratif Tıp Çalışma Grubu** **Hücresel Tedavilerde Güncel Yaklaşımlar** Oturum Başkanı: Prof. Dr. A. Hakan KURT
17.00-18.30	-	**Prof. Dr. Tunç AKKOÇ** Longevity ve Hücresel Tedavi Yaklaşımları **Prof. Dr. Meltem YÜKSEL** CAR-T Hücre Tedavileri **Doç. Dr. Nihal KARAKAŞ** İlaç Geliştirmede Yeni Bir Dönem: Eksozom Temelli Yaklaşımlar
17.00-18.30	***Sözlü Bildiri Oturumları*** ***(C, D ve E salonları)***	

4. Gün	**23 Kasım 2025, Pazar**	
Saat	**Salon A**	**Salon B**
9.30-10.30	Oturum Başkanı: Prof. Dr. Kansu BÜYÜKAFŞAR **Prof. Dr. Yusuf ERGÜN** Akılcı Deprem Yönetimi: Kriz Masası Deneyimi	
10.30-11.30	Oturum Başkanı: Prof. Dr. Ahmet ALTUN **Prof. Dr. Burak Cem SONER** Veriden Karara: MID3 Çağında Yapay Zekâ ile Farmakolojide Nicel Dönüşüm	
11.30-12.00	**Kahve Molası**	

12.00-13.00	Oturum Başkanı: Prof. Dr. Burak Cem SONER **Asistan ve Genç Uzman** **Hekim Çalışma Grubu** **Yapay Zekânın** **Tıbbi Farmakoloji Alanındaki Rolü** **Öğr. Gör. Dr. Muhammed Cihan GÜVEL** Tıbbi Farmakoloji Eğitiminde Yapay Zekânın Rolü **Uzm. Dr. Çağıl Önal SİS** Klinik Farmakoloji Alanında Yapay Zekânın Rolü **Arş. Gör. Dr. Taner ÇİN** Farmakolojide Preklinik Araştırmalarda Yapay Zekânın Rolü	
13.00-13.30	**KAPANIŞ OTURUMU**	

DAVETLİ KONUŞMALARIN ÖZETLERİ

ABSTRACTS OF INVITED TALKS

Bir Farmakoloji Eğitim Kurumu Olarak Refik Saydam Hıfzıssıhha Enstitüsü ve Paul Pulewka

Uzm.Ecz. M. Vedat EĞİLMEZ
İEİS Kamu ve Akademik İlişkiler Koordinatörü

Hıfzıssıhha Enstitüsü ulu önderimiz Atatürk'ün emirleri ile Türkiye Cumhuriyetinin ilk Sağlık Bakanı Dr. Refik Saydam tarafından 1928 yılında 1267 sayılı kanun ile kurulmuştur. Kuruluşunda Kimya, Bakteriyoloji, İmmunbiyoloji ve Farmakodinami şubelerinden oluşmakla birlikte gerek cihaz ve ekipman yetersizliği gerekse Farmakoloji alanında yetişmiş insan eksikliği nedeniyle Farmakodinami şubesi ancak Prof. Dr. Paul Pulewka tarafından 1936 yılında devreye alınabilmiştir.

Paul Pulewka 1896 yılında Elbing Polonya'da doğmuş, Tıp eğitimini bitirdikten sonra Königsberg Farmakoloji Enstitüsünden doktorasını almıştır. 1933 yılında Tübingen Üniversitesinde Farmakoloji ve Toksikoloji dalında Profesör ünvanını almıştır. 1935 yılında Hitler rejiminden kaçarak Türkiye'ye gelen Pulewka, Enstitü'de Farmakodinami şubesi Direktörü olmuştur. Takip eden yıllarda Türkiye'de ilaçlarda ve gıdalarda gerçek anlamda Farmakolojik ve Toksikolojik kontrollerin başlamasına önayak olmuştur.

1945 yılında Ankara Tıp Fakültesinin kurulması ile Pulewka, Fakülte'de Farmakoloji Enstitüsü Müdürü olarak ta görev almıştır. Türkiye'den ayrıldığı 1954 yılına kadar her iki görevine de devam eden Pulewka son derece başarılı çalışmalara imza atmış ve Farmakoloji ve Toksikoloji alanlarında değerli bilim adamlarının yetişmesini de sağlamıştır. 1951 yılında da ''Tedavi Bakımından Pharmacologie'' adlı kitabını yazmıştır. Türkiye'den ayrıldıktan sonra 1964 yılına kadar Almanya'da Tübingen Üniversitesinde çalışmalarına devam eden Pulewka, 1964 yılında emekli olmuş ve 1989 yılında da vefat etmiştir.

5-7 Mart 1996 tarihlerinde Bursa Uludağ'da düzenlenen Prof. Dr. Paul Pulewka'nın 100. Doğum Yıldönümü'ne atfedilen Türk Farmakoloji Derneği Kongresinde, "Türkiye'de Farmakolojinin kurucularının İstanbul Üniversitesi'nden Ord. Prof. Dr. M.Akil Muhtar Özden ve Ankara Üniversitesi'nden Prof. Dr. Paul Pulewka olduğu" kayıt altına alınmıştır.

Ankara Tıp Fakültesinin çok değerli hocalarından merhum Prof. Dr. Şükrü Kaymakçalan'da 1949-1952 yıllarında Farmakoloji uzmanlığını Hıfzıssıhha Enstitüsünde Pulewka'nın yanında almıştır. İlerleyen yıllarda Tıp Fakültesinde Prof. Dr. Kaymakçalan'ın yanında uzmanlıkları alan Uzm. Dr. Seviç Heper ve Uzm. Dr. Selahattin Temelli Hıfzıssıhha Enstitüsü'ne geçerek buradaki Farmakoloji Laboratuvarları Grup Başkanlığı hizmetini devam ettirmişlerdir.

İlerleyen yıllarda ilaç kontrolü alanında artan ihtiyaçlar Kamu tarafında Farmakoloji Uzmanı eksikliğini ortaya çıkarmış ve 1978 yılından itibaren üç yıl üst üste ve toplamda sekiz Eczacı Farmakoloji uzmanı ünvanını alarak ihtisaslarını bitirmişlerdir. Bu uzmanlar gerek Enstitüde ilaçların Farmakolojik ve Toksikolojik incelemelerini yaparak, gerekse ilaçların prospektüs değerlendirmeleri, bilirkişi hizmetleri, Sağlık Bakanlığı İlaç Ruhsatlandırma Komisyon üyelikleri, GMP denetimlerinde müfettiş olarak önemli görevler yaparak hizmetlerini sürdürmüşlerdir.

1980'lere kadar yürütülen sosyalizasyon politikaları, 1980 askeri ihtilalinin ardından iktidara gelen Özal hükumetlerinin uyguladığı neoliberal politikalar ile son bulmuştur. Sağlık alanında özelleştirme politikalarının artması ile Enstitüde önce aşı, serum üretimlerinin durdurulması ardından Farmakoloji, Biyokimya ve Mikrobiyoloji alanlarında uzmanlık eğitimlerinin sonlandırılmıştır. Stratejik hedefleri değişen Enstitü ilerleyen yıllarda yetişmiş uzman personelini büyük ölçüde kaybetmiş ve etkinliğini yitirmeye başlamıştır. Nitekim uzmanlıklarını bu Enstitüde almış olan Vedat Eğilmez, Tambay Taşkın, Bora Yağızatlı, Olcay Seles (1952-2001) ilaç endüstrisine geçmişler ve Farmakolog olarak hizmetlerine burada devam etmişlerdir. Son olarak 2011 yılında Resmi Gazete'de yayımlanan 663 sayılı kararname ile Enstitü kapatılarak Halk Sağlığı Laboratuvarına devredilmiş ve Cumhuriyetin ilk Kurumlarından biri olan Refik Saydam Hıfzıssıhha Enstitüsü tarih sahnesinden çekilmiştir.

Farmakolojinin Değeri Ve Önemi
Farmakolog Ve Hasta Bakiş Açisiyla Felsefi Bir Değerlendirme

Prof. Dr. Emine DEMİREL YILMAZ
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Ana Bilim Dalı

İnsanın bakış açısı yaşam boyu değişiyor. Hastalık dönemimde farmakolojiye bakış açım ve farmakolojinin "değer"i ve "önem"iyle ilgili fikirlerim değişti.

"Değer" zihinsel bir kavramdır. "Bir şeyin" (nesne, eylem, durum) kendi alanı veya benzerleri arasındaki yerinin ve özel durumunun değerlendirilmesi sonucunda, ona yüklenen nitelik" olarak tanımlanmaktadır. "Değerlendirmek": geçerli ilkeler, kurallar, normlar, standartlar, modalar, ölçüler bakımından "şey"i nitelendirmek ve değer biçmektir. Değerlendirme, değerlendirme yapanın ''nesne bilgisi''ne ve ''değer yargıları''na bağlıdır. Yaşam boyunca, algılanan her şey değerlendirilerek, yüklemleri "iyi-kötü", "güzel-çirkin", "doğru-yanlış" olan, "değer yargıları" oluşturulmaktadır. Genel anlamda "yararlı–zararlı" "iyi-kötü", "hoşa giden-gitmeyen" "güzel-çirkin" ve "bilgi nesneye uygunsa-uygun değilse" "doğru-yanlış" olarak, nitelendirilmektedir. Bireysel bu nitelendirmeler sonucunda genellikle "iyi-güzel-doğru" şeyler "değerli", "kötü-çirkin-yanlış" şeyler "değersiz" bulunabilmektedir. Değerler, aynı çağda kişiden kişiye ya da toplumdan topluma değişebildiği gibi; aynı kişide ve toplumda zaman içinde de değişebilmektedir. Değerli, öncelikli, dikkat edilen, özen gösterilen, üzerinde durulan şeyler ise, "önemli" olarak algılanmaktadır.

Farmakoloji (ilaçbilim) tarihi insanlık tarihi kadar eskidir ve farmakoloji tarih boyunca hep "değer" ve "önem" taşımıştır. Eski çağlarda, kendi ilaçlarını yapan şifacılar ve hekimlerin değeri ve önemi, ilaçlarının etkisine bağlanmıştır.

Günümüzde tıp fakültelerinde dahili bilimlerde bulunan, aynı zamanda temel bilim olan farmakoloji; üniversitenin kurumsal "hizmet-eğitim-araştırma" işlevlerini yapmaktadır. Tıpta "hizmet"te farmakoloji değerli ve önemlidir. Klinik uygulamalardan ilaçları çıkardığımızda, kendini sürdürebilecek birkaç klinik kalmaktadır. Farmakoloji olmadan tıpta hizmet olamaz, çünkü ilaçlar tıbbın en önemli silahıdır. Tıp "eğitim"inde de farmakoloji değerli ve önemlidir. Çünkü hizmet farmakoloji bilgisine bağlıdır. Tıp eğitimde tüm ilaçların farmakolojisi aktarılmaya çalışılmaktadır. Ancak hekimler hepsini bilmiyorlar, aslında bilmeleri de mümkün değil. Hekimlerin hayatları boyunca reçeteledikleri (günde 40-60 çeşit) tüm ilaçların farmakolojisini, sürekli öğrenmelerini sağlayacak, bir eğitim vermemiz gerekiyor. Tıpta "araştırma"da da farmakoloji değerli ve önemlidir. Tıbbi bilimsel araştırmaların çoğunu ilaç araştırmaları oluşturmaktadır. Bilimsel araştırma, "evrensel bilgi birikimi" yap-boz oyununun, minik parçalarını tamamlamaya çalışmak gibidir. Bulunan her minik parça, çok değerli ve önemlidir. Tıpta "hizmet-eğitim-araştırma" işlevlerini göz önüne aldığımızda, Prof. Dr. Hami Koçaş hocamızı rahmetle anarak, "tıp ikiye ayrılır: farmakoloji ve diğerleri" diyebiliriz.

Bir farmakolog olarak, 2022'ye kadar farmakolojinin değerinin ve öneminin tam olarak farkında değildim. Farmakoloji "iyi-güzel-doğru" ve "değerli-öncelikli-özen gösterdiğim-dikkat ettiğim-üzerinde durduğum" bir alan olduğu için, hep değerli ve önemliydi. Ancak yaşam-ölüm çizgisinde dokuz ay yolculuk, farmakoloji hakkındaki fikirlerimi değiştirdi. Sağlıkta yaşam hep ağır basar, ölüm akla gelmez. Ciddi hastalıklarda ise, yaşam-ölüm arasındaki bıçak sırtı çizgide "hayatta kalmak", farmakolojiye bağlı. Böyle durumlarda "yaşam kalitesi" de bozuluyor. "İyi hissetmek", "acısız-ağrısız olmak" da farmakolojiye bağlı. Farmakoloji (ilaçlar) bir mucize ve sihirli değnek gibi. Bana bağışlanan yeni yaşama farmakoloji aracılık etti, kendimi yeniden doğmuş gibi hissettim. Kullandığım ilaçlarda farmakologların emeğini gördüm, takdir ve teşekkür ettim. "Yaşadıklarımdan öğrendiğim bir şey var": artık benim için farmakoloji çok çok çok değerli ve çok çok çok önemli.

Farmakoloji topluluğunun çok değerli ve çok önemli bir hazinesi var, buna layık olmalı ve hakkını vermeliyiz.

KAYNAKLAR

*İoanna Kuçuradi, İnsan ve Değerleri, 2013
*Harun Tepe, Platon'dan Habermas'a Felsefede Doğruluk ya da Hakikat, 2016
*Hayati Hökelekli, Psikoloji Din ve Eğitim Yönüyle İnsanî Değerler, 2013

Next-Generation Neurotherapeutics: A Translational Nanobody Approach for Alzheimer's Disease

Uzm. Dr. Metin YEŞİLTEPE
Rutgers University, New Jersey Tıp Fakültesi, Farmakoloji Ana Bilim Dalı, Fizyoloji ve Nörobilim Bölümü, Amerika Birleşik Devletleri

Alzheimer hastalığı (AH), küresel ölçekte artan prevalansı ve sınırlı tedavi seçenekleri nedeniyle önemli bir halk sağlığı sorunudur. Mevcut tedavilerin büyük bölümü semptomatik rahatlama sağlamakta; yakın zamanda onaylanan amiloid hedefli biyolojik ilaçlar ise sınırlı klinik fayda sunarken ciddi yan etki riskleri (özellikle amiloid ile ilişkili görüntüleme anormallikleri, ARIA) taşımaktadır. Bu nedenle, hastalığın altında yatan biyolojik mekanizmaları hedefleyen, daha güvenli ve daha etkili yeni nesil tedavi stratejilerine ihtiyaç vardır.

Bu çalışmada, Alzheimer hastalığı için geliştirilen beyin hedefli anti-TNFα nanobody yaklaşımı ve bu yaklaşımın translasyonel gelişim süreci ele alınmaktadır. Alzheimer'ın özellikle geç başlangıçlı formunda (Late onset Alzheimer's Disease, LOAD), nöroinflamasyonun ve mikroglial disfonksiyonun hastalık patogenezinde kritik rol oynadığı gösterilmiştir. İnsan genetik çalışmalarında güçlü bir risk faktörü olarak tanımlanan TREM2 R47H varyantı, artmış TNFα düzeyleri, bozulmuş sinaptik plastisite ve uzun dönemli potansiyasyon (LTP) kaybı ile ilişkilidir.

Fizyolojik gen ekspresyonunu koruyan knock-in TREM2 R47H sıçan modellerimizde, beyin homojenatlarında TNFα düzeylerinin arttığını; hipokampal elektrofizyoloji deneylerinde ise sinaptik iletimde bozulmalar geliştiğini gösterdik. Sıçana özgü anti-TNFα tedavisi ile bu sinaptik bozulmaların geri döndürülebildiğini ortaya koyduk. Popülasyon temelli çalışmalarda sistemik anti-TNFα tedavilerin Alzheimer insidansını azalttığına dair güçlü veriler bulunmasına rağmen, mevcut anti-TNF biyolojik ilaçlar kan-beyin bariyerini (KBB) yeterince geçemedikleri için klinik çalışmalarda başarısız olmuştur. Bu durum, tedavi hedefinin doğruluğundan ziyade temel sorunun ilaç dağıtımı olduğunu düşündürmektedir.

Bu engeli aşmak amacıyla, bu çalışmada NewroBus adı verilen, insan transferrin reseptörü-1'i (TfR1) hedefleyen ve yüksek beyin geçirgenliğine sahip bir nanobody taşıyıcı platform geliştirilmiştir. Konvansiyonel monoklonal antikorlara (IgG) kıyasla çok daha küçük (~15 kDa), stabil ve doku penetrasyonu yüksek olan nanobody'ler, deve ve lama türlerinde doğal olarak bulunan ağır zincirli antikorlardan türetilmiştir. Geliştirilen NewroBus platformu öncelikle in vitro testlerde TfR1'e bağlanabilirlik açısından değerlendirilmiş, ardından transferrinin hücre içine alımını bozup bozmadığı incelenmiştir. Belirlenen kriterleri karşılamayan adaylar bu aşamada elenmiştir.

Bunu takiben in vivo çalışmalarda NewroBus adaylarının beyin dokusuna geçişi değerlendirilmiş; bu amaçla insan TfR1 ekspresyonu taşıyan hayvan modelleri geliştirilmiş ve doğrulanmıştır. İmmünofloresan analizler, NewroBus'un beyin damarları çevresinde ve özellikle immün yanıt açısından kritik öneme sahip astroglia ve mikroglial hücrelerde lokalize olduğunu göstermiştir. Sonraki aşamada aday moleküller in silico olarak optimize edilmiş; makine öğrenmesi algoritmaları kullanılarak geliştirilen yeni varyantlar tekrar in vitro ve in vivo test edilmiştir. En güçlü sekiz NewroBus molekülü, daha önce geliştirilen iki anti-TNFα nanobody ile birleştirilerek toplam 16 bispesifik anti-TfR1/anti-TNFα nanobody oluşturulmuştur.

Bu adaylar arasından NN-843, güçlü TNFα inhibisyonu, yüksek beyin/serum oranı (~%50), uzun in vivo stabilite, düşük immünojenisite potansiyeli ve hematotoksisite olmaksızın güvenli bir profil sergilemiştir. Preklinik veriler, NN-843'ün Alzheimer hastalığında karşılanmamış önemli bir terapötik ihtiyaca yanıt verebilecek potansiyele sahip olduğunu göstermektedir.

Sonuç olarak, bu çalışma Alzheimer tedavisinde yalnızca moleküler hedef seçiminin değil, beyin hedefli ilaç dağıtım teknolojilerinin de belirleyici olduğunu vurgulamakta; nanobody tabanlı yaklaşımların nörodejeneratif hastalıklar için yeni bir terapötik paradigma sunabileceğini ortaya koymaktadır.

Analjezikler Kanserde Dost mu Düşman mı?

Doç. Dr. Gülay SEZER
Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Kayseri
Erciyes Üniversitesi ERFARMA İlaç Uygulama ve Araştırma Merkezi, Kayseri

Opioidler onkolojik ağrı yönetiminin temel taşı durumunda olup, kanser ağrısının tedavisinde vazgeçilmez bir yere sahiptirler. Morfin, fentanil ve oksikodon gibi opioidler, öncelikle merkezi sinir sistemindeki μ-opioid reseptörlerinin (MOR) aktivasyonu yoluyla etki ederek ağrı iletimini engellemektedirler. Ancak MOR aktivasyonu ile tümör büyümesi, metastaz ve bağışıklık sistemi arasındaki ilişkiyi araştıran birtakım preklinik ve klinik çalışma verileri endişe yaratmaktadır. Opioidler, bağışıklık cevabını baskılayarak, kanser kök hücre özelliklerini artırarak, kronik inflamasyonu teşvik ederek ve dolaşımdaki tümör hücrelerinin hayatta kalmasını kolaylaştırarak tümör mikroçevresini değiştirebilme yeteneğine sahiptirler. Opioid peptidler ve reseptörlerinin çeşitli tümörlerde ve hücre hatlarında varlığı gösterilmiş olup bazı kanserli dokularda sağlıklı dokuya oranla çok daha fazla ifade edildikleri belirtilmiştir. Doku opioid reseptörlerinin ifadesi kanser türlerine bağlı olarak değişmektedir. MOR mRNA'sının aşırı ifade edildiği bildirilen birçok solid kanser türünde kötü prognozun belirteci olabileceği yapılan çalışmalarda bildirilmektedir. MOR-nakavt edilmiş farelerde akciğer kanserinin gelişmediği, periferal etkili MOR antagonisti metilnaltrekson ile farelerde tümör büyümesinin belirgin şekilde azaldığı, MOR aktivasyonu ile akciğer kanser hücrelerinde epitel-mezenkimal geçişin (EMT) teşvik edildiği bildirilmektedir. HIF-1α ve VEGF ile ilişkili yolların opioid aracılı aktivasyonunun tümör büyümesi ve anjiyogenezde rol oynadığı ileri sürülmüştür. Morfinin in vitro koşullarda oldukça agresif üçlü negatif meme kanseri hücre hattında paklitakselin neden olduğu apoptozu azalttığını, EGFR transaktivasyonuna neden olduğunu ve bu etkinin naltrekson ile ortadan kaldırılabildiğini yaptığımız çalışmalar ile ortaya koyduk. Preklinik kanıtlar, opioidlerin, özellikle morfinin, hücresel düzeyde proliferasyon, metastaz, anjiyogenez ve kemoterapötik direncini destekleyebileceğini gösteren güçlü moleküler mekanizmalar sunmaktadır. Birçok gözlemsel ve retrospektif çalışma, kanser hastalarında düşük opioid dozlarında bile opioid kullanımı ile azalmış sağ kalım arasında bir ilişki olduğunu öne sürmektedir. Ancak, bu çalışmalar nedenselliği değil, yalnızca bir ilişkiyi işaret etmekte olup katkıda bulunabilecek temel faktörlerin belirlenmesi önem arz etmektedir. Ayrıca çelişkili kanıtlar da mevcut olup bazı çalışmalar opioid analjeziklerin kanserin nüksetmesine önemli ölçüde katkıda bulunmadığını ve hatta belirli koşullar altında koruyucu etkiler gösterebileceğini öne sürmektedir. Bulgulardaki değişkenlik, opioid türlerindeki, dozlarındaki, kullanım sürelerindeki ve kanser türü, genetik yatkınlık ve bağışıklık durumu gibi hastaya özgü faktörlerdeki farklılıklardan kaynaklanıyor olabilir. Yapılan klinik çalışmaların nedensellik belirlemedeki birtakım sınırlılıkları nedeniyle kesin bir sonuca varmak zordur. Opioidlerin kanserin nüks etmesi ve ilerlemesindeki kesin rolünü belirlemek için daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulduğunu vurgulamak gerekir.

.

Epilepside Nörobiyolojiden Hastaya

Prof. Dr. Filiz ONAT
Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Ana Bilim Dalı

Epilepsi, dünya genelinde yaklaşık 50 milyon insanı etkileyen, heterojen klinik görünümlere sahip ve çok katmanlı nörobiyolojik mekanizmaları olan kronik nörolojik hastalıktır. Güncel araştırmalar, epilepsiyi yalnızca tekrarlayan nöbetlerden oluşan bir sendrom olarak değil; genetik ve beyindeki şebekeler -network- düzeyinde şekillenerek duygudurum değişiklikleri, dikkat bozuklukları, hafıza sorunları gibi hastaların yaşam kalitesini belirgin biçimde etkileyen bir tablo olduğunu göstermektedir. Son 20 yılda epilepsi nörobiyolojisinde en önemli ilerlemelerden biri, anti-epileptik olarak kabul ettiğimiz ilaçların epilepsinin semptomatik tedavisini gerçekleştirdiğinin ortaya konmasıdır. Dolayısıyla epilepside henüz tam şifa söz konusu değildir. Bu durum epileptogenez kavramının ortaya çıkmasına yol açmıştır. Epileptogenez, spontan tekrarlayıcı epilepsi nöbetleri başlayana kadar geçen latent dönemde meydana gelen nörobiyolojik süreçleri, bu sırada meydana gelen ve devam etmekte olan nöral mekanizmaları içine alan olaylar silsilesini ifade eden kavramdır. Günümüzde en güncel konulardan birisi, epileptogenez sürecinin tersine çevirebilecek anti-epileptogenez etkili ilaçların geliştirilmesidir. Bu noktada, spesifik altbaşlıklar öne çıkmaktadır. Bunlardan birisi, farmakolojik bir yaklaşım ile epileptogenezi önlemek/modifiye etmek mümkün müdür ve böyle bir etkiyi elde etmek için kritik bir zaman aralığı var mıdır? Diğer bir altbaşlık, pre-klinik olarak etkili olduğu gösterilen moleküllerin, klinik fazlara geçince başarılı olamaması durumudur. 1990 yılından önce de epilepsi hastalarının yaklaşık %30-35'i ilaca dirençli grupta yer almaktaydı ve bugüne kadar geliştirilen 30 yeni ilaca rağmen hastaların yine 1/3'ü farmakorezistan grupta yer alır. Dolayısıyla pre-klinik çalışmalar ile klinik arasındaki büyük boşluk üzerinde düşünülmesi gereken bir konu olarak karşımızda durmaktadır. Bu noktada epilepsi de dahil olmak üzere nörolojik hastalıkların mekanistik temellerinin anlaşılmasını engelleyen birçok parametre, yeni tedavi olasılıklarının başarılı şekilde tanımlanmasını ve geliştirilmesini engeller. Bu parametreler arasında laboratuvarlar arası değişkenlik, epilepsi-nöbetler ile ilgili çelişki metodolojiler ve protokoller mevcuttur. Tüm bu nedenlerle, Uluslararası Epilepsi Birliği (ILAE) bu konuda harmonizasyon çalışması başlatmıştır. Konuşmam sırasında epilepsi konusunda yukarıda bahsi geçen unsurlar bütüncül olarak ele alınacak ve farmakoloji camiası ile bu başlıkların tartışılması fırsatı yaratılacaktır.

Nöropsikiyatrik Hastalıklar Bağlamında Plasebo Etkisi: Tarihsel Kökler, Güncel Uygulamalar ve Yeni Ufuklar

Prof. Dr. Oğuzhan YILDIZ
Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Ana Bilim Dalı

Plasebo, tedavide kullanılan ve fiziksel ve duygusal değişikliklere neden olan fizyolojik olarak inaktif bileşikleri tanımlamak için kullanılan bir terimdir. Modern farmakolojinin ortaya çıkışından önce, şeker hapları veya etkisiz maddeler gibi plasebolar öncelikle palyatif amaçlarla kullanılıyor ve tedaviden ziyade rahatlama sağlıyordu. Zamanla, araştırmacılar bunların tıbbi sonuçlardaki rolünü araştırmaya başladılar. Dr. Henry Knowles Beecher, 1955 yılında askerlerdeki değişken ilaç tepkilerinin psikolojik durum ve beklentilerle bağlantılı olabileceğini yayınlamış, ancak daha sonra Beecher'ın çalışmaları, kendiliğinden iyileşme ve istatistiksel regresyon etkilerini hesaba katmadığı ve gerçek plasebo etkilerini doğal iyileşme süreçlerinden ayırmak için daha kontrollü araştırma metodolojileri gerektirdiği için eleştirilere maruz kalmıştır (1). Geleneksel olarak klinik çalışmalarda spesifik olmayan kontroller olarak görülen plasebolar, son 15 yılda tıbbi sonuçlar üzerindeki olumlu etkileriyle dikkat çekmektedir. Plaseboya bakış açısındaki bu değişim, tedavi yanıtlarını şekillendirmede psikolojik, nörobiyolojik ve diğer faktörler arasındaki karmaşık etkileşimin giderek daha fazla kabul görmesinden kaynaklanmaktadır.

Beklenti ve şartlanmayla yönlendirilen plasebo etkisi, ağrı, depresyon ve Parkinson hastalığı gibi çeşitli rahatsızlıklarda önemli bir rol oynarken, nosebo etkisi tedavi sonuçlarını olumsuz etkileyebilir. Plasebo etkilerini değerlendirmek için son yıllardaki çalışmalar incelendiğinde, PubMed, Scopus ve Google Akademik veritabanlarında kapsamlı bir literatür taramasının verilerine göre nöropsikiyatrik bozukluklarda plasebo yanıtının hastalar arasında değişkenlik gösterdiği dikkat çekmektedir (1). Bu bağlamda, nöromodülasyon ve genetik gibi mekanizmaların anlaşılması önem kazanmaktadır. Özellikle, plasebo etkileri Parkinson hastalığı, depresyon, ağrı sendromları ve epilepsi dahil olmak üzere çeşitli durumlarda tedavi sonuçlarını önemli ölçüde etkilemektedir. Mekanizmalar nörobiyolojik ve psikolojik faktörleri içermektedir ve elde edilen kanıtlar plasebo müdahalelerinin nörotransmitter aktivitesini düzenleyebileceğini ve hasta refahını iyileştirebileceğini göstermektedir (1).

Son zamanlarda nöropsikiyatrik bozukluklarda plasebo yanıtlarının klinik önemi ve kişiselleştirilmiş tıptaki potansiyelleri ile ilgili araştırmalar artmaktadır. Plasebo araştırmalarını sağlık hizmetlerine entegre edilmesi, tedavi etkinliğini artırma, hasta refahını iyileştirme ve farmakolojik müdahalelere olan bağımlılığı azaltma fırsatlarını artıracaktır. Plasebo araştırmalarının klinik uygulamaya entegre edilmesi, tedavi sonuçlarını iyileştirebilir, ilaç bağımlılığını azaltabilir ve müdahaleleri bireysel plasebo yanıtına göre uyarlayarak kişiselleştirilmiş tıbbı destekleyebilir. Plasebo ve nosebo mekanizmalarını anlamak, gereksiz farmakolojik tedavileri en aza indirirken terapötik stratejileri optimize edebilir.

Kaynak:

1. Ozpolat C, Okcay Y, Ulusoy KG, Yildiz O. A narrative review of the placebo effect: historical roots, current applications, and emerging insights. Eur J Clin Pharmacol. 2025 May;81(5):625-645.

Yetim İlaçlar ve Nadir Hastalıklarda Klinik Araştırmalar

Prof. Dr. Yeşim TUNÇOK
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Ana Bilim Dalı
TUCRİN Müdürü, DEÜ Faz 1 ve Klinik Araştırma Koordinasyon Birimi Sorumlusu

Nadir hastalıklar, her biri düşük prevalansa sahip olmakla birlikte dünya nüfusunun yaklaşık %5'ini etkileyen, çoğunlukla genetik kökenli ve kronik seyirli hastalıklardır. Günümüzde 7000'den fazla nadir hastalık tanımlanmış olmasına rağmen, bu hastalıkların büyük bir kısmı için etkili tedavi seçenekleri bulunmamaktadır. Nadir hastalıkların tedavisi amacıyla geliştirilen yetim ilaçlar, sınırlı hasta sayısı ve düşük ticari getiri nedeniyle yeterli düzeyde geliştirilememektedir. Bu sunumun amacı, nadir hastalıklarda klinik araştırmaların önemini vurgulamak, karşılaşılan temel zorlukları ortaya koymak ve yenilikçi klinik araştırma tasarımlarını değerlendirmektir.

Bu sumu kapsamında nadir hastalık ve yetim ilaç tanımları incelenmiş; klinik araştırmalarda kullanılan klasik faz çalışmaları ile nadir hastalıklara özgü alternatif araştırma tasarımları karşılaştırılmıştır. Ulusal ve uluslararası klinik araştırma kayıt sistemleri kullanılarak Türkiye ve dünyadaki nadir hastalık klinik araştırmalarının mevcut durumu değerlendirilmiştir. Ayrıca ilgili ulusal mevzuat, uluslararası etik ilkeler ve İyi Klinik Uygulamaları (İKU) çerçevesinde nadir hastalıklara özgü araştırma süreçleri ele alınmıştır.

Nadir hastalıklarda klinik araştırmalar, küçük örneklem büyüklüğü, hasta heterojenitesi ve doğal hastalık seyrine ilişkin sınırlı bilgi nedeniyle önemli metodolojik zorluklar içermektedir. Bu durum, klasik randomize kontrollü çalışmaların uygulanabilirliğini azaltmakta ve tek kollu çalışmalar, çapraz geçişli tasarımlar, randomize geri çekme (withdrawal) çalışmaları ve n-of-1 tasarımlar gibi alternatif yaklaşımların kullanımını artırmaktadır. Son yıllarda adaptif tasarımlar, master protokoller, platform çalışmaları ve snSMART gibi yenilikçi yöntemler, küçük örneklemli çalışmalarda etkinlik ve verimliliği artırmaktadır. Bunun yanı sıra Bayesian istatistiksel yaklaşımlar, gerçek yaşam verilerinin kullanımı ve dijital sağlık teknolojileri klinik araştırma süreçlerini desteklemektedir.

Nadir hastalıklarda klinik araştırmalar, yetim ilaç geliştirilmesi ve hastaların tedaviye erken erişimi açısından kritik öneme sahiptir. Yenilikçi araştırma tasarımları, ileri istatistiksel yöntemler ve dijital teknolojilerin entegrasyonu, bu alandaki metodolojik sınırlılıkların aşılmasına katkı sağlamaktadır. Uzmanlaşmış merkezlerin oluşturduğu ulusal ve uluslararası ağlar, hasta kayıt sistemleri, hasta dernekleri ve fon mekanizmalarının güçlendirilmesi ile nadir hastalıklarda klinik araştırmaların sürdürülebilirliği ve etkinliği artırılabilir.

Anahtar Kelimeler (MeSH): Rare Diseases; Orphan Drugs; Clinical Trials; Adaptive Design; Small Sample Size; Gene Therapy; Digital Health.

Gen Tedavisi Ve Gen Tedavisi Tibbi Ürünleri

Doç. Dr. Devrim DEMİR DORA
Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Ana Bilim Dalı
Akdeniz Üniversitesi Sağlık Bilimleri EnstitüsüGen ve Hücre Tedavisi Ana Bilim Dalı

Gen teknolojisindeki ilerlemeler sonucu, tanı konabilen genetik hastalıkların ve tedavi amacıyla kullanılan gen tedavisi tıbbi ürünlerinin sayısı giderek artmaktadır. Gen tedavisi, fonksiyonel genlerin genetik bir hatanın düzeltilmesi ya da hücreye yeni bir işlev kazandırması amacıyla, insan hücresine nakledilmesi veya hatalı genin çıkarılması yoluyla yapılan iyileştirme yöntemidir (1, 2). Gen tedavisinde amaç, eksik genlerin yerine konması, yanlış veya fazla çalışan genlerin ekspresyonlarının susturulması, genetik hasarın düzeltilerek normal gen ekspresyonunun sağlanmasıdır (2, 3).

Gen tedavisi, ex-vivo ve in-vivo yöntemlerle yapılabilmektedir. Ex-vivo gen tedavisinde hastadan hücreler alınır, vücut dışında gen transferi yapılarak hücreler modifiye edilir. Modifiye edilmiş hücreler hastaya tekrar transplantasyon veya transfüzyon yoluyla geri verilir. İn-vivo gen tedavisinde, hasta genler hücre dışına çıkarılmaz; terapötik genler hastaya taşıyıcı sistemler içerisinde verilir. İn-vivo gen tedavisinde aşılması gereken en büyük sorun genlerin hücre içine serumda bulunan nükleaz enzimlerinden korunarak, stabil olarak aktarılmasının sağlanmasıdır. Genleri hücre içine taşıyacak sistemlerin, taşıdığı genin ekspresyonunu istenilen seviyede yapması, düşük immünojenisiteye sahip olması, hedef hücreye spesifik olması ve büyük ölçekte üretilebilmesi gereklidir (1, 2, 4).

Genlerin hücre içine aktarılmasında viral ve viral olmayan taşıyıcılar kullanılmaktadır (1). Retrovirüsler, Adenovirüsler, Lentivirüsler, Herpes Simpleks virüsler viral gen taşıyıcı sistemler olarak kullanılır. Viral olmayan gen aktarımı fiziksel ve kimyasal yöntemlerle yapılabilmektedir. Fiziksel yöntemler arasında elektroporasyon, partikül bombardımanı, mikroenjeksiyon, magnetofeksiyon ve sonoporasyon bulunmaktadır. Kimyasal yöntemlerle gen aktarımı kalsiyum fosfat, silika, altın, demir-oksit, kuantum tanecikleri, karbon nanotüpler gibi inorganik partiküller ile; katyonik lipitler, lipozomlar, katı lipit nanopartiküller, niozomlar, emülsiyonlar gibi lipit yapılı ve polimerzomlar, dendrimerler, polimerik nanopartiküller gibi polimer yapılı ilaç taşıyıcı sistemler ile yapılabilmektedir (1-6).

Gen tedavisi tıbbi ürünleri, FDA, EMA ve TİTCK tarafından ileri tedavi tıbbi ürünleri kapsamında sınıflandırılan biyolojik ürünlerdir (2-4, 7, 8). Genetik bir dizinin düzenlenmesi, onarılması, değiştirilmesi, eklenmesi veya silinmesi için spesifik bir transgeni (terapötik dizi) ifade etmek için tasarlanmış genetik bir yapıyı içeren bir vektör veya taşıyıcı formülasyon/sistemden oluşurlar. Çıplak nükleik asitler, kompleks nükleik asitler, viral olmayan vektörler, viral vektörler ve genetik olarak değişikliğe uğratılmış hücreler gen tedavisi tıbbi ürünlerine dahildir (7, 9). mRNA, shRNA, CRISPR/Cas sistemi, ZFN, TALEN gibi nükleik asit dizilerinin aktarılması ile gen susturma, ekzon atlama, gen düzenleme, gen yok etme ve nükleotit değişiklikleri yapılarak; genetik bir dizinin, onarılması, eklenmesi veya silinmesi mümkün olabilmektedir (1-4, 9).

Yeni geliştirilmekte olan ileri tedavi ürünlerinin %49'unu gen tedavisi ürünleri oluşturmaktadır. Gen tedavisi alanında ilaç araştırma geliştirme çalışmaları hematolojik kanserler başta olmak üzere, kanser, genetik hastalıklar, endokrin ve metabolik hastalıklar, otoimmün hastalıklar, kardiyovasküler hastalıklar, nadir hastalıklar, nörolojik hastalıklar, hematolojik hastalıklar ve enfeksiyon hastalıklarını kapsamaktadır (2-6, 10). Günümüzde FDA tarafından onaylı 46 adet ve EMA tarafından onaylı 25 adet gen tedavisi tıbbi ürünü bulunmaktadır ve 13 adet yeni gen tedavisi ürünü ruhsatlandırma aşamasındadır. Klinik öncesi faz araştırmalarında 1461 adet gen tedavisi tıbbi ürünü bulunmakta olup; 361 adet ürün Faz 1, 330 adet ürün Faz 2 ve 45 adet ürün Faz 3 klinik araştırma aşamasındadır. Geliştirilmekte olan gen tedavisi ürünlerinin %62'si ex-vivo, %38'i in-vivo tedaviyi kapsamaktadır (10).

Gen tedavisi araştırmaları ve onaylı gen tedavisi ürünleri pek çok hastaya umut veriyor olsa da; yüksek maliyet ve özel donanımlı merkezlerde hazırlanabilir ve uygulanabilir olmaları nedeniyle hastaların ilaca erişebilmeleri kısıtlıdır.

Referanslar:

1. Demir Dora, D. (2021). Gen tedavisinde kullanılan viral olmayan taşıyıcı sistemler. In: G. Bağcı (Ed.) Gen ve Hücre Tedavisinde Güncel Gelişmeler, (pp. 20-26). Ankara: Türkiye Klinikleri
2. Devrim Demir Dora D, Ongun Mehmet Saka, Gen Tedavisi Tıbbi Ürünleri. In Asuman Bozkır, İlkay Yıldız, Eds. Cumhuriyet'in 100. Yılında Eczacılıkta Yenilikler 4, sayfa 337-350, ISBN: 978-605-136-748-4, 1. Basım, 29.12.2023, Ankara Üniversitesi Basımevi, Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Yayın No: 131, Ankara Üniversitesi Yayınları No: 841, Ankara.
3. Büşra Cesur-Ergün, Devrim Demir-Dora, Gene Therapy in Cancer, Journal of Gene Medicine, June 2023, DOI 10.1002/jgm.3550
4. Devrim Demir Dora, Gene Therapy Methods in Thalassemia and Hemoglobinopathies. In Duran Canatan, Özlem Zümrüt, Zekiye Özdemir, Eds. Thalassemia and Hemoglobinopathies, Cahpter 12, pp 452-461, ISBN: 978-625-371-028-6, 1st Edition, February 2024, Nobel Akademik Yayıncılık Eğitim Danışmanlık Tic. Ltd. Şti. Atlas Akademik Basım Yayın Dağıtım Tic. Ltd. Şti., Ankara
5. Demir Dora, D. (2020). ALS Hastalığında İleri Tedaviler: Gen ve Hücre Tedavileri, in: H. Uysal (Ed.) Nadir Hastalık Olarak ALS, (pp. 273-290). Ankara: Koza Matbaacılık, Palme Yayınevi
6. Devrim Demir-Dora, Gene Delivery to Triple-Negative Breast Cancer Cells by Folic Acid-Polyethyleneimine Polyplexes, FABAD J. Pharm. Sci., 48, 3, 469-480, 2023 Doi: 10.55262/fabadeczacilik.1347084
7. European Medicines Agency (2015) Reflection paper on classification of advanced therapy medicinal products. EMA/CAT/600280/2010. Retrieved October 17, 2023, from https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/reflection-paper-classification-advanced-therapy-medicinal-products_en-0.pdf
8. Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu, İleri Tedavi Tıbbi Ürünleri Ruhsatlandırma Yönetmeliği, 32203 sayılı Resmi Gazete, 27 Mayıs 2023.
9. European Medicines Agency (2018). Guideline on the quality, non-clinical and clinical aspects of gene therapy medicinal products, Committee for Advanced Therapies (CAT), Retrieved March 22,2018, from https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-quality-non-clinical-clinical-aspects-gene-therapy-medicinal-products_en.pdf
10. ASGCT, 2025- https://www.asgct.org/uploads/files/general/Landscape-Report-2025-Q2.pdf

İlaç ve Tıbbi Cihaza Erişimi Güçlendirmede Kapsamlı Stratejiler ve Yenilikler

Doç. Dr. Elif Hilal VURAL
Lokman Hekim Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Ana Bilim Dalı

Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre küresel ölçekte yaklaşık 2 milyar insanın temel ilaçlara düzenli erişimi bulunmamaktadır. İlaç erişimini etkileyen faktörler ülkeden ülkeye ülkelerin nüfus ve epidemiyolojik özelliklerine, gelişmişlik seviyesine, üretim ve tedarik zincirlerine ve sağlık sistemine göre farlılık gösterebilmektedir.

İlaç erişimine ilişkin kısıtlılıkların engellenmesinde akılcı ilaç seçimlerinin yapılması, sürdürülebilir bir finansman yapısının kurulması, uygun bir fiyat politikası yürütülmesi ve güvenilir sağlık ve tedarik sistemlerinin kurulması her sağlık sisteminin gözetmesi gereken kavramlardır.

Her ülkenin kendi ihtiyaçlarına yönelik önceliklerini belirlemesi ilaç erişiminin arıtılmasının ilk aşamasını oluşturmaktadır. Mevcut durumun değerlendirilmesi güçlü ve gelişime açık alanların belirlenmesine de katkı sağlayacaktır. İlaç ve tıbbi cihaza erişimin güçlendirilmesi için ulusal ve küresel ölçekte koordineli stratejiler geliştirilmelidir. Gelişen dünyada gelişen teknolojiler, yenilikçi yaklaşımlar farklı fırsatları da beraberinde getirmektedir.

İlaç ve tıbbı cihaza erişimin temelini regülasyon ve politika temelli stratejiler oluşturmaktadır. Onay süreçlerine ilişkin regülasyonların düzenlenmesi, sağlık teknolojilerinin değerlendirmesinin yaygınlaştırılması bu yolla fiyatlandırma ve geri ödeme politikalarının şeffaflaştırılması çoğu ülkenin önceliklendirdiği başlıklardır.

Tedarik zincirlerinin güçlendirilmesi, kritik ilaç ve tıbbi cihazların lokal üretiminin teşviği, tedarik kanallarının artırılması, biyobenzer ürünlerin yaygınlaştırılması erişilebilir ve sürdürülebilir sağlık hizmetlerine katkı sağlayacaktır.

Ar-Ge yenilikçi teknolojilerin desteklenmesi, biyoteknolojik ürünlerin, gen ve hücre terapilerinin erişilebilir kılınması inovasyonu destekleyen mekanizmaların geliştirilmesi yenilikçi tedavilere erişimin güçlendirilmesinde öne çıkan başlıklardır.

Stratejik stok yönetimine yönelik takip sistemlerinin geliştirilmesi, dijital uygulamalar, yapay zeka uygulamalarının gerekli alanlara adaptasyonu ilaç ve tıbbi cihaz erişim süreçlerini hızlandıracak ve akılcı ilaç yönetimine katkı sağlayacaktır.

Yenilikçi satın alma modellerinin geliştirilmesi, risk paylaşım anlaşmaları, değer temelli fiyatlandırma ve geri ödeme politikaları ile yeni moleküllere erken erişimin sağlanması ilaç ve tıbbi cihaz erişiminin bir başka boyutunu oluşturmaktadır. Erken erişim programlarının yaygınlaştırılması, klinik araştırmaların ve klinik araştırmalara katılan hasta sayısının artırılması hasta odaklı erişimi artıran yaklaşımlardır.

Dijital kayıt sistemlerinin iyileştirilmesi, bu anlamda gerçek yaşam verilerinin elde edilebilir ve kullanılabilir veri setleri haline getirilmesi onay aşamalarının hızlandırılmasına ve ilaçlarının etkililik ve güvenliliğine ilişkin sağlık sonuçlarının değerlendirilmesine katkı sağlayacaktır.

İlaç ve tıbbi cihaz sektörlerinde üretim odaklı stratejiler ilaç erişiminin geliştirmesinin sadece bir boyutunu oluşturmaktadır. Akılcı ilaç kullanımının teşvik edilmesi, sağlık okur yazarlığının artırılması hastaların tedavi uyumunun artmasına, ilaç etkileşimlerinin azalmasına, tedavi başarısının artmasına sürdürülebilir finansmana katkı sağlayacaktır.

Bu kapsamlı stratejiler, ilaç ve tıbbi cihazlara erişimdeki yapısal ve finansal engelleri aşmayı, aynı zamanda yenilikçi tedavilere ulaşılabilirliği hızlandırmaya ve konvansiyonel tedavilere erişimi sürdürülebilir kılmayı destekleyecektir.

İlaç Araştırmalarında Hayvan İçermeyen Klinik Öncesi 3D Platformların Rolü

Prof. Dr. Zeynep FIRTINA KARAGONLAR
İzmir Ekonomi Üniversitesi Mühendislik Fakültesi Genetik ve Biyomühendislik Bölümü

İlaç geliştirme süreci, aday moleküllerin yaklaşık %90'ının Faz III klinik denemelerinde başarısız olması nedeniyle yüksek riskli ve düşük verimli bir alandır. Bu durumun temelinde, klinik öncesi aşamalarda kullanılan geleneksel modellerin fizyolojik yetersizliği yatmaktadır. 2 boyutlu (2D) hücre kültürü modelleri, hücreler arası etkileşimleri, doku mimarisini ve hücresel organizasyonu yeniden üretememektedir. Hayvan deneyleri ise etik sorunların yanı sıra, insan fizyolojisini doğru yansıtmama riskini de beraberinde getiren türe özgü farklılıklara sahiptir. Bu çelişkiler, toksisite ve tedavi yanıtı değerlendirmelerinde daha doğru, etik ve insanla ilgili metotlara olan acil ihtiyacı gözler önüne sermektedir.

Bu sunum, ilaç keşfi ve klinik öncesi tarama süreçlerinin verimliliğini artırmayı ve çeviri değerini yükseltmeyi hedefleyen hayvan içermeyen 3 boyutlu (3D) platformların çığır açan rolünü incelemektedir. 3D modeller, hücrelerin doğal ortamlarına daha yakın bir şekilde üç boyutlu büyümesine izin vererek, hücresel davranış, etkileşimler ve uyaranlara yanıtlar için fizyolojik olarak daha uygun bir bağlam sunar. Bu modellerde, besin ve oksijen gradyanları, hücre-hücre dışı matris (ECM) etkileşimleri ve farklılaşmış ilaç maruziyeti gözlemlenebilirken, 2D kültürlerdeki tek tip dağılımın sınırlamaları aşılmaktadır. 3D kültürü teknikleri; sferoidler, embriyonik kök hücrelerden veya doku biyopsisinden türetilen ve yüksek organizasyon seviyesine sahip olan organoidler, ve mikroakışkan sistemlerle entegre edilen Çip Üzerinde Organ (OoAC) cihazlarını içerir. Bu sistemler, tek bir organın in vivo fizyolojisini taklit etme yeteneği sunarak, karaciğer, böbrek ve sinoviyum gibi spesifik organ modellerinin oluşturulmasına olanak tanır.

Özellikle onkolojide, hasta kaynaklı organoidler (PDO) ile oluşturulan "yaşayan biyo-bankalar", kişiselleştirilmiş tıp ve geniş ölçekli ilaç taramalarında kullanılmaktadır. Örneğin, kolon kanseri organoidleri üzerinde yapılan büyük ölçekli bir tarama, kanser kök hücrelerini hedefleyen ve klinik aday haline gelen bispesifik bir antikor olan MCLA-158'in (Petosemtamab) keşfedilmesini sağlamıştır. Kanser sferoidlerinde M1 ve M2 makrofajlar ile yapılan ortak kültür çalışmaları ise tümör mikroçevresi üzerine değerli bilgiler sunmaktadır. Ayrıca, bu yaklaşımlar yalnızca kanserle sınırlı kalmamış; Osteoartrit (OA) gibi hastalıkların araştırmasında, ex vivo doku kültürü sistemleri ve sinoviyum-on-a-chip modelleri kullanılarak kolinerjik anti-enflamatuar yolak aktivasyonu gibi mekanizmalar incelenmiştir.

Sonuç olarak, 3D platformlar, günümüz ilaç araştırmalarında daha etik, doğru ve insan fizyolojisine uygun sistemler sunarak bir paradigma değişimine öncülük etmektedir. FDA ve Birleşik Krallık gibi kurumların hayvan deneylerinin yerine alternatif metotları teşvik eden yeni stratejileri, bu teknolojilerin hızla benimsenmesi gerekliliğini pekiştirmektedir. Bu teknolojilerin daha da geliştirilmesi, özellikle immün sistem gibi sistemik özellikleri de kapsayan daha karmaşık, entegre modellerin ortaya çıkmasına zemin hazırlayarak, ilaç geliştirme süreçlerinin geleceğini şekillendirecektir.

Kardiyovasküler Sistem Hastalıklarında Güncel Tedavi Yaklaşımları

Prof.Dr. B. Sönmez UYDEŞ DOĞAN
İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakoloji Ana Bilim Dalı

Kardiyovasküler hastalıklar (KVH), küresel ve ulusal ölçekte mortalite ve morbiditenin en önemli nedenlerinden biri olmaya devam etmektedir. Küresel Hastalık Yükü (2023) verileri, KVH'ye bağlı sağlıklı yaşam yılı kaybının belirgin şekilde arttığını göstermektedir. Türkiye'nin yüksek risk bölgesinde yer alması; hipertansiyon, tip2 diyabet, obezite ve dislipidemi gibi modifiye edilebilir risk faktörlerinin toplumda yaygın görülmesiyle ilişkilidir. Bu nedenle, kardiyovasküler riskin doğru değerlendirilmesi ve kanıta dayalı tedavi yaklaşımlarının uygulanması hem KVH'nin önlenmesi ve yönetimi hem de toplum sağlığı açısından kritik önem taşımaktadır. SCORE2 ve SCORE2-OP algoritmaları, 40–89 yaş arası bireylerde 10 yıllık ölümcül ve ölümcül olmayan kardiyovasküler olay riskini belirlemede temel araçlardır. Bu sınıflama, klasik risk faktörlerinin (yaş,sigara, kan basıncı, non-HDL-kolesterol, cinsiyet) yanı sıra gestasyonel diyabet, preeklampsi, erken menopoz, uyku apnesi, otoimmün hastalıklar ve ciddi ruhsal hastalıklar gibi risk değiştiricilerini de dikkate alarak kişiselleştirilmiş tedavi stratejilerinin oluşturulmasına katkı sağlamaktadır.

Aterosklerotik KVH gelişiminde LDL partiküllerinin damar duvarında kümülatif birikimi belirleyici bir rol oynar. Bu nedenle "ne kadar erken o kadar iyi" ve "ne kadar düşük o kadar iyi" ilkeleri LDL-kolesterolü düşürme stratejilerinin ve güncel tedavinin temelini oluşturur. Statinler LDL düşürücü tedavinin temel ajanlarıdır; ancak ezetimib, bempedoik asit ve PCSK9 inhibitörleri ile yapılan basamaklı kombinasyonlar, yüksek ve çok yüksek riskli hastalarda hedef değerlere ulaşmayı kolaylaştırmaktadır. Ancak, statin intoleransı ve monoterapi ile yetersiz yanıtlar yeni lipid düşürücü ajanlara gereksinimi sürdürmektedir. siRNA temelli PCSK9-inhibitörleri (inklisiran), oral PCSK9-inhibitörleri, rekombinant füzyon proteinleri ve CRISPR tabanlı gen düzenleme teknolojileri gelecekte LDL yönetimine önemli katkı sağlayabilecek yenilikçi seçeneklerdir.

LDL hedeflerine ulaşılsa bile rezidüel kardiyovasküler risk devam edebilmektedir. Rezidüel lipoprotein riskinin temel bileşenleri arasında trigliseritten zengin lipoproteinler(TRL), remnant kolesterol ve lipoprotein (Lp)(a) yer alır. Remnant partiküller endotelde inflamasyonu artırır, monosit akümülasyonunu kolaylaştırır ve plak rüptürüne zemin hazırlar. Lp(a) ise güçlü ve kalıcı bir genetik risk belirtecidir. ApoCIII inhibitörleri (olezarsen, volanesorsen, plozasiran) ve ANGPTL3/4 inhibitörleri (evinacumab, zodasiran, solbinsiran) TRL-remnant lipolizini artırarak remnant kolesterolü düşürme potansiyeli taşır. Yeni CETP inhibitörü obicetrapib'de remnant kolesterol ve non-HDL-kolesterolün azaltılmasında etkili bir tedavi adayıdır. Pelacarsen ve olpasiran gibi RNA temelli ajanlar ise Lp(a) düzeylerinde dramatik düşüş sağlayarak KV riskin azaltılmasında klinik uygulamaya girmesi beklenen güçlü seçeneklerdir.

Rezidüel riskin ikinci bileşeni inflamasyondur. hs-CRP yüksekliği LDL'den bağımsız olarak kardiyovasküler olay riskini artırır. IL-1β inhibitörü kanakinumab ve düşük doz kolşisin, inflamatuvar yanıtı baskılayarak majör kardiyovasküler olaylarda anlamlı azalma sağlamıştır. Kolşisin, LDL düzeyini değiştirmeden rezidüel inflamatuvar riskin azaltılmasında klinik pratiğe giren ilk oral tedavi olmuştur.

Metabolik bozuklukların KVH ile ilişkisi kapsamında SGLT2 inhibitörleri (dapagliflozin, empagliflozin) ve GLP-1 reseptör agonistleri (liragludid, semaglutid) sağladıkları glisemik kontrolden bağımsız, kardiyovasküler ve renal koruyucu etkileri nedeniyle güncel tedavinin vazgeçilmez bileşenleri hâline gelmiştir. SGLT2 inhibitörleri glomerüler basıncı azaltır, kalp yetmezliğine bağlı hastane yatışlarını düşürür, inflamasyonu hafifletir ve oksidatif stresi azaltır. GLP-1 agonistleri ise kilo kaybı, viseral yağ azalması, endotel fonksiyonunda iyileşme ve aterosklerotik plak stabilizasyonu yoluyla anlamlı kardiyovasküler yararlar sağlar. Yeni nesil ikili inkretin agonisti tirzepatid (GLP-1+GIP) ve üçlü agonist retatrutide (GLP-1+ GIP+glukagon agonisti), obezite ve metabolik sendrom yönetiminde güçlü terapötik adaylar olarak öne çıkmaktadır.

Sonuç olarak, güncel KVH tedavisi, yalnızca LDL düşürmeye odaklanan geleneksel yaklaşımın ötesine geçmiş; lipid alt fraksiyonlarının, inflamasyonun, metabolik bozuklukların ve obezitenin birlikte hedeflendiği bütüncül bir tedavi yaklaşımına dönüşmüştür. RNA temelli lipid tedavileri ve metabolik etkili güçlü ajanlar, KVH tedavisinin geleceğini şekillendirecek yeni terapötik seçenekler olarak öne çıkmaktadır.

Parkinson Hastalığının Bağırsak-Kökenli Mekanizmaları: Enterik Glia, İnflamasyon ve Mikroakışkan Çip Modelleri Üzerine Deneysel Yaklaşımlar

Dr. Öğr. Üyesi Dilara NEMUTLU SAMUR
Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Ana Bilim Dalı

Parkinson hastalığı (PH)'nın patogenezi uzun yıllar boyunca santral sinir sistemi odaklı bir süreç olarak değerlendirilse de güncel sınıflandırma hastalığın farklı başlangıç noktalarına sahip iki alt tipe ayrılabileceğini göstermektedir: body-first (vücut-öncelikli) ve brain-first (beyin-öncelikli). Body-first alt tipte patoloji bağırsak veya periferik otonom yapılarda başlamakta ve daha belirgin non-motor semptomlarla seyretmektedir. Motor semptomlardan on yıllar önce ortaya çıkan kabızlık, gastroparezi ve disfaji gibi gastrointestinal sorunlar, hastalığın bağırsak kökenli olabileceğinin en önemli klinik göstergelerindendir. Ayrıca PH'nin patolojik ayırt edici özelliği olan yanlış katlanmış α-sinüklein agregatlarının motor belirtiler ortaya çıkmadan 20 yıl öncesine kadar enterik sinir sisteminde tespit edilmiş olması, patolojinin bağırsakta başlayıp vagus siniri boyunca beyne yayıldığı teorisini desteklemektedir.

Bu periferik başlangıç modelinin merkezinde, enterik sinir sistemindeki astrosit benzeri hücreler olan enterik glial hücreler (EGC) yer almaktadır. EGC'ler protein homeostazı, immün yanıtların düzenlenmesi ve sinaptik mikroçevrenin korunmasında kritik rol oynar. PH'nin erken evrelerinde EGC aktivasyonunun artmış olması, bağırsaktaki patolojinin yalnızca pasif bir birikim süreci değil, aktif bir glial yanıtla şekillendiğini düşündürmektedir. EGC aktivasyonu, bağırsak bariyer bütünlüğünün bozulmasına, proinflamatuvar sitokin salımının artmasına ve α-sinüklein homeostazının değişmesine yol açarak patolojik protein birikimi için elverişli bir ortam oluşturabilir. Bu mekanistik çerçeve, rotenon ve lipopolisakkarit (LPS) gibi maddelerle oluşturulan geleneksel PH modellerinden elde edilen bulgularla da desteklenmektedir. Bu modellerde hem bağırsakta hem de beyin sapı ve substansiya nigra gibi merkezi bölgelerde α-sinüklein birikimi ve dopaminerjik nöron kaybı gözlenmiştir; ayrıca EGC aktivasyon belirteçlerinde artış rapor edilmiştir. Ancak bu modellerin sonuçları her zaman tutarlı değildir. Bu uyumsuzluklar, kompleks insan fizyolojisinin klasik hayvan modelleri ve iki boyutlu hücre kültürleri tarafından sınırlı ölçüde temsil edilebildiğini göstermekte, translasyonel araştırmalar için daha gelişmiş modellere duyulan ihtiyacı ortaya koymaktadır.

Geleneksel modellerin sınırlılıklarını aşmak ve PH'nin bağırsak kökenli mekanizmalarını daha yüksek doğrulukla incelemek amacıyla, insan organlarının en küçük işlevsel birimlerini mikroakışkan cihazlar içerisinde taklit eden çip-üstü-organ sistemleri dikkat çekmektedir. Bu platformlar, hücrelerin üç boyutlu mimarisini, mekanik kuvvetleri, hücre-hücre etkileşimlerini ve fizyolojik sıvı akışını gerçeğe en yakın şekilde yeniden oluşturarak bağırsak-beyin iletişimini incelemek için uygun bir deneysel ortam sağlar. Bu bağlamda geliştirdiğimiz çip-üstü-bağırsak-beyin-aksı modelinde, enterik glia ve dopaminerjik nöronlar aynı çip üzerinde fiziksel olarak ayrılmış fakat işlevsel olarak bağlı iki kompartman içinde kültüre edilecektir. Böylece patolojik α-sinüklein formlarının glial hücrelerden nöronlara zamana bağlı yönlü taşınımı, TLR4 aracılı inflamasyonun bu sürece etkisi ve glia aracılı otofaji yanıtlarının rolü yüksek çözünürlükte incelenebilecektir. Elde edilen çok parametreli veriler makine öğrenmesi algoritmalarıyla analiz edilerek hastalığın prodromal dönemine özgü sınıflandırıcı özelliklerin belirlenmesine olanak tanıyabilecektir.

Bu yaklaşım, PH'nin bağırsak kökenli alt tiplerinde erken patolojik olayları mekanistik düzeyde anlamayı, translasyonel açıdan güvenilir bir in vitro model oluşturmayı ve gelecekte kişiselleştirilmiş tanısal ve terapötik stratejiler için temel oluşturmayı hedeflemektedir.

Mesane Disfonksiyonlarinda Hücre İçi Kalsiyum Sinyal Yolaklari: Deney Hayvani Modelinden İnsan Dokusuna

Prof. Dr. Nezahat Tuğba DURLU KANDİLCİ, FBPhS
Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakoloji Ana Bilim Dalı

Mesane, pelvis boşluğunda yer alan, idrarı geçici olarak depolayan ve işeme ile uzaklaştıran bir organdır. Sağlıklı bireylerde işeme fizyolojisi mesane depolama fazında detrusor düz kasının gevşemesi ve üretral sfinkter kasının kasılması, boşaltım fazında ise bu durumun tersi ile gerçekleşir. Detrusor, asetilkolin, karbakol, prostaglandinler, histamin, serotonin, sfingozin-1-fosfat ve tripsin gibi agonistler varlığında kasılmaktadır. Mesanede görülen patolojiler sonucunda gelişen mesane disfonksiyonlarında artan işeme frekansı ile karakterize olan aşırı aktif mesane sendromu görülebilir. Detrusordaki bu değişiklikler altında yatan hücre içi mekanizmalar henüz tam olarak aydınlatılmamıştır.

Kasılmanın hücresel mekanizmalarını incelemek için hücre membranına kimyasal ajanlar ile permeabilizasyon işlemi uygulanan çizgili ve düz kas preparatları kullanılmaktadır. Triton X-100, saponin, β-eskin ve α-toksin gibi kimyasal permeabilizasyon maddeleri kullanılarak hücre membranının özellikleri bakımından farklı kas preparatları elde edilebilmektedir. Bu preparatlarda hücre dışı ve hücre içi ortamlar aynı iyonları içermekte ve bu iyonların konsantrasyonları kontrol edilebilmektedir. β-eskin, hücre membranında 150 kDa'a kadar maddelerin geçişine izin verecek büyüklükte delikler oluşturmakta ve reseptör-efektör kenetlenmesini etkilememektedir, bu da agonist ile indüklenen kasılma yanıtlarının incelenmesine olanak vermektedir. Hücre içi kalsiyum depolarından başlıcası olan sarkoplazmik retikulum, hem serbest kalsiyum konsantrasyonundaki artış ile aktive olan ryanodin reseptörlerine hem de agonist ile stimülasyon sonucunda üretilen inozitol trifosfat (IP3) ile aktive olan IP3 reseptörlerine sahiptir. Son yıllarda keşfedilen ve hücre içi kalsiyum salıveren farklı ikincil ulaklar olan piridin nükleotidleri siklik-ADP-riboz (cADPR) ile nikotinik asid adenin dinükleotid fosfat (NAADP) da hücre içi farklı kalsiyum depolarını aktive edebilmektedir. G-proteinine kenetli reseptörler agonistler ile aktive olduklarında, eğer ortamda kalsiyum ve miyozin hafif zincir kinaz aktivitesi sabit ise, kalsiyuma verilen kasılma yanıtı eğrisinde sola kayma oluşur ve bu fizyolojik olaya da kalsiyum sensitizasyonu denir. Bu kasılma mekanizmalarının her biri permeabilize düz kaslarda sarkoplazmik retikulum IP3 reseptörü blokörü heparin, sarkoplazmik retikulum ryanodin kanalı blokörü ryanodin, sarkoplazmik retikulum Ca-ATPaz pompası inhibitörü siklopiazonik asit ve mitokondri proton pompası inhibitörü FCCP gibi maddeler kullanılarak incelenebilir.

Mesane disfonksiyonlarının nedenleri arasında yaşlanma, interstisiyel sistit / ağrılı mesane sendromu (İS/AMS), menopoz ve tümörler sayılabilir. Bu disfonksiyonlarda reaktif oksijen türevlerinden hidrojen peroksit, hidroksil radikali ve süperoksit anyonu ile gazotransmitterlerden nitrik oksit, hidrojen sülfür ve karbon monoksit de rol oynayabilir. Yıllar içinde devam eden deneylerimizde, mesane disfonksiyonları ile ilişkili moleküllerin ve ikincil ulakların rollerini siklofosfamid ile sistit oluşturulmuş ya da overektomi ile menopoz başlatılmış sıçan, fare, kobay gibi deney hayvanı modellerinin mesane detrusor düz kasını β-eskin ile permeabilize ederek agonist aracılı kasılma yanıtları üzerinden in vitro olarak inceledik. Ancak, deney hayvanı modelleri ile elde edilen bulguların insan dokusuna nasıl ekstrapole edilebileceği her zaman soru işareti olarak kalmıştır. Farklı deney hayvanlarından farklı yanıtlar elde edilmesi de yine insan dokusunda çalışma gereksinimini getirmiştir. Dolayısı ile, bu konuda ilk kez β-eskin ile permeabilize edilmiş insan mesane detrusor düz kas şeritlerinde hücre içi kasılma yolaklarının araştırılması hedefi ile Hacettepe Üniversitesi Erişkin Hastanesinde opere edilen hastalardan etik kurul izni çerçevesinde elde edilen tümörlü ve tümörsüz dokularda agonist aracılı kasılma yanıtları incelenmiştir. Birçok mesane kanseri hastası, mesane disfonksiyonuna işaret eden artmış aciliyet hissi, sık idrara çıkma ve ani idrar kaçırma gibi alt üriner sistem semptomları ile kliniğe başvurduğu için önceden deney hayvanları modellerinde çalışılan hücre içi sinyal transdüksiyonu yolaklarının insan dokusunda çalışılabilmesi tedavi stratejilerinin belirlenmesini açısından önemlidir.

H_2S: Yeni Ufuklar

Prof. Dr. Günay YETİK ANACAK
Acıbadem Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakoloji Ana Bilim Dalı

Hidrojen sülfür (H_2S), 18. yüzyılda toksik bir gaz olarak tanımlanmış olsa da, günümüzde endogen bir gazotransmitter olduğu kabul edilmektedir (1). H_2S sinir sistemi, kardiyovasküler yapı, immün yanıt, metabolizma ve solunum sistemi üzerinde düzenleyici rollere sahiptir. H_2S, özellikle protein persülfürasyonu, mitokondriyal enerji metabolizmasının düzenlenmesi, iyon kanallarının modülasyonu, mTOR ve Nrf2/Keap1 gibi hücresel sinyal yollarının kontrolü üzerinden etkilerini gösterir (2).

Preklinik çalışmalar, H_2S donörlerinin oksidatif stresi azaltıcı, anti-inflamatuvar, antiapoptotik, anjiyogenezi destekleyici ve doku koruyucu etkilerini ortaya koymuştur. Miyokard enfarktüsü ve iskemik-reperfüzyon modellerinde H_2S; infarkt alanını küçültmekte, oksidatif stresi azaltmakta ve sol ventrikül fonksiyonlarını iyileştirmektedir. H_2S, vasküler gevşeme, düz kas proliferasyonu inhibisyonu ile de miyokardiyal korumaya destek sağlamaktadır.

H_2S erektil fonksiyonda da önemli bir role sahiptir (3). Hem hayvan modelleri hem insan penil arter çalışmalarında, H_2S donörlerinin cGMP aracılı gevşemeyi artırdığı ve endotel disfonksiyonunda kompensatuvar rolde olduğu gösterilmiştir (3,4). Metabolik sendrom, diyabet ve komplikasyonlarında H_2S; glukoz homeostazının düzenlenmesi, insülin duyarlılığının artırılması ve hücresel oksidatif hasarın azaltılmasıyla koruyucu etki oluşturur.

Solunum sistemi hastalıklarında H_2S; sitokin yanıtını baskılar, antiviral ve antioksidan etki gösterir, pulmoner hipertansiyon ve fibrotik süreçlerde iyileştirici potansiyele sahiptir. Biz de resveratrol analoğu bir molekül olan CPD2 nin akciğer dokusunda oksidatif stres altında azalan endojen H_2S üretimini restore eden bir terapötik aday olduğunu gösterdik (5)

Nörodejeneratif hastalıklarda H_2S; asetilkolinesteraz inhibisyonu, amiloid agregasyonunun azaltılması, mitokondriyal fonksiyonun desteklenmesi ve nöroinflamasyonun baskılanması gibi çoklu mekanizmalarla nöroprotektif etkiler sunmaktadır. H2S donörlerinin nahoş kokuları, doz ve güenirlik konusunda ileri araştırmalar gerektirmesi ve etki sürelerinin kısalığı nedeniyle, ilaç yeniden konumlandırma H_2S araştırmalarında önemli bir strateji olarak öne çıkmaktadır.

Bu çerçevede 2021'de EPHAR kongresinde SGLT2 inhibitörü, Empagliflozin (EMPA) inin endojen H_2S sentezini artırabileceği ilk kez göstermiştik (6). STZ ile indüklenen diyabetik sıçanlarda oral EMPA tedavisi, kan şekeri kontrolünden bağımsız olarak, beyin dokusunda endojen H_2S düzeylerini artırmış ve diyabete bağlı oksidatif stres yükünü H_2S bağımlı bir şekilde normalize etmiştir (6,7). Ayrıca, sağlıklı ve pirogallol kaynaklı oksidatif stres koşullarında da ex vivo EMPA uygulamasının, endojen H_2S oluşumunu anlamlı biçimde yükselttiğini gösteren sonuçlarımız, EMPA'nın nöroprotektif etkilerinin yalnızca glisemik düzelme ile değil, H_2S üretimini artıran yeni bir mekanizma üzerinden de ortaya çıktığını ortaya koymaktadır (7).

Sonuç olarak H_2S, geniş biyolojik etkileri ve çoklu hedef mekanizmaları sayesinde kardiyovasküler, nörolojik, metabolik, respiratuvar ve ürolojik birçok hastalıkta umut vadeden bir tedavi hedefi olarak değerlendirilmektedir. Yeniden konumlandırılmış ilaçlarla bu engelleri aşmak, H_2S'in terapötik potansiyelini klinik pratiğe taşıyabilecek farmakoekonomik ve sürdürülebilir bir yaklaşım olarak ufukta parlamaktadır.

Kaynaklar

1. Kimura H Hydrogen Sulfide (H2S) and Polysulfide (H2Sn) Signaling: The First 25 Years.Biomolecules. 2021 Jun 16;11(6):896.
2. Rui Wang Two's company, three's a crowd: can H2S be the third endogenous gaseous transmitter? FASEB J 2002 Nov;16(13):1792-8.

3. Yetik Anacak G. Y., Sorrentino R., Linder A. E., Murat N. Gas What: No İs Not The Only Answer To Sexual Functionet Al., 2015, Br J Pharmacol, 172, 1434-1454
4. Ozbek EN, Istanbullu H, Kızrak U, Alan Albayrak E, Sevin G, Yetik-Anacak G. The Effects of Novel Triazolopyrimidine Derivatives on H2S Production in Lung and Vascular Tonus in Aorta. Pharmacology. 2023;108(6):530-539
5. Yetik Anacak G. Y., Dikmen A., Coletta C., Mitidieri E., Dereli M., Donnarumma E., Bianca R. D. D. V., Sorrentino R. Hydrogen Sulfide Compensates Nitric Oxide Deficiency İn Murine Corpus Cavernosum, 2016, Pharmacol Res, 113, 38-43
6. Ozbek E. N., Yeşilyurt Dirican Z. E., Arıoğlu İnan E., Anacak G. Y. Empagliflozin İnduces H2s Formation İn Diabetic Rat Brain. 8th European Virtual Congress Of Pharmacology (Ephar 2021).
7. Ozbek E. N., Yeşilyurt Dirican Z. E., Makal M., Arıoğlu İnan E., Anacak G. Y. Empagliflozin Protects Against Oxidative Stress İn The Diabetic Brain By Inducing H2S Formation. Pharmaceuticals, Vol.18, No.9, 2025

EACPT Üye Ülkelerinde Ulusal Farmakogenetik Test Uygulama Durumu

Doç. Dr. Zeynep Güneş ÖZÜNAL
İstanbul Atlas Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Ana Bilim Dalı

Farmakogenetik, bireyler arasındaki genetik varyasyonların ilaçların farmakokinetik ve farmakodinamik özellikleri üzerindeki etkilerini inceleyen ve bu bilgiler doğrultusunda ilaç tedavisinin bireyselleştirilmesini amaçlayan bir yaklaşımdır. Farmakogenetik testler, ilaç etkinliğini ve güvenliliğini optimize etme potansiyeli nedeniyle klinik farmakoloji için oldukça önemlidir. Genetik alanındaki teknolojik gelişmeler ve farmakogenetik testlerin erişilebilirliğinin artmasına rağmen bu testlerin klinik uygulamaya entegrasyonu yeterli düzeye ulaşmamıştır ve ülkeler arasında önemli farklılıklar göstermektedir. Avrupa Klinik Farmakoloji ve Tedavi Derneği (European Association for Clinical Pharmacology and Therapeutics, EACPT) Kariyerinin erken döneminde olan Klinik Farmakologlar Çalışma Grubu tarafından geliştirilen ve 30 ülkeye gönderilen 22 maddelik elektronik anket soruları Türk Farmakoloji Derneği adına yanıtlanmıştır. EACPT üye ülkeleri arasında farmakogenetik uygulamaların yaygınlığı ve entegrasyon düzeyi belirgin biçimde heterojendir. Hollanda, DPWG rehberleri ve ulusal elektronik sağlık kayıtları ile ilaç sistemlerine entegre klinik karar destek altyapıları sayesinde en ileri uygulama örneklerinden birini sunmaktadır. Danimarka ve Estonya'da panel tabanlı testler ve popülasyon temelli genomik çalışmalar öne çıkarken, Fransa'da "Genomik Tıp 2025" planı kapsamında ulusal dizileme ve veri analiz merkezleri kurulmuştur. Avrupa Farmakogenomik ve Kişiselleştirilmiş Tedavi Derneği (European Society of Pharmacogenomics and Personalised Therapy) 2025 kongresinde sunulmuş olan EACPT anket verileri sağlık profesyonellerinde eğitim yetersizliği, laboratuvar altyapı sınırlılıkları ve klinik karar destek sistemlerinin yetersizliğinin uygulamayı kısıtladığını göstermektedir.

Klinik entegrasyonun başarısı; sağlık politikaları, geri ödeme mekanizmaları ve eğitim programlarının yanı sıra yenilikçi, hızlı ve klinik pratiğe uyarlanabilir test teknolojilerinin geliştirilmesine de bağlıdır. Ülkemizde de bu alanda geliştirilme aşamasında olan farmakogenetik testler bulunmaktadır. Buna örneklerden biri TÜBİTAK 2219 doktora sonrası araştırma programı kapsamında desteklenen "İnflamatuvar Bağırsak Hastalığında Bireyselleştirilmiş Farmakoterapi" başlıklı proje çerçevesinde, interferometric reflectance imaging sensor (IRIS) tabanlı biyosensör teknolojisi kullanılarak, azatioprinin farmakogenetiği ile ilişkili TPMT ve NUDT15 gen polimorfizmlerinin hızlı, işaretleme gerektirmeyen (label-free) ve yüksek duyarlılıkla saptanmasına yönelik testlerin geliştirilmesi hedeflenmektedir. Tıp fakültesi mezuniyet öncesinde ve farmakolojinin yanı sıra kardiyoloji, psikiyatri, nöroloji gibi ilgili uzmanlık eğitim programlarında farmakogenetik testlere yer verilmesi önemlidir.

Sonuç olarak, erişilebilir ve hızlı farmakogenetik tanı testleri; eğitimin yaygınlaştırılması, geri ödemenin düzenlenmesi, klinik çalışmaların yapılması farmakogenetik testlerin rutin klinik pratiğe etkin ve sürdürülebilir biçimde entegrasyonunu sağlamaya katkı sağlayacaktır.

Farmakolojide Uluslararası Fırsatlar: Avrupa Birliği ve Küresel Projeler

Dr. Öğr. Üyesi Cafer YILDIRIM,
Ankara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Temel Tıp Bilimleri Ana Bilim Dalı, Tıbbi Farmakoloji

Farmakolojide Uluslararası Fırsatlar: Avrupa Birliği ve Küresel Projeler" başlıklı bu sunumda, farmakoloji araştırmalarının küresel düzeyde fonlanması için gereken bütüncül proje ekosistemi, inovasyon temelli yaklaşım ve araştırmacı yapı odaklı stratejiler anlatılmıştır. Farmakoloji bilimi çerçevesinde geliştirilecek projelerde Uluslararası çağrılarda öne çıkan Dünya Sağlık Örgütü, Avrupa Birliği ve Birleşmiş Milletler raporlarına bağlı Küresel sorunlar zemininde araştırma projeleri, nitelikli insan yetişmesinde öne çıkan bireysel hareketlilikleri finanse edebilecek bireysel proje kaynakları ve global farmakoloji ağlarına dahil olmayı, ortak olmayı sağlayacak network projelerini sistematik tanımlamıştır. Farmakologlar, bu çağrılarda iki yöntemle sürdürülebilir proje geliştirebilir. Birincisi her fikir 'Bottom Up' ile bir proje çağrısı ile hayata geçebilir. İkincisi, 'Top Down' her çağrıya uygun bir proje geliştirilebilir. Doğru metodolojik takip ve Farmakologların yetkinlik analizi ile sistemli olarak proje geliştirilmesi sağlanabilir. Uluslararası projeler global konsorsiyumlarla partnerliği ve global yenliklere dahil olmayı sağlar. Bu sayede dünyada ortaya çıkan yeni gelişmelerin içinde ve doğuşunda yer almak mümkün olacaktır. ilaç geliştirme süreçlerinin tüm aşamalarında bilimsel doğruluk, güvenlik ve etkililik ilkelerini bir araya getirerek projelere benzersiz bir katma değer sağlar. Klinik ve preklinik toksisite takibi, doz optimizasyonu, farmakokinetik ve farmakodinamik değerlendirmeler, farmakogenetik gibi kritik alanlarda uzmanlık sunarak araştırma projelerinin güvenli ve uygulanabilir olmasına öncülük ederler. Akılcı ilaç kullanımı, tedavi yanıtının izlenmesi ve bireyselleştirilmiş tıp yaklaşımlarının geliştirilmesi ise farmakologların ulusal ve uluslararası projelerde stratejik konumunu daha da güçlendirir. Bu nedenle farmakologların aktif olarak yer aldığı projelerde bilimsel çıktı kalitesi, klinik uyarlanabilirlik ve insan sağlığına gerçek etkiler belirgin biçimde artmaktadır. Bununla birlikte Farmakoloji eğitiminde yenilikçi ve dijital eğitim uygulamalarına yönelik yeni sistemler ve içerikler oluşturulmasına olanak sağlar. Avrupa Birliği'nin Horizon Europe, ERC, MSCA, EIT, EIC, Eureka ve Erasmus+ gibi programlarının yanı sıra NIH, Innovate UK, NATO gibi uluslararası fon mekanizmalarının farmakologlar için sunduğu hareketlilik, araştırma, ağ kurma ve sürdürülebilir iş birliği olanakları değerlendirilmiştir. Bu kapsamda uygulamaya geçen küresel Farmakoloji projeleri bulma yapay zeka araçları paylaılmıştır. Önümüzdeki dönemde Farmakoloji biliminin dahil olabileceği proje çağrıları paylaşılmıştır. Sunumda, proje tasarımının top-down ve bottom-up stratejilerle nasıl şekillendiği; çağrı-fikir eşleşmesinin önemi; iş paketleri geliştirme, ortak bulma, finansal ve teknik raporlama süreçlerinin yönetimi örneklerle açıklanmıştır. Ayrıca Oxford Üniversitesi, Innovate UK ve British Council gibi kurumlarla yürütülen başarılı ortaklıklar üzerinden, Türkiye'deki farmakoloji araştırmacılarının küresel bilim ağlarına entegrasyonuna yönelik yol haritası sunulmuştur. Bu çerçevede, merkezinde araştırmacının yer aldığı, uluslararasılaşmayı destekleyen dinamik bir proje kültürünün farmakoloji alanında bilimsel etkiyi, inovasyon skoru yüksek farmakolojik çıktıların artmasını ve Ar-Ge fonlanabilirliğini artıracağı vurgulanmıştır.

Çevrimsel Düşünce: Nöroinflamasyondan Bilgi Ekolojisine

Prof. Dr. A. Yağız ÜRESİN
İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Ana Bilim Dalı

Merkezi sinir sistemi hastalıklarının patogenezinde önemli bir yer tutan nöroinflamasyon, akut adaptif yanıtlar ile kronik, maladaptif süreçler arasında dinamik bir denge ortaya koymaktadır. Glial hücre aktivasyonu, sitokin ağları, inflamozomlar, immünometabolik yolaklar ve stres yanıtları bu sürecin temel bileşenlerini oluşturmaktadır. Preklinik çalışmalar, nöroinflamatuvar mekanizmaların farmakolojik olarak hedeflenmesinin hastalık progresyonunu yavaşlatabileceğini düşündürse de, klinik araştırmalardan elde edilen sonuçlar çoğu zaman heterojen ve sınırlı kalmaktadır. Bu durum, yalnızca biyolojik karmaşıklıkla değil, aynı zamanda araştırma modellerinin doğrusal ve parçalı yapısıyla da ilişkilidir.

Nöroinflamasyon farmakolojisi çevrimsel bir perspektifle ele alındığında stres, çevresel faktörler ve sistemik inflamasyonun merkezi sinir sistemi üzerindeki etkilerinin, geri besleme döngüleri üzerinden işlediği görülmektedir. Nöroinflamasyonun tekil hedefler yerine, etkileşim halindeki ağlar üzerinden değerlendirilmesi güncel yaklaşım olmalıdır.

Biyolojide gözlenen bu çevrimsel süreçlerin bilgi üretimi ve bilimsel pratikle olan paralellikleri de dikkate alınmalıdır. Günümüzde artan veri hacmi, “malumatta boğulup bilgiye aç kalma” olarak tanımlanabilecek bir duruma yol açmaktadır. Aşırı veri üretimi; epistemik gürültü, seçici algı ve algoritmik önyargılarla birleştiğinde, anlam üretimini zorlaştırmaktadır. Bu bağlamda, bilgiyi de biyolojik sistemler gibi regülasyona ihtiyaç duyan dinamik bir ekosistem olarak değerlendirmek mümkündür.

Ayrıca, “bilgi ekolojisi” kavramı üzerinden, çevrimsel araştırma modelleri değerlendirildiğinde, gerçek yaşam verilerinin, yapay zekâ destekli analizlerin, multi-omik yaklaşımların ve uyarlanabilir klinik araştırma tasarımlarının; doğrusal değil, geri beslemeli ve öğrenen sistemler olarak kurgulanmasının bilimsel güvenilirliği artıracağı açıktır. Etik veri yönetişimi ve şeffaflığı, bu ekosistemin sürdürülebilirliği açısından temel bileşenler olarak ele almak gerekir.

Sonuç olarak, nöroinflamasyon biyolojisi ile bilgi üretim süreçleri arasında ortak çevrimsel örüntüler bulunmaktadır. Bu örüntülerin anlaşılması, hem nörolojik hastalıkların daha etkin yönetilmesine hem de bilimsel bilginin daha tutarlı ve anlamlı biçimde üretilmesine katkı sağlayacaktır.

Hayvan Çalışmalarında Kanıtı Güçlendirmek: Preklinik Sistematik Derleme ve Meta-Analiz Çalışmalarının Önemi / CAMARADES Türkiye Ulusal Koordinasyon Merkezinin Tanıtımı

Doç. Dr. Selda Emre Aydıngöz
Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Ana Bilim Dalı
CAMARADES Türkiye

Hayvan çalışmalarından elde edilen verilerin klinik uygulamaya güvenilir biçimde aktarılabilmesi, preklinik araştırmaların tasarım kalitesi, metodolojik bütünlüğü ve raporlama şeffaflığı ile doğrudan ilişkilidir. Günümüzde preklinik literatürün önemli bir kısmında randomizasyon ve körleme eksiklikleri, yayın yanlılığı, sınırlı genellenebilirlik, model seçimi hataları ve yetersiz raporlama gibi temel sorunlar bulunmaktadır. Bu durum, yeni tedavilerin klinik aşamada başarısız olmasına, kaynakların verimsiz kullanılmasına ve hayvan refahı açısından etik kaygıların artmasına yol açmaktadır. Bu nedenle preklinik sistematik derleme (SD) ve meta-analiz (MA), dağınık ve heterojen hayvan verisini yapılandırılmış biçimde sentezleyerek daha güvenilir, öngörücü ve translasyona uygun sonuçlar üretmeyi amaçlayan kritik bir yöntem haline gelmiştir.

Preklinik SD&MA; mevcut kanıtı bütüncül olarak özetleme, bilgi boşluklarını tanımlama, çalışma kalitesini eleştirel değerlendirme, tedavi etkisini etkileyen moderatörleri belirleme ve yeni klinik araştırmaların tasarımına yön verme gibi çok katmanlı katkılar sunar. Bu özellikleriyle yalnızca literatürün sentezini değil, aynı zamanda preklinik araştırma pratiğinin iyileştirilmesini de destekler. Meta-analiz, özellikle etki büyüklüğünün nicel olarak hesaplanmasını, heterojenitenin kaynaklarının alt grup analizleri ve meta-regresyonlarla incelenmesini ve mevcut veriden yeni hipotezler üretilmesini mümkün kılar.

Preklinik SD&MA'nın tanınırlığı son yıllarda artmıştır. FDA, EMA ve NIH gibi otoriteler bu çalışmaları teşvik etmekte; birçok Avrupa ülkesinde etik kurullar hayvan deneyi protokollerinde ilgili alandan SD&MA yapılıp yapılmadığını sorgulamaktadır. Ancak buna rağmen küresel ölçekte bağlayıcı bir zorunluluk bulunmamakta, hayvan çalışmalarında yöntemsel ve raporlama standartlarının heterojenliği devam etmektedir.

Bu sunumda, 2004 yılında Edinburgh Üniversitesi'nde kurulan ve preklinik araştırmalarda kaliteyi artırmayı hedefleyen uluslararası bir ağ olan CAMARADES'in rolü ele alınmıştır. CAMARADES, araştırmacılara metodolojik destek sağlamakta, eğitim ve kılavuzlar sunmakta ve ulusal koordinasyon merkezleri aracılığıyla kapasite geliştirmeyi amaçlamaktadır. Bu kapsamda, CAMARADES Türkiye Ulusal Koordinasyon Merkezi, Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı bünyesinde yürütülen çalışmalar sonucunda 20 Ağustos 2025'te resmi olarak kurulmuştur (https://camarades.baskent.edu.tr/). Merkezin amacı; Türkiye'de preklinik SD&MA farkındalığını artırmak, iyi araştırma uygulamalarının yaygınlaştırılmasına katkı sağlamak, yanlılığın azaltılmasına yönelik yöntemsel rehberlik sunmak ve ulusal işbirliklerini güçlendirmektir.

Sonuç olarak, preklinik SD&MA yaklaşımları, hayvan araştırmalarının kalitesini, şeffaflığını ve klinik araştırmalara geçiş başarısını artırmak için güçlü bir araçtır. CAMARADES Türkiye'nin kurulması, bu alanda ulusal kapasitenin gelişmesine önemli bir katkı sağlayacak ve daha güvenilir, daha etkili preklinik araştırma kültürünün oluşmasına destek olacaktır.

Kanıta Dayalı Tıbbın Tarihsel Gelişimi ve Teorikten Pratiğe Klinik Araştırmaların Meta-Analizi

Dr. Öğr. Üyesi Lokman H. TANRIVERDİ
İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Ana Bilim Dalı

Kanıta dayalı tıp (KDT), klinik kararların bireysel hekim deneyiminin ötesine geçerek sistematik bir yaklaşım ile üretilmiş bilimsel kanıtlarla desteklenmesini amaçlayan çağdaş yaklaşımın temelini oluşturur. Hipokrat'ın klinik gözlemlerinden başlayarak 20. yüzyılda Archibald Cochrane'in ve sonrasında Gordon Guyatt'ın randomize kontrollü çalışmaların (RKÇ) titizlikle sentezlenmesi gerektiğine yönelik çağrısına uzanan tarihsel gelişim, modern tıpta metodolojik standartların yükselmesini sağlamıştır. Bu süreçte klinik soruların yapılandırılması, literatürün sistematik taranması ve yanlılık risklerinin değerlendirilmesi, güvenilir kanıt üretiminin ayrılmaz bileşenleri hâline gelmiştir. Sözgelimi, kortikosteroidlerin prematüre doğum eylemlerinde akciğer maturasyonu ile yenidoğan mortalitesini anlamlı biçimde azalttığını gösteren meta-analiz çalışması, KDT'nin sağlık hizmeti çıktıları üzerindeki belirleyici rolünü çarpıcı biçimde ortaya koymuştur. Meta-analiz, benzer araştırma hipotezine odaklanan bağımsız RKÇ'lerin nicel sentezini mümkün kılarak etki büyüklüğüne dair daha hassas ve genellenebilir bir tahmin sunar. Hastalık yükünün yüksek olduğu alanlarda, klasik istatistiksel gücün ötesine geçerek klinik uygulamaya yön veren sonuçlar üretmesi nedeniyle modern epidemiyolojinin en güçlü araçlarından biri hâline gelmiştir. Kümülatif meta-analiz örnekleri ise etkililiğin yıllar içinde nasıl değiştiğini gösterebilirken terapötik girişimlerin geç benimsenmesindeki bilgi transferi sorunlarına da ışık tutabilmektedirler. Klinik araştırma sürecinin temeli hipotez geliştirmedir. Bir klinik gözlem veya patofizyolojik mekanizma, test edilebilir bir hipoteze dönüştürüldükten sonra pilot literatür taraması ile meta-analizin protokolü hazırlanır ve PROSPERO, OSF vb. platformlara yüklenir. Ardından sistematik literatür taraması, dâhil edilecek çalışmaların belirlenmesi, verilerin toplanması, istatistiksel analizler, yanlılık analizleri yapılır. Açıklayıcı nitelikteki "efficacy" RKÇ'leri, homojen ve etki ve güvenlilik açısından yakın takipte olan hastaların dâhil edildiği durumlar için kullanılır; buna karşın "effectiveness" çalışmaları gerçek yaşam koşullarını, uyuncu, tanı doğruluğunu ve sağlık hizmetine erişimi yansıtmada daha başarılıdır. Böylece "Can it work?" sorusundan "Does it work?" ve "Is it worth?" sorularına uzanan bilimsel döngü tamamlanır. Kanıtın klinik kararlara dönüştürülmesinde GRADE yaklaşımı öne çıkmaktadır. GRADE; her bir sonlanım için kanıtın kesinliğini risk of bias, inconsistency, indirectness, imprecision, publication bias olmak üzere beş temel açıdan değerlendirir. Bu sistem, kanıtın yalnızca istatistiksel değil, aynı zamanda klinik bağlamda da yorumlanmasını sağlar. GRADE yaklaşımında kanıtın kesinlik düzeyi dört kategoride değerlendirilir: Yüksek kesinlikte, gerçek etkinin tahmin edilen etkinin çok yakınında olduğuna dair güçlü bir güven vardır. Orta düzey kesinlikte, gerçek etkinin tahmine büyük olasılıkla yakın olduğu düşünülür; ancak gerçek etkinin anlamlı biçimde farklı olabileceği olasılığı tamamen dışlanamaz. Düşük kesinlikte, etki tahminine duyulan güven sınırlıdır ve gerçek etkinin tahmin edilenden önemli ölçüde farklı olma ihtimali yüksektir. Çok düşük kesinlikte ise etki tahminine yönelik güven son derece düşüktür ve gerçek etkinin büyük olasılıkla mevcut tahminden belirgin biçimde farklı olduğu kabul edilir. Kılavuzların öneri gücü; hesaplanan etki büyüklüğü, kanıt kesinliği, hasta bazlı değerlendirme ve uygulanabilirlik ile birlikte değerlendirilerek oluşturulur. Sonuç olarak KDT; gözlemlerden hipoteze, hipotezden metodolojik açıdan nitelikli çalışmaların yürütülmesine ve bu çalışmaların sistematik olarak sentezlenmesine dayalı döngüsel bir bilgi üretim sistemidir. Bu sistem; GRADE yaklaşımını da içeren meta-analiz çalışmalarıyla bütünleştiğinde, klinik rehberler aracılığıyla hekimlere şeffaf, güncel ve kanıta dayalı öneriler sunarak sağlık hizmetine doğrudan katkı sağlar.

Araştırmacı Gözüyle Türkiye'de Faz I Klinik Araştırmalar-Deneyimler

Prof.Dr. Zafer SEZER
Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Ana Bilim Dalı
Erciyes Üniversitesi Hakan Çetinsaya İyi Klinik Uygulama ve Araştırma Merkezi (İKUM)

Yeni bir molekülü içeren ilaçlar preklinik ve klinik araştırmalarının tamamlanması sonrası ruhsat alması ile orijinal ilaç olarak tanımlanır. Bu ilaçların geliştirilme süreçlerine baktığımızda genellikle on bin ilaç adayından bir tanesinin bu hedefe ulaştığını görmekteyiz. Preklinik aşamaları tamamlamış bir ilaç adayının insandaki ilk denemeleri Faz I klinik araştırmalar olarak bilinmektedir. Bu aşamada amaç ilacın insanlardaki güvenliliğini göstermek, tolere edilebilir dozunu bulmak, farmakokinetik ve farmakodinamik etkilerini, özelliklerini ortaya koymaktır. Genellikle 20-80 arasındaki az sayıda sağlıklı gönüllü veya risklerin imkan vermediği durumlarda hasta gönüllüyle gerçekleştirilen araştırmalardır. Jenerik ilaçların geliştirilmesindeki Biyoeşdeğerlik/Biyoyararlanım çalışmaları da özel faz I çalışmalar olarak kabul edilir. Yönetmeliğimize göre faz I klinik araştırmaları etik kurul onayı ve sağlık bakanlığı izni sonrası başında tıp doktoru bir farmakoloğun sorumlu araştırmacı olduğu ekip tarafından İyi Klinik Uygulamalarına (GCP-Good Clinical Practice) göre yürütülmektedir. Hastalar ile gerçekleştirilen faz I çalışmalarda ise ilgili branş uzmanı hekimin sorumlu araştırmacı olması yanı sıra tıp doktoru bir farmakolog yardımcı araştırmacı olarak çalışmada yer almak zorundadır. Bu açıdan faz I klinik araştırmaların gerçekleştirilmesinde görev alan tıp doktoru farmakologların yetiştirilmesinin önemi farmakoloji eğitiminde ki yeri vurgulanmalıdır. Faz I klinik araştırmaları ülkemizde 27.05.2025 tarihli Beşeri Tıbbi Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkındaki Yönetmeliğine göre sadece bakanlığın vermiş olduğu faaliyet izin belgesine sahip Faz I merkezlerinde yürütülebilmektedir. Dünya genelinde yürütülen endüstri destekli faz I çalışma sayısının 39 bin üzerinde olduğu görülmekte olup ülkemizde an itibariyle faz I merkez sayısının 13'e ulaşmış olmasına paralel faz I klinik araştırma sayılarının artması beklenmektedir. Bu merkezlerden biri olan Erciyes Üniversitesi Hakan Çetinsaya İyi Klinik Uygulama ve Araştırma Merkezi İKUM kuruluşundan bu yana 25 yılı aşan sürede ülkemizde önemli ulusal ve uluslararası faz I çalışmaların gerçekleştirilmesine aracılık etmiştir. EMA'nın (Avrupa İlaç Ajansı) da dahil olduğu birçok sağlık otoritesi tarafından başarı ile denetlenmiş olan İKUM daha önce de Kırım Kongo Kanamalı Ateşi'ne karşı geliştirilen aşı çalışmalarında olduğu gibi Covid 19 pandemisi sırasında da ülkemizin covid 19'a karşı geliştirilen ilk yerli aşısı TURCOVAC'ın Faz I ve II çalışmalarını gerçekleştirerek bu merkezlerin önemini bir kez daha ortaya koymuştur. Yine 2025 yılı içinde yerli ilaç sanayimizin geliştirdiği Alzheimer ve diğer nörodejeneratif hastalıkların tedavisini hedefleyen SUL238 ilaç adayının güvenliliği, tolerabilitesi ve farmakokinetiğinin insandaki ilk denemeleri olan sağlıklı gönüllülerin katıldığı faz I çalışması da İKUM'da başarı ile tamamlanmıştır.

İlaçların ruhsatlandırılmasından önce yürütülen tüm klinik araştırmalar Ar-Ge kapsamında değerlendirilmekte olup ülkemizde bu araştırmaların yürütüldüğü Faz I merkezlerinin, tarafların ve araştırmacıların desteklenmesi ülkemizin on ikinci kalkınma planının amaçları arasında olan küresel pazardaki rekabet gücümüzü artırmak, ithalat bağımlılığımızı azaltmak ve arz güvenliğini sağlamak gibi amaçlarımıza ulaşılmasına katkı yapacaktır.

Faz 1 Klinik Araştirmalarda Gönüllüler Ve Saha Deneyimleri

Dr. Öğr. Üyesi Ahmet İNAL
Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Ana Bilim Dalı
Erciyes Üniversitesi Hakan Çetinsaya İyi Klinik Uygulama ve Araştırma Merkezi (İKUM)

Klinik araştırmalarda yapılan her işlemin kayıt altına alınması, Aynı şekilde de kayıt altına alınan her işleminde yapılmış olması gerekir (Yaptığını yaz, Yazdığını yap kuralı). Bu nedenle her merkezde olması gereken prosedürler (SOP ya da SÇP; Standart organizasyon/çalışma Prosedürü) hazırlanmış olmalıdır. Prosedürlere klinik araştırmaya klinik adına katılan tüm personelin uyma zorunluluğu vardır. İyi klinik uygulama kliniğinde çok sayıda yurt dışı ve yurt içi denetim sonucu oluşturulmuş gönüllülerle ilgili bazı prosedürler ve içerikleri ile ilgili örnekler aşağıda verilmiştir.

Gönüllü güvenliği prosedürü: Klinik araştırmalara katılan gönüllülere kimlik bilgilerinin tanımlanması ve doğrulanması yapılır. Bu kimlik sahtekarlığının önlenmesi açısından önemlidir. Gönüllü düşmelerinin önlenmesi için zeminlerin ıslak kalması önlenir, silindiği zaman uyarı levhası konulur. Kateterizazyon sonrası olası bayılma durumları için bilgilendirme toplantısında ve kateterizasyon sırasında gönüllüler uyarılır.

Bilgilendirilmiş gönüllü olur formu(BGOF) prosedürü: Gönüllü bilgilendirme toplantısı, sorumlu araştırmacı ya da onun yetkilendirdiği yardımcı araştırmacılar tarafından yapılır. Toplantı başlangıcında klinik hakkında personel ve fiziki kapasite gibi genel bilgiler verilir. Ayrıca klinik araştırma tanımları yapılarak, çalışma dizaynı hakkında bilgi verilir. Çalışma hakkında özel bilgiler BGOF'dan gönüllülere aktarılır. Bilgilendirme toplantısına giren katılımcılar "Gönüllü bilgilendirme toplantısı katılım formu"na isimlerini yazıp imzalarlar. Gönüllüye BGOF'yi imzalamadan önce düşünmesi için yeterli süre verilmeli ve yeterli sürenin verildiği dökümante edilmelidir. Bilgilendirme toplantısından sonra araştırıcılar tarafından bire bir, yüz yüze, gönüllülerin varsa konu ile ilgili soruları cevaplandırılır. Gönüllülerden çalışmaya katılma kararı verenlere araştırıcı tarafından iki nüsha BGOF'nin her sayfası imza veya paraf atılacak şekilde imzalatılır.

Tarama Prosedürü: Muayene işlemi; Anamnezde geçmişinde bir hastalık olup olmadığı, herhangi bir sistemik hastalığı düşündürecek bulgu olup olmadığı bilgileri Subject Main Medical Record Formuna (Gönüllü tıbbi kayıt formu) kayıt edilir. Protokol gerekliliklerine göre anamnez soruları değiştirilebilir. Sistemik fizik muayenede baş boyun muayenesi, göğüs muayenesi, kardiyak muayene ve batın muayenesi yapılır. Protokol gerekliliklerine ek muayenelerde yapılabilir.

İlaç uygulama prosedürü: Çalışmaya katılan gönüllülerin sıvı yiyecek alım saatleri ile miktarları protokolde belirtildiği şekilde yapılır.

Advers olay kayıt ve bildirim prosedürü: Araştırıcılar veya yardımcı sağlık personeli tarafından herhangi bir zaman dilimindeki gözlem üzerine, çalışma protokolünde belirlenmiş olan sorgulama saatlerinde bire bir, ya da gönüllünün kendiliğinden bildirdiği zamanlarda, advers olay sorgulaması yapılabilir. Sorgulama sırasında gönüllüyü herhangi bir şekilde etkilememek için önceki sorgulamadan sonra sağlığında herhangi bir değişiklik olup olmadığı sorulur. Mevcut bir advers etkiyi raporlamak yalnızca araştırıcıların sorumluluğundadır. Yardımcı personel sorgulama yapabilir, fakat raporlama yapamaz. Araştırıcı protokole uygun olarak gönüllüye ek ilaç uygulamasına karar verebilir. Gönüllü advers bildirdiği zaman çalışmadan çıkarılacağını düşünebilir, sorgulama yaparken dikkat edilmelidir.

Gönüllü çalışmadan ayrılma prosedürü: İlaç uygulama prosedürüne göre çalışma ilacı uygulandığı andan itibaren gelişen yan etkiler gönüllünün çalışmaya devam etmesini engelliyorsa, gönüllü araştırmacının kararıyla çalışmadan çıkarılır. Gönüllü kliniğe gelip yatışı yapıldığı andan itibaren çalışmanın herhangi bir aşamasında tamamen kendi isteği ile hiçbir baskı altında kalmadan çalışmadan ayrılabilir. Araştırıcı protokole göre ilacın etki süresini de göze alarak gönüllünün taburcu saatine karar verip, taburcu edilmesini sağlar. Gönüllü BGOF'yi imzaladığı andan itibaren çalışma protokolünde belirtilen dahil edilme ve hariç bırakma kriterlerine uymak zorundadır. Kurallara uymayan gönüllüler çalışma dışı bırakılır. Gönüllü, çalışmanın arınma süresi içerisinde herhangi bir olaya (trafik kazası, iş kazası vs..) karışması gibi durumlarda araştırıcının bilgisi dahilinde çalışma dışı kalır.

Faz 1 Klinik Çalışmalar Hizmet Sağlayıcı (Service Provider) Gözünden Beklentiler Ne Olmalı, Neler Yapılabilir?

Doç. Dr. Sedat ALTUĞ
Demiroğlu Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi Faz1 Klinik Araştırma Merkezi Direktörü
Monitor Medikal Araştırma ve Danışmanlık

Sözleşmeli araştırma kuruluşu (SAK), sponsor adına bir veya daha fazla klinik araştırma faaliyetinin yürütülmesini üstlenen profesyonel organizasyondur. ICH E6(R3) ile "SAK" ifadesi kısmen geri plana alınıyor, yerine "service provider" (hizmet sağlayıcı) terimi kullanılıyor. Service provider" tanımı, sponsorun görevlerinden bazılarını üstlenen tüm dış organizasyonları kapsayacak kadar geniş ("clinical data management şirketleri, istatistik sağlayıcılar, teknoloji satıcıları vs.") olarak yapılandırılmış.

Destekleyici, yazılı sözleşme yapmak ve Kuruma bilgi vermek şartıyla, kendi görevlerinin bir kısmını bilimsel esaslara ve iyi klinik uygulamalarına uygun şekilde çalışan sözleşmeli araştırma kuruluşuna devredebilir. Görevlerin sözleşmeli araştırma kuruluşuna devredilmesi, destekleyicinin devredilen hususlara dair muhtemel hukukî ve cezaî sorumluluğunu ortadan kaldırmaz. Destekleyici ve sözleşmeli araştırma kuruluşu, sözleşme konusu işlerin ve işlemlerin sonuçlarından birlikte sorumludurlar. İyi planlanmış bir İnsan Üzerinde İlk Kez (FIH) denemesi, ilacı bir sonraki gelişme kilometere taşına taşımak için yeterli veri toplayan ve en önemlisi güvenli olan bir denemedir. Ülke çapında Faz 1 farkındalığının artırılması, SAK–merkez–sponsor üçlü modelinin güçlendirilmesi, dijital altyapı ve veri yönetimi yatırımlarının artması faz 1 çalışmaların geleceği için çok önemlidir.

Türkiye'de Hematoloji ve Onkoloji, Faz I çalışmalarının merkezi konumunda ve yıllar içinde payı giderek artıyor. Zaten yeni geliştirilen ilaçların büyük kısmı biyoteknolojik ve immün sistem hedeflidir. Türkiye'de Faz I merkez sayısı artmakla birlikte özellikle onkoloji Faz I deneyimi geliştirme aşamasındadır.

Akılcı Deprem Yönetimi: Kriz Masası Deneyimi

Prof. Dr. Yusuf ERGÜN
Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Ana Bilim Dalı
Klinik Farmakoloji Birimi

Bilindiği üzere 6 Şubat Kahramanmaraş depremleri ile büyük bir felaket yaşanmıştır. Akut dönemde tıbbi farmakoloji uzmanı bir hekim olarak hastanenin aciline gidilmeli ve depremzede hastalara yardım edilmelidir. Bu itibarla temel yaşam desteği, damar yolu açılması, yara tedavisi, hastaların görüntüleme ünitelerine götürülmesi ve hasta takibi gibi katkılar yapılabilir.

Genel anlamda akılcı kriz yönetiminin bileşenleri altyapı, yönetim anlayışı ve insan kaynaklarından oluşmaktadır. Altyapı açısından depreme dayanıklı hastane binası, depremzedeler sunulacak sağlık hizmeti açısından yeterli sayıda tıbbi cihaz ve ilaç ve sarf malzemelerinin bulunması şarttır. Neyse ki Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi (KSÜ-SUAH) depreme dayanıklı bir binaydı. Maalesef, bu bilgiden yoksun olan personelin bir kısmı can endişesiyle göreve gelemedi. Bu nedenle personelde depremlerden önce ve düzenli olarak sağlam bina algısı yaratılmalıdır. Öte yandan depremde elzem olan görüntüleme cihazları, doğal olarak, yetersiz kaldı. Rutin sağlık hizmeti sırasında bile yeterli olmayan bu cihazların sayısı olabildiğince arttırılmalıdır.

Bu akut facialarda birey “savaş-kaç-don” tepkisi vermekte ve sadece savaşabilen bireyler depremle mücadele edebilmektedir. Bu bireylerin acele etmeden seri olması, diğer aktörlerle esnek işbirliği yapabilmesi, iyi bir takım oyuncusu olması ve ego şapkasını bırakması gerekmektedir. Sorunları hızlıca tanımlamak, nedenlerini saptamak ve çözmek her ekibin yüzleşmesi gereken adımlardır.

İnsan kaynakları başta yöneticiler olmak üzere hekimler, hemşireler, diğer sağlık meslek mensupları, teknikerler, yemekhane çalışanları ve gönüllülerden oluşmaktadır. Kahramanmaraş depremi sırasında KSÜ-SUAH yöneticileri büyük oranda görevlerinin başındaydı. Akut dönemde öncelikle acil, ortopedi, göğüs ve beyin cerrahisi ekipleri aktif rol alırken devamında başta nefroloji olmak üzere dahili bilimler de önemli katkılarda bulundular.

İlk iki günü acilde geçiren bir tıbbi farmakoloji uzmanı hekim olarak şahsımın da içinde yer aldığı kriz masası faaliyete geçmeye başladı. Tamamen gönüllü yöneticilik yapan bu ekip temel olarak takip eden etkinliklerde bulundu: Gönüllü dış sağlıkçıların tespit edilerek kaosun düzene sokulması, Gazi ve Hacettepe Üniversitesi gibi ekiplerle iletişimi hızlandırmak için liderlerinin seçilmesi ve sosyal medya aracılığı ile iletişimin sağlanması, rotasyonların düzene sokulması için iç sağlıkçılarla dış sağlıkçıların senkronizasyonun sağlanması, dış sağlıkçıların konaklama, transfer ve seyahat planlamalarının yapılması, yabancı gönüllüler ile iletişimin sağlanması, yabancı gazeteciler ile röportaj yapılması ve lojistik/yardım işlerine destek verilmesi. Burada sayılan tüm işlerin yanında farmakologlar hastane eczanesine de destek verip gelen ilaç yardımlarının tasnifi ve birimlere sevkiyatlarında rol alabilecekleri gibi tıbbi farmakoloji uzmanları akılcı ilaç kullanımı prensiplerine göre danışmanlık hizmeti sunabilirler.

Kronik dönemde gerek sağlıkçıların gerekse depremzedelerin yeni bir yaşam felsefesine ulaşması gerekmektedir. Depreme dayanıklı hastanelerin inşa edilerek sağlıkçıların göreve gelmelerinin teşvik edilmesi, kurum içinde depremle mücadele komisyonları kurulması ve standart çalışma yöntemleri geliştirilerek tatbikatlar yapılması, fiziksel olarak sağlam, teknik olarak yetkin ve zihin olarak hazır İngilizceye hakim yöneticilerin çalıştırılması yerinde olacaktır.

Tıbbi farmakoloji uzmanları bu tip felaketlerde neler yapabileceklerini, mesleki özelliklerini de dikkate alarak, tanımlayıp ona göre hazırlık yapabilirlerse anlamlı katkılar sağlayabilirler. Hekim olsun olmasın tüm farmakologlar ilk yardım eğitimleri alarak acilde veya sahada aktif rol alabilirler. Ayrıca depremzedelere doğrudan sağlık hizmeti sunamayan farmakologlar sağlıkçılara yardım edebilecekleri gibi arka planda cereyan eden birçok işte de fonksiyon gösterebilirler. Ek olarak Türk Farmakoloji Derneği gibi dernekler üyelerine yol gösterici kılavuzlar hazırlayabilir, konuyla ilgili eğitimler tertip edebilir ve yardım faaliyetlerinde bulunabilirler.

Veriden Karara: MID3 Çağında Yapay Zekâ ile Farmakolojide Nicel Dönüşüm

Prof. Dr. Burak Cem SONER
İzmir Demokrasi Üniverstesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Ana Bilim Dalı

Biyobenzerler, ruhsatlı bir referans biyolojik ürüne “yüksek derecede benzer” olan ürünlerdir. Bu çerçevede biyobenzerlerin sağlık sistemleri açısından temel önemi; maliyet baskısının yüksek olduğu biyolojik tedavilere erişimi genişletme, rekabet yoluyla sürdürülebilir fiyatlandırmayı teşvik etme ve kamu bütçesi üzerinde öngörülebilirlik sağlamadır. Nitekim tüm düzenleyici otoriteler biyobenzerleri aynı kalite, güvenlilik ve etkililik standartlarıyla değerlendirirken biyobenzerlerin pazara girişi rekabet açısından çok önemli olarak değerlendirmektedir.

Biyobenzerlerde başvuru sonrası olası gecikmeler doğrudan ve dolaylı maliyetler üzerinden değerlendirilmelidir. Birinci düzey maliyet, referans biyolojik ürünün daha yüksek maliyetle kullanılmaya devam etmesi nedeniyle oluşan fırsat maliyetidir; ikinci düzey maliyet, gecikmenin rekabeti ertelemesi nedeniyle beklenen kümülatif fiyat baskısının ve erişim genişlemesinin ötelenmesidir. Üçüncü düzey maliyet ise değerlendirme kapasitesinin gereksiz manuel iş yükü altında kalmasıyla ortaya çıkan operasyonel maliyetlerdir: aynı kaynakla daha az dosya incelenmesi, kritik bulguların gözden kaçma riskinin artması, uzmanlar arası yorum farklılıklarının rapor kalitesine yansıması ve denetlenebilirlik/izlenebilirlik bileşenlerinin zayıflamasıdır. Bu nedenle gecikme maliyeti, yalnız “gün” sayısı ile değil; ilaca klinik erişim, bütçe etkisi, karar kalitesi ve kurumsal iş gücü verimliliği üzerinden çok boyutlu değerlendirilmelidir.

Günümüzde farmakoloji ve ilaç endüstrisi genelinde yapay zekâ kullanımı giderek artmaktadır. İlaç döngüsünde yapay zekâ; keşif, geliştirme, klinik çalışma tasarımı/operasyonları, farmakovijilans ve düzenleyici dosya iş akışlarında veri yoğun süreçleri hızlandırmak amacıyla yaygınlaşmıştır. Sağlık otoritesi tarafında ise bazı kurumlar üretken yapay zekâ araçlarını kurum içi verimlilik ve inceleme süreçlerini desteklemek üzere devreye almaya başlamıştır; FDA’nın 2 Haziran 2025 tarihli duyurusunda “Elsa” adlı üretken yapay zekâ aracının bilimsel inceleme ve operasyonel iş akışlarında çalışan verimliliğini artırma hedefiyle kullanıma alındığı bildirilmiştir. Literatürde bu tip yapay zekâ uygulamalarının potansiyeli kadar; doğruluk, yönetişim, şeffaflık, denetim izi ve insan denetimi gereksinimleri özellikle vurgulanmaktadır.

Bu bağlamda tamamen yerli kaynak ve yetkin çalışma arkadaşlarımız ile geliştirmiş olduğumuz CTDera, biyobenzer ruhsat dosyalarının bilimsel açıdan tutarlı, izlenebilir ve standartlaştırılmış biçimde değerlendirilmesini hızlandırmayı hedefleyen, kapalı sistem mimaride tasarlanmış yerli bir karar-destek altyapısıdır. Platform; klinik çalışma raporları, farmakokinetik tablolar, güvenlilik/immünojenisite ekleri ve kalite modülleri gibi heterojen içeriklerde kritik parametreleri (ör. Cmax, AUC0–t, AUC0–∞, t1/2) otomatik tanıyarak biyobenzerlik ölçütlerini sistematik biçimde kontrol eder ve bulguları rapor formatında yapılandırır. Bu yönüyle CTDera, yalnızca “veri çıkaran” bir yazılım değil; düzenleyici akıl yürütmeyi iş akışına dönüştürerek değerlendirme disiplinini dijitalleştiren bir yapı sunar. Başarıyı; değerlendirme süresinde anlamlı kısalma, kritik bulgu yakalama oranında artış, raporların standart/tekrar edilebilir üretimi ve uzmanlar arası uyumun güçlenmesi gibi nesnel metriklerle izlenebilir kılar. Bu yaklaşım, biyobenzerlerde hem karar kalitesini hem de değerlendirme kapasitesini artırarak gecikme kaynaklı maliyetleri azaltmaya yönelik uygulanabilir bir çözüm mimarisi ortaya koymaktadır.

CTDera’nın ayrıca altı çizilmesi gereken yönü, ülkemizde geliştirilmiş biyobenzer değerlendirme yazılımları arasında işlevsellik ve uygulama olgunluğu bakımından tek olmasıdır. Mevcut sürüm, özellikle Faz I karşılaştırma çalışmalarına (PK biyoeşdeğerlik/benzerlik değerlendirmesi) odaklanan modülleriyle rutin kullanımda çıktı üretebilmekte ve değerlendirme raporlamasını standardize edebilmektedir. Bununla birlikte, platformun kapsamının Faz I dışındaki modülleri de içerecek şekilde genişletilmesi ve biyobenzer ruhsat dosyalarının tamamının e-CTD formatında uçtan uca, kısa sürede ve denetlenebilir biçimde değerlendirilebilmesi için; güvenli altyapı, belge işleme kapasitesi, validasyon/test otomasyonu ve kurumsal entegrasyonları kapsayan hedefli bir teknolojik yatırım ve sürdürülebilir destek gerekmektedir.

Farmakoloji Eğitiminde Büyük Dil Modelleri: Eğitici ve Öğrenci için Yeni Ufuklar

Öğr. Gör. Dr. Muhammed Cihan GÜVEL
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Ana Bilim Dalı

Farmakoloji bilimi, son yıllarda monoklonal antikorlar, gen terapileri, rekombinant proteinler ve kişiye özel tıp uygulamalarındaki gelişmelerle birlikte benzeri görülmemiş bir bilgi patlamasına sahne olmaktadır. Bu durum, hem eğiticilerin doğru bilgiyi süzüp uygun detay seviyesinde aktarmasını zorlaştırmakta, hem de öğrenciler üzerinde yönetilmesi güç bir bilişsel yük oluşturmaktadır. Bu konuşmada, insan dilini işleme ve yeniden düzenleme kapasitesine sahip Büyük Dil Modellerinin (LLM), farmakoloji eğitimindeki mevcut zorlukları aşmada nasıl bir "katalizör" rolü üstlenebileceği, eğitici ve öğrenci perspektifinden kapsamlı olarak ele alınmıştır.

Eğitici perspektifinden yapılan değerlendirmede, LLM'lerin beş temel alanda eğitim süreçlerini dönüştürme potansiyeli taşıdığı belirlenmiştir. Kaynak metin analizi ile kapsamlı ders kitaplarının özetlenmesi ve sunum taslaklarına dönüştürülmesi son derece büyük bir hızla mümkündür. Ancak modellerin bağlam penceresi sınırlılıkları ve "halüsinasyon" görme riskleri göz ardı edilmemelidir. Dolayısıyla kaynak metin analizi süreçleri mutlaka öğretici süpervizyonu altında, parçalı görevler halinde yürütülmelidir. Diğer yandan eğitim materyallerinin interaktif hale getirilmesi kapsamında, saniyeler içinde eşleştirme oyunları, bulmacalar ve akılda tutucu mnemonikler üretilerek pasif öğrenme sürecinin oyunlaştırılması sağlanabilmektedir. Ayrıca, klasik çoktan seçmeli testlerin ötesine geçilerek, açık uçlu soruların ve vaka analizlerinin değerlendirilmesinde yapay zekanın hızlı ve kişiselleştirilmiş geri bildirim sağlama kapasitesi ortaya konmuştur. Özellikle polifarmasi, ilaç-hastalık etkileşimleri ve malpraktis gibi karmaşık durumların öğretiminde, yapay zeka destekli detaylı vaka senaryolarının oluşturulması, teorik bilginin pratiğe dökülmesini kolaylaştırmaktadır.

Öğrenci odaklı yaklaşımda ise bu araçlar, karmaşık mekanizmaları "Bana Bunu Anlat" benzeri komutlarla basitleştiren kişisel bir mentor işlevi görmektedir. Öğrencilerin kendi öğrenme eksiklerini tespit edebilecekleri öz-değerlendirme araçları, hatırlatıcı kartlar ve sanal hasta simülasyonları ile güvenli bir ortamda pratik yapma imkanı sunulmaktadır. Ancak, akademik literatür taramasında LLM'lerin halen kısıtlı olduğu ve birincil kaynaklara erişimde zorluklar yaşandığının farkında olunmalıdır.

Sonuç olarak, yapay zeka modellerinin internet verilerinden beslenmesi nedeniyle bir "kronik vasatlık döngüsü" yaratma riski taşıdığı ve bilinçli varlıklar olmadığı gerçeği göz ardı edilmemelidir. Bu teknolojik dönüşüm sürecinde eğiticinin rolü, salt bilgi aktarıcılığından; içeriği kürate eden, yapay zeka çıktılarını denetleyen ve öğrenciye rehberlik eden bir "mentorluk" pozisyonuna evrilmektedir. Farmakoloji eğitiminde yapay zeka, insan uzmanlığının yerini alacak bir unsur değil, eğitim kalitesini ve erişilebilirliğini artıran güçlü bir yardımcı araç olarak konumlandırılmalıdır.

Klinik Farmakolojide Yapay Zekânın Rolü

Uzm. Dr. Çağıl ÖNAL SİS
Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu Klinik Araştırmalar Dairesi

Yapay zekâ (YZ), insan zekâsı gerektiren görevlerin yazılım tabanlı sistemler aracılığıyla yerine getirilmesini sağlayan bir teknolojidir. Büyük veri hacimleri, artan bilgi işlem kapasitesi ve makine öğrenmesindeki (ML) gelişmeler, YZ'yi sağlık alanında giderek daha önemli bir araç haline getirmiştir. Klinik farmakoloji alanında YZ'ye yönelik bilimsel yayın sayısındaki hızlı artış, bu dönüşümün akademik ve klinik yansımalarını ortaya koymaktadır. YZ temelli sistemlerin değerlendirilmesi için CONSORT-AI ve SPIRIT-AI gibi standart raporlama ve protokol kılavuzları geliştirilmiş olup, bu durum alandaki metodolojik olgunlaşmayı desteklemektedir.

Klinik farmakolojide YZ uygulamaları; teşhis ve prognoz belirleme, kişiselleştirilmiş tedavi, ilaç keşfi ve geliştirme, klinik araştırmalar, ilaç yönetimi ve farmakovijilans gibi geniş bir yelpazeyi kapsamaktadır. FDA onaylı YZ algoritmalarının büyük bir bölümü teşhis ve görüntüleme odaklıdır. Kardiyovasküler hastalıklar, kanser ve enfeksiyon hastalıklarında risk tahmini ve erken uyarı sistemleri bu alandaki önemli örnekler arasında yer almaktadır. Bununla birlikte, bu modellerin genellenebilirliği ve klinik geçerliliği sorunları vurgulanmaktadır.

YZ'nin klinik farmakoloji alanına en önemli katkılarından biri kişiselleştirilmiş tedavi yaklaşımlarıdır. Multimodal YZ modelleri, görüntü, metin ve sayısal verileri birlikte analiz ederek dijital biyobelirteçlerin tanımlanmasına olanak tanımaktadır. Farmakokinetik ve farmakodinamik modellemelerde YZ kullanımı, özellikle terapötik aralığı dar ilaçlarda bireyselleştirilmiş doz önerilerinin geliştirilmesini mümkün kılmaktadır. Farmakogenomi alanında ise, genetik varyantların karmaşık etkilerini analiz edebilen YZ modelleri, klasik yaklaşımların sınırlılıklarını aşma potansiyeli taşımaktadır.

İlaç keşfi ve geliştirme süreçlerinde YZ, hedef belirleme, aday molekül tasarımı, ilaç yeniden konumlandırma ve toksisite öngörüsü gibi aşamalarda zaman ve maliyet avantajı sağlamaktadır. Kardiyo- ve hepatotoksisite gibi başlıca başarısızlık nedenlerinin erken dönemde tahmin edilebilmesi, klinik geliştirme süreçlerinde önemli bir kazanım olarak değerlendirilmektedir. Klinik araştırmalarda ise YZ; hasta seçimi, örneklem optimizasyonu ve gerçek zamanlı veri analizi yoluyla araştırma verimliliğini artırmaktadır.

İlaç yönetimi ve farmakovijilans alanında YZ, elektronik sağlık kayıtlarının analiz edilmesiyle reçete hatalarının ve advers ilaç reaksiyonlarının saptanmasına katkı sağlamaktadır. Gerçek zamanlı veri analizine dayalı YZ uygulamaları, dinamik ve uyarlanabilir tedavi rehberlerinin geliştirilmesine olanak tanımakta; bu yaklaşım "bilişim konsültasyonu (informatics consult)" olarak tanımlanmaktadır.

Bununla birlikte, YZ uygulamalarının şeffaflık, güvenlik, etik kullanım ve klinik entegrasyon açısından önemli sınırlılıkları bulunmaktadır. Mevcut YZ sistemlerinin hekimlerin yerini alması değil, "insan döngüsünde" karar destek aracı olarak kullanılması öngörülmektedir. Bu süreçte, klinik bağlama hâkimiyetleri nedeniyle tıbbi ve klinik farmakologlar, YZ'nin güvenli, etkili ve etik biçimde klinik uygulamalara entegrasyonunda kilit rol üstlenmektedir.

Farmakolojide Preklinik Araştirmalarda Yapay Zekânin Rolü

Arş. Gör. Dr. Taner ÇİN
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Ana Bilim Dalı

Yapay zekâ güncel Türkçe Sözlük'te "Bir bilgisayarın, bilgisayar kontrolündeki bir robotun veya programlanabilir bir aygıtın insana benzer biçimde algılama, öğrenme, fikir yürütme, karar verme, sorun çözme, iletişim kurma vb. işlevleri sergileyebilme yeteneği" olarak tanımlanır. Tarih boyunca yapay zekâ alanında yapılan çalışmalar makinelerin insandaki bilişsel işlevleri nasıl taklit edebileceği üzerine odaklanmıştır. Matematikçi Alan Turing bilgisayar biliminin kurucularından sayılır, 1950 yılında yayımlanan "Computing Machinery and Intelligence" başlıklı makalesinde makinelerin düşünebileceğini öne sürmüştür ve yapay zekâ tanımını yapmadan kavramı tariflemiştir. Bu sebeple Alan Turing yapay zekâ araştırmalarının öncüsü olarak kabul edilir. Daha sonra 1956 yılında John McCarthy, yapay zekâyı akıllı makineler yapma bilimi ve mühendisliği olarak tanımlamıştır. Frank Rosenblat 1958 yılında sinir hücrelerinden esinlenerek ilk yapay sinir ağı modeli olan "Perceptron" modelini tanımlamıştır. Bu model günümüzde derin öğrenmede kullanılan karmaşık yapay sinir ağı algoritmalarının öncüsü olarak kabul edilir. Sonraki yıllarda yapay zekâya yönelik çalışmalar ağırlıklı olarak mühendislik alanında ilerlemiştir. Yapay zekânın insanlardan daha iyi performans gösteremeyeceği kanısı ise 1997 yılında IBM şirketi tarafından geliştirilen DeepBlue isimli satranç süper bilgisayarının Dünya satranç şampiyonu Garry Kasparov'u yenmesiyle yıkılmıştır. Gelişen teknoloji ve bilgiye erişimin internet sayesinde artmasıyla yapay zekânın gelişimi birçok alanda ivme kazanmıştır. Bu alanlardan birisi de farmakolojidir. Özellikle ilaç geliştirme çalışmalarında yapay zekânın kullanımı birçok avantaj sunmaktadır. İlaç keşfi uzun, maliyetli ve riskli bir süreçtir. Klinik araştırmalarda faz 2 aşamasına ulaşmış ilaçlar için en sık başarısızlık sebebi hedeflenen etkinin görülmemesidir. Aday molekülün çalışmaları başarı ile tamamlaması için hedefin doğru seçilmesi kritik öneme sahiptir. Bu alanda kullanılabilecek bir yapay zekâ modeli TargetDB adlı platformdur. TargetDB, farklı veri tabanlarından kimyasal, genetik ve protein yapısı ile ilgili verileri toplayarak seçilen bir molekülün (protein) ne kadar hedeflenebilir olduğunu yapay zekâ algoritmasıyla değerlendirir ve yüzde olarak sonuç verir. Bir başka dikkate değer yapay zekâ platformu Google Deepmind tarafından geliştirilen AlphaFold-2 platformudur. Bu platform derin öğrenme algoritmaları kullanarak aminoasit dizisi bilinen bir proteinin 3 boyutlu yapısını daha önce ulaşılmamış başarı oranlarıyla tahmin edebilmektedir. Bahsedilen platformlardan başka ligand tarama platformları, üretken kimya modelleri gibi ilaç geliştirme çalışmalarının birçok farklı aşamasında kullanılan yapay zekâ modelleri mevcuttur. Gelişen teknolojiyle beraber kullanılan modellerin çeşitliğinin ve performansının artması olasıdır. Yapay zekâ modellerinin bazı kısıtlılıkları ise model eğitimi için yüksek sayıda ve kalitede veriye ihtiyaç duyulması, deneysel ölçüm yöntemleriyle toplanan verilerin hata içermesi sebebiyle model eğitimini bozması ve özellikle derin öğrenme modellerinde girdi ve çıktı arasındaki bağlantı kurma süreçlerinin çok karmaşık olmasıdır. Yapay zekânın farmakolojide ve diğer bilim alanlarında kullanımı giderek artmaktadır.

SÖZLÜ BİLDİRİLER

ORAL ABSTRACTS

20 Kasım 2025, Perşembe SALON A 18:00 –19:30 Sözlü Bildiri Oturumu 1 Oturum Başkanı: Prof. Dr. Ahmet AKICI		
S1/O1	Kronik obstrüktif akciğer hastalığı ile kardiyovasküler hastalığı bulunan bireylerde beta-bloker kullanımının sonuçları	Mert Kaşkal, Tommaso Bucci, Dennis Wat, Dilip Nazareth, Gregory Yh Lip, Freddy Frost
S2/O2	Türkiye'de Erken Faz Klinik Araştırmalar için Yeni Bir Merkez: Kuruluş ve İlk Deneyimler	Aygül Durdurur Çin, Pınar İkiz, Hakan Ergün
S3/O3	Psikiyatri alanında çalışan hekimlerin farmakogenetik testler ile ilgili görüşlerinin değerlendirilmesi	Oya Akça, Melike Dönmez, Selma Düzenli, Zeynep Güneş Özünal
S4/O4	Türk Yatan Hastaların Farmakovijilansla İlgili Bilgi, Tutum ve Pratikleri: Kesitsel Bir Çalışma	Tansel Bekiroğlu Ergün, Mine Akben, Yusuf Ergün, Duygun Altıntaş Aykan
S5/O5	İnteraktif Farmakokinetik: Keşif, Analiz ve Simülasyon Amaçlı Bir Yazılım	Muhammed Cihan Güvel, Canan Uluoğlu
S6/O6	Karbamatlı İnsektisid Zehirlenmesinde Prognostik Faktör Olarak Serum Amilaz Düzeyi: Bir Olgu Sunumu	Bahar Eryılmaz, Aylin Arıcı, Volkan Hancı, Süleyman Dolu, Sedat Yanturalı, Yeşim Tunçok
20 Kasım 2025, Perşembe SALON B 18:00 –19:30 Sözlü Bildiri Oturumu 2 Oturum Başkanı: Prof. Dr. Elif ÇADIRCI		
S7/O7	Çekal Ligasyon ve Ponksiyon Yöntemi ile Sepsis Oluşturulan Sıçanlarda Molsidomin'in Koruyucu Etkileri	Adem Köse, Mehmet Ertuğrul Balkar, Onural Özhan, Feyzi Doğru, Zeynep Büşra Keser, Zeynep Ulutaş, Hakan Parlakpınar
S8/O8	Overektomi ile oluşturulan sıçan menopoz modelinde bozulan karbakol kasılmalarında rol oynayan hücre içi kalsiyum yolakları	Işık Cenk, Merve Denizaltı, Nezahat Tuğba Durlu Kandilci
S9/O9	Nikotin ile indüklenmiş flep hasarında klorojenik asitin koruyucu etkileri	Gülce Sevdar Çeçen, Süleyman Çeçen, Özkan Yavaş, Sümeyye Keskin, Mine Sibel Gürün
S10/O10	Zoledronik asidin farklı postoperatif dozlarının ovariektomize sıçanlarda osseointegrasyon üzerine etkisi	Merve Yılmaz Bozoğlan, Bahar Tekin, Elifsu Civan, Alihan Bozoğlan
S11/O11	Kronik böbrek hastalığında mikrobiyota, TMAO ve renal biyobelirteçler: Deneysel bulgular	Gülçin Alp Avcı, Zeliha Rumanlı, Ülkü İrem Yılmaz, Emre Avcı, İsmail Mert Vural

S12/O12	Sıçanlarda Loperamid ile İndüklenen Konstipasyon Modeli Üzerinde Sinbiyotik Kayısı Pestilinin Laksatif Etkinliği	Kübra Şişlioğlu, Ruveyda Ümmügülsüm Ünal, Onural Özhan, Burhan Ateş, Hakan Parlakpınar
20 Kasım 2025, Perşembe SALON C 18:00 –19:30 Sözlü Bildiri Oturumu 3 Oturum Başkanı: Prof. Dr. Sevil ÖZGER İLHAN		
S13/O13	İleri Tedavi Tıbbi Ürünlerinin Klinik Çalışmalarında Güvenlik Sorunları ve Çalışmanın Sonlandırılması Arasındaki İlişkinin Araştırılması	Edanur Ersöz, Ahmet Ozan Özgen, Devrim Demir Dora
S14/O14	Türkiye'de Yürütülen Klinik Araştırmalarda Şüpheli Beklenmeyen Ciddi Advers Reaksiyon (SUSAR) Bildirimlerinin İncelenmesi	Çağıl Önal Sis, Caner Vızdıklar, Haktan Sönmez, Ömer Can Atak, Volkan Tümer, Mehmet Aykut Öztürk, Berna Salman, Muhammed Emin Çelik, Mesil Aksoy
S15/O15	Acil Serviste Kaynak Kullanımı ve Farmakoekonomi: Yeşil Triyaj Hastalarında Asistan Hekim Tanısal Test İstem ve Order Davranışları	Raif Kaan Baş, Sümeyye Çakmak, Ayşe Arzu Şakul
S16/O16	Ayaktan Hasta Reçetelerinin Farmakoekonomik Yükü: Ocak-Temmuz 2025 Analizi	Talha Gürsoy, Aykut Öztürk
S17/O17	Ambulansla Taşınan Göğüs Ağrısı Vakalarında İlaç Uygulamasının Klinik ve Sosyo-demografik Belirleyicilerle İlişkisi	Hatice Yıldırım, Betül Dağoğlu Hark, Merve Yılmaz Bozoğlan
S18/O18	Yanık Hastalarında Artmış Renal Klirens: Prevalans, Antimikrobiyal Tedavi ve Klinik Sonuçlarla İlişkisi	Aysel Pehlivanlı, Beyza Begüm Öztürk, Hilal Akyel, Beril Kadıoğlu Yaman, Nuran Sarı, Özlem Kurt Azap, Bilgen Başgut
20 Kasım 2025, Perşembe SALON D 18:00 -19:15 Sözlü Bildiri Oturumu 4 Oturum Başkanı: Prof. Dr. Kansu BÜYÜKAFŞAR		
S19/O19	Testiküler Germ Hücrelerinde Liraglutidin Sitoprotektif ve Terapötik Potansiyeli	Fatma Mevanur Erdoğan, Fikriye Yasemin Özatik, Suna Kardeniz Saygılı, Meliha Koldemir Gündüz
S20/O20	LRRK2'nin Miyeloid Hücre İmmün Yanıtları ve Çevresel Stres Tepkilerindeki Fonksiyonel Rolü	Fatma Nihan Cankara, Bilge Allı, Serpil Demirci, Amalia Dolga, Arjan Kortholt
S21/O21	Hidrojen Peroksit ile Oluşturulan Oksidatif Hasar Modelinde Tiazolidindionların Nöroblastom ve Glioma Hücre Hatlarındaki Etkileri	Bahar Köse, Mustafa Kemal Yıldırım, Ahmet Şevki Taşkıran, Ahmet Ozan Kaleci

S22/O22	Denosumab Kullanımı Siklin Bağımlı Kinaz 4/6 İnhibitörü Alan Metastatik Meme Kanseri Hastalarında İmmünsüpresyon ve Sitopeniyi Artırıyor Mu?	Elif Sahin, Nihal Yıldırım
S23/O23	Akciğer Adenokarsinomunda Yaşa Bağlı Ferroptosis Direnci	Emre Bedel, Angana A.H. Patel, Jozefina Dzanan, Kevin X. Ali, Ella A. Eklund, Dorota Raj, Sama I. Sayin, Martin Dankis, İsmail Ün, Clotilde Wiel, Volkan I. Sayin
20 Kasım 2025, Perşembe SALON E 18:00 –19:00 Sözlü Bildiri Oturumu 5 Oturum Başkanı: Prof. Dr. Seyhan ŞAHAN FIRAT		
S24/O24	Ovariektomi Yapılmış ve Yüksek Yağlı Diyetle Beslenen Sıçanlarda Duygudurum Değişikliği ve Bilişsel Fonksiyonlar Üzerine 2,4-dinitrofenolün Etkileri	Gökçen Paykal, Muhammed Cihan Güvel, Elvan Anadol, Utku Aykan, Pınar Kızılay Çankaya, Sena Türkmen, Neslihan Bukan, Canan Uluoğlu
S25/O25	Ganaksolon Post-Travmatik Stres Bozukluğunda Yeni Bir Tedavi Yaklaşımı Olabilir Mi?	Kadir Bal, Mert Avkıran, Ruhan Deniz Topuz
S26/O26	Retatrutide'in Streptozotosin ile Diyabet Oluşturulmuş Sıçanlarda Öğrenme ve Kognitif Fonksiyonlar Üzerine Etkileri	Ulya Keskin, Eslem Altın, Melkan Kağan Kara, Burak Tekin, Kerime Nur Çakırçoban, Fikriye Yasemin Özatik, Neziha Senem Arı, Ayşe Koçak Sezgin, Emre Güngör
S27/O27	Alüminyum Klorür'ün İndüklediği Nörotoksisiteye Karşı Fosfodiesteraz-5 İnhibitörü Sildenafil'in Nöroinflamasyon ve Hücre Canlılığı Üzerindeki Etkileri	Mehmet Bozkurt, Gökhan Ünal
S28/O28	Akademik Farmakologların Advers İlaç Reaksiyonu Bildirim Sayısına Pozitif Katkısı	Fikriye Yalçınkaya, Çelebi Çelik, Sümeyye Koç, Aziz Kürşat Kılıçdağı, Ebru Ayas, Mustafa İslam Özen, Emre Bedel, Rukiye Nalan Tiftik, İsmail Ün, Yusuf Karataş, Kansu Büyükafşar
21 Kasım 2025, Cuma SALON A 17:30 –19:00 Sözlü Bildiri Oturumu 6 Oturum Başkanı: Prof. Dr. Başar SIRMAGÜL		

S29/O29	Endojen Hidrojen Sülfürün Pulmoner Fibrozisteki Rolü: Patofizyoloji ve Tedavi Perspektifi	Furkan Kaya, Yasemin Karaman, Olcay Kurtulan, Sevgen Çelik Önder, Serkan Uysal, Erkan Dikmen, Turgut Emrah Bozkurt
S30/O30	Ratlarda Oluşturulan Deneysel Sistemik İnflamasyon Modelinde Omega-3'ün Kardiyovasküler Yapılar Üzerine Olumlu Etkilerinin İncelenmesi	Orhan Berk İmeci, Halil Aşcı, İlter İlhan, Muhammet Yusuf Tepebaşı, Emine Sarman, Esma Selçuk
S31/O31	Sıçanlarda Monokrotalin ile İndüklenmiş Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon Modelinde α- Lipoik Asit ve Ambrisentan'ın Terapötik Etkilerinin Araştırılması	Seyhan Ayık, Mustafa Hüz, Zeynep Ulutaş, Mehmet Ertuğrul Balkar, Kevser Tanbek, Rumeysa Sönmez, Ruveyda Ümmügülsüm Ünal, Eylem Karadağ, Şeyma Baydak, Lokman Hekim Tanrıverdi, Onural Özhan
S32/O32	Monosodyum İyodoasetat ile İndüklenen Sıçan Osteoartrit Modelinde Zeytin Yaprağı Ekstraktının (ZeyEX©) Kıkırdak Koruyucu ve Anti-İnflamatuvar Etkileri	Zübeyir Elmazoğlu, Emre Hüseyin Tepedelenlioğlu, Sümeyye Büşra Baş, Sanem Gülistan Sarıbaş, Aslı Fahriye Ceylan, Çimen Karasu
S33/O33	3T3-L1 Adipositlerinde İnflamasyonun Modülasyonunda Semaglutid'in Rolünün Değerlendirilmesi	Aylin Vidin Şen, N. İpek Kırmızı Sönmez, Mustafa Gökçe, Aylin Balcı Özyurt
21 Kasım 2025, Cuma SALON B 17:30 –19:00 Sözlü Bildiri Oturumu 7 Oturum Başkanı: Prof. Dr. F. Yasemin ÖZATİK		
S34/O34	Serliponaz alfa'nın Ailesel Alzheimer Hastalığı transgenik fare (5XFAD) modelinde amiloid beta plak yüküne ve otofaji parametrelerine etkisi	Feride Çarıkcı, Selma Köse, M. Çağrı Özkurt, Elif Çınar, Hilal Akyel, Burcu Nur Akgüner, Ahmed A. S. Musa, Samed Özer, Canan Çakır Aktaş, Banu C. Tel, Hülya Karataş, Pelin Kelicen Uğur
S35/O35	Magnezyum-L-Treonat'ın SH-SY5Y Hücrelerinde $A\beta_{1-42}$ Toksisitesiyle Oluşturulan Alzheimer Modelinde Nöroprotektif Etkilerinin Değerlendirilmesi	Çağıl Önal Sis, Mualla Pınar Elçi, Tuğba Fatsa, Sema Ören, Oğuzhan Yıldız
S36/O36	Farelerde Oluşturulan Deneysel Periferik Nöropatide Kronik Ağrının Üreme Fonksiyonları Üzerine Etkisi	Olcay Kıroğlu, Elif Demirtaş, Özlem Işığıbol Gezgin, Fatih Berktaş, Şeref Erdoğan, Fazilet Aksu
S37/O37	Tolperizonun Farlerde Farklı Termal Şiddetteki Uyaranlara Karşı Farklı Kuyruk Çekme Yanıtı	Tambay Taşkın, Meryem Aras, Nihan Berfin Keskin

S38/O38	Lipopolisakkarit ile İndüklenen Sıçan Nöroinflamasyon Modelinde Hidrojen Sülfür Tedavisinin Etkilerinin Araştırılması	Ayşe Kübra Kibar Güzin, Tilbenur Akyel, Duygu Deniz Usta Salimi, Celil İlker Aşkın, Atiye Seda Yar Sağlam, Sevil Özger İlhan, Ergin Dileköz, Gökçe Sevim Öztürk Fincan
S39/O39	Deneysel Otizm Spektrum Bozukluğu Modelinde Nöroinflamasyon ve Otofaji Sinyal Yolağına Agmatinin Etkilerinin Araştırılması	Bade Cevriye Bahtiyar, Elif Şanlı, Canan Ulusoy, Erdem Tüzün, Cem İsmail Küçükali, Feyza Arıcıoğlu
21 Kasım 2025, Cuma SALON C 17:30 -19:00 Sözlü Bildiri Oturumu 8 Oturum Başkanı: Prof. Dr. Mine KADIOĞLU DUMAN		
S40/O40	Klinik Teratolojide Büyük Dil Modellerinin Değerlendirilmesi: Çok Modelli Performans Analizinden Elde Edilen Ön Bulgular	Yusuf Cem Kaplan, Talha Gürsoy, Melih Kaan Sözmen, Mine Kadıoğlu Duman, Barış Karadaş
S41/O41	Türkiye'de Emziren Kadınların İlaç Kullanım Uygulamalarının Değerlendirilmesi: Kesitsel Bir Çalışma	Elif Demirtaş, Yusuf Karataş, Esma Gökçe, Zakir Khan
S42/O42	Teratojenite Bilgilendirme Servisine Başvuran Gebelerin Yaş Durumuna Göre Etken Madde Maruziyetinin Değerlendirilmesi	Şeyma Nur Başarır Bozkurt, Sultan Kurt Yıldırım, Berna Özen, Mahluga Jafarova Demirkapu, Nesrin Filiz Başaran, Edip Güvenç Çekiç
S43/O43	Teratoloji Bilgilendirme Servisine Başvuran Gebelerde, Antidepresan Kullanımına Bağlı Teratojenite Sonuçlarının Ön İncelenmesi	Caner Keleş, Berna Terzioğlu Bebitoğlu, Gökay Ülker, Onur Çolak, Ahmet Akıcı
S44/O44	Gebelikte Maternal ve Paternal İlaç Kullanımına İlişkin Çok Merkezli, Aylık Seminer Serisi: Olguların Analizleri ve Yaklaşım Modeli	Mehmet Zafer Gören, Aylin Toplu, Mert Kaşkal, Berna Özen, Medine Gülçebi İdriz Oğlu, Berna Terzioğlu Bebitoğlu, Hasan Raci Yananlı, Rezzan Gülhan, İlknur Erköseoğlu, Mine Kadıoğlu Duman, Büşra Kuru Pektaş, Talha Gürsoy, Nuri İhsan Kalyoncu, Barış Karadaş, İsmail Yılmaz, Hüseyin Yılmaz, Dilşat Erümit Çamaş, Ömer Demir, Ayşe Pelin Kurtoğlu, Ahmet Akıcı
S45/O45	Bir Yoğun Bakımda Akut Böbrek Yetmezliği Tanılı Hastalarda Nefrotoksik İlaç Kullanımı: MIMIC-III Verileriyle Retrospektif Bir Analiz	Bahar Eryılmaz, İbrahim Yıldırım, Pembe Keskinoğlu, Yeşim Tunçok

21 Kasım 2025, Cuma SALON D 17:30 –19:00 Sözlü Bildiri Oturumu 9 Oturum Başkanı: Prof. Dr. Ata SEÇİLMİŞ		
S46/O46	Kronik Böbrek Hastalığı Modelinde FGF-23 ve FGFR4 Rolü: Biyokimyasal, Vasküler Ve Histopatolojik Bulgular	Zeliha Rumanlı, Ülkü İrem Yılmaz, Beyhan Karlı, Berk Alp Göksel, Okan Ali Aksoy, Barış Baykal, Emre Avcı, İsmail Mert Vural
S47/O47	Karbon Monoksitin Fare Sistit Modelinde Bozulan Karbakol Yanıtları Üzerindeki Koruyucu Rolü	Nilüfer Esra Öğüt, Işık Cenk, Merve Denizaltı, Nezahat Tuğba Durlu Kandilci
S48/O48	Deneysel Tip 2 Diyabet Modelinde Semaglutid'in Miyokardiyal İskemi/Reperfüzyon Hasarı Üzerine Etkilerinin Langendorff Sisteminde İncelenmesi	Meryem Aras, Gülsüm Ruveyda Aktaş, Betül Esra İpek, Yasin Ali Çimen, Huri Demirci, Birsel Sönmez Uydeş Doğan, Savaş Üstünova, Deniz Kaleli Durman
S49/O49	Sıçanlarda Doksorubisin ile Oluşturulmuş Miyokardit Modelinde Sülfasalazin'in Koruyucu Etkileri	Enes Kaya, Mehmet Hakan Taşolar, Mehmet Ertuğrul Balkar, Onural Özhan, Azibe Yıldız, Feyzi Doğru, Zeynep Ulutaş, Zeynep Küçükakçalı, Hakan Parlakpınar
S50/O50	Astım Tedavisinde Kullanılan Biyolojik İlaçlar ile FAERS Veri Tabanına Bildirilen Hipertansiyon Advers Olaylarının Analizi	Melike Nur Akbaş, Zinnet Şevval Aksoyalp
S51/O51	Sağlık Alanı Öğrencilerinde Akılcı İlaç Kullanımı ve Etkileyen Faktörler: Fakülteler Arası Karşılaştırmalı Bir Çalışma	Burcu Şahinbaş, Ahmet Ozan Kaleci, Ezgi Ağadayı, Sümeyye İdil Çelikkaya, Mesut Parlak
21 Kasım 2025, Cuma SALON E 17:30 –19:00 Sözlü Bildiri Oturumu 10 Oturum Başkanı: Prof. Dr. Alper OKYAR		
S52/O52	Tiroid Kanserinde hsa-miR-217 ve CLOCK Geni İfadesinin Karşılaştırılması	Furkan Ömer Halis, Esra Duman, Nihat Zafer Utkan, Seda Duman Öztürk, Aslan Yıldırım, Mariya Maşta, Yusufhan Yazır, Tijen Utkan

S53/O53	Schizandrol A ve Schisandrin B'nin MA-10 Leydig Kanser Hücrelerinde Sitotoksik, Morfolojik ve Apoptotik Etkilerinin Araştırılması	Emrullah Kalender, Dilek Burukoğlu Dönmez, Murat Sevimli, Cengiz Bal
S54/O54	Üçlü Negatif Meme Kanserinde Progesteronun Kanser Biyolojisine Etkileri	Saliha Kasapoğlu, Musa Gürel Kukul, Hakan Gürdal
S55/O55	Antimikrobiyal Peptitlerin Antikanser Özelliklerinin In-Siliko Yöntemler ile Araştırılması	Ahmet Ozan Özgen, Devrim Demir Dora
S56/O56	Sıçanlarda Akut İmmobilizasyon Stresi ve Travma Sonrası Stres Bozukluğu Modellerinde Serum Endokannabinoid ve N-Açiletanolamin Düzeyleri ve Beyin Düzeyleri Arasında Bir İlişki Var mı?	Ruhan Deniz Topuz, Buse Çevik, Kürşat Güler, Özgür Gündüz, Çetin Hakan Karadağ, Ahmet Ulugöl
S57/O57	Miyokardiyal İskemi/Reperfüzyon Hasarında Ferroptozun ve Mitokondriyal Fisyonun Rolü: İskemik Ardkoşullanma ve Mitokondriyal Fisyon İnhibitörünün Etkisi	Zeynep Özdemir, Sümeyye Keskin, Gülnur Aslan, Merve Yılmaz Bozoğlan, Engin Şahna
22 Kasım 2025, Cumartesi SALON C 17:00 -18:30 Sözlü Bildiri Oturumu 11 Oturum Başkanı: Prof. Dr. Bilgen BAŞGUT		
S58/O58	DRESS' (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms) Sendromu: Olgu Sunumlarının Sistematik Derlemesi	Özkan Kam, Mehmet Zahid Çetinkaya, Nebile Hatiboğlu, Berna Terzioğlu Bebitoğlu, Elif Oğuz
S59/O59	Kanser Hastalarında Fitoterapi Kullanımına İlişkin Olgu Sunumlarının Sistematik Analizi	Nebile Hatiboğlu, Nihal Kayır, Cafer Yıldırım, Özkan Kam
S60/O60	Oriental Tütün Üretiminde Kotinin Düzey Takibi: Yeşil Tütün Hastalığı Risk Değerlendirmesi	Neslihan Düzenli, Mert Deniz Değerli, Burak Cem Soner
S61/O61	Teratoloji Bilgi Servisine Sık Yapılan İlaç Başvurularının İncelenmesi	Onur Çolak, Onur Gültekin, Gül Sena Demirer Yüksel, Caner Keleş, Gökay Ülker, Şeyhmus Gavaş, Nusret Uysal, Zeynep Us, Mert Kaşkal, Ahmet Akıcı
S62/O62	Gadolinium Bazlı Kontrast Maddeye İntrauterin Maruziyet Sonuçlarının Değerlendirilmesi	Büşra Demirci, Büşra Kuru Pektaş, Hakan Özdemir, İlknur Erköseoğlu, Gökçen Kerimoğlu, Mine Kadıoğlu Duman, Mehmet Osmanağaoğlu, Murat Kesim, Ersin Yarış, Nuri Kalyoncu
S63/O63	Yalova Devlet Hastanesi Acil Servisine Başvuran Mantar Zehirlenmesi Vakalarının Retrospektif Olarak İncelenmesi	Selime Semra Erol, Mustafa Erkan, Nurşah Başol

22 Kasım 2025, Cumartesi SALON D 17:00 –18:30 Sözlü Bildiri Oturumu 12 Oturum Başkanı: Prof. Dr. Sırrı BİLGE		
S64/O64	Metotreksatın Sıçanlarda Hafıza, Lokomotor Aktivite ve Anksiyete Üzerindeki Doz Bağımlı Etkileri	Emre Uyar, Güner Ulak, Tayfun Uzbay, Oğuz Mutlu, Burcu Çevreli, Uğur Şeker, Ayşe Özçetin, Fürüzan Yıldız Akar, Bekir Faruk Erden, Pelin Tanyeri
S65/O65	GnRH Ekspresyonunda Muskarinik Resptörlerin Nöronal Belirteçlerle İş Birliği	Hilal Dolas Üren, Erkan Maytalman, Dilara Nemutlu Samur
S66/O66	Hasta Kaynaklı Poliklonal NMDAR Antikorlarının Epileptiform Aktivite, Davranışsal Parametreler ve Uyku Üzerindeki Etkileri	Kübra Nilgün Yıldız Can, Hande Yüceer Korkmaz, Beyza Nur Yalçın, Canan Aysel Ulusoy, Elif Şanlı, Cem İsmail Küçükali, Gülçin Benbir Şenel, Filiz Onat, Erdem Tüzün, Nihan Çarçak Yılmaz
S67/O67	Parkinson Hastalığı Benzeri Hücre Modelinde Sfingosin-1-Fosfatın Alfa-Sinüklein Birikimi ve Otofaji Yolağı Üzerine Etkilerinin İncelenmesi	Hilal Akyel, Elham Bahador Zırh, Elif Çınar, Gül Yalçın Çakmaklı, Bülent Elibol, Banu Cahide Tel
S68/O68	Pentilentetrazol ile Oluşturulan Epileptik Nöbet Modelinde Nikotinamid Adenin Dinükleotid Fosfat Oksidaz 1 İnhibisyonunun Oksidatif Denge, Apoptoz Belirteçleri ve Nöbet Parametreleri Üzerine Etkileri	Ahmet Ozan Kaleci, Ahmet Altun, Ahmet Şevki Taşkıran, Mustafa Özkaraca
S69/O69	Ketojenik Diyetin Absans Epilepsi ve Nöroinflamasyon Üzerindeki Etkisi	Merve Çavuş, Zeliha Şekerli, Beyza Uzuncan, Berivan Orhan, Kübra Nilgün Yıldız Can, Şura Akat Pişkin, Hülya Şancı, Erkan Civelek, Deniz Kaleli Durman, Birsel Sönmez Uydeş Doğan, Nihan Çarçak Yılmaz
22 Kasım 2025, Cumartesi SALON E 17:00 –18:45 Sözlü Bildiri Oturumu 13 Oturum Başkanı: Prof. Dr. İsmail Mert VURAL		
S70/O70	Sağlıkta Eşitsizliklerin İzinde: Türk ve Suriyeli Hastalarda Algılanan ve Gerçek İlaç Erişim Farklılıklarının Sosyolojik Analizi	İrem Peri Şengül

S71/O71	Rutin ve İskelet Kası İskemi-Reperfüzyon Hasarı: Akut Tedavinin Etkileri	Yusuf Ergün, Yaşarcan Baykişi, Metin Kılınç, Furkan Toksözlü, Duygun Altıntaş Aykan, Ayşe Nur Mavigök, Nadire Eser
S72/O72	Artemisinin Parasetamolle İndüklenen Akut Karaciğer Toksisitesi Üzerine Etkilerinin Araştırılması	Pelin Kurt, Rüstem Anıl Uğan, Aylin Aydın, Nevra Aydemir Celep, Elif Çadırcı
S73/O73	Böbrek İskemi–Reperfüzyon Hasarı Hayvan Modellerinde Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörleri ile Anjiyotensin II Tip 1 Reseptör Blokerlerinin Karşılaştırmalı Etkinliği: Multilevel ve Network Meta-Analizi	Selda Emre Aydıngöz, Ariyan Teimoori, Murat Koçak, Irshad Bajeer, David Butter, Dweeti Nayak
S74/O74	Sıçanlarda Streptozosin ile Oluşturulmuş Diyabetes Mellitus Modelinde, Vas Deferens Kasılma Yanıtlarına Kronik Hidrojen Sülfür Tedavisinin Etkisi	Celil İlker Aşkın, Tilbenur Akyel, Ayşe Kübra Kibar Güzin, Atiye Seda Yar Sağlam, Duygu Deniz Usta Salimi, Derya Sebile Koç, Ergin Dileköz, Sevil Özger İlhan, Gökçe Sevim Öztürk Fincan
S75/O75	Hidrojen Sülfürün Sıçan İzole Kolon Düz Kasında Elektriksel Alan Uyarısı Aracılı Yanıtlar Üzerindeki Etkisinin ve Etki Mekanizmasının Araştırılması	Melis Dülgeroğlu, Ayşe Kübra Kibar Güzin, Derya Sebile Koç, Tilbenur Akyel, Duygu Deniz Usta Salimi, Atiye Seda Yar Sağlam, Aynur Arslan Sabancı, Celil İlker Aşkın, Gökçe Sevim Öztürk Fincan
S76/O76	Sıçanlarda Karageninle Oluşturulan Deneysel Diz Osteoartritinde Adipoz Doku Kaynaklı Mezenkimal Kök Hücre Uygulamasının Etkileri	Erkan Maytalman, Sonia Ebrahimi, Ares Alizade, Işıl Aydemir, Özlem Özü, Fazilet Aksu

S1

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı ile kardiyovasküler hastalığı bulunan bireylerde beta-bloker kullanımının sonuçları

Mert Kaşkal, Tommaso Bucci, Dennis Wat, Dilip Nazareth, Gregory Yh Lip, Freddy Frost
Liverpool Kardiyovasküler Bilimler Merkezi, Liverpool Kalp ve Göğüs Hastanesi, Liverpool John Moores Üniversitesi ve Liverpool Üniversitesi

Amaç: Beta-blokerler (BB), düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği (HFrEF), akut miyokard infarktüsü (AMI) ve atriyal fibrilasyon (AF) gibi kardiyovasküler hastalıkların (KVH) tedavisinde temel taşlardan biridir. Ancak, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) ile birlikte bulunan hastalarda olası bronkokonstriksiyon ve solunumsal yan etkiler nedeniyle kullanımları tartışmalıdır. Bu çalışmanın amacı, gerçek yaşam verileri kullanılarak KOAH ve eşlik eden kardiyovasküler hastalıkları olan hastalarda BB'lerin güvenliğini değerlendirmektir.

Yöntemler: TriNetX araştırma ağı kullanılarak retrospektif, propensity skoru ile eşleştirilmiş bir analiz gerçekleştirildi. Ocak 2010 ile Ocak 2023 arasında hem KOAH hem de KVH (HFrEF, AMI veya AF) tanısı almış hastalar dahil edildi. Bir yıllık takip süresinde değerlendirilen sonuçlar arasında tüm nedenlere bağlı mortalite (birincil sonlanım noktası), acil başvurular (EA) ve KOAH alevlenmeleri (AECOPD) yer aldı.

Bulgular: Toplam 394.476 hasta çalışmaya dahil edildi; 241.837 hasta BB kullanırken, 152.639 hasta ise BB kullanıcısı değildi. Propensity skoru eşleştirmesinden sonra (her grupta n=103.249), BB kullanımı acil başvuru riskinde artış (HR: 1.30, %95 GA: 1.22–1.40) ve KOAH alevlenmelerinde daha düşük düzeyde bir artış (HR: 1.03, %95 GA: 1.02–1.04) ile ilişkiliydi, ancak mortalite açısından anlamlı bir fark saptanmadı (HR: 0.98, %95 GA: 0.94–1.02).

Sonuç: KOAH ve kardiyovasküler komorbiditeleri olan hastalarda BB kullanımı, mortalitede artış ile ilişkili bulunmamış, ancak acil başvurularında ve KOAH alevlenmelerinde bir artış ile ilişkili bulunmuştur.

Anahtar Kelimeler: Beta bloker, Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, Kardiyovasküler hastalıklar

O1

Outcomes of beta-blocker utility in people living with chronic obstructive pulmonary disease and a co-existent beta-blocker indicated cardiovascular disease

Mert Kaşkal, Tommaso Bucci, Dennis Wat, Dilip Nazareth, Gregory Yh Lip, Freddy Frost
Liverpool Centre for Cardiovascular Sciences at Liverpool Heart & Chest Hospital, Liverpool John Moores University and University of Liverpool.

Background: Beta-blockers (BBs) are a cornerstone in the management of cardiovascular diseases (CVD) such as heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF), acute myocardial infarction (AMI), and atrial fibrillation (AF). However, their use in patients with co-existing chronic obstructive pulmonary disease (COPD) remains controversial due to concerns about potential bronchoconstriction and respiratory side effects. This study aimed to assess the safety of BBs in patients with COPD and co-existing cardiovascular conditions using real-world data.

Methods: We conducted a retrospective, propensity score–matched analysis using the TriNetX research network. Patients with a diagnosis of both COPD and CVD (HFrEF, AMI, or AF) between January 2010 and January 2023 were included. Outcomes assessed over a one-year follow-up included all-cause mortality (primary outcome), emergency admissions (EA), and acute exacerbations of COPD (AECOPD).

Results: A total of 394,476 patients were included; 241,837 were BB users and 152,639 were non-users. After propensity score matching (n=103,249 per group), BB use was associated with an increased risk of EA (HR: 1.30, 95% CI: 1.22–1.40) and a modest increase in AECOPD (HR: 1.03, 95% CI: 1.02–1.04), but no significant difference in mortality (HR: 0.98, 95% CI: 0.94–1.02). Findings were consistent across subgroups.

Conclusion: In patients with COPD and cardiovascular comorbidities, BB use was not associated with increased mortality but was linked to higher rates of EA and a modest increase in AECOPD.

Keywords: Beta-blockers, Chronic obstructive pulmonary disease, cardiovascular disease

S2

Türkiye'de Erken Faz Klinik Araştırmalar için Yeni Bir Merkez: Kuruluş ve İlk Deneyimler

Aygül Durdurur Çin, Pınar İkiz, Hakan Ergün
Ankara Üniversitesi Hastaneleri Tıbbi Farmakoloji Ana Bilim Dalı Faz 1 Klinik Araştırma Merkezi

Amaç: Faz-1 çalışmalar, ilaç geliştirme sürecinin insanda ilk uygulama özelliğiyle diğer fazların öncüsü ve belirleyicisidir. Dolayısıyla her klinik araştırmada olduğu gibi titizlikle ancak çok daha yüksek sorumlulukla gerçekleştirilir. Türkiye'nin uzun yıllar bu alanda ivme yakalayamaması ilaç geliştirme ekosistemi açısından eksiklik olarak görülebilir. Pandemi döneminde aşı çalışmalarıyla birlikte bu alandaki farkındalık ve merkez sayısı artmıştır. Ankara Üniversitesi Hastaneleri Tıbbi Farmakoloji Ana Bilim Dalı Faz-1 Klinik Araştırma Merkezi, 5 Aralık 2023 tarihinde faaliyet izin belgesini almış ve kurulmuştur. Bu sunumda merkezimizin kuruluş amacıyla kısa zamanda ulaştığı başarı ölçütleri ele alınacaktır.

Yöntem: Merkezimizin kuruluş amacı; yalnızca günümüzde hız kazanan alanlara değil, farklı disiplinlerdeki ihtiyaçlara da yanıt verebilecek genel bir Faz-1 araştırma merkezi oluşturmak ve erken erişim programları kapsamında birçok hastalığa yönelik hizmet sunmaktır. Ayrıca, Türkiye'de geliştirilen ve sağlıklı katılımcılarla yürütülecek çalışmalar için, profesyonel kadrosu ve multidisipliner ekip anlayışıyla yol göstermek hedeflenmiştir.

Bulgular: Merkezin tasarımı İyi Klinik Uygulamalar ilkeleriyle uyum içinde yapılandırılmıştır. Personel yetkinliğinin artırılması amacıyla klinik farmakoloji/araştırma alanlarında eğitimler düzenlenmektedir. Kalite güvence sistemi; kuruma özgü standart çalışma yöntemleri, iç denetim, risk yönetimi ve sürekli iyileştirme döngüsüyle desteklenmiştir. Merkezimiz, olası advers olaylara yönelik anesteziyoloji&reanimasyon desteğini içerecek biçimde hastane altyapısıyla entegre çalışmaktadır. Merkezimize birçok seçim ziyareti yapılmış, merkezimiz beş farklı klinik branşta toplam 19 çalışma için uygun bulunmuştur. Hâlihazırda aktif olarak yürüttüğümüz çalışma sayısı 6'dır. Branşa özel olmayıp genel bir Faz-1 klinik araştırma merkezi niteliğiyle tüm terapötik alanlarda hasta ve sağlıklı katılımcılarla çalışmalar yürütebilmektedir. Fakültemizde deneyimli öğretim üyelerimizin rehberliğinde, kariyerinin başındaki genç klinisyenlerin dinamizmi ile pediatrik hastalıklar dahil olmak üzere birçok Faz-1 çalışma için görüşmeler sürdürülmektedir.

Sonuç: Merkezimiz, katılımcı güvenliliği ve kalite yönetimini ön planda tutarak uluslararası standartlarda hizmet vermekte ve ulusal araştırma kapasitesine katkı sağlamaktadır. Erken dönem deneyimlerimiz; bu tür merkezlerin uluslararası iş birliklerini güçlendireceğini, erken erişim programlarına zemin hazırlayacağını ve genç araştırmacılara uygulamalı eğitim imkânı sunacak bir altyapı oluşturacağını tartışmasız bir biçimde göstermektedir.

Bu bildiri TÜBİTAK 2224-B Yurt İçi Bilimsel Etkinliklere Katılımı Destekleme Programı tarafından desteklenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Faz-1, Klinik Araştırma, Erken Faz, Erken Erişim

O2

A New Center for Early Phase Clinical Trials in Türkiye: Establishment and Initial Experiences

Aygül Durdurur Çin, Pınar İkiz, Hakan Ergün
Ankara University Hospitals Department of Medical Pharmacology Phase 1 Clinical Research Center

Objective: Phase-1 studies, as the first human application in drug development, are the precursor and determinant of later phases. They are conducted meticulously with greater responsibility. Türkiye's long-standing lack of momentum in this field was a weakness for the drug development ecosystem, but awareness and center numbers increased during the pandemic with vaccine studies. The Ankara University Hospitals Department of Medical Pharmacology Phase-1 Clinical Research Center received its license on December 5, 2023. This presentation will outline the center's founding purpose and early achievements.

Method: The center aims to establish a broad Phase-1 unit addressing not only rapidly advancing areas but also diverse disciplines, while offering early access programs for various diseases. It also seeks to guide studies developed in Türkiye and conducted with healthy participants, through a professional, multidisciplinary team.

Findings: The center was structured in line with Good Clinical Practice. Staff competence is enhanced through training in clinical pharmacology and research. Quality assurance relies on institution-specific SOPs, audits, risk management, and continuous improvement. The center is integrated with hospital infrastructure, including anesthesia and resuscitation support for adverse events. It has hosted many selection visits and was approved for 19 studies in five diferent branches, with six currently active. Being a general Phase 1 unit, it conducts studies with both patients and healthy participants across all therapeutic areas. Under the guidance of our experienced faculty members and with the dynamism of early-career clinicians, preliminary meetings for multiple Phase-1 studies, including those involving pediatric conditions are ongoing.

Conclusion: Our center provides services in accordance with international standards, prioritizing participant safety and quality management and contributes to national research capacity. Our early experiences clearly demonstrate that such centers will strengthen international collaborations, pave the way for early access programs and create an infrastructure that offers practical training opportunities for young researchers.

This study was supported by the TÜBİTAK 2224-B Program for Supporting Participation in Domestic Scientific Events.
Keywords: Phase 1, Clinical Research, Early Phase, Early Access

S3

Psikiyatri alanında çalışan hekimlerin farmakogenetik testler ile ilgili görüşlerinin değerlendirilmesi

Oya Akça[1], Melike Dönmez[2], Selma Düzenli[3], Zeynep Güneş Özünal[4]
[1]İstanbul Atlas Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, İstanbul
[2]İstanbul Erenköy Ruh Ve Sinir Hastalıkları Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, İstanbul
[3]Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Bolu, Emekli
[4]İstanbul Atlas Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, İstanbul

"Farmakogenetik" veya "Farmakogenomik", kişiselleştirilmiş tıbbın ilerlemesinde önemli bir işleve sahip multidisipliner bir alandır. Teknolojinin gelişmesiyle birlikte erişilebilirliği artmakla birlikte klinikte kullanımı henüz yeterince yaygınlaşmamıştır. Bu çalışmada, Erenköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi'nde görev yapan hekimlerin farmakogenetik hakkındaki bilgi düzeyleri, klinik kullanıma yönelik algıları ve mesleki tutumlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Bu kapsamda, "Psikiyatrik Hastalıkların Tedavisinde Farmakogenetik Testler" başlıklı seminerin ardından psikiyatri asistanı ve uzmanı hekimlere uygulanan anketin verileri retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Toplamda 22 katılımcı anketi tamamlamıştır. Elde edilen verilerin analizinde tanımlayıcı istatistikler kullanılmıştır.

Katılımcıların %68,2'si mezuniyet öncesi farmakogenetik ile ilgili eğitim aldığını belirtmiş, ancak mezuniyet sonrasında bu eğitimi alanların oranı yalnızca %9,1 olarak ifade edilmiştir. Genetik testlerin farmakoterapideki kullanım alanları konusunda kendini yeterli düzeyde bilgili hissedenlerin oranı ise %13,6 olarak bulunmuştur. Tüm katılımcılar (%100), hastaların genetik profillerinin ilaç tedavisine verdikleri yanıtı etkileyebileceğine inandığını ifade etmiştir; ancak son altı ay içerisinde herhangi bir farmakogenetik test talep eden veya öneren hekim bulunmamıştır. Katılımcıların %81,8'i, ilaç prospektüslerinde yer alan farmakogenetik test bilgilerine tedavi yanıtını öngörme ve değerlendirme açısından güvendiğini bildirmiştir. Bununla birlikte, %18,2'si farmakogenetik testlerden elde edilen genetik verilerin gizliliği konusunda diğer tanısal testlere kıyasla daha fazla endişe duyduğunu ifade etmiştir. Tüm katılımcılar (%100), farmakogenetik testlerin maliyetinin kamu veya özel sağlık sigortaları tarafından karşılanması gerektiğini belirtmiştir.

Katılımcıların yarısından fazlası mezuniyet öncesi eğitimlerinde farmakogenetik konusuna yer verildiğini bildirmiş, ancak mezuniyet sonrasında bu eğitimi alanların oranı oldukça düşük kalmıştır. Bununla birlikte, yalnızca az sayıda katılımcı kendini farmakogenetik testler ve farmakoterapideki uygulamaları konusunda yeterince bilgili olarak değerlendirmiştir. Tüm katılımcılar genetik profilin ilaç yanıtını etkileyebileceğine inandığını ifade etmesine rağmen, son altı ay içerisinde herhangi bir farmakogenetik test isteminde bulunmamıştır. Ayrıca, tüm katılımcılar farmakogenetik testlerin geri ödeme kapsamında olması gerektiğini belirtmiştir. Bu durum, eğitimle kazanılan teorik farkındalığın klinik uygulamalara yeterli düzeyde yansımadığını göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Farmakogenetik, Farmakogenomik, Farmakoloji, Genetik, Psikiyatri

O3

Evaluation of the opinions of physicians working in the field of psychiatry regarding pharmacogenetic tests

Oya Akça[1], Melike Dönmez[2], Selma Düzenli[3], Zeynep Güneş Özünal[4]
[1]İstanbul Atlas University Faculty of Medicine, Medical Biology Department, İstanbul
[2]Erenkoy Mental and Neurological Diseases Training and Research Hospital, İstanbul
[3]Bolu Abant İzzat Baysal University, Medical Genetics Department, Bolu, Retired
[4]İstanbul Atlas University Faculty of Medicine Medical Pharmacology Department, İstanbul

'Pharmacogenetics' or 'Pharmacogenomics' is a multidisciplinary field with an important function in personalised medicine. Although its accessibility has increased with the development of technology, its use in the clinic has not yet become widespread enough. In this study, it was aimed to evaluate the level of knowledge about pharmacogenetics, perceptions towards clinical use and professional attitudes of physicians working in Erenkoy Mental and Neurological Diseases Training and Research Hospital.

Following the seminar titled 'Pharmacogenetic Tests in the Treatment of Psychiatric Diseases', the data of the questionnaire applied to psychiatry residents and specialists were retrospectively evaluated. A total of 22 participants completed the questionnaire. 68.2% of the participants stated that they had received training on pharmacogenetics before graduation, but only 9.1% received this training after graduation. The rate of those who felt sufficiently informed about the use of genetic tests in pharmacotherapy was 13.6%. All participants (100%) stated that they believed that patients' genetic profiles could affect their response to drug treatment; however, no physician had requested or recommended any pharmacogenetic test in the last six months. 81.8% of the participants reported that they trusted the pharmacogenetic testing information in drug package inserts in terms of predicting and evaluating treatment response. However, 18.2% were more concerned about the confidentiality of genetic data obtained from pharmacogenetic testing than other diagnostic tests. All respondents stated that the cost of pharmacogenetic testing should be covered by public or private health insurance.

More than half of the participants reported that pharmacogenetics was included in their undergraduate education, but the proportion of those who received this training after graduation remained very low. Although all participants believed that the genetic profile may influence drug response, none had requested any pharmacogenetic testing in the last six months, highlighting a gap between theoretical awareness and clinical implementation.

Keywords: Pharmacogenetics, Pharmacogenomics, Pharmacology, Genetics, Psychiatry

S4

Türk Yatan Hastaların Farmakovijilansla İlgili Bilgi, Tutum ve Pratikleri: Kesitsel Bir Çalışma

Tansel Bekiroğlu Ergün[1], Mine Akben[1], Yusuf Ergün[2], Duygun Altıntaş Aykan[2]
[1]Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Hemşirelik Ana Bilim Dalı, 46050, Kahramanmaraş, Türkiye
[2]Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Ana Bilim Dalı, Klinik Farmakoloji Birimi, 46050, Kahramanmaraş, Türkiye

Amaç: Advers ilaç reaksiyonlarının (AİR) eksik bildiriminin, farmakovijilans sisteminin temel sorunu olduğu tahmin edilmektedir. Türkiye de dahil olmak üzere birçok ülkede, sağlık çalışanlarının yanı sıra hastalar da AİR bildiriminde bulunabilir. Hastalar tarafından AİR bildirimi, ilaç güvenliliğinin iyileştirilmesine katkıda bulunabilir. Bu nedenle, Türkiye'deki bir üniversite hastanesinde yatan Türk hastaların farmakovijilans konusundaki bilgi, tutum ve pratiklerini değerlendirdik.

Yöntemler: Ocak 2022 ile Kasım 2022 tarihleri arasında Helsinki Bildirgesi doğrultusunda Türkiye'deki bir üniversite hastanesinde yatan hastalar (n=260) üzerinde kesitsel bir çalışma yürütüldü. Anket, Türkiye Sağlık Bakanlığı yönetmeliklerine ve ilgili çeşitli makalelere uygun olarak hazırlandı ve yüz yüze uygulandı. Anket, demografik bilgiler ve bilgi, tutum ve pratiklere yönelik sorulardan oluşuyordu. İstatistiksel karşılaştırmalar Mann-Whitney U testi veya Kruskal-Wallis testi ve Dunn-Sidak testi ile yapıldı.

Bulgular: Bilgi düzeyi ortalaması (1,38 ± 0,12) maksimum puanın (15 puan) oldukça altındaydı. Yatan 260 hastanın 245'i (%94,62) yan etkilerin farkında olmasına rağmen, bunların sadece 18'i (%6,92) farmakovijilans terimini ve Türk Farmakovijilans Merkezi'ni duymuştu. 18 kişiden 10'u (%55,56) AİR'leri doğrudan bildirim formu aracılığıyla bildirebileceklerini biliyordu. Yatan hastaların %42'si geçmişte AİR yaşamıştı, %69,16'sı endişeleri hakkında doktora danışmayı tercih ediyordu ve ilacı kesmek en çok seçilen müdahaleydi (%60,75). Türk Farmakovijilans Merkezi'ni bilen 18 kişiden sadece %11,11'i merkeze AİR'leri bildirmişti.

Sonuç: Türkiye'deki yatan hastaların farmakovijilans konusundaki bilgi, tutum ve pratikleri yetersiz olup, advers ilaç reaksiyonlarının spontan bildirim oranını artırmak ve daha proaktif bir tutum sergilemelerini sağlamak için çeşitli yollarla desteklenmelidir.

Anahtar Kelimeler: Advers ilaç reaksiyonu, Bilgi, Farmakovijilans, Tutum, Yatan hastalar

O4

Knowledge, Attitude, and Practices Regarding Pharmacovigilance among Turkish Inpatients: A Cross-sectional Study

Tansel Bekiroğlu Ergün[1], Mine Akben[1], Yusuf Ergün[2], Duygun Altıntaş Aykan[2]
[1]Kahramanmaraş Sütçü İmam University, School of Health Sciences, Department of Nursing, 46050, Kahramanmaraş, Turkey
[2]Kahramanmaraş Sütçü İmam University, School of Medicine, Department of Pharmacology, Clinical Pharmacology Unit, 46050, Kahramanmaraş, Turkey

Objective: Underreporting of ADRs is estimated to be the main problem of the pharmacovigilance system. In most countries, including Turkey, patients, in addition to healthcare professionals, are authorized to report adverse drug reactions (ADRs). Reporting ADRs by patients may contribute to the improvement of drug safety. Hence, we evaluated the knowledge, attitude, and practices regarding pharmacovigilance among Turkish inpatients in a university hospital in Turkey. Methods: A cross-sectional study was carried out in patients (n=260) hospitalized in a university hospital in Turkey between January 2022 and November 2022 in line with Declaration of Helsinki. The questionnaire was prepared according to the regulations of the Ministry of Health of Turkey and various related articles and performed in a face-to-face manner. It consisted demographic details and questions regarding knowledge, attitude and practice. Statistical comparisons were performed by Mann-Whitney U test or Kruskal-Wallis test and Dunn-Sidak test.

Results: The mean score of knowledge level (1.38 ± 0.12) was far below that of maximum score (15 points). Although 245 of 260 inpatients (94.62%) were aware of side effects, only 18 of them (6.92%) had heard about the pharmacovigilance term and the Turkish Pharmacovigilance Centre. Ten of 18 subjects (55.56%) knew that they could directly report ADRs via the reporting form. 42% of inpatients had experienced ADRs in the past, 69.16% of them preferred to consult the doctor of concern, stopping the drug being the most selected intervention (60.75%). Among the 18 subjects aware of the Turkish Pharmacovigilance Centre, only 11.11% reported ADRs to the center.

Conclusion: The knowledge, attitude, and practices of Turkish inpatients regarding pharmacovigilance are insufficient and should be stimulated through various means to increase the rate of spontaneous reporting of ADRs and to ensure a more proactive attitude.

Keywords
Attitude, Drug-related side effects and adverse reactions, Inpatients, Knowledge, Pharmacovigilance

S5

İnteraktif Farmakokinetik: Keşif, Analiz ve Simülasyon Amaçlı Bir Yazılım

Muhammed Cihan Güvel, Canan Uluoğlu
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Amaç: Farmakokinetiğin karmaşık formülasyonlarını anlamak ve uygulamak klinik araştırmalar ve eğitim süreçlerinde önemli bir sorundur. Piyasada bulunan "Simcyp" gibi yazılımların genellikle ücretli olması, erişilebilirliği kısıtlamaktadır. Bu çalışmada, farmakokinetik simülasyonu ile gelişmiş parametre tahmin yeteneklerini tek bir platformda birleştiren, Python tabanlı, ücretsiz ve kullanıcı dostu bir masaüstü yazılımın geliştirilmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Yazılım, Python 3.13 programlama dili ve Tkinter arayüz kütüphanesi kullanılarak geliştirildi. Literatürde bulunan farmakokinetik denklemlerin çözümlenmesi ve görselleştirilmesi için SciPy, Numpy ve Matplotlib kütüphaneleri kullanıldı. Bir, iki ve üç kompartımanlı modellemelerin ayrı olarak gerçekleştirileceği modüller oluşturuldu. Parametre tahmini yapılması için gözlem verileri ile model arasındaki logaritmik hataların kareleri toplamını minimize eden non-lineer optimizasyon algoritmaları kullanıldı. Ayrıca, yazılımın ham popülasyon verilerinden modelleme tahminini hızlandırmak için Multiprocessing kütüphanesinden yararlanıldı ve programın optimizasyon sırasında hata fonksiyonunu farklı işlemci çekirdeklerinde paralel olarak hesaplaması sağlandı.

Bulgular: Yazılım, oral, IV bolus ve IV infüzyon uygulama yolları için tek, iki ve üç kompartımanlı modelleri simüle edebilmektedir. Simülasyonlar sıfırıncı veya birinci derece kinetiği ve yükleme dozu senaryolarını içerebilmektedir. Platform, Cmax, Tmax, yarı ömür ve kararlı durum konsantrasyonları gibi klinik parametreleri otomatik olarak hesaplamaktadır. Gelişmiş optimizasyon modülleri sayesinde, insandan elde edilen konsantrasyon-zaman verilerinden ka, ke ve Vd gibi farmakokinetik parametreleri tahmin edilebilmekte ve model uyumunun kalitesini değerlendirmek için standart "Uyum İyiliği" (Goodness-of-Fit) tanı grafikleri oluşturulabilmektedir. Ayrıca, tek kompartımanlı model parametrelerinden iki kompartımanlı bir modelin öngörülmesine olanak tanıyan bir modül bulunmaktadır.

Sonuç: Bu yazılım, karmaşık farmakokinetik denklemleri etkileşimli bir görsel deneyime dönüştürerek farmakoloji eğitiminde önemli bir kaynak olma potansiyeli taşımaktadır. Araştırmacılar için ise hipotezlerini test edebilecekleri ve ön modelleme yapabilecekleri güçlü bir deneme alanı sunmaktadır. Gelişmiş matematiksel analiz yeteneğini, kullanışlı bir arayüzle birleştiren bu platformun, farmakokinetiği herkes için daha erişilebilir ve anlaşılır kılabileceği düşünülmüştür.

Anahtar Kelimeler: Farmakokinetik, Simülasyon, Klinik Farmakoloji, Modelleme, Optimizasyon

O5

Interactive Pharmacokinetics: A Software for Exploration, Analysis, and Simulation

Muhammed Cihan Güvel, Canan Uluoğlu
Gazi University Faculty of Medicine, Department of Medical Pharmacology, Ankara, Türkiye

Objective: Understanding and applying the complex formulations of pharmacokinetics is a significant problem in clinical research and educational processes. The cost of commercially available softwares, such as "Simcyp," often limits accessibility. This study aimed to develop a free, user-friendly, Python-based desktop software that integrates pharmacokinetic simulation with advanced parameter estimation capabilities on a single platform.

Method: The software was developed with the Python 3.13 programming language and the Tkinter GUI library. SciPy, Numpy, and Matplotlib libraries were utilized to solve and visualize pharmacokinetic equations. Separate modules were created for one, two, and three-compartment modeling. For parameter estimation, non-linear optimization algorithms minimize the sum of squared logarithmic errors between observed data and the model. To accelerate model estimation from raw population data, the Multiprocessing library was leveraged, enabling the program to calculate the error function in parallel across different processor cores during optimization.

Findings: The software can simulate one, two, and three-compartment models for oral, IV bolus, and IV infusion administration routes. Simulations can include zero or first-order kinetics and loading dose scenarios. The platform automatically calculates clinical parameters like Cmax, Tmax, half-life, and steady-state concentrations. Through its advanced optimization modules, it can estimate pharmacokinetic parameters like ka, ke, and Vd from human concentration-time data and generate standard "Goodness-of-Fit" diagnostic plots to assess model fit quality. A module that allows the prediction of a two-compartment model from one-compartment parameters is also included.

Conclusion: This software has the potential to be a significant resource in pharmacology education by transforming complex pharmacokinetic equations into an interactive visual experience. For researchers, it offers a powerful trial area for testing hypotheses and performing preliminary modeling. By combining advanced mathematical analysis with a user-friendly interface, this platform is thought to make pharmacokinetics more accessible and understandable for everyone.

Keywords: Pharmacokinetics, Simulation, Clinical Pharmacology, Modelling, Optimization

S6

Karbamatlı insektisid zehirlenmesinde prognostik faktör olarak serum amilaz düzeyi: Bir olgu sunumu

Bahar Eryılmaz[1], Aylin Arıcı[1], Volkan Hancı[2], Süleyman Dolu[3], Sedat Yanturalı[4], Yeşim Tunçok[1]
[1]Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, İzmir
[2]Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, İzmir
[3]Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Gastroenteroloji Bilim Dalı, İzmir
[4]Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalı, İzmir

Amaç: Karbamatlı insektisidler asetilkolin esterazı geri dönüşümlü olarak inhibe ettiklerinden, zehirlenme bulgularının 24 saatte gerilemesi beklenir. Bu olgu sunumunda, karbamatlı insektisidlerden metomil ile komplike bir zehirlenme olgusunda, serum amilaz düzeylerinin prognozu öngörmedeki rolü değerlendirilmiştir.

Olgu: Kırk yaşında erkek hasta, özkıyım amacıyla %90 metomil içeren insektisidi içtikten bir saat sonra acil servise getirildi. Hastanın hipertansiyon öyküsü ve insektisid alınmasını takiben nöbet öyküsü mevcuttu. Fizik muayenede genel durumu kötü, bilinci kapalı, Glasgow Koma Skoru 3, hipersalivasyon, terleme ve miyozis saptandı. Kan basıncı 200/100 mmHg, nabız 82/dk, solunum sayısı 16/dk, ateş 36°C, SpO_2 %80 idi. Hasta resüsitasyona alındı, giysileri çıkarıldı ve entübe edildi. Nöbet ve asidoz tedavisi için diazepam ve sodyum bikarbonat verildi. On dakika aralıklarla 1mg atropin intravenöz bolusu takiben 3mg atropin 1ml/saat infüzyonla verildi. Başvuru sırasında, pseudokolinesteraz düzeyi 2271U/L, serum amilaz düzeyi 212U/L olarak ölçüldü. Hasta aynı gün Anestezi Yoğun Bakıma yatırıldı. Grafide akciğer ödemi saptandı. İkinci gün, pseudokolinesteraz düzeyi 10.122U/L ve serum amilaz düzeyi 602U/L olan hastada intravenöz lipid emülsiyonuna başlanıp 12. saatte sonlandırıldı. Genel durumu kötü ve entübe olarak izlenen hastanın pseudokolinesteraz düzeyleri üçüncü ve dördüncü günlerde de yüksek seyretti (8.912U/L, 7.910U/L). Dördüncü gün sonunda ekstübe edildi, sekizinci gününde Ruh Sağlığı ve Hastalıkları servisine yatırıldı. İzlemine devam edilen hastanın serum amilaz düzeyleri 447U/L-258 U/L arasında değişti. Serum lipaz düzeyleri ise akut pankreatit belirtisi olmaksızın 2060U/L-1079U/L arasında değişti. Hasta 18. gününde taburcu edilerek poliklinik izlemine alındı.

Sonuç: Karbamatlı insektisidle zehirlenen hastada serum amilaz düzeyleri dalgalanarak yüksek seyretti. Organofosfatlı insektisidlerle zehirlenmelerde hiperamilazemi kötü prognostik faktör olarak görülmektedir. Pankreas kanalında basınç artışı ve kolinerjik stimülasyona ikincil ekzokrin pankreas sekresyonunun artışı ile pankreas hasarı gelişimi ağrısız hiperamilazemi ile seyredebilir. Karbamatlı insektisidlerle zehirlenmede pankreasın etkilenmesiyle amilaz düzeyleri arasındaki ilişki ve serum amilaz düzeylerinin prognostik faktör olarak kullanımı yapılacak araştırmalarla kesinleşecektir.

Anahtar Kelimeler: amilaz, karbamatlı insektisid, metomil, prognostik faktör, zehirlenme

O6

Serum amylase level as a prognostic factor in carbamate insecticide poisoning: A case report

Bahar Eryılmaz[1], Aylin Arıcı[1], Volkan Hancı[2], Süleyman Dolu[3], Sedat Yanturalı[4], Yeşim Tunçok[1]

[1]Department of Medical Pharmacology, Dokuz Eylül University Faculty of Medicine, Izmir
[2]Department of Anesthesiology and Reanimation, Dokuz Eylül University Faculty of Medicine, Izmir
[3]Department of Internal Medicine, Gastroenterology, Dokuz Eylül University Faculty of Medicine, Izmir
[4]Department of Emergency Medicine, Dokuz Eylül University Faculty of Medicine, Izmir

Objective: Carbamate insecticides, like methomyl, reversibly inhibit acetylcholinesterase, with poisoning symptoms typically subsiding within 24 hours.This case presentation evaluates serum amylase levels as a prognostic indicator in carbamate insecticide poisoning.

Case: A 40-year-old man was brought to the emergency room one hour after ingesting an insecticide containing 90% methomyl for suicidal purposes.The patient had a history of hypertension and seizures post-ingestion.Physical examination revealed poor condition, unconsciousness, a Glasgow Coma Score of 3, hypersalivation, sweating, and miosis.Blood pressure was 200/100mmHg, pulse was 82/min, respiratory rate was 16/min, temperature was 36°C, and SpO_2 was 80%.He was taken to the resuscitation room, his clothing was removed, he was intubated, and treated with diazepam and sodium bicarbonate for seizures and acidosis.A 1mg atropine intravenous bolus was administered at 10-minute intervals, followed by a 3mg atropine infusion at 1ml/h.At admission, pseudocholinesterase level was measured as 2271U/L and serum amylase as 212U/L.He was admitted to ICU.Chest X-ray revealed pulmonary edema. On the second day, intravenous lipid emulsion was started and stopped at the 12th hour, with pseudocholinesterase level as 10.122U/L and amylase level as 602U/L.He remained intubated and was monitored with pseudocholinesterase levels remained high on the third and fourth days(8.912U/L,7.910U/L).The patient was extubated by day four and transferred to the psychiatric ward by day eight.Follow-up amylase levels fluctuated between 447U/L and 258U/L. Serum lipase levels ranged from 2060U/L to 1079U/L with no signs of acute pancreatitis.He was discharged on day 18.

Conclusion: In this case, serum amylase levels fluctuated and remained elevated.
Hyperamylasemia is considered a poor prognostic factor in organophosphate insecticide poisoning. Pancreatic damage caused by increased exocrine pancreatic secretion secondary to increased pancreatic duct pressure and cholinergic stimulation can be presented with painless hyperamylasemia. Clarification of the relationship between amylase levels and prognosis of the carbamate insecticide poisoning needs further research.

Keywords: amylase, carbamate insecticide, methomyl, poisoning, prognostic factor

S7

Çekal Ligasyon ve Ponksiyon Yöntemi ile Sepsis Oluşturulan Sıçanlarda Molsidomin'in Koruyucu Etkileri

Adem Köse[1], Mehmet Ertuğrul Balkar[2], Onural Özhan[2], Feyzi Doğru[3], Zeynep Büşra Keser[1], Zeynep Ulutaş[4], Hakan Parlakpınar[2]
[1]İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Malatya
[2]İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Malatya
[3]Malatya Turgut Özal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Malatya
[4]İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Malatya

Amaç: Bu çalışmanın amacı, sıçanlarda çekal ligasyon ve ponksiyon (CLP) yöntemi ile oluşturulmuş sepsis modelinde, antiinflamatuvar ve antioksidan özellikleri bilinen nitrik oksit (NO) donörü molsidomin (MOL)'ün koruyucu etkilerinin araştırılmasıdır.

Yöntem: 40 adet *Wistar albino* ırkı erkek sıçan basit randomizasyonla dört gruba ayrıldı. Sham, MOL, CLP ve MOL+CLP grubu. MOL uygulaması 14 gün boyunca 10 mg/kg oral uygulandı. CLP yöntemiyle sepsis oluşturuldu. CLP uygulamasından 24 saat sonra tüm sıçanlarda EKG ve kan basıncı (KB) invaziv olarak ölçüldü. Çalışma sonu sıçanlara ötanazi uygulanıp kan örnekleri alındı, kalp ve torasik aort dokuları biyokimyasal analizler için toplandı. Kanda hemogram, CRP, TNF-α ve prokalsitonin incelendi. Doku biyokimyasında NO, TNF-α ve oksidatif stres parametreleri (MDA, SOD, GSH, GPx, CAT, TAS, TOS ve OSİ) incelendi. İstatistiksel yöntem olarak normal dağılım paternine göre Kruskal Wallis ve ANOVA testi kullanıldı. $p<0.05$ anlamlı kabul edildi.

Bulgular: CLP grubunda diğer gruplara göre serum TNF-α, CRP ve prokalsitonin değerleri yüksek bulunurken; hemogramda lenfosit sayısı düşük; monosit ve nötrofil sayıları yüksek bulundu. Kalp hızı CLP grubunda artarken; MOL grubunda ise azaldı. Sistolik ve ortalama KB; CLP grubunda düşükken, Sham ve MOL gruplarında daha yüksek, MOL+CLP grubunda en düşük saptandı. CLP grubundaki dokularda NO, MDA, TOS, OSİ ve TNF-α düzeyleri diğer gruplara göre artarken; SOD, CAT ve GPx aktiviteleri azaldı.

Sonuç: Kardiyovasküler parametrelerin bozulduğu *in vivo* sepsis modelinde; MOL uygulaması oksidatif stres ve inflamasyon belirteçlerini azalttı. MOL'ün sepsis ilişkili kardiyovasküler patolojilerde klinik olarak kullanılabilmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Çalışmamız İnönü Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. (Proje kodu: TCD-2025-3808)

Anahtar Kelimeler: Sepsis modeli, çekal ligasyon, molsidomin, antioksidan, antiinflamatuvar

O7

Protective Effects of Molsidomine in Rats with Sepsis Induced by Cecal Ligation and Puncture Method

Adem Köse[1], Mehmet Ertuğrul Balkar[2], Onural Özhan[2], Feyzi Doğru[3], Zeynep Büşra Keser[1], Zeynep Ulutaş[4], Hakan Parlakpınar[2]
[1]Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Faculty of Medicine, Inonu University Malatya, Türkiye
[2]Department of Medical Pharmacology, Faculty of Medicine, Inonu University, Malatya, Türkiye
[3]Department of Physiology, Faculty of Medicine, Malatya Turgut Ozal University, Malatya, Türkiye
[4]Department of Cardiology, Faculty of Medicine, Inonu University, Malatya, Türkiye

Objective: The aim of this study is to investigate the protective effects of molsidomine (MOL), a nitric oxide (NO) donor known for its anti-inflammatory and antioxidant properties, in a sepsis model induced by cecal ligation and puncture (CLP) in rats.

Methods: Forty male *Wistar albino* rats were randomly divided into four groups: sham, MOL, CLP, and MOL+CLP. MOL was administered orally at a dose of 10 mg/kg for 14 days. Sepsis was induced using CLP method. 24 hours after CLP application, ECG and blood pressure (BP) were measured invasively in all rats. At the end of study, rats were euthanized, blood samples were collected, heart and thoracic aorta tissues were collected for biochemical analysis. Blood count, CRP, TNF-α, and procalcitonin were examined in blood. NO, TNF-α, oxidative stress parameters (MDA, SOD, GSH, GPx, CAT, TAS, TOS, and OSI) were examined in tissue biochemstry. The Kruskal-Wallis and ANOVA tests were used as statistical methods based on the normal distribution pattern. $p<0.05$ was considered statistically significant.

Results: In CLP group, serum TNF-α, CRP, and procalcitonin values were higher than other groups; lymphocyte counts were low in blood count, while monocyte and neutrophil counts were high. Heart rate increased in CLP group and decreased in MOL group. Systolic and mean BP were low in CLP group, higher in Sham and MOL groups, and lowest in MOL+CLP group. Tissue levels of NO, MDA, TOS, OSI, and TNF-α were increased in CLP group compared to the other groups, while SOD, CAT, and GPx activities were decreased.

Conclusion: In the *in vivo* sepsis model with impaired cardiovascular parameters, MOL application reduced oxidative stress and inflammation markers. Further studies are needed for the clinical use of MOL in sepsis-related cardiovascular pathologies.

Our study was supported by the Scientific Research Projects Unit of Inonu University. (Project code: TCD-2025-3808)

Keywords: Sepsis model, cecal ligation, molsidomine, antioxidant, anti-inflammatory

S8

Overektomi ile oluşturulan sıçan menopoz modelinde bozulan karbakol kasılmalarında rol oynayan hücre içi kalsiyum yolakları

Işık Cenk, Merve Denizaltı, Nezahat Tuğba Durlu Kandilci
Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Giriş: Detrusor düz kasının agonistlere duyarlılığı, spontan aktivitesi ve hücre içi kalsiyum hareketleri yaşlanmaya bağlı olarak değişebilir. Menopozda östrojenin azalması ile inkontinans ve detrusor hiperaktivitesi görülmektedir. Östrojenin farklı yolaklar aracılığı ile hücre içi kalsiyum konsantrasyonlarını değiştirebildiği bilinmektedir (1,2). Bu çalışmada, menopoz oluşturulmuş sıçanların detrusor kasılma yanıtlarında östrojenin hücre içi kalsiyum hareketleri üzerindeki etkisi incelenmiştir.

Yöntem: Overektomi ile menopoz modeli oluşturulan (Ovx) Sprague Dawley dişi sıçanlara 6 hafta boyunca haftada bir 17-ß östradiol (250µg/kg, s.c., tedavi grubu, E2) uygulandı. 7. haftada mesanelerden izole edilen detrusor düz kas şeritleri Modifiye-Krebs' çözeltisi içeren 1ml hacmindeki miyograf banyosuna 100mg gerimle sabitlendi. Preparatlar 40µM β-escin ile 30 dakika permeabilize edildi. Kasılmalar %80mM K^+ olarak ifade edildi (ortalama±standart hata). İstatistiksel anlamlılık Student's *t*-testi ile değerlendirildi. $P<0.05$ değeri anlamlı kabul edildi.

Bulgular: Overektomize (Ovx) sıçan detrusor düz kasında karbakol (50µM) kasılma yanıtları kontrol grubu (%18.48±2.66) ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak arttı (%48.11±6.71). Artan karbakol yanıtları E2 grubunda anlamlı olarak azaldı (%25.83±2.94) (n=7-8,$P<0.05$). Ovx grubunda artan karbakol yanıtları inozitol trifosfat (IP_3) reseptör blokörü heparin (1mg/mL, %7.85±1.30) ve sarkoplazmik retikulum kalsiyum kanal blokörü ryanodin (10µM, %9.41±1.31) varlığında anlamlı olarak azaldı (n=5-6,$P<0.05$). Konsantrasyona bağımlı kalsiyum (10^{-8}-10^{-3}M) kasılma yanıtları ve karbakol (50µM) ile indüklenen kalsiyum sensitizasyonu kasılma yanıtları gruplar arasında değişmedi (n=5-8).

Sonuç: Hücre içi majör kalsiyum deposu olan sarkoplazmik retikulumdan IP_3 ile indüklenen kalsiyum salıverilmesi ve kalsiyum ile indüklenen kalsiyum salıverilmesi gerçekleşir. Overektomize sıçan detrusorunda karbakol kasılmaları artmakta, östradiol bu artışı geri döndürmektedir. Artan karbakol kasılmalarının heparin ve ryanodin varlığında azalması IP_3 ve kalsiyum ile indüklenen kalsiyum salıverilmesinin bu patofizyolojide rolü olduğunu düşündürmektedir. Kümülatif kalsiyum ve kalsiyum sensitizasyonu yanıtlarının overektomize sıçan detrusorunda değişmemesi kontraktil proteinlerin ve kalsiyum sensitizasyonu yolakları olan Rho kinaz ile protein kinaz C'nin östrojen eksikliğinden etkilenmediğini göstermektedir.

Referanslar

1. Valeri A, et al. Exp Physiol. 2009;94(7):834-846.
2. Kitazawa T, et al. J Physiol. 1997;499:497-511.

Anahtar Kelimeler: Detrusor düz kası, Karbakol, Menopoz, Permeabilizasyon

O8

Intracellular calcium pathways involved in impaired carbachol contractions in an ovariectomy-induced rat model of menopause

Işık Cenk, Merve Denizaltı, Nezahat Tuğba Durlu Kandilci
Department of Pharmacology, Faculty of Pharmacy, Hacettepe University, Ankara, Türkiye

Introduction: The sensitivity of detrusor to agonists and its spontaneous activity may change with aging. Menopause, characterized by estrogen deficiency, is associated with incontinence and detrusor overactivity. Estrogen can modulate intracellular calcium via signaling pathways. This study examined the role of estrogen in intracellular calcium pathways underlying detrusor contractility in an experimental menopause model.

Methods: Female Sprague Dawley rats underwent ovariectomy (Ovx) to induce menopause. The treatment group (E2) received 17-β estradiol (250g/kg, s.c.) once a week for six weeks. In 7th week, detrusor muscle strips were mounted under 100mg in 1ml myograph baths containing modified Krebs' solution and permeabilized with β-escin (40μM). Contractions were expressed as a percentage of 80mM K^+ (mean±SEM). Comparisons were made using Student's $_t$-test. $P<0.05$ was considered statistically significant.

Results: Carbachol (50μM) contractions were elevated in Ovx rats (48.11±6.71%) compared to control (18.48±2.66%). These enhanced carbachol responses were reduced in E2 group (25.83±2.94%) (n=7–8, P<0.05). In Ovx group, carbachol-induced contractions decreased in the presence of IP_3 receptor blocker heparin (1mg/mL, 7.85±1.30%) and sarcoplasmic reticulum Ca^{2+} channel blocker ryanodine (10μM, 9.41±1.31%) (n=5–6, P<0.05). However, concentration-dependent calcium (10^{-8}–10^{-3}M) contractile responses and calcium sensitization induced by carbachol (50μM) did not differ between control and Ovx groups (n=5–8).

Conclusion: Calcium release from sarcoplasmic reticulum, the major intracellular calcium store, occurs through IP_3-induced and calcium-induced calcium release. Carbachol-induced contractions are enhanced in ovariectomized rat detrusor where estradiol reverses this enhancement. The reduction of increased carbachol contractions with heparin and ryanodine suggests that both IP_3-mediated and calcium-induced calcium release take place in this pathophysiology. Unchanged calcium sensitivity and cumulative calcium responses indicate that contractile proteins and calcium sensitization pathways (Rho kinase, protein kinase C) are not affected by estrogen deficiency.

References:
1. Valeri A, et al. Exp Physiol. 2009;94(7):834-846.
2. Kitazawa T, et al. J Physiol. 1997;499:497-511.

Keywords: Carbachol, Detrusor smooth muscle, Menopause, Permeabilization

S9

Nikotin ile indüklenmiş flep hasarında klorojenik asitin koruyucu etkileri

Gülce Sevdar Çeçen[1], Süleyman Çeçen[2], Özkan Yavaş[3], Sümeyye Keskin[1], Mine Sibel Gürün[1]
[1]Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Bursa
[2]Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalı, Bursa
[3]Bursa Uludağ Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Bursa

Amaç: Plastik ve rekonstrüktif cerrahi pratiğinde sıkça kullanılan flep cerrahilerinde, sağ kalımın azalmasındaki en önemli nedenlerinden biri iskemi reperfüzyon hasarıdır ve ferroptozis bu hasarda rol oynayan en önemli yolaklardan birisidir. Ayrıca nikotin kullanımının iskemi-reperfüzyon hasarını arttırdığı ve doku sağ kalımını azaltarak cerrahi başarı oranlarını düşürdüğü gösterilmiştir. Klorojenik asit (CGA), antioksidan ve antiinflamatuvar özelliklere sahip bir polifenoldür ve ferroptozisi baskılayıcı etkileri olduğu bilinmektedir. Biz de çalışmamızda nikotin ile oluşturulan flep hasarında CGA'nın olası koruyucu etkilerini ve bu etkinin mekanizmasını araştırdık.

Yöntem: Dorsal 1X3 cm McFarlane flep modeli uygulanan Balb/c erkek fareler beş gruba ayrıldı: kontrol, nikotin (6 mg/kg, 4 hafta cerrahi öncesi, 1 hafta cerrahi sonrası, s.c.) ve 3 farklı dozda CGA uygulaması (50,100, 200 mg/kg, ip.). CGA uygulaması, nikotine ek olarak cerrahiden 3 gün önce başladı ve 10 gün süreyle uygulandı. Cerrahiden 1 hafta sonra makroskopik nekroz alanları hesaplandı; serum ve doku GPX4 ile düzeyleri ELISA yöntemiyle ölçüldü. Histopatolojik incelemelerde neovaskülarizasyon, fibroblast yoğunluğu, epitelizasyon, epitel kalınlığı, mikrovasküler yoğunluk ve inflamasyon değerlendirildi.

Bulgular: Nikotin uygulanan grupta nekroz alanı kontrol grubuna göre anlamlı artış gösterdi ($p=0,002$). Tüm dozlarda CGA nekroz alanını azalttı; özellikle 100 mg/kg ve 200 mg/kg dozlarda kontrol seviyelerine kadar gerileme görüldü ($p=0,001$; $p=0,002$). Doku GPX4 düzeyleri yalnızca 100 mg/kg CGA grubunda anlamlı artış gösterdi ($p=0,002$). Histopatolojik incelemelerde nikotin grubunda epitel kalınlığının arttığı ($p=0,03$), 100 mg/kg dozda uygulanan CGA ile epitel kalınlığının azaldığı ($p=0,02$) ve inflamasyonun baskılandığı görüldü ($p=0,03$).

Sonuç: Sonuç olarak kronik yüksek doz nikotin flep sağ kalımını bozarken, CGA ferroptozis ve inflamasyonu baskılayarak nikotin kaynaklı flep hasarında koruyucu etki göstermiştir. Bu bulgular, CGA'nın nikotine bağlı flep hasarını önlemede potansiyel bir terapötik ajan olabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca, kahve ve çeşitli bitkisel gıdalarda bulunan ve besin desteği olarak kullanılan bir molekül olması, güvenilirlik profili ve klinik uygulamalara uyarlanabilirliği açısından CGA'ya önemli bir avantaj sağlamaktadır.

Anahtar Kelimeler: Klorojenik asit (CGA), nikotin, flep sağ kalımı, ferroptozis

O9

The protective effects of chlorogenic acid on nicotine-induced flap injury

Gülce Sevdar Çeçen[1], Süleyman Çeçen[2], Özkan Yavaş[3], Sümeyye Keskin[1], Mine Sibel Gürün[1]
[1]Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Bursa Uludag University, Bursa, Türkiye
[2]Department of Plastic Reconstructive and Aesthetic Surgery, Faculty of Medicine, Bursa Uludağ University, Bursa, Türkiye
[3]Department of Pathology, Faculty of Veterinary Medicine, Bursa Uludağ University, Bursa, Türkiye

Objective: In flap surgeries, frequently performed in plastic and reconstructive practice, one of the major causes of reduced survival is ischemia–reperfusion (I/R) injury, in which ferroptosis plays a key role. Nicotine exposure has been shown to aggravate I/R injury, reducing tissue survival and lowering surgical success rates. Chlorogenic acid (CGA), a polyphenol with antioxidant and anti-inflammatory properties, is also known to inhibit ferroptosis. This study aimed to investigate the potential protective effects of CGA against nicotine-induced flap injury and to elucidate its mechanisms.

Methods: Male Balb/c mice underwent a 1×3 cm dorsal McFarlane flap procedure and were randomized into five groups: control, nicotine (6 mg/kg, s.c., for 4 weeks before and 1 week after surgery), and three nicotine + CGA groups (50, 100, and 200 mg/kg, i.p.). CGA treatment started 3 days prior to surgery and continued for 10 days. One week after surgery, macroscopic necrotic areas were measured, while serum and tissue GPX4 levels were analyzed using ELISA. Histopathological evaluation included neovascularization, fibroblast density, epithelialization, epithelial thickness, microvascular density, and inflammation.

Results: Nicotine significantly increased the necrotic area compared with control (p=0.002). CGA reduced necrosis in all treated groups, with 100 mg/kg and 200 mg/kg restoring tissue viability to control levels (p=0.001; p=0.002). Tissue GPX4 levels were significantly elevated only in the 100 mg/kg group (p=0.002). Histopathology showed increased epithelial thickness in the nicotine group (p=0.03), whereas 100 mg/kg CGA reduced thickness (p=0.02) and suppressed inflammation (p=0.03).

Conclusion: Chronic high-dose nicotine impaired flap survival, while CGA improved outcomes by suppressing ferroptosis and inflammation. These findings suggest CGA as a promising therapeutic candidate for nicotine-related flap complications. Its natural presence in foods and favorable safety profile further support its translational potential for clinical use.

Keywords: Chlorogenic acid (CGA), nicotine, flap survival, ferroptosis

S10

Zoledronik asidin farklı postoperatif dozlarının ovariektomize sıçanlarda osseointegrasyon üzerine etkisi

Merve Yılmaz Bozoğlan[1], Bahar Tekin[2], Alihan Bozoğlan[2]
[1]Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji A.D., Elazığ, Türkiye
[2]Fırat Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Periodontoloji A.D., Elazığ, Türkiye

Amaç: Östrojen eksikliği, kemik iyileşmesini azaltarak kemik metabolizmasını etkileyebilir ve osseointegrasyonu bozabilir. Bu çalışmanın amacı, ovariektomize sıçanlarda zoledronik asidin (ZA) farklı dozlarının dental implant osseointegrasyonu üzerine etkisini değerlendirmektir.

Yöntemler: Otuz iki Sprague-Dawley sıçan dört gruba eşit olarak ayrıldı: kontrol (n = 8), ovariektomize (OV) (n = 8), ovariektomize + düşük doz ZA (OV ZA-1) (n = 8) ve ovariektomize + yüksek doz ZA (OV ZA-2) (n = 8). Ovariektomi cerrahisi ile eş zamanlı olarak sıçanların tibialarına titanyum implantlar yerleştirildi. OV ZA-1 ve OV ZA-2 gruplarına sırasıyla 0,1 mg/kg ve 0,2 mg/kg ZA uygulandı. Osseointegrasyon için 3 aylık süre beklendi. Deney süresinin sonunda akrilik bloklara gömülü implantlarda ters tork analizi yapıldı. İstatistiksel analizler için Kruskal-Wallis ve Mann–Whitney U testleri kullanıldı.

Bulgular: Ovariektomi (1.07±0.26N/cm) kontrol (2.70±1.07N/cm) grubuna kıyasla osseointegrasyonu azalttı (p = 0,004). Düşük doz ZA, ovariektominin olumsuz etkisini kontrol grubu ile neredeyse aynı seviyelere kadar nötralize etti (2.56±0.82N/cm) (p = 0,001). Yüksek doz ZA ise, düşük doza kıyasla osseointegrasyonu anlamlı derecede artırdı (4.03±1.11N/cm) (p = 0,014). Sonuç: Bu çalışmanın sınırlılıkları dâhilinde, ovariektominin implantların dayanıklılığını önemli ölçüde azalttığı ve yüksek doz ZA'nın osseointegrasyonu artırdığı sonucuna varılabilir.

Anahtar Kelimeler: Dental implant, Kemik–implant bağlantısı, Osseointegrasyon, Zoledronik asit

O10

The effect of different postoperative doses of zoledronic acid on osseointegration in ovariectomized rats

Merve Yılmaz Bozoğlan[1], Bahar Tekin[2], Alihan Bozoğlan[2]
[1]Fırat University Faculty of Medicine, Department of Medical Pharmacology, Elazıg, Turkey
[2]Fırat University Faculty of Dentistry, Department of Periodontology, Elazig, Turkey

Aim: Estrogen deficiency can affect bone metabolism via decreasing bone healing and may destroy osseointegration. The aim of this study was to evaluate the effect of different doses of zoledronic acid (ZA) on dental implant osseointegration in ovarectomized rats.

Methods: Thirty-two Sprague-Dawley rats were equaly divided into four groups: control (n = 8), ovariectomized (OV) (n = 8), ovariectomized and low-dose ZA (OV ZA-1) (n = 8), and ovariectomized and high-dose ZA (OV ZA-2) (n = 8) groups. Titanium implants were placed in the rats' tibia at the same time as the ovariectomy surgery. Rats in the OV ZA-1 and OV ZA-2 groups were administered 0.1 mg/kg and 0.2 mg/kg ZA, respectively. 3 months were passed for osseointegration. And at the end of this experiment period, reverse torque analysis was performed on implants embedded in acrylic blocks. The Kruskal-Wallis and Mann–Whitney U test were used for statistical analyses

Results: Ovariectomy (1.07±0.26N/cm) reduced osseointegration compared to the control group (2.70±1.07N/cm) (p =.004). Low-dose ZA neutralized the negative effect of ovariectomy to almost exactly the same levels as those of the control group (2.56±0.82N/cm) (p =.001). High-dose ZA increased osseointegration significantly compared to the low-dose (4.03±1.11N/cm) (p =.014). Conclusion: Within the limitations of this study, it can be concluded that ovariectomy significantly decreases the durability of implants, and high-dose ZA enhances osseointegration.

Keywords: Dental implant, Bone implant connection, Osseointegration, Zoledronic acid

S11

Kronik böbrek hastalığında mikrobiyota, TMAO ve renal biyobelirteçler: Deneysel bulgular

Gülçin Alp Avcı[1], Zeliha Rumanlı[2], Ülkü İrem Yılmaz[4], Emre Avcı[3], İsmail Mert Vural[2]
[1]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Diş Hekimliği Fakültesi, Temel Bilimler Ana Bilim Dalı, Ankara
[2]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji Ana Bilim Dalı, Ankara
[3]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Eczacılık Fakültesi, Biyokimya Ana Bilim Dalı, Ankara
[4]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Sağlık Meslek Yüksekokulu, Tıbbi Hizmetler ve Teknikler Bölümü, Ankara

Kronik böbrek hastalığı (KBH), ilerleyici ve geri dönüşsüz seyri nedeniyle küresel ölçekte önemli bir halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir. Bağırsak mikrobiyotası kaynaklı başlıca üremik toksinlerden biri olan trimetilamin-N-oksit'in (TMAO), böbrek fonksiyon bozukluğu ve kardiyovasküler komplikasyonlarla ilişkili olduğu çeşitli çalışmalarda bildirilmiştir. Bu bağlamda, mevcut çalışmada folik asit ile indüklenmiş KBH sıçan modelinde probiyotik (Lactobacillus rhamnosus GG ve L. reuteri EnA31) ve farmakolojik (meldonyum) müdahalelerin yanı sıra patojen bakteri (Escherichia coli ATCC 25922) uygulamasının serum TMAO düzeyleri ve renal biyobelirteçler üzerindeki etkileri sistematik olarak değerlendirilmiştir. 12 haftalık erkek Sprague–Dawley sıçanları sağlıklı kontrol, KBH kontrol, L. rhamnosus, L. rhamnosus + L. reuteri, L. rhamnosus + L. reuteri + E. coli, meldonyum (100 mg/kg, 14 gün, i.p.) ve vehikül grubu olmak üzere yedi deney grubuna ayrılmıştır. Deney sürecinin sonunda serum biyokimyasal parametreleri (üre, kreatinin, albümin, kalsiyum, LDH, CK, Na, K) enzimatik ve kolorimetrik yöntemlerle belirlenmiş; TMAO, sistatin C, IL-18 (serum ve idrar) ile idrar L-FABP düzeyleri ise ELISA yöntemiyle analiz edilmiştir. Folik asit uygulaması, KBH indüksiyonunun bir göstergesi olarak serum üre, kreatinin ve BUN seviyelerinde anlamlı artışlara yol açmıştır ($p<0,05$). Meldonyum uygulaması üre ve BUN düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı azalma sağlamış ve kreatinin düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı olmasa da düşüş oluşturmuştur. L. rhamnosus uygulaması serum albümin düzeylerini artırırken, E. coli varlığı albümin seviyelerini azaltmış ve elektrolit dengesizliğine neden olmuştur. IL-18, sistatin C, L-FABP ve TMAO düzeylerinde gruplar arasında anlamlı değişiklikler saptanmamıştır. Sonuç olarak, meldonyumun KBH biyobelirteçlerini anlamlı şekilde iyileştirerek böbrek fonksiyonları üzerinde metabolik koruyucu bir etki oluşturabileceği düşünülmüştür. L. rhamnosus'un ise bağırsak–böbrek aksı üzerinden renal fonksiyonları desteklediği görülmektedir. Bununla birlikte, her iki müdahalenin de TMAO düzeylerini belirgin biçimde modüle etmemiş olması, TMAO'nun dinamiklerinin anlaşılabilmesi için daha uzun süreli, çok parametreli ve mekanistik açıdan geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç olduğunu göstermektedir.

Bu çalışma, 124S303 proje numarası ile TÜBİTAK 1002-A Hızlı Destek Programı çerçevesinde desteklenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Kronik böbrek hastalığı, TMAO, bağırsak mikrobiyotası, probiyotikler, meldonyum

O11

Microbiota, TMAO, and renal biomarkers in chronic kidney disease: Experimental findings

Gülçin Alp Avcı[1], Zeliha Rumanlı[2], Ülkü İrem Yılmaz[4], Emre Avcı[3], İsmail Mert Vural[2]
[1]University of Health Sciences, Gülhane Faculty of Dentistry, Department of Basic Sciences, Ankara
[2]University of Health Sciences, Gulhane Faculty of Pharmacy, Department of Pharmacology, Ankara
[3]University of Health Sciences, Gulhane Faculty of Pharmacy, Department of Biochemistry, Ankara
[4]University of Health Sciences, Gülhane Health Vocational School, Department of Medical Services and Techniques, Ankara

Chronic kidney disease (CKD) remains a major global public health problem due to its progressive and irreversible course. Trimethylamine-N-oxide (TMAO), a major gut microbiota–derived uremic toxin, has been reported to be associated with renal dysfunction and cardiovascular complications. In this context, the present study evaluated the effects of probiotic (Lactobacillus rhamnosus GG and L. reuteri EnA31) and pharmacological (meldonium) interventions, as well as administration of pathogenic bacteria (Escherichia coli ATCC 25922), on plasma TMAO levels and renal biomarkers in a folic acid-induced CKD rat model. Twelve-week-old male Sprague–Dawley rats were divided into seven groups: healthy control, CKD control, L. rhamnosus, L. rhamnosus + L. reuteri, L. rhamnosus + L. reuteri + E. coli, meldonium (100 mg/kg, 14 days, i.p.), and vehicle. At the end of the experiment, serum biochemical parameters (urea, creatinine, albumin, calcium, LDH, CK, Na, K) were determined enzymatically and colorimetrically; TMAO, cystatin C, IL-18 (serum and urine), and urinary L-FABP levels were analyzed by ELISA. Folic acid caused significant increases in serum urea, creatinine, and BUN, confirming CKD induction ($p<0,05$). Meldonium significantly reduced urea and BUN and produced a non-significant decrease in creatinine. L. rhamnosus increased serum albumin, whereas E. coli reduced albumin and caused electrolyte imbalance. No significant differences were detected in IL-18, cystatin C, L-FABP, or TMAO. Consequently, meldonium may exert metabolic protective effects by improving CKD biomarkers. L. rhamnosus appears to support renal function via the gut–kidney axis. However, the lack of significant changes in TMAO suggests that longer-term and more comprehensive mechanistic studies are needed.

This study was supported by the TÜBİTAK 1002-A Short-term Support Program under project number 124S303.

Keywords: Chronic kidney disease, TMAO, gut microbiota, probiotics, meldonium

S12

Sıçanlarda Loperamid ile İndüklenen Konstipasyon Modeli Üzerinde Sinbiyotik Kayısı Pestilinin Laksatif Etkinliği

Kübra Şişlioğlu[1], Ruveyda Ümmügülsüm Ünal[2], Onural Özhan[2], Burhan Ateş[3], Hakan Parlakpınar[2]

[1]Fırat Üniversitesi Mühendislik Fakültesi, Gıda Mühendisliği Bölümü, Elazığ
[2]İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Malatya
[3]İnönü Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi, Kimya Anabilim Dalı, Malatya

Amaç: Konstipasyon prevalansı yüksek olan bir sağlık sorunudur ve bağırsak mikroflorasında disbiyozise neden olmaktadır. Besinsel lif ve sorbitol içeriği sebebiyle doğal laksatif olan kayısı püresine dirençli nişasta (prebiyotik) ilavesi ile pestil üretildi, pestilin probiyotik takviye ile birleştirilmesiyle de sinbiyotik (prebiyotik&probiyotik) pestil oluşturuldu. Çalışmanın amacı loperamid (LOP) ile konstipasyon geliştirilen sıçanlarda sinbiyotik pestilin koruyucu etkinliğinin araştırılmasıdır.

Yöntem: Çalışmada 20 erkek, 20 dişi toplam 40 adet *Sprague Dawley* ırkı sıçan; her grupta 4 erkek 4 dişi olacak şekilde basit randomize olarak beş gruba ayrıldı. 1.Grup: Kontrol, 2.Grup: LOP (5 mg/kg/gün), 3.Grup: LOP+Probiyotik, 4.Grup: LOP+Pestil, 5.Grup: LOP+Pestil+ Probiyotik olmak üzere 7 gün oral olarak uygulandı. Hazırlanan pestil 1 mL dozunda; probiyotik bakteri karışımı ise toplam ≅106 KOB/mL konsantrasyonunda uygulandı. Probiyotikler Lactobacillus grubundan; L.Plantarum, L.Acidophillus, L.Casei, L.Lactis ve Bifidobacterium grubundan; B.Longum, B.Bifidum, B.Animalis Lactis ve B.Infantis suşlarından oluşturuldu. Uygulama esnasında günlük su ve yem tüketimleri ölçüldü, hayvan ağırlıkları kaydedildi, fekal sayısı ve % nem oranları tespit edildi. Uygulama sonunda orogastrik gavaj ile aktif kömür süspansiyonu uygulanan hayvanlar sakrifiye edildi ve % gastrointestinal transit (GİT) oranları ölçüldü. Serum örneklerinde motilin (MTL), kalsitonin gen ilişkili peptid (CGRP) hormonu, kolesterol, trigliserit, glikoz miktarları biyokimyasal olarak ölçüldü. Elde edilen veriler uygun istatistiksel yöntemlerle analiz edildi.

Bulgular: LOP ile oluşturulan konstipasyon modelinde uygulanan farklı tedavi gruplarının etkileri karşılaştırıldı. Elde edilen bulgulara göre, özellikle sinbiyotik pestil (LOP+Pestil+Probiyotik) uygulamasının, konstipasyon semptomlarını anlamlı şekilde azalttığı görüldü. LOP+Pestil+Probiyotik grubunda fekal sayısı LOP grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde azalırken, % nem oranı, % GİT oranı, MTL ve CGRP düzeyleri artmıştır ($p<0,001$). Ayrıca, kontrol grubuna göre trigliserit ve VLDL seviyeleri azalmış bulundu ($p<0,01$).

Sonuç: Çalışma kapsamında fonksiyonel ve sinbiyotik kayısı pestilinin konstipasyona karşı koruyucu etkinliği *in vivo* hayvan modeli ile doğrulanarak alternatif ve geleneksel bir tedavi yaklaşımı olarak önerilebilecek yerli bir ürün geliştirildi.

Bu çalışma TÜBİTAK 222O363 no'lu proje tarafından desteklenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Konstipasyon, Loperamid, Pestil, Probiyotik & Prebiyotik, Sıçan

O12

Laxative Potential of Synbiotic Apricot Fruit Leather Against Loperamide-Induced Constipation in Rats

Kübra Şişlioğlu[1], Ruveyda Ümmügülsüm Ünal[2], Onural Özhan[2], Burhan Ateş[3], Hakan Parlakpınar[2]

[1]Food Engineering Department, Firat Universityi Faculty of Engineering, Elazıg, Türkiye
[2]Department of Medical Pharmacology, Inonu University Faculty of Medicine, Malatya, Türkiye
[3]Department of Chemistry, Inonu University Faculty of Arts and Sciences, Malatya, Türkiye

Objective: Constipation, is a health problem with a high prevalence, leads to dysbiosis in the gut microbiota. Apricot pulp, a natural laxative due to its dietary fibre and sorbitol content, was enriched with resistant starch (prebiotic) to obtain fruit leather (FL). Subsequent incorporation of probiotic cultures enabled the development of a symbiotic (probiotic&prebiotic) product. This study aimed to investigate the protective effect of synbiotic fruit leather in rats with constipation induced by loperamide (LOP).

Methods: A total of 40 *Sprague Dawley* rats (20 male, 20 female) were randomly divided into five groups, each consisting of 4 males and 4 females. Group-1: Control, Group-2: LOP (5 mg/kg/day), Group-3: LOP+Probiotic, Group-4: LOP+FL+Fiber, Group-5: LOP+FL+Probiotic, administered orally for 7 days. The prepared FL was administered at a dose of 1mL, while the probiotic bacterial mixture was applied at total concentration of approximately 106 CFU/mL. The probiotic consortium consisted of Lactobacillus strains (L.plantarum, L.acidophilus, L.Casei, L.Lactis) and Bifidobacterium strains(B.Longum, B.Bifidum, B.Animalis subsp.lactis, B.Infantis). Daily water/feed intake, body weight, fecal count, and moisture content were measured. After activated charcoal gavage, animals were sacrificed to assess gastrointestinal transit (GIT). Serum motilin (MTL), CGRP, cholesterol, triglyceride, and glucose levels were analyzed.

Results: This study compared the effects of different treatment groups applied in the constipation model induced with LOP. It was observed that the application of apricot fruit leather containing synbiotics (LOP+FL+Probiotic) reduced constipation symptoms. In the LOP+FL+Probiotic group, fecal count decreased, while moisture content, GIT rate, MTL, and CGRP levels increased compared to LOP group ($p<0,001$). In addition, triglyceride and cholesterol levels decreased compared to control group ($p<0,01$).

Conclusion: This study confirmed the protective effect of functional and synbiotic apricot fruit leather against constipation according to *in vivo* indicators, suggesting that the functional innovation of domestic fruit leather may serve as alternative and traditional therapeutic approach.

Keywords: Constipation, Loperamide, Fruit Leather, Probiotic & Prebiotic, Rat

İleri Tedavi Tıbbi Ürünlerinin Klinik Çalışmalarında Güvenlik Sorunları ve Çalışmanın Sonlandırılması Arasındaki İlişkinin Araştırılması

Edanur Ersöz[1], Ahmet Ozan Özgen[1], Devrim Demir Dora[2]
[1]Akdeniz Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Gen ve Hücre Tedavisi Anabilim Dalı, 07070, Antalya
[2]Akdeniz Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Gen ve Hücre Tedavisi Anabilim Dalı 07070, Antalya; Akdeniz Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Farmakoloji Anabilim Dalı, 07070, Antalya

Amaç: Bu çalışma, sonlandırılmış klinik araştırmalarda ileri tedavi tıbbi ürünlerine ilişkin advers ilaç reaksiyonlarını (ADR) ve bu reaksiyonların terapötik endikasyonlarla ilişkilerini analiz ederek bu ürünlerin güvenlilik profillerini araştırmayı amaçlamaktadır.

Yöntem: ClinicalTrials.gov üzerinden ileri tedavi tıbbi ürünlerini içeren sonlandırılmış klinik araştırmalar uygun anahtar kelimeler ve filtreler kullanılarak taranmıştır. Araştırmalar incelenmiş ve çalışılan ürünlerin gerçekten bir ileri tedavi tıbbi ürünü olup olmadığı doğrulanmıştır. Uygun çalışmalardan ADR ve endikasyon verileri derlenmiş, advers etkiler ile endikasyonlar arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için Random Forest analizi uygulanmıştır.

Bulgular: 01.01.2014-31.12.2024 tarih aralığı için yapılan aramada 12.668 klinik araştırma arasından, ilgili filtremeler sonucunda 1512 sonlandırılmış çalışma elde edilmiştir. Bu çalışmalara ilişkin herbir araştırma ürünü kontrol edilmiş, ve ileri tedavi tıbbi ürünü ilintili olmayan çalışmalar elenmiştir. 294'ünün ileri tedavi tıbbi ürünü içerdiği tespit edilmiştir. Dışlama kriterlerinin uygulanmasının ardından 12 çalışmaya ilişkin 1062 advers reaksiyonun analizi kapsamına alınmıştır. Yaygın olarak bildirilen advers reaksiyonlar arasında sitokin salınım sendromu (40/1062, %3.8) bulantı (33/1062, %3.1) ve ölüm (31/1063, %2.9) yer almıştır.

Sonuç: Elde edilen bulgular, ileri tedavi tıbbi ürünlerinin ciddi ve özgün advers reaksiyon profillerine sahip olduğunu ve bu nedenle özel farmakovijilans stratejilerine ihtiyaç duyulduğunu göstermektedir. Özellikle immün yanıtla ilişkili advers etkilerin yüksek sıklıkta görülmesi, bu ürünlerin güvenlilik izlemlerinin daha etkin bir şekilde planlanması gerektiğini ortaya koymaktadır. Random Forest gibi makine öğrenmesi yöntemleri, ADR–endikasyon ilişkilerinin anlaşılmasına önemli katkı sağlayarak bu yenilikçi tedavilere yönelik fayda-risk değerlendirmesinin optimize edilmesine yardımcı olmuştur.

Anahtar Kelimeler: Gen tedavisi, hücre tedavisi, güvenlilik, advers ilaç reaksiyonu, klinik çalışma

O13

Correlation Between Safety Issues and Success in Clinical Trials of Advanced Theraphy Medicinal Products

Edanur Ersöz[1], Ahmet Ozan Özgen[1], Devrim Demir Dora[2]
[1]Akdeniz University, Institute of Health Sciences, Department of Gene and Cell Therapy 07070, Antalya
[2]Akdeniz University, Institute of Health Sciences, Department of Gene and Cell Therapy 07070, Antalya; Akdeniz University, Institute of Health Sciences, Department of Pharmacology 07070, Antalya

Objective: This study aims to investigate the safety profiles of gene and cell therapy products by analysing adverse drug reactions (ADRs) and their associations with therapeutic indications in terminated clinical trials.

Method: Terminated clinical trials involving advanced therapy medicinal products were retrieved from ClinicalTrials.gov using appropriate keywords and filters. The studies were manually reviewed to verify whether the investigational products were genuinely gene or cell therapies. Relevant ADR and indication data were extracted from eligible trials, and a random forest analysis was applied to evaluate the relationships between adverse events and therapeutic indications.

Results: In a search conducted for the period between January 1, 2014, and December 31, 2024, 1512 completed studies were obtained from 12668 clinical trials as a result of relevant filtering. Each research product related to these studies was checked, and studies unrelated to advanced therapy medicinal products were excluded. It was determined that 294 of these studies included advanced therapy medicinal products. After applying the exclusion criteria, 1062 adverse reactions related to 12 studies were included in the analysis. The most commonly reported adverse reactions included cytokine release syndrome (40/1062, 3.8%), nausea (33/1062, 3.1%), and death (31/1063, 2.9%).

Conclusion: The findings demonstrate that advanced therapy medicinal product possess distinct and serious adverse reaction profiles, necessitating tailored pharmacovigilance strategies. The high incidence of immune-related adverse events emphasizes the need for more robust safety monitoring for these products. Machine learning methods such as random forest provided valuable insights into ADR–indication relationships, contributing to the optimization of benefit–risk assessment for these innovative therapies.

Keywords: Gene therapy, cell therapy, safety, adverse drug reaction, clinical trial

S14

Türkiye'de Yürütülen Klinik Araştırmalarda Şüpheli Beklenmeyen Ciddi Advers Reaksiyon (SUSAR) Bildirimlerinin İncelenmesi

Çağıl Önal Sis[1], Caner Vızdıklar[1], Haktan Sönmez[1], Ömer Can Atak[1], Volkan Tümer[1], Mehmet Aykut Öztürk[1], Berna Salman[1], Muhammed Emin Çelik[1], Mesil Aksoy[2]
[1]Klinik Araştırmalar Daire Başkanlığı, Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu, Ankara
[2]İlaç ve Eczacılık Başkan Yardımcılığı, Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu, Ankara

Giriş: Klinik araştırmalarda araştırma ürünleri ile ilişkili olarak SUSAR'ların düzenli ve titiz biçimde izlenmesi, araştırma ürününün güvenlilik profilinin doğru tanımlanması açısından kritik önemdedir. Bu çalışmada, Türkiye genelinde yürütülen klinik araştırmalarda bildirilen SUSAR'ların dağılım paternleri ve özellikleri değerlendirilmiştir.

Materyal-Metod: Çalışmaya 1 Ağustos 2024-30 Nisan 2025 tarihleri arasında Klinik Araştırmalar Modülü üzerinden Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'na yapılan, Türkiye'de yürütülen klinik araştırmalarda görülen SUSAR ilk bildirimleri dahil edilmiştir. Bildirilen advers reaksiyonlar (MedDRA (Düzenleyici Faaliyetler için Tıbbi Sözlük) SOC (Sistem Organ Sınıfı) düzeyinde sınıflandırılmış; demografik, klinik ve farmakolojik verilerin dağılımı incelenmiştir.

Bulgular: Toplam 412 SUSAR bildiriminde 1073 şüpheli araştırma ürünü tanımlanmıştır. Olguların ortalama yaşı 62,6±12,4 olup %62,7'si erkektir. En sık araştırma ürünü endikasyonları akciğer kanseri (%36,4), plazma hücreli myelom (%14,2) ve meme kanseridir (%8,1). SUSAR'ların %17,1'i PD-1/PD-L1 inhibitörleri, %7,6'i platin bileşikleri ve %5,7'si glukokortikoidler ile ilişkilendirilmiştir. MedDRA SOC seviyesine göre SUSAR'ların %19,9'unu enfeksiyonlar, %12,9'u hematolojik bozukluklar, %11,1'ini gastrointestinal sistem bozuklukları oluşturmaktadır. Bildirilen SUSAR'ların %87,9'unda hastane yatışına, %18,4'ünde yaşamı tehdit eden duruma, %16,7'sinde önemli tıbbi olaya, %4,9'unda ölüme ve %1,9'unda kalıcı sakatlığa neden olduğu saptanmıştır. Bildirilen olguların %44,7'si sistemik hormon preperatlarını, %35,9'u antiplatelet/antikoagülan ilaçları, %35,2'ü analjezik ilaçları araştırma ürünü ile eş zamanlı olarak kullandığı belirlenmiştir.

Sonuç: Çalışmada incelenen SUSAR bildirimlerinin önemli bir bölümünün ciddi klinik müdahale gerektirdiğini ve mortalite ile morbidite riski taşıdığını ortaya koymaktadır. Özellikle immünoterapiler ve kemoterapötik ajanlarla ilişkili vakalarda enfeksiyon, hematolojik ve gastrointestinal sistem etkileri öne çıkmıştır. Gönüllülerde eş zamanlı ilaç kullanımı, güvenlilik değerlendirmelerinde çoklu etkileşimlerin dikkate alınması gerektiğini ortaya koymaktadır. Bu veriler, klinik araştırmalarda güvenlik izleminin kritik rolünü desteklemektedir.

Anahtar Kelimeler: Klinik Araştırma, Polifarmasi, SUSAR

O14

Analysis of Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction (SUSAR) Reports from Clinical Trials Conducted in Türkiye

Çağıl Önal Sis[1], Caner Vızdıklar[1], Haktan Sönmez[1], Ömer Can Atak[1], Volkan Tümer[1], Mehmet Aykut Öztürk[1], Berna Salman[1], Muhammed Emin Çelik[1], Mesil Aksoy[2]
[1]Clinical Research Department, Turkish Medicines and Medical Devices Agency, Ankara
[2]Vice Presidency of Medicines and Pharmacy, Turkish Medicines and Medical Devices Agency, Ankara

Introduction: Systematic and rigorous surveillance of Suspected Unexpected Serious Adverse Reactions (SUSAR) associated with investigational products in clinical trials is critical for the accurate characterization of an investigational product's safety profile. In this study, the distribution patterns and characteristics of SUSARs reported in clinical trials conducted across Turkey were evaluated.

Materials-Methods: We analyzed initial SUSAR reports from clinical trials conducted in Turkey and submitted via the Clinical Trials Module to the Turkish Medicines and Medical Devices Agency (1 Aug 2024–30 Apr 2025), classifying events by MedDRA System Organ Class and examining demographic, clinical, and pharmacological distributions.

Results: In 412 SUSAR reports, 1,073 suspected investigational products were identified (mean age 62.6 ± 12.4; 62.7% male). Top indications were lung cancer (36.4%), plasma-cell myeloma (14.2%), and breast cancer (8.1%). SUSARs most often involved PD-1/PD-L1 inhibitors (17.1%), followed by platinum compounds (7.6%) and glucocorticoids (5.7%).At the MedDRA System Organ Class (SOC) level, infections accounted for 19.9% of SUSARs, hematologic disorders for 12.9%, and gastrointestinal disorders for 11.1%. Outcomes included hospitalization (87.9%), life-threatening events (18.4%), important medical events (16.7%), death (4.9%), and permanent disability (1.9%). Concomitant medications were common: systemic hormonal preparations (44.7%), antiplatelet/anticoagulants (35.9%), and analgesics (35.2%).

Conclusion: The findings indicate that a substantial proportion of SUSARs reviewed in this study required significant clinical intervention and carried risks of mortality and morbidity. In particular, cases associated with immunotherapies and chemotherapeutic agents were characterized by prominent infectious, hematologic, and gastrointestinal toxicities. The high prevalence of concomitant medication use underscores the need to account for polypharmacy and potential drug–drug interactions in safety assessments. Collectively, these data reinforce the critical role of rigorous safety monitoring in clinical trials.

Keywords: Clinical Trial, Polypharmacy, SUSAR

Acil Serviste Kaynak Kullanımı ve Farmakoekonomi: Yeşil Triyaj Hastalarında Asistan Hekim Tanısal Test İstem ve Order Davranışları

Raif Kaan Baş, Ayşe Arzu Şakul
İstanbul Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Ana Bilim Dalı; İstanbul Medipol Üniversitesi Sağlık Bilimleri ve Teknolojileri Araştırma Enstitüsü (SABITA), İstanbul

Amaç: Acil servislerde düşük öncelikli (yeşil triyaj) başvurular, tanı testleri ve ilaç order istem sıklığını artırarak sağlık sisteminde önemli bir ekonomik yük oluşturmaktadır. Bu çalışmada, yeşil triyaj hastalarını değerlendiren asistan hekimlerin laboratuvar, görüntüleme, ilaç order maliyetlerinin; hekim özellikleri, iş yükü ve hasta profiliyle ilişkisi incelenerek acil servis kaynak kullanımının sağlık ekonomisi ve farmakoekonomik açıdan değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Mart 2025'te İstanbul'daki bir şehir hastanesinde, bir ay süresince yeşil triyaj alanında değerlendirilen 22.427 hasta ve 73 asistan hekimin verileri retrospektif olarak analiz edilmiştir. Hekimlerin yaş, cinsiyet, kıdem, vardiya ve nöbet ertesi çalışma durumu; hastaların yaş, cinsiyet, tekrar başvuru sayısı, günlük hasta sayısı ve tetkik maliyetleri hastane bilgi sisteminden elde edilmiştir. Veriler SPSS'te tanımlayıcı istatistikler, korelasyon ve çok değişkenli regresyon analizleriyle değerlendirilmiştir.

Bulgular: Toplam 41.958 muayenenin %53,4'ü yeşil triyajda gerçekleşmiştir. Günlük hasta sayısı arttıkça laboratuvar ve ilaç order maliyetleri azalmıştır ($p<0,001$). İlaç order maliyetleri vardiyalar arasında anlamlı farklılık göstermiştir ($p<0,001$); gece vardiyasında ortalama maliyet 17,10 TL olup sabah (10,60 TL) ve akşam (12,31 TL) vardiyalarından yüksektir. Kıdem grupları arasında en yüksek ilaç order maliyeti ara kıdemli asistanlarda görülmüştür (13,5 TL; $p=0,030$). İlaç order maliyetleri hasta yaşı ($p<0,001$), ilaç istenen hastanın order sonrası acile mükerrer başvuru sayısı ($p<0,001$) ve günlük hasta sayısı ($p<0,001$) ile negatif korelasyon göstermiş; kadın hastalarda erkeklere göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p=0,010$). Kadın asistan hekimlerce değerlendirilen hastalarda maliyet başlangıçta yüksek olsa da çok değişkenli analizde kadın cinsiyetinin yüksek maliyete karşı koruyucu olduğu belirlenmiştir ($p<0,001$).

Sonuç: Acil serviste tanı testleri ve hastaya acil serviste tedavi amacıyla uygulanmak üzere yapılan ilaç order davranışları; hekim iş yükü, vardiya, kıdem ve hasta profiliyle dinamik biçimde ilişkilidir. Farmakoekonomik açıdan gece vardiyalarında ve ara kıdem grubunda artan ilaç order maliyetleri, kaynak tahsisinde optimizasyon gereğini göstermektedir. Cinsiyet ve yaşa bağlı farklılıklar ise klinik karar destek sistemlerinin bireyselleştirilmiş biçimde tasarlanmasının önemini vurgulamaktadır.

Anahtar Kelimeler: Acil servis, farmakoekonomi, maliyet analizi

O15

Resource Utilization and Pharmacoeconomics in the Emergency Department: Diagnostic Test Ordering Behaviors of Resident Physicians in Green Triage Patients

Raif Kaan Baş, Ayşe Arzu Şakul
Istanbul Medipol University Faculty of Medicine, Department of Medical Pharmacology; Research Institute for Health Sciences and Technologies (SABITA), Istanbul, Turkey

Objective: Low-acuity (green-triage) visits in emergency departments increase the frequency of diagnostic testing and medication orders, creating a substantial economic burden on healthcare systems. This study aimed to evaluate the relationships between laboratory, imaging, and medication order costs of resident physicians managing green-triage patients and factors such as physician characteristics, workload, and patient profiles, from a health economics and pharmacoeconomic perspective.

Methods: In March 2025, data from 22,427 patients evaluated in the green-triage area and 73 resident physicians working in a metropolitan city hospital in Istanbul were retrospectively analyzed. Physician-related variables included age, sex, seniority, shift type, and post-call duty status. Patient-related variables included age, sex, revisit frequency, daily patient volume, and diagnostic costs. Data were retrieved from the hospital information system and analyzed using descriptive statistics, correlation analyses, and multivariable regression models in SPSS.

Results: Among 41,958 total encounters, 53.4% were classified as green-triage. As daily patient volume increased, laboratory and medication order costs significantly decreased ($p<0.001$). Medication order costs differed among shifts ($p<0.001$), being highest during night shifts (17.10 TL) compared with morning (10.60 TL) and evening (12.31 TL) shifts. Intermediate-level residents showed the highest average medication order cost (13.5 TL; $p=0.030$). Medication order cost negatively correlated with patient age ($p<0.001$), revisit frequency ($p<0.001$), and daily patient load ($p<0.001$), and was higher in female patients ($p=0.010$). Although initially higher among female residents, multivariable analysis indicated that female sex was protective against higher costs ($p<0.001$).

Conclusion: Medication order behavior in the ED is dynamically influenced by workload, shift timing, and physician seniority. Elevated medication order costs during night shifts and among mid-level residents highlight the need for optimized resource allocation. Gender- and age-related variations emphasize the importance of designing personalized, decision-support systems for rational medication use.

Keywords: Emergency department, pharmacoeconomics, cost analysis

Ayaktan Hasta Reçetelerinin Farmakoekonomik Yükü: Ocak-Temmuz 2025 Analizi

Talha Gürsoy[1], Aykut Öztürk[2]
[1]Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Trabzon
[2]Derince Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kocaeli

Amaç: Bu çalışmada, ayaktan hasta reçete verilerini, branşlara göre reçeteleme oranları ve en çok reçete edilen ilaçları tespit ederek; reçeteleme yoğunluğunun branşlar arasındaki dağılımını belirlemek, en sık reçete edilen ilaç gruplarını saptayarak farmakoekonomik etkilerini değerlendirmektir.

Yöntem: Bu çalışma, 1 Ocak-30 Haziran 2025 tarihleri arasında Derince Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde ayaktan hasta reçete verilerinin analiz edildiği retrospektif ve kesitsel bir çalışmadır. Hastane bilgi yönetim sistemi üzerinden branş bazlı olarak ayaktan hasta e-reçete sayıları ve bu reçetelerde yer alan ilaçlar listesine ulaşıldıktan sonra istatistiksel olarak incelemeleri yapılmıştır.

Bulgular: Toplam 419070 ayaktan hasta başvurusu tüm hastane genelinde 213120 reçete ile sonuçlanmıştır. %51 ortalama reçete oranı tespit edilmiş olup, bölüm bazında en çok reçetelemenin %75 ile dermatoloji, %63 ile acil, %60 nefroloji ve %59 ile pediatri olduğu tespit edilmiştir. İlaç bazında ise 21063 (%9,9) kez parasetamol yer alırken onu 12176 (%5,7) kere ile amoksisilin klavulonik asit ve 10378 (%4,8) kere ile deksketoprofen takip etmiştir.

Sonuç: En çok reçete edilen ilk 10 ilaç, toplam ilaç hacminin %50'den fazlasını temsil etmektedir. Bu yüksek hacimli ilaçların birçoğu (Amoksisilin/Klavulanat, Parasetamol/İbuprofen, proton pompa inhibitörleri), geniş eşdeğer ilaç yelpazesine sahiptir. Bu ilaç gruplarında, klinik olarak gereksiz yere daha yüksek maliyetli orijinal veya yüksek fiyatlı jenerik ürünlerin tercih edilmesi önemli bir maliyet yükü oluşmaktadır. Yalnızca bu on ilaçtaki küçük bir maliyet optimizasyonu, sağlık bütçesinde büyük bir tasarruf sağlayabilir. Aynı zamanda antibiyotiklerin yüksek hacimli kullanımı, özellikle viral enfeksiyonlarda potansiyel gereksiz reçeteleme riskini ve beraberinde getirdiği antibiyotik direnci tehdidini işaret etmektedir. Benzer şekilde, listenin önemli bir kısmını oluşturan proton pompa İnhibitörlerinin yüksek reçete sıklığı, endikasyon dışı veya gereksiz uzun süreli kullanım açısından AİK problemine işaret ederken; bu yüksek hacimli ve çoğunlukla eşdeğerleri bulunan ilaç gruplarının kullanımı, maliyet-bilinçli reçeteleme eksikliği nedeniyle ulusal ilaç harcamaları üzerinde önemli bir farmakoekonomik yük oluşturmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Akılcı ilaç, Farmakoekonomi, Reçete

O16

The Pharmacoeconomic Burden of Outpatient Prescriptions: January-July 2025 Analysis

Talha Gürsoy[1], Aykut Öztürk[2]
[1]Karadeniz Technical University Faculty of Medicine, Department of Medical Pharmacology, Trabzon
[2]Derince Training and Research Hospital, Kocaeli

Objective: This study aims to determine the prescription rates by specialty and the most frequently prescribed drugs using outpatient prescription data; to determine the distribution of prescription intensity among specialties; and to evaluate the pharmacoeconomic effects by identifying the most frequently prescribed drug groups.

Method: This study is a retrospective and cross-sectional analysis of outpatient prescription data from Derince Training and Research Hospital between January 1 and June 30, 2025. After accessing the number of outpatient e-prescriptions and the list of drugs included in these prescriptions by department through the hospital information management system, statistical analyses were performed.

Findings: A total of 419,070 outpatient visits resulted in 213,120 prescriptions throughout the hospital. The average prescription rate was found to be 51%, with dermatology having the highest prescription rate at 75%, followed by emergency at 63%, nephrology at 60%, and pediatrics at 59%. In terms of drugs, paracetamol was prescribed 21,063 times (9.9%), followed by amoxicillin clavulanic acid 12,176 times (5.7%) and dexketoprofen 10,378 times (4.8%).

Conclusion: The ten most frequently prescribed drugs account for over half of total prescriptions. Many—such as amoxicillin/clavulanate, paracetamol/ibuprofen, and proton pump inhibitors—have lower-cost therapeutic equivalents. The unnecessary preference for original or high-priced generics within these groups imposes a considerable economic burden on the healthcare system. Even modest cost optimization in these drugs could yield substantial budgetary savings. Additionally, the high antibiotic use indicates potential overprescribing, particularly in viral infections, while the widespread and prolonged use of proton pump inhibitors reflects inappropriate prescribing practices. Overall, the dominance of these high-volume drug groups underscores the need for greater cost-awareness and adherence to rational prescribing principles to improve pharmacoeconomic efficiency.

Keywords: Rational medication, Pharmacoeconomics, Prescription

Ambulansla Taşınan Göğüs Ağrısı Vakalarında İlaç Uygulamasının Klinik ve Sosyo-demografik Belirleyicilerle İlişkisi

Hatice Yıldırım[1], Betül Dağoğlu Hark[2], Merve Yılmaz Bozoğlan[1]
[1]Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Ana Bilim Dalı, Elazığ, Türkiye
[2]Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyoistatistik Ana Bilim Dalı, Elazığ, Türkiye

Amaç: Bu çalışmada Elazığ ilinde yaz aylarında acil yardım ambulanslarıyla taşınan göğüs ağrısı vakalarının klinik ve sosyo-demografik özellikleriyle ambulansta ilaç uygulaması arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.,

Yöntem: Haziran–Ağustos 2025 tarihleri arasında Elazığ İl Ambulans Servisi'ne başvuran ve göğüs ağrısı ön tanısı ile değerlendirilen toplam 672 olgu geriye dönük olarak incelendi. Hastalar, ambulansta ilaç uygulananlar (n=137) ve uygulanmayanlar (n=535) olmak üzere iki gruba ayrıldı. Demografik özellikler, başvuru zamanı ve klinik parametreler acil sağlık otomasyon sistemi üzerinden çekildi. İlaç uygulanıp uygulanmadığı ise ambulans vaka formlarından elde edildi. Gruplar arasındaki farklar ki-kare testi (kategorik değişkenler) ve bağımsız örneklem t testi (sürekli değişkenler) ile analiz edildi. İlaç uygulamasını etkileyen bağımsız belirleyicileri ortaya koymak amacıyla çoklu lojistik regresyon analizi yapıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edildi.

Bulgular: Yaş ortalaması, ilaç uygulanan hastalarda (59,8±17,2 yıl) kullanılmayanlara (52,9±20,2 yıl) göre anlamlı derecede yüksekti ($p<0,001$). Kırsal bölgelerden başvuranlara ilaç uygulanma oranı (%58,4) kentsel bölgelere (%37,4) kıyasla daha yüksekti ($p<0,001$). Ay bazında, ilaç uygulama oranı Haziran ayında daha yüksek bulundu (%40,9; $p=0,007$). Klinik parametrelerden kan glukoz düzeyi ilaç verilen hastalarda daha yüksek seyretmekle birlikte sınırda anlamlılık gösterdi (163,9±92,2'e kıyasla 138,3±59,5 mg/dL; $p=0,051$). İlaç verilen hastaların nabız değerleri ise anlamlı şekilde daha düşük bulundu (86,5±21,7 vs.91,5±21,9; $p=0,021$). Çoklu lojistik regresyon analizine göre, yaş artışı ilaç uygulanma olasılığını bağımsız olarak artırdı (OR=1,017; %95 GA=1,006–1,027; $p=0,002$). Kırsal bölgelerden başvuran hastalarda ilaç uygulanma olasılığı, kentsel bölgelere göre anlamlı şekilde daha yüksekti (OR=2,106; %95 GA=1,426–3,112; $p<0,001$). Haziran ayında ilaç kullanımı Ağustos ayına göre 1.54 (0.977-2.436) kat fazla iken, bu fark sınırda anlamsız olarak tespit edildi ($p=0.063$).

Sonuç: Bu çalışma, göğüs ağrısı vakalarında ambulansta ilaç uygulamasını etkileyen temel faktörlerin yaş ve yerleşim yeri olduğunu göstermiştir. Bulgular, özellikle kırsal bölgelerde ve ileri yaş grubunda ambulans ekiplerinin ilaç uygulamalarının daha dikkatle planlanması gerektiğini ortaya koymaktadır.

Anahtar Kelimeler: Göğüs ağrısı, Acil sağlık hizmetleri, Ambulans servisi, İlaç uygulaması

O17

Clinical and Socio-demographic Determinants of Medication Use in Ambulance-Transported Chest Pain Cases

Hatice Yıldırım[1], Betül Dağoğlu Hark[2], Merve Yılmaz Bozoğlan[1]
[1]Fırat University Faculty of Medicine, Department of Medical Pharmacology, Elazığ, Türkiye
[2]Fırat University Faculty of Medicine, Department of Biostatistics, Elazığ, Türkiye

Objective: This study aimed to evaluate the relationship between clinical and socio-demographic characteristics and prehospital medication administration in chest pain cases transported by emergency ambulances during the summer months in Elazığ.

Methods: A retrospective analysis was conducted on 672 patients who presented to the Elazığ Provincial Ambulance Service with a preliminary diagnosis of chest pain between June and August 2025. Patients were divided into two groups: those who received medication in the ambulance (n=137) and those who did not (n=535). Demographic data, admission time and clinical parameters were retrieved from the emergency health automation system. Medication administration data were obtained from ambulance case forms. Group differences were analyzed using chi-square tests (categorical variables) and independent t-tests (continuous variables). Multivariate logistic regression was performed to identify independent predictors of medication administration. Statistical significance was set at $p<0.05$.

Results: The mean age of patients receiving medication (59.8±17.2 years) was significantly higher than those not receiving medication (52.9±20.2 years) ($p<0.001$). Medication was administered more frequently to patients from rural areas (58.4%) compared to urban areas (37.4%) ($p<0.001$). The highest medication rate was observed in June (40.9%, $p=0.007$). Blood glucose levels tended to be higher in the medication group, with borderline significance (163.9±92.2 vs. 138.3±59.5 mg/dL; $p=0.051$). Pulse rates were significantly lower in patients receiving medication (86.5±21.7 vs. 91.5±21.9; $p=0.021$). Multivariate logistic regression showed that increasing age (OR=1.017; 95% CI=1.006–1.027; $p=0.002$) and rural residency (OR=2.106; 95% CI=1.426–3.112; $p<0.001$) independently increased the likelihood of medication administration. Medication use in June was 1.54 times higher than in August, though this difference was borderline insignificant ($p=0.063$).

Conclusion: Age and place of residence are key factors influencing prehospital medication administration in chest pain cases. These findings suggest that ambulance teams should carefully plan medication use, especially for elderly patients and those from rural areas.

Keywords: Chest pain, Emergency medical services, Ambulance service, Medication administration

Yanık Hastalarında Artmış Renal Klirens: Prevalans, Antimikrobiyal Tedavi ve Klinik Sonuçlarla İlişkisi

Aysel Pehlivanlı[1], Beyza Begüm Öztürk[1], Hilal Akyel[1], Beril Kadıoğlu Yaman[1], Nuran Sarı[2], Özlem Kurt Azap[2], Bilgen Başgut[1]
[1]Başkent Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye; Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi, Klinik Eczacılık ve İlaç Danışma Merkezi, Ankara, Türkiye
[2]Başkent Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Amaç: Artmış renal klirens (ARK), kritik hastalarda sık görülen ve ilaç farmakokinetiğini etkileyerek antimikrobiyal tedavide yetersiz dozlamaya yol açabilen bir durumdur. Bu çalışmada yanık hastalarında ARK prevalansının belirlenmesi ve antimikrobiyal tedavi ile klinik sonuçlara olası etkilerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Bu retrospektif kesitsel çalışmada, 2020–2024 yılları arasında Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi Yanık Ünitesi'nde en az 7 gün yatışı olan erişkin hastalar dahil edilmiştir. Hastalar, yatışın ilk 7 gününde ARK varlığına göre ARK (+) (n=17) ve ARK (–) (n=97) olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. Demografik özellikler, yanık parametreleri, antimikrobiyal tedaviye ilişkin veriler ve klinik sonuçlar karşılaştırılmıştır.

Bulgular: Toplam 114 hastanın %14,9'unda ARK saptanmıştır. ARK (+) hastalar daha genç (27,0 ± 6,7 vs. 49,5 ± 16,7 yıl, p<0.001), çoğunlukla erkek (%94,1 vs. %66,0, p=0,021) ve daha yüksek toplam yanık yüzdesine sahipti (30,2 ± 21,2 vs. 17,3 ± 19,9, p=0,004). Yanık nedeni dağılımı benzerdi (p=0,381). Antimikrobiyal başlama günü ARK (+) grupta daha geç olmakla birlikte (5,1 ± 5,2 vs. 3,1 ± 2,8), fark anlamlı bulunmadı (p=0,056). İlk 14 günde antimikrobiyal tedavi değişikliği ARC (+) hastalarda daha sık izlendi (%35,3 vs. %27,8), fakat istatistiksel anlamlılık saptanmadı (p=0,115). Mortalite (%5,9 vs. %4,1, p=0,561) ve hastanede yatış süresi (39,2 ± 35,8 vs. 34,7 ± 54,8 gün, p=0,081) açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı.

Sonuç: Yanık hastalarının yaklaşık %15'inde ARK saptanmıştır. ARK varlığı genç yaş, erkek cinsiyet ve daha yüksek yanık yüzdesi ile ilişkili bulunmuştur. Antimikrobiyal tedaviye ilişkin farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte, klinik açıdan dikkat çekici olabilir. Bulgularımız, konunun daha ileri ve geniş kapsamlı çalışmalarla desteklenmesi gerektiğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: antimikrobiyal, artmış renal klirens, farmakokinetik, yanık hastası

O18

Augmented Renal Clearance in Burn Patients: Prevalence, Antimicrobial Therapy, and Clinical Outcomes

Aysel Pehlivanlı[1], Beyza Begüm Öztürk[1], Hilal Akyel[1], Beril Kadıoğlu Yaman[1], Nuran Sarı[2], Özlem Kurt Azap[2], Bilgen Başgut[1]
[1]Başkent University, Faculty of Pharmacy, Department of Pharmacology, Ankara, Türkiye; Başkent University Ankara Hospital, Clinical Pharmacy and Drug Information Center, Ankara, Türkiye
[2]Başkent University, Faculty of Medicine, Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Ankara, Türkiye

Objective: Augmented renal clearance (ARC) is frequently observed in critically ill patients and may lead to suboptimal antimicrobial dosing by altering drug pharmacokinetics. This study aimed to determine the prevalence of ARC in burn patients and to evaluate its potential impact on antimicrobial therapy and clinical outcomes.

Methods: This retrospective cross-sectional study included adult patients who were hospitalized for at least 7 days in the Burn Unit of Baskent University Ankara Hospital between 2020 and 2024. Patients were classified into two groups based on the presence of ARC within the first 7 days of admission: ARC (+) (n=17) and ARC (–) (n=97). Demographic characteristics, burn-related variables, antimicrobial therapy parameters and clinical outcomes were compared.

Results: Among 114 patients, ARC was detected in 14.9%. Patients with ARC (+) were younger (27.0 ± 6.7 vs. 49.5 ± 16.7 years, p<0.001), predominantly male (94.1% vs. 66.0%, p=0.021), and had a higher total burn surface area (30.2 ± 21.2 vs. 17.3 ± 19.9, p=0.004). The distribution of burn etiology was similar between groups (p=0.381). Although the initiation of antimicrobial therapy was later in ARC (+) group (5.1 ± 5.2 vs. 3.1 ± 2.8 days), the difference didn't reach statistical significance (p=0.056). Within the first 14 days, antimicrobial therapy modification was more frequent in ARC (+) patients (35.3% vs. 27.8%), but the difference wasn't statistically significant (p=0.115). No significant differences were observed between ARC (+) and ARC (–) groups regarding mortality (5.9% vs. 4.1%, p=0.561) or length of hospital stay (39.2 ± 35.8 vs. 34.7 ± 54.8 days, p=0.081).

Conclusion: ARC was present in ~15% of burn patients and associated with younger age, male sex, and greater burn extent. Although differences in antimicrobial therapy weren't statistically significant, they may be clinical relevant. Large-scale studies are warranted to clarify the implications of ARC in this population.

Keywords: antimicrobial, augmented renal clearance, burn patient, pharmacokinetics

S19

Testiküler Germ Hücrelerinde Liraglutidin Sitoprotektif ve Terapötik Potansiyeli

Fatma Mevanur Erdoğan[1], Fikriye Yasemin Özatik[2], Suna Kardeniz Saygılı[3], Meliha Koldemir Gündüz[4]
[1]Kütahya Parkhayat Hastanesi, Kütahya
[2]Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı,Kütahya
[3]Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Histology and Embriology Anabilim Dalı,Kütahya
[4]Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Mühendislik ve Doğa Bilimleri Fakültesi, Mühendislik Temel Bilimleri Anabilim Dalı, Kütahya.

Amaç: Siklofosfamid (CYP) yaygın olarak kullanılan antikanser bir ajandır. Yan etkileri arasında erkek infertilitesi de bulunmaktadır. Glukagon benzeri peptid-1 agonisti olan liraglutidin bazı çalışmalarda üreme sistemi üzerine etkileri olduğu görülmüştür. Bu çalışmada, erkek sıçanlarda CYP'in yan etkisi olan testiküler hasara karşı liraglutid'in tedavi edici ve/veya koruyucu etkileri incelenmiştir.

Yöntem: Bu çalışmada 32 adet yetişkin Sprague Dawley erkek sıçan kullanılmıştır (n=8). Sıçanlar kontrol, CYP, CYP+LİRA 50 ve CYP+LİRA 100 olmak üzere gruplandırılmıştır. Sıçanlar CYP (200mg/kg) ile testis toksistesi oluşturulduktan 7 gün önce ve 7 gün sonra liraglutid ile (50-100 µg/kg) tedavi edilmiştir. Tedavi sonunda morfometrik bulgular, histolojik (Hematoksilen&Eosin) ve immünohistokimyasal analizler (Bax, Bcl-2, Kaspaz-3) değerlendirilmiştir. Serum testosteron (T), follikül stimüle edici hormon (FSH), lüteinize edici hormon (LH) ve glutatyon peroksidaz (GPx) düzeyleri ELİSA kitleri ile ölçülmüştür. Veriler ANOVA ve Kruskal-Wallis testi kullanılarak değerlendirilmiştir.

Bulgular: Liraglutid, CYP kaynaklı azalmış olan vücut ağırlığını yükseltmiş ($p<0.01$), Testis Ağırlığı/Vücut Ağırlığı oranını düşürmüştür($p<0.05$). T, LH, FSH ve GPx değerleri liraglutid uygulaması ile kontrole yakın değerlere ulaşmıştır. Liraglutid, sperm sayısı ve sperm motilitesini artırırken anormal sperm sayısını ise düşürmüştür ($p<0.01$). Testislerin histopatolojik değerlendirmesinde, CYP ile tedavi edilen sıçanlarda testis germinal epitel bütünlüğünde bozulma, spermatozoa sayısında azalma, nekroz, konjesyon ve ödem görülürken, liraglutid tedavisi sonrasında bu bulgularda iyileşme saptanmıştır. Seminifer tübüllerin çaplarında ve seminifer epitel yüksekliğinde gözlemlenen düşüş, liraglutid tedavisi sonrasında düzelmiştir. CYP tedavisi ile oluşan apoptoz liraglutid tedavisi ile düzelmiştir.

Sonuç: Bu çalışmada liraglutid tedavisinin CYP ile oluşturulan testis hasarı üzerine terapötik etkilerinin olabileceği saptanmıştır. Bu terapötik etkilerin kısmen doza bağımlı şekilde değiştiği görülmüştür.

Anahtar Kelimeler: GLP-1 analog, Liraglutid, Oksidatif stres, Siklofosfamid, Testiküler hasar

O19

The cytoprotective and therapeutic potential of liraglutide in testicular germ cells

Fatma Mevanur Erdoğan[1], Fikriye Yasemin Özatik[2], Suna Kardeniz Saygılı[3], Meliha Koldemir Gündüz[4]
[1]Kütahya Parkhayat Hospital, Kutahya/Turkey
[2]Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Kütahya Health Sciences University Kütahya/Turkey.
[3]Department of Histology and Embriology,Faculty of Medicine, Kütahya Health Sciences University, Kütahya/Turkey.
[4]Department of Basic Engineering Sciences, Faculty of Engineering and Natural Sciences, Kütahya Health Sciences University, Kütahya/Turkey.

Aim: Cyclophosphamide (CYP) is a widely used anticancer agent. Its side effects include male infertility. Liraglutide, a glucagon-like peptide-1 agonist, has been shown to have effects on the reproductive system in some studies. In this study, the therapeutic and/or protective effects of liraglutide against testicular damage, a side effect of CYP, were investigated in male rats.

Method: This study used 32 adult male Sprague Dawley rats (n=8). The rats were grouped into control, CYP, CYP+LIRA 50, and CYP+LIRA 100 groups. Rats were treated with liraglutide (50-100 µg/kg) 7 days before and 7 days after CYP (200 mg/kg) was administered to induce testicular toxicity. At the end of treatment, morphometric findings, histological (Hematoxylin & Eosin) and immunohistochemical analyses (Bax, Bcl-2, Caspase-3) were evaluated. Serum testosterone (T), follicle-stimulating hormone (FSH), luteinizing hormone (LH), and glutathione peroxidase (GPx) levels were measured using ELISA kits. The data were evaluated using ANOVA and the Kruskal-Wallis test.

Results: Liraglutide increased body weight, which was reduced due to CYP ($p<0.01$), and decreased the Testis Weight/Body Weight ratio ($p<0.05$). T, LH, FSH, and GPx values reached values close to control with liraglutide administration. Liraglutide increased sperm count and sperm motility while decreasing the number of abnormal sperm ($p<0.01$). In the histopathological evaluation of the testes, deterioration in the integrity of the testicular germinal epithelium, a decrease in spermatozoa count, necrosis, congestion and edema were observed in rats treated with CYP, while improvement in these findings was detected after liraglutide treatment. The decrease observed in the diameter of seminiferous tubules and the height of the seminiferous epithelium was corrected after liraglutide treatment. Apoptosis caused by CYP treatment was corrected by liraglutide treatment.

Conclusion: This study found that liraglutide treatment may have therapeutic effects on CYP-induced testicular damage. These therapeutic effects were observed to vary partially in a dose-dependent manner.

Keywords: Cyclophosphamide, GLP-1 analog, Liraglutide, Oxidative stress, Testicular damage

S20

LRRK2'nin Miyeloid Hücre İmmün Yanıtları ve Çevresel Stres Tepkilerindeki Fonksiyonel Rolü

Fatma Nihan Cankara[1], Bilge Allı[2], Serpil Demirci[3], Amalia Dolga[4], Arjan Kortholt[5]
[1]Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Ana Bilim Dalı, Isparta, Türkiye
[2]Süleyman Demirel Üniversitesi Yenilikçi Teknolojiler Uygulama ve Araştırma Merkezi, Isparta, Türkiye
[3]Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Ana Bilim Dalı, Isparta, Türkiye
[4]Groningen Üniversitesi, Fen ve Mühendislik Fakültesi, Moleküler Farmakoloji Bölümü, Groningen, Hollanda
[5]Groningen Üniversitesi, Biyomoleküler Bilimler ve Biyoteknoloji Enstitüsü, Hücre Biyokimyası Bölümü, Groningen, Hollanda

Amaç: Parkinson hastalığı (PH), Alzheimer hastalığından sonra en yaygın ikinci nörodejeneratif hastalıktır; ancak hâlâ hastalığın seyrini değiştiren bir tedavi bulunmamaktadır. Lösinden zengin tekrar içeren kinaz-2 (LRRK2) genindeki mutasyonlar, PH'nin en sık görülen genetik nedenidir ve artmış kinaz aktivitesi α-sinüklein agregasyonunu, mitokondriyal disfonksiyonu ve nöroinflamasyonu tetikler. Ancak LRRK2'nin bağışıklık sisteminin düzenlenmesindeki rolü tam olarak aydınlatılamamıştır. Bu çalışmada, LRRK2'nin fagositoz, endo-lizozomal taşınma ve reaktif oksijen türleri (ROS) üretimi üzerindeki etkilerini ve dizel egzoz partikülleri (DEP) gibi çevresel faktörlerin LRRK2 aktivitesini nasıl etkilediğini araştırmayı amaçladık.

Yöntem: LRRK2 G2019S mutasyonu taşıyan Parkinson hastalarından elde edilen insan kaynaklı pluripotent kök hücreler (iPSC) ile izojenik kontroller, mikrogliya hücrelerine farklılaştırıldı. Hücreler LPS/IFNγ veya DEP ile uyarıldı. Fagositoz, pHrodo™ E. coli biyopartikülleri ve canlı hücre görüntüleme yöntemiyle ölçülürken, ROS üretimi CellROX boyası ile değerlendirildi. LRRK2 aktivitesi, seçici LRRK2 inhibitörü MLi2 varlığında veya yokluğunda Rab10 (Thr73) fosforilasyonu ile analiz edildi. Paralel olarak, RAW264.7 makrofaj hücre hattı Klebsiella pneumoniae veya zymosan ile uyarılarak bakteriyel enfeksiyon sırasında LRRK2 sinyalleşmesi değerlendirildi.

Bulgular: Bağışıklık uyarımı sonrası LRRK2 aktivasyonu artmış, fosforile Rab10'un fagosomlarda lokalize olduğu gözlenmiş ve bu etki MLi2 ile engellenmiştir. LPS/IFNγ uyarımı altında LRRK2 mutantı ve kontrol arasında fagositoz açısından fark saptanmamış, ancak DEP maruziyeti her iki grupta da fagositozu belirgin biçimde azaltmıştır. ROS düzeyleri LPS/IFNγ veya DEP uygulaması sonrasında artmış, bu artış izojenik kontrol hücrelerinde daha belirgin bulunmuştur; bu durum LRRK2-G2019S hücrelerinde stres yanıtının değiştiğini düşündürmektedir. RAW264.7 makrofajlarında bakteriyel enfeksiyon güçlü LRRK2 aktivasyonuna ve Rab10 fosforilasyonuna yol açmış, bu etki MLi2 ile baskılanmıştır.

Sonuç: LRRK2, bağışıklık yanıtlarının ve endo-lizozomal taşınmanın düzenlenmesinde kilit bir rol oynamaktadır. DEP maruziyetinin LRRK2 aktivitesini güçlü şekilde baskılaması, genetik yatkınlık ile çevresel risk faktörleri arasındaki etkileşime işaret etmektedir. Bu bulgular, LRRK2'nin immün aracılı mekanizmalarının Parkinson hastalığı patogenezinde önemli olabileceğini ve yeni tedavi hedefleri için potansiyel oluşturduğunu göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: LRRK2, mikrogliya, makrofaj, fagositoz, reaktif oksijen türleri

O20

Functional Role of LRRK2 in Myeloid Cell Immunity and Environmental Stress Responses

Fatma Nihan Cankara[1], Bilge Allı[2], Serpil Demirci[3], Amalia Dolga[4], Arjan Kortholt[5]
[1]Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Suleyman Demirel University, Isparta, Türkiye
[2]Innovative Technologies Application and Research Center, Suleyman Demirel University, Isparta, Türkiye
[3]Department of Neurology, Faculty of Medicine, Suleyman Demirel University, Isparta, Türkiye
[4]Department of Molecular Pharmacology, Faculty of Science and Engineering, University of Groningen, Groningen, The Netherlands
[5]Department of Cell Biochemistry, Groningen Biomolecular Sciences and Biotechnology Institute, University of Groningen, Groningen, The Netherlands

Aim: Parkinson's disease (PD) is the second most common neurodegenerative disorder, yet no disease-modifying therapy exists. Mutations in leucine-rich repeat kinase 2 (LRRK2) are the most frequent genetic cause of PD, and elevated kinase activity promotes α-synuclein aggregation, mitochondrial dysfunction, and neuroinflammation. However, its role in immune regulation is not fully understood. This study aimed to investigate how LRRK2 affects phagocytosis, endo-lysosomal trafficking, and reactive oxygen species (ROS) production, and how environmental factors such as diesel exhaust particles (DEP) influence LRRK2 activity.

Methods: Human induced pluripotent stem cells (iPSCs) from PD patients carrying the LRRK2 G2019S mutation and isogenic controls were differentiated into microglia. Cells were stimulated with LPS/IFNγ or DEP. Phagocytosis was measured using pHrodo™ E. coli bioparticles and live-cell imaging, while ROS production was quantified with CellROX. LRRK2 activity was assessed by phosphorylation of Rab10 (Thr73) with or without the selective LRRK2 inhibitor MLi2. In parallel, RAW264.7 macrophages were exposed to Klebsiella pneumoniae or zymosan to evaluate LRRK2 signaling during bacterial infection.

Results: LRRK2 was activated upon immune stimulation, with phosphorylated Rab10 localizing to phagosomes, and this effect was blocked by MLi2. Phagocytic activity did not differ between LRRK2 mutant and control microglia under LPS/IFNγ stimulation, but DEP exposure markedly reduced phagocytosis in both. ROS levels increased after LPS/IFNγ or DEP, with a stronger effect in isogenic controls, suggesting altered stress responses in LRRK2-G2019S cells. In RAW264.7 macrophages, bacterial infection induced strong LRRK2 activation and Rab10 phosphorylation, which was prevented by MLi2.

Conclusion: LRRK2 plays a key role in regulating immune responses and endo-lysosomal trafficking. DEP exposure strongly suppresses LRRK2 activity, suggesting a critical link between genetic susceptibility and environmental risk in PD. These findings highlight immune-related LRRK2 mechanisms as potential therapeutic targets.

Keywords: LRRK2, microglia, macrophage, phagocytosis, reactive oxygen species

Hidrojen Peroksit ile Oluşturulan Oksidatif Hasar Modelinde Tiazolidindionların Nöroblastom ve Glioma Hücre Hatlarındaki Etkileri

Bahar Köse[1], Mustafa Kemal Yıldırım[2], Ahmet Şevki Taşkıran[3], Ahmet Ozan Kaleci[2]
[1]Sivas Numune Hastanesi
[2]Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Ana Bilim Dalı, Sivas
[3]Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Sivas

Amaç: Bu çalışmada hidrojen peroksit (H_2O_2) ile oluşturulan oksidatif hasar modelinde pioglitazon ve rosiglitazonun nöroblastom (SH-SY5Y) ve glioma (C6) hücre hatlarındaki etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

Yöntem: C6 ve SH-SY5Y hücreleri altı gruba ayrıldı: kontrol, H_2O_2, pioglitazon, rosiglitazon, H_2O_2+pioglitazon ve H_2O_2+rosiglitazon. İlaçlar 6, 12 ve 24 µM konsantrasyonlarında uygulanarak 4 saat ön inkübasyon yapıldı, ardından H_2O_2 (C6: 1 mM/24 saat; SH-SY5Y: 0,8 mM/24 saat) ile oksidatif stres oluşturuldu. Hücre canlılığı XTT testiyle; toplam antioksidan (TAS) ve oksidan (TOS) seviyeleri kolorimetrik olarak ölçüldü. Bax, Bcl-2 ve bölünmüş kaspaz-3 düzeyleri ELISA ile değerlendirildi. Apoptoz Annexin V akım sitometrisiyle, inflamatuar yanıt IL-1β ve TNF-α düzeyleriyle incelendi. Veriler ortalama ± standart hata olarak sunuldu, tek yönlü ANOVA ve Tukey HSD testiyle analiz edildi ($p<0,05$).

Bulgular: H_2O_2 uygulaması hücre canlılığını belirgin biçimde azalttı ($p<0,001$). Pioglitazon ve rosiglitazon ön uygulamaları bu azalmayı anlamlı ölçüde önledi ($p<0,01$–$0,001$). TAS düzeyleri pioglitazon grubunda %35, rosiglitazon grubunda %28 artarken ($p<0,001$), TOS değerleri %25 azaldı ($p<0,01$). Bax ve kaspaz-3 düzeylerinde %30–40 oranında azalma, Bcl-2 düzeyinde ise %45 artış izlendi ($p<0,001$). C6 hücrelerinde TNF-α ve IL-1β düzeyleri de anlamlı şekilde düştü ($p<0,05$).

Sonuç: Tiazolidindionlar, H_2O_2 ile indüklenen oksidatif hasara karşı hücre canlılığını korumuş; oksidan yükü azaltırken antioksidan ve antiapoptotik yanıtları güçlendirmiştir. Bu bulgular, pioglitazon ve rosiglitazonun oksidatif stresle ilişkili nörodejeneratif süreçlerde potansiyel nöroprotektif ajanlar olarak değerlendirilebileceğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: hidrojen peroksit, oksidatif hasar, apoptoz, tiazolidindion

O21

Effects of Thiazolidinediones on Neuroblastoma and Glioma Cell Lines in a Hydrogen Peroxide-Induced Oxidative Damage Model

Bahar Köse[1], Mustafa Kemal Yıldırım[2], Ahmet Şevki Taşkıran[3], Ahmet Ozan Kaleci[2]
[1]Sivas Numune Hospital
[2]Sivas Cumhuriyet University Faculty of Medicine, Department of Medical Pharmacology, Sivas
[3]Sivas Cumhuriyet University Faculty of Medicine, Department of Physiology, Sivas

Objective: This study aimed to investigate the effects of pioglitazone and rosiglitazone on neuroblastoma (SH-SY5Y) and glioma (C6) cell lines in a hydrogen peroxide (H_2O_2)-induced oxidative damage model.

Method: C6 and SH-SY5Y cells were divided into six groups: control, H_2O_2, pioglitazone, rosiglitazone, H_2O_2+pioglitazone, and H_2O_2+rosiglitazone. Drugs were applied at concentrations of 6, 12, and 24 µM, followed by a 4-hour preincubation, followed by oxidative stress induction with H_2O_2 (C6: 1 mM/24 h; SH-SY5Y: 0.8 mM/24 h). Cell viability was measured using the XTT assay, and total antioxidant (TAS) and oxidant (TOS) levels were measured colorimetrically. Bax, Bcl-2, and cleaved caspase-3 levels were assessed by ELISA. Apoptosis was assessed by Annexin V flow cytometry, and the inflammatory response was assessed by IL-1β and TNF-α levels. Data are presented as mean ± standard error and were analyzed using one-way ANOVA and Tukey's HSD test ($p<0.05$).

Results: H_2O_2 application significantly reduced cell viability ($p<0.001$). Pretreatment with pioglitazone and rosiglitazone significantly prevented this decrease ($p<0.01$–0.001). TAS levels increased by 35% in the pioglitazone group and 28% in the rosiglitazone group ($p<0.001$), while TOS values decreased by 25% ($p<0.01$). Bax and caspase-3 levels decreased by 30–40%, and Bcl-2 levels increased by 45% ($p<0.001$). TNF-α and IL-1β levels also decreased significantly in C6 cells ($p<0.05$).

Conclusion: Thiazolidinediones protected cell viability against H_2O_2-induced oxidative damage, reduced oxidant load, and enhanced antioxidant and antiapoptotic responses. These findings suggest that pioglitazone and rosiglitazone may be considered potential neuroprotective agents in neurodegenerative processes associated with oxidative stress.

Keywords: hydrogen peroxide, oxidative damage, apoptosis, thiazolidinedione

Denosumab Kullanımı Siklin Bağımlı Kinaz 4/6 İnhibitörü Alan Metastatik Meme Kanseri Hastalarında İmmünsüpresyon ve Sitopeniyi Artırıyor Mu?

Elif Sahin[1], Nihal Kayır[2]
[1]Kocaeli Şehir Hastanesi, Tıbbi Onkoloji, Kocaeli
[2]İstanbul Medipol Üniversitesi, Tıbbi Farmakoloji, İstanbul; Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara

Amaç: Kemik metastazı bulunan hastalarda iskeletle ilişkili olayları azaltmak için yaygın olarak kullanılan denosumab, reseptör aktivatörü nükleer faktör kappa B ligand (RANKL) inhibitörüdür. Bununla birlikte, RANKL sinyal yolunun baskılanması immünsüpresif etkiyi artırabilir. Bu çalışmada, denosumabın siklin bağımlı kinaz 4/6 (CDK4/6) inhibitörleri kullanan metastatik meme kanseri hastalarında hematolojik toksisiteleri ve enfeksiyon riskini artırıp artırmadığı araştırılmıştır.

Yöntem: Bu retrospektif gözlemsel çalışmaya, merkezimizde CDK4/6 inhibitörü (palbosiklib veya ribosiklib) ile tedavi edilen ve tıbbi kayıtları tam olan toplam 72 metastatik hormon reseptör–pozitif meme kanseri hastası dahil edildi. Hastalar denosumab kullanımına göre iki gruba ayrıldı: denosumab alanlar (n=43) ve almayanlar (n=29). Primer ve sekonder sonlanım noktaları belirlendi. Sürekli değişkenler ortalama ± standart sapma olarak, kategorik değişkenler sayı ve yüzde şeklinde özetlendi.. Gruplar arasındaki kategorik değişkenler ki-kare testi veya uygun durumlarda Fisher's exact testi ile karşılaştırılmıştır. Tüm testler iki yönlü olup $p < 0.05$ istatistiksel anlamlılık sınırı olarak kabul edildi.

Bulgular: Tüm hastalar kadındı. Denosumab kullanan hastaların tamamında kemik metastazı mevcut, kullanmayan hastalarda metastaz varlığı (%27,6 sında) anlamlı derecede daha düşük hesaplandı. Hesaplandı (<0.001***). Derece >=3 nötropeni denosumab grubunda (%62.7), almayanlarda ise (%41.4) hastada gözlenmiştir (p=0.094). Ciddi enfeksiyonlar sırasıyla (%20.9) ve (%13.8) hastada görülmüştür (p=0.180). Derece >=3 anemi denosumab grubunda (%14.0), almayanlarda (%10.3); trombositopeni ise (%9.3) ve (%6.9) hastada bildirilmiştir. Diyare, pnömoni, ÜSYE ve İYE gibi diğer advers olaylar da denosumab grubunda daha sık olmakla birlikte istatistiksel anlamlılık göstermemiştir.

Sonuç: Denosumab, CDK4/6 inhibitörü alan metastatik meme kanseri hastalarında nötropeni, anemi, trombositopeni ve enfeksiyon oranlarını sayısal olarak artırmıştır. Farklar istatistiksel olarak anlamlı olmasa da, RANKL inhibisyonunun ek immünsüpresif etkisi olabileceğini düşündürmektedir. Bulguların doğrulanması için daha geniş ve prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: metastatik meme kanseri, denosumab, siklin bağımlı kinaz inhibitörü, ilaç etkileşimi

O22

Does Denosumab Use Increase Immunosuppression and Cytopenia in Metastatic Breast Cancer Patients Treated with Cyclin Dependent Kinase 4/6 Inhibitors?

Elif Sahin[1], Nihal Kayır[2]
[1]Kocaeli City Hospital, Medical Oncology, Kocaeli
[2]Istanbul Medipol University, Medical Pharmacology, Istanbul; Ankara Oncology Training and Research Hospital, Ankara

Objective: Denosumab, a receptor activator of nuclear factor kappa B ligand (RANKL) inhibitor, is widely used in patients with bone metastases to reduce skeletal-related events. However, inhibition of RANKL signaling may also enhance immunosuppression. This study aimed to investigate whether denosumab increases hematological toxicities and infection risk in metastatic breast cancer patients receiving cyclin dependent kinase 4/6 (CDK4/6) inhibitors.

Method: This retrospective study included 72 metastatic hormone receptor–positive breast cancer patients treated with CDK4/6 inhibitors (palbociclib or ribociclib) and with complete records. Patients were grouped by denosumab use: 43 received denosumab and 29 did not. Primary and secondary endpoints were defined. Continuous variables were reported as mean ± SD, and categorical variables as numbers and percentages. Group comparisons used chi-square or Fisher's exact tests, with two-sided $p < 0.05$ considered statistically significant.

Results: All patients were female. Bone metastases were present in all patients receiving denosumab, and the presence of metastases was significantly lower in patients not receiving denosumab (27.6%). (<0.001***). Grade >=3 neutropenia was observed in 62.7% of patients in the denosumab group and 41.4% of patients not receiving denosumab (p=0.094). Serious infections were observed in 20.9% and 13.8% of patients, respectively (p=0.180). Grade >=3 anemia was reported in 14.0% and 10.3% of patients not receiving denosumab, and thrombocytopenia was reported in 9.3% and 6.9% of patients. Other adverse events, such as diarrhea, pneumonia, upper respiratory tract infections, and urinary tract infections, were also more common in the denosumab group, but did not reach statistical significance.

Conclusion: Denosumab numerically increased the rates of neutropenia, anemia, thrombocytopenia, and infection in metastatic breast cancer patients receiving CDK4/6 inhibitors. While the differences were not statistically significant, they suggest that RANKL inhibition may have an additive immunosuppressive effect. Larger, prospective studies are needed to confirm these findings.

Keywords: metastatic breast cancer, denosumab, cyclin-dependent kinase inhibitor, drug interactions

S23

Akciğer Adenokarsinomunda Yaşa Bağlı Ferroptosis Direnci

Emre Bedel[1], Angana A.H. Patel[2], Jozefina Dzanan[2], Kevin X. Ali[2], Ella A. Eklund[2], Dorota Raj[2], Sama I. Sayin[2], Martin Dankis[2], Clotilde Wiel[2], İsmail Ün[1], Volkan I. Sayin[2]
[1]Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Mersin
[2]Göteborg Üniversitesi, Sahlgrenska Kanser Araştırma Merkezi, Klinik Bilimler Enstitüsü, Göteborg, İsveç

Giriş: Ferroptozis, lipid peroksidasyonu ile tetiklenen demir-bağımlı, kontrollü bir hücre ölümü biçimidir. Ancak, malign hücreler ferroptotik hücre ölümüne sıklıkla direnç geliştirir. Bu çalışma, yaşlanmanın KRAS mutasyonlu akciğer adenokarsinomda ferroptozis direncini nasıl etkilediğini incelemektedir.

Yöntemler: Primer tümör kültürleri, genç (KP–Y) ve yaşlı (KP–O) $Kras^{G12D/+}$; $Trp53^{flox/flox}$ (KP) singeneik farelerden izole edilmiştir. Ferroptozis, GPX4 inhibitörlerine (RSL3, ML162 veya ML210) 72 saatlik muamele ile indüklenmiştir. Hücre canlılığı, ATP bazlı lüminesens analizi kullanılarak ölçülmüştür. Ferroptozis spesifikliğini araştırmak için hücre ölümü inhibitörleri kullanılmıştır.

Bulgular: KP–O hücreleri, test edilen tüm GPX4 inhibitörlerine karşı, KP–Y hücrelerinden daha fazla canlılık göstermiştir. RSL3 ve ML162'ye karşı KP–Y hücreleri daha düşük dozlarda canlılık kaybı gösterirken, KP–O hücreleri 1 μM'ye kadar dirençli kalmıştır. Ferroptozis direnci ML210 ile daha belirgindir (KP–O, 10 μM'de ~%80 canlılık korumuşken, KP–Y %10'dan az). Ferroptozis inhibitörü (ferrostatin-1), her iki hücre tipinde de GPX4 inhibitörü tarafından indüklenen hücre ölümünü inhibe etmiştir. Nekrostatin-1 ve ZVAD ise inhibisyon sağlayamamıştır.

Sonuç: Yaşlanma, akciğer adenokarsinomu hücrelerinde ferroptozis direncini artırmıştır. Bu bulgular, ferroptozis bazlı ilaç geliştirme stratejilerinde yaşın önemli bir faktör olacağını göstermektedir. Gelecek araştırmalarda yaşa bağlı ferroptozis direncinin altında yatan mekanizmaları araştırmak faydalı olacaktır.

Anahtar Kelimeler: Akciğer adenokarsinomu, Ferroptozis, Yaşlanma

O23

Aging-Related Ferroptosis Resistance in Lung Adenocarcinoma

Emre Bedel[1], Angana A.H. Patel[2], Jozefina Dzanan[2], Kevin X. Ali[2], Ella A. Eklund[2], Dorota Raj[2], Sama I. Sayin[2], Martin Dankis[2], Clotilde Wiel[2], İsmail Ün[1], Volkan I. Sayin[2]
[1]Department of Medical Pharmacology, University of Mersin, Mersin, Turkey
[2]University of Gothenburg, Sahlgrenska Center for Cancer Research, Institute of Clinical Sciences, Gothenburg, Sweden

Background: Ferroptosis is an iron-dependent, regulated form of cell death triggered by lipid peroxidation. However, malignant cells frequently develop resistance to ferroptotic cell death. This study examines how aging influences ferroptosis resistance in KRAS-mutant lung adenocarcinoma.

Methods: Primary tumor cultures were isolated from young (KP–Y) and aged (KP–O) $Kras^{G12D/+}$; $Trp53^{flox/flox}$ (KP) syngeneic mice. Ferroptosis was induced by 72-hour treatment with GPX4 inhibitors (RSL3, ML162, or ML210). Cell viability was measured using ATP-based luminescence assay. Rescue experiments with cell death pathway inhibitors were performed to examine ferroptosis specificity.

Results: KP–O cells demonstrated higher viability against all tested GPX4 inhibitors compared to KP–Y cells. While KP–Y cells showed viability loss at lower doses against RSL3 and ML162, KP–O cells remained resistant up to 1 μM. Ferroptosis resistance was more pronounced with ML210 (KP–O maintained ~80% viability at 10 μM, whereas KP–Y showed less than 10%). Ferroptosis inhibitor (ferrostatin-1) rescued both cell types from GPX4 inhibitor-induced cell death. However, necrostatin-1 and ZVAD failed to provide rescue.

Conclusions: Aging increases ferroptosis resistance in KRAS-mutant lung adenocarcinoma cells. These findings demonstrate that age must be considered as a critical variable in ferroptosis- based drug development. It would be beneficial for future studies to investigate the mechanisms underlying age-related resistance to ferroptosis.

Keywords: Aging, Ferroptosis, Lung adenocarcinoma

Ovariektomi Yapılmış ve Yüksek Yağlı Diyetle Beslenen Sıçanlarda Duygudurum Değişikliği ve Bilişsel Fonksiyonlar Üzerine 2,4-dinitrofenolün Etkileri

Gökçen Paykal[1], Muhammed Cihan Güvel[2], Elvan Anadol[3], Utku Aykan[4], Pınar Kızılay Çankaya[1], Sena Türkmen[5], Neslihan Bukan[5], Canan Uluoğlu[2]
[1]Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Ankara
[2]Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Ankara; Nörobilim ve Nöroteknoloji Mükemmeliyet Merkezi (NÖROM), Ankara
[3]Gazi Üniversitesi, Laboratuvar Hayvanları Yetiştirme ve Deneysel Araştırmalar Merkezi, Ankara
[4]Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Tokat
[5]Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Ankara

Amaç: Menopozdaki östrojen azalması, mitokondriyal işlev bozukluğu ve biyoenerjetik metabolizmada değişikliklere yol açarak obezite ve duygudurum bozukluklarına yatkınlığı artırabilmektedir. Bu çalışmada; ovariektomi (OvX) ve yüksek yağlı diyetin (YYD) duygudurum ve bilişsel sisteme etkisini incelemek, mitokondriyal eşleşme bozucu 2,4-dinitrofenolün (DNP) olası yararını değerlendirmek amaçlanmıştır.

Yöntem: Dişi Wistar Albino sıçanlar yedi gruba ayrıldı: Sham+Standart Diyet (SD), Sham+YYD, OvX+SD, OvX+YYD, OvX+YYD+Çözücü, OvX+YYD+DNP 1 mg/kg, OvX+YYD+DNP 5 mg/kg. OvX veya Sham sonrası hayvanlar 8 hafta SD veya YYD ile beslendi. OvX+YYD gruplarına DNP sırasıyla 1 ve 5 mg/kg/gün, intraperitoneal 4 hafta uygulandı. Açık alan testi, yükseltilmiş artı labirenti, yeni nesne tanıma ve zorlu yüzdürme testi kullanılarak sıçanların lokomotor aktivitesi, anksiyete benzeri davranışı, depresyon benzeri davranışı ve bellekleri değerlendirildi. Total kolesterol ve HDL ölçüldü; retroperitoneal ve inguinal yağ yastıkçıkları tartıldı.

Bulgular: Yükseltilmiş artı labirenttte Sham+YYD, Sham+SD ve OvX+SD'ye kıyasla açık kolda daha fazla zaman geçirdi. DNP 5 mg/kg, çözücüye göre açık kol süresini artırdı. Zorlu yüzdürme testinde OvX+YYD, Sham+SD ve Sham+YYD'ye kıyasla daha uzun süre hareketsiz kalırken; DNP 1 mg/kg, çözücüye göre hareketsizlik süresini azalttı. OvX ve/veya YYD açık alan ve yeni nesne tanıma testi sonuçlarında değişiklik oluşturmadı.Toplam yağlanma her iki YYD grubunda (Sham+YYD, OvX+YYD) Sham+SD'ye göre daha yüksekti. OvX+SD ve OvX+YYD'de total kolesterol Sham+SD'ye göre daha yüksekken; Sham+YYD'de HDL, Sham+SD'den yüksekti. OvX, non-HDL kolesterolü artırdı. DNP kilo artışı, yağlanma ve lipid profilinde anlamlı değişiklik oluşturmadı.

Sonuç: Yüksek yağlı diyet tek başına anksiyolitik etki gösterirken, menopoz birlikteliğinde bu etki gözlenmedi. Menopoz ve yüksek yağlı diyet birlikteliği depresyon benzeri davranışı arttırırken, bellek fonksiyonlarını etkilemedi. Düşük doz DNP, kilo alımı ve lipid profili gibi metabolik tabloları etkilemeksizin anksiyete ve depresyon benzeri davranışları iyileştirebilme potansiyeline sahip görünmektedir. Bu nörodavranışsal faydalar, DNP'nin menopozla ilişkili duygudurum bozuklukları için potansiyel bir terapötik strateji olabileceğine işaret etmektedir.

Çalışma Gazi Üniversitesi BAP tarafından TTU-2025-10038 proje kodu ile onaylanmış ve desteklenmiştir. Bu bildirinin sunumu için yapılan kongre katılımı, TÜBİTAK 2224-B Yurtiçi Bilimsel Etkinliklere Katılımı Destekleme Programı kapsamında desteklenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Anksiyete, Depresyon, Dinitrofenol, Ovariektomi, Yüksek Yağlı Diyet

O24

Effects of 2,4-dinitrophenol Administration on Mood and Cognitive Functions in Ovariectomized Rats Fed a High-Fat Diet

Gökçen Paykal[1], Muhammed Cihan Güvel[2], Elvan Anadol[3], Utku Aykan[4], Pınar Kızılay Çankaya[1], Sena Türkmen[5], Neslihan Bukan[5], Canan Uluoğlu[2]
[1]Department of Medical Pharmacology, Gazi University Faculty of Medicine, Ankara,Turkey
[2]Department of Medical Pharmacology, Gazi University Faculty of Medicine, Ankara, Turkey; Neuroscience and Neurotechnology Center of Excellence (NÖROM), Ankara, Turkey.
[3]Laboratory Animal Breeding and Experimental Researches Center, Gazi University, Ankara, Turkey.
[4]Department of Medical Pharmacology, Tokat Gaziosmanpasa University, Tokat, Turkey
[5]Department of Medical Biochemistry, Gazi University Faculty of Medicine, Ankara, Turkey

Objective: Menopause can lead to mitochondrial dysfunction and alterations in bioenergetic metabolism, thereby increasing susceptibility to obesity and mood disorders. This study aimed to investigate the effects of ovariectomy (OvX) and a high-fat diet (HFD) on mood and cognition, and to evaluate the potential benefits of the mitochondrial uncoupler 2,4-dinitrophenol (DNP).

Method: Female Wistar Albino rats were divided into seven groups: Sham+Standard Diet(SD), Sham+HFD, OvX+SD, OvX+HFD, OvX+HFD+Vehicle, OvX+HFD+DNP 1 mg/kg, and OvX+HFD+DNP 5 mg/kg. Following surgery, animals were fed their respective diets for 8 weeks. Subsequently, DNP was administered intraperitoneally for 4 weeks. Locomotor activity, anxiety-like behavior, depression-like behavior and memory were assessed using the open field test, elevated plus-maze(EPM), novel object recognition and forced swim test(FST). Total cholesterol and HDL were measured, retroperitoneal and inguinal fat pads weights were recorded.

Findings: In the EPM, Sham+HFD spent more time in the open arms compared to Sham+SD and OvX+SD. DNP at 5 mg/kg increased open-arm time versus the Vehicle. In the FST, the OvX+HFD group exhibited longer immobility compared to Sham groups, while DNP at 1 mg/kg significantly reduced this immobility. OvX and/or HFD did not alter outcomes in the open field or novel object recognition tests. Total adiposity was higher in both HFD groups. Total cholesterol was elevated in OvX groups, and OvX also increased non-HDL cholesterol. DNP did not produce significant changes in weight, adiposity, or the lipid profile.

Conclusion: A high-fat diet alone demonstrated an anxiolytic effect, which was not observed when combined with menopause. The combination of menopause and a high-fat diet increased depression-like behavior without affecting memory. Low-dose DNP appears to have the potential to ameliorate anxiety and depression-like behaviors without impacting metabolic parameters. These neurobehavioral benefits suggest that DNP could be a potential therapeutic strategy for menopause-associated mood disorders. *(Approved and funded by GUBAP-TTU-2025-10038)*

Keywords: Anxiety, Depression, Dinitrophenol, High-Fat Diet, Ovariectomy

Ganaksolon Post-Travmatik Stres Bozukluğunda Yeni Bir Tedavi Yaklaşımı Olabilir Mi?

Kadir Bal, Mert Avkıran, Ruhan Deniz Topuz
Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Ana Bilim Dalı, Edirne

Amaç: Post travmatik stres bozukluğu son (PTSD) yıllarda görülme sıklığı artan buna rağmen henüz tam olarak kesin bir tedavi stratejisi olmayan bir sağlık problemdir. Bazı çalışmalar multifaktöriyel bir hastalık olan PTSD' de nörosteroid eksikliğinin de nedenler arasında olabileceğini vurgulamaktadır. Bu çalışmada bir nörosteroid olan allopregnanolonun (ALLO) sentetik analoğu ganaksolonun (GNX) PTSD'deki tedavi edici etkisinin araştırılması amaçlandı.

Gereç-Yöntem: PTSD, tek uzun süreli stres modeli ile oluşturuldu ve denekler semptomların ortaya çıkması için 14 gün boyunca kendi kafeslerinde bekletildi. Deneyler beş grup üzerinde gerçekleştirildi: Kontrol grubu (çözücü), PTSD + çözücü, PTSD + 3,75 mg/kg GNX, PTSD + 7,5 mg/kg GNX ve PTSD + 15 mg/kg GNX grubu. Enjeksiyonlar intraperitoneal (i.p.) yoldan 5 gün boyunca yapıldı ve davranış deneylerine son enjeksiyondan 1 saat sonra başlandı. Bütün gruplara rota-rod treadmil (RT), açık alan (OF), yükseltilmiş artı labirent (EPM), zorlu yüzdürme ve sosyal etkileşim testleri sırasıyla yapıldı. Deneyleri tamamlayan hayvanların beyin dokusu alınarak ALLO ve kortikosteron düzeyleri ölçüldü.

Bulgular: OF testinde GNX tedavisi alan gruplarda açık alanda geçirilen süre artma eğiliminde olmakla birlikte, sadece 7,5 mg/kg dozda anlamlı fark gözlendi. EPM testinde PTSD + 7,5 ve PTSD + 15 mg/kg GNX gruplarında açık kollarda geçirilen süre artış görüldü. Zorlu yüzdürme testinde toplam hareketsiz kalınan süre ve sosyal etkileşim testinde kafese ortalama uzaklıkta gruplar arası fark gözlenmedi. ALLO ve kortikosteron düzeylerinde de gruplar arasında anlamlı bir fark yoktu.

Sonuç: EPM testinde elde edilen sonuçlar GNX'in PTSD için potansiyel bir tedavi seçeneği olabileceğini desteklemektedir. Ancak bu alanda farklı modeller üzerinde değişik dozlarda ilaç kullanarak yapılacak çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Bu çalışma Trakya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje no: 2024/195

Anahtar Kelimeler: Allopregnanolon, Ganaksolon, Nörosteroid, Post-travmatik stres bozukluğu

O25

Could Ganaxolone Be a Novel Therapeutic Drug for Post-Traumatic Stress Disorder?

Kadir Bal, Mert Avkıran, Ruhan Deniz Topuz
Trakya University Faculty of Medicine, Department of Medical Pharmacology, Edirne

Objective: Post-traumatic stress disorder (PTSD) is a health problem that has become increasingly common in recent years, yet there is still no definitive treatment strategy. Some studies emphasize that neurosteroid deficiency may also be among the causes of PTSD, which is a multifactorial disease. We aimed to investigate the effect of ganaxolone (GNX), a synthetic analog of the neurosteroid allopregnanolone, in PTSD model.

Materials-Methods: After model application, subjects were observed for 14 days to allow for the emergence of symptoms. Groups: a control group, a PTSD group, and three PTSD groups treated with GNX at dosages of 3,75 mg/kg, 7,5 mg/kg, and 15 mg/kg. Treatments were administered via intraperitoneal injection for 5 days. The rotarod treadmill, open field, elevated plus maze, forced swim and social interaction tests were initiated one hour after the final injection.Then brain tissue was collected to evaluate allopregnanolon and corticosterone levels in the brain.

Results: In the OF test, the time spent in the open area tended to increase in the GNX treatment groups, but a significant difference was only observed at the 7.5 mg/kg dose. In the EPM test, the time spent in the open arms increased in the PTSD + 7,5 and PTSD + 15 mg/kg GNX groups. No significant differences were observed between groups in the total immobility time in the forced swim test and the mean distance from the cage in the social interaction test. There were also no differences between groups in ALLO and corticosterone levels.

Conclusion: The results obtained in the EPM test support the idea that GNX could be a potential treatment option for PTSD. However, studies using different drugs at different doses on different models are needed in this field.
This study was funded by Scientific Research Projects Coordination Unit of Trakya University (2024/195).

Keywords: Allopregnanolone, Ganaxolone, Neurosteroid, Post-traumatic stress disorder

Retatrutide'in Streptozotosin ile Diyabet Oluşturulmuş Sıçanlarda Öğrenme ve Kognitif Fonksiyonlar Üzerine Etkileri

Ulya Keskin[1], Eslem Altın[2], Melkan Kağan Kara[2], Burak Tekin[2], Kerime Nur Çakırçoban[2], Fikriye Yasemin Özatik[1], Neziha Senem Arı[3], Ayşe Koçak Sezgin[4], Emre Güngör[5]
[1]Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı
[2]Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tıp Fakültesi
[3]Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı
[4]Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı
[5]Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Mühendislik ve Doğa Bilimleri Fakültesi, Bilgisayar Mühendisliği

Amaç: Diyabete bağlı bilişsel bozuklukların altında yatan mekanizmalar tam olarak aydınlatılamamıştır. GLP-1, GIP ve glukagon reseptörlerini aynı anda aktive eden yeni nesil bir ajan olan Retatrutide'in nörokognitif fonksiyonlar üzerindeki etkisi bilinmemektedir. Bu çalışmada Retatrutide'in streptozotosin (STZ) ile diyabet oluşturulan sıçanlarda öğrenme-bellek performansı, nörotrofik belirteçler ve nöroinflamasyon üzerine etkileri değerlendirilmiştir.

Yöntem: Sıçanlar dört gruba ayrılmıştır: Kontrol, STZ, Retatrutide (R) ve STZ+Retatrutide (STZR). Diyabet 60 mg/kg STZ ile indüklenmiş, Retatrutide 21 gün boyunca subkutan uygulanmıştır. Bilişsel işlev Morris Su Labirenti (MWM) ve Pasif Kaçınma (PA) testleriyle değerlendirilmiştir. Beyin dokusunda BDNF, CREB ve p-AKT ekspresyonu RT-qPCR ile; IL-1β ve TNF-α düzeyleri ELISA ile; Tau protein düzeyi Western blot ile belirlenmiştir. Hipokampal dokuda histolojik inceleme yapılmıştır.

Bulgular: STZ grubunda belirgin hiperglisemi, kaçış latansında artış ve kısa süreli bellek bozukluğu gözlenmiştir. Retatrutide uygulanan STZR ve R gruplarında MWM performansı kontrol düzeyine yakın seyretmiş ve kısa süreli bellek bozukluğu belirgin biçimde düzelmiştir. Retatrutide, BDNF ve CREB ekspresyonunu anlamlı olarak artırmış, IL-1β ve TNF-α düzeylerini azaltmıştır. Histolojik olarak STZ grubunda nöronal kayıp ve vakuolizasyon izlenirken Retatrutide uygulanan gruplarda doku bütünlüğünün korunduğu görülmüştür.

Sonuç: Retatrutide, diyabete bağlı bilişsel bozukluğu azaltmış; nörotrofik yolları güçlendirip nöroinflamasyonu baskılayarak belirgin bir nöroprotektif etki göstermiştir. Bu bulgular, Retatrutide'in diyabete bağlı nörokognitif bozuklukların tedavisinde umut verici bir aday olabileceğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Diyabet, Kognitif Fonksiyon, Nöroinflamasyon, Öğrenme, Retatrutide

O26

The Effects of Retatrutide on Learning and Cognitive Functions in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats

Ulya Keskin[1], Eslem Altın[2], Melkan Kağan Kara[2], Burak Tekin[2], Kerime Nur Çakırçoban[2], Fikriye Yasemin Özatik[1], Neziha Senem Arı[3], Ayşe Koçak Sezgin[4], Emre Güngör[5]
[1]Kütahya Health Sciences University, School of Medicine, Department of Medical Pharmacology
[2]Kütahya Health Sciences University, School of Medicine
[3]Kütahya Kütahya Health Sciences University, School of Medicine, Department of Histology and Embryology
[4]Kütahya Health Sciences University, School of Medicine, Department of Biochemistry
[5]Kütahya Health Sciences University, Faculty of Engineering and Natural Sciences, Computer Engineering

Aim: The mechanisms underlying diabetes-related cognitive impairment remain incompletely understood. Retatrutide, a novel agent that simultaneously activates GLP-1, GIP, and glucagon receptors, has unknown effects on neurocognitive functions. This study evaluated the impact of Retatrutide on learning–memory performance, neurotrophic markers, and neuroinflammation in streptozotocin (STZ)-induced diabetic rats.

Methods: Rats were divided into four groups: Control, STZ, Retatrutide (R), and STZ+Retatrutide (STZR). Diabetes was induced with 60 mg/kg STZ, and Retatrutide was administered subcutaneously for 21 days. Cognitive functions were assessed using the Morris Water Maze (MWM) and Passive Avoidance (PA) tests. Hippocampal BDNF, CREB, and p-AKT expression levels were measured using RT-qPCR; IL-1β and TNF-α concentrations were quantified by ELISA; and Tau protein levels were determined via Western blot. Histological evaluations of hippocampal tissue were also performed.

Results: The STZ group exhibited marked hyperglycemia, increased escape latency, and short-term memory impairment. In the STZR and R groups, MWM performance approached control levels, and short-term memory deficits were substantially improved. Retatrutide significantly increased BDNF and CREB expression while reducing IL-1β and TNF-α levels. Histologically, the STZ group showed neuronal loss and vacuolization, whereas Retatrutide-treated groups demonstrated preserved tissue integrity.

Conclusion: Retatrutide alleviated diabetes-induced cognitive dysfunction and exerted notable neuroprotective effects by enhancing neurotrophic pathways and suppressing neuroinflammation. These findings suggest that Retatrutide may represent a promising therapeutic candidate for diabetes-related neurocognitive impairment.

Keywords: Cognitive Function, Diabetes, Learning, Neuroinflammation, Retatrutide

Alüminyum Klorür'ün İndüklediği Nörotoksisiteye Karşı Fosfodiesteraz-5 İnhibitörü Sildenafil'in Nöroinflamasyon ve Hücre Canlılığı Üzerindeki Etkileri

Mehmet Bozkurt, Gökhan Ünal
Erciyes Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji Ana Bilim Dalı, Kayseri

Amaç: Alüminyum klorürün ($AlCl_3$) kan-beyin bariyerini geçerek oksidatif stresi artırdığı, nörogenezi bozduğu ve tau protein agregasyonunu tetikleyerek Alzheimer hastalığının patogenezini hızlandırdığı bilinmektedir. Son yıllarda bu etkilerin öğrenme, hafıza ve bilişsel fonksiyonlarda bozulmalara yol açtığı gösterilmiştir. Buna paralel olarak, PDE-5 inhibitörü sildenafilin cGMP yıkımını engelleyerek NO/cGMP/PKG/CREB sinyal yolunu aktive etmesi, serebral vazodilatasyonu desteklemesi, sinaptik plastisite ve nörogenezi artırması, ayrıca oksidatif stres ve nöroinflamasyonu baskılaması sayesinde potansiyel nöroprotektif etkilere sahip olabileceği öne sürülmektedir. Bu çalışmanın amacı, endüstride yaygın kullanımı ile dikkat çeken ancak belirgin nörotoksik etkiler oluşturan $AlCl_3$ maruziyetine karşı sildenafilin olası koruyucu rolünü araştırmaktır.

Yöntem: SH-SY5Y hücreleri uygun kültür koşullarında ekildikten sonra farklı konsantrasyonlarda $AlCl_3$ ve sildenafil uygulanmış, 24 saatlik inkübasyon süresinin ardından optimum konsantrasyonların belirlenmesi amacıyla hücre canlılığı MTT testi ile değerlendirilmiştir. Bu ön çalışmaya dayanarak, $AlCl_3$'ün (300 µM) oluşturduğu nörotoksisiteye karşı sildenafilin (0.0016, 0.008 ve 0.04 µM) olası nöroprotektif etkileri üç farklı deneysel tasarım ile araştırılmıştır: pre-treatment, co-treatment ve post-treatment. Deneysel gruplar arasında hücre canlılığı karşılaştırılarak sildenafilin nöroprotektif etkisi değerlendirilmiştir. Nöroprotektif etkinin gözlendiği grupta ayrıca inflamatuvar yanıtı değerlendirmek amacıyla IL-1β, IL-6, TNF-α ve IL-8 düzeylerindeki değişimler ELISA yöntemi ile ölçülmüştür.

Bulgular: Bu çalışma, $AlCl_3$ (300 µM) maruziyetinin SH-SY5Y hücrelerinde belirgin nörotoksisiteye yol açtığını ve proinflamatuvar sitokin düzeylerinde (IL-1β, IL-6, TNF-α ve IL-8) artışa neden olduğunu ortaya koymuştur. Sildenafilin özellikle ön tedavi uygulamalarında (0.0016, 0.008 ve 0.04 µM) hücre canlılığını artırarak nöroprotektif etki gösterdiği belirlenmiştir. Ayrıca sildenafilin 0.008 ve 0.04 µM konsantrasyonları, $AlCl_3$ kaynaklı sitokin artışlarını anlamlı düzeyde azaltmıştır.

Sonuç: Bulgular, sildenafilin $AlCl_3$ ile indüklenen nörotoksisiteye karşı belirgin koruyucu etki gösterebileceğini ortaya koymaktadır. Bu etkinin, hücre canlılığının korunmasının yanı sıra proinflamatuvar sitokinlerin baskılanması ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Sildenafil, $AlCl_3$ kaynaklı nörotoksisite modellerinde potansiyel bir nöroprotektif ajan olarak değerlendirilme potansiyeline sahiptir.

Anahtar Kelimeler: Alüminyum klorür ($AlCl_3$), Fosfodiesteraz-5 inhibitörü, Nöroinflamasyon, Nörotoksisite, Sildenafil

O27

The Effects of the Phosphodiesterase-5 Inhibitor Sildenafil on Neuroinflammation and Cell Viability Against Aluminum Chloride-Induced Neurotoxicity

Mehmet Bozkurt, Gökhan Ünal
Erciyes University, Faculty of Pharmacy, Department of Pharmacology, Kayseri

Objective: Aluminum chloride ($AlCl_3$) is known to cross the blood–brain barrier, increase oxidative stress, impair neurogenesis, and trigger tau protein aggregation, thereby accelerating the pathogenesis of Alzheimer's disease. These effects have been linked to deterioration in learning, memory, and other cognitive functions. In parallel, the phosphodiesterase-5 (PDE-5) inhibitor sildenafil prevents cGMP degradation and activates the NO/cGMP/PKG/CREB signaling pathway, supporting cerebral vasodilation, enhancing synaptic plasticity and neurogenesis, and reducing oxidative stress and neuroinflammation. Based on these properties, sildenafil has been suggested to possess potential neuroprotective effects. The aim of this study was to investigate the protective role of sildenafil against $AlCl_3$-induced neurotoxicity, which is of growing concern due to the widespread industrial use and biological toxicity of $AlCl_3$.

Methods: SH-SY5Y cells were cultured under appropriate conditions and treated with different concentrations of $AlCl_3$ and sildenafil. Following 24 hours of incubation, cell viability was assessed using the MTT assay to determine the optimal concentrations. Based on these findings, the neuroprotective effects of sildenafil (0.0016, 0.008, and 0.04 μM) against $AlCl_3$-induced (300 μM) neurotoxicity were examined in three experimental designs: pre-treatment, co-treatment, and post-treatment. Cell viability was compared across groups, and in conditions where neuroprotection was observed, inflammatory markers (IL-1β, IL-6, TNF-α, and IL-8) were quantified using ELISA.

Results: Exposure to $AlCl_3$ (300 μM) significantly reduced SH-SY5Y cell viability and increased the levels of IL-1β, IL-6, TNF-α, and IL-8. Sildenafil, particularly in pre-treatment groups (0.0016, 0.008, and 0.04 μM), enhanced cell survival and showed clear neuroprotective effects. Furthermore, sildenafil at 0.008 and 0.04 mM significantly attenuated $AlCl_3$-induced cytokine elevations.

Conclusion: Sildenafil showed protective effects against $AlCl_3$-induced neurotoxicity, likely through preservation of cell viability and suppression of inflammatory responses. These findings support its potential as a neuroprotective agent in $AlCl_3$-related models.

Keywords: Aluminum chloride ($AlCl_3$), Neuroinflammation, Neurotoxicity, Phosphodiesterase-5 inhibitor, Sildenafil

Akademik Farmakologların Advers İlaç Reaksiyonu Bildirim Sayısına Pozitif Katkısı

Fikriye Yalçınkaya[1], Çelebi Çelik[1], Sümeyye Koç[1], Aziz Kürşat Kılıçdağı[1], Ebru Ayas[1], Mustafa İslam Özen[1], Emre Bedel[1], Rukiye Nalan Tiftik[1], İsmail Ün[1], Yusuf Karataş[2], Kansu Büyükafşar[1]
[1]Mersin Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Mersin, Türkiye
[2]Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Adana, Türkiye

Amaç: Advers ilaç reaksiyonları (AİR), en önemli morbidite/mortalite nedenleri arasında olmasına rağmen Türkiye Farmakovijilans Merkezi verilerine göre AİR'lerin eksik raporlanması hala yaygın bir sorundur. Uzman ya da akademik farmakologların üniversite veya şehir hastanelerinde farmakovijilans irtibat noktası (FİN) olarak görevlendirilmesinin, klinisyenlerin AİR bildirim davranışlarına olumlu yönde etki edebileceği düşünülmektedir. Dolayısıyla bu çalışmada uzman ya da akademik farmakologların farmakovijilans sorumlusu olarak atanmasının üniversite hastanelerinde yapılan AİR bildirim sayılarına olası pozitif katkısını araştırmayı amaçladık.

Yöntem: Kesitsel ve tanımlayıcı olarak planlanan bu çalışmada, her iki üniversitede FİN sorumluluğunun akademik bir farmakoloğa devrini takiben [Çukurova Üniversitesi (ÇÜ) Balcalı Hastanesi 01.01.2013'ten 01.07.2025'e; Mersin Üniversitesi (MEÜ) Hastanesi 01.01.2020'ten 01.07.2025'e kadar] FİN'e ulaşan toplam 130 adet AİR bildirim formu analiz edilmiştir.

Bulgular: MEÜ Hastanesi'nde, FİN sorumluluğu akademik bir farmakoloğa devredilmeden önce hiçbir AİR bildirimi yokken, akademik bir farmakoloğun atanması sonrası (01.01.2020–01.07.2025) toplam 52 AİR bildirimi yapılmıştır; 25 bildirim Ruh Sağlığı ve Hastalıkları AD'dan gelmiştir. ÇÜ Balcalı Hastanesi'nde de, FİN sorumluluğu akademik bir farmakoloğa devredilmeden önce hiçbir bildirim yokken, akademik bir farmakoloğun atanması sonrası (01.01.2013–01.07.2025) toplam 78 AİR bildirimi yapılmıştır; 28 bildirim Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD kaynaklıdır. Sağlık çalışanları içerisinde, MEÜ ve ÇÜ Balcalı Hastanelerinde AİR bildirimlerinin en sık hekimler tarafından yapıldığı görülmüştür (sırasıyla 41, 64). AİR raporlarında bildirilen ilaç grubu başta vankomisin olmak üzere en sık antibakteriyellerdir (%35.86). AİR raporlarında en sık etkilenen sistemler deri/deri altı dokusu (%15) ve sinir sistemi hastalıkları olmuştur (%13.88). AİR klinik sonucu değerlendirildiğinde olguların %48'i (62 adet) "iyileşti- düzeldi" şeklinde sonuçlandırılmıştır.

Sonuç: Farmakovijilans faaliyetlerinin etkin bir şekilde yürütülmesi sağlık profesyonellerinin farkındalığı ve aktif katılımıyla doğrudan ilişkilidir. Çalışmamız, FİN sorumlusu akademik farmakologların AİR raporlanması konusundaki tutum ve farkındalığa olan olumlu etkilerine ışık tutmaktadır. Akademik bilgi birikimi, araştırma deneyimi ve eğitim yetkinliği olan akademik farmakologların sürece dahil edilmesiyle AİR bildirimlerinde daha etkili ve sürdürülebilir sonuçlara ulaşılacağı açıktır. Bu uygulamanın tüm kamu hastanelerinde de yaygınlaştırılması önerilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Advers ilaç reaksiyonu, Akademik farmakolog, Farmakovijilans irtibat noktası, İlaç güvenliği

Academic Pharmacologists' Positive Contribution to the Number of Adverse Drug Reaction Reports

Fikriye Yalçınkaya[1], Çelebi Çelik[1], Sümeyye Koç[1], Aziz Kürşat Kılıçdağı[1], Ebru Ayas[1], Mustafa İslam Özen[1], Emre Bedel[1], Rukiye Nalan Tiftik[1], İsmail Ün[1], Yusuf Karataş[2], Kansu Büyükafşar[1]
[1]Department of Medical Pharmacology, Faculty of Medicine, Mersin University, Mersin, Turkey
[2]Department of Medical Pharmacology, Faculty of Medicine, Çukurova University, Adana, Turkey

Aim: Adverse drug reactions (ADRs) are among the leading causes of morbidity and mortality, yet Turkish Pharmacovigilance Center has reported that there is still underreporting about ADRs. Assigning academic or specialized pharmacologists as pharmacovigilance contact points (PVCPs) in their institutions could positively impact clinicians' ADR reporting behavior. Therefore, this study aimed to investigate the potential positive impact of appointing academic pharmacologists as Pharmacovigilance Contact Points (PVCPs) on the number of ADR reports in two university hospitals.

Method: This cross-sectional and descriptive study analyzed the ADR(n=130) reported to the PVCP following the assignment of an academic pharmacologist at both universities [Çukurova University (CU) Balcalı Hospital from 01.01.2013 to 01.07.2025; Mersin University (MEU) Hospital from 01.01.2020 to 01.07.2025].

Results: At MEU, no ADRs were reported before the assignment; afterward, 52 ADRs were reported between 01 Jan 2020-01 Jul 2025, 25 from Psychiatry. At CU Balcalı, likewise, no ADRs were reported before the assignment; 78 ADRs were reported between 01 Jan 2013-01 Jul 2025, 28 from Pediatrics. At both MEU and CU Balcalı Hospitals, physicians reported the most ADRs (41, 64; respectively). In both hospitals, the most frequently reported drug groups in ADR reports were antibacterials (35.86%), primarily vancomycin. The most affected MedDRA system-organ classes were skin and subcutaneous tissue (15.0%) and nervous system disorders (13.88%). When clinical outcomes of ADRs were evaluated, 48% (62) of cases were classified as "cured/recovered."

Conclusion: Effective pharmacovigilance activities are directly related to the awareness and active participation of healthcare professionals. Our study highlights the positive impact of academic pharmacologists assigned as PVCPs on healthcare professionals' attitudes and awareness regarding ADR reporting. Involving academic pharmacologists possessing academic knowledge, research experience, and educational competence will lead to more effective and sustainable outcomes in ADR reporting. Therefore, it is recommended that this practice be expanded to all public hospitals.

Keywords: Adverse drug reactions, Academic pharmacologist, Drug safety, Pharmacovigilance contact point

Endojen Hidrojen Sülfürün Pulmoner Fibrozisteki Rolü: Patofizyoloji ve Tedavi Perspektifi

Furkan Kaya[1], Yasemin Karaman[1], Olcay Kurtulan[2], Sevgen Çelik Önder[2], Serkan Uysal[3], Erkan Dikmen[3], Turgut Emrah Bozkurt[1]
[1]Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, Ankara
[2]Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, Ankara
[3]Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı, Ankara

İdiopatik pulmoner fibrozis (İPF), interstisyel akciğer hastalıklarının (İAH) en yaygın formudur ve nadir hastalıklar içerisinde yer almaktadır. Akciğer dokusunun progresif ve geri dönüşsüz yıkımı ile karakterizedir (1, 2). İPF patolojisi, fibroblastların migrasyonu, proliferasyonu ve diferansiyasyonu ile ilişkilidir (3). Günümüzde İPF tedavisinde pirfenidon ve nintedanib kullanılmaktadır (4). Bu tedavilere ve devam eden araştırmalara rağmen, uzun yıllardır akciğer nakli, İPF hastaları için tek uzun dönem sağ kalım seçeneği olmuştur (5).

Deneysel modellerde, eksojen hidrojen sülfür (H_2S) donörleri oksidatif stresi azaltarak, NF-κB aktivasyonunu inhibe ederek ve Th1/Th2 dengesini düzenleyerek İPF tedavisi için potansiyel etkiler göstermiştir (6). Ayrıca, sistationin-γ-liyaz (CSE) ve sistationin-β-sentaz (CBS) enzimleri aracılığıyla gerçekleşen endojen H_2S üretimi, İPF'de kritik bir rol oynamaktadır (7).

Bu çalışma, endojen H_2S üretiminin İPF patofizyolojisindeki rolünü araştırmakta ve insan akciğer dokuları kullanılarak yapılan deneysel İPF modelinde endojen H_2S üretimine katkıda bulunan enzimlerin hastalık ilerleyişine etkisini değerlendirmektedir. Bu amaçla, insan akciğer parankim dokuları, fibrozis indüklenmesi amacıyla TGF-β1 (10 ng/mL) ile yedi gün boyunca inkübe edilmiştir. Ardından, endojen H_2S üretiminden sorumlu enzimleri inhibe eden ajanlar belirli gruplara eklenmiştir. Histopatolojik analizler yapılmış ve Ashcroft (8) skoru elde edilmiştir. Fibrotik belirteçlerin ekspresyonu Western blot yöntemiyle ölçülmüştür. İstatistiksel analizler için ANOVA ve Tukey testleri kullanılmıştır.

CSE inhibitörü proparjilglisin (PAG; 10-100 μM) ve CBS/CSE inhibitörü aminooksiasetik asit (AOAA; 0.5-5 μM), TGF-β1'in arttırdığı Ashcroft skorlarını hafifletmiştir. TGF-β1, kolajen-I (Kontrol: %100, TGF-β1: 244±34, n=7, $P<0.05$) ve fibronektin (Kontrol: %100, TGF-β1: 253±17, n=7, $P<0.05$) ekspresyonlarını artırmış, ancak bu artış PAG ve AOAA uygulaması ile engellenmiştir.

Sonuçlar, endojen H_2S'in İPF patofizyolojisinde önemli bir rol oynayabileceğini ve terapötik bir hedef olabileceğini göstermektedir. Bu bulguların in vivo çalışmalarla desteklenmesi ve bu alanda daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: dönüştürü büyüme faktörü-beta 1, hidrojen sülfür, insan, pulmoner fibrozis, translasyonel

O29

The Role of Endogenous Hydrogen Sulphide in Pulmonary Fibrosis: A Pathophysiology and Treatment Perspective

Furkan Kaya[1], Yasemin Karaman[1], Olcay Kurtulan[2], Sevgen Çelik Önder[2], Serkan Uysal[3], Erkan Dikmen[3], Turgut Emrah Bozkurt[1]
[1]Hacettepe University Faculty of Pharmacy, Department of Pharmacology, Ankara
[2]Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of Medical Pathology, Ankara
[3]Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of Chest Surgery, Ankara

Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) is the most common form of interstitial lung disease (ILD) and it is considered a rare disease. It is characterized by progressive, irreversible destruction of lung tissue. The pathology of IPF involves the migration, proliferation, and differentiation of fibroblasts. Pirfenidone and nintedanib are currently used to treat IPF. Despite these treatments and ongoing research, lung transplantation has been the only long-term survival option for IPF patients for many years.

In experimental models, exogenous hydrogen sulphide (H_2S) donors have shown potential as IPF treatments by reducing oxidative stress, inhibiting NF-κB activation, and regulating the Th1/Th2 balance. Furthermore, endogenous H_2S production via the enzymes cystathionine-γ-lyase (CSE) and cystathionine-β-synthase (CBS) plays a critical role in IPF.

This study investigates the role of endogenous H_2S production in the pathophysiology of IPF and evaluates the effect of H_2S-producing enzymes on disease progression in an experimental IPF model using human lung tissues. To this end, human lung parenchymal tissues were incubated with TGF-β1 (10 ng/mL) for seven days to induce fibrosis. Agents that inhibit the enzymes responsible for endogenous H_2S production were then added to specific groups. Histopathological analyses were performed and Ashcroft scores were obtained. The expression of fibrotic markers was measured by Western blot. Statistical analyses were performed using ANOVA and Tukey tests.

CSE inhibitor propargylglycine (PAG; 10-100 μM) and CBS/CSE inhibitor aminooxyacetic acid (AOAA; 0.5-5 μM) treatments alleviated the increase in pathological scores caused by TGF-β1. TGF-β1 increased collagen-I (Control: 100%, TGF-β1: 244±34, n=7, $P<0.05$) and fibronectin (Control: 100%, TGF-β1: 253±17, n=7, $P<0.05$) expressions, which were prevented by PAG and AOAA treatments.

The results suggest that endogenous H_2S may play an important role in the pathophysiology of IPF and could be a therapeutic target. Further in vivo studies are needed to support these findings and explore this area further.

Keywords: human, hydrogen sulphide, pulmonary fibrosis, transforming growth factor-beta 1, translational

O30

Ratlarda Oluşturulan Deneysel Sistemik İnflamasyon Modelinde Omega-3'ün Kardiyovasküler Yapılar Üzerine Olumlu Etkilerinin İncelenmesi

Orhan Berk İmeci[1], Halil Aşcı[1], İlter İlhan[2], Muhammet Yusuf Tepebaşı[3], Emine Sarman[4], Esma Selçuk[3]

[1]Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Ana Bilim Dalı, Isparta
[2]Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Ana Bilim Dalı, Isparta
[3]Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Ana Bilim Dalı, Isparta
[4]Afyon Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Ana Bilim Dalı, Afyonkarahisar

Amaç: Lipopolisakkarit (LPS), güçlü bir proinflamatuvar ajan olarak sistemik inflamasyonu tetiklemekte ve buna bağlı olarak kardiyovasküler yapılarda oksidatif stres, hücresel hasar ve endotel disfonksiyonuna yol açmaktadır. Omega-3 yağ asitlerinin antiinflamatuvar ve antioksidan özellikleri sayesinde kardiyovasküler hastalıkların önlenmesi ve tedavisinde koruyucu etkilere sahip olduğu literatürde geniş ölçüde bildirilmektedir. Bu nedenle, bu çalışmada omega-3'ün sistemik inflamasyon modelinde kardiyovasküler yapılar üzerindeki olası koruyucu etkilerini değerlendirmeyi amaçladık.

Yöntem: Yapılan deneyde otuz iki adet dişi Wistar albino sıçan rastgele olarak kontrol, LPS (5 mg/kg, tek doz, intraperitoneal (ip)), LPS + Omega-3 (0.5 g/kg, üç gün boyunca günde bir kez, ip) ve Omega-3 grupları olmak üzere dört gruba ayrılmıştır. LPS uygulamasından altı saat sonra tüm sıçanlar sakrifiye edilmiştir. Kalp ve aort dokuları histopatolojik inceleme için hematoksilen-eozin ile boyanmıştır. Tümör nekroz faktörü alfa (TNF-α), kaspaz-3 ve vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) ekspresyonlarını belirlemek amacıyla immünohistokimyasal boyama yapılmıştır. Ayrıca, kalp dokularında toplam oksidan seviyesi (TOS), toplam antioksidan seviyesi (TAS) ve oksidatif stres indeksi (OSI) ölçülmüştür.

Bulgular: Kontrol ve Omega-3 gruplarında normal doku histolojisinin korunduğu gözlemlenmiştir. LPS grubunda ise kalp dokusunda kas liflerinde dejenerasyon, hemorajik alanlar, kollaterallerde ayrılma ve dilatasyon, aortta ise endotel tabakasında belirgin bozulma ve yapısal bütünlükte kayıp tespit edilmiştir. Tedavi grubunda bu patolojik değişikliklerin anlamlı şekilde azaldığı belirlenmiştir. Ayrıca LPS grubunda TNF-α, kaspaz-3 ve VEGF ekspresyonlarının belirgin şekilde arttığı, bu artışın LPS + Omega-3 grubunda anlamlı derecede azaldığı gözlenmiştir. Biyokimyasal sonuçlarda, LPS grubunda TOS ve OSI düzeylerinin anlamlı derecede arttığı, omega-3 uygulamasıyla bu artışın önemli ölçüde baskılandığı gözlenmiştir. TAS düzeyleri açısından gruplar arasında anlamlı bir fark tespit edilmemiştir.

Sonuç: Omega-3 uygulaması, LPS ile indüklenen sistemik inflamasyon modelinde kardiyovasküler yapılarda meydana gelen histopatolojik ve immünohistokimyasal hasarı belirgin şekilde azaltmış ve biyokimyasal olarak oksidatif stres parametrelerinde iyileşme sağlamıştır. Bu sonuçlar, omega-3 yağ asitlerinin inflamasyona bağlı kardiyovasküler hasara karşı koruyucu ve tedavi edici potansiyele sahip olduğunu göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Apoptoz, Kardiyovasküler hasar, Çoklu doymamış yağ asidi, Sistemik inflamasyon

O30

Investigation of the Beneficial Effects of Omega-3 on Cardiovascular Structures in an Experimental Systemic Inflammation Model Induced in Rats

Orhan Berk İmeci[1], Halil Aşcı[1], İlter İlhan[2], Muhammet Yusuf Tepebaşı[3], Emine Sarman[4], Esma Selçuk[3]

[1]Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Süleyman Demirel University, Isparta, Turkey

[2]Department of Biochemistry, Faculty of Medicine, Süleyman Demirel University, Isparta, Turkey

[3]Department of Genetics, Faculty of Medicine, Süleyman Demirel University, Isparta, Turkey

[4]Department of Histology and Embryology, Afyonkarahisar Health Sciences University, Faculty of Medicine, Afyonkarahisar, Turkey

Aim: Lipopolysaccharide (LPS), as a potent proinflammatory agent, triggers systemic inflammation, leading to oxidative stress, cellular damage, and endothelial dysfunction in cardiovascular structures. Omega-3 fatty acids are reported to have protective effects in preventing and treating cardiovascular diseases due to their anti-inflammatory and antioxidant properties. This study aimed to evaluate the potential protective effects of omega-3 on cardiovascular structures in a systemic inflammation model.

Methods: Thirty-two female Wistar albino rats were randomly divided into four groups: Control, LPS (5 mg/kg, single dose, intraperitoneal (ip.)), LPS + Omega-3 (0.5 g/kg, once daily for three days, ip.), and Omega-3. Six hours after LPS administration, all rats were sacrificed. Heart and aorta tissues were examined histopathologically using hematoxylin-eosin staining. Immunohistochemical staining was performed to evaluate tumor necrosis factor-alpha (TNF-α), caspase-3, and vascular endothelial growth factor (VEGF) expression. Total oxidant status (TOS), total antioxidant status (TAS), and oxidative stress index (OSI) levels were measured in cardiac tissues.

Results: Normal tissue histology was preserved in the Control and Omega-3 groups. In the LPS group, muscle fiber degeneration, hemorrhagic areas, and collateral separation and dilation were observed in the heart, while marked endothelial disruption and loss of integrity were detected in the aorta. These pathological changes were significantly reduced in the LPS + Omega-3 group. TNF-α, caspase-3, and VEGF expression levels were markedly increased in the LPS group, whereas this increase was significantly decreased with omega-3 treatment. Biochemical analyses showed significant elevations in TOS and OSI levels in the LPS group, which were substantially suppressed by omega-3. No significant difference was observed in TAS levels among the groups.

Conclusion: Omega-3 administration reduced histopathological and immunohistochemical damage and improved oxidative stress parameters in the LPS-induced systemic inflammation model, suggesting its protective and therapeutic potential against inflammation-related cardiovascular injury.

Keywords: Apoptosis, Cardiovascular injury, Polyunsaturated fatty acid, Systemic inflammation

Sıçanlarda Monokrotalin ile İndüklenmiş Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon Modelinde α-Lipoik Asit ve Ambrisentan'ın Terapötik Etkilerinin Araştırılması

Seyhan Ayık[1], Mustafa Hüz[2], Zeynep Ulutaş[3], Mehmet Ertuğrul Balkar[1], Kevser Tanbek[4], Rumeysa Sönmez[1], Ruveyda Ümmügülsüm Ünal[1], Eylem Karadağ[1], Şeymanur Baydak[1], Lokman Hekim Tanrıverdi[1], Onural Özhan[1]
[1]İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Ana Bilim Dalı, Malatya
[2]İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Ana Bilim Dalı, Malatya
[3]İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Ana Bilim Dalı, Malatya
[4]İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji Ana Bilim Dalı, Malatya

Giriş: Pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH), küçük pulmoner arter/arteriyolleri etkileyen fatal bir hastalıktır. Patogenezinde önemli rol oynayan hücresel proliferasyon ve inflamasyonun hedeflenmesi tedavide yararlı bulunmuştur. Alfa-lipoik asit (α-LA), hücre proliferasyonu için kritik olan AMPK/mTOR yolağını modüle eden ve antiinflamatuvar özelliklere sahiptir. Bu çalışmada, α-LA ile ambrisentan (AMB)'ın tekli ve kombine kullanımda sıçan PAH modelindeki terapötik etkileri araştırıldı.

Yöntem: İnönü Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (2024/12-8). 58 adet erkek sıçan basit randomize olarak 5 gruba ayrıldı: Kontrol (n=10), Monokrotalin (MCT, n=12), α-LA (n=12), AMB (n=12) ve α-LA+AMB (n=12). PAH modeli, 1. gün 60 mg/kg subkutan MCT uygulanarak indüklendi. Tedavi gruplarına ise 22.-35. günler arasında α-LA (100 mg/kg, per os) ve/veya AMB (0.2 mg/kg/gün, per os) verildi. Ekokardiyografik ve hemodinamik ölçümler yapıldı. Kan ve akciğer dokusunda histopatolojik ve ELISA analizleri gerçekleştirildi.

Bulgular: MCT grubunda Kontrol grubuna kıyasla PAT, TAPSE ve p-AMPK düzeylerinde anlamlı azalma; RV/LV, RVSP, Fulton indeksi, medial kalınlık/dış çap, kardiyomiyosit çapı, histopatolojik skor, inflamasyon derecesi, PCNA, α-SMA, p-mTOR ve NFκB'de anlamlı artış saptandı. α-LA ve AMB monoterapileri TAPSE, histopatolojik skor ve inflamasyon derecesinde anlamlı iyileşme sağladı. Kombinasyon tedavisi ise PAT, RV/LV ve RVSP üzerinde anlamlı düzelme gösterdi. Tüm tedavi gruplarında vasküler remodeling ve kardiyomiyosit hipertrofisi anlamlı olarak geriledi. α-LA grubu, kardiyomiyosit çapı ve histopatolojik skorda en fazla iyileşmeyi gösterdi. Tüm tedaviler p-mTOR ve NFκB düzeylerini anlamlı şekilde düşürürken; p-AMPK ve kallistatin düzeylerini artırdı.

Sonuç: α-LA'nın tek başına veya AMB ile kombine şekilde kullanımında AMPK/mTOR ve NFκB sinyallerinin modülasyonu aracılığıyla PAH tedavisi için umut vadetmektedir. Çalışmamızı (TOA-2024-3319) destekleyen İnönü Üniversitesi BAP Birimine teşekkür ederiz.

Anahtar Kelimeler: Alfa lipoik asit, Ambrisentan, AMPK, mTOR, pulmoner arteriyel hipertansiyon

O31

Investigation of the Therapeutic Effects of α-Lipoic Acid and Ambrisentan in a Monocrotaline-Induced Pulmonary Arterial Hypertension Model in Rats

Seyhan Ayık[1], Mustafa Hüz[2], Zeynep Ulutaş[3], Mehmet Ertuğrul Balkar[1], Kevser Tanbek[4], Rumeysa Sönmez[1], Ruveyda Ümmügülsüm Ünal[1], Eylem Karadağ[1], Şeymanur Baydak[1], Lokman Hekim Tanrıverdi[1], Onural Özhan[1]
[1]Inonu University Faculty of Medicine, Department of Medical Pharmacology, Malatya
[2]Inonu University Faculty of Medicine, Department of Medical Pathology, Malatya
[3]Inonu University Faculty of Medicine, Department of Cardiology, Malatya
[4]Inonu University Faculty of Medicine, Department of Physiology, Malatya

Introduction: Pulmonary arterial hypertension (PAH) is a fatal disease affecting the small pulmonary arteries/arterioles. Targeting cellular proliferation and inflammation, which play key roles in its pathogenesis, is beneficial in treatment. Alpha-lipoic acid (α-LA) modulates the AMPK/mTOR pathway, which is critical for cell proliferation, and has anti-inflammatory properties. In this study, therapeutic effects of α-LA and ambrisentan (AMB), administered alone and in combination, were investigated in a rat PAH model. Method: Approval was obtained from the Inonu University Animal Experiments Local Ethics Committee (2024/12-8). Fifty-eight male rats were simply randomized into five groups: Control (n=10), Monocrotaline (MCT, n=12), α-LA (n=12), AMB (n=12), and α-LA+AMB (n=12). PAH model was induced by subcutaneous administration of 60 mg/kg MCT on day 1. Treatment groups received α-LA (100 mg/kg, per os) and/or AMB (0.2 mg/kg/day, per os) between days 22 and 35. Echocardiographic and hemodynamic measurements were performed. Histopathological and ELISA analyses were performed on blood and lung tissue.

Findings: Significant decreases in PAT, TAPSE, and p-AMPK levels were detected in the MCT group compared to the control group, and significant increases were found in RV/LV, RVSP, Fulton index, medial thickness/outer diameter, cardiomyocyte diameter, histopathological score, degree of inflammation, PCNA, α-SMA, p-mTOR, and NFκB. α-LA and AMB monotherapy resulted in significant improvements in TAPSE, histopathological score, and degree of inflammation. Combination therapy showed significant improvements in PAT, RV/LV, and RVSP. Vascular remodeling and cardiomyocyte hypertrophy were significantly reduced in all treatment groups. The α-LA group showed the greatest improvement in cardiomyocyte diameter and histopathological score. All treatments significantly decreased p-mTOR and NFκB levels, while increasing p-AMPK and kallistatin levels.

Conclusion: α-LA, either alone or in combination with AMB, holds promise for the treatment of PAH through modulation of AMPK/mTOR and NFκB signaling.
We thank the İnönü University Scientific Research Unit for supporting our study (TOA-2024-3319).

Keywords: Alpha lipoic acid, Ambrisentan, AMPK, mTOR, Pulmonary arterial hypertension

Monosodyum İyodoasetat ile İndüklenen Sıçan Osteoartrit Modelinde Zeytin Yaprağı Ekstraktının (ZeyEX©) Kıkırdak Koruyucu ve Anti-İnflamatuvar Etkileri

Zübeyir Elmazoğlu[1], Emre Hüseyin Tepedelenlioğlu[3], Sümeyye Büşra Baş[2], Sanem Gülistan Sarıbaş[4], Aslı Fahriye Ceylan[5], Çimen Karasu[2]
[1]Ankara Medipol Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
[2]Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye.
[3]Dışkapı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği, Ankara, Türkiye.
[4]Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı Gülhane, Ankara, Türkiye.
[5]Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye.

Giriş-Amaç: Osteoartrit (OA), kıkırdak dejenerasyonu ile karakterize oldukça yaygın bir eklem hastalığıdır ve şu anda radikal tedavisi bulunmamaktadır. Önceki in vitro çalışmalarımız OA hastalarının diz eklemlerinden alınan kondrositlerde, zeytin yaprağı ekstresi ZeyEX© ve polifenolik bileşiklerinin, lipid hidroperoksitlerini (LPO), HNE- ve AGE- protein eklentilerini, inflamasyon biyobelirteçlerini, COMP, TLR4, RAGE ve p-JNK/JNK ekspresyonlarını azalttığını, ayrıca glutatyonla ilişkili antioxidan savunmayı ve tip-II kolajen seviyelerini iyileştirdiğini göstermiştir (1). Bu çalışmada, ZeyEX'in potansiyel terapötik etkinliğinin in vivo OA sıçan modelinde ve ibuprofen ile karşılaştırılmalı olarak değerlendirilmesi amaçlandı.

Yöntemler: OA modeli, Wistar albino sıçanların sağ diz eklemlerine tek doz monosodyum iyodoasetat (3 mg/50 µL) intraartiküler enjeksiyonu ile indüklendi. Enjeksiyondan sonraki 3. günden itibaren sıçanlara 12 hafta boyunca ağızdan ZeyEX (300 mg/kg vücut ağırlığı/gün) veya ibuprofen (3 mg/kg vücut ağırlığı/gün) uygulandı. Sağ eklemlerdeki histomorfolojik değişikliklerin yanı sıra serumdaki proinflamatuar sitokin düzeyleri ve OA belirteçleri [matris metaloproteinazlar (MMP-3, MMP-9), metaloproteaz-1 doku inhibitörü (TIMP-1) ve lipid hidroperoksitler (LPO)] değerlendirildi.

Bulgular: Tedavi edilmemiş OA sıçanlarının eklem kıkırdağında fissür indeksi, sinovyal inflamasyon yüzdesi, osteofit skoru, OARSI derecesi ve proteoglikan kaybı belirgin şekilde artarken kıkırdak kalınlığı anlamlı düzeyde azalmıştır. Hem ZeyEX hem de ibuprofen bu histomorfolojik değişiklikleri belirgin biçimde iyileştirmiştir. OA grubunda, sham-kontrol grubuna kıyasla serum IL-1β, IL-6 ve IL-10 düzeylerinin arttığı bulunmuştur. OA sıçanlarında, IL-1β düzeyinde saptanan artışın yalnızca ZeyEX tedavisi ile azaltıldığı, ibuprofen tedavisi ile değiştirilmediği saptanmıştır. Ayrıca, ZeyEX; IL-6 ve IL-10 artışını ibuprofene kıyasla anlamlı bir şekilde baskılamıştır. Benzer şekilde, OA modelinde görülen LPO, MMP-3, MMP-9 ve TIMP-1 düzeylerindeki artışın ZeyEX uygulaması ile baskılandığı belirlenmiştir.

Sonuç: OA'li sıçanlarda ZeyEX ile elde edilen bulgular, yeni anti-OA stratejilerinin geliştirilmesi için değerli bilgiler sağlamaktadır.

Anahtar Kelimeler: Osteoartrit, ZeyEX, Zeytin Yaprağı, İbuprofen.
Kaynak: (1) J Tissue Eng Regen Med. 2020 Aralık;14(12):1841-1857.
Çalışma TUSEB (2022-B-01 16560) tarafından desteklenmiştir.

Anahtar Kelimeler: İbuprofen, Osteoartrit, ZeyEX, Zeytin Yaprağı

O32

Cartilage-Protective and Anti-Inflammatory Effects of Olive Leaf Extract (ZeyEX©) in a Monosodium Iodoacetate-Induced Rat Model of Osteoarthritis

Zübeyir Elmazoğlu[1], Emre Hüseyin Tepedelenlioğlu[3], Sümeyye Büşra Baş[2], Sanem Gülistan Sarıbaş[4], Aslı Fahriye Ceylan[5], Çimen Karasu[2]
[1]Department of Pharmacology, Faculty of Pharmacy, Ankara Medipol University, Ankara, Turkey.
[2]Department of Medical Pharmacology, Faculty of Medicine, Gazi University, Ankara, Turkey
[3]Ankara Dışkapı Training and Research Hospital, Department of Orthopedics and Traumatology, Ankara, Turkey.
[4]Department of Histology and Embryology, Faculty of Medicine, Health Sciences University Gulhane, Ankara, Turkey.
[5]Department of Medical Pharmacology, Faculty of Medicine, Ankara Yıldırım Beyazıt University, Ankara, Turkey.

Background: Osteoarthritis (OA) is a highly prevalent joint disease characterized by cartilage degeneration and currently has no cure. Our previous studies have shown that olive leaf extract ZeyEX© and its polyphenolic compounds reduced lipid hydroperoxides, HNE- and AGE-adducts, inflammation markers, COMP, TLR4, RAGE and p-JNK/JNK expressions and also improved glutathione and type-II collagen levels in chondrocytes from OA knee joints of patients (1). This study aimed to evaluate the therapeutic efficacy of ZeyEX in an in vivo OA model and in comparison, with ibuprofen.

Methods: OA model was induced by a single intra-articular injection of monosodium iodoacetate (3 mg/50 µL) into the right knee joints of Wistar albino rats. Beginning on day 3 post-injection, rats received oral administration of ZeyEX (300 mg/kg-bw/day) or ibuprofen (3 mg/kg-bw/day) for 12 weeks. Histomorphological alterations in the right knee joints were evaluated, and serum levels of proinflammatory cytokines and OA-related biomarkers including matrix metalloproteinase-3 (MMP-3), matrix metalloproteinase-9 (MMP-9), tissue inhibitor of metalloproteinases-1 (TIMP-1), and lipid hydroperoxides (LPO), were assessed.

Results: In the articular cartilage of untreated OA-rats, the fissure index, synovial inflammation percentage, osteophyte score, OARSI grade, and proteoglycan loss were markedly increased, whereas cartilage thickness was significantly reduced. Both ZeyEX and ibuprofen markedly ameliorated these histomorphological alterations. Serum levels of IL-1β, IL-6, and IL-10 were elevated in the OA group compared with the sham-control group. Notably, the OA-induced increase in IL-1β was attenuated significantly by ZeyEX, whereas ibuprofen had no significant effect. Moreover, ZeyEX suppressed the elevations of IL-6 and IL-10 more effectively than ibuprofen. Compared with untreated OA rats, ZeyEX administration also inhibited the OA-related increase in LPO, MMP-3, MMP-9, and TIMP-1.
Conclusion: The findings with ZeyEX in OA rats provide valuable information for the development of new anti-OA strategies.KeyWords: Osteoarthritis, ZeyEX, Olive Leaf, Ibuprofen.Reference:(1) J Tissue Eng Regen Med. 2020 Dec;14(12):1841-1857.

Keywords: Ibuprofen, Olive Leaf, Osteoarthritis, ZeyEX

3T3-L1 Adipositlerinde İnflamasyonun Modülasyonunda Semaglutid'in Rolünün Değerlendirilmesi

Aylin Vidin Şen[1], N. İpek Kırmızı Sönmez[1], Mustafa Gökçe[2], Aylin Balcı Özyurt[3]
[1]Bahçeşehir Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, İstanbul
[2]İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Eczacılık Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı, İstanbul
[3]Bahçeşehir Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı, İstanbul

Amaç: Proinflamatuvar sitokinler, hücresel yaşlanma ve toksik yanıtlarla ilişkili olup kronik hastalıkların patogenezinde rol oynar. Bu çalışmada, GLP-1 reseptör agonisti semaglutid'in yağ hücrelerine farklılaştırılmış 3T3-L1 hücrelerinde indüklenen inflamasyon üzerindeki etkileri incelendi.

Yöntem: 3T3-L1 hücre hattı (%10 fetal sığır serumu; %1 penisilin-streptomisin; DMEM) uygun koşullarında çoğaltıldı ve pasajlandı. Hücre canlılığı MTT yöntemi ile değerlendirildi. Semaglutid konsantrasyonları (0, 5, 10, 25, 50, 75, 100, 200 nM) terapötik fizyolojik düzeyler dikkate alınarak seçildi ve maruziyet süresi 24 saat olarak belirlendi. Hücre canlılığını etkilemeyen (>%90) konsantrasyonlar uygulama dozu olarak seçildi. Çalışma grupları (n=3); kontrol (K), H_2O_2 ile indüklenen (H), 10 nM semaglutid uygulanan (S10), 100 nM semaglutid uygulanan (S100), semaglutid 10 nM+H_2O_2 (S10+H), semaglutid 100 nM+H_2O_2 (S100+H). Adipojenik farklılaştırma için hücreler 72 saat boyunca 1 µM insülin glarjin, 1 µM deksametazon ve 0,5 nM IBMX içeren medyumda, ardından 48 saat yalnızca 1 µM insülin glarjin içeren medyumda inkübe edildi. Dönüşümün gözlenebilmesi için hücreler süreç boyunca fotoğraflandı. 10 gün sonunda lipid damlacıkları yoğun bir şekilde gözlenmeye başladı. İnflamasyonu indüklemek amacıyla son 2 gün oluşturmak için iki gün 3 saat/gün 150 µM H_2O_2 uygulandı. Son uygulamadan 24 saat sonra inflamatuvar parametrelerin değerlendirilmesi amacıyla hücreler toplandı. Grupların IL-1β, IL-6 ve TNF-α düzeyleri sandviç-ELISA yöntemine dayanan ticari kitle ile ölçüldü. Gruplar arası farklar tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ile karşılaştırıldı.

Bulgular: IL-6 düzeyleri S100+H grubunda diğer gruplara kıyasla belirgin şekilde düşüktü. S100 grubunda gözlenen IL-1β ve TNF-α düzeyleri de diğer gruplara göre daha düşüktü; bu fark IL-1β için yalnızca S10+H, TNF-α için ise yalnızca H grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı bulundu ($p<0,05$).

Sonuç: Çalışmamız, özellikle yüksek konsantrasyonda (100 nM) semaglutid'in inflamatuvar sitokinleri belirgin şekilde azalttığını göstermektedir. S100 ve S100+H gruplarındaki IL-1β, IL-6 ve TNF-α düzeylerindeki düşüş, semaglutid'in inflamasyon kaynaklı patolojilerde potansiyel koruyucu/terapötik etkisini düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Glukagon Benzeri Peptit (GLP)-1 agonistleri, Semaglutid, İnflammasyon, 3T3-L1

O33

Evaluation of the Role of Semaglutide in the Modulation of Inflammation in 3T3-L1 Adipocytes

Aylin Vidin Şen[1], N. İpek Kırmızı Sönmez[1], Mustafa Gökçe[2], Aylin Balcı Özyurt[3]
[1]Department of Pharmacology, School of Pharmacy, Bahcesehir University, Istanbul
[2]Department of Pharmacology, Faculty of Pharmacy, Istanbul University-Cerrahpaşa, Istanbul
[3]Department of Pharmaceutical Toxicology, School of Pharmacy, Bahcesehir University, Istanbul

Objective: Proinflammatory cytokines contribute to cellular senescence and toxic responses, playing a key role in the pathogenesis of chronic diseases. This study investigated the effects of the GLP-1 receptor agonist semaglutide on inflammation induced in differentiated 3T3-L1 adipocytes.

Methods: 3T3-L1 cells were cultured under standard conditions (10% fetal bovine serum, 1% penicillin-streptomycin, DMEM) and cell viability was assessed using the MTT assay. Semaglutide concentrations (0, 5, 10, 25, 50, 75, 100, 200 nM) were selected based on therapeutic physiological levels, with a 24-hour exposure. Only concentrations maintaining >90% cell viability were used. Experimental groups (n=3) included control (C), H_2O_2-induced (H), 10 nM semaglutide (S10), 100 nM semaglutide (S100), 10 nM semaglutide+H_2O_2 (S10+H), and 100 nM semaglutide+H_2O_2 (S100+H). For adipogenic differentiation, cells were incubated 72 hours with 1 µM insulin glargine, 1 µM dexamethasone, and 0.5 nM IBMX, followed by 48 hours with 1 µM insulin glargine alone. Differentiation was monitored microscopically; lipid droplets became prominent after 10 days. Inflammation was induced by treating cells with 150 µM H_2O_2 for 3 hours/day during the last 2 days. Twenty-four hours after the final treatment, cells were collected to measure IL-1β, IL-6, and TNF-α using commercial sandwich ELISA kits. A one-way analysis of variance (ANOVA) was used for statistical analyses.

Results: IL-6 levels were markedly lower in the S100+H group compared to the other groups. IL-1β and TNF-α levels in the S100 group were also lower than in the other groups; this difference reached statistical significance for IL-1β only when compared to S10+H, and for TNF-α only when compared to the H group ($p<0.05$).

Conclusion: Semaglutide, particularly at high concentrations, significantly reduces proinflammatory cytokines in 3T3-L1 adipocytes. The observed decreases in IL-1β, IL-6, and TNF-α in S100 and S100+H groups indicate a potential protective and therapeutic effect of semaglutide in inflammation-associated pathologies.

Keywords: Glucagon-Like Peptide (GLP)-1 Agonists, Semaglutide, Inflammation, 3T3-L1

Serliponaz alfa'nın Ailesel Alzheimer Hastalığı transgenik fare (5XFAD) modelinde amiloid beta plak yüküne ve otofaji parametrelerine etkisi

Feride Çarıkcı[1], Selma Köse[2], M. Çağrı Özkurt[1], Elif Çınar[3], Hilal Akyel[4], Burcu Nur Akgüner[1], Ahmed A. S. Musa[5], Samed Özer[6], Canan Çakır Aktaş[7], Banu C. Tel[1], Hülya Karataş[7], Pelin Kelicen Uğur[1]

[1]Hacettepe Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, Ankara
[2]Lokman Hekim Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, Ankara
[3]University of Pennsylvania, Perelman School of Medicine, Department of Pathology and Laboratory Medicine, Center for Neurodegenerative Disease Research, Philadelphia, ABD
[4]Başkent Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, Ankara
[5]Philipps University Marburg, Department of Psychiatry and Psychotherapy, Almanya
[6]Acıbadem Üniversitesi, ACUDEHAM, istanbul
[7]Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nörolojik Bilimler Enstitüsü, Ankara

Alzheimer hastalığı (AH) beyinde amiloid beta (Aβ) peptidlerin birikimi ve nörofibriler yumakların oluşumu ile karakterize, bilişsel fonksiyonların azaldığı ve demansın gözlendiği nörodejeneratif bir hastalıktır (1). AH patolojisi ile otofaji yolakları arasında güçlü bir ilişki olduğu (2); AH tedavisinde, otofajik yolakları harekete geçiren yeni tedavi yaklaşımlarının önem kazandığı bilinmektedir (3, 4). Lizozomlar, her tür biyolojik polimeri parçalayabilen yaklaşık elli adet enzim kapasitesine sahip membran yapılı organellerdir (5). Lizozomal enzimleri kodlayan genlerdeki mutasyonlar insanda otuz farklı genetik hastalıktan sorumludur. Bu hastalıklar lizozomal depo hastalıkları (LDH) olarak adlandırılırlar. Bir LDH olan Nöronal Seroid Lipofusinoz-2 (NCL2) hastalığında küçük yapılı polipeptidlerden tripeptidleri ayıran lizozomal enzim tripeptidil peptidaz 1 (TPP1)'i kodlayan *CLN2* geninde mutasyon bulunmaktadır. Serliponaz alfa NCL2 için geliştirilmiş rekombinant insan hrTPP1'idir (6). TPP1-Aβ ilişkisini gösteren bir çalışmada TPP1'in fibriller Aβ'yı (fAβ) sindirdiği ve destabilize ettiği gözlenmiştir (7). Biz de bir önceki çalışmamızda serliponaz alfa'nın $fAβ_{1-42}$'ye (5μM; 32 saat) maruz bırakılan fare hipokampal nöron hücre hatlarında (HT-22) oligomerik ve monomerik Aβ birikimini anlamlı olarak azalttığını ve bu etkide otofaji yolaklarının kısmen etkili olduğunu gösterdik (8).

Amaç: Serliponaz alfa'nın *in vivo* 5XFAD transgenik AH modelinde hastalık parametrelerine ve otofaji belirteçlerine etkisini araştırmayı planladık.
Yöntem-Gereçler: Serliponaz alfa, ailesel AH (5XFAD) modeli transgenik fare beyinlerinin lateral ventrikülüne stereotaksik intraserebroventriküler (i.c.v; 150 μg/5μl 6 hafta boyunca; 12 hafta boyunca ve 25 μg/2μl; 12 hafta boyunca) enjeksiyonla uygulandı.
Gruplar arası Aβ düzeyleri ve hücresel lokalizasyonları immünofloresan boyama ile konfokal mikroskop altında gözlenmiştir. Otofaji proteinlerinin gen ekspresyon düzeyleri RT-PCR ile incelenmiştir.
Bulgular: Serliponaz alfa (i.c.v.) uygulaması Aβ plak sayısını azaltmıştır. Yüksek doz kısa süreli (150 μg/5μl 6 hafta boyunca) CER uygulamasının BACE1 gen ekspresyonunu istatistiksel olarak anlamlı azalttığı; erken evre otofaji genlerinden LC3 ve Atg5'yi ve geç evre otofaji genlerinden CatB'yi istatistiksel olarak anlamlı azalttığı gözlenmiştir.
Sonuç: Serliponaz alfa'nın gözlenen etkilerinin doza ve uygulama süresine bağlı olabileceği düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Alzheimer Hastalığı, Lizozomal Depo Hastalıkları, Amiloid beta

O34

The effect of cerliponase alfa on amyloid beta plaque burden and autophagy parameters in the Familial Alzheimer's Disease (5XFAD) transgenic mouse model

Feride Çarıkcı[1], Selma Köse[2], M. Çağrı Özkurt[1], Elif Çınar[3], Hilal Akyel[4], Burcu Nur Akgüner[1], Ahmed A. S. Musa[5], Samed Özer[6], Canan Çakır Aktaş[7], Banu C. Tel[1], Hülya Karataş[7], Pelin Kelicen Uğur[1]

[1]Hacettepe University, Faculty of Pharmacy, Department of Pharmacology, Ankara
[2]Lokman Hekim University, Faculty of Pharmacy, Department of Pharmacology, Ankara
[3]University of Pennsylvania, Perelman School of Medicine, Department of Pathology and Laboratory Medicine, Center for Neurodegenerative Disease Research, Philadelphia, USA
[4]Başkent University, Faculty of Pharmacy, Department of Pharmacology, Ankara
[5]Philipps University Marburg, Department of Psychiatry and Psychotherapy, Germany
[6]Acıbadem University, ACUDEHAM, istanbul
[7]Hacettepe University, Neurological Sciences Institute, Ankara

Alzheimer's disease (AD) is a neurodegenerative disorder characterized by the accumulation of amyloid beta (Aβ) peptides in the brain (1). A strong link has been established between AD pathology and autophagy pathways (2, 3, 4).

Lysosomes are membrane-bound organelles containing nearly fifty enzymes capable of degrading all types of biological polymers (5). Mutations in genes encoding lysosomal enzymes are responsible for about thirty distinct human genetic disorders, collectively termed lysosomal storage diseases (LSDs). Neuronal Ceroid Lipofuscinosis type-2 (NCL2), an LSD, results from mutations in the *CLN2* encoding the tripeptidyl peptidase 1 (TPP1), which cleaves tripeptides from small polypeptides. Cerliponase alfa is a recombinant human rhTPP1 developed as an enzyme replacement therapy for NCL2 (6, 7). Previously, we demonstrated that cerliponase alfa significantly reduced Aβ accumulation in HT-22 exposed to $fA\beta_{1-42}$ (5 µM; 32 h), and that this effect was partly mediated by autophagy pathways (8).

We aimed to investigate the effects of cerliponase alfa on disease parameters and autophagy markers in the *in vivo* 5XFAD transgenic AD model.

Cerliponase alfa was administered via stereotaxic intracerebroventricular (i.c.v.) injections into the lateral ventricles of transgenic 5XFAD mice. Treatments were given every two weeks as follows: 150 µg/5 µl for 6 weeks, 150 µg/5 µl for 12 weeks, and 25 µg/2 µl for 12 weeks. Intergroup Aβ levels and cellular localization were assessed using immunofluorescence staining under a confocal microscope. Gene expression levels of autophagy-related proteins were evaluated by RT-PCR.

Results: I.c.v. administration of cerliponase alfa reduced the number of Aβ plaques. High-dose short-term CER treatment (150 µg/5 µl for 6 weeks) significantly decreased BACE1 gene expression, significantly reduced early-stage autophagy genes LC3 and Atg5, and significantly decreased late-stage autophagy gene CatB.

Conclusion: The effect of cerliponase alfa treatment on AD and autophagy parameters may depend on the dose and duration of administration.

Keywords: Alzheimer's Disease, Lysosomal Storage Disease, Amyloid beta

Magnezyum-L-Treonat'ın SH-SY5Y Hücrelerinde $A\beta_{1-42}$ Toksisitesiyle Oluşturulan Alzheimer Modelinde Nöroprotektif Etkilerinin Değerlendirilmesi

Çağıl Önal Sis[1], Mualla Pınar Elçi[2], Tuğba Fatsa[2], Sema Ören[2], Oğuzhan Yıldız[1]
[1]Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Ana Bilim Dalı, Ankara
[2]Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Enstitüsü, Ankara

Amaç: Alzheimer hastalığı (AH), kognitif bozukluklarla seyreden progresif bir nörodejeneratif hastalıktır ve mevcut tedavi seçenekleri sınırlıdır. Magnezyum L-treonat (MgT), kan-beyin bariyerini geçebilen, nöron hasarını azaltan, oksidatif stresi ve inflamasyonu baskılayıcı potansiyel nöroprotektif özelliklere sahip bir bileşiktir. Bu çalışmada, MgT'nin Aβ1-42 ile indüklenen SH-SY5Y hücre hattındaki koruyucu (pre-treatment, PRE) ve tedavi edici (post-treatment, POST) etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

Yöntem: Aβ1-42 ile *in vitro* AH modeli oluşturulan SH-SY5Y hücrelerine MgT farklı konsantrasyonlarda (1, 10, 50 ve 100 µM) uygulanmıştır. PRE gruplarında MgT, Aβ1-42 uygulamasından önce (Aβ1-42 (-)); POST gruplarında ise Aβ1-42 uygulamasından sonra (Aβ1-42 (+)) verilmiştir. Hücre canlılığı MTT testi, apoptoz Annexin-V/PI boyaması, reaktif oksijen türleri (ROS) ve mitokondriyal membran potansiyeli (MMP) akım sitometrisi, asetilkolinesteraz (AChE) aktivitesi ve sitokin protein düzeyleri ELISA, sitokin gen ekspresyonları ise Real-Time PCR ile değerlendirilmiştir.

Bulgular: MgT uygulaması 48 saat sonunda tüm konsantrasyonlarda hücre canlılığını anlamlı şekilde artırmıştır ($p<0,001$). Apoptoz analizinde PRE10 ve POST50 grupları, Aβ1-42(+) gruba kıyasla en belirgin koruyucu etkiyi göstermiştir. ROS düzeyleri PRE10 ve POST100 gruplarında; R/G floresan yoğunluk oranı ise PRE1, PRE50 ve POST gruplarında Aβ1-42(+) gruba kıyasla daha düşük saptanmıştır. AChE aktivitesi PRE100 ve POST50 gruplarında Aβ1-42(+) gruba kıyasla anlamlı derecede daha düşük saptanmıştır. NF-κB ve COX-2 protein düzeyleri hem PRE hem POST uygulamalarda Aβ1-42(+) gruba kıyasla anlamlı derecede daha düşük saptanırken, TNF-α proteini yalnızca PRE gruplarında anlamlı derecede daha düşük saptanmıştır. Gen ekspresyon analizinde NF-κB, IL-6, IL-10, TNF-α, TGF-β1 ve COX-2 seviyeleri Aβ1-42(+) grubuna kıyasla POST gruplarda azalma eğilimi göstermiş, ancak fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Sonuç: MgT, Aβ1-42 ile oluşturulan in vitro AH modelinde hem koruyucu hem de tedavi edici etki göstermektedir. Koruyucu etkisi özellikle AChE aktivitesindeki azalma ile, tedavi edici etkisi ise inflamatuvar ve anti-inflamatuvar sitokinlerin modülasyonu yoluyla ortaya çıkmaktadır. Bu bulgular, MgT'nin Alzheimer hastalığı tedavisinde potansiyel bir ajan olabileceğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Alzheimer hastalığı, $A\beta_{1-42}$, Magnezyum L-treonat, Nöroinflamasyon, SH-SY5Y

O35

Evaluation of The Neuroprotectıve Effects of Magnesium-L-Threonate on In Vitro Alzheimer's Disease Model Induced by Aβ1-42 in SH-SY5Y Cells

Çağıl Önal Sis[1], Mualla Pınar Elçi[2], Tuğba Fatsa[2], Sema Ören[2], Oğuzhan Yıldız[1]
[1]University of Health Sciences, Gulhane Faculty of Medicine, Department of Medical Pharmacology, Ankara, Türkiye
[2]Health Sciences University Gulhane Institute, Ankara

Objective: Alzheimer's disease (AD) is a progressive neurodegenerative disorder marked by cognitive decline, synaptic dysfunction, and limited therapeutic options. Magnesium L-threonate (MgT), a compound capable of crossing the blood-brain barrier, has emerged as a potential neuroprotective agent due to its ability to mitigate synaptic damage, oxidative stress, and neuroinflammation. This study aimed to evaluate both the protective (pre-treatment, PRE) and therapeutic (post-treatment, POST) effects of MgT in an in vitro AD model using SH-SY5Y neuroblastoma cells exposed to amyloid-beta (Aβ1-42).

Methods: SH-SY5Y cells were treated with Aβ1-42, followed by MgT at concentrations of 1, 10, 50, or 100 µM. MgT was administered either before (PRE) or after (POST) Aβ1-42 exposure. Cell viability was assessed using the MTT assay; apoptosis via Annexin V/PI staining; reactive oxygen species (ROS) levels and mitochondrial membrane potential (MMP) by flow cytometry; acetylcholinesterase (AChE) activity and cytokine protein levels by ELISA; and cytokine gene expression by RT-PCR.

Results: MgT significantly improved cell viability and reduced apoptosis, particularly in the PRE10 and POST50 groups. ROS levels decreased markedly in PRE10 and POST100 groups. MMP integrity was preserved in both PRE and POST groups. AChE activity was notably reduced in PRE100 and POST50 groups. NF-κB and COX-2 protein levels declined with both treatments, while TNF-α reduction was limited to PRE groups. Gene expression showed a downward trend in inflammatory cytokines, though not statistically significant in POST groups.

Conclusion: MgT demonstrated both neuroprotective and therapeutic potential, supporting its use as a candidate for AD treatment through multiple mechanisms, including anti-inflammatory and antioxidant effects.

Keywords: Alzheimer's disease, Aβ1-42, Magnesium L-threonate, neuroinflammation, SH-SY5Y

Farelerde Oluşturulan Deneysel Periferik Nöropatide Kronik Ağrının Üreme Fonksiyonları Üzerine Etkisi

Olcay Kıroğlu[1], Elif Demirtaş[2], Özlem Işığıbol Gezgin[3], Fatih Berktaş[4], Şeref Erdoğan[3], Fazilet Aksu[5]
[1]Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Ana Bilim Dalı, Adana
[2]T.C. Sağlık Bakanlığı, Ankara
[3]Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Ana Bilim Dalı, Adana
[4]Aksaray Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Ana Bilim Dalı, Aksaray
[5]Yakın Doğu Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Ana Bilim Dalı, Kıbrıs

Amaç: Nöropatik ağrı, kronik bir ağrı tipidir. Ağrı gibi kronik stres faktörü hipotalamo hipofizer aksı etkiler hipotalamo-hipofizo-gonadal aksı çeşitli seviyelerde bozarak fertilizasyonu bozabilir. Bu çalışmada, siyatik sinir parsiyel ligasyonuyla nöropatik ağrı oluşturulan farelerin, oosit sayı ve matürasyonları, çiftleşme ve gebelik oranları, yavru sayıları ve gelişimlerinin araştırılması ve kapsaisinin bu parametreler üzerindeki etkisinin ortaya konması amaçlandı.

Yöntem: Çalışmamızda farelerde parsiyel siyatik sinir ligasyonuyla periferik nöropati oluşturuldu. Deney üç ana grup altında gerçekleştirildi; ovarial indüksiyon (Oİ) yapılan grup, Oİ+kopulasyon ve Oİ+kopulasyon sonrası doğum oluşturulan grup. Her grup içinde 5 alt deney grubu oluşturuldu; kontrol, sham, nöropati (NP), nöropati+ kapsaisin (NP+K 10 mg/kg dozda intraperitoneal), nöropati+çözücü (NP+Ç etanol, intraperitoneal).

Bulgular: Tüm grupların, NP grubunda cold plate testinde ağrı eşiği kontrol grubuna göre düşerken, NP+K grubunda NP grubuna göre belirgin düzeyde arttığı tespit edildi. Benzer şekilde rota rod testinde nöropati grubunda motor aktiviteler azalırken, NP+K grubunda motor aktivitelerin arttığı bulundu. Çalışmamızda nöropati uygulanan tekli ve kopulasyon yapan farelerden toplanan oosit ve embriyoların matürite oranları kontrol grubuna göre azalma paterni gösterdi.

Sonuç: Nöropatik ağrı ve stresin üreme sağlığı üzerindeki etkileri çok yönlüdür. Hem hormonal dengesizlikler hem de psikososyal faktörler, üreme fonksiyonlarını olumsuz yönde etkileyebilmekte ve bu durum ovulasyon, oosit matürasyonu ve fertilizasyon başarılarını etkilemektedir. Kapsaisin nöropatik ağrıda kısmi düzelmeyi sağlamıştır. Ayrıca NP ve NP+Ç grubuna göre oosit matürasyonunu artırmıştır. Ancak bu sonuç gebe farelerde olumlu yanıtların oluşmasını sağlamamıştır

Anahtar Kelimeler: periferik nöropati, infertilite, ağrı, kapsaisin

O36

The Effect of Chronic Pain on Reproductive Functions in Experimental Peripheral Neuropathy in Mice

Olcay Kıroğlu[1], Elif Demirtaş[2], Özlem Işığıbol Gezgin[3], Fatih Berktaş[4], Şeref Erdoğan[3], Fazilet Aksu[5]

[1]Çukurova University Faculty of Medicine, Department of Medical Pharmacology, Adana
[2]Republic of Türkiye, Ministry of Health, Ankara
[3]Çukurova University Faculty of Medicine, Department of Physiology, Adana
[4]Aksaray University Faculty of Medicine, Department of Medical Pharmacology, Aksaray
[5]Near East University Faculty of Medicine, Department of Medical Pharmacology, Cyprus

Objective: Neuropathic pain is a type of chronic pain. Chronic stress factors, such as pain, affect the hypothalamic-pituitary axis and can disrupt the hypothalamic-pituitary-gonadal axis at various levels, thereby impairing fertilization. In this study, we aimed to investigate the effects of neuropathic pain induced by partial sciatic nerve ligation in mice on oocyte count and maturation, mating and pregnancy rates, offspring numbers, and development, as well as the impact of capsaicin on these parameters.

Method: Peripheral neuropathy was induced in mice via partial sciatic nerve ligation. The experiment was conducted under three main groups: the ovarian induction (OI) group, the OI+mating group, and the OI+mating followed by birth group. Within each main group, five sub-experimental groups were formed: control, sham, neuropathy (NP), neuropathy+capsaicin (NP+C; 10 mg/kg intraperitoneally), and neuropathy+vehicle (NP+V; ethanol, intraperitoneally).

Results: In the NP group, the cold plate test revealed a lower pain threshold compared to the control group, while the NP+C group showed a significant increase in pain threshold compared to the NP group. Similarly, in the rotarod test, motor activity decreased in the NP group but increased in the NP+C group. In our study, the maturation rates of oocytes and embryos collected from both single and mated mice subjected to neuropathy exhibited a declining pattern compared to the control group.

Conclusion: The effects of neuropathic pain and stress on reproductive health are multifaceted. Both hormonal imbalances and psychosocial factors can negatively influence reproductive functions, impacting ovulation, oocyte maturation, and fertilization success. Capsaicin partially alleviated neuropathic pain and improved oocyte maturation compared to the NP and NP+V groups. However, these improvements did not lead to positive outcomes in pregnant mice.

Keywords: peripheral neuropathy, infertility, pain, capsaicin

Tolperizonun Farelerde Farklı Termal Şiddetteki Uyaranlara Karşı Farklı Kuyruk Çekme Yanıtı

Tambay Taşkın[1], Meryem Aras[1], Nihan Berfin Keskin[2]
[1]Biruni Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji Ana Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye
[2]Tab İlaç, Pazarlama Departmanı, İstanbul, Türkiye

Amaç: Merkezi etkili bir kas gevşetici olan tolperizon, hayvanlarda çeşitli ağrı testleri ile incelenmiş ve bu çalışmalarda özellikle nöropatik ağrı modellerinde dikkate değer bir antinosiseptif aktivite gösterdiği ortaya konmuştur. Nöropatik ağrının doğası gereği, bu modeller, esas olarak sinir hasarı yöntemlerine odaklıdır. Öte yandan, tolperizonun akut nosiseptif ağrı üzerindeki etkisi birkaç çalışmayla sınırlı kalmıştır. Bu çalışmalardan bazıları kuyruk çekme (tail-flick) prosedürlerini içermektedir. Ancak, çalışma sonuçları, araştırıcıları tolperizonun yalnızca nöropatik ağrıda etkili olabileceği sonucuna götürmüştür. Yavaş uyarılan termal uyarının arka boynuzdaki C liflerini hedef aldığı, hızlı ve yüksek yoğunluklu uyarıların ise Aδ liflerini aktive ettiği bilinmektedir. Bu çalışmanın temel amacını, tolperizonun esas olarak C liflerinin aktivasyonundan kaynaklanan akut nosiseptif ağrı üzerindeki etkilerini farelerde kuruk çekme yöntemi ile incelemek teşkil etmektedir.

Yöntem: Nesa Laboratuvarları'ndan (Ankara) deneysel olarak naif her iki cinsten CD1 fareleri (25-32 g) kullanıldı. Subkutan dozlarda tolperizonun antinosiseptif etkisi, %30 ve %75 kızılötesi yoğunluklar kullanılarak Ugo Basile, Model 37560, Tail-Flick Cihazı ile değerlendirildi. Verilerin istatistiksel analizi, Windows için GraphPad Prism 8 (Sürüm 8.4.0) kullanılarak yapıldı. Non-parametrik verilerde Kruskal-Wallis ve post-hoc karşılaştırmalar için Dunn testi uygulandı. Maksimum Olası Etki (MPE) verileri için parametrik tek yönlü ANOVA ve çoklu karşılaştırmalar için Dunnett testi uygulandı.

Bulgular ve Sonuç: Saline (kontrol) kıyasla 10, 20, 40 ve 80 mg/kg tolperizon dozları kullanıldı. Ttolperizonun antinosiseptif etkisi düşük IR yoğunluğunda saline kıyasla anlamlı derecede daha yüksek bulundu. Tolperizonun daha yüksek IR şiddetindeki antinosiseptif etkisi ihmal edilebilir düzeydeydi. Bu bulgular, tolperisonun akut nosiseptif ağrı üzerinde dikkate değer bir etkiye sahip olduğunu göstermektedir. Bu çalışmanın sonuçları, literatürde voltaj kapılı sodyum kanal izoformları için yayınlanan in vitro verilerle de korelasyon içindedir.

Anahtar Kelimeler: akut nosiseptif ağrı, kuyruk-çekme testi, tolperizon

O37

Differential Tail-Flick Response to Tolperisone in Mice Upon Different Intensities of Thermal Stimuli

Tambay Taşkın[1], Meryem Aras[1], Nihan Berfin Keskin[2]
[1]Biruni University Faculty of Pharmacy, Department of Pharmacology, Istanbul, Turkey
[2]Tab Phrmaceuticals, Marketing Department, Istanbul, Turkey

Rational: Tolperisone, a centrally acting muscle relaxant, was studied in several animal models of pain and shown to exert remarkable antinociceptive activity in neuropathic pain models in these studies. Due to the nature of neuropathic pain, these models focused mainly on nerve damage methodologies. On the other hand, the effect of tolperisone on acute nociceptive pain were limited to a few studies. Some of these studies included tail-flick procedures. However, the results of these studies have led authors to conclude that tolperisone might only be active in neuropathic pain. Slowly evoked thermal stimulation has been shown to target C fibers on the dorsal horn while rapid rise and the higher intensities were shown to activate Aδ fibers. The main motive in this study was to examine the effects of tolperisone in acute nociceptive pain mainly derived from the activation of C fibers.

Method: Experimentally naive CD1 mice (25-32 g) from both sexes from Nesa Laboratories (Ankara) were used. Pain sensitivity was assessed by Ugo Basile, Model 37560, Tail Flick Apparatus using 30% and 75% infrared intensities. Data analysis was performed using GraphPad Prism 8 for Windows (Version 8.4.0). For nonparametric results Kruskal-Wallis and Dunn's test for post-hoc comparisons were applied. For the Maximum Possible Effect (MPE) data, a parametric approach was used, where one-way ANOVA was performed with Dunnett’s test for multiple comparisons.

Results and Conclusion: Tolperisone doses of 10, 20, 40 and 80 mg/kg were used compared to saline. In lower IR intensity antinociceptive effect of tolperisone were significantly higher compared to saline. Tolperisone showed negligible effect on higher IR intensities. These findings show that tolperisone might have remarkable activity on acute nociceptive pain. Resuls of this study were in correlation with the in vitro data published in the literature for the voltage gated sodium channel isoforms.

Keywords: acute nociceptive pain, tail-flick test, tolperisone

Lipopolisakkarit ile İndüklenen Sıçan Nöroinflamasyon Modelinde Hidrojen Sülfür Tedavisinin Etkilerinin Araştırılması

Ayşe Kübra Kibar Güzin[1,2], Tilbenur Akyel[2], Duygu Deniz Usta[3], Celil İlker Aşkın[1,2], Atiye Seda Yar[3], Sevil Özger İlhan[2], Ergin Dileköz[2,4], Gökçe Sevim Öztürk Fincan[2]
[1]Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı, Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu, Ankara, Türkiye
[2]Gazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
[3]Gazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
[4]Nörobilim ve Nöroteknoloji Mükemmeliyet Ortak Uygulama ve Araştırma Merkezi(NÖROM), Ankara,Türkiye

Amaç: Nöroinflamasyonun bilişsel bozulmaya neden olan önemli faktörlerden biri olduğu ve birçok nörodejeneratif hastalığın oluşmasına zemin hazırladığı bilinmektedir. Lipopolisakkarit(LPS), santral sinir sisteminde primer olarak mikroglia üzerindeki Toll Like Reseptör-4(TLR-4)'ü aktive ederek nöroinflamatuvar süreci başlatan proinflamatuar sitokinlerin artışına aracılık eder.Bu etkisinden dolayı LPS enjeksiyonu, deney hayvanlarında nöroinflamasyon modeli oluşturmak için tercih edilen bir yöntemdir. Hidrojen sülfür(H2S)'ün nöroprotektif, anti-inflamatuvar, anti-oksidan etkileri gösterilmiştir. Çalışmamızda LPS ile indüklenen nöroinflamasyon modelinde H2S donörü sodyum hidrosülfit(NaHS) ile tedavinin etkisini incelemeyi amaçladık.

Yöntem: Wistar erkek sıçanlar 6 gruba ayrıldı (Kontrol, LPS, NaHS(14), NaHS(7), LPS+NaHS(14), LPS+NaHS(7)).İntraperitoneal olarak, 7 gün boyunca 250 µg LPS, LPS uygulaması ile 7 gün boyunca veya 14 gün boyunca(7+7,LPS uygulamasından önce 7 gün ve LPS uygulaması ile 7 gün) 5 mg/kg NaHS uygulandı.Morris su labirenti testinde hipokampal hafıza fonksiyonu, açık alan testinde lokomotor aktivite ve anksiyete benzeri davranışlar, yükseltilmiş artı labirent testinde anksiyete benzeri davranışlar incelendi.Davranış deneylerinin bitişini takiben sıçanlar sakrifiye edilerek Western Blot yöntemi ile hipokampüs dokusunda CBS, CSE, IL-6, IL-17, IL-23 ve TNF-α ifadelenme düzeylerine bakıldı.

Bulgular: LPS uygulaması hafıza fonksiyonları üzerinde anlamlı bir değişiklik oluşturmazken, lokomotor aktiviteyi azaltmış ve anksiyete benzeri davranışları artırmıştır. NaHS'nin tek başına uygulanması hafıza, lokomotor aktivite ve anksiyete benzeri davranışlar üzerinde anlamlı bir etki göstermemiştir.LPS+NaHS(7) ve LPS+NaHS(14) gruplarında hafıza fonksiyonları ve lokomotor aktivite üzerinde anlamlı bir değişiklik görülmemiştir, ancak LPS'nin neden olduğu anksiyete benzeri davranışlar anlamlı olarak azaltmıştır.IL-17 protein ifade düzeyinin LPS+NaHS(7) grubunda Kontrol grubuna kıyasla anlamlı düzeyde azaldığı görülmüştür.

Sonuç: Çalışmamızın sonuçları H2S'nin immün-inflamatuvar aktivasyon patogenezi ile ortaya çıkan anksiyete benzeri davranışları azaltıcı etkisinin IL-17 ile ilişkisi olduğu/olabileceğini düşündürmektedir. Santral sinir sistemindeki IL-17 artışı ile ilişkilendirilen anksiyete bozukluğu ve Alzheimer hastalığı gibi nöropsikiyatrik hastalıklarda H2S tedavisinin potansiyelini daha detaylı göstermek amacıyla ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından TTU-2023-8592 proje numarası ile desteklenmiştir. Bu bildirinin sunumu için yapılan kongre katılımı, TÜBİTAK 2224-B Yurtiçi Bilimsel Etkinliklere Katılımı Destekleme Programı kapsamında desteklenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Hidrojen Sülfür, Lipopolisakkarit, Nöroinflamasyon

O38

Investigating the Effects of Hydrogen Sulfide Treatment on a Lipopolysaccharide-Induced Rat Model of Neuroinflammation

Ayşe Kübra Kibar Güzin[1,2], Tilbenur Akyel[2], Duygu Deniz Usta[3], Celil İlker Aşkın[1,2], Atiye Seda Yar[3], Sevil Özger İlhan[2], Ergin Dileköz[2,4], Gökçe Sevim Öztürk Fincan[2]
[1]Turkish Medicines and Medical Devices Agency, Republic of Türkiye Ministry of Health, Ankara, Türkiye
[2]Gazi University, Faculty of Medicine, Department of Medical Pharmacology, Ankara, Türkiye
[3]Gazi University, Faculty of Medicine, Department of Medical Biology, Ankara, Türkiye
[4]Gazi University, Neuroscience and Neurotechnology Center of Excellence (NÖROM), Ankara, Türkiye

Objectives: Neuroinflammation leads to cognitive decline and neurodegeneration. Lipopolysaccharide(LPS) induces this process via Toll-Like Receptor-4(TLR-4) activation on microglia and is widely used to establish neuroinflammation.Hydrogen sulfide(H2S) exhibits neuroprotective, anti-inflammatory, and antioxidant properties.This study examined the effect of sodium hydrosulfide (NaHS), an H2S donor, in an LPS-induced neuroinflammation model.

Materials-Methods: Male Wistar rats were divided into 6 groups (Control, LPS, NaHS(14), NaHS(7), LPS+NaHS(14), LPS+NaHS(7)). Intraperitoneally, 250 µg LPS was administered for 7 days, and NaHS was administered at 5 mg/kg either for 7 days together with LPS or for 14 days (7+7, 7 days before LPS administration and 7 days together with LPS).Hippocampal memory function was evaluated with the Morris water maze test, locomotor activity and anxiety-like behaviors with the open field test, and anxiety-like behaviors with the elevated plus maze test.Rats were sacrificed after behavioral tests, and hippocampal CBS, CSE, IL-6, IL-17, IL-23, and TNF-α levels were analyzed by Western Blot.

Results: LPS administration did not cause a significant change in memory functions, but it reduced locomotor activity and increased anxiety-like behaviors.Administration of NaHS alone did not show a significant effect on memory, locomotor activity, or anxiety-like behaviors. In the LPS+NaHS(7) and LPS+NaHS(14) groups, no significant changes were observed in memory functions or locomotor activity; however, the anxiety-like behaviors induced by LPS were significantly reduced.It was observed that IL-17 protein expression levels were significantly decreased in the LPS+NaHS(7) group compared to the Control group.

Conclusions: The results of our study suggest that the anxiolytic effect of H2S on anxiety-like behaviors resulting from immune-inflammatory activation pathogenesis is or may be related to IL-17. Further studies are needed to demonstrate the potential of H2S treatment in neuropsychiatric disorders such as anxiety disorder and Alzheimer's disease, which are associated with increased IL-17 in the central nervous system.

Participation in the conference for the presentation of this paper was supported by the TÜBİTAK 2224-B Program for Supporting Participation in Domestic Scientific Events.

Keywords: Hydrogen Sulfide, Lipopolysaccharide, Neuroinflammation

Deneysel Otizm Spektrum Bozukluğu Modelinde Nöroinflamasyon ve Otofaji Sinyal Yolağına Agmatinin Etkilerinin Araştırılması

Bade Cevriye Bahtiyar[1], Elif Şanlı[2], Canan Ulusoy[2], Erdem Tüzün[2], Cem İsmail Küçükali[2], Feyza Arıcıoğlu[1]
[1]Marmara Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Farmakoloji Ana Bilim Dalı, İstanbul
[2]İstanbul Üniversitesi, Aziz Sancar Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü, Sinirbilim Ana Bilim Dalı, İstanbul

Amaç: Otizm Spektrum Bozukluğu(OSB) dünya genelinde giderek artmasına rağmen, nörobiyolojisi tam olarak aydınlatılamamış ve spesifik bir ilaç tedavisi geliştirilememiştir. Son yıllarda glial hücrelerin aşırı aktivasyonu ile ilişkili nöroinflamasyon ve bozulmuş otofaji sinyal yolağı dikkat çekmektedir. Bu çalışmada valproik asit (VPA) ile oluşturulmuş OSB modelinde antienflamatuvar ve nöromodülatör etkileri bilinen agmatin (AGM) tedavisinin nöroinflamasyon ve bozulmuş otofaji sinyal yolağı bileşenlerine (IL-1β, Toll-Like-Reseptör-4 (TLR4), TREM-2, mikrotübül ilişkili protein 1A/1B-hafif zincir 3(LC3) ve Beklin-1) olası etkileri araştırılmıştır.

Yöntem: Sprague Dawley gebe sıçanlara, embriyonik 12,5. günde 400 mg/kg tek doz s.c. VPA uygulanarak model oluşturulmuş, postnatal 21.günde (P21) her birinde 12 yavru olacak şekilde kontrol, OSB ve OSB+AGM(50mg/kg/gün, P30-P45, i.p.) olarak gruplara ayrılmıştır. P45-P52'de davranış testleri (sosyal etkileşim/üç odalı sosyallik testleri-sosyal geri çekilme, yeni obje tanıma testi-öğrenme-bellek fonksiyonu, açık alan testi-lokomotor aktivite ve tekrarlayan davranışlar) ile sosyal ve bilişsel bozukluklar değerlendirilmiştir. Davranış testlerinin ardından disekte edilen prefrontal korteks ve hipokampusta IL-1β, TLR4, TREM-2, LC3 ve Beklin-1'in mRNA ekspresyonları RT-qPCR ile değerlendirilmiştir. Veriler tek veya iki yönlü ANOVA sonrasında Tukey çoklu karşılaştırma testiyle analiz edilmiş, farkların $p<0,05$ olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Bulgular: OSB grubunda kontrol grubuna göre açık alan testinde lokomotor aktivitenin ve tekrarlayan grooming davranışının arttığı; yeni obje tanıma testinde öğrenmenin azaldığı, sosyal etkileşim ve üç odalı sosyallik testlerinde ise sosyalleşmenin azaldığı görülmüştür. OSB+AGM grubunda tekrarlayan davranışlardaki artışın, öğrenme/bellek fonksiyonlarındaki bozulmanın ve azalmış sosyalleşme davranışının anlamlı düzeyde geri çevirdiği görülmüştür. Moleküler analizlerde OSB grubunda artış tespit edilen IL-1β, TLR4, TREM-2, LC3 ve Beclin-1 mRNA ekspresyonlarının OSB+AGM grubunda baskılandığı görülmüştür.

Sonuç: Çalışmanın sonuçları OSB nörobiyolojisinde glial aktivasyona bağlı olarak gelişen nöroinflamasyonun yanı sıra otofaji sinyal yolağında da bozulma olabileceğini göstermiştir. Ayrıca OSB sürecinde görülen bu değişikliklerin endojen bir molekül olan AGM'nin dışarıdan uygulanması ile büyük oranda düzenlenebileceğinin tespit edilmesi, AGM sentez ve metabolizması üzerine etkili moleküllerin yeni tedavi yaklaşımları sağlama potansiyelini düşündürmüştür.

Anahtar Kelimeler: Agmatin, nöroinflamasyon, otizm, otofaji, valproik asit

O39

Investigation of the Effects of Agmatine on Neuroinflammation and the Autophagy Signaling Pathway in an Experimental Autism Spectrum Disorder Model

Bade Cevriye Bahtiyar[1], Elif Şanlı[2], Canan Ulusoy[2], Erdem Tüzün[2], Cem İsmail Küçükali[2], Feyza Arıcıoğlu[1]

[1]Marmara University, Institute of Health Sciences, Pharmacology Department, Istanbul

[2]Istanbul University, Aziz Sancar Institute of Experimental Medicine,Department of Neuroscience, Istanbul

Objective: Although the prevalence of Autism Spectrum Disorder (ASD) has been steadily increasing worldwide, its neurobiological mechanisms remain incompletely understood, and no specific pharmacological treatment has yet been established. Recent studies highlight the contribution of excessive glial activation leads to neuroinflammation and disrupted autophagy signaling in ASD pathophysiology. This study aimed to investigate the potential effects of agmatine (AGM)—an endogenous molecule with anti-inflammatory and neuromodulatory properties—on neuroinflammatory and autophagy-related markers (IL-1β, TLR4, TREM-2, LC3, and Beclin-1) in a valproic acid (VPA)-induced experimental ASD model.

Methods: Pregnant Sprague Dawley rats received a single 400 mg/kg subcutaneous dose of VPA on embryonic day 12.5 to induce the ASD model. On postnatal day 21(P21), offspring were divided into Control, ASD, and ASD+AGM groups (50 mg/kg/day, P30–P45, intraperitoneal; n=12 each). Between P45–P52, behavioral assessments were conducted, including social interaction and three-chamber sociability tests(for social withdrawal), novel object recognition(for learning and memory), and open field tests(for locomotor activity and repetitive behaviors). After behavioral testing, prefrontal cortex and hippocampus were dissected, and mRNA expression of IL-1β, TLR4, TREM-2, LC3, and Beclin-1 was quantified using RT-qPCR. Data were analyzed using one-way or two-way ANOVA, followed by Tukey's test, with $p<0.05$ considered significant.

Results: In the ASD group, locomotor activity and repetitive grooming behavior were increased, while learning performance and sociability were decreased in behavioral tests. In the ASD+AGM group, these behavioral impairments were significantly reversed. Molecular analyses demonstrated that the elevated mRNA expression levels of IL-1β, TLR4, TREM-2, LC3, and Beclin-1 in the ASD group were suppressed in the ASD+AGM group.

Conclusion: This study indicates that, besides glial activation-induced neuroinflammation, autophagy signaling disruption contributes to ASD. Exogenous administration of AGM, an endogenous molecule, significantly modulated these changes, suggesting that targeting AGM synthesis and metabolism may provide novel therapeutic strategies for ASD by regulating neuroinflammatory and autophagic pathways.

Keywords: Agmatine, autism, autophagy, neuroinflammation, valproic acid

Klinik Teratolojide Büyük Dil Modellerinin Değerlendirilmesi: Çok Modelli Performans Analizinden Elde Edilen Ön Bulgular

Yusuf Cem Kaplan[1], Talha Gürsoy[2], Melih Kaan Sözmen[3], Mine Kadıoğlu Duman[2], Barış Karadaş[4]

[1]İzmir Katip Çelebi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Teratoloji Bilgi, Eğitim ve Araştırma Merkezi (TERAFAR), İzmir, Türkiye

[2]Karadeniz Teknik Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, Trabzon, Türkiye

[3]İzmir Katip Çelebi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Eğitim ve Araştırma Merkezi, İzmir, Türkiye

[4]İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Amaç: 2022'de ChatGPT'nin kullanıma sunulmasından bu yana Büyük Dil Modelleri (LLM'ler) hızla gelişmiş ve tıpta olası uygulamaları için yoğun şekilde değerlendirilmeye başlanmıştır. 2025'te DeepSeek, en yaygın yapay zekâ modellerinden biri olmuştur. Ancak, gebelikte ilaç kullanımı bağlamında LLM'lerin risk değerlendirme geçerliliğine dair araştırmalar sınırlı ve belirsizdir. Bu çalışma, gebelikte ilaç kullanımıyla ilgili risk değerlendirmesinde LLM'lerin performansını, bu amaçla geliştirilmiş yapılandırılmış bir araç olan QUEST çerçevesiyle incelemeyi hedeflemektedir.

Yöntem: ChatGPT, Gemini, Claude, DeepSeek ve Copilot olmak üzere beş LLM, gebeliğin 7. haftasında doxylamine/pyridoxine maruziyetini içeren standart bir klinik senaryo ile değerlendirildi. Bu kombinasyon, gebelikte bulantı ve kusma tedavisinde yaygın olarak güvenli kabul edilmektedir. Yanıtlar, herhangi bir dış yardım olmadan, standart persona promptu ile toplandı. Klinik teratoloji alanında 15 yılı aşkın deneyimi olan iki uzman, yanıtları QUEST çerçevesinden türetilmiş 8 maddelik form kullanarak bağımsız değerlendirdi. Form bilgi kalitesi, ifade tarzı ve güvenlik boyutlarını incelemektedir. Her madde 4'lü Likert ölçeğinde (1=kesinlikle katılmıyorum, 4=kesinlikle katılıyorum) puanlandı. Değerlendiriciler arası uyum, Cohen's kappa ve weighted kappa katsayıları ile analiz edildi.

Bulgular: Her model için ortalama±standart sapma değerleri şu şekildeydi: Gemini 2.0 Flash: 3,50±0,53, Claude 3.7 Sonnet: 3,75±0,46, ChatGPT 4o: 4,00±0,00, DeepSeek V3: 3,81±0,37 ve Microsoft Copilot: 3,38±0,52. ChatGPT 4o'nun puanı, Microsoft Copilot'a kıyasla anlamlı derecede yüksekti ($p < 0,05$). Değerlendiriciler arası uyum orta düzeydeydi; yüzde uyumu %75, Cohen'in kappa değeri 0,403 olarak bulundu. Gwet's AC (0,684) daha yüksek tutarlılık gösterdi.

Sonuç: Bu pilot çalışma, bazı LLM'lerin—özellikle ChatGPT-4o ve DeepSeek V3'ün—gebelikte ilaç güvenliği konusunda daha yüksek kaliteli yanıtlar verebildiğini göstermektedir. Ancak, modeller arasında belirgin yanıt farklılıkları gözlendi. Değerlendiriciler arası orta düzey uyum, yapılandırılmış çerçevelerde bile öznel yorumun önemini vurgulamaktadır. Bulgular, LLM'lerin gebelikte ilaç maruziyeti risk değerlendirmesinde potansiyele sahip olduğunu, ancak yanıt değişkenliği ve orta düzeydeki gözlemci uyumu nedeniyle, bu araçların klinik teratojenite danışmanlığında kullanılabilmesi için alan-özel değerlendirme çerçevelerinin geliştirilip doğrulanması gerektiğini ortaya koymaktadır.

Anahtar Kelimeler: Teratoloji, Yapay Zeka, Büyük Dil Modelleri

O40

Assessing Large Language Models in Clinical Teratology: Preliminary Findings from a Multi-Model Performance Analysis

Yusuf Cem Kaplan[1], Talha Gürsoy[2], Melih Kaan Sözmen[3], Mine Kadıoğlu Duman[2], Barış Karadaş[4]

[1]Teratology Information, Education and Research Center (TERAFAR), Faculty of Medicine, Izmir Katip Celebi University, Izmir, Türkiye

[2]Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Karadeniz Technical University, Trabzon, Türkiye

[3]Department of Public Health, Faculty of Medicine, Izmir Katip Celebi University, Training and Research Center, Izmir, Türkiye

[4]Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Izmir Katip Celebi University, Izmir, Türkiye

Introduction: Since the release of ChatGPT in 2022, Large Language Models (LLMs) have rapidly advanced and are actively evaluated for medical applications. In 2025, DeepSeek became one of the most widely used AI models. Research on the validity of LLM-based risk assessment in pregnancy, however, remains limited. This study aimed to evaluate LLMs' performance in assessing medication safety during pregnancy using QUEST, a structured evaluation framework.

Methods: Five LLMs—ChatGPT, Gemini, Claude, DeepSeek, and Copilot—were tested using a standardized clinical scenario at 7 weeks of gestation involving doxylamine/pyridoxine exposure, which is widely considered safe for nausea and vomiting in pregnancy. Responses were collected using a uniform persona prompt without assistance. Two teratologists with over 15 years of experience independently evaluated the responses using an 8-item QUEST-based form assessing information quality, clarity, and safety. Each item was rated on a 4-point Likert scale (1 = strongly disagree, 4 = strongly agree). Inter-rater reliability was analyzed using Cohen's kappa and weighted kappa coefficients.

Results: Mean ± standard deviation scores for each model were: Gemini 2.0 Flash: 3.50±0.53, Claude 3.7 Sonnet: 3.75±0.46, ChatGPT 4o: 4.00±0.00, DeepSeek V3: 3.81±0.37, and Microsoft Copilot: 3.38±0.52. ChatGPT 4o's score was significantly higher than Microsoft Copilot's ($p < 0.05$). Inter-rater agreement was moderate, with 75% percent agreement and Cohen's kappa of 0.403. Gwet's AC (0.684) showed higher consistency.

Conclusions: This pilot study indicates that some LLMs—especially ChatGPT-4o and DeepSeek V3—produce higher-quality responses regarding medication safety in pregnancy. However, notable variability was observed across models. Moderate inter-rater agreement highlights the influence of subjective interpretation even within structured frameworks. LLMs hold promise for supporting medication risk assessment in pregnancy, but variability and moderate agreement underscore the need for validated domain-specific evaluation frameworks before clinical use in teratology counseling.

Keywords: Teratology, Artificial Intelligence, Large Language Models

Türkiye'de Emziren Kadınların İlaç Kullanım Uygulamalarının Değerlendirilmesi: Kesitsel Bir Çalışma

Elif Demirtaş[1], Yusuf Karataş[2], Esma Gökçe[3], Zakir Khan[4]
[1]T.C. Sağlık Bakanlığı, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Ankara, Türkiye
[2]Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji AD, Adana, Türkiye; Balcalı Hastanesi Farmakovijilans Uzmanı, Adana, Türkiye
[3]Toros Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu Bölümü, Mersin, Türkiye
[4]Riphah Eczacılık Bilimleri Enstitüsü, Riphah Uluslararası Üniversitesi, İslamabad, Pakistan

Gebelik ve emzirme döneminde ilaç kullanımı kaçınılmaz olabilir ve hastalar çoğu zaman fetusun ve emzirilen çocuğun güvenliği konusunda yeterli bilgiye sahip değildirler. Bu çalışmada, emziren kadınların ilaç kullanım alışkanlıklarını değerlendirmeyi amaçladık.

Türkiye'deki üçüncü basamak hastanelerde emziren kadınlar arasında kesitsel ve gözlemsel bir çalışma yürütüldü. Katılımcılara, sosyodemografik/genel bilgiler, ilaç kullanım bilgileri, ilaç kullanımına ilişkin endişeler ve emzirme döneminde benimsenen konsültasyon türü olmak üzere dört ana bölümden oluşan 12 sorudan oluşan bir anketi uygulandı. Toplanan veriler SPSS (sürüm 25.0) kullanılarak analiz edildi ve ilaç reçeteleme modellerini belirlemek için DSÖ-ATC sınıflandırma sistemi kullanıldı.

Toplam 166 katılımcı çalışmaya dahil edildi ve soruların yanıtlanma oranı %92,7 idi. Katılımcıların yaklaşık %30,1'i emzirme konusunda daha önce herhangi bir eğitim almamıştı. Uzun süreli ilaç kullanımı katılımcıların %14,5'inde gözlendi. Levotiroksin sodyum (%3,6) ve ardından salbutamol (%2,4) en sık kullanılan ilaçlardı. Katılımcılar emzirme döneminde ağrı kesicileri, ardından antiemetikleri ve antibiyotikleri yaygın olarak kullanmıştı. Katılımcıların yaklaşık %25'i emzirme döneminde ilacın süte geçme olasılığı konusunda endişeliydi. Çalışmamız ayrıca, emzirme konusunda daha önce alınan eğitimlerin, bebeğin mevcut yaşının ve uzun süreli ilaç kullanımının emzirme döneminde ilaç kullanımıyla güçlü şekilde ilişkili olduğunu göstermiştir ($P<0,05$). Bu çalışma, emziren kadınlar arasında genel olarak yüksek oranda ilaç kullanıldığını ortaya koymuştur. Ayrıca, çocuk sağlığının iyileştirilmesi için emziren kadınlara yönelik düzenli eğitimlere ihtiyaç duyulduğunu da vurgulamaktadır.

Anahtar Kelimeler: ilaç kullanımı, emzirme, ilaç, anne sütü, eğitim

O41

Evaluation of Drug Use Practices Among Breastfeeding Women in Türkiye: A Cross-Sectional Study

Elif Demirtaş[1], Yusuf Karataş[2], Esma Gökçe[3], Zakir Khan[4]
[1]Republic of Türkiye Ministry of Health, General Directorate of Public Health, Ankara, Türkiye
[2]Department of Medical Pharmacology, Çukurova University Faculty of Medicine, Adana, Türkiye; Pharmacovigilance Specialist, Faculty of Medicine, Balcali Hospital, Adana, Türkiye
[3]Department of Vocational School of Health Services, Toros University, Mersin, Türkiye
[4]Riphah Institute of Pharmaceutical Sciences, Riphah International University, Islamabad, Pakistan

Medication use during pregnancy and breastfeeding can be unavoidable, and patients lack sufficient information about fetal and breastfeeding child safety. Therefore, we aimed to evaluate the medication use practices of breastfeeding women.

A cross-sectional, observational study was conducted among breastfeeding women in tertiary hospitals in Türkiye. Participants completed a 12-question survey consisting of four main sections: sociodemographic/general information, medication use information, concerns about medication use, and type of consultation adopted during breastfeeding. Data collected were analyzed using SPSS (version 25.0), and the WHO-ATC classification system was used to determine medication prescribing patterns.

A total of 166 participants were included in the study, and the response rate was 92.7%. Approximately 30.1% of participants had not received any previous education on breastfeeding. Long-term medication use was observed in 14.5% of participants. Levothyroxine sodium (3.6%), followed by salbutamol (2.4%), were the most commonly used medications. Participants commonly used analgesics during breastfeeding, followed by antiemetics and antibiotics. Approximately 25% of participants were concerned about the possibility of medication transfer into breast milk during breastfeeding. Our study also showed that previous breastfeeding education, the baby's current age, and long-term medication use were the most strongly associated with medication use during breastfeeding ($P<0.05$).
This study revealed a generally high rate of medication use among breastfeeding women. It also highlights the need for regular education for breastfeeding women to improve child health.

Keywords: drug use, breastfeeding, medicine, breast milk, education

Teratojenite Bilgilendirme Servisine Başvuran Gebelerin Yaş Durumuna Göre Etken Madde Maruziyetinin Değerlendirilmesi

Şeyma Nur Başarır Bozkurt, Sultan Kurt Yıldırım, Berna Özen, Mahluga Jafarova Demirkapu, Nesrin Filiz Başaran, Edip Güvenç Çekiç
Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Muğla, Türkiye

Amaç: Gebelikte ilaç kullanımı toplumda yaygın görülen bir durumdur. İlaç maruziyetinin fetüs üzerindeki olası etkilerine ilişkin güncel veriler yetersizdir. Çalışmamızda üniversitemiz Teratojenite Bilgilendirme Servisi'ne (TBS) başvuran hastaların yaş durumuna göre etken madde maruziyet ilişkisinin incelenmesi amaçlandı.

Gereç-Yöntem: Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi TBS'ye 01.01.2016-31.12.2024 arasında başvuran hastaların ilaç kullanımına ilişkin raporları retrospektif olarak incelendi. Değerlendirilen toplam 383 rapordan 379'unun gebelikte ilaç kullanımı nedeniyle, 4'ünün ise diğer sebeplerden (bir laktasyon, iki gebelik planlaması ve bir tedavi planlaması) ötürü düzenlendiği görüldü.

Bulgular: İncelenen 379 gebelik olgusunda anne yaşının medyanı 31 olarak belirlenmiş olup, yaş aralığı 18 ile 44 arasında dağılım göstermekte idi. Gebelerin 113'ü (%29,82) 35 yaş ve üstü iken 266'sı (%70,18) 35 yaş altı idi. Gebelik haftası kaydedilen 346 gebenin 319'u (%92,19) birinci trimesterde, 27'si (%7,81) ikinci trimesterde idi. Üçüncü trimesterde başvuru yoktu. Toplam 1263 etken maddeye maruz kalan gebelerin kişi başına düşen ortalama etken madde sayısı 3 (en az 1, en çok 14) olarak belirlendi. Gebelerin 102'sinin (%26,9) tek etken maddeye, 277'sinin (%73,1) ise birden fazla etken maddeye maruz kaldığı görüldü. 35 yaş ve üstü gebelerin 25'inin (%22,12), 35 yaş altı gebelerin ise 77'sinin (%28,94) tek etken maddeye maruz kaldığı görüldü (P>0.05). 35 yaş ve üstü ile 35 yaş altı gebelerin kişi başına düşen ortalama etken madde sayısı yaklaşık 3 olarak saptandı (P>0.05).

Sonuç: En sık etken madde maruziyetinin en riskli kabul edilen birinci trimesterde olduğu görüldü. 35 yaş ve üstü ile 35 yaş altı gebelerin kişi başına düşen etken madde sayısının üçten fazla olduğu saptandı. Birden fazla etken madde maruziyetinin her iki yaş grubunda da yaygın olması, yaşın bağımsız bir belirleyici olmadığını düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: etken madde, gebelik yaşı, gebelikte ilaç danışmanlığı, teratojenite, teratojenite bilgilendirme servisi

O42

Evaluation of Active Substance Exposure According to Age Status of Pregnant Women Applying to Teratogenicity Information Service

Şeyma Nur Başarır Bozkurt, Sultan Kurt Yıldırım, Berna Özen, Mahluga Jafarova Demirkapu, Nesrin Filiz Başaran, Edip Güvenç Çekiç
Muğla Sıtkı Koçman University, Faculty of Medicine, Department of Medical Pharmacology, Muğla, Turkey

Objectives: Drug use during pregnancy is a common condition. In our study, we aimed to investigate the relationship between exposure to active substances according to the age status of patients who applied to the Teratogenicity Information Service (TIS) of our university. Materials-

Methods: We retrospectively analyzed the medication reports of patients admitted to TIS between 01.01.2016 and 31.12.2024. Of the 383 reports evaluated, 379 were issued for medication use during pregnancy and 4 were issued for other reasons (one for lactation, two for pregnancy planning and one for treatment planning).

Results: In this cohort of 379 pregnant women, the median maternal age was 31 years (range: 18–44). Of all participants, 113 (29.82%) were aged >=35 years, whereas 266 (70.18%) were <35 years. Among the 346 women with available gestational age data, 319 (92.19%) presented during the first trimester and 27 (7.81%) during the second trimester; no third-trimester consultations were recorded. A total of 1,263 active substance exposures were identified, yielding a mean of 3 agents per patient (range: 1–14). Single-agent exposure occurred in 102 women (26.9%), while 277 (73.1%) were exposed to multiple agents. Single-agent exposure was observed in 25 women (22.12%) aged >=35 years and in 77 women (28.94%) aged <35 years (P>0.05). The mean number of active substances per patient was approximately three in both age groups (P>0.05), indicating that maternal age was not an independent determinant of exposure burden.

Conclusion: The most frequent agent exposure was observed in the first trimester, which is considered the most risky. Pregnant women aged 35 years and older and pregnant women aged <35 years had more than three causative agents per person. The fact that exposure to more than one agent was common in both age groups suggests that age is not an independent determinant.

Keywords: active substance, drug counseling in pregnancy, gestational age, teratogenicity, teratogenicity information service

Teratoloji Bilgilendirme Servisine Başvuran Gebelerde, Antidepresan Kullanımına Bağlı Teratojenite Sonuçlarının Ön İncelenmesi

Caner Keleş, Berna Terzioğlu Bebitoğlu, Gökay Ülker, Onur Çolak, Ahmet Akıcı
Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Tıp Fakültesi, Marmara Üniversitesi, İstanbul

Giriş: Gebelikte ilaç kullanımı, teratojenite açısından önemli risk faktörlerinden biridir. Gebelikte antidepresan tedavisi maternal ruhsal iyilik hali için gerekli olmakla birlikte potansiyel teratojenik riskler taşımaktadır. Bu çalışmada teratoloji bilgilendirme servisine gebelikte antidepresan kullanımıyla ilişkili danışılan olguların ilaç kullanımı özelliklerinin ve bunların potansiyel teratojenite riskinin incelenmesi amaçlanmaktadır.

Metod: Marmara Üniversitesi Tıbbi Farmakoloji Teratoloji Bilgilendirme Servisinde 2012-2024 yılları arasında gebelikte antidepresan kullanımı raporu düzenlenmiş olan hastalarla telefon yoluyla iletişim kuruldu. Sözel olarak bilgilendirilmiş onam veren katılımcılardan gebelikte antidepresan kullanımı ve bunun gebelik sürecine ve sonuçlarına ilişkin veriler anket aracılığıyla toplandı.

Bulgular: Veri toplama süreci devam eden bu çalışmanın ilk aşamasında 40 hastaya telefonla ulaşıldı. Gebelik sürecinde antidepresan kullanım endikasyonu katılımcıların %45,5'inde depresyon, %54,5'inde depresyon dışı durumlar idi. Vakaların %80,0'ında antidepresan kullanım süresi ilk trimester, %3,8'inde 1. ve 2. trimestere, %15,4'ünde ise tüm trimesterlere denk gelmekteydi. Katılımcıların yaş ortalaması 31,5±5,5 yıl, başvuru anındaki ortalama gebelik haftası ise 9,6±6,3 hafta idi. Ortalama doğum haftası 38,6±1,7 olup, %17,9'unun preterm dönemde olduğu belirlendi. Vakaların %40'ı sezaryan doğumla gerçekleşmişti. İki gebelik spontan abortus (%5,0), üç gebelik elektif abortus (%7,5), bir gebelik ise ölü doğumla (%2,5) sonlanmıştı. Canlı doğumlar içinde doğum ağırlıkları ortalama 3220±591 g olup 2 vakanın <=2500 g ve 6 vakanın ise >=4000 g olduğu saptandı.

Sonuç: Öncül bulgular, gebelerde antidepresanların azımsanmayacak ölçüde depresyon dışı nedenlerle kullanıldığını ortaya koymaktadır. Doğumla ilgili tespitler antidepresan kullanan gebelerin bebeklerinde düşük doğum ağırlıklılara kıyasla yüksek doğum ağırlıklıların daha fazla görüldüğünü ayrıca preterm doğum oranının da arttığını düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Gebelik, teratojenite, antidepresan

O43

Preliminary Evaluation of Teratogenicity Outcomes Associated with Antidepressant Use in Pregnant Women Consulted to the Teratology Information Service

Caner Keleş, Berna Terzioğlu Bebitoğlu, Gökay Ülker, Onur Çolak, Ahmet Akıcı
Department of Medical Pharmacology, Faculty of Medicine, Marmara University, Istanbul

Introduction: Medication use during pregnancy is a major risk factor for teratogenicity. Although antidepressant therapy is often essential for maintaining maternal mental well-being, it may also carry potential teratogenic risks. This study aims to evaluate the characteristics of antidepressant use and potential teratogenic risks among pregnant women who sought consultation from the Teratology Information Service (TIS) regarding antidepressant use during pregnancy.

Methods: Pregnant women who had received a consultation report on antidepressant use between 2012 and 2024 at the Marmara University Department of Medical Pharmacology TIS were contacted by phone. Data on antidepressant use, pregnancy course, and outcomes were collected through a structured questionnaire from participants who provided verbal informed consent.

Results: In this preliminary phase, 40 patients were reached. The indications for antidepressant use were depression in 45.5% and non-depressive conditions in 54.5%. Antidepressant use occurred during the first trimester in 80.0% of cases, the first and second trimesters in 3.8%, and all trimesters in 15.4%. The mean maternal age was 31.5 ± 5.5 years, and the mean gestational week at consultation was 9.6 ± 6.3 weeks. The mean gestational age at delivery was 38.6 ± 1.7 weeks, with 17.9% preterm. Cesarean section was performed in 40% of cases. Pregnancy outcomes included two spontaneous abortions (5.0%), three elective terminations (7.5%), and one stillbirth (2.5%). Among live births, the mean birth weight was 3220 ± 591 g; two infants had <=2500 g and six had >=4000 g.

Conclusion: Preliminary findings show that antidepressants are commonly used for non-depressive indications during pregnancy. Birth outcomes suggest a higher frequency of high birth weight compared to low birth weight among exposed infants and an increased preterm birth rate.

Keywords: pregnancy, teratogenicity, antidepressants

Gebelikte Maternal ve Paternal İlaç Kullanımına İlişkin Çok Merkezli, Aylık Seminer Serisi: Olguların Analizleri ve Yaklaşım Modeli

Mehmet Zafer Gören[1], Aylin Toplu[2], Mert Kaşkal[1], Berna Özen[3], Medine Gülçebi İdriz Oğlu[1], Berna Terzioğlu Bebitoğlu[1], Hasan Raci Yananlı[1], Rezzan Gülhan[1], İlknur Erköseoğlu[4], Mine Kadıoğlu Duman[4], Büşra Kuru Pektaş[4], Talha Gürsoy[4], Nuri İhsan Kalyoncu[4], Barış Karadaş[5], İsmail Yılmaz[5], Hüseyin Yılmaz[5], Dilşat Erümit Çamaş[6], Ömer Demir[7], Ayşe Pelin Kurtoğlu[8], Ahmet Akıcı[1]

[1]Marmara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Teratojenite Araştırma ve Uygulama Merkezi-Teratoloji Bilgi Hizmeti (MAR-TIS), İstanbul, Türkiye

[2]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

[3]Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Muğla, Türkiye

[4]Karadeniz Teknik Üniversitesi Teratojenite Araştırma ve Uygulama Merkezi-Teratoloji Bilgi Hizmeti (KTU-Trabzon-TIS), Trabzon, Türkiye

[5]İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Teratojenite Araştırma ve Uygulama Merkezi-Teratoloji Bilgi Hizmeti, Karabağlar (İKÇÜ-TIS), İzmir, Türkiye

[6]Samsun Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Samsun, Türkiye

[7]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

[8]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Balıkesir Atatürk Şehir Hastanesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Balıkesir, Türkiye

Amaç: Bu çalışmanın amacı, gebelik sırasında maternal ve paternal ilaç kullanımına bağlı ortaya çıkan klinik olguların, Türkiye Teratoloji Bilgi Servisleri (TR-TIS) olarak çok merkezli bir yak-laşımla tartışıldığı sürekli bir eğitim modelinin yapısını, işleyişini ve ilk sonuçlarını paylaşmaktır. Seminer serisinin temel hedefi, katılımcı TR-TIS ütesi hekimlerinin doğru poliklinik yaklaşımı ve danışmanlık hizmeti sunma konusunda ortak bir kanaat oluşturmasını sağlamak ve rehberlik etmektir.

Gereç-Yöntem: İki senedir (2023-2025) aylık ve çevrimiçi olarak yürütülen bu seminer seri-si, üç ana koordinatör TR-TIS (Marmara Üniversitesi, İzmir Katip Çelebi Üniversitesi ve Kara-deniz Teknik Üniversitesi) tarafından yönetilmektedir. Olgu sunumları, bu merkezlerin yanı sıra Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi (EAH), Samsun Üniversitesi ve Balıkesir Atatürk Şehir Hastanesi'nden de yapılmaktadır. Her oturumda, maternal veya paternal ilaç kullanımı içeren en az üç olgu, yaklaşık bir saat boyunca öğretim üyeleri ve asistan hekimler tarafından tartışılmak-tadır.

Bulgular: Sunulan, çeşitli ilaç kullanım senaryolarını kapsayan 91 olgu incelendiğinde; çoğu-nun genç yaşta olduğu (90 hasta, ortalama 30.2 yaş) görülmüştür. Olgular arasında, %4.21'i >5 ilaç kullanmış, %3.7'si X kategori ilaçları kullanmış ve raporların %7.9'unda riskin dışlanamadı-ğı belirtilmiştir; ayrıca olguların %1.5'i monoklonal antikor kullanmıştır. Olgu tartışmaları, tera-tojenite riskleri, fetal etkiler ve alternatif tedaviler üzerine odaklanmış olup, uluslararası seminer konuşmacılarının görüşleri ile desteklenmiştir.

Sonuç: TR-TIS mensuplarınca düzenli olarak yapılan bu çok merkezli seminer serisi, gebelikte ilaç kullanımı gibi karmaşık bir konuda sürekli tıp eğitimi için etkili ve pratik bir model sunmak-tadır. Olgu temelli, interaktif tartışma formatı, katılımcıların klinik karar verme becerilerini geliş-tirmekte ve güvenli hasta bakımı için standart bir poliklinik yaklaşımının oluşturulmasına katkıda bulunmaktadır. Bu modelin, ülke çapında benzer eğitim girişimleri için teşvik edici bir örnek teşkil edebileceği düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: teratoloji, TR-TIS, gebelik, maruziyet

O44

A Multicenter, Monthly Online Seminar Series on Maternal and Paternal Drug Use in Pregnancy: Analysis of the Cases and a Model for Multidisciplinary Approach

Mehmet Zafer Gören[1], Aylin Toplu[2], Mert Kaşkal[1], Berna Özen[3], Medine Gülçebi İdriz Oğlu[1], Berna Terzioğlu Bebitoğlu[1], Hasan Raci Yananlı[1], Rezzan Gülhan[1], İlknur Erköseoğlu[4], Mine Kadıoğlu Duman[4], Büşra Kuru Pektaş[4], Talha Gürsoy[4], Nuri İhsan Kalyoncu[4], Barış Karadaş[5], İsmail Yılmaz[5], Hüseyin Yılmaz[5], Dilşat Erümit Çamaş[6], Ömer Demir[7], Ayşe Pelin Kurtoğlu[8], Ahmet Akıcı[1]

[1]Department of Medical Pharmacology, School of Medicine, University Teratogenicity Research and Application Center-Teratology Information Service (MAR-TIS), Marmara University, Istanbul,Türkiye

[2]Department of Medical Pharmacology, School of Medicine, Health Sciences University,Istanbul, Türkiye

[3]Department of Medical Pharmacology, School of Medicine, Muğla Sıtkı Koçman University,Muğla, Türkiye

[4]Karadeniz Technical University Teratogenicity Research and Application Center-Teratology Information Service (KTU-Trabzon-TIS), Trabzon, Türkiye

[5]İzmir Katip Çelebi University Teratogenicity Research and Application Center-Teratology Information Service, Karabağlar (IKCU-TIS), İzmir, Türkiye

[6]Department of Medical Pharmacology, School of Medicine, Samsun University, Samsun,Türkiye

[7]Department of Medical Pharmacology, Health Sciences University İzmir Tepecik Training and Research Hospital, İzmir, Türkiye

[8]Department of Medical Pharmacology, Health Sciences University, Balıkesir Atatürk City Hospital, Balıkesir, Türkiye

Objective: This study aims to share the structure, process, and initial outcomes of a continuous educational model involving multidisciplinary discussion of clinical cases related to drug use by expectant maternal and paternal during pregnancy in Türkiye-Teratology Information Services (TR-TIS). The primary goal of the seminar series is to guide participating TR-TIS medical doc-tors in providing correct outpatient clinic approaches and counseling services.

Materials-Methods: This monthly online workshop series has been conducted for app-roximately two years (2023-2025) and is coordinated by three main centers TR-TIS (Marmara University, Katip Çelebi University, and Karadeniz Technical University). Case presentations are provided by these centers as well as participating institutions, including Tepecik Training and Research Hospital (TRH), Samsun University, and Balıkesir Atatürk City Hospital. In each session, at least three cases involving maternal or paternal drug use is discussed for about one hour by faculty members and resident physicians from a multidisciplinary perspective.

Results: Of the 91 medication-using pregnant cases presented, covering diverse drug scenarios, most were young (90 patients, average. 30.2 years). Among them, 4.21% used >5 drugs, 3.7% used category X drugs, and risk was not ruled out in 7.9% of reports; 1.5% used monoclonal antibodies. Case discussions focused on teratogenicity risks, fetal effects, and alternatives, sup-ported by insights from international seminar speakers.

Conclusion: This multi-center seminar series, regularly organized by TR-TIS members, provi-des an effective and practical model for continuing medical education on complex topics such as medication use during pregnancy. The case-based, interactive discussion format enhances the participants' clinical decision-making skills and contributes to establishing a standardized outpa-tient approach for safe patient care. This model may serve as a template for similar educational initiatives nationwide.

Keywords: teratology, TR-TIS, pregnancy, exposure

Bir Yoğun Bakımda Akut Böbrek Yetmezliği Tanılı Hastalarda Nefrotoksik Ilaç Kullanımı: MIMIC-III Verileriyle Retrospektif Bir Analiz

Bahar Eryılmaz[1], İbrahim Yıldırım[3], Pembe Keskinoğlu[2], Yeşim Tunçok[1]
[1]Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, İzmir
[2]Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim Anabilim Dalı, İzmir
[3]Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, İzmir

Amaç: Küresel sağlık sorunlarından biri olan akut böbrek yetmezliği (ABY), özellikle yoğun bakım ünitelerinde yatan hastaları etkiler. Yoğun bakım ünitelerinde gelişen ABY olgularında nefrotoksik ilaç kullanımı önemli bir nedendir. Çalışmada, açık erişim bir veri tabanı olan Medical Information Mart for Intensive Care III (MIMIC-III) kullanılarak ABY tanısı olan hastalarda nefrotoksik ilaç kullanımı araştırılmıştır.

Yöntem: MIMIC-III, Amerika Birleşik Devletleri'ndeki bir Yoğun Bakım Ünitesi'nde 2001-2012 yılları arasında yatan 40 binden fazla hastanın vital bulguları, kullanılan ilaçlar, laboratuvar ölçümleri, gözlem notları, sıvı dengesi, tanı kodları, görüntüleme raporları gibi verilerini içermektedir. Veriler, Yapısal Sorgu Dili kullanılarak çıkartılmış ve ABY tanılı 3342 hastanın bilgileri ayrıştırılmıştır. Başlıca nefrotoksik ilaçlar olan kıvrım diüretikleri, vankomisin, amfoterisin B, non-steroid antienflamatuvarlar, aminoglikozidler ve asiklovir kullanımı değerlendirilmiştir. Kategorik veriler ki-kare, sürekli veriler nonparametrik dağıldığı için Mann Whitney-U ile analiz edilmiştir. Araştırma ekibinden iki kişi, NIH tarafından veri setini kullanabilmek için gerekli olan kursu tamamlayarak izin almıştır.

Bulgular: MIMIC-III'te ABY tanılı yoğun bakım hastalarının %42,8'i kadın, %57,2'si erkektir, yaş ortancası 72 yıldır. Hastaların %82,4'ünün tedavisinde nefrotoksik ilaç kullanılmıştır. ABY tanılı mortalite gelişen ve gelişmeyen hastalarda toplam nefrotoksik ilaç kullanımında istatistiksel fark bulunmamıştır. Benzer durum asiklovir kullanımı için de geçerlidir. Aminoglikozid, mortalite gelişen hastaların %5.5'ine, gelişmeyen hastaların %3.6'sına verilmiştir($p=0.019$). Vankomisin mortalite gelişen hastalarda daha sık kullanılmıştır (ölen:%68.5, sağ:%52.1, $p<0.001$). Kıvrım diüretikleri ise mortalite gelişen hastalarda daha az kullanılmıştır($p<0.01$). Nefrotoksik ilaç olarak asiklovir ve aminoglikozid verilen hastalar daha genç ve böbrek fonksiyonları (BUN, kreatinin, bazal kreatinin, yaş) daha iyi ($p<0.001$), kıvrım diüretiği başlanan hastaların ise yaşı daha yüksek olmakla birlikte böbrek fonksiyonları verilmeyenlerden daha iyidir($p<0.001$).

Sonuç: Açık erişimli bir yoğun bakım setinde, nefrotoksik ilaç kullanımının çok yüksek sıklıkta olduğu ve görece böbrek fonksiyonları daha iyi ve genç hastalara başlandığı görülmüştür. Ülkemizde benzer çalışmaların yapılmasına olanak tanıyacak anomize açık erişimli veri tabanlarının geliştirilmesi, klinik ve farmakolojik değerlendirmelere katkı sağlayacaktır. Bu çalışmanın gerçekleştirilmesinde TUSEB-A1-42524 numaralı projenin verilerinden faydalanılmıştır.

Anahtar Kelimeler: büyük veri, MIMIC-III, nefrotoksik ilaç, yoğun bakım

O45

Nephrotoxic Drug Use in Patients with Acute Renal Failure in an Intensive Care Unit: A Retrospective Analysis With MIMIC-III Data

Bahar Eryılmaz[1], İbrahim Yıldırım[3], Pembe Keskinoğlu[2], Yeşim Tunçok[1]
[1]Department of Medical Pharmacology, Dokuz Eylül University Faculty of Medicine, Izmir
[2]Department of Biostatistics and Medical Informatics, Dokuz Eylül University Faculty of Medicine, Izmir
[3]Dokuz Eylül University Faculty of Medicine, Izmir

Objective: Acute kidney injury (AKI), one of the global health problems, particularly affects patients in intensive care units. The use of nephrotoxic drugs is a significant cause of AKI cases developing in intensive care units. This study investigated the use of nephrotoxic drugs in patients diagnosed with AKI using the Medical Information Mart for Intensive Care III (MIMIC-III), an open-access database.

Methods: MIMIC-III contains data on vital signs, medications used, laboratory measurements, observation notes, fluid balance, diagnosis codes, and imaging reports for more than 40,000 patients admitted to an intensive care unit in the United States between 2001 and 2012. Data on 3,342 AKI patients were extracted using Structured Query Language and analyzed for use of loop diuretics, vancomycin, amphotericin B, NSAIDs, aminoglycosides, and acyclovir. Statistical analysis used Mann Whitney-U for continuous variables and chi-square for categorical data. To get approval to utilize the dataset, two members of the study team completed the course by NIH.

Results: In MIMIC-III, 42.8% of ICU patients with AKI were female, 57.2% male, median age 72 years. Nephrotoxic drugs were used in 82.4% of patients. No statistical difference existed in overall nephrotoxic drug use between patients who died versus survived, including acyclovir use. Aminoglycosides were given to 5.5% of patients who died and 3.6% who survived($p=0.019$). Vancomycin was used more in patients who died (68.5% vs 52.1%, $p<0.001$). Loop diuretics were used less in patients who died ($p<0.01$). Patients receiving loop diuretics were older with worse renal function, while those receiving acyclovir and aminoglycosides were younger with better renal function ($p<0.001$).

Conclusion: In an open-access ICU database, nephrotoxic medications were commonly used in younger patients with better kidney function. The establishment of anonymized open-access databases will facilitate clinical and pharmacological evaluations and enable similar research to be conducted in our country.This study used data from project TUSEB-A1-42524.

Keywords: big data, intensive care, MIMIC-III, nephrotoxic drug

S46

Kronik Böbrek Hastalığı Modelinde FGF-23 ve FGFR4 Rolü: Biyokimyasal, Vasküler ve Histopatolojik Bulgular

Zeliha Rumanlı[1], Ülkü İrem Yılmaz[5], Beyhan Karlı[3], Berk Alp Göksel[4], Okan Ali Aksoy[4], Barış Baykal[3], Emre Avcı[2], İsmail Mert Vural[1]
[1]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji Ana Bilim Dalı, Ankara
[2]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Eczacılık Fakültesi, Biyokimya Ana Bilim Dalı, Ankara
[3]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Ana Bilim Dalı, Ankara
[4]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ar-Ge Merkez Başkanlığı Gülhane Deney Hayvanları Üretim ve Araştırma Birimi, Ankara
[5]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Sağlık Meslek Yüksekokulu, Tıbbi Hizmetler ve Teknikler Bölümü, Ankara

Kronik böbrek hastalığı (KBH), inflamasyon, vasküler bozukluklar ve fibrozis ile seyreden, kardiyovasküler komplikasyonlara zemin hazırlayan önemli bir sağlık sorunudur. Bu çalışmada Fibroblast büyüme faktörü-23 (FGF-23) ve reseptörlerinden biri olan FGF reseptör 4'ün (FGFR4) KBH sürecindeki rolü araştırılmıştır. 12 haftalık erkek Sprague-Dawley sıçanlar sağlıklı kontrol, KBH modeli uygulanan hasta kontrol, tedavi (Roblitinib) ve çözücü gruplarına ayrılmış; biyokimyasal parametreler, vasküler fonksiyon testleri ve histopatolojik değerlendirmeler yapılmıştır. KBH gruplarında kreatinin düzeyleri anlamlı olarak yükselmiş, tedavi grubunda istatistiksel olarak anlamlı olmasa da azalma gözlenmiştir. KBH modeli gruplarında ilerleyen haftalarda vücut ağırlığında anlamlı azalma saptanırken Roblitinib ile tedavi grubunda bu azalma izlenmemiş, artış eğilimi görülmüştür. Düzeltilmiş böbrek ağırlıkları hasta ve çözücü gruplarında artarken, tedavi grubunda hasta grubuna göre anlamlı azalma bulunmuştur. Vasküler fonksiyon testleri, KBH'de endotel fonksiyonunun bozulduğunu, tedavi ve vehikül gruplarında ise anlamlı iyileşme olduğunu göstermiştir. Tedavi grubundaki iyileşme vehikül grubunun yanıtlarından ayrışamamıştır. Histolojik incelemelerde renal fibrozis açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır. İnflamatuar sitokinler (TNF-α, IL-1β), FGF-23 ve ADMA düzeyleri gruplar arasında farklılık göstermemiş, bazı parametrelerde iyileşme eğilimleri gözlense de istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bulgular, KBH'de biyokimyasal ve vasküler düzeyde belirgin değişiklikler olduğunu, ancak inflamatuar sitokinler, FGF-23 ve ADMA gibi belirteçlerde farklılık olmamasının hastalık modelinin süresi, şiddeti ve biyobelirteçlerin metabolik özellikleri ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Kreatinin yüksekliği ve vasküler fonksiyon bozukluğu KBH'nin klasik özelliklerini doğrularken, histolojik fibrozis ve biyobelirteç düzeylerinde anlamlı değişikliklerin izlenmemesi oluşturulan modelde KBH erken evrelerde bulunulduğunu düşündürmektedir. Ayrıca, Roblitinib'in özellikle vücut ağırlıkları ve düzeltilmiş böbrek ağırlıkları üzerinde gözlenen olumlu etkileri, FGFR4 inhibisyonunun KBH'de dikkate değer bir araştırma alanı olabileceğini düşündürmektedir. Bu bulgular, FGFR4 ile ilişkili olası metabolik ve renal yolakların ileride daha ayrıntılı çalışmalara konu edilebileceğine işaret etmektedir.

Bu çalışma, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü (BAP) tarafından 2024/080 numaralı proje kapsamında desteklenmiştir.

Anahtar Kelimeler: FGF-23, FGFR4, Kronik böbrek hastalığı, endotel disfonksiyonu, inflamasyon

O46

Role Of FGF-23 and FGFR4 in a Chronic Kidney Disease Model: Biochemical, Vascular, and Histopathological Findings

Zeliha Rumanlı[1], Ülkü İrem Yılmaz[5], Beyhan Karlı[3], Berk Alp Göksel[4], Okan Ali Aksoy[4], Barış Baykal[3], Emre Avcı[2], İsmail Mert Vural[1]

[1]University of Health Sciences, Gulhane Faculty of Pharmacy, Department of Pharmacology, Ankara

[2]University of Health Sciences, Gulhane Faculty of Pharmacy, Department of Biochemistry, Ankara

[3]University of Health Sciences, Gulhane Faculty of Medicine, Department of Histology and Embryology, Ankara

[4]University of Health Sciences, Gülhane Health Sciences Institute, R&D Center, Gulhane Experimental Animal Production and Research Unit, Ankara

[5]University of Health Sciences, Gülhane Health Vocational School, Department of Medical Services and Techniques, Ankara

Chronic kidney disease (CKD) is a major health problem characterized by inflammation, vascular dysfunction, and fibrosis, leading to cardiovascular complications. This study examined the roles of fibroblast growth factor-23 (FGF-23) and its receptor FGFR4 in CKD. Twelve-week-old male Sprague–Dawley rats were assigned to healthy control, CKD control, treatment (Roblitinib), and vehicle groups. Biochemical analyses, vascular reactivity tests, and histopathology were performed. Creatinine levels increased in CKD groups, with a non-significant reduction in the treatment group. CKD groups showed significant body-weight loss, whereas Roblitinib prevented this decline. Corrected kidney weights increased in CKD and vehicle groups but were significantly reduced in the treatment group. Vascular tests confirmed endothelial impairment in CKD, with improvement in both treatment and vehicle groups; however, treatment did not outperform vehicle. Histology showed no significant differences in renal fibrosis. Inflammatory cytokines (TNF-α, IL-1β), FGF-23, and ADMA levels were similar across groups, with only minor improvement trends. These results indicate that while biochemical and vascular alterations typical of CKD occur, the absence of marked fibrosis or biomarker changes suggests an early-stage model. The beneficial effects of Roblitinib on body weight and kidney weight imply that FGFR4 inhibition may hold therapeutic relevance and warrants further investigation.

This study was supported by the Health Sciences University Scientific Research Projects Coordinatorship (BAP), project number 2024/080.

Keywords: FGF-23, FGFR4, chronic kidney disease, endothelial dysfunction, inflammation

Karbon Monoksitin Fare Sistit Modelinde Bozulan Karbakol Yanıtları Üzerindeki Koruyucu Rolü

Nilüfer Esra Öğüt, Işık Cenk, Merve Denizaltı, Nezahat Tuğba Durlu Kandilci
Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Giriş: İnterstisiyel sistit / ağrılı mesane sendromu (İS/AMS), aşırı aktif detrusor, inflamasyon ve bozulan detrusor düz kas kasılması ile karakterizedir (1). Karbon monoksit (CO) hem oksijenaz enzimi aracılığıyla üretilen, antiinflamatuar ve vazodilatör bir gazotransmitterdir (2). CO'in yüksek konsantrasyonlardaki toksisitesi nedeni ile kontrollü uygulanabilmesi CO-salıverici moleküller (CO-RM) aracılığıyla sağlanmaktadır (3). Bu çalışmada, mesanede İS/AMS ile oluşan inflamasyonda bozulan kasılabilirliğin CO ile ilişkisi incelenmiştir.

Yöntem: Sistit oluşturulacak dişi Swiss albino farelere siklofosfamid (CYP) (i.p. 200mg/kg, kontrol grubu için serum fizyolojik) uygulandı. Uygulamadan 24 saat sonra mesane detrusor şeritleri Krebs-Henseleit solüsyonunda 800mg bazal gerimde organ banyosuna asıldı. Karbakol (10-8M-10-4M) kasılmaları CO-RM (300µM) varlığında değerlendirildi. CO-RM gevşemeleri, tetraetilamonyum (TEA, 1mM) ve ODQ (100µM) varlığında incelendi. Kasılmalar %80mM K^+ olarak ifade edilerek ortalama±standart hata olarak verildi. Karşılaştırmalar ANOVA ile yapıldı. $P<0.05$ değeri anlamlı kabul edildi.

Bulgular: CYP ile oluşturulan sistit modelinde fare detrusor düz kasında kümülatif karbakol kasılma yanıtları kontrol grubu (%115.12±2.60) ile karşılaştırıldığında arttı (%129.44±2.98; n=5,$P<0.05$). Artan karbakol yanıtları CO-RM varlığında %47 azaldı (%68.71±5.39; n=5,$P<0.05$). Kontrol grubunda ise, kümülatif karbakol kasılmaları CO-RM varlığında %15 azaldı (%98.78±2.16; n=5,$P<0.05$). CYP grubunda CO-RM gevşeme yanıtları kontrol grubu (%84.20±5.15) ile karşılaştırıldığında azaldı (%66.40±3.80; n=5,$P<0.05$). Azalan CO-RM gevşemeleri spesifik olmayan potasyum kanal blokörü TEA (%29.40±4.25; n=5,$P<0.05$) veya guanilat siklaz inhibitörü ODQ (%32.80±5.49; n=5,$P<0.05$) ile inhibe oldu.

Sonuç: İS/AMS'de detrusorun karbakol kasılmasının artması ve bu artışın CO-RM ile azalması CO'in bozulmuş kasılma fonksiyonlarındaki koruyuculuğunun antiinflamatuar etkisinden kaynaklandığını düşündürmektedir. CYP grubunda azalan CO-RM gevşemesinin TEA ve ODQ varlığında inhibisyonu bu etkide potasyum kanalları ve cGMP-bağımlı sinyal yolaklarının rolünü göstermektedir. Bulgularımız, son yıllarda fizyolojik ve patolojik koşullarda düzenleyici olan CO'in sistit kaynaklı mesane disfonksiyonunda potansiyel koruyucu bir ajan olabileceğini düşündürmektedir.

Referanslar:
1. Denizalti M, et al. Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2018;123(5):567–576.
2. Ryter SW, et al. Physiol Rev. 2006;86(2):583–650
3. Foresti R, et al. Br J Pharmacol. 2004;142(3):453–460.

Anahtar Kelimeler: Detrusor düz kası, İnterstisyel Sistit/Ağrılı Mesane Sendromu, Karbakol, Karbon monoksit

O47

The Protective Role of Carbon Monoxide on Impaired Carbachol Responses in a Mouse Model of Cystitis

Nilüfer Esra Öğüt, Işık Cenk, Merve Denizaltı, Nezahat Tuğba Durlu Kandilci
Department of Pharmacology, Faculty of Pharmacy, Hacettepe University, Ankara, Türkiye

Introduction: Interstitial cystitis/painful bladder syndrome (IC/PBS) is characterized by overactive detrusor muscle, inflammation and impaired detrusor contractility (1). Carbon monoxide (CO), endogenously produced via heme oxygenase, is an anti-inflammatory and vasodilatory gasotransmitter (2). Due to its toxicity at high concentrations, CO is administered in a controlled manner via CO-releasing molecules (CO-RMs) (3). This study investigated the interactions between CO and inflammation-induced contractile dysfunction in a mouse model of IC/PBS.

Methods: Cystitis was induced in female Swiss albino mice using cyclophosphamide (CYP, 200mg/kg, i.p.), while control animals received saline. After 24 hours, detrusor strips were mounted in Krebs-Henseleit solution under 800 mg. Carbachol (10^{-8}–10^{-4}M)-induced contractions were measured in the presence of CO-RM (300μM). CO-RM-induced relaxations were assessed with or without tetraethylammonium (TEA, 1mM) or ODQ (100μM). Contractions were expressed as a percentage of 80mM K^+ (mean±SEM). Comparisons were made using ANOVA. $P<0.05$ was considered statistically significant.

Results: In CYP group, cumulative carbachol-induced contractions were higher (129.44±2.98%) than in controls (115.12±2.60%; n=5,$P<0.05$) and were reduced by 47% in the presence of CO-RM (68.71±5.39%; n=5,$P<0.05$). In controls, CO-RM reduced responses by 15% (98.78±2.16%; n=5,$P<0.05$). CO-RM-induced relaxations were lower in the CYP group (66.40±3.80%) than in controls (84.20±5.15%; n=5,$P<0.05$). These relaxations were inhibited by TEA (29.40±4.25%) and ODQ (32.80±5.49%) in CYP group (n=5,$P<0.05$).

Conclusion: The increase in carbachol contractions in IC/PBS and its reduction by CO-RM suggests that CO's protective effect on impaired contractility may stem from its anti-inflammatory properties. Inhibition of CO-RM induced relaxations by TEA and ODQ indicates the involvement of potassium channels and cGMP-dependent signaling. These findings suggest CO's potential as a protective agent in cystitis-induced bladder dysfunction.

References:
1. Denizalti M, et al. Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2018;123(5):567–576.
2. Ryter SW, et al. Physiol Rev. 2006;86(2):583–650
3. Foresti R, et al. Br J Pharmacol. 2004;142(3):453–460.

Keywords: Carbachol, Carbon monoxide, Detrusor smooth muscle, Interstitial Cystitis/Bladder Pain Syndrome

Deneysel Tip 2 Diyabet Modelinde Semaglutid'in Miyokardiyal İskemi/Reperfüzyon Hasarı Üzerine Etkilerinin Langendorff Sisteminde İncelenmesi

Meryem Aras[1], Gülsüm Ruveyda Aktaş[2], Betül Esra İpek[3], Yasin Ali Çimen[4], Huri Demirci[5], Birsel Sönmez Uydeş Doğan[6], Savaş Üstünova[3], Deniz Kaleli Durman[6]
[1]İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Farmakoloji Ana Bilim Dalı, İstanbul; İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji Ana Bilim Dalı, İstanbul; Biruni Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji Ana Bilim Dalı, İstanbul
[2]Bezmialem Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji Ana Bilim Dalı, İstanbul; İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Farmakoloji Ana Bilim Dalı, İstanbul; İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji Ana Bilim Dalı, İstanbul
[3]Bezmialem Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji Ana Bilim Dalı, İstanbul
[4]Yalova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji Ana Bilim Dalı, İstanbul
[5]Biruni Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Ana Bilim Dalı, İstanbul
[6]İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji Ana Bilim Dalı, İstanbul

Amaç: Semaglutid, obezite ve tip 2 diyabet (T2DM) tedavisi için endikasyon onayı almış, uzun etkili bir glukagon benzeri peptit-1 (GLP-1) reseptör agonistidir. Antidiyabetik etkilerinin yanı sıra kardiyoprotektif etkilerinin de olduğu bildirilmiştir. Bununla birlikte, diyabetik kalpte iskemi-reperfüzyon hasarına karşı olası koruyucu etkileri yeterince aydınlatılmamıştır. Çalışmamızda yüksek yağlı/yüksek fruktozlu diyet (HF/HFD) ve düşük doz streptozotosin (STZ) ile indüklenen deneysel sıçan T2DM modelinde semaglutid uygulamasının miyokardiyal iskemi-reperfüzyon hasarına karşı olası kardiyoprotektif etkilerinin incelenmesi hedeflenmiştir.
Yöntem: Çalışmamızda 4–6 haftalık Wistar-albino erkek sıçanlar kontrol ve T2DM gruplarına ayrılmıştır. HF/HFD ile beslenen T2DM grubuna 5. haftada düşük doz STZ (30 mg/kg) uygulanmış ve açlık plazma glukozu >=140 mg/dl olan sıçanlar diyabetik kabul edilmiştir. 10. haftada kontrol ve diyabet gruplarına 6 hafta boyunca semaglutid (0,15mg/kg/hafta; 0,30mg/kg/hafta; 0,60 mg/kg/hafta; n=6) intraperitoneal olarak uygulanmıştır. 15. hafta sonunda izole edilen kalpler Langendorff sistemine asılarak 30dk iskemi ve 60dk reperfüzyona tabi tutulmuş ve kardiyodinamik parametreler kaydedilmiştir. Ayrıca perfüzat örneklerinde miyokardiyal hasar biyobelirteçleri (CK-MB, Troponin-T) ELISA ile ölçülmüştür.
Bulgular: Semaglutid, kontrol ve T2DM gruplarında vücut ağırlığını anlamlı olarak azaltmıştır. Kontrol grubunda açlık glukozu değiştirmezken, T2DM grubunda tüm dozlarda açlık glukozu anlamlı olarak azaltmıştır ($p<0.001$). T2DM gruplarında düşük ve orta dozlarda kardiyak fonksiyon parametrelerinde anlamlı bir değişiklik gözlenmezken, yüksek dozda sol ventrikül içi basınç değişimi azalmış, kalp atım hızı ise artmıştır (sırasıyla $p<0.05$, $p<0.001$).
Sonuç: Bulgularımız, HF/HFD-STZ ile indüklenen deneysel sıçan T2DM modelinde semaglutid'in hiperglisemiyi önlediğini ve antidiyabetik etkilerinden bağımsız olarak gerek kontrol gerekse diyabette kilo kaybına yol açtığını ortaya koymaktadır. Kardiyak parametreler incelendiğinde, T2DM gruplarında düşük ve orta doz semaglutid kullanımında belirgin bir değişiklik gözlenmezken, yüksek dozlarda istenmeyen etkilerin ortaya çıkabileceğini göstermektedir. Bu veriler, semaglutid'in metabolik yararlarının yanı sıra kardiyak etkilerinin doza bağlı olarak farklılaşabileceğini ortaya koymakta ve klinik kullanımda ilacın kardiyometabolik açıdan bütüncül değerlendirilmesi gerektiğini vurgulamaktadır.

Bu proje İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Proje Birimi tarafından desteklenmektedir (Proje No:40100)

Anahtar Kelimeler: Miyokardiyal İskemi-Reperfüzyon, Semaglutid, Tip 2 Diyabetes Mellitus

O48

Evaluation of the Effects of Semaglutide on Myocardial Ischemia/Reperfusion Injury in an Experimental Type 2 Diabetes Model using the Langendorff System

Meryem Aras[1], Gülsüm Ruveyda Aktaş[2], Betül Esra İpek[3], Yasin Ali Çimen[4], Huri Demirci[5], Birsel Sönmez Uydeş Doğan[6], Savaş Üstünova[3], Deniz Kaleli Durman[6]
[1]Department of Pharmacology, Institute of Health Sciences, Istanbul University, Istanbul, Turkey; Department of Pharmacology, Faculty of Pharmacy, Istanbul University, Istanbul, Turkey; Department of Pharmacology, Faculty of Pharmacy, Biruni University, Istanbul, Turkey
[2]Department of Pharmacology, Faculty of Pharmacy, Bezmialem University, Istanbul, Turkey; Department of Pharmacology, Institute of Health Sciences, Istanbul University, Istanbul, Turkey; Department of Pharmacology, Faculty of Pharmacy, Istanbul University, Istanbul, Turkey; Department of Pharmacology, Faculty of Pharmacy, Istanbul University, Istanbul, Turkey
[3]Department of Physiology, Faculty of Medicine, Bezmialem University, Istanbul, Turkey
[4]Department of Physiology, Faculty of Medicine, Yalova University, Yalova, Turkey
[5]Department of Medical Biochemistry, Faculty of Medicine, Biruni University, Istanbul, Turkey
[6]Department of Pharmacology, Faculty of Pharmacy, Istanbul University, Istanbul, Turkey

Objective: Semaglutide is a long-acting glucagon-like peptide-1(GLP-1) receptor agonist approved for the treatment of obesity and type-2-diabetes mellitus(T2DM). Beyond its antidiabetic effects, it has been reported to exert cardioprotective actions. However, its potential protective effects against ischemia-reperfusion injury in the diabetic heart remains unclear. This study aimed to evaluate the possible cardioprotective effects of semaglutide on myocardial ischemia-reperfusion injury in an experimental rat model of T2DM induced by a high-fat/high-fructose diet (HF/HFD) and low-dose streptozotocin (STZ).
Methods: Male Wistar albino rats (4–6 weeks) were divided into control or T2DM groups. The T2DM group received HF/HFD and STZ (30 mg/kg, at week 5th). Rats with fasting plasma glucose >=140 mg/dl were considered diabetic. At week 10th, both groups were administered semaglutide intraperitoneally for 6 weeks at doses of 0.15, 0.30, or 0.60 mg/kg/week (n=6). At week 15th, isolated hearts were mounted on the Langendorff-system and subjected to 30 minutes of ischemia, and 60 minutes of reperfusion. Cardiodynamics parameters were recorded. Additionally, myocardial injury biomarkers (CK-MB, Troponin-T) were measured in perfusate samples by ELISA.
Results: Semaglutide significantly reduced body weight in both groups. Fasting glucose wasn't affected in the control groups, whereas it was significantly decreased at all doses in T2DM rats ($p<0.001$). In T2DM groups, no significant alterations in cardiac functional parameters were observed at low and medium doses, whereas high-dose semaglutide reduced left ventricular pressure change ($p<0.05$) and increased heart rate ($p<0.001$) **Conclusion:** Semaglutide prevented hyperglycemia and promoted weight loss in HF/HFD-STZ- induced T2DM rats, independent of its antidiabetic effects. While low and medium doses did not significantly affect cardiac function, high doses induced undesirable effects. These findings indicate that the cardiac actions of semaglutide are dose-dependent, underscoring the importance of comprehensive cardiometabolic evaluation in clinical practice.

This project is supported by Istanbul University Scientific Research Projects Unit (Project No: 40100).

Keywords: Myocardial Ischemia-Reperfusion, Semaglutide, Type 2 Diabetes Mellitus

Sıçanlarda Doksorubisin ile Oluşturulmuş Miyokardit Modelinde Sülfasalazin'in Koruyucu Etkileri

Enes Kaya[1], Mehmet Hakan Taşolar[2], Mehmet Ertuğrul Balkar[3], Onural Özhan[3], Azibe Yıldız[4], Feyzi Doğru[5], Zeynep Ulutaş[2], Zeynep Küçükakçalı[6], Hakan Parlakpınar[3]
[1]İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Malatya
[2]İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Malatya
[3]İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Malatya
[4]İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Malatya
[5]Malatya Turgut Özal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Malatya
[6]İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyoistatistik ve Tıp Bilişimi Anabilim Dalı, Malatya

Amaç: Çalışmamızın amacı, in-vivo doksorubisin (DOX) ile indüklenmiş miyokardit modelinde sülfasalazin (SSZ)'nin serbest oksijen radikallerine bağlı hasarda koruyucu etkilerini araştırmaktır. **Yöntem**: 28 adet Wistar albino ırkı erkek sıçan basit randomizasyonla üç gruba ayrıldı. Kontrol grubu: 8 adet sıçana taşıt çözücü uygulandı. DOX grubu: 10 adet sıçana 20 mg/kg DOX tek doz intraperitoneal (i.p.) olarak uygulandı. SSZ+DOX grubu: 10 adet sıçana 3 gün süreyle 300 mg/kg SSZ'nin günde tek doz i.p. olarak uygulanmasını takiben 20 mg/kg DOX tek doz i.p. olarak uygulandı. DOX uygulamasından 24 saat sonra tüm sıçanların EKG kayıtları alınıp kan basınçları (KB) invaziv olarak ölçüldü. Daha sonra sıçanlara ötanazi uygulandı; kalp ve torasik aort dokuları histopatolojik analizler ve biyokimyasal (oksidatif stres parametreleri) analizler için toplandı. $p<0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular: DOX grubunda KB, SSZ+DOX grubuna göre arttı. SSZ+DOX grubunda kalp hızı diğer gruplara göre daha düşük bulundu. Aort dokusunda MDA düzeyi DOX grubunda diğer gruplara göre artarken, SOD, GSH ve CAT düzeyleri kontrol grubuna göre azaldı. Kalp dokusunda SOD düzeyi DOX grubunda azalırken, OSİ düzeyi kontrol grubuna göre arttı. Miyokardda DOX grubunda ödem, hemoraji ve kardiyomiyosit dejenerasyonu görüldü. Aort intima-media kalınlığı DOX grubunda kontrol grubuna göre düşük saptanırken, SSZ+DOX grubunda DOX grubuna göre daha yüksek saptandı.

Sonuç: DOX uygulaması sıçanlarda kardiyak ve vasküler hasar oluştururken; SSZ uygulaması oksidatif stresi azaltıp histopatolojik düzeyde iyileşme sağladı. SSZ'nin miyokardit ilişkili patolojilerde klinik olarak kullanılabilmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Çalışmamız TÜBİTAK 2209-A programı kapsamında desteklenmiştir. (Başvuru No: 1919B012223051)

Anahtar Kelimeler: Doksorubisin, sülfasalazin, miyokardit, oksidatif stres, sıçan

O49

Protective Effects of Sulfasalazine in a Doxorubicin-Induced Myocarditis Model in Rats

Enes Kaya[1], Mehmet Hakan Taşolar[2], Mehmet Ertuğrul Balkar[3], Onural Özhan[3], Azibe Yıldız[4], Feyzi Doğru[5], Zeynep Ulutaş[2], Zeynep Küçükakçalı[6], Hakan Parlakpınar[3]
[1]Faculty of Medicine, Inonu University Malatya, Türkiye
[2]Department of Cardiology, Faculty of Medicine, Inonu University, Malatya, Türkiye
[3]Department of Medical Pharmacology, Faculty of Medicine, Inonu University, Malatya, Türkiye
[4]Department of Histology and Embryology, Faculty of Medicine, Inonu University, Malatya, Türkiye
[5]Department of Physiology, Faculty of Medicine, Malatya Turgut Ozal University, Malatya, Türkiye
[6]Department of Biostatistics and Medical Informatics, Faculty of Medicine, Inonu University, Malatya, Türkiye

Objective: The aim of our study is to investigate the protective effects of sulfasalazine (SSZ) against free oxygen radical-induced damage in an in-vivo doxorubicin (DOX)-induced myocarditis model.

Methods: Twenty-eight male Wistar albino rats were randomly divided into three groups. Control group: Eight rats received vehicle solvent. DOX group: Ten rats received a single intraperitoneal (i.p.) dose of 20 mg/kg DOX. SSZ+DOX group: 10 rats received 300 mg/kg SSZ once daily i.p. for 3 days, followed by a single dose of 20 mg/kg DOX i.p. Twenty-four hours after DOX administration, ECG recordings were obtained from all rats, and blood pressure (BP) was measured invasively. Rats were then euthanized; heart and thoracic aorta tissues were collected for histopathological analyses and biochemical (oxidative stress parameters) analyses. $p<0.05$ was considered statistically significant.

Results: BP increased in the DOX group compared to the SSZ+DOX group. Heart rate was lower in the SSZ+DOX group compared to the other groups. MDA levels in aortic tissue increased in the DOX group compared to the other groups, while SOD, GSH, and CAT levels decreased compared to the control group. The SOD level in heart tissue decreased in the DOX group, while the OSİ level increased compared to the control group. Edema, hemorrhage, and cardiomyocyte degeneration were observed in the myocardium in the DOX group. Aortic intima-media thickness was lower in the DOX group compared to the control group, while it was higher in the SSZ+DOX group compared to the DOX group.

Conclusion: DOX administration caused cardiac and vascular damage in rats, while SSZ administration reduced oxidative stress and improved histopathological findings. Further studies are needed to determine the clinical applicability of SSZ in myocarditis-related pathologies. Our study was supported by the TÜBİTAK 2209-A program. (Application No: 1919B012223051)

Keywords: Doxorubicin, sulfasalazine, myocarditis, oxidative stress, rat

Astım Tedavisinde Kullanılan Biyolojik İlaçlar ile FAERS Veri Tabanına Bildirilen Hipertansiyon Advers Olaylarının Analizi

Melike Nur Akbaş[1], Zinnet Şevval Aksoyalp[2]
[1]Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu, Türkiye Farmakovijilans Merkezi, Ankara, Türkiye
[2]İzmir Katip Çelebi Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji Ana Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

Amaç: Astım patogenezine dair araştırmalar şiddetli astım hastalarının tedavisinde hedefe yönelik biyolojik ilaçların geliştirilmesini sağlamıştır. Ancak bu yeni grup ilaçların advers etkilerine dair bilgiler sınırlıdır. FDA 2014 yılında bu biyolojik ilaçlardan biri olan omalizumab ile kardiyovasküler ve serebrovasküler ciddi advers olay riskine dair bir güvenlik uyarısı yayımlamıştır. Bu çalışmada şiddetli astım tedavisinde kullanılan biyolojik ilaçlarla FDA Advers Olay Bildirim Sistemi (FAERS) veri tabanına bildirilen hipertansiyon advers olaylarının orantısızlık analizinin yapılması amaçlanmıştır.

Yöntem: 2018-2024 yılları boyunca FAERS veri tabanına primer şüpheli ilaç olarak “omalizumab”, “mepolizumab”, “benralizumab” ve “dupilumab” ile bildirilen “hipertansiyon” ve “artmış kan basıncı” advers olay vakaları derlenmiştir. Raporlama Odds Oranı (Reporting odds ratio; ROR), Orantılı Raporlama Oranı (Proportional Reporting Ratio; PRR), Ampirik Bayes Geometrik Ortalama (Empirical Bayesian Geometric Mean, EGBM) ve bunlara karşılık gelen %95 güven aralıkları hesaplanmıştır.

Bulgular: Toplam advers olay sayısı açısından değerlendirildiğinde en fazla advers olay dupilumab (n=273600) ile rapor edilmiştir. En az sayıda advers olay ise benralizumab (n=10785) ile bildirilmiş olmasına rağmen, benralizumab ile ölümle sonuçlanan advers olay yüzdesinin daha yüksek (10.5%) olduğu görülmüştür. Bu biyolojik ilaçlarla bildirilen advers olay vakalarının daha çok kadın ve 65 yaş altı hastalara ait olduğu saptanmıştır. Omalizumab ve mepolizumab ile görülen advers olayların daha çok tüketiciler tarafından, benralizumab ve dupilumab ile ise daha çok sağlık personelleri tarafından raporlandığı görülmüştür. Hipertansiyon ve artmış kan basıncı advers olayları en çok dupilumab (n=1065) ve omalizumab (n=1008) ile bildirilmiştir. Mepolizumab ile 387, benralizumab ile ise 180 tane hipertansiyon ve artmış kan basıncı advers olay vakası raporlanmıştır. Orantısızlık analizi sonucu omalizumab, mepolizumab, benralizumab ile hipertansiyon ve artmış kan basıncı advers olayları için bir sinyal gözlemlenmiştir.

Sonuç: Şiddetli astım tedavisinde biyolojik ilaçların kullanımı sırasında hastalarda kan basıncının gözlemlenmesi hasta güvenliği açısından yarar sağlayabilir. Bu sinyalin nedenselliğinin belirlenmesi için mekanizmasının aydınlatılmasına yönelik klinik çalışmaların yapılmasına ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Advers olay, biyolojik ilaçlar, güvenlilik, hipertansiyon, sinyal

O50

Analysis of Hypertension Adverse Events Reported to the FAERS Database with Biological Therapies for the Treatment of Asthma

Melike Nur Akbaş[1], Zinnet Şevval Aksoyalp[2]
[1]Turkish Medicines and Medical Devices Agency, Türkiye Pharmacovigilance Center, Ankara, Türkiye
[2]Izmir Katip Celebi University, Faculty of Pharmacy, Deparment of Pharmacology, Izmir, Türkiye

Aim: Advances in research into the pathogenesis of asthma have resulted in the development of targeted biologic drugs for the severe asthma treatment. However, the adverse effects of these medications are not yet well documented. In 2014, the FDA issued a safety alert regarding the potential cardiovascular and cerebrovascular serious adverse events (AEs) associated with omalizumab. The objective was to analyse the disproportionality of hypertension AEs with biologic medications reported to the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) database.

Method: AEs related to "hypertension" and "increased blood pressure" were collected in the FAERS database during 2018-2024. AEs cases reported with "omalizumab", "mepolizumab", "benralizumab", and "dupilumab" as the primary suspected drug were included in the study. The following ratios were calculated: reporting odds ratio (ROR), proportional reporting ratio (PRR), empirical Bayesian geometric mean (EGBM), and their corresponding 95% confidence intervals.

Results: The highest total number of AEs was reported with dupilumab (n=273600). Although the lowest number of AEs were reported with benralizumab (n=10785), the percentage of AEs resulting in death was higher with this medication (10.5%). The cases of AEs were found to be more prevalent among females and <65 years. AEs with omalizumab and mepolizumab were reported more by consumers, while those with benralizumab and dupilumab were by healthcare professionals. AEs of hypertension and increased blood pressure were most frequently reported with dupilumab (n=1065) and omalizumab (n=1008). A total of 387 and 180 cases of hypertension and increased blood pressure AEs were reported with mepolizumab and benralizumab, respectively. A signal for these AEs was observed with omalizumab, mepolizumab, and benralizumab by disproportionality analysis.

Conclusions: Monitoring blood pressure in these patients may be beneficial for patient safety. Determining the causality of this signal necessitates the conduction of clinical studies to elucidate its mechanism.

Keywords: Adverse event, biological drugs, hypertension, safety, signal

Sağlık Alanı Öğrencilerinde Akılcı İlaç Kullanımı ve Etkileyen Faktörler: Fakülteler Arası Karşılaştırmalı Bir Çalışma

Burcu Şahinbaş[1], Ahmet Ozan Kaleci[1], Ezgi Ağadayı[2], Sümeyye İdil Çelikkaya[3], Mesut Parlak[1]
[1]Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Ana Bilim Dalı, Sivas
[2]Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıp Eğitimi Bilim Dalı, Sivas
[3]Sivas Cumhuriyet Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, Sivas

Amaç: Akılcı ilaç kullanımı, özellikle sağlık alanında eğitim gören öğrenciler için kritik bir konudur. Bu çalışmada sağlık fakültelerinde öğrenim gören öğrencilerin akılcı ilaç kullanım düzeyleri ile reçetesiz ilaç kullanım sıklıklarının değerlendirilmesi amaçlandı.

Yöntem: Kesitsel tanımlayıcı tipteki bu araştırma Ocak–Mart 2024 tarihleri arasında Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp, Eczacılık, Diş Hekimliği Fakülteleri ve Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu (SHMYO) öğrencileri arasında yürütüldü. Veriler; demografik bilgiler, ilaç kullanım alışkanlıkları ve Akılcı İlaç Kullanım Ölçeği sorularından oluşan anket formu ile toplandı. SPSS 25.0 programı kullanılarak tanımlayıcı istatistikler, ki-kare testi, t-testi ve ANOVA analizleri yapıldı.

Bulgular: Çalışmaya 893 öğrenci katıldı; katılımcıların %68,4'ü kadındı. Fakülte dağılımı sırasıyla tıp (%35,8), SHMYO (%31,0), eczacılık (%20,7) ve diş hekimliği (%12,4) şeklindeydi. Katılımcıların %66,2'si farmakoloji dersi almıştı. Fakülteler arasında reçetesiz ilaç kullanımı anlamlı fark gösterdi ($p<0,001$); eczacılık öğrencilerinde "asla kullanmam" oranı daha yüksek, SHMYO öğrencilerinde ise "bazen/nadiren" yanıtları fazlaydı. Farmakoloji dersi alan öğrencilerde "asla kullanmam" yanıtı daha sık görülürken, almayanlarda "bazen/nadiren" kullanımı daha yaygındı ($p<0,001$). Cinsiyet açısından anlamlı fark vardı; erkeklerde "her zaman," kadınlarda ise "nadiren" kullanımı yüksekti ($p=0,031$). En sık kullanılan reçetesiz ilaç grupları analjezikler (%87,1), soğuk algınlığı ilaçları (%50,8) ve vitaminler (%35,2) olarak bulundu. Akılcı İlaç Kullanım Ölçeği puanı ortalama 66,9±7,6 idi. Kadın öğrencilerin puanı (67,7±7,6), erkeklere (65,4±7,6) göre anlamlı derecede daha yüksekti ($p<0,001$). Farmakoloji dersi alıp almama durumuna göre ölçek puanları arasında fark saptanmadı ($p=0,106$). Kronik hastalığı olan öğrencilerin puanı (68,7±7,2), olmayanlara (66,8±7,7) göre daha yüksekti ($p=0,049$).

Sonuç: Sağlık alanında eğitim gören öğrencilerde akılcı ilaç kullanım düzeyi ve reçetesiz ilaç kullanım alışkanlıkları fakülte, cinsiyet ve sağlık durumu değişkenlerine göre anlamlı farklılık göstermektedir. Özellikle eczacılık öğrencilerinde daha düşük reçetesiz ilaç kullanımı, kadın öğrencilerde ve kronik hastalığı olanlarda daha yüksek akılcı ilaç kullanım puanları dikkat çekmektedir. Bu bulgular, fakülteler arası farklılıkların göz önünde bulundurularak öğrenci gruplarına özel eğitim ve farkındalık programlarının geliştirilmesi gerektiğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Akılcı ilaç kullanımı, Kendi kendine ilaç kullanımı, Öğrenciler, Farmakoloji

O51

Rational Drug Use and Associated Factors Among Health Sciences Students: A Comparative Study Across Faculties

Burcu Şahinbaş[1], Ahmet Ozan Kaleci[1], Ezgi Ağadayı[2], Sümeyye İdil Çelikkaya[3], Mesut Parlak[1]
[1]Sivas Cumhuriyet University Faculty of Medicine, Department of Medical Pharmacology, Sivas
[2]Sivas Cumhuriyet University Faculty of Medicine, Department of Medical Education, Sivas
[3]Sivas Cumhuriyet University, Faculty of Pharmacy, Pharmacology Department, Sivas

Aim: Rational drug use is a critical issue, particularly for students in health-related fields. This study aimed to evaluate rational drug use levels and the frequency of over-the-counter (OTC) drug use among health faculty students.

Methods: This cross-sectional descriptive study was conducted between January and March 2024 among students of the Faculties of Medicine, Pharmacy, Dentistry, and the Vocational School of Health Services (SHMYO) at Sivas Cumhuriyet University. Data were collected through a questionnaire including demographics, drug use habits, and the Rational Drug Use Scale. Analyses were performed using SPSS 25.0 with descriptive statistics, chi-square test, t-test, and ANOVA.

Results: A total of 893 students participated; 68.4% were female. Faculty distribution was medicine (35.8%), SHMYO (31.0%), pharmacy (20.7%), and dentistry (12.4%). Overall, 66.2% had taken a pharmacology course. OTC drug use significantly differed across faculties ($p<0.001$); pharmacy students more often reported “never use,” while SHMYO students answered “sometimes/rarely.” Students with pharmacology training were more likely to state “never use,” while those without reported “sometimes/rarely” ($p<0.001$). Gender differences were observed: males reported higher “always use,” whereas females reported higher “rare use” ($p=0.031$). The most commonly used OTC drugs were analgesics (87.1%), cold remedies (50.8%), and vitamins (35.2%). The mean Rational Drug Use Scale score was 66.9±7.6. Female students had significantly higher scores (67.7±7.6) than males (65.4±7.6) ($p<0.001$). No significant difference was found between those with and without pharmacology training ($p=0.106$). Students with chronic diseases scored higher (68.7±7.2) compared to those without (66.8±7.7; $p=0.049$).

Conclusion: Among health faculty students, rational drug use and OTC drug use habits varied significantly by faculty, gender, and health status. Lower OTC use among pharmacy students and higher rational drug use scores among females and students with chronic diseases were notable. Faculty-specific educational and awareness programs may further promote rational drug use behaviors.

Keywords: Rational drug use, self-medication, students, pharmacology

Tiroid Kanserinde hsa-miR-217 ve CLOCK Geni İfadesinin Karşılaştırılması

Furkan Ömer Halis[1], Esra Duman[4], Nihat Zafer Utkan[2], Seda Duman Öztürk[3], Aslan Yıldırım[3], Mariya Maşta[2], Yusufhan Yazır[5], Tijen Utkan[1]
[1]Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Farmakoloji A.D. Kocaeli
[2]Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi A.D. Kocaeli
[3]Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji A.D. Kocaeli
[4]Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik A.D. Kocaeli
[5]Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, KÖGEM Kocaeli

Amaç: Tiroid kanseri, endokrin sistemin en sık görülen malignitesi olup dünya genelinde insidansı giderek artmaktadır. Kadınlarda erkeklere kıyasla üç kat daha sık görülmekte ve özellikle 30–50 yaş arasında daha yaygın tanı almaktadır. Moleküler düzeyde sirkadiyen ritim genleri ve mikroRNA'ların (miRNA) kanser biyolojisinde kritik roller üstlendiği gösterilmiştir. Bu çalışmada, tiroid kanseri dokularında miR-217 ve CLOCK geninin ekspresyon düzeylerinin karşılaştırmalı olarak incelenmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Çalışmaya, papiller tiroid karsinomu tanısı almış 20 hasta dahil edilmiştir. Cerrahi işlem sırasında aynı hastalardan tümörlü ve sağlıklı doku örnekleri elde edilerek toplam 40 örnek oluşturulmuştur. Dokulardan RNA izolasyonu yapılmış, nanodrop ile kalite ve saflık kontrolleri gerçekleştirilmiştir. Elde edilen RNA'lardan cDNA sentezi yapılmış ve hsa-miR-217 ile CLOCK gen ekspresyonları Real-Time PCR yöntemiyle analiz edilmiştir. Normalizasyon için miR-217'de U6, CLOCK geninde GAPDH referans gen olarak kullanılmıştır. Ct değerleri ΔΔCt yöntemi ile değerlendirilmiş, gruplar arası farklılıklar SPSS programında istatistiksel olarak test edilmiştir.

Bulgular: Sonuçlara göre miR-217 ekspresyonu tümörlü dokuda sağlıklı dokulara kıyasla daha düşük seyretmiş ancak fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$). CLOCK gen ekspresyonu ise tümörlü dokularda anlamlı düzeyde azalmış olarak saptanmıştır ($p<0.05$). Bu durum, tiroid kanseri patogenezinde sirkadiyen ritim bozukluklarının rol oynayabileceğini göstermektedir.

Sonuç: Elde edilen bulgular, tiroid kanseri patogenezinde sirkadiyen ritim genlerinden CLOCK'un ekspresyon düzeylerindeki değişikliklerin rol oynayabileceğini göstermektedir. CLOCK geninin anlamlı şekilde azalmış ekspresyonu, sirkadiyen biyolojinin tümör gelişimi ve ilerlemesinde potansiyel etkiler taşıyabileceğini düşündürmektedir. miR-217 ise tümörlü ve sağlı doku arasında tümörlü dokuda daha düşük de olsa istatistiksel olarak anlamlı derecede fark görülmemiştir. CLOCK geninin tanısal ve prognostik biyobelirteç olarak klinik uygulanabilirliği gelecekteki daha geniş örneklemli ve fonksiyonel çalışmalarla daha derin bir araştırmaya hedef olabilir.

Anahtar Kelimeler: Tiroid kanseri, miR-217, CLOCK geni, sirkadiyen ritim, Real-Time PCR

O52

Comparison of hsa-miR-217 and CLOCK Gene Expression in Thyroid Cancer

Furkan Ömer Halis[1], Esra Duman[4], Nihat Zafer Utkan[2], Seda Duman Öztürk[3], Aslan Yıldırım[3], Mariya Maşta[2], Yusufhan Yazır[5], Tijen Utkan[1]
[1]Kocaeli University Faculty of Medicine, Department of Pharmacology Kocaeli, Turkey
[2]Kocaeli University Faculty of Medicine, Department of General Surgery Kocaeli, Turkey
[3]Kocaeli University Faculty of Medicine, Department of Pathology Kocaeli, Turkey
[4]Kocaeli University Faculty of Medicine, Department of Medical Genetics Kocaeli, Turkey
[5]Kocaeli University Faculty of Medicine, KOGEM Kocaeli, Turkey

Objective: Thyroid cancer is the most common malignancy of the endocrine system, and its incidence is increasing worldwide. It is three times more frequent in women than in men and is most commonly diagnosed between the ages of 30 and 50. At the molecular level, circadian rhythm genes and microRNAs (miRNAs) have been shown to play critical roles in cancer biology. This study aimed to comparatively investigate the expression levels of miR-217 and the CLOCK gene in thyroid cancer tissues.

Methods: The study included 20 patients diagnosed with papillary thyroid carcinoma. From each patient, both tumor and adjacent healthy tissues were collected during surgery, yielding a total of 40 samples. RNA was isolated from the tissues, and quality and purity were assessed using a Nanodrop spectrophotometer. cDNA synthesis was performed, and the expression of hsa-miR-217 and the CLOCK gene was analyzed by Real-Time PCR. U6 was used as the reference for miR-217, while GAPDH was used as the reference gene for CLOCK. Ct values were evaluated using the ΔΔCt method, and statistical analyses of intergroup differences were performed with SPSS software.

Results: miR-217 expression levels were lower in tumor tissues compared to healthy tissues; however, this difference was not statistically significant ($p>0.05$). In contrast, CLOCK gene expression was significantly decreased in tumor tissues ($p<0.05$). These findings suggest that circadian rhythm dysregulation may play a role in the pathogenesis of thyroid cancer.

Conclusion: The findings indicate that alterations in the expression of circadian rhythm genes, particularly the CLOCK gene, may contribute to thyroid cancer pathogenesis. The significant downregulation of CLOCK suggests that circadian biology may have potential implications in tumor development and progression. The clinical applicability of the CLOCK gene as a diagnostic and prognostic biomarker may be further elucidated through future large-scale and functional studies.

Keywords: Throid Cancer, mir-217, CLOCK gene, circadian rhythm, Real-time PCR

Schizandrol A ve Schisandrin B'nin MA-10 Leydig Kanser Hücrelerinde Sitotoksik, Morfolojik ve Apoptotik Etkilerinin Araştırılması

Emrullah Kalender[1], Dilek Burukoğlu Dönmez[1], Murat Sevimli[1], Cengiz Bal[2]
[1]Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı,ESKİŞEHİR
[2]Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Biyoistatistik Anabilim Dalı,ESKİŞEHİR

MA-10 kanser hücreleri fare Leydig hücresi tümöründen köken alan hücre hatlarından biridir. Apoptozun başlamasını sağlayacak molekülleri tanımlamak, kanserli hücrelerin çoğalma mekanizmasını bilmek ve daha etkili tedaviyi geliştirmek için önemlidir. Bu tez çalışmasında, Schizandra chinensis meyvelerinden izole edilen biyoaktif bileşikler olan Schizandrol A ve Schisandrin B'nin, MA-10 Leydig kanser hücreleri üzerindeki sitotoksik, morfolojik ve apoptotik etkilerinin araştırılması amaçlamıştır. Schisandrin B (61287-37-6) ve Schizandrol A (7432-28-2) Chendu Alfa Biotecnology Co. Ltd. firmasından temin edilmiştir. Çalışmada, MA-10 Leydig kanser hücreleri in vitro olarak kültüre edilmiş ve Schizandrol A ile Schisandrin B'nin konsantrasyonları (25-20 µM) 24, 48 ve 72 saat uygulanarak MTT testi ile toksik dozları belirlenmiştir. Morfolojik incelemeler inverted mikroskop ve hematoksilen-eozin boyaması ile yapılmıştır. İmmünohistokimyasal olarak BAX, BCL-2, P53 ve JNK proteinlerinin miktarı incelenmiştir. Apoptoz yolağını değerlendirmek için akış sitometrisi ile kaspaz 3, kaspaz 7, kaspaz 9 ve Anneksin V/PI testleri, ayrıca otofajik ölüm ve oksidatif stres analizleri gerçekleştirilmiştir. Sonuçlar, Schizandrol A (IC_{50} = 25 µM) ve Schisandrin B (IC_{50} = 20 µM) dozlarının MA-10 Leydig kanser hücreleri üzerinde güçlü sitotoksik ve apoptotik etkiler gösterdiğini ortaya koymuştur. Belirlenen IC_{50} dozları, hücre hacminde küçülme, kromatin yoğunlaşması ve hücre parçalanması gibi belirgin morfolojik değişikliklere yol açmıştır. Akış sitometrisi parametrelerinde (Annexin V/PI pozitifliği, kaspaz 3, kaspaz 7 ve kaspaz 9 aktivasyonu) istatistiksel olarak anlamlı artışlar gözlenmiştir. İmmünohistokimya analizleri, Bax, Bcl-2, JNK ve p53 proteinlerinin ekspresyonunda artış olduğunu göstermiştir. Bu bulgular, her iki bileşiğin de MA-10 Leydig kanser hücrelerinde apoptozu indükleyerek ve sitotoksik etki göstererek hücre ölümüne katkıda bulunduğunu açıkça göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Hücre kültürü, Leydig, MA-10, Schizandrol A, Schisandrin B

O53

Investigation of Cytotoxic, Morphological and Apoptotic Effects of Schizandrol A and Schisandrin B on MA-10 Leydig Cancer Cells

Emrullah Kalender[1], Dilek Burukoğlu Dönmez[1], Murat Sevimli[1], Cengiz Bal[2]
[1]Eskişehir Osmangazi University Department of Histology and Embryology, ESKİSEHIR
[2]Eskişehir Osmangazi University Department of Biostatistics ESKİSEHIR

MA-10 cancer cells are one of the cell lines derived from mouse Leydig cell tumors. Identifying the molecules that trigger apoptosis is important for understanding the proliferation mechanism of cancer cells and developing more effective treatments. This thesis study aims to investigate the cytotoxic, morphological, and apoptotic effects of Schizandrol A and Schisandrin B, bioactive compounds isolated from Schizandra chinensis fruits, on MA-10 Leydig cancer cells. These items were purchased from the company. Schisandrin B (61287-37-6) and Schizandrol A (7432-28-2) were obtained from Chendu Alfa Biotecnology Co. Ltd. In the study, MA-10 Leydig cancer cells were cultured in vitro, and the toxic doses of Schizandrol A and Schisandrin B were determined using the MTT assay after applying concentrations (25-20 µM) for 24, 48, and 72 hours. Morphological examinations were performed using an inverted microscope and hematoxylin-eosin staining. The levels of BAX, BCL-2, P53, and JNK proteins were examined immunohistochemically. To evaluate the apoptosis pathway, flow cytometry assays for caspase 3, caspase 7, caspase 9, and Annexin V/PI tests were performed, along with analyses of autophagic death and oxidative stress.
The results showed that doses of Schizandrol A (IC_{50} = 25 µM) and Schisandrin B (IC_{50} = 20 µM) had strong cytotoxic and apoptotic effects on MA-10 Leydig cancer cells. The determined IC_{50} doses caused significant morphological changes such as cell volume reduction, chromatin condensation and cell fragmentation. Statistically significant increases were observed in flow cytometry parameters (Annexin V/PI positivity, caspase 3, caspase 7 and caspase 9 activation). Immunohistochemistry analyses showed increased expression of Bax, Bcl-2, JNK and p53 proteins. These findings clearly indicate that both compounds contribute to cell death by inducing apoptosis and exhibiting cytotoxic effects in MA-10 Leydig cancer cells.

Keywords: Cell culture, Leydig, MA-10, Schizandrol A, Schisandrin B

Üçlü Negatif Meme Kanserinde Progesteronun Kanser Biyolojisine Etkileri

Saliha Kasapoğlu, Musa Gürel Kukul, Hakan Gürdal
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Amaç: Üçlü negatif meme kanseri (İng. Triple negative breast cancer-TNBC), östrojen, progesteron ve HER2 reseptörlerinden yoksun, klinik açıdan sınırlı tedavi seçenekleri ve kötü prognoz ile karakterize bir meme kanseri alt tipidir. Bu nedenle TNBC'de yeni farmakolojik hedeflerin belirlenmesi kritik önem taşımaktadır. Literatürde progesteronun, özellikle doğum kontrolü ve hormon replasman tedavilerinde kullanımının yaygınlaşmasıyla birlikte, kanser gelişimini destekleyebileceği yönünde bulgular mevcuttur. TNBC hücrelerinde klasik nükleer progesteron reseptörleri bulunmamasına karşın progesteron ile ilişkili biyolojik etkiler bildirilmiştir. Son yıllarda progesteronun, nükleer reseptörlerden bağımsız olarak membran progesteron reseptörleri (mPR) ve çeşitli hücresel sinyal yolakları üzerinden işlev gösterebileceği ortaya konmuştur. Bu çalışmada, progesteronun TNBC hücrelerindeki olası kanserojen etkileri ve bu süreçte rol oynayabilecek moleküler mekanizmaların araştırılması; ayrıca mPR'lerin terapötik hedef olma potansiyelinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç-Yöntem: TNBC hücre hatları MDA-MB-231 ve MDA-MB-468, farklı konsantrasyonlarda progesteron ile tedavi edilmiştir. Hücre proliferasyonu, Incucyte Live-Cell Analysis System kullanılarak hücre çekirdeği sayısı baz alınarak değerlendirilmiş; hücre migrasyonu ise yara iyileşmesi deneyi ile analiz edilmiştir.

Bulgular: Progesteron uygulaması, MDA-MB-231 hücrelerinde konsantrasyon ve zamana bağlı olarak hücre proliferasyonunun ve hücre migrasyonunun artmasına yol açmıştır. Buna karşın MDA-MB-468 hücrelerinde progesteronun proliferatif etki göstermediği fakat yara iyileşmesini hızlandırdığı saptanmıştır.

Sonuç: Elde edilen veriler, progesteronun TNBC hücrelerinde nükleer reseptörlerden bağımsız mekanizmalar aracılığıyla tümör biyolojisini etkileyebileceğini ve bu etkinin hücre tipine özgü farklılıklar gösterebileceğini düşündürmektedir. Bulgular, TNBC'nin heterojen doğası gereği progesteronun rolünün daha ayrıntılı olarak incelenmesi gerektiğini ortaya koymakta ve membran progesteron reseptörlerinin gelecekte hedeflenebilir yeni tedavi stratejileri için umut verici olabileceğine işaret etmektedir.

(Bu çalışma, Ankara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir.)

Anahtar Kelimeler: Meme kanseri, mPR, progesteron, TNBC

O54

Effects of Progesterone on Cancer Biology in Triple Negative Breast Cancer

Saliha Kasapoğlu, Musa Gürel Kukul, Hakan Gürdal
Ankara University Faculty of Medicine, Department of Medical Pharmacology, Ankara, Türkiye

Objective: Triple-negative breast cancer (TNBC) is a breast cancer subtype with limited treatment options and poor prognosis, lacking estrogen, progesterone, HER2 receptors. Identifying novel pharmacological targets in TNBC is therefore critically important to find new alternatives for clinical management. Evidence for progesterone to promote development of cancer has steadily added up in literature, especially after its widespread use in birth control and hormone replacement therapies. Despite absence of nuclear progesterone receptors in TNBC cells, progesterone-related biological effects have been reported in TNBC cell lines. In recent years, it has been demonstrated that progesterone may function independently of nuclear receptors through membrane progesterone receptors (mPRs) and various cellular signaling pathways. This study aimed to investigate the potential carcinogenic effects of progesterone on TNBC cells and the molecular mechanisms that may play role in this process, and hence to evaluate the potential of mPRs as therapeutic targets.

Material-Method: TNBC cell lines MDA-MB-231 and MDA-MB-468 were treated with different concentrations of progesterone. Cell proliferation was assessed based on cell nuclei counts using the Incucyte Live-Cell Analysis System, and cell migration was analyzed using a wound healing assay.

Results: Progesterone administration led to a concentration and time-dependent increase in cell proliferation and migration in MDA-MB-231 cells. However, progesterone had no proliferative effect in MDA-MB-468 cells while accelerating wound healing.

Conclusion: The obtained data suggest that progesterone may affect tumor biology in TNBC cells through mechanisms independent of nuclear receptors, and that this effect may differ depending on the cell type. These findings demonstrate that further studies are needed to reveal the role of progesterone, which may be further complicated due to the heterogeneous nature of TNBC. Membrane progesterone receptors may be a promising novel target which can be a part of treatment strategies in the future.

(Supported by Ankara University Scientific Research Projects Unit)

Keywords: Breast cancer, mPR, progesterone, TNBC

S55

Antimikrobiyal Peptitlerin Antikanser Özelliklerinin In-Siliko Yöntemler ile Araştırılması

Ahmet Ozan Özgen[1], Devrim Demir Dora[2]
[1]Akdeniz Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Gen ve Hücre Tedavisi Anabilim Dalı, 07070, Antalya
[2]Akdeniz Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Gen ve Hücre Tedavisi Anabilim Dalı, 07070, Antalya; Akdeniz Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Farmakoloji Anabilim Dalı, 07070, Antalya

Amaç: Bu çalışma, antimikrobiyal peptitlerin (AMP) kanser tedavisindeki potansiyellerini öngörebilmek amacıyla çeşitli in-silico yöntem ve araçları kullanarak bir süreç geliştirmeyi hedeflemektedir. Geliştirilen süreç kapsamında, 10.000 AMP'nin antikanser etkinlikleri ile fizikokimyasal özelliklerinin tahmin edilmesi planlanmaktadır. Ayrıca, elde edilen sonuçların AMP'lerin olası ikili etkilerine ışık tutması beklenmektedir.

Yöntem: Ana (eğitim) veri seti kullanılarak, peptitlerin amino asit dizilimleri üzerinden özellik seçimi yapılmış ve bu verilerle bir makine öğrenmesi modeli eğitilmiştir. Model, antikanser etkinliğin belirlenmesi için çalışmanın temelini oluşturmaktadır. Model performansı, temel başarı metrikleri ile değerlendirilmiştir. Sonuçların normal dağılım gösterip göstermediği Shapiro-Wilk testi ile, farklı veri setlerindeki performansları ise MANOVA testi ile analiz edilmiştir. Bunun yanı sıra, peptit dizilimlerinin kümeleme işlemleri, fizikokimyasal özellik tahminleri ve üç boyutlu homoloji modellemesi için kullanılan bağımsız araçlar da sürece entegre edilmiştir.

Bulgular: En yüksek performans, rastgele orman algoritması ile amino asit ve dipeptit kompozisyonu özellik kombinasyonu kullanılarak elde edilmiştir. Geliştirilen makine öğrenmesi modeli, bağımsız (validasyon) veri setinde %79,5 doğruluk oranı göstermiştir. Ana ve bağımsız veri setlerindeki performanslar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır. Ayrıca, deneysel veri setinde test edilen 10.000 peptitten, antikanser etkinlik gösteren ve optimal fizikokimyasal özelliklere sahip 1.648 peptit belirlenmiştir.

Sonuç: Geliştirilen makine öğrenmesi modeli ve süreç, antikanser etkili ve ilaç formülasyonları için uygun özelliklere sahip peptitlerin in-silico olarak araştırılmasına olanak sağlamaktadır. Elde edilen bulgular, AMP'lerin antikanser özelliklerinin daha iyi anlaşılması ve bu peptitlerin kanser tedavisindeki potansiyel uygulamalarının geliştirilmesi açısından değerli bilgiler sunmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Antimikrobiyal peptitler, antikanser peptitler, makine öğrenimi, özellik seçimi, in siliko

O55

In Silico Investigation of Anticancer Properties of Antimicrobial Peptides

Ahmet Ozan Özgen[1], Devrim Demir Dora[2]
[1]Akdeniz University, Institute of Health Sciences, Department of Gene and Cell Therapy, 07070, Antalya
[2]Akdeniz University, Institute of Health Sciences, Department of Gene and Cell Therapy, 07070, Antalya; Akdeniz University, Institute of Health Sciences, Department of Pharmacology, 07070, Antalya

Objective: This study aims to develop a process using various in-silico methods and tools to predict the anticancer activity of antimicrobial peptides (AMPs). Within this process, the anticancer activities and physicochemical properties of 10,000 AMPs will be estimated. Furthermore, the results are expected to shed light on the possible dual effects of AMPs.

Methods: Using the main (training) dataset, feature selection was performed based on peptide amino acid sequences, and a machine learning model was trained. This model forms the foundation for detecting anticancer activity. Model performance was evaluated using standard success metrics. The normality of the results was assessed with the Shapiro-Wilk test, and performance across different datasets was analyzed using the MANOVA test. Additionally, independent tools for peptide sequence clustering, physicochemical property prediction, and three-dimensional homology modeling were integrated into the process.

Results: The best-performing model was obtained using the random forest algorithm combined with amino acid and dipeptide composition features. The developed machine learning model achieved an accuracy of 79.5% on the independent (validation) dataset. No statistically significant difference was observed between the performances on the primary and independent datasets. Moreover, among the 10,000 peptides tested in the experimental dataset, 1,648 peptides were identified as having anticancer activity and optimal physicochemical properties.

Conclusion: The developed machine learning model and process enable in-silico exploration of peptides with anticancer activity and optimal properties for drug formulations. The findings provide valuable insights into the anticancer characteristics of AMPs and contribute to advancing their potential applications in cancer therapy.

Keywords: Antimicrobial peptides, anticancer peptides, machine learning, feature selection, in silico

Sıçanlarda Akut İmmobilizasyon Stresi ve Travma Sonrası Stres Bozukluğu Modellerinde Serum Endokannabinoid ve N-Açiletanolamin Düzeyleri ve Beyin Düzeyleri Arasında Bir İlişki Var mı?

Ruhan Deniz Topuz, Buse Çevik, Kürşat Güler, Özgür Gündüz, Çetin Hakan Karadağ, Ahmet Ulugöl
Trakya Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı

Amaç: Endokannabinoid sistem, psikiyatrik bozukluklarda, özellikle depresyon, anksiyete, travma sonrası stres bozukluğu ve şizofrenide kritik bir rol oynar. Dolaşımdaki endokannabinoidlerin tek kaynağının beyin olmamasına ve düzeylerinin birçok faktörden etkilenebilmesine rağmen, birçok çalışmada serum endokannabinoid düzeylerinin psikiyatrik bozukluklarda biyobelirteç olarak kullanılabileceği vurgulanmaktadır. Bu çalışmada, iki farklı stres modelinde serum endokannabinoid ve N-açiletanolamin konsantrasyonlarının beyin düzeylerini yansıtıp yansıtmadığını incelemeyi amaçladık.

Gereç-Yöntem: Bu çalışmada, toplam 27 adet 8-10 haftalık Wistar albino erkek sıçan kullanıldı. Sıçanlar kontrol, akut immobilizasyon stresi (AIS) ve travma sonrası stres bozukluğu (TSSB) modeli olarak gruplandırıldı. Tüm gruplara rota rod performans, zorlu yüzdürme, açık alan ve yükseltilmiş artı labirent testleri yapıldı. Davranış deneylerini tamamlayan sıçanlardan örnekler alınarak serum, hipokampus, amigdala ve korteksdeki endokannabinoid ve N-açiletanolamin düzeyleri LC-MS/MS ile ölçüldü. Bu çalışma Trakya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri tarafından TÜBAP-2023/78 kayıt numarası ile desteklenmiştir.

Bulgular: AIS grubunda amigdalada PEA hariç her iki modelde de amigdala ve hipokampusta AEA, PEA ve OEA düzeylerinde artışlar, 2-AG düzeylerinde ise azalma vardı. Kortekste AEA, PEA, OEA seviyeleri her iki modelde de değişmezken, 2 -AG seviyeleri sadece AIS modelinde azaldı. Tüm gruplarda serum AEA ve 2-AG düzeylerinde değişiklik olmadı; TSSB grubunda serum PEA düzeyleri daha yüksek, OEA düzeyleri ise hem AIS hem de TSSB gruplarında daha düşüktü. Ayrıca, serum endokannabinoid ve N-açiletanolamin düzeyleri beyin bölgelerindeki düzeylerin korelasyon analizi ile değerlendirildiğinde herhangi bir korelasyon bulunmadı

Sonuç: Sonuçlarımız, iki sıçan stres modelinde serum ve belirli beyin bölgeleri arasında endokannabinoid ve N-açiletanolamin düzeylerinde herhangi bir korelasyon olmadığını göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Endokannabinoid, N-Açiletanolamin, stres

O56

Is There a Relationship Between Serum Endocannabinoid and N-Acylethanolamine Levels and Brain Levels in Models of Acute Immobilization Stress and Post-Traumatic Stress Disorder in Rats?

Ruhan Deniz Topuz, Buse Çevik, Kürşat Güler, Özgür Gündüz, Çetin Hakan Karadağ, Ahmet Ulugöl
Trakya University, Faculty of Medicine, Department of Pharmacology

Aim: The endocannabinoid system plays a critical role in psychiatric disorders, particularly depression, anxiety, post-traumatic stress disorder, and schizophrenia. Although the brain is not the sole source of circulating endocannabinoids and their levels can be influenced by many factors, numerous studies have emphasised that serum endocannabinoid levels could be used as biomarkers in psychiatric disorders. In this study, we aimed to investigate whether serum endocannabinoid and N-acylethanolamine concentrations reflect brain levels in two different stress models.

Materials-Methods: A total of 27 male Wistar albino rats aged 8-10 weeks were used in this study. The rats were grouped into control, acute immobilisation stress (AIS) and post-traumatic stress disorder (PTSD) models. Rota rod performance, forced swim, open field and elevated plus maze tests were performed in all groups. After behavioural experiments, samples were collected from rats and endocannabinoid and N-acylethanolamine levels in serum, hippocampus, amygdala, and cortex were measured by LC-MS/MS. This study was supported by Trakya University Scientific Research Projects under registration number TÜBAP-2023/78.

Results: There were increases in AEA, PEA, and OEA levels in the amygdala and hippocampus in both models, except for PEA in the amygdala in AIS model, and decreases in 2-AG levels. In the cortex, AEA, PEA, and OEA levels remained unchanged in both models, while 2-AG levels decreased only in the AIS model. There were no changes in serum AEA and 2-AG levels in all groups; serum PEA levels were higher in the TSSB group, while OEA levels were lower in both the AIS and TSSB groups. Furthermore, no correlation was found when serum endocannabinoid and N-acylethanolamine levels were evaluated by correlation analysis with brain region levels.

Conclusion: Our results indicate that there is no correlation between serum and specific brain region endocannabinoid and N-acyl ethanolamine levels in two rat stress models.

Keywords: Endocannabinoid, LC/MS-MS, N-acylethanolamine, stress

Miyokardiyal İskemi/Reperfüzyon Hasarında Ferroptozun ve Mitokondriyal Fisyonun Rolü: İskemik Ardkoşullanma ve Mitokondriyal Fisyon İnhibitörünün Etkisi

Zeynep Özdemir[1], Sümeyye Keskin[2], Gülnur Aslan[1], Merve Yılmaz Bozoğlan[3], Engin Şahna[4]
[1]Fırat Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji Ana Bilim Dalı, Elazığ
[2]Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Ana Bilim Dalı, Bursa
[3]Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Ana Bilim Dalı, Elazığ
[4]Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Ana Bilim Dalı, İzmir

Amaç: Kardiyak kan akışının azalmasına bağlı olarak oksijen arzı ile talebi arasındaki dengesizlik sonucu gelişen iskemik hasarı sınırlamak amacıyla başlatılan reperfüzyon sürecinde, paradoksal olarak iskemiye bağlı hasar şiddetlenerek miyokardiyal iskemi/reperfüzyon (IR) hasarı meydana gelmektedir. Ferroptoz, miyokardiyal IR hasarında etkili bir hücre ölüm şekli olup hasar mekanizmasının mitokondri ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Miyokardiyal IR hasarında klinik tabloyu iyileştirmek için koruyucu yaklaşımlar bulunmaktadır. İskemik ardkoşullanma (PostC), mekanik olarak iskemi sonrası kısa IR periyotlarının uygulanması olup mitokondriyal fisyon inhibitörü-1 (Mdivi-1), mitokondri temelli farmakolojik bir yaklaşımdır. Bu çalışmada miyokardiyal IR hasarında ve PostC ile Mdivi-1'in miyokardiyal IR hasarındaki etkisinde erroptozun rolünü ortaya koymak amaçlanmıştır.

Yöntem: Çalışmada Spraque Dawley cinsi 91 adet erkek sıçan, nekroz alanı hesaplamaları ve moleküler analizler olmak üzere iki ana gruba ayrıldı. IR uygulaması sol koroner artere 30 dakika iskemi, 120 dakika reperfüzyon olarak uygulandı. PostC ise reperfüzyon başlangıcında 10 saniye iskemi, 10 saniye reperfüzyon olarak üç periyot şeklinde uygulandı. Mdivi-1 ise reperfüzyon başlangıcında intraperitoneal yolla 1,2 mg/kg uygulandı. Miyokardiyal nekroz alanı tetrazolyum klorid boyama ile belirlendi. Mitokondriyal fisyon için Dinamin ile ilişkili protein 1 (DRP1) ve ferroptoz için Açil-koa sentetaz uzun zincirli aile üyesi 4 (ACSL4) kalp dokusunda Western blot ile; 12S ribozomal ribonükleik asit tip-c mitokondriyal açık okuma çerçevesi (MOTS-c) ise serumda Enzime bağlı immünosorban yöntem ile ölçüldü.

Bulgular: IR ile artan nekroz alanı (39,67±3,28), PostC (31,27±2,91) ve Mdivi-1 (34,23±2,45) ile anlamlı azaldı. ACSL4, IR ile anlamlı artarken (100±13,62/161,4±17,99) PostC (127,3±8,63) ve Mdivi-1 (129,1±9,43) ile anlamlı azaldı; MOTS-c ise IR ile azalırken (0,26±0,01/0,13±0,01) PostC (0,16±0,01) ve Mdivi-1 (0,17±0,01) ile anlamlı arttı. DRP1 düzeyi ise IR ile anlamlı artarken (100±12,41/210,7±14,58) PostC (130,8±8,20) ve Mdivi-1 (169,9±18,85) ile anlamlı azaldı.

Sonuç: Miyokardiyal IR'nin patofizyolojik mekanizmasında ferroptoz ve mitokondriyal fisyon, moleküler düzeyde rol oynayabilir. Miyokardiyal IR hasarında Mdivi-1 ve PostC'nin koruyuculuğuna ferroptoz ve mitokondriyal fisyon inhibisyonu eşlik edebilir.

Anahtar Kelimeler: Miyokardiyal iskemi/reperfüzyon, Ferroptoz, Mitokondri, Ardkoşullanma

O57

The Role of Ferroptosis and Mitochondrial Fission in Myocardial Ischemia/Reperfusion Injury: Effects of Ischemic Postconditioning and Mitochondrial Fission Inhibitor

Zeynep Özdemir[1], Sümeyye Keskin[2], Gülnur Aslan[1], Merve Yılmaz Bozoğlan[3], Engin Şahna[4]
[1]Department of Pharmacology, Faculty of Pharmacy, Firat University, Elazig, Turkey
[2]Department of Medical Pharmacology, Faculty of Medicine, Uludağ University, Bursa, Turkey
[3]Department of Medical Pharmacology, Faculty of Medicine, Firat University, Elazig, Turkey
[4]Department of Medical Pharmacology, Faculty of Medicine, Dokuz Eylül University, Izmir, Turkey

Objectives: Reperfusion, although initiated to restore oxygen supply after ischemia, paradoxically exacerbates damage, leading to myocardial ischemia/reperfusion (IR) injury. Ferroptosis, a regulated form of cell death, has emerged as an important mechanism in IR, linked to mitochondrial dysfunction. Protective strategies include ischemic postconditioning (PostC), involving brief cycles of ischemia and reperfusion at the onset of reperfusion, and pharmacological inhibition of mitochondrial fission using mitochondrial division inhibitor-1 (Mdivi-1). This study aimed to clarify the role of ferroptosis in IR injury and in the cardioprotective actions of PostC and Mdivi-1.

Methods: Ninety-one male Sprague-Dawley rats were allocated for necrosis and molecular analyses. IR was induced by 30 min left coronary artery ligation followed by 120 min reperfusion. PostC consisted of three cycles of 10 s ischemia/10 s reperfusion at reperfusion onset. Mdivi-1 was administered intraperitoneally (1,2 mg/kg) at the onset of reperfusion. Necrosis was assessed by 2,3,5-triphenyltetrazolium chloride staining. Western blotting measured dynamin-related protein 1 (DRP1) (mitochondrial fission) and acyl-CoA synthetase long-chain family member 4 (ACSL4) (ferroptosis) in cardiac tissue, while serum levels of 12S ribosomal ribonucleic acid type-c mitochondrial open reading frame (MOTS-c) were determined by ELISA.

Results: The necrotic area, which increased with IR (39,67±3,28), was significantly reduced by PostC (31,27±2,91) and Mdivi-1 (34,23±2,45). ACSL4 expression increased significantly in IR (100±13,62/161,4±17,99) but was reduced by PostC (127,3±8,63) and Mdivi-1 (129,1±9,43). MOTS-c levels decreased in IR (0,26±0,01/0,13±0,01), whereas PostC (0,16±0,01) and Mdivi-1 (0,17±0,01) significantly increased its levels. DRP1 expression also increased in IR (100± 12,41/210,7±14,58) but was significantly reduced by PostC (130,8±8,20) and Mdivi-1 (169,9±18,85).

Conclusions: Ferroptosis and mitochondrial fission may play a role at the molecular level in the pathophysiology of myocardial IR injury. The cardioprotective effects of PostC and Mdivi-1 in myocardial IR may be accompanied by the inhibition of ferroptosis and mitochondrial fission.

Keywords: Myocardial ischemia/reperfusion, Ferroptosis, Mitochondria, Postconditioning

‘DRESS’ (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms) Sendromu: Olgu Sunumlarının Sistematik Derlemesi

Özkan Kam[1], Mehmet Zahid Çetinkaya[1], Nebile Hatiboğlu[2], Berna Terzioğlu Bebitoğlu[3], Elif Oğuz[1]
[1]İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Ana Bilim Dalı, İstanbul
[2]T.C. Sağlık Bakanlığı Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara
[3]Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Ana Bilim Dalı, İstanbul

Amaç: DRESS sendromu, ateş, döküntü, lenfadenopati, iç organ tutulumu ve hematolojik değişikliklerle karakterize, potansiyel olarak yaşamı tehdit eden ilaca bağlı aşırı duyarlılık sendromudur. Klinik tablonun heterojenliği tanı ve tedaviyi güçleştirmektedir. Bu çalışmada, son bir yılda yayımlanan DRESS vaka raporları incelenerek hasta özellikleri, ilaçlar, organ tutulumları, tedavi ve sonuçlar değerlendirilmiştir.

Yöntem: Temmuz 2024–Temmuz 2025 arasında PubMed‘de yayımlanan olgu sunumları DRESS ile ilgili MeSH anahtar kelimeleri kullanılarak sistematik olarak tarandı. RegiSCAR kriterlerine göre DRESS tanısı kesin veya muhtemel olan 56 olgu sunumu çalışmaya dahil edildi. Demografik veriler, sorumlu tutulan ilaç grupları, latent dönem, organ tutulumları, uygulanan tedaviler ve klinik sonuçlar değerlendirildi.

Bulgular: Toplam 56 olgunun ortalama yaşı 41,5 (4–83) idi; 32’si kadın, 24’ü erkekti. Kadınların ortalama yaşı 41, erkeklerin ortalama yaşı 42,5 olarak bulundu. En sık sorumlu tutulan ilaç grupları antibiyotikler (%37), antineoplastik ajanlar (%20), antiepileptikler (%11), anti-gut ilaçlar (%7) ve antitüberküloz ilaçlardı (%4). Latent dönem 2 gün–6 ay arasında olup ortalama 4 haftaydı. Hastaların %91’inde en az bir iç organ tutulumu vardı; en sık karaciğer (%80), böbrek (%43) ve akciğer (%16) tutulumu saptandı. Tedavide en sık kortikosteroidler tercih edilmişti; ağır olgularda ek olarak intravenöz immünglobulin (IVIG) kullanılmıştı. Mortalite oranı %10,7 idi.

Sonuç: Son bir yılda yayımlanan DRESS olgularının analizi, sendromun geniş klinik yelpazesini ve mortalite riskini ortaya koymaktadır. Şüpheli ilaçların çeşitliliği, değişken latent dönemler ve çoklu organ tutulumları tanıyı zorlaştırmaktadır. Kortikosteroidler halen tedavinin temelini oluştururken, mortalite oranı klinik önemin sürdüğünü göstermektedir. Bulgular, DRESS’in erken tanınması ve uygun tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesinde klinisyenlere yol gösterici olabilir.

Anahtar Kelimeler: DRESS, Eozinofili, İç organ tutulumu, İlaç alerjisi, İlaç aşırı duyarlılık sendromu

O58

'DRESS' (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms) Syndrome: Systematic Review of Case Reports

Özkan Kam[1], Mehmet Zahid Çetinkaya[1], Nebile Hatiboğlu[2], Berna Terzioğlu Bebitoğlu[3], Elif Oğuz[1]

[1]Istanbul Medeniyet University Faculty Of Medicine, Department Of Medical Pharmacology, Istanbul

[2]T.C. Ministry of Health Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Oncology Training and Research Hospital, Ankara

[3]Marmara University Faculty Of Medicine, Department Of Medical Pharmacology, Istanbul

Objective: DRESS syndrome is a potentially life threatening, drug-induced hypersensitivity syndrome characterized by fever, rash, lymphadenopathy, internal organ involvement, and hematologic abnormalities. The heterogeneity of the clinical picture complicates diagnosis and treatment. In this study, case reports of DRESS published in the last year were reviewed to evaluate patient characteristics, drugs, organ involvement, treatments, and outcomes.

Methods: Case reports published in PubMed between July 2024 and July 2025 were systematically searched using MeSH keywords related to DRESS. 56 case reports with a definite or probable diagnosis of DRESS according to RegiSCAR criteria were included. Demographic data, implicated drug classes, latency period, organ involvement, treatments administered, and clinical outcomes were assessed.

Results: The mean age of the 56 patients was 41.5 years (4–83); 32 were female and 24 were male. The mean age was 41 years for females and 42.5 years for males. The most frequently implicated drug classes were antibiotics (37%), antineoplastic agents (20%), antiepileptics (11%), antigout drugs (7%) and antituberculosis drugs (4%). The latency period ranged from 2 days to 6 months, with a mean of 4 weeks. At least one internal organ was involved in 91% of patients; the most commonly affected organs were the liver (80%), kidneys (43%), and lungs (16%). Corticosteroids were the most commonly preferred treatment; intravenous immunoglobulin (IVIG) was additionally used in severe cases. The mortality rate was 10.7%.

Conclusion: Analysis of DRESS cases published in the past year highlights the syndrome's broad clinical spectrum and mortality risk. The diversity of suspected drugs, variable latency periods, and multi-organ involvement make diagnosis challenging. While corticosteroids remain the mainstay of therapy, the observed mortality rate underscores the ongoing clinical significance. These findings may guide clinicians in early recognition of DRESS and in developing appropriate treatment approaches.

Keywords: DRESS, Drug allergy, Drug hypersensitivity syndrome, Eosinophilia, Organ involvement

Kanser Hastalarında Fitoterapi Kullanımına İlişkin Olgu Sunumlarının Sistematik Analizi

Nebile Hatiboğlu[1], Nihal Kayır[2], Cafer Yıldırım[3], Özkan Kam[4]
[1]Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Faz 1 Klinik Araştırma Merkezi ve İlaç Danışma Merkezi, Ankara, Türkiye
[2]Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi İlaç Danışma Merkezi, Ankara, Türkiye
[3]Ankara Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Temel Tıp Bilimleri Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
[4]İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Amaç: Kanser hastalarında fitoterapi kullanımına ilişkin mevcut literatür, etkinlik ve güvenliğe ilişkin veriler açısından sınırlı ve sistematik değerlendirmeden uzaktır. Bu sistematik derleme, 01.01.1965–01.10.2025 tarihleri arasında yayımlanmış, kanser hastalarında fitoterapi kullanımını bildiren olgu sunumları ve olgu serilerini belirleyerek sistematik biçimde analiz etmeyi amaçlamıştır.

Yöntem: Literatür taraması PubMed veritabanında “phytotherapy” ve “cancer” anahtar terimleri kullanılarak gerçekleştirildi. Çalışma türü filtresi; Case Reports, popülasyon filtresi; Humans, arama tarih aralığı 01.01.1965–01.10.2025 olarak belirlendi. İngilizce tam metnine erişilebilen, malignite tanısı bulunan ve bitkisel ürün kullanımına ilişkin tümör yanıtı, semptomatik değişiklik veya advers olay verisi içeren olgular çalışmaya dahil edildi. Bitkisel olmayan ürün kullanımı, malignite dışı olgular veya klinik sonuç verisi bulunmayan yayınlar hariç tutuldu.

Bulgular: Dahil etme ve hariç tutma kriterlerine uyan otuz bir kayıt değerlendirildi ve yirmi dört olgu sunumu ile yedi olgu serisinden oluşan altmış olgu çalışmaya dahil edildi. En sık kullanılan bitkisel ürünler; Viscum album, Rhus verniciflua ve Podophyllum emodi türevleri idi. Fitoterapötik ürünlerin otuz sekiz olguda, diğer bitkisel ürünlerin on olguda kullanıldığı, on iki olguda ise kombine halde kullanıldığı saptandı. Olguların en sık Güney Kore (on sekiz olgu) ve Hindistan’dan (on altı olgu) bildirildiği belirlendi. Olgularda en sık belirlenen malignite tanıları; gastrointestinal sistem tümörleri, solunum sistemi/ toraks tümörleri ve genitoüriner sistem tümörleri idi. Olguların yirmi altısı Evre IV malignite tanısına sahipti. Bitkisel ürün kullanan yirmi iki olguda tam veya kısmi yanıt, on altı olguda stabil hastalık, on dört olguda progresyon tespit edildi. En sık görülen advers olaylar lokal enjeksiyon bölgesi reaksiyonu, ateş, kaşıntı, hepatotoksisite ve hipokalemi idi.

Sonuç: Elde edilen veriler, kanser hastalarında bitkisel ürün kullanımına ilişkin olgu sunumlarının sınırlı ve heterojen olduğunu, standardize olmayan şekilde raporlandığını ve advers olay raporlamalarının eksik olduğunu göstermektedir. Fitoterapiye yönelik bilimsel kanıtların güçlendirilebilmesi için; standardize ürünler, doğru raporlama ve iyi tasarlanmış prospektif çalışmalarla sistematik şekilde veri toplanması gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: fitoterapi, kanser, olgu sunumu, sistematik derleme, advers olay

O59

Systematic Analysis of Case Reports on Phytotherapy Use in Cancer Patients

Nebile Hatiboğlu[1], Nihal Kayır[2], Cafer Yıldırım[3], Özkan Kam[4]
[1]Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Oncology Training and Research Hospital Phase 1 Clinical Research Center and Drug Information Center, Ankara, Türkiye
[2]Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Oncology Training and Research Hospital, Drug Information Center, Ankara, Türkiye
[3]Ankara University, Faculty of Dentistry, Department of Basic Medical Sciences, Ankara, Türkiye
[4]Istanbul Medeniyet University, Faculty of Medicine, Department of Medical Pharmacology, Istanbul, Türkiye

Objective: The existing literature on phytotherapy use in cancer patients is limited and lacks systematic evaluation regarding efficacy and safety. This systematic review aimed to identify and analyze case reports and case series reporting phytotherapy use in cancer patients published between January 1, 1965, and October 1, 2025.

Methods: A PubMed search was conducted using the keywords “phytotherapy” and “cancer.” Filters were set to Case Reports, Humans, and the date range January 1, 1965–October 1, 2025. Cases were included if an English full text was available, malignancy was present, and tumor response, symptomatic change, or adverse event data related to herbal product use were reported. Publications on non-herbal products, non-malignant cases, or those lacking clinical outcome data were excluded.

Results: Thirty-one records meeting the criteria were evaluated, yielding sixty cases from twenty-four case reports and seven case series. The most frequently used herbal products were Viscum album, Rhus verniciflua, and Podophyllum emodi derivatives. Phytotherapeutic products were used in thirty-eight cases, other herbal products in ten, and a combination in twelve. Most cases originated from South Korea (eighteen) and India (sixteen). Common malignancies were gastrointestinal, respiratory/thoracic, and genitourinary tumors. Twenty-six patients had Stage IV disease. Complete or partial response occurred in twenty-two cases, stable disease in sixteen, and progression in fourteen. Frequently reported adverse events included injection-site reactions, fever, pruritus, hepatotoxicity, and hypokalemia.

Conclusion: The findings indicate that reports of herbal product use in cancer patients are limited, heterogeneous, non-standardized, and often lack adequate adverse event documentation. Strengthening the evidence base for phytotherapy requires systematic data collection using standardized products, accurate reporting, and well-designed prospective studies.

Keywords: phytotherapy, cancer, case report, systematic review, adverse event

S60

Oriental Tütün Üretiminde Kotinin Düzey Takibi: Yeşil Tütün Hastalığı Risk Değerlendirmesi

Neslihan Düzenli, Mert Deniz Değerli, Burak Cem Soner
Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, İzmir Demokrasi Üniversitesi Tıp Fakültesi, İzmir, Türkiye

Amaç: Yeşil Tütün Hastalığı (GTS), ıslak tütün yapraklarından nikotinin ciltten emilmesiyle gelişen tütün toplayıcıları için önemli bir akut nikotin toksisitesidir. Bu çalışmada, hastalığa spesifik semptomlara ek olarak idrarda kotinin düzeyine dayalı objektif bir değerlendirme yöntemi geliştirmek ve risk faktörlerini belirlemek amaçlanmıştır.

Yöntem: 2023 yılı Haziran-Eylül döneminde Ege Bölgesi'ndeki (Aydın, Denizli, Manisa, Uşak, İzmir) 321 oriental tütün toplayıcısı yürütülen çalışmada, katılımcıların demografik verileri ve sağlık bilgileri kayıt altına alınmıştır. Örneklemin seçiminde tabakalı basit rastgele örnekleme (T-SRS) yöntemi kullanılmıştır. İllere göre tabakalama yapılmıştır. Hasat döneminde 10 gün arayla 9 idrar örneği toplanmış ve eş zamanlı semptomlar sorgulandı. İdrar örneklerinde kotinin ve kreatinin düzeyleri (ng/mL) LC-MS/MS yöntemiyle ölçüldü.

Bulgular: Katılımcıların %61.6'sı erkek (n=197), %38.4'ü kadındı (n=123). Sigara kullanım oranı toplamda %32.2, erkeklerde %48.2, kadınlarda %6.5 olup sigara kullanımı erkek katılımcılarda anlamlı olarak yüksekti ($p<0.0001$). Sigara kullanımı ile eğitim ve gelir düzeyi ile arasında ilişki saptanmamıştır. Katılımcıların %21.1'inin tanı almış hastalığı mevcuttur; bunların %33.4'ü diyabet ve hipertansiyon tanısı taşımaktadır. En fazla kronik kullanılan ilaçlar kardiyovasküler sistem ilaçları ve antidiyabetiklerdi (%45.4). GTS semptomu olarak en sık baş dönmesi (%36.1), bulantı (%22.2), baş ağrısı (%11.1) ve kusma (%8.3) olarak bildirildi. Kotinin/Kreatinin (ng/mg) mean±SD skoru 2956.17±3878.18 idi (minimum: 380.71, maksimum 36732.53). Cinsiyetler arası kotinin düzeylerinde anlamlı fark gözlenmedi.

Sonuç: Bu çalışma, tütün hasadı süresince nikotin maruziyetini düzenli ve ayrıntılı biçimde değerlendiren ilk prospektif çalışmadır. Sınırlı sayıda çalışmada GTS tanısında bir biyobelirteç olarak idrar kotinin düzeyleri çalışılmış olsa da net bir eşik değer belirlenememiştir. GTS'nin semptomları ve yüksek kotinin/kreatinin oranları ile karakterize olarak GTS insidansı %4.67 olarak saptanmıştır. Bulgularımız ayrıca, GTS tanısının daha spesifik GTS tanısında biyobelirteçlerin belirlenmesi gerekliliğine işaret etmektedir. Tütün toplayıcılarında nikotin maruziyeti yalnızca GTS ile sınırlı kalmamakta, kotinine bağlı DNA hasarı ve olası karsinojenik etkiler açısından da değerlendirilmesi gereken çok daha geniş bir risk profiline işaret etmektedir.

Anahtar Kelimeler: Kotinin, Oriental tütün, Sigara, Yeşil tütün hastalığı

O60

Monitoring Cotinine Levels in Oriental Tobacco Production: Risk Assessment of Green Tobacco Sickness

Neslihan Düzenli, Mert Deniz Değerli, Burak Cem Soner
Department of Medical Pharmacology, Izmir Democracy University, Izmir, Türkiye

Objective: Green Tobacco Sickness (GTS), an acute nicotine toxicity, arises from the dermal absorption of nicotine from wet tobacco leaves and is an important risk for tobacco harvesters. This study aimed to establish an objective assessment method based on urine cotinine levels besides disease-specific symptoms, and to identify risk factors.

Method: The study was conducted with 321 oriental tobacco harvesters in the Aegean Region (Aydın, Denizli, Manisa, Uşak, Izmir) in June-September 2023. Demographic data and health information were recorded. The sample size was selected using stratified simple random sampling by province. Nine urine samples were collected at 10-day intervals and simultaneous symptoms were questioned. Urine cotinine and creatinine levels (ng/mL) were measured using LC-MS/MS.

Results: 61.6% of the participants were male (n=197), while and 38.4% were female (n=123). Smoking rate was 32.2% and significantly higher in men (48.2%) than women (6.5%) $p<0.0001$). No association was found between smoking and education or income level. 21.1% of the participants had a diagnosed disease, 33.4% of whom had diabetes or hypertension. The most commonly used chronic medications were cardiovascular system and antidiabetic drugs (45.4%). The most frequently reported GTS symptoms were dizziness (36.1%), nausea (22.2%), headache (11.1%), and vomiting (8.3%). No significant difference in cotinine levels was observed between genders. The mean±SD of cotinine/creatinine (ng/mg) was 2956.17±3878.18 (minimum:380.71, maximum:36732.53).

Conclusion: This is the first prospective study to comprehensively assess nicotine exposure during harvesting tobacco. The GTS incidence, characterized by symptoms and high cotinine/creatinine ratios, was 4.67%. Although few studies have investigated urine cotinine levels for GTS diagnosis, a definitive threshold value has not been established. Our findings also highlight the need to identify more specific biomarkers for GTS diagnosis. Nicotine exposure is not limited to GTS alone in tobacco harvesters but also poses a risk that should be evaluated for cotinine-related carcinogenic effects.

Keywords: Cigarette, Cotinine, Green Tobacco Sickness, Oriental Tobacco

S61

Teratoloji Bilgi Servisine Sık Yapılan İlaç Başvurularının İncelenmesi

Onur Çolak, Onur Gültekin, Gül Sena Demirer Yüksel, Caner Keleş, Gökay Ülker, Şeyhmus Gavaş, Nusret Uysal, Zeynep Us, Mert Kaşkal, Ahmet Akıcı
Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Tıp Fakültesi, Marmara Üniversitesi, İstanbul

Amaç: Teratoloji Bilgilendirme Servisleri (TBS), sağlık profesyonellerine ve gebelere ilaç maruziyetine ilişkin kanıta dayalı bilgi sağlayarak gebelikte güvenli farmakoterapiye katkı sunmaktadır. Bu çalışmada TBS hizmeti veren İstanbul'daki bir merkeze sık yapılan ilaç danışma başvurularının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Çalışmada 2025 yılı öncesinde Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesinin TBS birimine başvurmuş 3386 olgu için danışılan toplam 8379 ilaç kaydının içinden Anatomik Terapötik Kimyasal (ATC) sınıflandırma sisteminin 5. düzey (ATC-5) bilgisi bulunanların (n=8119 ilaç) TBS başvuru sıklık sıralaması yapılmıştır. İlk 20 sırada yer alan toplam 2436 ilaç (%30,0) başvurusu tekil ve çoğul ilaç olması özelinde ayrıntılı incelenmiştir.

Bulgular: İncelenen 2436 ilaç içerisinde en sık deksketoprofen (%7,0), amoksisilin–klavulanat (%6,6), diklofenak (%6,4), parasetamol (%6,4) ve levetirasetam (%6,3) için TBS'ye danışıldığı saptanmıştır. En sık başvurulan ilaç grupları dağılımlarının ATC-1 düzeyinde sırasıyla, "sinir sistemi" (N, %25,4), "kas–iskelet sistemi" (M, %22,3), "sistemik antienfektifler" (J, %10,7), "gastrointestinal kanal ve metabolizma" (A, %9,3), "genitoüriner sistem ve cinsiyet hormonları" (G, %9,1) ve ATC-3 düzeyinde ise sırasıyla, "nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar" (M01A, %17,2), "antiepileptikler" (N03A, %10,3), "antidepresanlar" (N06A, %8,6), "beta-laktam antibakteriyeller, penisilinler" (J01C, %6,6) ve "diğer analjezikler ve antipiretikler" (N02B, %6,4) olduğu tespit edilmiştir. Bu ilaçların tekil başvuru sıklığının ise kolşisin, medroksiprogesteron, levetirasetam, sertralin, metilprednizolon şeklinde sıralanmış olduğu, karma analizde en fazla danışılan deksketoprofen (%2,3), amoksisilin–klavulanat (%2,0), parasetamolün (%0,9) sıralamasının ise 10., 12. ve 19. olarak değiştiği saptanmıştır.

Sonuç: TBS'ye öncelikle danışılma talebinde bulunulan olgular kolşisin, medroksiprogesteron gibi gebelikte risk değerlendirmesine daha çok ihtiyaç hissedilen ilaçlardan oluşmaktaydı. Tekil başvurulara odaklanılmayan analizlerde en sık danışılan ilaçların her ne kadar analjezik, antibiyotik, antiepileptik ve antidepresan gruplarında yoğunlaştığı görülse de bunların önemli bir kısmının çoklu ilaç kullananların asıl danıştıklarının yanında eşlik eden (parasetamol gibi analjezikler vb.) ilaçlar olduğu dikkati çekmektedir. Bu tespitler gebelikte güvenli ilaç kullanımına ilişkin düzenlemelere ve TBS hizmetinin muhataplarına yol gösterici olması beklenmektedir.

Anahtar Kelimeler: Gebelik, ilaç maruziyeti, teratoloji bilgilendirme servisi

O61

Analysis of Frequently Consulted Drugs in a Teratology Information Service

Onur Çolak, Onur Gültekin, Gül Sena Demirer Yüksel, Caner Keleş, Gökay Ülker, Şeyhmus Gavaş, Nusret Uysal, Zeynep Us, Mert Kaşkal, Ahmet Akıcı
Department of Medical Pharmacology, Faculty of Medicine, Marmara University, Istanbul

Objective: Teratology Information Services (TIS) promote safe pharmacotherapy during pregnancy by providing evidence-based guidance on drug exposures to healthcare professionals and pregnant individuals. This study aimed to identify the most frequently consulted drugs in a TIS center within a medical faculty in Istanbul.

Methods: A total of 3,386 cases who consulted the Marmara University Hospital TIS before 2025 were analyzed, encompassing 8,379 drug records. Drugs with available level 5 data from the Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification system (n = 8,119) were ranked by consultation frequency. The top 20 drugs, representing 2,436 consultations (30.0%), were examined in detail regarding single- and multiple-drug inquiries.

Results: Among 2,436 drugs analyzed, the most frequently consulted active substances were dexketoprofen (7.0%), amoxicillin–clavulanate (6.6%), diclofenac (6.4%), paracetamol (6.4%), and levetiracetam (6.3%). At ATC level 1, the leading groups were the “nervous system” (N, 25.4%), “musculoskeletal system” (M, 22.3%), “systemic anti-infectives” (J, 10.7%), “gastrointestinal tract and metabolism” (A, 9.3%), and “genitourinary system and sex hormones“ (G, 9.1%). At ATC level 3, the main subgroups were “nonsteroidal anti-inflammatory drugs” (M01A, 17.2%), “antiepileptics” (N03A, 10.3%), “antidepressants” (N06A, 8.6%), “beta-lactam antibacterials, penicillins” (J01C, 6.6%), and “other analgesics and antipyretics” (N02B, 6.4%). Single-drug inquiries most often involved colchicine, medroxyprogesterone, levetiracetam, sertraline, and methylprednisolone, while in combined-drug analyses dexketoprofen (2.3%), amoxicillin–clavulanate (2.0%), and paracetamol (0.9%) ranked 10th, 12th, and 19th, respectively.

Conclusion: TIS consultations most frequently concerned drugs requiring specific pregnancy risk assessment, such as colchicine and medroxyprogesterone. Although analgesics, antibiotics, antiepileptics, and antidepressants predominated overall, many—such as paracetamol—were concomitant rather than primary agents in multi-drug consultations. These findings may inform clinicians, authorities, and TIS providers to strengthen risk-based counseling and support safer medication use in pregnancy.

Keywords: Pregnancy, drug exposure, teratology information service

S62

Gadolinium Bazlı Kontrast Maddeye İntrauterin Maruziyet Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Büşra Demirci, Büşra Kuru Pektaş, Hakan Özdemir, İlknur Erköseoğlu, Gökçen Kerimoğlu, Mine Kadıoğlu Duman, Mehmet Osmanağaoğlu, Murat Kesim, Ersin Yarış, Nuri Kalyoncu
Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı,Trabzon

Giriş: Manyetik rezonans görüntüleme (MRI), vücuttaki doku ve organları ayrıntılı görüntülemek için manyetik alan ve radyofrekans dalgalarını kullanan non-invaziv bir tıbbi görüntüleme yöntemidir. MRI öncesinde veya sırasında hastaya intravenöz olarak gadolinium bazlı kontrast maddeler (GBKM) verilerek protonların manyetik alanda hizalanması hızlandırılır. Gadolinyumun plasentayı geçtiği bilinmektedir ancak fetustaki yarı ömrü bilinmemektedir. Yapılmış hayvan çalışmalarında olumlu ve olumsuz sonuçlar mevcuttur.Yüksek doz hayvan çalışmalarında ve/veya uzun süreli kullanımlarında intrauterin büyüme geriliği ve konjenital anomalilerle birlikte potansiyel fetal toksik etkilerle ilişkilendirilmiştir. Gebeler üzerinde yapılan bir çalışmada GBKM-MRI maruziyetinin fetal veya neonatal ölüm riskini artırdığı bildirilmiştir. Bir çalışmada intrauterin GBKM'ye maruz kalan küçük çocuklarda romatolojik/inflamatuar durumlarda insidans artışı bulunmuştur.Bunu destekleyen ve desteklemeyen çalışmalar mevcuttur.

Materyal-Metod: Çalışmamızda 2000-2024 yılları arasında Trabzon Teratojenite Bilgi Servisi (TİS)'ne çeşitli nedenlerle gebeliğinin belirli bir döneminde GBKM ile MRI görüntüleme yapılmış 28 gebe incelendi. Başvuran her gebe ile yüz yüze görüşülerek gebelerin demografik özellikleri, gebelikteki risk faktörleri (Rh uygunsuzluğu, akraba evliliği, sigara ve alkol kullanımı, radyasyon maruziyeti), obstetrik öyküleri (daha önceki gebeliklerinde yaşanan olumsuzluklar), gebelikte kullanmış olduğu diğer ilaçlar, dönem ve dozları kaydedildi. Elde edilen verilerle gebeler için detaylı bir risk değerlendirmesi yapılarak rapor oluşturuldu ve gebeler perinatologlarla beraber takip altına alındı.

Bulgular: Polikliniğimize başvuran gebelerden 9'una doğum sonrası ulaşılamadı ve çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya dahil edilen 19 gebenin 16'sı GBKM'ye ilk trimesterde, üç tanesi ikinci trimesterde maruz kalmıştı. Gebeliklerin tamamı sağlıklı doğumla sonuçlanmıştı. Doğum ağırlıkları 2500 ila 3880 gram arasındaydı.

Sonuç: Çalışmamızda gebeliklerinin farklı dönemlerinde kontrastlı MRI görüntüleme yapılmış gebelerin sonuçları incelenmiş, takip edilebilen tüm gebelikler sağlıklı doğumla sonuçlanmıştır. Bebeklerin doğum ağırlıkları normal sınırlarda bulunmuş, majör konjenital malformasyon, neonatal ölüm veya ciddi neonatal komplikasyon izlenmemiştir. Çalışmamızda ülkemizde kullanılan GBKM'ler arasında konjenital anomali yönünden fark görülmedi. Ancak literatürde bildirilen potansiyel riskler ve gebelerde sınırlı örneklem büyüklüğü göz önüne alınarak gebelikte gadolinyum kullanımı sadece gerekli olduğu durumlarda, hekim önerisine göre yapılmalıdır.

Anahtar Kelimeler: gadolinium, gebelik, MR, teratojenite

O62

Evaluation of the Outcomes of Intrauterine Exposure to Gadolinium-Based Contrast Media

Büşra Demirci, Büşra Kuru Pektaş, Hakan Özdemir, İlknur Erköseoğlu, Gökçen Kerimoğlu, Mine Kadıoğlu Duman, Mehmet Osmanağaoğlu, Murat Kesim, Ersin Yarış, Nuri Kalyoncu
Department of Medical Pharmacology, Karadeniz Technical University

Introduction: Magnetic resonance imaging (MRI) is a non-invasive technique using magnetic fields and radiofrequency waves to visualize tissues and organs. Gadolinium-based contrast agents (GBCAs), administered intravenously, enhance proton alignment in the magnetic field. Gadolinium crosses the placenta, but its fetal half-life is unknown. Animal studies suggest potential fetal toxicity, including growth retardation and congenital anomalies (at doses 2–7 times higher than human use). In humans, one study reported increased risk of fetal or neonatal death, and another linked intrauterine GBCA exposure to rheumatological conditions in childhood.

Material-Methods: We evaluated 28 pregnant women who underwent GBCA-MRI between 2000–2024 at the Trabzon Teratogenicity Information Service (TİS). Demographics, pregnancy risk factors (Rh incompatibility, consanguinity, smoking, alcohol, radiation), obstetric history, and other drug exposures were recorded via face-to-face interviews. Detailed risk assessments and reports were generated, and follow-up was conducted with perinatologists.

Results: Nine of the pregnant women who visited our outpatient clinic could not be reached after delivery and were excluded from the study. Of the 19 pregnant women included in the study, 16 were exposed to GBKM in the first trimester and three in the second trimester. All pregnancies resulted in healthy births. Birth weights ranged from 2500 to 3880 grams.

Conclusion: Our study examined the outcomes of pregnant women who underwent contrast-enhanced MRI imaging at different stages of their pregnancies. All pregnancies that could be followed resulted in healthy births. The birth weights of the infants were within normal limits, and no major congenital malformations, neonatal deaths, or serious neonatal complications were observed. While our findings suggest that GBKM exposure during pregnancy does not lead to adverse short-term outcomes, these results should be interpreted with caution, given the potential risks reported in the literature and the limited sample size of pregnant women.

Keywords: gadolinium, MR, pregnancy, teratogenicity

Yalova Devlet Hastanesi Acil Servisine Başvuran Mantar Zehirlenmesi Vakalarının Retrospektif Olarak İncelenmesi

Selime Semra Erol[1], Mustafa Erkan[2], Nurşah Başol[2]
[1]Yalova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Yalova
[2]Yalova Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalı, Yalova

Amaç: Bu çalışmanın amacı, Yalova Devlet Hastanesi Acil Servisi'ne başvuran mantar zehirlenmesi olgularının klinik ve toksikolojik özelliklerini değerlendirmektir.

Yöntem: Nisan 2003 – Mayıs 2025 tarihleri arasında mantar zehirlenmesi tanısı alan 14 hasta retrospektif olarak incelendi. Klinik semptomlar, tüketilen mantar türü, mevsimsel dağılım ve sonuçlar analiz edildi.

Bulgular: Çalışmada, 13 hastada (%92,8) gastrointestinal sendrom saptanırken, 1 hasta asemptomatik olarak değerlendirilmiştir. Bir hastada el uyuşması, iki hastada baş dönmesi rapor edilmiştir. Tüm hastaların başvuru anındaki Glasgow Koma Skoru 15'tir. On iki hasta doğadan toplanmış taze mantar, bir hasta turşu mantar, bir hasta ise kaynağı bilinmeyen mantar tüketmiştir. Vakaların %64,2'si sonbahar, %28,5'i ilkbahar ve %7,1'i kış aylarında meydana gelmiştir. İlkbaharda başvuran iki hasta Morchella spp. tükettiğini bildirmiştir; ancak klinik bulgular ve mevsimsel veriler Gyromitra spp. ile karışma olasılığını düşündürmektedir. Sonbaharda gelişen ve ölümle sonuçlanan vakada toksikolojik ve mevsimsel açıdan Amanita phalloides ile temas olasılığı yüksek bulunmuş, ancak tür tayini yapılamamıştır.Tüm olgular destek tedavisi ile taburcu edilmiş, spesifik antidot kullanılmamıştır.

Sonuç: Mantar zehirlenmeleri genellikle iyi seyretmekle birlikte, toksik türlerle temas ciddi komplikasyonlara yol açabilir. Özellikle Gyromitra spp. ve Amanita phalloides gibi ölümcül toksin içeren türlere karşı farkındalık önemlidir.

Anahtar Kelimeler: Mantar Zehirlenmesi, Mikoloji, Acil Tıp, Morchella spp

O63

Retrospective Analysis of Mushroom Poisoning Cases Admitted to the Emergency Department of Yalova State Hospital

Selime Semra Erol[1], Mustafa Erkan[2], Nurşah Başol[2]
[1]Yalova University Faculty of Medicine, Department of Medical Biology, Yalova
[2]Yalova University Faculty of Medicine, Department of Emergency Medicine, Yalova

Objective: This study aimed to evaluate the clinical and toxicological characteristics of mushroom poisoning cases admitted to the Emergency Department of Yalova State Hospital.

Methods: A total of 14 patients diagnosed with mushroom poisoning between April 2003 and May 2025 were retrospectively analyzed. Clinical symptoms, the type of mushrooms consumed, seasonal distribution, and clinical outcomes were evaluated.

Results: Among the cases, 13 patients (92.8%) presented with gastrointestinal syndrome, whereas 1 patient was asymptomatic. Paresthesia was reported in one case, and dizziness was observed in two cases. All patients had a Glasgow Coma Scale score of 15 upon admission. Twelve patients had consumed freshly foraged wild mushrooms, one had consumed pickled mushrooms, and one had consumed mushrooms of unknown origin. The majority of cases occurred in autumn (64.2%), followed by spring (28.5%) and winter (7.1%). Two patients presenting in spring reported consumption of Morchella spp.; however, clinical findings and seasonal context suggested possible misidentification with Gyromitra spp. The case presenting in autumn that resulted in death was considered to have had a high likelihood of exposure to Amanita phalloides, based on clinical and seasonal evidence, although definitive species identification could not be performed. All patients were managed with supportive therapy alone and discharged without the use of specific antidotes.

Conclusion: Although most mushroom poisoning cases exhibit a benign clinical course, exposure to toxic species can lead to severe complications. Awareness and early recognition of life-threatening species such as Gyromitra spp. and Amanita phalloides remain critical for improving patient outcomes.

Keywords: Mushroom Poisoning, Mycology, Emergency Medicine, Morchella spp

Metotreksatın Sıçanlarda Hafıza, Lokomotor Aktivite ve Anksiyete Üzerindeki Doz Bağımlı Etkileri

Emre Uyar[1], Güner Ulak[1], Tayfun Uzbay[1], Oğuz Mutlu[3], Burcu Çevreli[2], Uğur Şeker[4], Ayşe Özçetin[5], Fürüzan Yıldız Akar[3], Bekir Faruk Erden[3], Pelin Tanyeri[6]
[1]Üsküdar Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji AD
[2]Üsküdar Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fizyoloji AD
[3]Kocaeli Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji AD
[4]Mardin Artuklu Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji AD
[5]Üsküdar Üniversitesi, İnsan ve Toplum Bilimleri Fakültesi, Psikoloji
[6]Sakarya Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji AD

Amaç: Metotreksat (MTX) sıklıkla onkoloji (1), otoimmün hastalıklar (2) ve inflamatuar hastalıklar (3) tedavisinde reçete edilir. MTX, hepatotoksisite, nefrotoksisite, miyelosupresyon, gastrointestinal rahatsızlıklar ve nörotoksisite ile ilişkilidir (4,5). Bu çalışma, MTX'in sıçanlarda lokomotor aktivite, anksiyete ve uzamsal hafıza fonksiyonları üzerindeki doza bağlı etkilerini araştırmıştır.

Yöntem: Çalışmalar, Üsküdar Üniversitesi NPFUAM'da etik onay (no: 2024-12) ile gerçekleştirilmiştir. Wistar albino sıçanlara MTX10 (10 mg/kg), MTX20 (20 mg/kg), MTX40 (40 mg/kg) veya bir vehicle iki kez i.p. yoldan uygulanmıştır. İlaç uygulamalarının ardından sıçanlar, beş dakika boyunca açık alan (OF) test cihazında test edildi. OF testi EthoVision XT18 ile kaydedildi ve analiz edildi. Daha sonra sıçanlar, iki gün boyunca modifiye edilmiş yükseltilmiş artı labirent (mEPM) testinde test edildi. Transfer gecikmeleri kronometre kullanılarak ölçüldü ve kaydedildi. İstatistiksel analizler, tek yönlü ANOVA ve ardından post hoc Tukey testi kullanılarak SPSS 24.0 ile gerçekleştirildi.

Bulgular: OF testinin sonuçları, toplam hareket mesafesinde doza bağlı bir azalma olduğunu gösterdi; ancak bu etkiler istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$; Şekil 1). Ayrıca, merkezde geçirilen toplam süre ve merkez bölgesine giriş sıklığı, yüksek doz MTX uygulanan gruplarda, yani MTX20 ve MTX40'ta, sadece hafif ve anlamlı olmayan azalmalar gösterdi ($p>0,05$; Şekil 2). mEPM testinin ilk gününde, anlamlı bir fark gözlenmedi ($p>0,05$, Şekil 4). İkinci gün, MTX40 grubunun transfer gecikmeleri, vehicle grubuna kıyasla anlamlı bir şekilde arttı ($p<0,05$; Şekil 5).

Sonuç: Bu bulgular, MTX'in yüksek dozlarda lokomotor aktiviteyi ve anksiyeteyi önemli ölçüde etkilemeden hafıza bozukluklarına neden olabileceğini göstermektedir. Merkezi sinir sistemi üzerindeki toksik etkileri göz önüne alındığında, bu alanı araştırmak ve potansiyel koruyucu stratejileri kapsamlı bir şekilde incelemek önemlidir.

TÜBİTAK, bu çalışmayı 324S314 numaralı proje ile desteklemiştir.

Anahtar Kelimeler: Metotreksat, bellek, anksiyete, lokomosyon

O64

Dose-Dependent Effects of Methotrexate on Memory, Locomotor Activity and Anxiety in Rats

Emre Uyar[1], Güner Ulak[1], Tayfun Uzbay[1], Oğuz Mutlu[3], Burcu Çevreli[2], Uğur Şeker[4], Ayşe Özçetin[5], Fürüzan Yıldız Akar[3], Bekir Faruk Erden[3], Pelin Tanyeri[6]
[1]Üsküdar University, Faculty of Medicine, Department of Medical Pharmacology
[2]Üsküdar University, Faculty of Medicine, Department of Physiology
[3]Kocaeli University, Faculty of Medicine, Department of Medical Pharmacology
[4]Mardin Artuklu University, Faculty of Medicine, Department of Histology and Embryology
[5]Üsküdar University, Faculty of Humanities and Social Sciences, Psychology
[6]Sakarya University, Faculty of Medicine, Department of Medical Pharmacology

Aim: Methotrexate (MTX) is frequently prescribed in oncology (1), autoimmune disorders (2), and inflammatory diseases (3). MTX is associated with hepatotoxicity, nephrotoxicity, myelosuppression, gastrointestinal disturbances, and neurotoxicity (4,5). This study investigated the dose-dependent effects of MTX on locomotor activity, anxiety, and spatial memory functions in rats.

Methods: The studies were conducted at Üsküdar University NPFUAM with ethics approval (no: 2024-12). Wistar albino rats were administered MTX10 (10 mg/kg), MTX20 (20 mg/kg), MTX40 (40 mg/kg), or a vehicle via the i.p. route twice. Following drug administrations, rats were tested in an open-field (OF) test apparatus for five minutes. The test was recorded and analyzed with EthoVision XT18. Then, the rats were tested in a modified elevated plus maze (mEPM) test for two days. Transfer latencies were measured and recorded using a stopwatch. Statistical analyses were performed using SPSS 24.0 with one-way ANOVA followed by a post hoc Tukey test.

Results: The results of the OF test indicated a dose-dependent reduction in total distance moved; however, these effects did not achieve statistical significance ($p > 0.05$; Figure 1). Furthermore, the cumulative time spent in the center and the frequency of center zone entries showed only slight, insignificant reductions in the high-dose MTX-applied groups, i.e., MTX20 and MTX40 ($p > 0.05$; Figure 2). On the first day of the mEPM test, no significant differences were observed ($p>0.05$, Figure 4). On the second day, transfer latencies of the MTX40 group were significantly increased compared to the vehicle group ($p<0.05$; Figure 5).

Conclusion: These findings suggest that MTX may cause memory impairments in high doses, without significantly affecting locomotor activity and anxiety. Given its toxic effects on the central nervous system, MTX warrants comprehensive investigations to clarify its mechanisms and develop effective protective strategies.

TÜBİTAK supported this study with the project number 324S314.

Keywords: Methotrexate, memory, anxiety, locomotion

S65

GnRH Ekspresyonunda Muskarinik Resptörlerin Nöronal Belirteçlerle İş Birliği

Hilal Dolas Üren[1], Erkan Maytalman[2], Dilara Nemutlu Samur[2]
[1]Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, Moleküler Tıp Anabilim Dalı, Antalya
[2]Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Antalya

Amaç: Gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH), hipotalamusta sentezlenen tropik bir peptit olup ön hipofizden folikül uyarıcı ve lüteinizan hormonun salınmasından sorumludur. Kolinerjik reseptörlerin uyarılması veya bloke edilmesi sonucunda nöronal belirteçlerin ekspresyonlarının seviyeleri ile GnRH sentezinin ilişkisi üzerine çalışmalar oldukça sınırlıdır. Bu çalışmada, GT1-7 hücre hattı kullanılarak ekspresyon seviyelerindeki değişiklikler ile hormon-nöronal belirteçler arasındaki ilişkilerin gösterilmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Asetilkolin (ACh) ve atropinin proliferasyona etkisi ve kullanılacak dozlarının belirlenmesi amacıyla MTT testi yapıldı. MTT sonuçlarına göre kontrol grubu ile birlikte hem ACh hem de atropinin 1, 10 ve 100 µM konsantrasyonları ile gruplar oluşturuldu. Ayrıca 24 saatlik, 1 ve 10 µM konsantrasyonlarda ACh maruziyeti sonrasında atropin uygulanan gruplar da oluşturuldu. Gruplarda GnRH, sinir büyüme faktörü (NGF), nestin, βIII-tubulin ve glial hücre hattından türetilen nörotrofik faktör (GDNF) ekspresyonları RT-qPCR ile değerlendirildi.

Bulgular: GT1-7 hücrelerinin proliferasyonu ACh'in 10^{-1} M gibi oldukça yüksek konsantrasyonundan dahi etkilenmedi. Atropin $2{,}5x10^{-3}$ M'da ani bir şekilde hücrelerin proliferasyonunu sınırladı. RT-qPCR sonuçlarına göre ACh'in tüm konsantrasyonları GnRH-mRNA ekspresyonunu kontrole kıyasla 2 kattan fazla artırdı. Bununla beraber ACh uygulaması, NGF, BIII- tubulin ve GDNF mRNA ekspresyonlarında da artışlara neden oldu. Nestin ekspresyonu, ACh uygulanan gruplarda atropin uygulanan gruplara göre daha yüksek olsa da kontrole kıyasla anlamlı bulunmadı. Kültürde 24 saat ACh uygulanan ve sonrasında atropine maruz bırakılan gruplarda ise βIII- tubulin ekspresyonunda anlamlı artışlar gözlendi.

Sonuç: Elde ettiğimiz sonuçlar, GnRH-mRNA ekspresyonunun kolinerjik reseptörlerin uyarılmasıyla arttığını, ancak bu artışın aynı zamanda nöronal faktörlerdeki yükselişle ilişkili olduğunu göstermektedir. Ayrıca, nöronal faktörlerin ekspresyonu da kolinerjik reseptör uyarımından etkilenmiştir. Buna karşılık, reseptör blokajının ne nöronal faktörler ne de GnRH ekspresyonu üzerinde belirgin bir etkisi bulunmamıştır. Bulgularımız, GnRH sentezinde kolinerjik reseptör uyarımı ile nöronal faktörlerin iş birliğini destekleyen yeni kanıtlar ortaya koymaktadır.

Anahtar Kelimeler: GnRH, GT1-7 hücre hattı, Kolinerjik reseptörler, Nöronal belirteçler

O65

Cooperation of Muscarinic Receptors with Neuronal Markers in GnRH Expression

Hilal Dolas Üren[1], Erkan Maytalman[2], Dilara Nemutlu Samur[2]
[1]Alanya Alaaddin Keykubat University, Graduate Education Institute, Department of Molecular Medicine, Antalya
[2]Alanya Alaaddin Keykubat University, Faculty of Medicine, Department of Medical Pharmacology, Antalya

Aim: Gonadotropin-releasing hormone (GnRH) is a tropic peptide synthesized in the hypothalamus and responsible for releasing follicle-stimulating and luteinizing hormone from anterior pituitary. Studies investigating the relationship between GnRH synthesis and neuronal marker expression following cholinergic receptor activation or blockade remain limited. In this study, we aimed to investigate changes in expression levels and the interplay between hormonal and neuronal markers using the GT1-7 cell line.

Methods: To evaluate the effects of acetylcholine (ACh) and atropine on proliferation and determine concentrations to be used, MTT assay was performed. Based on the results, groups were formed with ACh and atropine at 1, 10, and 100 µM, along with the control. In addition, groups were formed in which cells were exposed to 1 and 10 µM ACh for 24 h followed by atropine treatment. Expressions of GnRH, nerve growth factor (NGF), nestin, βIII-tubulin and glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF) were evaluated in the groups by RT-qPCR.

Results: GT1-7 cell proliferation was not affected even by high ACh concentrations (10^{-1} M). In contrast, atropine significantly reduced proliferation at 2.5×10^{-3} M. RT-qPCR analyses showed all ACh concentrations increased GnRH-mRNA expression more than two-fold compared with control. ACh also upregulated NGF, βIII-tubulin, and GDNF expression. Although Nestin expression was higher in ACh-treated groups compared with atropine-treated groups, it was not significantly different from control. In cultures pre-exposed to ACh for 24 h and subsequently treated with atropine, βIII-tubulin expression showed significant increases.

Conclusion: Our findings demonstrate that GnRH-mRNA expression increases with cholinergic receptor stimulation, and this upregulation is associated with enhanced neuronal factor expression. Moreover, cholinergic stimulation influenced neuronal marker expression, whereas receptor blockade had no significant effect on neuronal markers or GnRH expression. These results provide new evidence supporting the cooperative role of cholinergic receptor activation and neuronal factors in GnRH synthesis.

Keywords: GnRH, GT1-7 cell line, cholinergic receptors, neuronal markers

S66

Hasta Kaynaklı Poliklonal NMDAR Antikorlarının Epileptiform Aktivite, Davranışsal Parametreler ve Uyku Üzerindeki Etkileri

Kübra Nilgün Yıldız Can[1], Hande Yüceer Korkmaz[2], Beyza Nur Yalçın[2], Canan Aysel Ulusoy[3], Elif Şanlı[2], Cem İsmail Küçükali[3], Gülçin Benbir Şenel[4], Filiz Onat[5], Erdem Tüzün[3], Nihan Çarçak Yılmaz[6]

[1]İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Farmakoloji Ana Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye;Biruni Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

[2]İstanbul Üniversitesi Deneysel Tıp Enstitüsü, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Nörobilim Ana Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

[3]İstanbul Üniversitesi Deneysel Tıp Enstitüsü, Nörobilim Ana Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

[4]İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nöroloji Ana Bilim Dalı Dalı, Uyku Bozuklukları Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

[5]Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Ana Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

[6]İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji Ana Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Amaç: Anti-N-metil-D-aspartat reseptörü (NMDAR) ensefaliti,bilişsel bozukluk, nöbet ve uyku düzensizlikleriyle seyreden otoimmün bir nörolojik tablodur;ancak altta yatan mekanizmalar tam olarak bilinmemektedir. Bu çalışmada,anti-NMDAR ensefalitinin pasif transfer sıçan modelinde NMDAR otoantikorlarının nöbet aktivitesi, davranış ve uyku-uyanıklık yapısı üzerindeki etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

Yöntem: Anti-NMDAR ensefaliti olan hastaların (n=3) ve sağlıklı kontrol grubunun (HC) (n=4) periferik kanından saflaştırılan IgG, 2-3 aylık erkek Wistar sıçanlarının hipokampüs CA3 bölgesine, beyin infüzyon kiti ile ozmotik pompalar kullanılarak 14 gün boyunca infüze edilmiştir. Otoantikor infüzyonu öncesi ve sonrasında sıçanlara davranış testleri uygulanarak lokomotor aktivite (açık alan, rotarod) ve bellek fonksiyonları(yeni obje tanıma testi (NOR)/nesne mekan testi(NOL) Y-labirent testi (Y-maze)) ile değerlendirilmiştir.İnfüzyon süresi boyunca hayvanlardan 7/24 kablosuz video-EEG ve EMG kayıtları alınmıştır.Veriler ortalama±SEM olarak verildi; $p<0.05$ anlamlı kabul edildi.Davranış testleri ve EEG parametreleri tekrarlayan ölçümlü iki yönlü ANOVA ve Tukey post hoc testi ile analiz edildi.

Bulgular: Video-EEG analizleri, NMDAR otoantikorları (NMDAR-Ab) uygulanan sıçanlarda ilk 24-48 saatte spontan konvülsif nöbet aktivitesi olduğunu ve kontrol grubuna kıyasla iktal olaylarda anlamlı bir artış olduğunu göstermiştir.NMDAR-Ab grubunda uyanıklık süresinde artış saptanmış; bu artış 5. günde artma eğilimi göstermiş (p=0,075), 15. günde ise istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur(p=0,031).Ayrıca,en belirgin bulgu uyku-uyanıklık ritmindeki bozulma olup,bu durum uyku yapısında derin bir değişikliğe işaret etmektedir.Davranışsal testlerde,NMDAR-Ab grubunda Y-Maze ve NOL testlerinde bellek performansında azalma eğilimi, NOR testinde ise yeni nesneyi ayırt etme indeksinde anlamlı bir düşüş saptanmıştır.Açık alan testi motor performans ve kaygı düzeyi, rotarod testi ise motor koordinasyon ve dayanıklılık açısından gruplar arasında anlamlı bir farklılık göstermemiştir.

Sonuç: Bulgularımız,NMDAR otoantikorlarının nöbet aktivitesini artırdığını,uyanıklık süresini uzatarak uyku-uyanıklık yapısında ve ritminde belirgin bozulmalara yol açtığını ve özellikle motor performanstan bağımsız olarak mekansal ve tanıma bellek performansını olumsuz etkilediğini göstermektedir.Model, NMDAR hipofonksiyonunun öğrenme, bellek ve uyku düzeni üzerindeki kritik rolünü yansıtmakta olup,anti-NMDAR ensefalitinde görülen nöbetler, bilişsel bozukluklar ve uyku düzensizliklerinin anlaşılmasına ve bu doğrultuda terapötik stratejilerin geliştirilmesine katkı sağlayabilir.

Anahtar Kelimeler: In-vivo, NMDAR, Nöbetler, Pasif transfer, Uyku-uyanıklık aktivitesi

O66

Effects of Patient-Derived Polyclonal NMDAR Antibodies on Epileptiform Activity, Behavioral Parameters, and Sleep

Kübra Nilgün Yıldız Can[1], Hande Yüceer Korkmaz[2], Beyza Nur Yalçın[2], Canan Aysel Ulusoy[3], Elif Şanlı[2], Cem İsmail Küçükali[3], Gülçin Benbir Şenel[4], Filiz Onat[5], Erdem Tüzün[3], Nihan Çarçak Yılmaz[6]

[1]Istanbul University Institute of Health sciences, Department of Pharmacology, Istanbul, Turkey;Biruni University Faculty of Pharmacy, Department of Pharmacology, Istanbul, Turkey

[2]Istanbul University Institute of Experimental Medicine, Institute of Health Sciences, Department of Neuroscience, Istanbul, Turkey

[3]Istanbul university Institute of Experimental Medicine, Department of Neuroscience, Istanbul, Turkey

[4]Istanbul University Cerrahpaşa Faculty of Medicine, Department of Neurology Division of Sleep and Disorders, Istanbul, Turkey

[5]Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar University Faculty of Medicine, Department of Medical Pharmacology, Istanbul, Turkey

[6]Istanbul University Faculty of Pharmacy, Pharmacology, Istanbul, Turkey

Objective: Anti-N-methyl-D-aspartate receptor (NMDAR) encephalitis is an autoimmune neurological disorder characterized by cognitive impairment, seizures, and sleep disturbances; however, the underlying mechanisms remain unclear.This study aimed to investigate the effects of NMDAR autoantibodies on seizure activity, behavior, and sleep–wake structure in a passive transfer rat model of anti-NMDAR encephalitis.

Methods: IgG purified from patients with anti-NMDAR encephalitis (n=3) and healthy controls (n=4) was infused into the CA3 region of the hippocampus of 2–3-month-old male Wistar rats using osmotic pumps for 14 days.Behavioral tests were conducted before and after infusion to assess locomotor activity (open field,rotarod) and memory functions including novel object recognition(NOR), novel object location(NOL),and Y-maze.Continuous 24/7 wireless video-EEG and EMG recordings were obtained throughout the infusion period.Data are presented as mean±SEM, with $p<0.05$ considered statistically significant.Behavioral and EEG parameters were analyzed using repeated-measures two-way ANOVA with Tukey post hoc testing.

Results: Video-EEG analyses revealed spontaneous convulsive seizures in the first 24–48 hours in rats receiving NMDAR autoantibodies (NMDAR-Ab), with a significant increase in ictal events compared to controls. Wakefulness duration increased in the NMDAR-Ab group, showing a trend on day 5($p=0.075$) and becoming significant on day 15($p=0.031$).The most prominent finding was a marked disruption of the sleep–wake rhythm, indicating significant alterations in sleep architecture.In behavioral tests, the NMDAR-Ab group showed reduced memory performance in the Y-Maze and NOL tests and a significant decrease in the novel object recognition index in the NOR test.No significant differences were observed between groups in locomotor activity, anxiety-related behavior, motor coordination,or endurance in the open field or rotarod tests.

Conclusion: NMDAR autoantibodies increased seizure activity,prolonged wakefulness, and caused significant disruptions in sleep–wake patterns while impairing spatial and recognition memory independently of motor function.This model underscores the role of NMDAR hypofunction in learning,memory,and sleep regulation and may support the development of therapeutic strategies for anti-NMDAR encephalitis.

Keywords: in-vivo, NMDAR, passive transfer, seizures, Sleep-wake activity

Parkinson Hastalığı Benzeri Hücre Modelinde Sfingosin-1-Fosfatın Alfa-Sinüklein Birikimi ve Otofaji Yolağı Üzerine Etkilerinin İncelenmesi

Hilal Akyel[1], Elham Bahador Zırh[2], Elif Çınar[3], Gül Yalçın Çakmaklı[4], Bülent Elibol[5], Banu Cahide Tel[6]

[1]Başkent Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, Ankara; Hacettepe Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, Ankara

[2]TOBB Ekonomi ve Teknoloji Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Ankara

[3]Pensilvanya Üniversitesi, Perelman Tıp Fakültesi, Patoloji ve Laboratuvar Tıbbı Bölümü, Nörodejeneratif Hastalıklar Araştırma Merkezi, Philadelphia, ABD

[4]Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Ankara

[5]Hacettepe Üniversitesi, Nörolojik Bilimler ve Psikiyatri Enstitüsü, Ankara

[6]Hacettepe Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, Ankara

Amaç: Alfa-sinüklein (a-sin), Parkinson hastalığının (PH) temel patolojik belirteci olan Lewy cisimciklerinde işlevini yitirmiş organeller ve lipitlerle birlikte birikir. PH'de protein ve lipit homeostazının bozulması, patolojik a-sin birikiminin yanı sıra nörodejeneratif süreçlerin de önemli bir tetikleyicisidir. Nöroprotektif sfingolipitlerden biri olan sfingosin-1-fosfat (S1P) yolağının nöronal otofaji üzerindeki etkileri ise yeterince aydınlatılamamıştır. Bu çalışmada, a-sin fibrilleri ile oluşturulan PH-benzeri hücre modelinde, S1P tedavisinin S1P reseptör-1 alt tipi ile otofaji aktivasyonu ve buna bağlı a-sin yıkımı üzerindeki etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

Yöntem: İnsan nöroblastoma hücre hattı (SH-SY5Y), 0,5 µM insan yabanıl tip a-sin fibrilleri ile 6 gün inkübe edilerek PH-benzeri hücre modeli oluşturulmuştur. Sonrasında 48 saat S1P (10 µM) ile tedavi edilmiştir. Ayrıca, S1P reseptör-1 alt tipi antagonisti W123, S1P tedavisinden 30 dakika önce hücreye uygulanmıştır [W123+S1P (20 µM+10 µM]. Belirlenen süre sonunda hücre total ekstreleri elde edilerek immünoblot analizleri gerçekleştirilmiştir (n=4).,

Bulgular: S1P tedavisi sonrası a-sin birikiminde istatistiksel olarak anlamlı azalma saptanmıştır ($p<0,0001$; a-sin 1,679±0,1539 vs. a-sin+S1P 0,3742±0,08959). Benzer şekilde, otofagozomal kargo proteini p62 düzeyinin de S1P tedavisi ile azaldığı gözlenmiştir ($p:0,0049$; a-sin 1,397±0,2104 vs. a-sin+S1P 0,4584±0,1675). Otofajinin negatif düzenleyicisi olan mTOR düzeyinin S1P uygulamasıyla azalması otofajik aktivasyonun indüklendiğini göstermiştir ($p:0,0010$; a-sin 0,9341± 0,05007 vs. a-sin+S1P 0,455±0,07143). Ayrıca otofagozom membran oluşumunda görev alan beklin-1 düzeyinin arttığı belirlenmiştir (p: 0,0024 a-syn 0.9269±0.1206 vs. a-syn+S1P 1,545±0,1093). Dikkat çekici olarak, a-sin ve p62 düzeylerindeki azalma yalnızca S1PR1 aracılığıyla gerçekleşmezken ($p>0,05$), mTOR ve beklin-1 düzeylerindeki değişikliklerin S1PR1'e bağlı olabileceği görülmüştür.

Sonuç: A-sin fibrilleri ile oluşturulan bu hücre modelinde, bozulan otofaji yolağının S1P tedavisiyle yeniden düzenlenebildiği ve a-sin birikiminde azalma olduğu gösterilmiştir. S1P tedavisiyle gözlenen a-sin ve p62 düzeyindeki azalma, S1PR1 antagonizmasıyla geri çevrilememiştir, bu da S1P'nin farklı reseptörler aracılığıyla da etkili olabileceğini düşündürmektedir. Sonuç olarak, S1P, a-sin birikiminin otofaji aracılı temizlenmesinde potansiyel bir nöroprotektif ajan olabilir.

Anahtar Kelimeler: alfa-sinüklein, sfingosin-1-fosfat, otofaji, Parkinson Hastalığı, SH-SY5Y

O67

Investigation of the Effects of Sphingosine-1-Phosphate on Alpha-Synuclein Accumulation and the Autophagic Pathway in a Parkinson's Disease-Like Cell Model

Hilal Akyel[1], Elham Bahador Zırh[2], Elif Çınar[3], Gül Yalçın Çakmaklı[4], Bülent Elibol[5], Banu Cahide Tel[6]

[1]Baskent University, Faculty of Pharmacy, Department of Pharmacology, Ankara; Hacettepe University, Faculty of Pharmacy, Department of Pharmacology, Ankara
[2]TOBB Economy and Technology University, Faculty of Medicine, Department of Histology and Embryology, Ankara
[3]Pennsylvania University, Perelman School of Medicine, Department of Pathology and Laboratory Medicine, Center for Neurodegenerative Disease Research, Philadelphia, USA
[4]Hacettepe University, Faculty of Medicine, Department of Neurology, Ankara
[5]Hacettepe University, Institute of Neurological Sciences and Psychiatry, Ankara
[6]Hacettepe University, Faculty of Pharmacy, Department of Pharmacology, Ankara

Objective: Alpha-synuclein (a-syn), the major hallmark of Parkinson's disease (PD), accumulates within Lewy bodies, alongside dysfunctional organelles and lipids. Disruption of protein and lipid homeostasis in PD leads to a-syn accumulation and neurodegeneration. The effects of sphingosine-1-phosphate (S1P) on neuronal autophagy have not yet been fully elucidated. This study investigated the effects of S1P on a-syn degradation, using S1P receptor-1 (S1PR1)-mediated autophagy activation in a cellular model of PD.

Methods: Human neuroblastoma cells (SH-SY5Y) were incubated with 0.5 μM a-syn fibrils for 6-days to obtain a PD-like cellular model. Subsequently, the cells were treated with S1P (10 μM) for 48-hours. Furthermore, the S1PR1 antagonist W123 was administered 30 minutes prior to S1P treatment [W123+S1P (20 μM+10 μM)]. After that, total cell lysates were collected and assessed by immunoblotting.

Results: S1P administration led to a significant reduction in both α-syn accumulation ($p<0.0001$; a-syn 1.679±0.1539 vs. a-syn+S1P 0.3742±0.08959) and the autophagosomal cargo protein p62 (p:0.0049; a-syn 1.397±0.2104 vs. a-syn+S1P 0.4584±0.1675). Furthermore, the observed reduction in mammalian target of rapamycin (mTOR) suggested a role for S1P in activating autophagy (p:0.0010; a-syn 0.9341± 0.05007 vs. a-syn+S1P 0.455±0.07143). Moreover, the level of beclin-1, a key protein in autophagosome formation, was increased after treatment (p: 0,0024 a-syn 0.9269±0.1206 vs. a-syn+S1P 1,545±0,1093). Interestingly, the decreases in a-syn and p62 levels were not exclusively mediated by S1PR1 ($p>0.05$), whereas the changes in mTOR and beclin-1 appeared to be dependent on S1PR1.

Conclusion: In this model, it was observed that the disruption of the autophagy pathway could be reversed by S1P treatment, accompanied by a notable reduction in a-syn accumulation. This decrease in a-syn and p62 with S1P treatment was unaffected by S1PR1 antagonism, suggesting the possibility of S1P acting via different receptors. Consequently, S1P may be considered a potential neuroprotective agent, regarding the autophagy-mediated clearance of a-syn accumulation.

Keywords: alpha-synuclein, sphingosine-1-phosphate, autophagy, Parkinson's disease, SH-SY5Y

Pentilentetrazol ile Oluşturulan Epileptik Nöbet Modelinde Nikotinamid Adenin Dinükleotid Fosfat Oksidaz 1 İnhibisyonunun Oksidatif Denge, Apoptoz Belirteçleri ve Nöbet Parametreleri Üzerine Etkileri

Ahmet Ozan Kaleci[1], Ahmet Altun[1], Ahmet Şevki Taşkıran[2], Mustafa Özkaraca[3]
[1]Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Ana Bilim Dalı, Sivas
[2]Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji Ana Bilim Dalı, Sivas
[3]Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Veterinerlik Patolojisi Ana Bilim Dalı, Sivas

Amaç: Bu çalışmada, pentilentetrazol (PTZ) ile oluşturulan epileptik nöbet modelinde nikotinamid adenin dinükleotid fosfat oksidaz 1 (NOX-1) inhibitörü ML-171'in oksidatif denge, apoptoz belirteçleri ve nöbet parametreleri üzerindeki etkilerini değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç-Yöntem: İn-vitro aşamada SH-SY5Y hücreleri ML-171 (10–160 µM) ile önceden inkübe edildi, ardından PTZ uygulandı. Hücre canlılığı XTT ile; hücresel toplam antioksidan ve oksidan seviyesi (TAS/TOS) seviyesi kolorimetrik olarak ölçüldü. Apoptoz, Annexin V akım sitometrisi ve hücre lizatı enzim bağlantılı immünosorbent analiz (ELISA; Bax, Bcl-2, bölünmüş kaspaz-3) ile değerlendirildi. İn-vivo aşamada erişkin erkek Wistar sıçanlar altı gruba ayrıldı (n=7): kontrol, PTZ, valproik asit, ML-171 (0,1; 1; 10 mg/kg). Eşzamanlı elektrokortikogram (ECoG) ve video kaydı ile ilk miyoklonik jerk (İMJ), jeneralize tonik-klonik (JTK) nöbete giriş süresi, nöbet süresi ve epileptiform diken (spike) sayısı belirlendi. Deney bitiminde sıçanlar sakrifiye edilerek beyin dokuları çıkarılarak hipokampal TAS/TOS ve Bax, Bcl-2, bölünmüş kaspaz-3 düzeyleri ELISA ile ölçüldü. ELISA/TAS-TOS/XTT absorbansları kit standart eğrileri veya formüllerle konsantrasyona çevrildi; Annexin V akım sitometrisiyle apoptotik/nekrotik hücre yüzdeleri, video-ECoG'den spike, JTK ve İMJ süreleri belirlendi; davranışsal evreleme Modifiye Racine'ye göre yapıldı; tüm veriler SPSS 22.0'da analiz edildi;Veriler ortalama±standart hata olarak sunuldu; normallik Kolmogorov–Smirnov ile değerlendirildi; varsayımlar sağlandığında tek yönlü ANOVA ve Tukey HSD, sağlanmadığında Kruskal–Wallis kullanıldı; anlamlılık düzeyi $p<0,05$ kabul edildi (SPSS 22.0).

Bulgular: İn-vitro aşamada ML-171, PTZ'ye bağlı canlılık kaybını azalttı ve apoptozu düşürdü; TAS arttı, TOS azaldı; Bax ve bölünmüş kaspaz-3 azaldı, Bcl-2 arttı ($p<0,05$–$0,001$). İn-vivo aşamadaML-171 JTK'ye giriş süresini uzattı ($p<0,001$). Nöbet süresi ve spike sayısında anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). TAS artışı/TOS azalması ve apoptoz belirteçlerinde ML-171 uygulamasıyla birlikte olumlu değişim gözlendi ($p<0,01$–$0,001$).

Sonuç: NOX-1 inhibisyonu, PTZ modelinde oksidatif stresi, apoptozu engellediği ve nöbet başlangıcını geciktirdiği gözlemlenmiş; nöbet süresi ve spike yükü üzerindeki etkisi sınırlı olduğu görülmüştür. ML-171, epilepside profilaktik ve antiepileptojenik bir aday olarak olası potansiyelinin değerlendirilmesi için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Epilepsi, Oksidatif Stres, PTZ, Apoptoz

O68

Effects Of Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate Oxidase 1 Inhibition On Oxidative Balance, Apoptosis Biomarkers And Seizure Parameters In A Pentylenetetrazole-Induced Epileptic Seizure Model

Ahmet Ozan Kaleci[1], Ahmet Altun[1], Ahmet Şevki Taşkıran[2], Mustafa Özkaraca[3]
[1]Sivas Cumhuriyet University Faculty of Medicine, Department of Medical Pharmacology, Sivas
[2]Sivas Cumhuriyet University Faculty of Medicine, Department of Physiology, Sivas
[3]Sivas Cumhuriyet University Faculty of Veterinary Medicine, Department of Veterinary Pathology, Sivas

Objective: To evaluate the effects of ML-171, a nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase-1 (NOX-1) inhibitor, on oxidative balance, apoptosis biomarkers, and seizure parameters in a pentylenetetrazole (PTZ)–induced epileptic seizure model.

Materials-Methods: In vitro: SH-SY5Y cells were pre-incubated with ML-171 (10–160 μM) and then exposed to PTZ. Cell viability (XTT), total antioxidant/oxidant status (TAS/TOS), and apoptosis [Annexin V flow cytometry; Bax, Bcl-2, cleaved caspase-3 ELISAs] were measured. In vivo: Adult male Wistar rats were allocated to six groups (n=7/group): control, PTZ, valproic acid, and ML-171 (0.1, 1, 10 mg/kg). Concurrent electrocorticogram (ECoG)–video recordings provided first myoclonic jerk (IMJ), time to generalized tonic-clonic (GTC) seizures, seizure duration, and epileptiform spike counts. At the end of the experiment, hippocampal TAS/TOS and Bax, Bcl-2, cleaved caspase-3 were determined by ELISA.

Statistics: ELISA/TAS-TOS/XTT absorbances were converted to concentrations using kit standard curves or formulae; Annexin V flow cytometry yielded apoptotic/necrotic percentages; ECoG-video provided spike counts and IMJ/GTC durations; behavioral staging followed the Modified Racine scale. Data are mean±standard error (SE). Normality was assessed by Kolmogorov–Smirnov; one-way ANOVA with Tukey HSD was used when assumptions were met, and Kruskal–Wallis otherwise. Significance was set at $p<0.05$ (SPSS 22.0).

Results: In vitro: ML-171 reduced PTZ-induced loss of viability and apoptosis; TAS increased and TOS decreased; Bax and cleaved caspase-3 decreased, while Bcl-2 increased ($p<0.05$–0.001). In vivo: ML-171 prolonged time to GTC onset ($p<0.001$). No significant differences were detected in seizure duration or spike counts ($p>0.05$). TAS increased and TOS decreased, and apoptosis markers shifted in favor of ML-171 ($p<0.01$–0.001).

Conclusion: NOX-1 inhibition reduced oxidative stress and apoptosis and delayed seizure onset in the PTZ model, while effects on seizure duration and spike burden were limited. Further studies are warranted to evaluate the prophylactic and antiepileptogenic potential of ML-171.

Keywords: Epilepsy, Oxidative Stress, PTZ, Apoptosis

Ketojenik Diyetin Absans Epilepsi ve Nöroinflamasyon Üzerindeki Etkisi

Merve Çavuş[1], Zeliha Şekerli[2], Beyza Uzuncan[2], Berivan Orhan[2], Kübra Nilgün Yıldız Can[1], Şura Akat Pişkin[1], Hülya Şancı[3], Erkan Civelek[3], Deniz Kaleli Durman[3], Birsel Sönmez Uydeş Doğan[3], Nihan Çarçak Yılmaz[3]
[1]İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Farmakoloji Ana Bilim Dalı, İstanbul; İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, İstanbul
[2]İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, İstanbul
[3]İstanbul Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji Ana Bilim Dalı, İstanbul

Amaç: Yüksek yağ ve düşük karbonhidrat içeren ketojenik diyet (KD), ilaca dirençli epilepside farmakolojik olmayan bir tedavi yaklaşımı olarak önerilmektedir ancak absans epilepsideki etkinliği yeterince aydınlatılamamıştır. Bu çalışmada KD'nin absans epilepsi üzerindeki etkileri, Strasbourg kökenli genetik absans epilepsili sıçanlar (GAERS) kullanılarak; moleküler düzeyde nöroinflamasyon, ve oksidatif stres ile elektroensefalografi (EEG) bulguları üzerinden değerlendirilmiştir.

Yöntem: Wistar ve GAERS erkek-dişi sıçanlar, postnatal (PN) 20. günden itibaren 40 gün boyunca normal diyet (ND) ve ketojenik diyet (KD) ile beslenmiştir. EEG kayıtları ile diken-dalga deşarjları (DDD) analiz edilmiş, korteks ve hipokampus dokularında tümör nekroz faktör-alfa (TNF-α) ve mitokondriyal antioksidan enzim süperoksit dismutaz 2 (SOD2) düzeyleri ELISA yöntemiyle ölçülmüştür. Ayrıca kan şekeri, keton düzeyleri ve vücut ağırlıkları kaydedilmiştir.

Bulgular: KD, Wistar sıçanlarda kortikal TNF-α düzeylerini artırırken, GAERS sıçanlarda hipokampal TNF-α yanıtı belirginleşmiştir. ND ile beslenen GAERS sıçanlarda kortikal SOD2 aktivitesi Wistar sıçanlara kıyasla yüksek bulunmuş, ancak KD her iki suşta da SOD2 aktivitesinde anlamlı bir değişiklik oluşturmamıştır. EEG analizleri, KD'nin keton düzeylerini artırıp vücut ağırlığını azalttığını, fakat DDD'leri baskılamadığını göstermiştir. Bununla birlikte erkek GAERS sıçanlarda KD, kümülatif absans nöbet süresini anlamlı derecede azaltırken, dişi sıçanlarda bu etki gözlenmemiştir.

Sonuç: KD, absans epilepsi üzerinde heterojen ve cinsiyete bağlı etkiler göstermekte; inflamatuvar ve oksidatif yolları beyin bölgesine ve genotipe özgü olarak modüle etmektedir. Bulgular, KD ile beslenmenin epileptogenez sürecinin anlaşılmasında ve nöroinflamasyon üzerinde etkili olabileceğini göstermektedir.

Bu çalışma TÜBİTAK-2209A Üniversite Öğrencileri Araştırma Projelerini Destekleme Programı hibesi ile desteklenmiştir. (Proje numarası: 1919B012311506, 1919B012436593, 1919B012466935)

Anahtar Kelimeler: GAERS, Ketojenik Diyet, Neuroinflamasyon, Süperoksit Dismutaz (SOD2), Tümör Nekroz Faktör-alfa (TNF-α)

O69

The Effect of the Ketogenic Diet on Absence Epilepsy and Neuroinflammation

Merve Çavuş[1], Zeliha Şekerli[2], Beyza Uzuncan[2], Berivan Orhan[2], Kübra Nilgün Yıldız Can[1], Şura Akat Pişkin[1], Hülya Şancı[3], Erkan Civelek[3], Deniz Kaleli Durman[3], Birsel Sönmez Uydeş Doğan[3], Nihan Çarçak Yılmaz[3]

[1]Istanbul University, Health Sciences Institute, Department of Pharmacology, Istanbul; Istanbul University, Faculty of Pharmacy, Istanbul

[2]Istanbul University, Faculty of Pharmacy, Istanbul

[3]Istanbul University, Department of Pharmacology, Faculty of Pharmacy, Istanbul

Purpose: The ketogenic diet (KD), which is high in fat and low in carbohydrates, is proposed as a non-pharmacological treatment approach for drug-resistant epilepsy, but its effectiveness in absence epilepsy has not been sufficiently elucidated.In this study, the effects of KD on absence epilepsy were evaluated using Strasbourg-origin genetic absence epileptic rats (GAERS) through neuroinflammation, oxidative stress, and electroencephalographic (EEG) findings.

Methods: Wistar and GAERS male and female rats were fed a normal diet (ND) and a ketogenic diet (KD) for 40 days starting from postnatal (PN) day 20. Spike-wave discharges (SWDs) were analyzed using EEG recordings, and levels of tumor necrosis factor-alpha (TNF-α) and the mitochondrial antioxidant enzyme superoxide dismutase 2 (SOD2) were measured in cortical and hippocampal tissues using the ELISA method. Blood glucose, ketone levels, and body weights were also recorded.

,

Results: KD increased cortical TNF-α levels in Wistar rats, while the hippocampal TNF-α response was enhanced in GAERS rats. GAERS rats fed ND showed higher cortical SOD2 activity compared to Wistar rats, but KD did not cause a significant change in SOD2 activity in either strain. EEG analyses showed that KD increased ketone levels and reduced body weight, but did not suppress DDDs. However, in male GAERS rats, KD significantly reduced cumulative absence seizure duration, while this effect was not observed in female rats.

Conclusion: KD exhibits heterogeneous and gender-dependent effects on absence epilepsy; it modulates inflammatory and oxidative pathways in a brain region- and genotype-specific manner. Findings suggest that KD feeding may be effective in understanding the epileptogenesis process and in neuroinflammation.

This work was supported by a grant from the TÜBİTAK-2209A University Student Research Projects Support Program. (Project numbers: 1919B012311506, 1919B012436593, 1919B012466935)

Keywords: GAERS, Ketogenic Diet, Neuroinflammation, Superoxide Dismutase (SOD2), Tumor necrosis factor-α (TNF-α)

Sağlıkta Eşitsizliklerin İzinde: Türk ve Suriyeli Hastalarda Algılanan ve Gerçek İlaç Erişim Farklılıklarının Sosyolojik Analizi

İrem Peri Şengül
İstanbul Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, İstanbul

Amaç: Bu çalışma, Türkiye'de yaşayan Türk ve Suriyeli hastaların ilaca erişim süreçlerinin sağlıkta nasıl bir eşitsizliğe yol açtığını sosyolojik bir perspektiften incelemektedir. Farklı coğrafi bölgelerdeki eczanelerin gerçek reçete verilerinden elde edilen maliyet ve tercih farklılıklarının karşılaştırılması amaçlanmıştır. Ayrıca ilaç fiyat farklarının, muadil ilaç tercihleri ve erişim engellerinin sağlıkta eşitsizliklere yansıması incelenmiştir.

Yöntem: Araştırma iki temel veri kaynağına dayanmaktadır: (1) İstanbul Bahçelievler bölgesindeki bir eczanede 500 Türk ve 500 Suriyeli hastaya uygulanan anketler, (2) İstanbul, Hatay, Diyarbakır ve Şanlıurfa'daki eczanelerden elde edilen beş yıllık reçete verileri. Toplamda bir milyonun üzerinde reçete incelenmiş, veriler hasta gruplarına göre -yerli ve yabancı- ayrı ayrı değerlendirilmiştir. Anketlerde ilaca erişim, fiyat farkı algısı, bilgilendirilme düzeyi ve muadil ilaç kullanımı sorgulanmıştır. Reçete verilerinde ise fiyat farkları, muadil kullanım oranları ve hasta gruplarına göre erişim tercihleri analiz edilmiştir. Veriler tanımlayıcı istatistiklerle özetlenmiş; iki grup arasındaki farklılıklar ki-kare ve Mann–Whitney U testleriyle değerlendirilmiştir. Değişkenler arası ilişkiler için çok değişkenli lojistik regresyon uygulanmış, $p<0.05$ anlamlılık düzeyi kabul edilmiştir.

Bulgular: Anketlerde Türk hastaların ilaç fiyat farklarını daha yüksek algıladığı, Suriyeli hastaların ise muadil ilaç kullanımına daha az yöneldiği görülmüştür. Reçete verileri de bu bulguyu desteklemiş, Türk hastaların daha yüksek ortalama fiyat farkı ödediği saptanmıştır. İstanbul ile diğer sosyoekonomik bölgeler karşılaştırıldığında belirgin bir farklılık saptanmamış, erişim ve maliyet sorunlarının genel bir eğilim olduğu ortaya konmuştur.

Sonuç: Türk ve Suriyeli hastalar arasındaki algılanan ve gerçek ilaca erişim farklılıkları, sağlık sisteminde toplumsal ve ekonomik engellerin yaygınlığını göstermektedir. Farklı bölgelerde benzer bulguların elde edilmesi, eşitsizliklerin yerel değil, yapısal bir sorun olduğuna işaret etmektedir. Çalışma, ilaç politikaları ve bilgilendirme süreçlerinin sadece yerli–yabancı hasta ayrımıyla sınırlı kalmayıp, ekonomik açıdan kırılgan grupları da kapsayacak şekilde yeniden düzenlenmesi gerektiğini ortaya koymaktadır.

Anahtar Kelimeler: Erişim eşitsizliği, İlaca erişim, Sosyoekonomik farklılıklar, Suriyeli mülteciler, İlaç politikaları

O70

Tracing Health Inequalities: A Sociological Analysis of Perceived and Actual Differences in Drug Access Among Turkish and Syrian Patients

İrem Peri Şengül
Istanbul Medipol University Faculty of Medicine, Department of Medical Pharmacology, Istanbul

Objective: This study examines, from a sociological perspective, how medicine access among Turkish and Syrian patients in Turkey contributes to healthcare inequalities. It compares cost and preference differences using real prescription data from pharmacies across multiple regions and explores how price differences, generic use, and access barriers shape disparities.

Methods: The research draws on two primary data sources: (1) surveys administered to 500 Turkish and 500 Syrian patients at a pharmacy in Istanbul's Bahçelievler district, and (2) five years of prescription data from pharmacies in Istanbul, Hatay, Diyarbakır, and Şanlıurfa. Over one million prescriptions were analyzed, with Turkish and Syrian groups evaluated separately. Surveys assessed access, perceived price differences, information levels, and generic use. Prescription data were examined for price differences, generic utilization, and access patterns. Data were summarized descriptively; group differences were tested with chi-square and Mann–Whitney U tests. Multivariable logistic regression assessed associations, with $p<0.05$ as the significance threshold.

Findings: Surveys showed that Turkish patients perceived higher price differences, while Syrian patients were less likely to use generics. Prescription data supported these findings, indicating that Turkish patients paid higher average price differences. Comparisons between Istanbul and other regions revealed no significant variation, suggesting that cost- and access-related challenges are widespread.

Conclusion: Differences in perceived and actual access between Turkish and Syrian patients highlight persistent social and economic barriers in the healthcare system. The consistency of results across regions suggests these inequalities are structural rather than localized. The study emphasizes that pharmaceutical policies and patient information strategies should extend beyond a local–foreign distinction to better include economically vulnerable groups.

Keywords: Access to medicines, Healthcare inequality, Pharmaceutical policy, Socioeconomic disparities, Syrian refugees

Rutin ve İskelet Kası İskemi-Reperfüzyon Hasarı: Akut Tedavinin Etkileri

Yusuf Ergün[1], Yaşarcan Baykişi[2], Metin Kılınç[2], Furkan Toksözlü[1], Duygun Altıntaş Aykan[1], Ayşe Nur Mavigök[1], Nadire Eser[1]
[1]Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Ana Bilim Dalı, 46050, Kahramanmaraş, Türkiye.
[2]Kahramanmaraş Sütçü İmam University, Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Ana Bilim Dalı, 46050, Kahramanmaraş, Türkiye.

Amaç: İskelet kası iskemi-reperfüzyon hasarı (İRH), trombolitik tedavi, organ nakli ve ekstremite travması da dahil olmak üzere çeşitli tıbbi durumlar sırasında ortaya çıkan iyi bilinen bir komplikasyondur. İRH oksidatif stres, eikozanoid üretimi ve nötrofil infiltrasyonu gibi birçok faktörün tetiklediği akut bir inflamatuar yanıtla karakterizedir. Bir kuersetin türevi olan rutinin antioksidan ve antiinflamatuar özelliklere sahip olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle, rutinin potansiyel etkileri deneysel bir İRH modelinde test edilmiştir.

Yöntemler: Turnike ile indüklenen bir İRH modeli (4+2 saat) ve takip eden deney grupları oluşturuldu (n=7): (1) Sahte kontrol (SK, turnike uygulaması yok), (2) İRH (4 + 2 saat) (İRH), (3) İRH + rutin (10 ml/kg/i.p.) (İRH-10) ve (4) İRH + rutin (50 mg/kg/i.p.) (İRH-50) ve (5) İRH + rutin (100 mg/kg/i.p.) (İRH-100) (Rutin reperfüzyondan 30 dakika önce uygulandı.). Serum kreatin fosfokinaz (CPK) ve laktat dehidrogenaz (LDH) ile kas total oksidan durum (TOS), total antioksidan durum (TAS), miyeloperoksidaz (MPO), E-selektin, P-selektin, L-selektin, hücreler arası adhezyon molekülü-1 (ICAM-1), interlökin (IL)-1β, IL-6 ve tümör nekroz faktörü alfa (TNF-α) düzeyleri ölçüldü.

Bulgular: SK grubuyla karşılaştırıldığında, İRH grubunda CPK, LDH, ICAM-1, E-selektin, L-selektin, IL-1β, IL-6 ve TNF-α düzeyleri anlamlı derecede yüksekti. Rutin uygulaması (100 mg/kg), CPK, LDH, ICAM-1, E-selektin, P-selektin, IL-1β, IL-6 ve TNF-α düzeylerindeki artışları engelledi. Ayrıca, İRH grubunda SK grubuna kıyasla TAS düzeylerinde görülen düşüşü de engelledi. TOS ve MPO değerlerinde gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmasa da, İRH ve rutin uygulanan gruplarda sırasıyla artış ve azalış eğilimleri vardı.

Sonuç: Mevcut çalışmanın sonuçları, rutinin antioksidan ve antiinflamatuar özellikleri aracılığıyla iskelet kası İRH'sini yatıştırma potansiyeline sahip olduğunu göstermektedir. Bu bulgular, rutinin bu klinik tablo için umut verici bir tedavi edici ajan olarak geliştirilebileceğini düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: İskelet kası, İskemi-reperfüzyon hasarı, Nötrofil infiltrasyonu, Oksidatif stres, Rutin

O71

Rutin and Skeletal Muscle Ischemia-Reperfusion Injury: Effects of Acute Treatment

Yusuf Ergün[1], Yaşarcan Baykişi[2], Metin Kılınç[2], Furkan Toksözlü[1], Duygun Altıntaş Aykan[1], Ayşe Nur Mavigök[1], Nadire Eser[1]
[1]Kahramanmaraş Sütçü İmam University, School of Medicine, Department of Pharmacology, 46050, Kahramanmaraş, Turkey.
[2]Kahramanmaraş Sütçü İmam University, School of Medicine, Department of Biochemistry, 46050, Kahramanmaraş, Turkey.

Objective: Skeletal muscle ischemia–reperfusion injury (IRI) is a well-documented complication arising during various medical procedures, including thrombolytic therapy, organ transplantation, and limb trauma. It is characterized by an acute inflammatory response triggered by multiple factors, including oxidative stress, eicosanoid generation, and neutrophil infiltration. Rutin, a quercetin derivative, has been shown to have antioxidant and anti-inflammatory properties. Therefore, the potential effects of rutin were tested in an experimental model of IRI.

Methods: A tourniquet induced IRI model (4+2 hours) was established with the following experimental groups (n=7): (1) sham control (SC, no tourniquet application), (2) IRI (4 + 2 h) (IRI), (3) IRI + rutin (10 ml/kg/i.p) (IRI-10), and (4) IRI + rutin (50 mg/kg/i.p.) (IRI-50), and (5) IRI + rutin (100 mg/kg/i.p.) (IRI-100) (Rutin administered 30 min prior to reperfusion.). Serum creatine phosphokinase (CPK) and lactate dehydrogenase (LDH) and muscle total oxidant status (TOS), total antioxidant status (TAS), myeloperoxidase (MPO), E-selectin, P-selectin, L-selectin, intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1), interleukin (IL)-1β, IL-6, and tumor necrosis factor alpha (TNF-α) levels were measured.

Results: Compared to the SC group, the IRI group exhibited significantly elevated levels of CPK, LDH, ICAM-1, E-selectin, L-selectin, IL-1β, IL-6, and TNF-α. Administration of rutin (100 mg/kg) prevented the increases in CPK, LDH, ICAM-1, E-selectin, P-selectin, IL-1β, IL-6, and TNF-α levels. It also prevented the decrease seen in TAS levels in the IRI group compared with the SC group. Although no significant differences in the TOS and MPO values were detected between the groups, there were increasing and decreasing trends in the IRI- and rutin-administered groups, respectively.

Conclusion: The results of the present study indicate that rutin has the potential to mitigate skeletal muscle IRI through its antioxidant and anti-inflammatory properties. These findings suggest that rutin may be developed as a promising therapeutic agent for this condition.

Keywords: Ischemia–reperfusion injury, Neutrophil infiltration, Oxidative stress, Rutin, Skeletal muscle

Artemisinin Parasetamolle Indüklenen Akut Karaciğer Toksisitesi Üzerine Etkilerinin Araştırılması

Pelin Kurt[1], Rüstem Anıl Uğan[2], Aylin Aydın[2], Nevra Aydemir Celep[1], Elif Çadırcı[1]
[1]Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Ana Bilim Dalı, Erzurum, Türkiye.
[2]Atatürk Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji Ana Bilim Dalı, Erzurum, Türkiye.

Parasetamol (PARA), günümüzde yaygın olarak kullanılan antipiretik ve analjezik etkili bir ilaç olup, kolay ulaşılabilirliği nedeniyle kötüye kullanım ve intihar girişimlerine bağlı toksikasyon vakalarında önemli bir yer tutmaktadır. PARA zehirlenmeleri, özellikle hepatotoksik etkileriyle öne çıkmakta olup, bu durumda en sık kullanılan antidot N-asetil sistein (NAC)'dir. Bu çalışmada, güçlü antioksidan ve antiinflamatuar özelliklere sahip olduğu bilinen ve daha önce çeşitli hepatotoksisite modellerinde hücresel hasara karşı koruyucu etkileri gösterilmiş olan artemisinin (ART)'in, PARA ile indüklenen karaciğer hasarına karşı potansiyel hepatoprotektif etkileri araştırılmıştır. Deneysel modelde, ART'ın koruyucu etkisi; serum ALT ve AST düzeyleri gibi biyokimyasal karaciğer fonksiyon parametreleri, karaciğer dokusunda SOD, GSH ve MDA düzeyleri gibi oksidatif stres göstergeleri, TNF-α, IL-1β, iNOS, NF-κB ve CYP2E1 mRNA ekspresyon düzeyleri gibi moleküler belirteçler ve histopatolojik analizler yoluyla değerlendirilmiştir. Çalışmanın temel amacı, ART'ın oksidan-antioksidan denge ve sitokin sistemi üzerindeki etkilerini inceleyerek, PARA ile oluşturulan akut karaciğer hasarına karşı olası koruyucu mekanizmalarını ortaya koymaktır. Elde edilen bulgular genel olarak birbirini destekler nitelikte olup, PARA+ART 14 grubunda gözlenen iyileşme düzeyi, PARA+NAC grubuna en yakın sonuçları göstermiştir. PARA+ART 7 grubu da benzer düzeyde iyileşme göstermesine karşın, PARA+ART 35 grubunda beklenen düzeyde bir hepatoprotektif etki gözlenmemiştir. Literatürde ART'ın tedavi edici etkinliği desteklenmekle birlikte, bu etkinliğin dozla ilişkili olarak toksisiteye dönüşebileceğine dair çelişkili bulgular bulunmaktadır. Çalışmamız, ART'ın uygun dozda uygulandığında PARA'ya bağlı hepatotoksisiteye karşı etkili bir destekleyici ajan olabileceğini düşündürmektedir.

Bu çalışma TÜBİTAK tarafından 1919B012300177 numaralı proje ile desteklenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Artemisinin, Hepatotoksisite, Karaciğer, Parasetamol, TNF-α

O72

Investigation of the Effects of Artemisinin on Acetaminophen Induced Acute Liver Toxicity

Pelin Kurt[1], Rüstem Anıl Uğan[2], Aylin Aydın[2], Nevra Aydemir Celep[1], Elif Çadırcı[1]
[1]Department of Medical Pharmacology, Faculty of Medicine, Atatürk University, Erzurum, Türkiye.
[2]Department of Pharmacology, Faculty of Pharmacy, Atatürk University, Erzurum, Türkiye.

Paracetamol (PARA) is a widely used antipyretic and analgesic drug that holds a significant place in cases of toxicity due to its easy accessibility, particularly in instances of misuse and suicide attempts. Paracetamol poisoning is primarily associated with hepatotoxic effects, and the most commonly used antidote in such cases is N-acetylcysteine (NAC). This study investigates the potential hepatoprotective effects of artemisinin (ART), a compound known for its strong antioxidant and anti-inflammatory properties, which has previously demonstrated protective effects against cellular damage in various hepatotoxicity models.
In the experimental model, the protective effects of ART were evaluated through biochemical liver function parameters such as serum ALT and AST levels; oxidative stress markers including hepatic SOD, GSH, and MDA levels; molecular indicators such as TNF-α, IL-1β, iNOS, NF-κB, and CYP2E1 mRNA expression levels; and histopathological analyses. The primary aim of the study was to elucidate the potential protective mechanisms of ART against PARA-induced acute liver injury by examining its effects on oxidative stress and cytokine regulation.
The findings were generally consistent and mutually supportive. The PARA+ART 14 group showed improvements similar to those in the PARA+NAC group. Although the PARA+ART 7 group also showed notable recovery, the PARA+ART 35 group did not exhibit a comparable hepatoprotective effect. While previous studies support the efficacy of ART, some evidence suggests its effects may become toxic in a dose-dependent manner. Our results indicate that, at an appropriate dose, ART may act as an effective adjunct against paracetamol-induced hepatotoxicity.

This study supported by the Scientific and Technological Research Council of Turkey (grant number: 1919B012300177).

Keywords: Artemisinin, Hepatotoxicity, Liver, Paracetamol, TNF-α

Böbrek İskemi–Reperfüzyon Hasarı Hayvan Modellerinde Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörleri ile Anjiyotensin II Tip 1 Reseptör Blokerlerinin Karşılaştırmalı Etkinliği: Multilevel ve Network Meta-Analizi

Selda Emre Aydıngöz[1], Ariyan Teimoori[1], Murat Koçak[2], Irshad Bajeer[3], David Butter[4], Dweeti Nayak[5]
[1]Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
[2]Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıp Bilişimi Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
[3]Sindh Üroloji ve Transplantasyon Enstitüsü, Karaçi, Sindh, Pakistan
[4]Nöroşirürji Kliniği, Bundeswehrkrankenhaus, Berlin, Almanya
[5]Bağımsız Araştırmacı, NJ, ABD

Amaç: Bu çalışma, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ACEİ) ve AT1 reseptör blokerlerinin (ARB) hayvan böbrek iskemi-reperfüzyon (İR) hasarı üzerindeki etkilerine ilişkin mevcut kanıtı özetlemeyi ve multilevel ve network meta-analizi ile analiz ederek ileri araştırmalara yol göstermeyi amaçlamaktadır.

Yöntem: PubMed, Web of Science, SCOPUS ve EMBASE tarih/dil kısıtı olmaksızın tarandı. İki araştırmacı kreatinin, BUN, eGFR, histopatoloji/mekanistik belirteçlere ait verileri çıkardı; yayın kalitesi SYRCLE aracıyla değerlendirildi. Veriler, standartlaştırılmış ortalama fark (SMD) kullanılarak multi-level meta-analiz modeliyle havuzlandı; yayın yanlılığı multi-level Egger ve trim-and-fill yöntemleriyle araştırıldı. Network meta-analizi ile ilaçlar P-skorlarına göre sıralandı. Çalışma PROSPERO'ya kaydedildi (CRD42024599859; 6 Kasım 2024) ve Başkent Üniversitesi Araştırma Fonu tarafından desteklendi (Proje No: DA25/15).

Bulgular: Elli dört yayın çalışmaya dahil edildi; serum kreatinin analizi 39 çalışmadan 94 karşılaştırma (İR grubu için n=470 hayvan, ACEİ/ARB grubu için n=723 hayvan) içerdi. Multi-level meta-analiz modeli, ACEİ/ARB'lerin İR kontrolüne kıyasla kreatinini belirgin biçimde azalttığını gösterdi (SMD -1.79; 95%GA -2.28/-1.30; p<0.0001); heterojenite yüksekti (σ^2 [çalışmalar arası]=1.66; σ^2 [çalışma içi]=0.51). Model, leave-one-out analizine dayanıklıydı. SE-Egger testi asimetri gösterdi (t=-7.44; p<0.0001) ve trim-and-fill tahmini -0.81'e kaydırdı; buna karşın 1/√n testi anlamlı değildi (p=0.212), bu da gerçek küçük-çalışma yanlılığının sınırlı olabileceğini düşündürdü. Çok değişkenli meta-regresyonda ilaç, doz ve uygulama yolu etki büyüklüğünün başlıca belirleyicileriydi. Network meta-analizinde (48 karşılaştırma; 32 çalışma; 11 ilaç) azilsartan ve telmisartanı en üstte sıralandı; küçük çalışmalar hariç tutulduğunda da sıralama aynı kaldı (Spearman ρ≈0.99). İkincil sonlanım noktaları renal koruyucu etkiyi destekledi (↓BUN, ↑eGFR, histolopatoloji ve inflamatuvar/oksidatif parametrelerde iyileşme). Yayınların raporlama kalitesi düşüktü; randomizasyon ve körleme gibi kritik alanlarda eksiklikler vardı. Tam istatistiksel analiz raporuna açık erişim için: https://osf.io/qbs2n/files/osfstorage/68b09d3022a23bcd02161dce

Sonuç: ACEİ/ARB'ler hayvan böbrek İR modellerinde hasarı azaltmaktadır; azilsartan ve telmisartan en etkili ilaçlardır. İntravenöz uygulama ve yüksek doz faydayı artırmaktadır. Mevcut çalışmalardaki heterojenite ve düşük yayın kalitesi nedeniyle, klinik uygulamaya geçmeden önce sunulan bulgular ışığıdan iyi planlanmış preklinik çalışmalar gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri, Anjiyotensin II tip-1 reseptör blokerleri, Böbrek iskemi-reperfüzyon hasarı, Network meta-analizi, Preklinik hayvan modeli

O73

Comparative Efficacy of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin II Type 1 Receptor Antagonists on Animal Models of Renal Ischemia-Reperfusion Injury: Multilevel and Network Meta-Analysis

Selda Emre Aydıngöz[1], Ariyan Teimoori[1], Murat Koçak[2], Irshad Bajeer[3], David Butter[4], Dweeti Nayak[5]
[1]Başkent University Faculty of Medicine Department of Medical Pharmacology, Ankara, Turkey
[2]Başkent University Faculty of Medicine Department of Medical Informatics, Ankara, Turkey
[3]Sindh Institute of Urology and Transplantation, Karachi, Sindh, Pakistan
[4]Neurosurgery Clinic, Bundeswehrkrankenhaus, Berlin, Germany
[5]Independent Researcher, NJ, USA

Objective: We aimed to analyze the current evidence on the effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEIs) and AT1 receptor blockers (ARBs) on animal models of renal ischemia-reperfusion (IR) injury using multilevel and network meta-analysis to inform translational research.

Methods: PubMed, Web of Science, SCOPUS, and EMBASE were searched without date/language restriction. Two reviewers extracted creatinine, BUN, eGFR, histology, and mechanistic markers data; risk of bias using SYRCLE tool. Three-level random-effects model with standardized mean difference (SMD) was used to pool data; publication bias was assessed by multilevel Egger and trim-and-fill. Network meta-analysis ranked drugs via P-scores. This study was registered in PROSPERO (CRD42024599859; 6 Nov 2024) and supported by Başkent University Research Fund (Project No: DA25/15).

Results: Fifty-four studies met inclusion; creatinine analysis included 94 comparisons (n=470 animals in IR group, n=723 animals in the ACEIs/ARBs group) from 39 studies. The three-level model showed a large reduction in creatinine with ACEIs/ARBs vs renal IR (SMD -1.79; 95%CI -2.28 to -1.30; $p<0.0001$) with high heterogeneity (σ^2between=1.66 and σ^2within=0.51). Findings were robust to leave-one-out analysis. SE-Egger indicated asymmetry ($t=-7.44$, $p<0.0001$) and trim-and-fill shifted the estimate to -0.81, whereas $1/\sqrt{n}$ test was non-significant ($p=0.212$), suggesting limited true small-study bias. In multivariable meta-regression involving potential moderators; drug identity, dose, and route are main determinants of effect size. The network (48 comparisons; 32 studies; 11 drugs) ranked azilsartan and telmisartan highest; being stable after excluding small studies (Spearman $\rho\approx0.99$). Secondary outcomes aligned with renal protection (↓BUN, ↑eGFR, improved histology and inflammatory/oxidative profiles). Reporting quality was low with frequent deficiencies in randomization, concealment, and blinding. Full statistical analysis report can be accessed at: https://osf.io/qbs2n/files/osfstorage/68b09d3022a23bcd02161dce

Conclusion: ACEIs/ARBs mitigate animal renal IR injury, with azilsartan and telmisartan ranking highest; intravenous administration and higher dose amplify benefit. Heterogeneity and risk-of-bias warrant rigorous, translatable preclinical studies before clinical adoption.

Keywords: ACE inhibitors, Angiotensin II type-1 receptor blockers (ARBs), Network meta-analysis, Preclinical animal model, Renal ischemia-reperfusion injury

Sıçanlarda Streptozosin ile Oluşturulmuş Diyabetes Mellitus Modelinde, Vas Deferens Kasılma Yanıtlarına Kronik Hidrojen Sülfür Tedavisinin Etkisi

Celil İlker Aşkın[1,2], Tilbenur Akyel[1], Ayşe Kübra Kibar Güzin[1,2], Atiye Seda Yar[3], Duygu Deniz Usta[3], Derya Sebile Koç[1,2], Ergin Dileköz[1], Sevil Özger İlhan[1], Gökçe Sevim Öztürk Fincan[1]
[1]Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
[2]Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı, Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu, Ankara, Türkiye
[3]Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Amaç: Diyabetes Mellitus (DM) vas deferenste otonomik nöropati ile kasılma fonksiyonunu bozarak ejakülasyon bozukluğuna neden olmaktadır. Ayrıca inflamasyon, kalsifikasyon, fibrozis gibi yapısal bozukluklara (NF-κβ, IL1-β, TGF-β aracılı) neden olabilmektedir. Hidrojen Sülfürün (H2S) DM'de nöroprotektif, anti-inflamatuvar, anti-kalsifikasyon ve anti-fibrotik özellikleri gösterilmiştir. Bu çalışmada kronik NaHS (H_2S donörü) tedavisinin, diyabete bağlı vas deferens fonksiyon bozukluğu üzerindeki etkilerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Wistar sıçanlar dört gruba ayrıldı: Kontrol grubu(Saline,8 hafta i.p.), NaHS(Sodyum hidrosülfit) grubu(NaHS,8 hafta, 5 mg/kg ip), Diyabet grubu(Tek doz STZ 60mg/kg+Saline,8 hafta i.p.), Diyabet+NaHS grubu(Tek doz STZ 60mg/kg+NaHS,8 hafta,5 mg/kg i.p.) Tüm gruplardan elde edilen vas deferens şeritleri izole organ banyosuna asıldı. Tüm gruplarda Elektriksel Alan Uyarısı(EAU) (1, 2, 4, 8, 16, 32 Hz) aracılı kasılma yanıtları alındı ve L-NAME (NOS inhibitörü) varlığında tekrar değerlendirildi. Noradrenalin ve α,β-metilen-ATP ile kasılma yanıtları alındı. Western Blot yöntemi ile NF-κβ, IL-1β, TGF-β; H2S sentezleyen CBS ve CSE enzimlerinin ifadelenme düzeyine bakıldı.

Bulgular: DM'nin prostatik ve epididimal uçlarda EAU aracılı kasılma yanıtlarını yüksek frekanslarda istatistiksel olarak anlamlı azalttığı($p<0,05$), kronik NaHS tedavisi prostatik uçta tüm frekanslarda diyabetik hayvanlara kıyasla EAU aracılı kasılma yanıtlarını arttırmıştır. Her iki uçta da düşük frekanslarda anlamlı artış görülürken, yüksek frekanslarda yanıtları arttırsa da kontrol seviyesine getiremediği gözlemlenmiştir. Tüm gruplarda L-NAME uygulanan doku şeritlerinde EAU aracılı kasılma yanıtları istatistiksel olarak anlamlı artmıştır($p<0,05$). DM, prostatik uçta noradrenalin ve ATP yanıtlarını değiştirmemiştir. DM'nin, epididimal uçta ATP yanıtlarını değiştirmediği, noradrenalin yanıtını anlamlı azalttığı, kronik NaHS tedavisinin bu yanıtları anlamlı olarak geri döndürdüğü saptanmıştır. DM'nin IL-1β,NF-κβ ve TGF- β ifadelenme düzeyini arttırdığı ve NaHS tedavisinin anlamlı olmasa da bu düzeyleri azalttığı gösterilmiştir.

Sonuç: NaHS tedavisinin diyabette bozulmuş vas deferens fonksiyonunu presinaptik nörotransmisyon üzerinden etkilediği gösterilmiştir. NO'nun bu süreçte düzenleyici rolü olabileceği, ayrıca tedavinin pro-inflamatuvar yolakları baskılayarak iyileşmeye katkı sağladığı düşünülmektedir.

Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından TTU-2023-8591 kodlu proje ile desteklenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Vas deferens, hidrojen sülfür, diyabetes mellitus

O74

The Effect of Chronic Hydrogen Sulfide Treatment on Vas Deferens Contractile Responses in Streptozocin-induced Diabetes Mellitus Model in Rats

Celil İlker Aşkın[1,2], Tilbenur Akyel[1], Ayşe Kübra Kibar Güzin[1,2], Atiye Seda Yar[3], Duygu Deniz Usta[3], Derya Sebile Koç[1,2], Ergin Dileköz[1], Sevil Özger İlhan[1], Gökçe Sevim Öztürk Fincan[1]
[1]Department of Medical Pharmacology, Faculty of Medicine, Gazi University, Ankara, Türkiye
[2]Turkish Medicines and Medical Devices Agency, Republic of Türkiye Ministry of Health, Ankara, Türkiye
[3]Department of Medical Biology, Faculty of Medicine, Gazi University, Ankara, Türkiye

Objectives: Diabetes-Mellitus(DM) causes ejaculation disorder by affecting vas deferens, impairing its contractile function through autonomic neuropathy.It causes structural defects via inflammation, calcification and fibrosis(by NF-κβ, IL1-β, TGF-β).Hydrogen-Sulfide(H2S) has neuroprotective, anti-inflammatory, anti-calcifying, anti-fibrotic properties in DM.The study aimed to evaluate the effects of chronic NaHS(H_2S donor) treatment on diabetes-induced vas deferens dysfunction.

Materials-Methods: Rats were divided into four groups:Control group(saline, 8 weeks, i.p.), NaHS group(sodium hydrosulfide, 8 weeks, 5 mg/kg, i.p.), Diabetes group(single dose STZ 60 mg/kg + saline, 8 weeks, i.p.), and Diabetes+NaHS group(single dose STZ 60 mg/kg+NaHS, 8 weeks, 5 mg/kg, i.p.).Vas deferens strips from all groups mounted in an isolated organ bath. Contraction responses mediated by EFS(electrical field stimulation; 1, 2, 4, 8, 16, and 32 Hz) were recorded in all groups and re-evaluated in presence of L-NAME(NOS inhibitor).Noradrenaline and α,β-methylene-ATP mediated contraction responses were obtained. NF-κB, IL-1β, TGF-β, and H_2S-synthesizing enzymes CBS and CSE's expression levels were evaluated using Western-Blot method.

Results: DM reduced EFS-mediated contractile responses at high frequencies in both prostatic and epididymal portions($p<0.05$).Chronic NaHS treatment enhanced these responses at all frequencies in the prostatic portion compared to diabetic animals.Significant increases were observed at low frequencies in both portions, whereas high-frequency responses, although improved, did not reach control levels.In all groups, EFS responses were augmented in tissue strips treated with L-NAME($p<0.05$). DM did not affect noradrenaline or ATP responses in the prostatic portion.In the epididymal portion, ATP responses were unchanged, but noradrenaline-induced responses were significantly reduced and restored by NaHS treatment.DM increased IL-1β, NF-κB, and TGF-β expression levels, while NaHS reduced them, though not significantly.

Conclusion: NaHS treatment was shown to influence impaired vas deferens function in diabetes through presynaptic neurotransmission.It is further suggested that NO(nitric oxide)may play a regulatory role in this process, and that treatment may contribute to recovery by suppressing pro-inflammatory pathways.

Keywords: Vas deferens, hydrogen sulfide, diabetes mellitus

Hidrojen Sülfürün Sıçan İzole Kolon Düz Kasında Elektriksel Alan Uyarısı Aracılı Yanıtlar Üzerindeki Etkisinin ve Etki Mekanizmasının Araştırılması

Melis Dülgeroğlu[1,2], Ayşe Kübra Kibar Güzin[2,3], Derya Sebile Koç[2,3], Tilbenur Akyel[2], Duygu Deniz Usta[4], Atiye Seda Yar[4], Aynur Arslan Sabancı[2], Celil İlker Aşkın[2,3], Gökçe Sevim Öztürk Fincan[2] [1]Yüksek İhtisas Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye [2]Gazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye [3]Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı, Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu, Ankara, Türkiye [4]Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Amaç: Hidrojen sülfür (H_2S), gastrointestinal sistemde (GİS) mukozal bütünlüğün korunması, pro/anti-inflamatuvar modülasyon, sekretuar fonksiyon, barsak motilitesi, oksidatif stres, nöromodülasyon, vasküler tonus, inflamatuar barsak hastalıkları ve malignite gibi pek çok fizyopatolojik süreçte önemli bir rol oynamaktadır. Bu çalışmada, hidrojen sülfürün sıçan distal kolonundaki kasılma yanıtları üzerine etkisinin araştırılması ve etkisine nitrik oksit ve potasyum kanallarının katkısının araştırılması amaçlanmıştır.

Yöntem: Sıçan distal kolon şeritleri izole organ banyosuna asıldıktan sonra Elektriksel Alan Uyarısı (EAU) aracılı nörojenik kasılma yanıtları üzerine sodyum hidrojen sülfürün (NAHS), L-sistein, DL-proparjilglisin (PAG) ve aminooksiasetik asitin (AOAA) etkisi araştırılmıştır. NO sentez blokörü N-nitro-L-arjinin metil ester (L-NAME) ve potasyum kanal blokörleri glibenklamid, 4-aminopiridin ve iberiotoksin varlığında EAU aracılı kasılma yanıtları üzerinde maddelerin etkileri tekrar değerlendirilmiştir. Ayrıca, potasyum klorür ve kalsiyum klorür ile kasılan dokularda postsinaptik yanıtlar üzerine H2S, L-sistein, PAG ve AOAA'nın etkisi araştırılmıştır. H_2S sentez enzimleri sistatyonin beta sentaz (CBS) ve sistatyonin gama liyaz (CSE) enzim proteinlerinin distal kolon dokusundaki varlığının gösterilmesi için Western Blot analizi kullanılmıştır.

Bulgular: NaHS'nin EAU aracılı kasılma yanıtlarını %36,8 ($p<0,05$), L-sistein'in ise %12,13 azalttığı ($p<0,05$) ve bu etkilerinin NO-bağımsız olduğu saptanmıştır ($p>0,05$). EAU aracılı kasılma yanıtları üzerine PAG %15,72 ($p<0,05$) ve AOAA'nın %26,97 ($p<0,05$) gevşetici etkisi olduğu tespit edilmiştir. H_2S'nin EAU aracılı nörojenik kasılma yanıtları üzerine gevşetici etkisine potasyum kanallarının katkısı olmadığı saptanmıştır ($p>0,05$). Postsinaptik yanıtlar üzerine NaHS %54,53 ($p<0,05$), L-sistein %38,26 ($p<0,05$), PAG %24,95 ($p<0,05$) ve AOAA %33,68 ($p<0,05$)'nın gevşetici etkisi olduğu gösterilmiştir. Western Blot analizinde, sıçan distal kolon düz kas dokusunda CSE ve CBS enzimlerinin varlığı gösterilmiştir.

Sonuç: H_2S'nin presinaptik ve postsinaptik kasılma yanıtlarını azaltıcı etkisi gösterilmiş olup, NO ve potasyum kanallarının H_2S'nin bu etkisine katkısı olmadığı saptanmıştır.

Bu çalışma Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından TDK-2022-8225 no'lu proje kapsamında desteklenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Hidrojen sülfür, elektriksel alan uyarısı, nitrik oksit, potasyum kanalları

O75

The Effect of Hydrogen Sulfide and Its Mechanism on Electrical Field Stimulation Induced Responses In Isolated Rat Colon Smooth Muscle

Melis Dülgeroğlu[1,2], Ayşe Kübra Kibar Güzin[2,3], Derya Sebile Koç[2,3], Tilbenur Akyel[2], Duygu Deniz Usta[4], Atiye Seda Yar[4], Aynur Arslan Sabancı[2], Celil İlker Aşkın[2,3], Gökçe Sevim Öztürk Fincan[2] [1]Yuksek Ihtisas University Faculty of Medicine, Department of Medical Pharmacology, Ankara, Türkiye
[2]Gazi University, Faculty of Medicine, Department of Medical Pharmacology, Ankara, Türkiye
[3]Turkish Medicines and Medical Devices Agency, Republic of Türkiye, Ministry of Health, Ankara, Türkiye
[4]Department of Medical Biology, Faculty of Medicine, Gazi University, Ankara, Türkiye

Objective: Hydrogen sulfide(H_2S) plays an important role in various pathophysiological processes in the gastrointestinal system(GIS), including the maintenance of mucosal integrity, pro/anti-inflammatory modulation, secretory function, intestinal motility, oxidative stress, neuromodulation, vascular tone, inflammatory bowel diseases, and malignancy. This study aimed to investigate the effect of hydrogen sulfide on contractile responses in the rat distal colon and to determine the contribution of nitric oxide and potassium channels to these effects.

Methods: Rat distal colon strips were prepared in isolated organ baths and the effects of sodium hydrogen sulfide(NaHS), L-cysteine, DL-propargylglycine(PAG), and aminooxyacetic acid(AOAA) on neurogenic contractile responses induced by electrical field stimulation(EFS) were examined. The effects of these agents were re-evaluated in the presence of the NO synthase inhibitor N-nitro-L-arginine methyl ester(L-NAME) and potassium channel blockers glibenclamide, 4-aminopyridine and iberiotoxin. In addition, the effects of H_2S, L-cysteine, PAG, and AOAA on postsynaptic responses were investigated in tissues contracted with potassium chloride and calcium chloride. Western blot analysis was used to show the presence of the H_2S-synthesizing enzymes cystathionine beta-synthase(CBS) and cystathionine gamma-lyase(CSE) in distal colon tissue.

Results: NaHS reduced EFS-induced contraction responses 36.8%($p<0.05$) and L-cysteine reduced 12.13%($p<0.05$) and these effects were independent of NO ($p>0.05$).PAG reduced EFS-induced contraction responses 15.72% ($p<0.05$) and AOAA reduced 26.97% ($p<0.05$).There is no contribution of potassium channels to the relaxing effect of H2S on EFS-mediated neurogenic contraction responses($p>0.05$). NaHS showed a relaxing effect 54.53%($p<0.05$), L-cysteine 38.26%($p<0.05$), PAG 24.95%($p<0.05$), and AOAA 33.68%($p<0.05$) on postsynaptic responses. Western blot analysis confirmed the presence of CSE and CBS enzymes in rat colon smooth muscle tissue.

Conclusion: It was shown that H2S reduce both presynaptic and postsynaptic contractile responses, with no contribution from nitric oxide or potassium channels to these effects.

"This study was supported by the Scientific Research Projects Coordination Unit of Gazi University under project number TDK-2022-8225."

Keywords: Hydrogen sulfide, electrical field stimulation, nitric oxide, potassium channels

Sıçanlarda Karageninle Oluşturulan Deneysel Diz Osteoartritinde Adipoz Doku Kaynaklı Mezenkimal Kök Hücre Uygulamasının Etkileri

Erkan Maytalman[1], Sonia Ebrahimi[2], Ares Alizade[3], Işıl Aydemir[4], Özlem Özü[5], Fazilet Aksu[6]
[1]Alanya Alaaddin Keykubat Universitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Antalya
[2]Yakın Doğu Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Lefkoşa
[3]Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Van
[4]Niğde Ömer Halisdemir Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Niğde
[5]Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Adana
[6]Yakın Doğu Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, DESAM Enstitüsü, Lefkoşa

Amaç: Osteoartrit (OA) yönetiminde fizik tedavi, yaşam tarzı değişiklikleri ve ilaç tedavisi ağrıyı azaltmakta, ancak dejeneratif dokuların yenilenmesini sağlamamaktadır. Mezenkimal kök hücreler (MKH) kondrositlere farklılaşma ve immünmodülatör özelliklerinden dolayı, OA tedavisinde umut verici bir yaklaşım olarak öne çıkmaktadır. Bu çalışmada karageninle oluşturulan deneysel diz OA modelinde adipoz kaynaklı MKH'lerin ağrı, inflamasyon mediyatörleri ve histopatolojik değişiklikler üzerine etkileri araştırıldı.

Yöntem: Sıçanlarda 0,2 mg/kg karagenin ile OA modeli oluşturuldu. Adipoz dokudan elde edilen MKH'ler ($1x10^6$) intraperitoneal (ip) ve intraartiküler (ia) yolla uygulandı. Kontrol, OA, OA+İndometazin, OA+ipMKH ve OA+iaMKH grupları oluşturuldu. Ağrının değerlendirilmesi için Hot-plate ve von Frey testleri yapıldı. Ardından serum ve sinovyal sıvı örneklerinde ELISA ile inflamatuvar sitokinler olan IL-1β, IL-6, TNF-α konsantrasyonları tespit edildi. Ek olarak doku örnekleri alınarak histopatolojik olarak da incelendi.

Bulgular: OA grubunda Hot-plate latensleri anlamlı şekilde düşerken (aljezi), indometazin ve MKH gruplarında 2. haftadan itibaren artarak 3-4. haftada kontrol düzeyine ulaştı. Von Frey testinde OA gurubunda ilk hafta görülen mekanik allodini, indometazin ve MKH gruplarında kayboldu. Sinovyal sıvıda IL-1β ve IL-6 düzeyleri OA grubunda yükselirken, özellikle iaMKH grubunda azalma izlendi. TNF-α ve serum sitokinlerinde anlamlı fark saptanmadı. Histopatolojik olarak OA grubunda kıkırdak hasarı, sinovit ve osteofit oluşumu gözlendi. İndometazin grubunda inflamatuvar bulgular azalırken, MKH tedavisinde kıkırdak bütünlüğü korundu, kondrosit sayısı arttı ve osteofit oluşumu engellendi. İntraartiküler uygulamada etkiler daha belirgin bulundu.

Sonuç: MKH tedavisi, termal hiperaljeziye karşı indometazin kadar etkili bulunurken inflamatuvar mediatörler üzerinde sınırlı etki gösterdi. OA patolojisinde ise anlamlı iyileşme sağladı. Sonuç olarak bu çalışma özellikle intraartiküler kök hücre uygulamasının osteoartrit tedavisindeki potansiyelini destekleyen önemli farmakolojik ve histopatolojik kanıtlar sunmaktadır.

Bu çalışma Çukurova Üniversitesi BAP Koordinasyon Birimi tarafından, TSA-2021-13758 nolu proje olarak desteklenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Osteoartrit, mezenkimal kök hücre, ağrı, inflamasyon, histopatoloji

O76

Effects of Adipose Tissue-Derived Mesenchymal Stem Cell Administration in a Carrageenan-Induced Experimental Knee Osteoarthritis Model in Rats

Erkan Maytalman[1], Sonia Ebrahimi[2], Ares Alizade[3], Işıl Aydemir[4], Özlem Özü[5], Fazilet Aksu[6]
[1]Alanya Alaaddin Keykubat University Faculty of Medicine, Department of Medical Pharmacology, Antalya
[2]Near East University Faculty of Medicine, Department of Medical Pharmacology, Nicosia, North Cyprus
[3]Van Yüzüncü Yıl University Faculty of Medicine, Department of Medical Pharmacology, Van
[4]Niğde Ömer Halisdemir University Faculty of Medicine, Department of Histology and Embryology, Niğde
[5]Çukurova University Faculty of Medicine, Department of Medical Pharmacology, Adana
[6]Near East University Faculty of Medicine, Department of Medical Pharmacology, DESAM Research Institute, Nicosia, North Cyprus

Objectives: In osteoarthritis (OA) management, physical therapy, lifestyle modifications, and pharmacological interventions alleviate pain but fail to regenerate degenerated tissues. Mesenchymal stem cells (MSCs), due to their chondrogenic differentiation potential and immunomodulatory properties, have emerged as promising candidates for OA treatment. This study aimed to investigate the effects of adipose-derived MSCs on pain, inflammatory mediators, and histopathology in a carrageenan-induced rat knee OA model.

Methods: Experimental OA was induced by intra-articular injection of 0.2 mg/kg carrageenan. Adipose-derived MSCs ($1x10^6$) were administered either intraperitoneally (ip) or intra-articularly (ia). Groups included Control, OA, OA+Indomethacin, OA+ipMSC, and OA+iaMSC. Hot-plate and von Frey tests were performed for pain assessment. Then, concentrations of the inflammatory cytokines IL-1β, IL-6, TNF-α were determined in serum and synovial fluid samples by ELISA. Additionally, tissue samples were obtained and examined histopathologically.

Results: Hot-plate latencies were significantly reduced in the OA group (algesia) but increased in indomethacin and MSC-treated groups from week 2, reaching control levels by weeks 3–4.Mechanical allodynia, observed only during the first week in OA rats, disappeared in indomethacin and MSC-treated groups. Synovial IL-1β and IL-6 levels were elevated in OA but significantly reduced in MSC-treated groups, particularly with intra-articular administration. TNF-α and serum cytokines showed no significant differences between groups. Histopathological evaluation revealed severe cartilage degeneration, synovitis, and osteophyte formation in OA. Indomethacin reduced inflammatory findings, while MSC treatment preserved cartilage integrity, increased chondrocyte number, and prevented osteophyte formation. Intra-articular administration exhibited more pronounced beneficial effects than intraperitoneal application.

Conclusion: MSC therapy was as effective as indomethacin against thermal hyperalgesia, though less impactful on inflammatory mediators. Nevertheless, it provided marked improvement in OA pathology. Intra-articular MSC administration offers compelling pharmacological and histopathological evidence supporting its therapeutic potential in osteoarthritis.

This study was supported by Çukurova University BAP Coordination Unit as project number TSA-2021-13758.

Keywords: Osteoarthritis, mesenchymal stem cell, pain, inflammation, histopathology

POSTER BİLDİRİLER

POSTER ABSTRACTS

21 Kasım 2025, Cuma 12.30-13.00 Poster Oturumu 1-6 Oturum Başkanları: Doç. Dr. Olcay KIROĞLU, Doç. Dr. R Nalan TİFTİK,Doç. Dr. Zinnet Şevval AKSOYALP, Dr. Öğr. Üyesi Süha Beril KADIOĞLU YAMAN		
P1	Diyetle alınan Glycyrrhiza glabra'nın Dişi Sıçanlarda Üreme Fonksiyonu Üzerine Etkileri	Hacer Sinem Büyüknacar, Nadire Eser, Merve Kocaoğlu, Aslı Cevher, Gülçin Dağlıoğlu, Emine Bağır Kılıç, Fatma Peyman Ertuğ, Olcay Kıroğlu, Cemil Göçmen
P2	Diminazen aseturatın izole sıçan mesanesindeki etkisi: Nitrik oksit ve siklooksijenaz yolakları ile etkileşimi	Yağmur Okçay, Zeliha Rumanlı, Emre Avcı, İsmail Mert Vural
P3	Sağlıklı Erkek Gönüllülerde Tokluk Koşullarında Benidipin Tabletlerin Benidipin Enantiyomerlerinin Farmakokinetine Dayanan Biyoeşdeğerlik Çalışması	Gökçe Demiray, Elif Kara, Nesrin Yüzüak Okatan, Emel Doğan Kurtoğlu, Merve Gülşah Sarıkaya, Berrak Güney, Onursal Sağlam, Muradiye Nacak, Mustafa Köktürk, Ayten Ellialtı, Dilara Ulaş
P4	Candida spp. suşlarında ilaç yeniden konumlandırma yaklaşımıyla antifungal tarama: Disk ve kuyucuk difüzyon yöntemlerinin karşılaştırmalı değerlendirmesi	Selime Semra Erol, Tülay Bican Süerdem, Abdullah Alaa Alkinani
P5	Pulmoner Vasküler Sistemde Önemli Role Sahip Bazı Potasyum Kanallarının Cinsiyet Farklılıklarının Ekspresyon Düzeylerinin Değerlendirilmesi	Lina Köylüoğlu, Gökçen Telli
P6	Aralıklı Açlığın Hipertansif Sıçanlarda Vasküler Metabolomik Profile Etkisi	Nur Banu Bal, Sevilay Erdoğan Kablan, Emirhan Nemutlu, Emine Demirel Yılmaz
P7	Siklofosfamid ile İndüklenen Fare Akut Sistit Modelinde Dapagliflozinin Seneterapötik Rolünün İncelenmesi	İlyas Ay, Yeşim Kaya Yaşar, Seçkin Engin, Abdullah Ünver, Mücahid Tayyip Oruç, Sena F. Sezen
P8	Yüksek doz ve subkronik olarak uygulanan Anax İmperator adipokinetik hormonun (Ani-AKH) farelerde anksiyete ve lokomosyon üzerine etkisi	Mohammad Al Yousef, Pınar Cobantürk, Emre Uyar, Kübra Yavuz, Mohammed Omer Khalid Mohammed, Nouralhuda A.z. Abuqaoud, Pelin Tanyeri, Füruzan Yıldız Akar, Güner Ulak, Bekir Faruk Erden, Oğuz Mutlu
P9	Sıçanlarda İskemik Priapizme Bağlı Erektil Disfonksiyon Üzerine Subakut Sodyum Hidrosülfit (H_2S Donörü) Tedavisinin Etkileri	Emine Nur Özbek, Muhammed Akın Kantarcı, Berfin Topal, Talha Başar Koç, Günay Yetik Anacak, Ozan Bozkurt, Nergiz Durmuş
P10	Streptozotosin ile Deneysel Alzheimer Modeli Oluşturulmuş Sıçanlarda Flukonazol'ün Bilişsel Fonksiyonlar Üzerine Etkilerinin İncelenmesi	Beyza Mertaş, Burcu Gül Akkoç, Mehmet Taşkıran, Nuh Mehmet Bozkurt, Gökhan Ünal

P11	Sıçan Kortikal Beyin Dilimlerinde Oksijen-Glikoz Yoksunluğu/Reoksijenasyon (OGD/R) Modelinde Glisil-L-Glutamin (Gly-Gln) İn vitro Koruyucu Etkileri	Sümeyye Keskin, Güce Sevdar Çeçen, Mustafa Sertaç Yılmaz, Mine Sibel Gürün, Sinan Çavun
P12	Farelerde fosfodiesteraz tip 9 inhibitörü PF-04447943 (edelinontrine)'ün ışınsal kollu labirent testte uzamsal bellek üzerine etkisinin araştırılması	Nouralhuda A.z. Abuqaoud, Pınar Cobantürk, Emre Uyar, Kübra Yavuz, Mohammed Omer Khalid Mohammed, Pelin Tanyeri, Füruzan Yıldız Akar, Güner Ulak, Bekir Faruk Erden, Oğuz Mutlu
P13	Kannabidiol'ün Sıçanlarda Oluşturulan Subaraknoid Kanamaya Bağlı Gelişen Vazospazm Üzerindeki Etkileri	Serdar Ercan, Cansu Kılıç Tatlıcı, Zeynep Gül Yazıcı, Bahattin Erdoğan, Fatma Sultan Kılıç
P14	C- Raf İnhibitörü Sorafenibin Kindling Model Epilepsideki Etkileri	Mevra Al, Zeynep Gül Yazıcı, Şule Aydın, Cansu Kılıç Tatlıcı, Dilek Burukluoğlu Dönmez, Salim Yalçın İnan, Fatma Sultan Kılıç
P15	Dapagliflozin yaşlı sıçanlarda kognitif bozukluk, inflamasyon ve vasküler fonksiyon bozukluğunu düzeltir	Ebru Serin, Gözde Tüfekçi, Furkan Ömer Halis, Gülşen Çelebi, Muhammet Emin Emet, Zehra Seda Halbutoğulları, Semil Selcen Göçmez, Tijen Utkan
P16	Parkinson Hastalığı Benzeri Hücre Modelinde Sfingosin-1-Fosfat Otofaji Aracılığıyla Alfa- Sinüklein Birikimini Azaltmada Rapamisinden Daha Etkilidir	Hilal Akyel, Ece Naz Kaptan, Elham Bahador Zırh, Elif Çınar, Gül Yalçın Çakmaklı, Bülent Elibol, Banu Cahide Tel
P17	Stiripentolün Dişi ve Erkek Sıçanlarda Oluşturulan Akut Migren Modelindeki Terapötik Potansiyeli	Elif Akaydın, Berkay Alpay, Barışcan Çimen, Ayşe Ece Gezen Yılmaz, Elif Topa, Alexandre Bacq, Vincent Castagné, Hayrunnisa Bolay, Mehmet Yıldırım Sara
P18	Astragaloside IV'ün İmikimod ile İndüklenen Psöriazis Fare Modelinde Antipsöriatik Etkilerinin Değerlendirilmesi	Serhat Sevgi, Elif Gün, İbrahim Etem Arıca, Berkay Demirçi, İlyas Ay, İrem Çavuşoğlu Nalbantoğlu, Özay Gököz, Ümit Uzun, Sena F. Sezen
P1G	C Vitamini Kullanımının Sağlıklı Yetişkinlerde Oksidatif Stres ve İnterlökin-1-Beta Üzerine Etkisi	Mustafa Gökçe, Hasan Bayraktar, Kübra Bozali, Eray Metin Güler
P20	Antikoagülan ve Antitrombositer İlaçlara Uyunç ile Ülke Geneli Tüketim Trendlerinin İncelenmesi	Selcan Tülü Çolak, Caner Vızdıklar, Onur Çolak, Volkan Aydın, Ahmet Akıcı
P21	Masitentan Tabletlerin Sağlıklı Gönüllülerde Farmakokinetik Profili ve Karşılaştırmalı Biyoyararlanımı	Abdullah Uslu, İlksen Güçarslan, Belkıs Sağıroğlu, Onursal Sağlam, Muradiye Nacak, Fatma Pınar Yazgül, Ahmet Ozan Özgen
P22	Yetişkin Yoğun Bakım Ünitesinde Antibiyotik Kullanımlarının Dünya Sağlık Örgütü AWaRe Sınıflandırmasına Göre Değerlendirilmesi; Tek Merkezli Çalışma	Çiğdem Ediz, Bilgen Başgut, Arif Tanju Özçelikay
P23	Cyclotrichium niveum'un çeşitli kanser hücre hatlarında proliferasyon üzerine etkisi	Mehmet Ata Seçilmiş, Harun Özsayın, Göksun Demirel, Serpil Demirci, Özlem Özü, Eda Kumcu

P24	Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim, Beta-1 ve Beta-2 Adrenerjik Reseptörlerine Ait Gen Polimorfizmlerinin, Kardiyoloji Hastalarında Araştırılması ve Metoprolol Efikasitesi Üzerine Etkisinin Ortaya Konması*	Selim Kortunay, İbrahim Etem Dural, Ömer Faruk Yılmaz, Aylin Köseler, Mehmet Bilgehan Pektaş
P25	Sitokrom P_{450} 2C19 Genetik Polimorfizmlerinin İnflamatuvar Bağırsak Hastalıklarındaki Etkileri	Sıla Soylu Koçoğlu, İlter Değer, Mert Can Ongun, Mehmet Arhan, Tarkan Karakan, Melih Önder Babaoğlu
P26	İnvaziv Fungal Enfeksiyon Nedeniyle Vorikonazol Tedavisi Alan Hematolojik Maligniteli Erişkin Hastalarda, CYP2C19 Polimorfizminin Vorikonazolün Güvenliliği Üzerine Etkisi	Yeşim Tunçok, Özge Akçay, Boran Yavuz, Mualla Aylin Arıcı, Ayşe Gelal, Sema Alp Çavuş, Fatih Demirkan, Munir Pirmohamed, Mukaddes Gümüştekin
P27	Tip 2 DM'de bir İlaç Adayı TW68'in Preklinik Güvenlilik ve Farmakokinetik Çalışmaları	Aslıhan Şeyda Doğan, Dilek Öztürk Civelek, Dilek Öztürk Civelek, Suna Bektaş, Engin Kaptan, Ali Cihan Taşkın, İbrahim Halil Kavaklı, Alper Okyar
P28	Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Servisinde Suisid Amaçlı İlaç İntoksikasyon Verilerinin Analizi	Duhanur Aksoy, Mustafa Selçuk Ayar, Fatih Çalışkan, Süleyman Sırrı Bilge
P29	α-Amanitin Kaynaklı Hepatotoksite ve Nefrotoksisitede Silibinin ve Metilprednizolon Kombinasyonunun Etkileri	Elif Baris, Yasemen Adali Rusen, Cansu Fırıncıogulları, Yesim Tuncok, Mualla Aylin Arici
P30	Kısmi Siyatik Sinir Ligasyonu Uygulanan Farelerde Echium vulgare L.'nin Etanolik Ekstresinin Antinosiseptif Etkisi	Ares Alizade, Narges Ghorbanzadeh, Noushin Alizadehyegani, Rezzan Temelli Göçeroğlu, Gökhan Oto, Hülya Özdemir
22 Kasım 2025, Cumartesi 12.45-13.15 Poster Oturumu 7-11 Oturum Başkanları: Doç. Dr. H. Sinem BÜYÜKNACAR, Doç. Dr. Banu C. TEL, Doç. Dr. Fatih BERKTAŞ, Doç. Dr Nadire ESER		
P31	Sepsise Bağlı Kardiyak Disfonksiyonda Profilaktik Bir Yaklaşım Olarak Nebivolol'ün Etkileri	Ruveyda Ümmügülsüm Ünal, Onural Özhan, Elif Sude Balkaya, Azibe Yıldız, Feyzi Doğru, Mehmet Ertuğrul Balkar, Ayşe Maden, Ayşe Yücekaya, Zeynep Küçükakçalı, Hakan Parlakpınar
P32	Biyohibrit fotosentetik nanoparçacıkların sentezinde karşılaşılan zorluklar: Disiplinler arası bir pilot projeden çıkarılan dersler	Ariyan Teimoori, Güneş Kibar, Nargiz Zeynalova, Halit Güner Orhan, Elif Demirtaş, Aliye Ezgi Güleç, Özlem Darcansoy İşeri, Barbaros Çetin, Selda Emre Aydingöz, Ş. Remzi Erdem
P33	GLP-1 ve GİP Dual Agonisti Tirzepatidin Hipoksi/Reoksijenasyon Hasarına Maruz Bırakılan AC16 Hücre Hattında Canlılığa Etkisi	Öykü Deniz Beşe, Umur Deniz Mendeş, Gizem Kaykı Mutlu

P34	Kuersetin ve Takrolimus Kombinasyonunun Alloimmün Yanıt Üzerine Etkisi	Mesut Güngör, Barış Karadaş, Tijen Temiz, Elif Barış, Zeynep Fırtına, Hüseyin Yılmaz, Arda Aslan, Metiner Tosun
P35	Sambucus Nigra'nın Glioblastoma Üzerindeki Sitotoksik Etkisi	Fatma Yeşilyurt, Ahmet Hacımüftüoğlu
P36	Bir Eğitim ve Araştırma Hastanesinde Hemşirelerin Akılcı İlaç Kullanımı Davranışlarının Değerlendirilmesi	Olcay Kıroğlu, Mahmut Köylü, Yusuf Karataş, Fazilet Aksu, Zakir Khan
P37	İnsan U87MG Glioma Hücrelerinde, Timokinon ve GYKI- 52466 Kombinasyonun In Vitro Olarak Etkinliğinin Değerlendirilmesi	Ahmet Eymen Öntan, Altay Burak Dalan, Ömer Faruk Bayrak, Aylin Yaba Uçar, Turgay Çelik
P38	AIFD Üye Firmaları Tarafından Türkiye'de Yürütülen Klinik Araştırmaların Mevcut Durumu ve Ekonomik Değeri	Furkan Kaya, Şule Yüksel, Sevda Ceyhan, Ümit Dereli, Nihan Burul Bozkurt
P39	α7nAChR Aracılı Kolinerjik Antiinflamatuvar Yolak Aktivasyonu ile Regorafenib Direncinin Modülasyonu: Hepatoselüler Karsinom Hücrelerinde Kolinin Etkisi	Arda Aslan, Sila Sezan, Burcu Ozkan, Elif Baris, Metiner Tosun, Zeynep Firtina
P40	Piroglutamik asit-Valin-Aspartat-Fenilalanin'in (pGlu-Val- Asp-Phe) MK-801 uygulanmış farelerde depresyon, anksiyete ve ağrı üzerine etkisi	Mohammed Omer Khalid Mohammed, Pınar Cobantürk, Emre Uyar, Kübra Yavuz, Mohammad Al Yousef, Nouralhuda A.z. Abuqaoud, Pelin Tanyeri, Füruzan Yıldız Akar, Güner Ulak, Bekir Faruk Erden, Oğuz Mutlu
P41	Toplum eczacılarının akılcı ilaç kullanımı hakkındaki bilgi ve tutumlarına ilişkin bir değerlendirme	Adem Akın, Elif Hilal Vural
P42	Hücre Sayısının Takibinde Analiz Yaklaşımları: Genelleştirilmiş Lojistik Fonksiyon (GLF) ile Örnek Bir Analiz	Aygül Durdurur Çin, Taner Çin, Hasan Ongun Onaran, Hakan Ergün
P43	Kortikal Yayılan Depolarizasyonun Bağırsak Geçirgenliği Üzerine Etkileri: Beyin- Bağırsak Aksı	Ece Ayşe Gezen Yılmaz, Reza Ghouri, Elif Akaydın, Hayrunnisa Bolay, Mehmet Yıldırım Sara
P44	Endotel hücrelerde kronik anjiyotensin II ve estradiol uyarımının fenotip dönüşümü ve mitokondri dinamikleri üzerindeki olası etkileri	Büşra Naz Çakır, Ceylan Verda Bitirim, Işıl Özakca Gündüz
P45	Kronik Uyku Yoksunluğu Olan Farelerde Melatonin, Ramelteon ve Agomelatinin Duygu Durum Değişiklikleri, Kognitif Fonksiyonlar ve Igf-1 Düzeyi Üzerindeki Etkileri	Utku Aykan, Muhammed Cihan Güvel, Gökçen Paykal, Zakir Osmanov, Neslihan Bukan, Canan Uluoğlu
P46	Farelerde NOS inhibitörü 7-nitroindazol ile indüklenen öğrenme-bellek bozukluğu üzerine fosfodiesteraz inhibitörü BAY 60-7550'nin etkilerinin araştırılması	Mine Sulak, Füruzan Yıldız Akar, Pınar Cobantürk, Oğuz Mutlu, Bekir Faruk Erden

P47	Üniversite Öğrencilerinde Premenstrual Semptomlara Yönelik Uygulamaların Akılcı İlaç Kullanımı İlkelerine Uygunluğu	Olcay Kıroğlu, Havanur Güllü
P48	Sağlıklı Gönüllülerde Edoksaban Film Kaplı Tabletlerin Farmakokinetik Profili ve Göreceli Biyoyararlanımı	Abdullah Uslu, İlksen Güçarslan, Belkıs Sağıroğlu, Sena Damla Kökçe, Sena Berat Kurt, Ahmet Ozan Özgen, Muradiye Nacak, Onursal Sağlam, Emel Doğan Kurtoğlu
P49	Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi İlaç Danışma Merkezi'nde Farmakoterapötik Değerlendirme Prosedürünün Geliştirilmesi ve Uygulanabilirliğinin Değerlendirilmesi	Nebile Hatiboğlu, Yaşar Can Altınışık
P50	Sıçanlarda Streptozosin ile Oluşturulmuş Diyabetes Mellitus Modelinde Mesane Dokusunda Kasılma Yanıtlarına Kronik Hidrojen Sülfür Tedavisinin Etkisinin Araştırılması	Aynur Arslan Sabancı, Celil İlker Aşkın, Melis Dülgeroğlu, Atiye Seda Yar Sağlam, Gökçe Sevim Öztürk Fincan, Sevil Özger İlhan, Canan Uluoğlu
P51	İzole Sıçan Ana Pulmoner Arterinde Voltaj Duyarlı Potasyum Kanalı 7.1 (KCNQ1) Aracılı Yanıtların Değerlendirilmesi	Sena Köz, Gökçen Telli
P52	Bilateral Kavernöz Sinir Hasarına Bağlı Erektil Disfonksiyonda Terapötik Ajan Olarak Klorojenik Asit	Büşra Kuru Pektaş, Büşra Demirci, İlknur Erköseoğlu, Gökçen Kerimoğlu, Mine Kadıoğlu Duman, Murat Kesim, Ersin Yarış, Nuri İhsan Kalyoncu
P53	Miyokardiyal İskemi Reperfüzyon Hasarında Asiatik Asidin Etkisi	Zeynep Özdemir, Merve Yılmaz Bozoğlan, Gülüna Erdem Koç, Engin Şahna

P1

Diyetle alınan Glycyrrhiza glabra'nın Dişi Sıçanlarda Üreme Fonksiyonu Üzerine Etkileri

Hacer Sinem Büyüknacar[1], Nadire Eser[2], Merve Kocaoğlu[1], Aslı Cevher[1], Gülçin Dağlıoğlu[3], Emine Bağır Kılıç[4], Fatma Peyman Ertuğ[5], Olcay Kıroğlu[5], Cemil Göçmen[5]
[1]Çukurova Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, Adana/TÜRKİYE
[2]Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Kahramanmaraş/TÜRKİYE
[3]Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Adana/TÜRKİYE
[4]Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, Adana/TÜRKİYE
[5]Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Adana/TÜRKİYE

Glycyrrhiza glabra (meyan kökü), çeşitli bölgelerde hazırlanan ve tüketilen kök bazlı içecekler de dahil olmak üzere geleneksel tıbbi kullanımlarıyla yaygın olarak bilinir. Doğu ve Güneydoğu Anadolu'da bu tür içecekler günlük beslenme alışkanlıklarının bir parçası olarak yaygın olarak tüketilmektedir. Meyan kökünün yaygın kullanımına rağmen, geleneksel olarak hazırlanan meyan kökü içeceklerinin kadın üreme sistemi üzerindeki fizyolojik etkileri hakkında sınırlı veri bulunmaktadır. Bu çalışma, yedi gün boyunca içme suyunun geleneksel olarak hazırlanan *G. glabra* kökü bazlı bir içecekle değiştirilmesinin sıçanlarda kadın üreme fonksiyonu üzerindeki etkilerini değerlendirmek amacıyla yapılmıştır.

Otuz iki yetişkin dişi Wistar sıçanı iki ana gruba ayrılmıştır: Kontrol ve *G. glabra* (meyan kökü). Her grup, östrus döngüsüne göre proöstrus/östrus (P/E) ve diöstrus/metöstrus (D/M) aşamalarına ayrılmıştır. Hayvanlar metabolik kafeslerde barındırıldı ve deney grubu yedi gün boyunca içme suyu yerine taze hazırlanmış kök bazlı meyan kökü içeceği aldı. Döngü aşamalarını belirlemek için vajinal smearlar kullanıldı. Serum LH, FSH ve östrojen düzeyleri ELISA kullanılarak ölçüldü. Spontan ve oksitosin kaynaklı kasılmayı değerlendirmek için izole uterus deneyleri yapıldı. Yumurtalık, karaciğer ve böbrek dokularında histopatolojik değerlendirmeler yapıldı. Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, *G. glabra* grubu LH ve FSH düzeylerinde önemli bir artış ($p < 0,05$) gösterirken, östrojen düzeyleri değişmedi. Hem spontan hem de oksitosin kaynaklı uterus kasılmaları, meyan kökü grubunda önemli ölçüde azalmış genlik ve eğri altı alan (AUC) gösterdi. Histolojik analiz, P/E fazında korpus luteum sayısında azalma ve D/M fazında birincil ve antral foliküllerde artış olduğunu ortaya koydu. Karaciğer veya böbrek dokularında önemli histopatolojik değişiklikler gözlenmedi.

Bu bulgular, geleneksel *Glycyrrhiza glabra* kökü bazlı içeceklerin, östrus döngüsüne bağlı bir şekilde kadınların üreme fonksiyonlarını etkileyebileceğini ve potansiyel olarak hem hormonal düzenlemeyi hem de uterus kasılmasını etkileyebileceğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Dişi üreme fonksiyonu, *Glycyrrhiza glabra*, östrojen, östrus döngüsü, uterin kontraktilite

P1

Effects of Dietary Administration of Glycyrrhiza glabra on Female Reproductive Function in Rats

Hacer Sinem Büyüknacar[1], Nadire Eser[2], Merve Kocaoğlu[1], Aslı Cevher[1], Gülçin Dağlıoğlu[3], Emine Bağır Kılıç[4], Fatma Peyman Ertuğ[5], Olcay Kıroğlu[5], Cemil Göçmen[5]
[1]Cukurova University, Faculty of Pharmacy, Department of Pharmacology, Adana/TURKIYE
[2]Kahramanmaras Sutcu Imam University, Faculty of Medicine, Department of Medical Pharmacology, Kahramanmaras/TURKıYE
[3]Cukurova University, Faculty of Medicine, Department of Biochemistry, Adana/TURKIYE
[4]Cukurova University, Faculty of Medicine, Department of Patology, Adana/TURKIYE
[5]Cukurova University, Faculty of Medicine, Department of Medical Pharmacology, Adana/TURKIYE

Glycyrrhiza glabra (licorice) is widely known for its traditional medicinal uses, including in the form of root-based beverages prepared and consumed in various regions. In Eastern and Southeastern Anatolia, such beverages are commonly consumed as part of daily dietary practices. Despite the widespread use of licorice root, data on the physiological effects of traditionally prepared licorice beverages on the female reproductive system are limited. This study aimed to evaluate the effects of substituting drinking water with a traditionally prepared *G. glabra* root-based beverage for seven days on female reproductive function in rats.

Thirty-two adult female Wistar rats were divided into two main groups: Control and G. glabra (licorice). Each group was further subdivided based on the estrous cycle into proestrus/estrus (P/E) and diestrus/metestrus (D/M) phases. Animals were housed in metabolic cages, and the experimental group received freshly prepared root-based licorice beverage instead of drinking water for seven days. Vaginal smears were used to determine cycle phases. Serum levels of LH, FSH, and estrogen were measured using ELISA. Isolated uterus experiments were conducted to assess spontaneous and oxytocin-induced contractility. Histopathological evaluations were performed on ovarian, liver, and kidney tissues.

Compared to controls, the *G. glabra* group showed a significant increase ($p < 0.05$) in LH and FSH levels, while estrogen levels remained unchanged. Both spontaneous and oxytocin-induced uterine contractions exhibited significantly reduced amplitude and area under the curve (AUC) in the licorice group. Histological analysis revealed a decrease in the number of corpus luteum during the P/E phase, and an increase in primary and antral follicles during the D/M phase. No significant histopathological alterations were observed in the liver or kidney tissues.

These findings suggest that traditional *Glycyrrhiza glabra* root-based beverages may influence female reproductive function in an estrous cycle-dependent manner, potentially affecting both hormonal regulation and uterine contractility.

Keywords: Estrogen, estrous cycle, female reproductive function, Glycyrrhiza glabra, uterine contractility

P2

Diminazen aseturatın izole sıçan mesanesindeki etkisi: Nitrik oksit ve siklooksijenaz yolakları ile etkileşimi

Yağmur Okçay[1], Zeliha Rumanlı[1], Emre Avcı[2], İsmail Mert Vural[1]
[1]Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Eczacılık Fakültesi Farmakoloji Ana Bilim Dalı, Ankara, Türkiye
[2]Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Eczacılık Fakültesi Biyokimya Ana Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

Diminazen aseturat (DIZE), ADE2'yi aktive ettiği bildirilen bir bileşiktir. DIZE'nin, Mas reseptörleri ve nitrik oksit (NO) yolağı aracılığıyla sıçan aortunu ve tavşan arterlerini konsantrasyona bağlı bir şekilde gevşettiği gösterilmiştir. Bu çalışma, DIZE'nin izole sıçan mesane dokusu üzerindeki etkilerini araştırmayı ve NO ve siklooksijenaz (COX) yolaklarının potansiyel katılımını değerlendirmeyi amaçlamaktadır. Bu çalışmada yetişkin erkek Wistar sıçanlar kullanıldı. Sakrifikasyonun ardından izole eden mesane, temizlenip şeritler haline getirilerek 10 ml'lik organ banyolarına asıldı. Dokular standart izole organ banyosu protokolleri takip edilerek dinlendirildi ve karbakol ile ön kasılma oluşturuldu. Ardından NO sentaz inhibitörü L-NAME ve COX inhibitörü flurbiprofen varlığında ve yokluğunda DIZE'ye karşı konsantrasyon-yanıt eğrileri elde edildi. DIZE'nin nörojenik kasılmalar üzerindeki etkilerini değerlendirmek için DIZE ve beraberinde antagonistler inkübe edilerek elektriksel alan stimülasyonu (EAU) uygulandı. Ayrıca bir grupta mesane dokusu homojenize edilerek ELISA yöntemi ile ADE2 ve Ang (1-7) düzeyleri açısından analiz edildi. DIZE, önceden kasılmış dokularda konsantrasyona bağlı bir gevşemeye neden oldu. L-NAME ve flurbiprofen ön uygulamaları bu yanıtı anlamlı düzeyde değiştirmedi. EAU altında ise DIZE, kasılma şiddetini azaltırken bu etki L-NAME tarafından yüksek frekanslarda tersine çevrildi. Flurbiprofen ve L-NAME, ADE2 seviyelerini önemli ölçüde azaltırken, Ang (1-7) seviyelerini hafif ancak anlamlı olmayan bir şekilde artırdı. DIZE, NO ve COX yollarından bağımsız olarak, ADE2 modülasyonu yoluyla mesanenin düz kasını kısmen gevşetmektedir. Bununla birlikte, NO ve prostaglandinlerin ADE2 ile ilişkili sinyal iletimini düzenlemede daha karmaşık ve dolaylı bir rolü olabileceği düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Diminazen aseturat, ADE2, mesane, nitrik oksit, prostaglandin

P2

Effects of diminazene aceturate on isolated rat bladder tissue: Interaction with the nitric oxide and cyclooxygenase pathways

Yağmur Okçay[1], Zeliha Rumanlı[1], Emre Avcı[2], İsmail Mert Vural[1]
[1]University of Health Sciences Gulhane Faculty of Pharmacy Department of Pharmacology, Ankara, Türkiye
[2]University of Health Sciences Gulhane Faculty of Pharmacy Department of Biochemistry, Ankara, Türkiye

Diminazene aceturate (DIZE) is a compound reported to activate ACE2. DIZE relaxes rat aorta and rabbit arteries in a concentration-dependent manner through Mas receptors and the NO pathway. This study aimed to investigate the effects of DIZE on isolated rat bladder tissue, and to evaluate the potential involvement of nitric oxide (NO) and cyclooxygenase (COX) pathways. Isolated rat bladders were mounted in organ baths to record isometric tension and assess effects of DIZE. Cumulative concentration-response curves for DIZE were generated in tissues precontracted with carbachol, both in the absence and presence of the NO synthase inhibitor L-NAME and the COX inhibitor flurbiprofen. Electrical field stimulation (EFS) was applied to assess the effects of DIZE on neurogenic contractions. Bladder tissue homogenates were analyzed for ACE2 and Ang (1–7) levels via ELISA. DIZE caused a concentration-dependent relaxation in precontracted tissues. Neither L-NAME nor flurbiprofen significantly altered this response. Under EFS, DIZE reduced contraction magnitude, with L-NAME reversing this effect at high frequencies. Flurbiprofen and L-NAME significantly decreased ACE2 levels, while Ang (1-7) level slightly but not significantly increased. DIZE partially relaxes smooth muscle of the bladder via ACE2 modulation, independently of NO and COX pathways. However, NO and prostaglandins may have a more complex, indirect role in modulating ACE2-related signaling.

Keywords: Diminazene aceturate, ACE2, bladder, nitric oxide, prostaglandin

P3

Sağlıklı Erkek Gönüllülerde Tokluk Koşullarında Benidipin Tabletlerin Benidipin Enantiyomerlerinin Farmakokinetine Dayanan Biyoeşdeğerlik Çalışması

Gökçe Demiray[1], Elif Kara[1], Nesrin Yüzüak Okatan[1], Emel Doğan Kurtoğlu[1], Merve Gülşah Sarıkaya[1], Berrak Güney[1], Onursal Sağlam[1], Muradiye Nacak[2], Mustafa Köktürk[3], Ayten Ellialtı[3], Dilara Ulaş[3]
[1]Novagenix Bioanalitik İlaç Ar-Ge Merkezi
[2]FARMAGEN-İyi Klinik Uygulamalar Merkezi
[3]Biofarma İlaç San ve Tic. AŞ, Istanbul, Türkiye

Bu çalışma, tokluk koşullarında sağlıklı erkek gönüllülerde iki farklı benidipin formülasyonunun biyoeşdeğerliğini, benidipinin izomerlerinin ((-)-alfa benidipin ve (+)-alfa benidipin) farmakokinetiğini analiz ederek değerlendirmeyi amaçlamıştır.

Benidipin izomerlerinin plazma konsantrasyonları, spesifik ve duyarlı bir sıvı kromatografisi–tandem kütle spektrometrisi (LC–MS/MS) yöntemi kullanılarak kantitatif olarak belirlenmiştir.

Yöntem, insan plazmasında (-)-alfa benidipin için 30–10000 ng/ml ve (+)-alfa benidipin için 50–10000 ng/ml konsantrasyon aralığında valide edilmiştir.

Yapılan biyoeşdeğerlik çalışması sonucunda, test ve referans benidipin hidroklorür formülasyonlarının tokluk koşullarında biyoeşdeğer olduğu sonucuna varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Benidipin enantiomerleri, biyoeşdeğerlik, Farmakokinetik, LC-MS/MS

P3

A Bioequivalence Study of Benidipine Tablets Based on the Pharmacokinetics of Benidipine Enantiomers in Healthy Male Subjects Under Fed Conditions

Gökçe Demiray[1], Elif Kara[1], Nesrin Yüzüak Okatan[1], Emel Doğan Kurtoğlu[1], Merve Gülşah Sarıkaya[1], Berrak Güney[1], Onursal Sağlam[1], Muradiye Nacak[2], Mustafa Köktürk[3], Ayten Ellialtı[3], Dilara Ulaş[3]
[1]Novagenix Bioanalytical Drug R&D Centre, Ankara, Türkiye
[2]FARMAGEN-Good Clinical Practice Center, Gaziantep, Türkiye
[3]Biofarma Ilaç San ve Tic. AS, Istanbul, Türkiye

This study aimed to evaluate the bioequivalence of two benidipine formulations by analyzing the pharmacokinetics of individual benidipine isomers ((-)-alpha benidipine and (+)-alpha benidipine) in healthy male human volunteers under fed conditions.

Plasma concentrations of benidipine isomers were quantified using a specific and sensitive liquid chromatography–tandem mass spectrometry (LC–MS/MS) validated method.

The method was validated over the concentration range of 30–10000 ng/ml for (-)-alpha benidipine and 50–10000 ng/ml for (+)-alpha benidipine in human plasma.

Based on the conducted bioequivalence study, it was concluded that the benidipine hydrochloride test and reference formulations are bioequivalent under fed conditions

Keywords: Benidipine Enantiomers, Bioequivalence, LC-MS/MS, Pharmacokinetics

P4

Candida spp. suşlarında ilaç yeniden konumlandırma yaklaşımıyla antifungal tarama: Disk ve kuyucuk difüzyon yöntemlerinin karşılaştırmalı değerlendirmesi

Selime Semra Erol[1], Tülay Bican Süerdem[2], Abdullah Alaa Alkinani[3]
[1]Yalova Üniversitesi Tıp Fakültesi,Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Yalova,Turkey
[2]Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoloji Bölümü, Çanakkale, Turkey
[3]Uludağ Üniversitesi,Fen Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümü, Bursa,Türkiye

Amaç: Candida spp., immün sistemi baskılanmış bireylerde invaziv enfeksiyonların önde gelen etkenleridir. Candida albicans en sık izole edilen türdür ve mortalite oranı %40'a ulaşabilir. Artan antifungal direnç, mevcut tedavi seçeneklerinin etkinliğini sınırlandırmakta ve yeni stratejiler gerektirmektedir. Bu çalışma, ilaç yeniden konumlandırma paradigması çerçevesinde, yaygın kullanılan non-steroidal antiinflamatuvar ve analjezik ajanların Candida spp. suşları üzerindeki in vitro antifungal etkinliğini değerlendirmeyi amaçlamıştır.

Yöntem: İbuprofen (400 mg), flurbiprofen (100 mg) ve asetilsalisilik asitin (100 mg) antifungal aktivitesi, disk difüzyon ve agar kuyucuk difüzyon yöntemleriyle test edilmiştir. Standart inokulumlar (0.5 McFarland) %2 glikoz içeren Mueller–Hinton agar plaklarına ekilmiş, 6 mm'lik steril disklere 20 µL ilaç çözeltisi emdirilmiş veya kuyucuklara uygulanmıştır. Plaklar 30 °C'de 48 saat inkübe edilmiştir. Flukonazol, ketokonazol ve nistatin pozitif; DMSO negatif kontrol olarak kullanılmıştır. İnhibisyon zonları mm cinsinden ölçülmüş, yöntemler karşılaştırılmış ve tüm testler üç tekrarlı yürütülmüştür.

Bulgular: Asetilsalisilik asit ve ibuprofen belirgin antikandidal aktivite göstermiş, 20–30 mm zonlar oluşturmuştur. Ibuprofen daha güçlü etki sergilemiş, literatür bulgularını desteklemiştir. Flurbiprofen anlamlı aktivite göstermemiştir.

Sonuç: Asetilsalisilik asit ve ibuprofen, antifungal ilaç yeniden konumlandırmada umut verici adaylardır. Özellikle ibuprofen, ileri farmakodinamik ve in vivo çalışmalar için öncelikli molekül olarak öne çıkmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Antifungal ilaçlar, ibuprofen, ilaç yeniden konumlandırması, Candida enfeksiyonları

P4

Antifungal screening in Candida spp. strains via a drug repurposing approach: Comparative evaluation of disk and well diffusion methods

Selime Semra Erol[1], Tülay Bican Süerdem[2], Abdullah Alaa Alkinani[3]
[1]Yalova University Faculty of Medicine, Department of Medical Biology, Yalova, Turkey
[2]Çanakkale Onsekiz Mart University, Department of Biology, Faculty of Science, Çanakkale, Turkey
[3]Uludağ University, Faculty of Science and Letters, Department of Biology, Bursa, Turkey

Objective: Candida spp. are leading fungal pathogens in immunocompromised patients, with Candida albicans being the most frequently isolated species in invasive candidiasis and mortality rates reaching up to 40%. Increasing antifungal resistance limits treatment efficacy and necessitates novel strategies. This study aimed to evaluate the in vitro antifungal potential of commonly used non-steroidal anti-inflammatory and analgesic agents as part of a drug repurposing paradigm.

Methods: The antifungal activity of ibuprofen (400 mg), flurbiprofen (100 mg), and acetylsalicylic acid (100 mg) was assessed using both disk diffusion and agar well diffusion assays against Candida spp. Standardized inocula (0.5 McFarland) were spread on Mueller–Hinton agar plates supplemented with 2% glucose. Sterile 6 mm disks were loaded with 20 µL of drug solutions prepared in DMSO, while the same volume was applied to 6 mm agar wells. Plates were incubated at 30 °C for 48 h. Fluconazole, ketoconazole, and nystatin served as positive controls, and DMSO as negative control. Inhibition zones were measured in millimeters, and tests were performed in triplicate to ensure reproducibility.

Results: Both acetylsalicylic acid and ibuprofen exhibited significant anticandidal activity, producing inhibition zones of 20–30 mm, with ibuprofen showing the strongest effect. Flurbiprofen, however, did not demonstrate notable antifungal activity.

Conclusion: These findings suggest that acetylsalicylic acid and ibuprofen are promising candidates for antifungal drug repurposing, with ibuprofen emerging as a potential priority molecule for further pharmacodynamic and in vivo evaluation. This study highlights the potential of repurposing non-antifungal drugs to expand treatment options against antifungal resistance.

Keywords: Antifungal agents, ibuprofen, drug repositioning, Candida infections

P5

Pulmoner Vasküler Sistemde Önemli Role Sahip Bazı Potasyum Kanallarının Cinsiyet Farklılıklarının Ekspresyon Düzeylerinin Değerlendirilmesi

Lina Köylüoğlu[1], Gökçen Telli[2]
[1]Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi
[2]Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakoloji Ana Bilim Dalı

Giriş: Pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH), prognozu kötü seyreden, ölümcül ve kesin tedavisi olmayan bir hastalık olup kadınlarda erkeklerden daha yüksek prevalansa sahiptir. Bu farklılığı değerlendiren çalışmalar günümüze kadar yetersiz kalmıştır. Diğer yandan PAH patofizyolojisinde önemli bir rol oynadığı bilinen potasyum kanalları olan Kv1.5, Kv7.4 ve TASK-1 kanallarının PAH'ta görülen cinsiyet farklılığındaki olası rolleri henüz kapsamlı olarak değerlendirilmemiştir.

Yöntem: Çalışmamızda erişkin erkek Wistar albino sıçanlar (8–10 haftalık) kullanılmıştır (Etik Kurul No: 2024/03-01). Yüksek doz ketamin/ksilazin anestezi ile sakrifiye edilen sıçanların göğüs kafesleri açılarak mikroskop altında intralobüler ikinci ve üçüncü dal pulmoner arterleri izole edilerek sıvı nitrojene alınmıştır. Ardından RIPA solüsyonu ile homojenize edilen dokuların içerdiği total protein miktarı BCA kiti yardımıyla ölçülmüştür. Proteinlerin ekspresyon düzeyleri western blot yöntemi ile ölçülmüştür. Kısaca, yükleme miktarı elde edilen protein miktarı hesaplandıktan sonra her bir örnek eşit miktarda protein içerecek şekilde belirlenmiş ve poliakrilamid jellerdeki kuyulara yüklendikten sonra elektroforez yöntemiyle ayrılmıştır. Nitroselüloz membranlara transfer edilen membranlar primer ve ardından sekonder antikorlarla inkübe edilerek, inkübasyon süresi sonunda membranlardaki bantlar ECL ile görüntülenmiştri. β-aktin antikoru yükleme kontrolü olarak kullanılmış ve bantların optik dansiteleri Image J programı kullanılarak saptanmıştır.

Sonuçlar: TASK-1 ve Kv1.5 kanallarının ekspresyon düzeylerinde farklılık görülmemiştir. Diğer yandan dişi sıçanların intrapulmoner arterlerinde Kv7.4 kanallarının erkek sıçanlara göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha az eksprese olduğu gösterilmiştir.

Tartışma: Kv 7.4 kanalları pulmoner arterlerin bazal membran potansiyellerinin regülasyonunda önemli rol oynamaktadırlar. Kadınlarda PAH'ın daha sık gözüktüğü düşünüldüğünde Kv7.4 kanallarının daha az eksprese olması membran potansiyelinin yükselmesine ve PAH yatkınlığına neden olan faktörlerden biri olarak değerlendirilebilir.

Anahtar Kelimeler: pulmoner arteriyel hipertansiyon, potasyum kanalları, cinsiyet farklılığı

P5

Evaluation of the Expression Levels of Certain Potassium Channels with Important Roles in the Pulmonary Vascular System in Terms of Sex Differences

Lina Köylüoğlu[1], Gökçen Telli[2]
[1]Hacettepe University Faculty of Pharmacy
[2]Hacettepe University Faculty of Pharmacy Department of Pharmacology

Pulmonary arterial hypertension (PAH) is a fatal disease with poor prognosis and no definitive cure, with a higher prevalence in women than in men. However, studies evaluating this difference have so far remained insufficient. Moreover, the potential roles of potassium channels known to play an important role in PAH pathophysiology—Kv1.5, Kv7.4, and TASK-1—in the sex differences observed in PAH have not yet been comprehensively investigated.

Methods: In our study, adult male Wistar albino rats (8–10 weeks old) were used (Ethics Committee No: 2024/03-01). Following high-dose ketamine/xylazine anesthesia, the rats were sacrificed, and thoracic cavities were opened. Under a microscope, intralobular branches of pulmonary arteries were isolated and snap-frozen in liquid nitrogen. The tissues were homogenized with RIPA buffer, and the total protein content was determined. Protein expression levels were measured by western blotting. Briefly, after calculating the obtained protein concentration, equal amounts of protein from each sample were loaded onto polyacrylamide gels, separated by electrophoresis, and transferred onto nitrocellulose membranes. The membranes were incubated first with primary and then secondary antibodies, and after incubation, the bands were visualized by ECL. β-actin antibody was used as a loading control, and the optical densities of the bands were quantified using the ImageJ software.

Results: No significant differences were observed in the expression levels of TASK-1 and Kv1.5 channels. On the other hand, Kv7.4 channels were shown to be expressed at significantly lower levels in the intrapulmonary arteries of female rats compared to male rats.

Discussion: Kv7.4 channels play an important role in the regulation of basal membrane potentials of pulmonary arteries. Considering that PAH is more common in women, lower expression of Kv7.4 channels may lead to an increase in membrane potential and could be regarded as one of the contributing factors to PAH susceptibility.

Keywords: pulmoner arterial hypertension, potassium channels, gender differences

P6

Aralıklı Açlığın Hipertansif Sıçanlarda Vasküler Metabolomik Profile Etkisi

Nur Banu Bal[1], Sevilay Erdoğan Kablan[2], Emirhan Nemutlu[2], Emine Demirel Yılmaz[3]
[1]Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, Ankara
[2]Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Analitik Kimya Anabilim Dalı, Ankara
[3]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Ankara

Amaç: Hipertansiyon tüm dünyada en yaygın görülen kardiyovasküler hastalıklardan biri olup önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Aralıklı açlık (AA) uygulamasının kan basıncını düşürdüğü, kardiyovasküler/metabolik riski azalttığı bildirilmesine ragmen hipertansif durumda vasküler işlevsel değişikliklerde rol oynayan metabolit düzeylerine etkisi incelenmemiştir. Bu çalışmada, AA'nın hipertansiyona bağlı değişen vasküler metabolitler üzerindeki etkileri araştırılmıştır.

Yöntem: Erkek sıçanlarda 12 hafta deoksikortikosteron-asetat (DOCA)+tuz uygulamasıyla hipertansiyon oluşturulmuştur. AA, su erişimi kısıtlanmadan, yemlerin saat 19:00 ile 07:00 arasında çekilmesiyle uygulanmıştır. Koruyucu amaçlı AA'ya DOCA-tuz uygulamasından bir hafta önce başlanmıştır. Tedavi amaçlı AA ise son altı hafta uygulanmıştır. Deney sonunda toplanan damar örneklerinde Gaz kromatografisi-kütle spektrometresi (GC-MS) yöntemi ile metabolit profilleri belirlenmiştir.

Bulgular: Kontrol, DOCA-tuz (D), koruyucu AA (P-AA), terapötik AA (T-AA) ve bunların birlikte uygulamalarını (DP-AA ve DT-AA) karşılaştırmak için metabolomik profilleme yapılmıştır. Gliserol-1-fosfat, glutamik asit ve glikolik asit gibi bazı metabolitlerde önemli değişiklikler gözlenmiş olup, bu metabolitlerdeki değişiklikler enerji metabolizması ve amino asit yolaklarında farklılıklar olduğuna işaret etmektedir. Çok değişkenli analiz (PCA, PLS-DA), gruplar arasında net ayrımlar olduğunu ortaya koymuştur ve volkan grafikleri ve ısı haritaları ile temel ayırt edici metabolitler doğrulanmıştır. Özellikle, hipertansiyon ve tek başına AA uygulamaları belirgin metabolik değişikliklere neden olurken, hipertansif durumda uygulanan AA uygulamaları (DP-AA ve DT-AA) sistemik metabolik düzenleme ve altta yatan biyokimyasal yolaklar üzerindeki her iki durumun birlikte ortaya çıkardığı etkileri gösteren benzersiz profiller oluşturmuştur.

Sonuç: Bulgular hipertansiyonun ve AA uygulamalarının vasküler metabolit düzeylerini değiştirebileceğini göstermektedir. Bu metabolitlerin ortaya konması hem hastalığın patogenezinin anlaşılmasında hem de yeni terapötik yaklaşımların oluşturulmasında yol gösterici olacaktır. Bu çalışma 324S867 kodlu TÜBİTAK-1002 projesi tarafından desteklenmektedir.

Anahtar Kelimeler: Hipertansiyon, aralıklı açlık, vasküler metabolom

P6

The Effect of Intermittent Fasting on the Vascular Metabolomic Profile in Hypertensive Rats

Nur Banu Bal[1], Sevilay Erdoğan Kablan[2], Emirhan Nemutlu[2], Emine Demirel Yılmaz[3]
[1]Gazi University Faculty of Pharmacy, Department of Pharmacology, Ankara
[2]Hacettepe University Faculty of Pharmacy, Department of Analytical Chemistry, Ankara
[3]Ankara University Faculty of Medicine, Department of Medical Pharmacology, Ankara

Objectives: Hypertension is one of the most common cardiovascular diseases and a major cause of morbidity and mortality worldwide. Although intermittent fasting (IF) has been reported to lower blood pressure and reduce cardiovascular/metabolic risk, its effect on metabolite levels involved in vascular functional changes in hypertensive conditions has not been investigated. In this study, the effects of IF on vascular metabolites altered by hypertension were investigated.

Methods: Hypertension was induced in male rats by administering deoxycorticosterone acetate (DOCA) + salt for 12 weeks. AA was carried out by removing feed between 7:00 p.m. and 7:00 a.m. without restricting water access. Protective IF (P-IF) was started one week prior to DOCA-salt application. Therapeutic IF (T-IF) was performed during the last six weeks of the experiment. At the end of the experiment, metabolite profiles of vascular samples were determined using gas chromatography-mass spectrometry (GC-MS).

Results: Metabolomic profiling was performed to compare control, DOCA-salt (D), protective IF (P-IF), therapeutic IF (T-IF), and their combined treatments (DP-IF and DT-IF). Several metabolites, including glycerol-1-phosphate, glutamic acid, and glycolic acid, showed highly significant changes, indicating alterations in energy metabolism and amino acid pathways. Multivariate analysis (PCA, PLS-DA) revealed clear separations between groups, with volcano plots and heatmaps confirming key discriminating metabolites. Notably, hypertension and fasting interventions induced distinct metabolic shifts, while fasting interventions in hypertensive state (DP-IF and DT-IF) produced unique profiles, highlighting interactive effects on systemic metabolic regulation and underlying biochemical pathways.

Conclusions: The findings indicate that hypertension and AA interventions can alter certain vascular metabolite levels. The identification of these metabolites will provide both the understanding of the disease pathogenesis and the development of new therapeutic approaches. This study is supported by the TÜBİTAK-1002 project (Project code 324S867).

Keywords: Hypertension, intermittent fasting, vascular metabolome

P7

Siklofosfamid ile İndüklenen Fare Akut Sistit Modelinde Dapagliflozinin Seneterapötik Rolünün İncelenmesi

İlyas Ay, Yeşim Kaya Yaşar, Seçkin Engin, Abdullah Ünver, Mücahid Tayyip Oruç, Sena F. Sezen
Karadeniz Teknik Üniversitesi İlaç ve Farmasötik Teknoloji Uygulama Araştırma Merkezi, Trabzon

Amaç: Antineoplastik ilaç olan siklofosfamid (SP) kullanımını kısıtlayan önemli yan etkisi hemorajik sistittir ve etkili tedavisi kısıtlıdır. SP'nin, farklı hücrelerde mitojen-aktive edilmiş protein kinaz (MAPK) sinyalini aktive ederek senesensi indüklediği gösterilmiştir ancak mesane hücrelerine ve fonksiyonuna etkisi bilinmemektedir. Dapagliflozin (Dapa), selektif sodyum glikoz ko-transporter 2 inhibitörü antidiyabetik ilaç olması yanında nöroprotektif, antioksidan, antiapoptotik ve anti-inflamatuvar özellikleri bulunmaktadır. Son yıllarda Dapa'nın hücre hasarına bağlı senesensin düzeltilmesinde etkili olduğu gözlenmiştir. Bu çalışmada SP ile indüklenen sistit modelinde Dapa'nın fonksiyonel etkisinin araştırılması ve gelişen hücresel senesenste Dapa'nın senolitik etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

Yöntem: Çalışmada dişi BALB/c fareler (10-12 haftalık; 25-30 g) kullanıldı (n=60). SP (300 mg/kg, i.p.) tek doz uygulanarak sistit modeli oluşturuldu. Pozitif kontrol olarak mesna (30 mg/kg/gün, i.p) kullanıldı. Dapa 1-10 mg/kg/gün, oral yoldan 5 gün boyunca uygulandı. Deney sonunda, ex vivo mesane kontraktilitesi (detrusor şeritleri), ve senesensle ilişkili β-galaktosidaz (SA-βgal) boyaması yapıldı. KCl kontraktilite yanıtları şerit ağırlığına oranı, kümülatif karbakol yanıtları KCl kontraktilite yanıtlarına oranı olarak hesaplandı. SA-βgal boyaması var/yok olarak değerlendirildi. Veriler two-way ANOVA ve Bonferroni post-hoc testiyle analiz edildi, $p<0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular: SP grubundaki detrusor şeritlerinin KCl (60 mM) ve kümülatif karbakol (10-8 – 10-4 M) yanıtları, kontrol grubundaki dokuların kasılma yanıtları kıyasla anlamlı düşük bulundu ($p<0.05$). Dapa ve mesna grubundaki dokuların yanıtları ise SP grubundakilere kıyasla anlamlı yüksek bulundu ($p<0.05$). Kontrol grubunda mesane dokularında SA-βgal boyanma gözlenmezken SP grubunda yoğun boyanma gözlendi. Mesna ve Dapa gruplarının mesane dokularında ise değişen derecelerde boyanma gözlendi.

Sonuç: Bulgularımız Dapa'nın deneysel hemorajik sistit modelinde mesnaya alternatif terapötik bir ajan olmada katkıda bulunabileceği gösterilmiştir. Ayrıca SP ile indüklenen sistit modelinde ve Dapa'nın mesanede senolitik etkisi ilk defa gösterilmiştir. Bu bilgiler ışığında Dapa'nın yeni bir senoterapötik olarak kullanılabileceği düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: β-galaktozidaz, mesane, mesna, senoterapötik, SGLT-2

P7

Investigation of the Senotherapeutic Role of Dapagliflozine in a Cyclophosphamide-Induced Acute Cystitis Model in Mice

İlyas Ay, Yeşim Kaya Yaşar, Seçkin Engin, Abdullah Ünver, Mücahid Tayyip Oruç, Sena F. Sezen
Drug and Pharmaceutical Technology Application&Research Center, Karadeniz Technical University, Trabzon

Aim: A significant side effect that restricts the use of cyclophosphamide (CP), an antineoplastic drug, is hemorrhagic cystitis, and its effective treatment is limited. CP induces senescence by activating mitogen-activated protein kinase signaling in different cells, but its effect on bladder cells and function is unknown. Dapagliflozine (Dapa) is a selective sodium glucose co-transporter 2 inhibitor drug, with neuroprotective, antioxidant, antiapoptotic and anti-inflammatory properties. Dapa was recently shown to effectively inhibit cellular senescence. This study investigated functional and senolytic effect of Dapa in a mouse model of SP-induced cystitis (SPIC).

Methods: Female BALB/c mice (10-12 weeks old) were administered SP (300 mg/kg, i.p, singel dose.) (n=60). Mesna (30 mg/kg/day, i.p, positive control) and Dapa (1-10 mg/kg/day, i.p.) were administered for 5 days. Ex vivo bladder contractility (detrusor strips) and senescence-associated β-galactosidase (SA-βgal) staining were performed. KCl contractility was normalized to strip weight, and cumulative carbachol responses were expressed as the ratio of KCl responses. SA-βgal staining was evaluated as present/absent. Data were analyzed with two-way ANOVA and Bonferroni post-hoc test, $p<0.05$ was considered significant.

Results: The KCl (60mM) and cumulative carbachol (10-8–10-4 M) responses of the detrusor strips in the SP group were significantly lower compared to the contraction responses of the tissues in the control group ($p<0.05$). The responses of the tissues in the Dapa and mesna groups were found to be significantly higher compared to those in the SP group ($p<0.05$). While no SA-βgal staining was observed in bladder tissues in the control group, intense staining was observed in the SP group. Also, varying degrees of staining were observed in the bladder tissues of Mesna and Dapa groups.

Conclusion: Our findings suggested that Dapa might be an alternative therapeutic agent in hemorrhagic cystitis. To our knowledge, this is the first demonstration of senolytic effect of Dapa on the bladder and SPIC.

Keywords: β-galactosidase, bladder, mesna, senotherapeutic, SGLT-2

P8

Yüksek doz ve subkronik olarak uygulanan Anax İmperator adipokinetik hormonun (Ani-AKH) farelerde anksiyete ve lokomosyon üzerine etkisi

Mohammad Al Yousef [1] , Pınar Cobantürk[1], Emre Uyar[2], Kübra Yavuz[3],Mohammed Omer Khalid Mohammed [1], Nouralhuda A.z. Abuqaoud[1], Pelin Tanyeri[3], Füruzan Yıldız Akar[1], Güner Ulak[2], Bekir Faruk Erden[1], Oğuz Mutlu[1]

[1]Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi,Tıbbi Farmakoloji Ana Bilim Dalı,Kocaeli
[2]Üsküdar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Ana Bilim Dalı,İstanbul
[3]Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Ana Bilim Dalı,Sakarya

Amaç: Böceklerde metabolik, davranışsal, gelişim ve üremeyle ilişkili pek çok süreci nöropeptitler düzenler. Adipokinetik/hipertrehalosemik hormonlar (AKH/RPCH) majör böcek nöropeptitlerindendir. Kemirgenlerde AKH'nin depresyon ve bellek üzerine olumlu etkileri bildirilmesine karşın, anksiyete ve lokomotor davranış üzerindeki sonuçlar uygulamanın süresine ve doza göre tutarsızdır. Bu çalışmada Anax imperator kökenli AKH'nin yüksek doz ve subkronik uygulanmasının anksiyete ve lokomosyon üzerindeki etkileri araştırıldı.

Yöntem: 25–35 g ağırlığında, 9 haftalık erkek BALB/c fareleri Kontrol, Ani AKH 2,5 mg/kg ve Ani AKH 5 mg/kg gruplarına ayrıldı (her biri n = 10). Peptitler 5 gün süreyle enjekte edildi. Dördüncü gün ilacı uygulamadan bir saat sonra yükseltilmiş artı labirent testi (YALT), beşinci gün ise açık alan testi yapıldı.

Bulgular: Yüksek doz ve subkronik olarak uygulanan Ani-AKH 2.5 mg/kg yükseltilmiş artı labirent testinde (YALT) % açık alan zamanı ($p<0.05$) ve % açık alan giriş sayısını ($p<0.01$) kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak artırdı. Ani-AKH 5 mg/kg ise YALT'de % açık alan zamanını kısmen artırırken, % açık alan giriş sayısını anlamlı olarak artırdı ($p<0.05$). Ani-AKH 2.5 mg/kg açık alan testinde toplam yer değiştirme sayısını anlamlı olarak artırırken ($p<0.01$), Ani-AKH 5 mg/kg kısmen etki gösterdi. Açık alan testinde Ani-AKH 2.5 mg/kg orta alanda harcanan zaman ($p<0.05$) ve orta alan giriş sayısını ($p<0.01$) anlamlı olarak artırırken, Ani-AKH 5 mg/kg bu parametreler üzerine etki göstermedi.

Sonuç: Proje sonunda yüksek dozda ve subkronik olarak uygulanan Ani-AKH 2.5 mg/kg hem YALT testinde, hem de açık alan testinde anksiyolitik etki gösterdi. Ayrıca Ani-AKH 2.5 mg/kg açık alan testinde lokomosyonu artırıcı etki gösterdi. Ani-AKH 5 mg/kg ise YALT testinde anksiyolitik etki gösterirken, açık alan testinde anksiyete üzerine etki göstermedi. Ani-AKH 5 mg/kg açık alan testinde lokomosyonu kısmen artırıcı etki gösterdi. Bu çalışmanın sonuçları AKH'nun anksiyete ve lokomosyon bozukluklarında kullanımı açısından umut vericidir ancak bu sonuçlar farklı çalışmalarla desteklenmelidir ve AKH'nun etki mekanizması aydınlatılmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Ani-AKH, fare, subkronik uygulama

P8

Effects of Anax Imperator adipokinetic hormone (Ani-AKH) on anxiety and locomotion administered at higher doses and subchronically in mice

Mohammad Al Yousef[1], Pınar Cobantürk[1], Emre Uyar[2], Kübra Yavuz[3], Mohammed Omer Khalid Mohammed[1], Nouralhuda A.z. Abuqaoud[1], Pelin Tanyeri[3], Füruzan Yıldız Akar[1], Güner Ulak[2], Bekir Faruk Erden[1], Oğuz Mutlu[1]

[1]Kocaeli University Medical Faculty,Department of Medical Pharmacology,Kocaeli
[2]Uskudar University Medical Faculty,Department of Medical Pharmacology,Istanbul
[3]Sakarya University Medical Faculty,Department of Medical Pharmacology,Sakarya

Objective: In insects, numerous metabolic, behavioral, developmental, and reproductive processes are regulated by neuropeptides. Adipokinetic/hypertrehalosemic hormones (AKH/RPCH) constitute a major insect neuropeptide family. In rodents, AKH has been reported to improve depression-like behavior and memory, whereas its effects on anxiety and locomotion vary with dose and treatment duration. This study investigated the effects of high-dose, subchronic administration of Anax imperator–derived AKH (Ani-AKH) on anxiety and locomotion.

Methods: Male BALB/c mice (9 weeks, 25–35 g) were assigned to Control, Ani-AKH 2.5 mg/kg, or Ani-AKH 5 mg/kg groups (n=10 each). Peptides were injected for 5 consecutive days. On day 4, the elevated plus maze (EPM) was conducted 1 h after dosing; on day 5, the open-field test (OFT) was performed 1 h post-dose.

Results: Subchronic Ani-AKH 2.5 mg/kg significantly increased the percentage of time spent in the EPM open arms ($p<0.05$) and the percentage of open-arm entries ($p<0.01$) versus control. Ani-AKH 5 mg/kg showed a tendency to increase open-arm time, while significantly increasing open-arm entries ($p<0.05$). In the OFT, Ani-AKH 2.5 mg/kg significantly increased total ambulation counts ($p<0.01$). It also increased time spent in the center zone ($p<0.05$) and the number of center entries ($p<0.01$). At 5 mg/kg, Ani-AKH produced only partial effects on locomotor activity and did not significantly alter center-related anxiety measures.

Conclusion: High-dose, subchronic Ani-AKH at 2.5 mg/kg produced anxiolytic-like effects in both the EPM and OFT and enhanced locomotion in the OFT. At 5 mg/kg, Ani-AKH remained anxiolytic in the EPM but was ineffective on OFT anxiety indices, with only partial locomotor enhancement. These findings suggest AKH as a promising candidate for anxiety and locomotor disturbances; however, confirmation across models and clarification of dose-response relationships and mechanisms are warranted.

Keywords: Ani-AKH, mice, subchronic administration

P9

Sıçanlarda İskemik Priapizme Bağlı Erektil Disfonksiyon Üzerine Subakut Sodyum Hidrosülfit (H_2S Donörü) Tedavisinin Etkileri

Emine Nur Özbek[1], Muhammed Akın Kantarcı[2], Berfin Topal[2], Talha Başar Koç[3], Günay Yetik Anacak[4], Ozan Bozkurt[5], Nergiz Durmuş[2]
[1]Ege Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye.
[2]Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye.
[3]Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye.
[4]Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye.
[5]Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye.

Amaç: İskemik priapizm (İP), dört saatten uzun süren, kalıcı ve ağrılı ereksiyondur. İskemi ve reperfüzyon (İP-R) sürecinde gelişen patofizyolojik mekanizmalar penil dokuda hasar ve erektil disfonksiyona (ED) yol açar. Mevcut tedaviler (aspirasyon, sempatomimetik ajanların intrakavernöz enjeksiyonu) sonrası da reperfüzyon hasarı oluşabilmekte, buna yönelik kanıtlanmış bir tedavi bulunmamaktadır. Penil dokuda sentezlenen H_2S'in erektil fonksiyon düzenlediği, ayrıca farklı dokularda İP-R hasarını önlediği bildirilmiştir. Bu çalışmada, H_2S donörü NaHS'nin profilaktik ve tedavi edici etkilerinin araştırılması amaçlandı.

Yöntem: Yetişkin Wistar erkek sıçanlar altı gruba ayrıldı: 1.Kontrol, 2.İP, 3. Saline(1 hafta, i.p)+İP-R, 4.NaHS(1 hafta,75 µg/mol i.p)+İP-R, 5.İP-R+Saline(1 hafta i.p), 6.İP-R+NaHS(1hafta, 75 µg/mol i.p). IP modeli vakum yöntemiyle 4 saat ereksiyon sağlanarak, IP-R modeli ise iskemiyi takiben 1 saat reperfüzyon uygulanarak oluşturuldu. Deneylerin sonunda intrakavernöz basıncının (IKB) ortalama arter basıncına(OAB) oranı ölçülerek erektil fonksiyon değerlendirildi. Ayrıca, tüm gruplarda penil dokular homojenize edilerek metilen mavisi yöntemiyle H_2S düzeyleri ölçüldü.

Bulgular: Kontrole kıyasla İP grubunda IKB/OAB oranında anlamlı bir fark görülmezken, tedavi almamış IP+R gruplarında (Saline+İP-R ve İP-R+Saline) anlamlı bir azalma gözlendi ($p<0.01$, $p<0.001$). IKB/OAB oranı NaHS+IP-R grubunda Saline+İP-R'e göre anlamlı ölçüde artarken ($p<0.001$), İP-R+NaHS grubu ile IP-R+Saline grupları arasında fark bulunamadı ($p>0.05$). Endojen H_2S düzeyleri kontrol grubuna kıyasla İP ve İP-R gruplarında anlamlı olarak azaldı ($p<0.001$). Proflaktik NaHS uygulaması, endojen H_2S düzeylerini Saline-[İP-R] grubuna kıyasla anlamlı şekilde artırırken ($p<0.05$), İP+R sonrası NaHS uygulanan grupta H2S düzeyleri İP-R+Saline grubuna kıyasla değişmemiştir ($p>0.05$).

Sonuç: Bulgularımız, H_2S donörü NaHS'nin deneysel iskemik priapizmde reperfüzyona bağlı doku hasarına karşı potansiyel koruyucu etkilere sahip olabileceğini göstermektedir. Bu sonuçlar, NaHS'nin priapizme bağlı erektil disfonksiyonun önlenmesinde destekleyici bir seçenek olarak değerlendirilmesine yönelik ileri çalışmalar için temel oluşturabilir.

Proje desteği: Çalışmamız, Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu (TÜBİTAK, Proje no:223S979) tarafından desteklenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Priapism, Erektil disfonksiyon, Hidrojen sülfür

P9

Effects Of Subacute Sodium Hydrosulfide (H_2S Donor) Treatment On Erectile Dysfunction Secondary To Ischemic Priapism İn Rats

Emine Nur Özbek[1], Muhammed Akın Kantarcı[2], Berfin Topal[2], Talha Başar Koç[3], Günay Yetik Anacak[4], Ozan Bozkurt[5], Nergiz Durmuş[2]
[1]Ege University, Faculty of Pharmacy, Department of Pharmacology, Izmir, Türkiye.
[2]Dokuz Eylül University, Faculty of Medicine, Department of Medical Pharmacology, Izmir, Türkiye.
[3]Dokuz Eylül University, Faculty of Medicine, Department of Physiology, Izmir, Türkiye.
[4]Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar University, Faculty of Pharmacy, Department of Pharmacology, Istanbul, Türkiye
[5]Dokuz Eylül University, Faculty of Medicine, Department of Urology, Izmir, Türkiye.

Objective: Ischemic priapism (IP) is a painful erection lasting longer than four hours. Ischemia and subsequent reperfusion (IP-R) cause penile tissue injury and erectile dysfunction (ED). Current treatments (aspiration and intracavernous sympathomimetics) may induce reperfusion damage, and no proven therapy exists. Hydrogen sulfide (H_2S), endogenously synthesised in penile tissue, regulates erectile function and has been shown to prevent reperfusion injury in other tissues. This study investigated the prophylactic and therapeutic effects of the H_2S donor NaHS.

Method: Adult Wistar rats were assigned to six groups: (1) Control, (2) IP, (3) Saline (1 week) + IP-R, (4) NaHS (1 week, 75 µg/mol) + IP-R, (5) IP-R + Saline (1 week), (6) IP-R + NaHS (1 week). The IP model was induced by vacuum erection for 4 h, while IP-R included 4 h ischemia followed by 1 h reperfusion. Erectile function was evaluated by intracavernous pressure/mean arterial pressure (ICP/MAP). Penile tissues were homogenised, and H_2S levels were measured using the methylene blue method.

Results: The ICP/MAP ratio did not differ between IP and Control groups, but was significantly reduced in untreated IP-R groups ($p<0.01$, $p<0.001$). Prophylactic NaHS improved erectile function in NaHS+IP-R versus Saline+IP-R ($p<0.001$), whereas no improvement was observed when NaHS was administered after reperfusion. Endogenous H_2S levels were significantly reduced in IP and IP-R groups ($p<0.001$). Prophylactic NaHS increased H_2S levels compared to Saline+IP-R ($p<0.05$), but therapeutic NaHS after reperfusion had no effect.

Conclusion: NaHS exhibits prophylactic, but not therapeutic, protective effects against reperfusion-related injury in experimental ischemic priapism. These findings suggest H_2S donors may serve as supportive agents to prevent ED secondary to priapism and warrant further investigation.

Acknowledgement: This study was supported by TÜBİTAK 1001 (grant no: 223S979).

Keywords: Priapism, Erectile dysfunction, Hydrogen sulfide

P10

Streptozotosin ile Deneysel Alzheimer Modeli Oluşturulmuş Sıçanlarda Flukonazol'ün Bilişsel Fonksiyonlar Üzerine Etkilerinin İncelenmesi

Beyza Mertaş[1], Burcu Gül Akkoç[2], Mehmet Taşkıran[3], Nuh Mehmet Bozkurt[4], Gökhan Ünal[4]
[1]Erciyes Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Farmakoloji Anabilim Dalı, Kayseri, Türkiye; Düzce Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, Düzce, Türkiye
[2]Erciyes Üniversitesi, Gevher Nesibe Genom ve Kök Hücre Enstitüsü, Nörobilim Anabilim Dalı, Kayseri, Türkiye
[3]Erciyes Üniversitesi, Fen Fakültesi, Zooloji Anabilim Dalı, Kayseri, Türkiye
[4]Erciyes Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, Kayseri, Türkiye

Amaç: Alzheimer hastalığı (AH) dünya genelinde 7. ölüm sebebidir ve AH'ye bağlı mortalitenin yıllar geçtikçe artması beklenmektedir. Bununla birlikte, AH için radikal etkinlik gösteren, güvenli ve dünya genelinde kabul görmüş bir farmakolojik ajan bulunmamaktadır. Bu durum hem ekonomik hem de zaman tasarrufu sağlayan ilaç yeniden konumlandırma çalışmalarına önem kazandırmıştır. Bu çalışmada, flukonazolün AH üzerindeki davranışsal etkilerinin değerlendirilmesi hedeflenmiştir.

GEREÇ – Yöntem: AH modeli oluşturmak için 5 aylık, Wistar erkek ratlara 3 mg/kg streptozotosin (STZ) stereotaksik cerrahi ile 1. ve 3.günlerde bilateral olarak AP -0.8, ML ±0.8 ve DV -3.6 koordinatlarına uygulanmıştır. Cerrahi işlemin 4 gün ardından gruplara göre 21 gün boyunca intraperitoneal (i.p.) olarak 10 mg/kg flukonazol, 5 mg/kg flukonazol ve 5 mg/kg donepezil uygulanmıştır. Deney sonundaki davranışlar Morris su labirenti ile değerlendirilmiştir. Sonuçlar tek yönlü ANOVA ve ardından Tukey post-hoc testi ile analiz edilmiş, $p<0.05$ anlamlı kabul edilmiştir.

Bulgular: Morris su labirentinde, AH modeli oluşturulan grupta hafıza ve öğrenmede anlamlı bozukluklar tespit edilmiştir. 10 mg/kg flukonazol ile 5 mg/kg flukonazol uygulanan gruplar kendi aralarında ve kontrol grubu ile hedef kadranda geçirdikleri sürede anlamlı bir farklılık göstermezken, AH modeli ile aralarında anlamlı bir fark tespit edilmiştir (sırasıyla $p=0,0415$; $p=0,0244$). AH modeli grubunda ortalama 20,69 saniye olan hedef kadranda geçirilen süre, 5 mg/kg flukonazol uygulanan grupta 41,28 saniyeye yükselmiştir. Donepezil grubu ise 3 mg/kg dozunda bilişsel fonksiyonları düzeltmede etkisiz kalmış, AH modeli oluşturulan grup ile anlamlı bir farklılık göstermemiştir. Yapılan davranış testleri sonucunda flukonazolün, STZ ile AH modeli oluşturulmuş sıçanlarda kognitif fonksiyonları hem 5 mg/kg dozunda hem de 10 mg/kg dozunda iyileştirdiği tespit edilmiştir.

Sonuç: Çalışmamızın bulgularına göre donepezil Morris su labirentinde AH ile ilişkili bilişsel fonksiyon bozukluklarını düzeltmede yetersiz kalmıştır. Flukonazolün ise AH tedavisi için yeniden konumlandırma çalışmalarında değerlendirilebilecek potansiyel bir farmakolojik ajan olabileceği sonucuna varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Alzheimer hastalığı, flukonazol, Morris su labirenti, streptozotosin

P10

Investigation of the Cognitive Effects of Fluconazole in a Streptozotocin-Induced Alzheimer's Disease Model in Rats

Beyza Mertaş[1], Burcu Gül Akkoç[2], Mehmet Taşkıran[3], Nuh Mehmet Bozkurt[4], Gökhan Ünal[4]
[1]Erciyes University, Institute of Health Sciences, Department of Pharmacology, Kayseri, Türkiye; Düzce University, Faculty of Pharmacy, Department of Pharmacology, Düzce, Türkiye
[2]Erciyes Üniversitesi, Gevher Nesibe Genome and Stem Cell Institute, Department of Neuroscience, Kayseri, Türkiye
[3]Erciyes Üniversitesi, Faculty of Science, Department of Zoology, Kayseri, Türkiye
[4]Erciyes University, Faculty of Pharmacy, Department of Pharmacology, Kayseri, Türkiye

Objectives: Alzheimer's disease (AD) is the 7th leading cause of death globally, and the mortality rate due to AD is expected to increase over time. However, no pharmacological agent is currently available that has disease-modifying activity, is safe, and is accepted worldwide. Due to this, drug repurposing studies, which offer both economic and time-saving advantages, have gained importance. In this study, we aimed to investigate the behavioral effects of fluconazole on AD.

MATERIALS- Methods: To induce an AD model, 5-month-old male Wistar rats were administered streptozotocin (STZ) bilaterally at a dose of 3 mg/kg via stereotaxic surgeries on days 1 and 3, at the coordinates AP -0.8, ML ±0.8, and DV -3.6. Four days after surgery, rats received 10 mg/kg fluconazole, 5 mg/kg fluconazole, or 3 mg/kg donepezil intraperitoneally (i.p.), depending on their group, for 21 days. At the end of the experiments, behaviors were investigated with the Morris water maze. Results were analyzed with one-way ANOVA followed by Tukey's post-hoc test; $p<0.05$ was considered significant.

Results: Morris Water Maze results showed that the AD model group exhibited significant impairment of memory and learning. While there is no significant difference between the 10 mg/kg fluconazole, 5 mg/kg fluconazole, and control groups in the time spent in the target quadrant there was a significant difference between the AD model group (respectively $p=0.0415$; 0.0244). The time spent in the target quadrant, which averaged 20.69 seconds in the AD model group, increased to 41.28 seconds following treatment with 5 mg/kg fluconazole. Donepezil is ineffective at improving cognitive functions at the 3 mg/kg dose, showing no significant difference compared to the AD model group. As a result of the behavioral tests, we found that fluconazole, at both doses of 5 mg/kg and 10 mg/kg, improved cognitive functions in the STZ-induced AD model of rats.

Conclusion: According to our results, donepezil was insufficient in ameliorating AD-associated cognitive deficits in the Morris water maze. Our findings suggest that fluconazole may be a potential pharmacological agent that could be considered in drug repositioning studies for the treatment of AD.

Keywords: Alzheimer's disease, fluconazole, Morris water maze, streptozotocin

P11

Sıçan Kortikal Beyin Dilimlerinde Oksijen-Glikoz Yoksunluğu/Reoksijenasyon (OGD/R) Modelinde Glisil-L-Glutamin (Gly-Gln) İn vitro Koruyucu Etkileri

Sümeyye Keskin, Güce Sevdar Çeçen, Mustafa Sertaç Yılmaz, Mine Sibel Gürün, Sinan Çavun
Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Ana Bilim Dalı, Bursa

Amaç: Serebral iskemi-reperfüzyon (I/R) hasarı, oksidatif stres, inflamasyon ve apoptoz gibi mekanizmalar aracılığıyla ciddi nöronal kayıplara yol açmaktadır. Bu nedenle yeni nöroprotektif yaklaşımların araştırılması önem taşımaktadır. Glisil-L-glutamin (Gly-Gln) dipeptiti, endojen kökenli bir molekül olup santral sinir sistemi üzerinde çeşitli etkileri olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada Gly-Gln'in in vitro beyin dilimi modelinde I/R hasarına karşı olası koruyucu etkileri ve bu etkilerin Gly-Gln'in parçalanma ürünleri olan glisin ve glutamin ile karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Materyal-Metod: Erişkin Wistar Albino ırkı sıçanlardan elde edilen kortikal beyin dilimleri 60 dk dengeleme, 30 dk oksijensiz ve glukozsuz iskemi ve 30 dk reperfüzyon protokolüne tabi tutuldu. Gruplar: kontrol, iskemi ve farklı konsantrasyonlarda (100, 200, 500, 750, 1000 ve 2000 µM) Gly-Gln. Ayrıca 1000 µM glisin ve glutamin grupları da dahil edildi. Doku canlılığı TTC boyası ile spektrofotometrik olarak değerlendirildi. Gruplar arasındaki karşılaştırmalar tek yönlü varyans analizi (ANOVA) kullanılarak hesaplandı.

Bulgular: İskemi grubunda doku canlılığı anlamlı derecede azaldı ($p<0,0001$). Gly-Gln düşük dozlarda (100, 200, 500 ve 750 µM) belirgin etki göstermedi. 1000 µM ve 2000 µM Gly-Gln dozlarında doku canlılığı iskemiye göre anlamlı olarak arttı ($p=0,02$ ve $p<0,0001$). Aynı molar dozlarda verilen glisin ve glutamin tek başına koruyucu etki göstermedi, doku canlılığı iskemi grubuna benzer şekilde azaldı. Gly-Gln grubu, iskemi, glisin ve glutamin gruplarına kıyasla anlamlı derecede daha yüksek doku canlılığına sahipti ($p<0,05$).

Tartışma ve Sonuç: Gly-Gln, serebral I/R modelinde doku canlılığını doza bağımlı şekilde artırmıştır. Glisin ve glutaminin aynı etkiyi göstermemesi, koruyucu etkinin parçalanma ürünlerinden değil dipeptitin kendisine özgü mekanizmalardan kaynaklandığını düşündürmektedir. Bu bulgular, Gly-Gln'in I/R hasarında potansiyel bir nöroprotektif ajan olabileceğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Serebral İskemi Reperfüzyon, Glisil-Glutamin, Nöroproteksiyon

P11

In Vitro Protective Effects of Glycyl-L-Glutamine (Gly-Gln) in an Oxygen-Glucose Deprivation/Reoxygenation (OGD/R) Model in Rat Cortical Brain Slices

Sümeyye Keskin, Güce Sevdar Çeçen, Mustafa Sertaç Yılmaz, Mine Sibel Gürün, Sinan Çavun
Bursa Uludağ University Faculty of Medicine, Department of Medical Pharmacology, Bursa

Objectives: Cerebral ischemia-reperfusion (I/R) injury leads to severe neuronal loss through mechanisms such as oxidative stress, inflammation, and apoptosis. Therefore, the investigation of new neuroprotective approaches is important. The dipeptide glycyl-L-glutamine (Gly-Gln) is an endogenous molecule that has been shown to have various effects on the central nervous system. This study aimed to investigate the potential protective effects of Gly-Gln against I/R injury in an in vitro brain slice model and to compare these effects with those of glycine and glutamine, which are the degradation products of Gly-Gln.

Materials-Methods: Cortical brain slices obtained from adult Wistar Albino rats were subjected to a protocol consisting of 60 min stabilization-30 min oxygen and glucose-deprived ischemia, and 30min reperfusion. Groups: control, ischemia, and Gly-Gln at different concentrations (100, 200, 500, 750, 1000, and 2000 μM). Groups with 1000 μM glycine and glutamine were also included. Tissue viability was assessed spectrophotometrically using TTC staining. Comparisons between groups were calculated using ANOVA.

Result: Tissue viability decreased significantly in the ischemia group ($p<0.0001$). Gly-Gln did not show a significant effect at low doses (100–500 μM). In 1000 μM and 2000 μM Gly-Gln doses, tissue viability increased significantly compared to ischemia ($p=0.02$ and $p<0.0001$). Glycine and glutamine administered alone at the same molar doses didn't show a protective effect; tissue viability decreased similarly to the ischemia group. The Gly-Gln group had significantly higher tissue viability compared to the ischemia, glycine, and glutamine groups ($p<0.05$).

Discussion and Conclusion: Gly-Gln increased tissue viability in a dose-dependent manner in the cerebral ischemia-reperfusion model. The fact that glycine and glutamine did not show the same effect suggests that the protective effect stems from mechanisms specific to the dipeptide itself, rather than from its breakdown products. These findings indicate that Gly-Gln may be a potential neuroprotective candidate in ischemia-reperfusion injury.

Keywords: Cerebral Ischemia Reperfusion, Glycyl-Glutamine, Neuroprotection

P12

Farelerde fosfodiesteraz tip 9 inhibitörü PF-04447943 (edelinontrine)'ün ışınsal kollu labirent testte uzamsal bellek üzerine etkisinin araştırılması

Nouralhuda A.z. Abuqaoud[1], Pınar Cobantürk[1], Emre Uyar[2], Kübra Yavuz[3], Mohammed Omer Khalid Mohammed[1], Pelin Tanyeri[3], Füruzan Yıldız Akar[1], Güner Ulak[2], Bekir Faruk Erden[1], Oğuz Mutlu[1]
[1]Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi,Tıbbi Farmakoloji Ana Bilim Dalı,Kocaeli
[2]Üsküdar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Ana Bilim Dalı,İstanbul
[3]Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Ana Bilim Dalı,Sakarya

Amaç: cGMP'yi hidrolize eden fosfodiesteraz tip-9 (PDE9) inhibitörü PF-04447943'ün uzamsal bellek üzerine etkisini ışınsal kollu labirent testinde değerlendirmek ve NO/cGMP sinyal yolunda yer alan nöronal NO sentaz (nNOS) inhibitörü 7-nitroindazol (7-NI) ile oluşturulan bellek bozukluğu üzerindeki olası etkisini incelemek.

Yöntem: Bu çalışmada 20–30 g ağırlığında,9 haftalık erkek BALB/c fareler kullanıldı. Gruplardaki hayvan sayısı 10'du(n=10). Beş grup oluşturuldu:Kontrol, PF-04447943 1 mg/kg, PF-04447943 3 mg/kg, 7-NI 5 mg/kg ve 7-NI 5 mg/kg + PF-04447943 3 mg/kg.Tüm bileşikler tek doz intraperitoneal olarak uygulandı. Hayvanların uzaysal bellek performansını değerlendirmek için ışınsal kollu labirent testi kullanıldı. Labirentte farelerin kollara hatalı giriş sayısı ve deneyi tamamlama süresi (latans) kaydedildi; daha az hata ve daha kısa latans daha iyi bellek performansı olarak yorumlandı.Veriler ortalama ± standart hata olarak sunuldu ve tek yönlü ANOVA ile, anlamlı fark saptanan durumlarda Tukey post-hoc testi uygulandı; $p<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular: Son denemedeki hata sayısı ve latans açısından gruplar arasında anlamlı fark bulundu (sırasıyla $F(4,45)=13,15$; $p<0,0001$ ve $F(4,45)=29,77$; $p<0,0001$). PF-04447943, 1 ve 3 mg/kg dozlarında hatalı giriş sayısını ve latansı kontrol grubuna kıyasla azalttı; bu azalma yalnızca 3 mg/kg dozunda istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,05$). 7-NI (5 mg/kg) hem hatalı giriş sayısını hem de latansı anlamlı olarak artırdı ($p<0,001$ ve $p<0,0001$). PF-04447943 (3 mg/kg)+7-NI (5 mg/kg) kombinasyonu,7-NI tek başına grubuna göre her iki parametreyi de anlamlı düzeyde azalttı ($p<0,0001$) ve 7-NI ile oluşturulan uzaysal bellek bozukluğunu kısmen düzeltti.

Sonuç: PDE9 inhibisyonu, ışınsal kollu labirentte uzaysal bellek performansını doz bağımlı biçimde iyileştirmiş; 3 mg/kg PF-04447943 anlamlı etki göstermiştir.nNOS inhibisyonu bilişsel bozulmaya yol açarken,PF-04447943 ile birlikte uygulanması bu bozulmayı kısmen ve istatistiksel olarak anlamlı düzeyde hafifletmiştir.NO/cGMP sinyal yolunun farmakolojik modülasyonu, bilişsel işlevlerin desteklenmesine yönelik potansiyel bir terapötik hedef olabilir. Farklı doz düzeyleri,uygulama zamanlamaları ve daha geniş örneklem büyüklükleriyle gerçekleştirilecek ileri çalışmalar,etkinin büyüklüğünü ve altta yatan nörobiyolojik mekanizmaları daha ayrıntılı biçimde ortaya koyacaktır.

Anahtar Kelimeler: Fosfodiesteraz tip 9 inhibitörü PF-04447943 (Edelinontrine),: Işınsal kollu labirent test, Uzamsal bellek

P12

Investigation of the effect of phosphodiesterase type 9 inhibitor PF-04447943 (edelinontrine) on spatial memory in the radial arm maze test in mice

Nouralhuda A.z. Abuqaoud[1], Pınar Cobantürk[1], Emre Uyar[2], Kübra Yavuz[3], Mohammed Omer Khalid Mohammed[1], Pelin Tanyeri[3], Füruzan Yıldız Akar[1], Güner Ulak[2], Bekir Faruk Erden[1], Oğuz Mutlu[1]

[1]Kocaeli University Medical Faculty,Department of Medical Pharmacology,Kocaeli
[2]Uskudar University Medical Faculty,Department of Medical Pharmacology,Istanbul
[3]Sakarya University Medical Faculty,Department of Medical Pharmacology,Sakarya

Objective: To evaluate the effect of the cGMP-hydrolyzing phosphodiesterase-9 (PDE9) inhibitor PF-04447943 on spatial memory in the radial arm maze and to assess its influence on memory impairment induced by the neuronal NO synthase (nNOS) inhibitor 7-nitroindazole (7-NI) within the NO/cGMP pathway.

Methods: In this study, 9-week-old male BALB/c mice weighing 20–30 g were used. Each group consisted of 10 animals (n=10). Five groups were formed: Control,PF-04447943 1 mg/kg,PF-04447943 3 mg/kg,7-NI 5 mg/kg,and 7-NI 5 mg/kg+PF-04447943 3 mg/kg. All compounds were administered as a single intraperitoneal dose.Spatial memory performance was evaluated using the radial arm maze test. The number of incorrect arm entries and the latency to complete the task were recorded; fewer errors and shorter latency were interpreted as better memory performance.Data are presented as mean ± standard error and were analyzed using one-way ANOVA, followed by Tukey's post-hoc test where significant differences were detected; $p<0.05$ was considered statistically significant.

Results: Significant differences were found among the groups in terms of the number of errors and latency in the final trial ($F(4,45)=13.15$; $p<0.0001$ and $F(4,45)=29.77$; $p<0.0001$,respectively). PF-04447943 at doses of 1 and 3 mg/kg reduced the number of incorrect entries and latency compared with the control group; this reduction was statistically significant only at the 3 mg/kg dose ($p<0.05$). 7-NI(5 mg/kg) significantly increased both the number of errors and latency ($p<0.001$ and $p<0.0001$, respectively).The combination of PF-04447943(3 mg/kg) and 7-NI(5 mg/kg) significantly decreased both parameters compared with the 7-NI-alone group ($p<0.0001$) and partially reversed the 7-NI-induced spatial memory impairment.

Conclusion: PDE9 inhibition improves spatial memory in a dose-dependent manner in the radial arm maze,with 3 mg/kg PF-04447943 producing a significant effect.Although nNOS inhibition causes cognitive deficits,PF-04447943 co-treatment partially and significantly mitigates this impairment.These findings support pharmacological modulation of the NO/cGMP pathway as a potential strategy to enhance cognitive function.

Keywords: Phosphodiesterase type 9 (PDE9) inhibitor PF-04447943 (edelinontrine), Radial arm maze test, Spatial memory

P13

Kannabidiol'ün Sıçanlarda Oluşturulan Subaraknoid Kanamaya Bağlı Gelişen Vazospazm Üzerindeki Etkileri

Serdar Ercan[1], Cansu Kılıç Tatlıcı[2], Zeynep Gül Yazıcı[3], Bahattin Erdoğan[4], Fatma Sultan Kılıç[5]
[1]Sağlık Bilimleri Üniversitesi Eskişehir Şehir Hastanesi, Beyin Cerrahisi Anabilim Dalı
[2]Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı
[3]Osmaniye Sağlık Müdürlüğü, Tıbbi Cihaz ve Eczacılık Birimi
[4]Eskişehir Şehir Hastanesi, Patoloji Anabilim Dalı
[5]Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı

Amaç: Subaraknoid kanama (SAK) genellikle kafa travması veya anevrizma rüptürü nedeniyle dura mater ve pia mater arasındaki subaraknoid boşlukta meydana gelen ve hayatı tehdit eden bir durumdur. SAK'ın yaygın bir komplikasyonu olan serebral vazospazm kanamadan sonraki dördüncü ve yedinci günler arasında en üst düzeye çıkar ve hastaların yaklaşık %70'inde görülür. Kannabidiol (CBD) anti-inflamatuar, antioksidan ve vazodilatör özellikleri dahil olmak üzere potansiyel terapötik etkiler göstermiştir. Çalışmamızda SAK oluşturulan sıçanlarda CBD'nin vazospazm üzerindeki etkilerini araştırmayı amaçladık.

Yöntem: Sıçanlar altı gruba ayrıldı: cerrahi yapılmayan kontrol grubu (Grup1), tedavi edilmemiş SAK grubu (Grup 2) ve SAK oluşturulduktan sonra intraperitoneal enjeksiyonlarla sırasıyla 50 mg CBD (Grup 3), 100 mg CBD (Grup 4),200 mg CBD (Grup 5) veya 0.05 mg Nimodipin (Grup 6). SAK'dan sonraki 7. gün, sıçanlar derin anestezi altında beyin dokusu toplamak için ötenazi edilmiştir.

Bulgular: Total protein seviyeleri, CBD tedavisi ile doz bağımlı olarak artarak, nöroprotektif etkiler gösteren en yüksek seviyelere CBD200 grubunda ulaştı. IL-1B ve IL-6 seviyeleri, özellikle CBD50 grubunda olmak üzere CBD ile tedavi edilen gruplarda önemli ölçüde düşüktü. Glutamat ve miyeloperoksidaz (MPO) seviyeleri CBD ile tedavi edilen gruplarda önemli ölçüde azaldı. Pro-apoptotik belirteçler Caspase 3 (CAS3) ve BAX'ın azaldığını ve anti-apoptotik belirteç BCL2'nin arttığını gösterdi.

Sonuç: Bu çalışma ile CBD'nin SAK sonrası vazospazm şiddetini azaltmada ve sonuçları iyileştirmede potansiyel etki gösterdiği, gelecekteki klinik uygulamalar için de bir alternatif olabilecektir.

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Komisyonu tarafından TDK-2023-2644 no lu projesi olarak desteklenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Subaraknoid kanama, Vazospazm, Kannabidiol, Sıçan

P13

Effects of Cannabidiol on Vasospasm Induced by Subarachnoid Hemorrhage in Rats

Serdar Ercan[1], Cansu Kılıç Tatlıcı[2], Zeynep Gül Yazıcı[3], Bahattin Erdoğan[4], Fatma Sultan Kılıç[5]
[1]Eskisehir City Hospital, University of Health Sciences,Department of Neurosurgery
[2]Tekirdağ Namık Kemal University,Faculty of Medicine, Department of Medical Pharmacology
[3]Osmaniye Provincial Health Directorate Medical Devices and Pharmacy Unit
[4]Eskisehir City Hospital, Department of Pathology
[5]Eskisehir Osmangazi University,Faculty of Medicine,Department of Medical Pharmacology

Title: Effects of Cannabidiol on Vasospasm Induced by Subarachnoid Hemorrhage in Rats Objective: Subarachnoid hemorrhage (SAH) is a life-threatening condition that occurs in the subarachnoid space between the dura mater and pia mater, typically due to head trauma or aneurysm rupture. Cerebral vasospasm, a common complication of SAH, peaks between the fourth and seventh days after the hemorrhage and occurs in approximately 70% of patients. Cannabidiol (CBD) has demonstrated potential therapeutic effects, including anti-inflammatory, antioxidant, and vasodilatory properties. Our study aimed to investigate the effects of CBD on vasospasm in rats with induced SAH.

Material-Methods: Rats were divided into six groups: non-surgical control group (Group 1), untreated SAH group (Group 2), and groups receiving intraperitoneal injections of 50 ng CBD (Group 3), 100 ng CBD (Group 4), 200 ng CBD (Group 5), or 0.05 mg Nimodipine (Group 6). On the 7th day post-SAH, the rats were euthanized under deep anesthesia for brain tissue collection.

Results: Total protein levels increased dose-dependently with CBD treatment, reaching the highest levels in the CBD200 group, indicating neuroprotective effects. IL-1B and IL-6 levels were significantly lower in the CBD-treated groups, especially in the CBD50 group. Glutamate and myeloperoxidase (MPO) levels were significantly reduced in the CBD-treated groups. Pro-apoptotic markers Caspase 3 (CAS3) and BAX decreased, while the anti-apoptotic marker BCL2 increased.

Conclusion: CBD shows potential in reducing the severity of vasospasm and improving outcomes post-SAH, highlighting its importance for future clinical applications.

This project was funded by Eskisehir Osmangazi University Scientific Research Committee (Project No: TDK-2023-2644)

Keywords: Subarachnoid hemorrhage, Vasospasm, Cannabidiol, Endocannabinoid system, Rat

P14

C- Raf İnhibitörü Sorafenibin Kindling Model Epilepsideki Etkileri

Mevra Al[1], Zeynep Gül Yazıcı[2], Şule Aydın[3], Cansu Kılıç Tatlıcı[4], Dilek Burukluoğlu Dönmez[5], Salim Yalçın İnan[6], Fatma Sultan Kılıç[1]
[1]Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim dalı
[2]Osmaniye İl Sağlık Müdürlüğü Tıbbi Cihaz ve Eczacılık Birimi
[3]İzmir Tınaztepe Üniversitei Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksek Okulu Eczane Hizmetleri Bölümü
[4]Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim dalı
[5]Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji-Embriyoloji Anabilim dalı
[6]Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim dalı

Amaç: Epilepsi günümüzde hala tam olarak çözümlenememiş bir kronik hastalık olup, tedavide kullanılan ilaçlarında kognitif fonksiyonları bozduğu bilinmektedir. Özellikle nöroinflamasyonunda eşlik ettiği bu hastalığın tedavisinde C-Raf inhibitörü olan sorefenibin hem nöroinflamasyonda hem de kognitif fonksiyonlardaki etkisini araştırmak istedik.

Yöntem: Çalışmamızda, sorafenib'in farklı dozlarının (10 mg/kg, 20 mg/kg ve 40 mg/kg) PTZ ile indüklenen epilepsi modelinde öğrenme, hafıza, lokomotor aktivite ve biyokimyasal parametreler üzerindeki etkilerini inceledik. Sonuçları kontrol grubu ve 150 mg/kg sodyum valproat grubu ile kıyasladık. Ayrıca mide ve hipokampus dokularındaki morfolojik değişiklikleri değerlendirdik.

Bulgular: Lokomotor Aktivite: PTZ, lokomotor aktiviteyi kontrol ve PTZ+Na-Valp grubuna göre anlamlı olarak artırdı. Sorafenib uygulanan gruplar PTZ grubuna göre aktiviteyi azalttı, ancak 40 mg/kg dozunda belirgin bir etki gözlendi. Öğrenme ve Hafıza: Morris su tankı testinde, PTZ öğrenmeyi bozmazken, 20 mg/kg sorafenib öğrenmeyi olumlu etkiledi. PTZ hafızayı bozarken, Na-Valp ve sorafenib bu etkiyi azaltmış ve en iyi etki 10 mg/kg sorafenib dozunda elde edilmiştir.

Oksidatif Stres: PTZ, hipokampusta SOD düzeylerini düşürdü ve MDA düzeylerini artırdı. Sorafenib, PTZ'nin neden olduğu oksidatif hasarı azaltarak antioksidan etkiler gösterdi. Ancak, hangi dozun daha koruyucu olduğu belirgin değildi.

Apoptoz ve İnflamasyon: PTZ, hipokampus ve serumda caspaz-3 ve TNF-α düzeylerini artırdı. Sorafenib, apoptozu ve inflamasyonu baskıladı, özellikle 40 mg/kg dozu en etkili sonuçları verdi. IL-10 düzeyleri sorafenibin 40 mg/kg dozunda artarken, IL-1β ve NF-κB düzeyleri azaldı, bu da nöroinflamasyonu önleyici bir etkiyi gösterdi.

Sonuç: Sorafenib, PTZ ile indüklenen nöroinflamasyonu ve oksidatif stresi azaltmada etkili oldu ve öğrenme-hafıza fonksiyonlarını iyileştirdi. Ancak, optimal dozu belirlemek için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Komisyonu tarafından TDK-2021-1629 no lu projesi olarak desteklenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Kindling epilepsi, Sorefenib, C-raf inhibitörü, Kognitif etki, Sıçan

P14

The Effects of Sorafenib, a C-RAF Inhibitor, in a Kindling Model of Epilepsy

Mevra Al[1], Zeynep Gül Yazıcı[2], Şule Aydın[3], Cansu Kılıç Tatlıcı[4], Dilek Burukluoğlu Dönmez[5], Salim Yalçın İnan[6], Fatma Sultan Kılıç[1]
[1]Eskişehir Osmangazi University Faculty of Medicine, Department of Medical Pharmacology
[2]Osmaniye Provincial Health Directorate Medical Devices and Pharmacy Unit
[3]İzmir Tınaztepe University, vocational school of health services, pharmacy Services program
[4]Tekirdağ Namık Kemal University,Faculty of Medicine, Department of Medical Pharmacology
[5]Eskişehir Osmangazi University Faculty of Medicine, Department of Histology-Embryology
[6]Necmettin Erbakan University Faculty of Medicine Department of Medical Pharmacology

Objectives: Epilepsy is a chronic disease that has not been fully understood, and it is known that the drugs used in its treatment can impair cognitive functions. In this study, we aimed to investigate the effects of sorafenib(C-Raf inhibitor) on both neuroinflammation and cognitive functions in the treatment, which is often accompanied by neuroinflammation."

Material-Methods: In our study, we investigated effects of different doses of sorafenib (10mg/kg,20mg/kg and 40mg/kg) on learning, memory, locomotor activity, and various biochemical parameters in the PTZ-induced epilepsy model. We compared the results with the control group and the group treated with 150mg/kg sodium valproate. Additionally, we evaluated the morphological changes in the stomach and hippocampal tissues.

Results: Locomotor Activity: PTZ significantly increased locomotor activity compared to the control and PTZ+Na-Valp group. Sorafenib-treated groups reduced activity compared to the PTZ group, with a significant effect observed at the dose of 40mg/kg.

Learning and Memory: In Morris water maze test, PTZ impair learning, while 20mg/kg sorafenib positively affected learning. PTZ impaired memory, while Na-Valp and sorafenib attenuated this effect, with the best effect observed at dose of 10mg/kg sorafenib.

Oxidative Stress: PTZ reduced SOD levels and increased MDA levels in hippocampus. Sorafenib exhibited antioxidant effects by reducing oxidative damage induced by PTZ. However, the most protective dose was not clearly determined.

Apoptosis and Inflammation: PTZ increased caspase-3 and TNF-α levels in hippocampus and serum. Sorafenib suppressed apoptosis and inflammation, with the 40mg/kg dose showing the most effective results. IL-10 levels increased at 40mg/kg dose of sorafenib, while IL-1β and NF-κB levels decreased, indicating a neuroinflammatory preventive effect.

Conclusion: Sorafenib was effective in reducing PTZ-induced neuroinflammation and oxidative stress and improving learning-memory functions. However, further research is needed to determine the optimal dose.

This project was funded by Eskisehir Osmangazi University Scientific Research Committee (Project No:TDK-2021-1629)."

Keywords: Sorafenib, Kindling epilepsy, Learning and memory, Hippocampus, Rat

P15

Dapagliflozin yaşlı sıçanlarda kognitif bozukluk, inflamasyon ve vasküler fonksiyon bozukluğunu düzeltir

Ebru Serin[1], Gözde Tüfekçi[1], Furkan Ömer Halis[1], Gülşen Çelebi[1], Muhammet Emin Emet[1], Zehra Seda Halbutoğulları[2], Semil Selcen Göçmez[1], Tijen Utkan[1]
[1]Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji, Kocaeli
[2]Kocaeli Üniversitesi, Kök Hücre Ve Gen Tedavileri Arş.Uyg.Mrk(Kögem), Kocaeli

Amaç: Fizyolojik yaşlanma sürecinde, kognitif bozukluk ve vasküler disfonksiyon ortaya çıkabilir. Ayrıca, yaşlanma endotel disfonksiyonuna katkıda bulunan iltihaplanmanın artması için önemli bir risk faktörüdür. Bu çalışma, dapagliflozin tedavisinin sıçanlarda yaşlanmaya bağlı kognitif ve vasküler değişiklikler üzerinde yararlı etkileri olup olmadığını değerlendirmek amacıyla yapılmıştır.

Yöntem: Erkek Wistar sıçanlar dört gruba ayrıldı: genç control (4 aylık), yaşlı control (12 aylık) ve dapagliflozin tedavisi gören genç ve yaşlı sıçanlar (n=10/grup). Dapagliflozin, dört hafta boyunca 1 mg/kg/gün dozunda oral olarak uygulandı. Bu tedavinin ardından, pasif kaçınma testi (PAT) ve lokomotor aktivite testi yapıldı. Davranış değerlendirmelerinin ardından, izole organ banyosu sistemi kullanılarak torasik aortun endotel fonksiyonu değerlendirildi. Ayrıca, vasküler doku, hipokampus ve serumdaki tümör nekroz faktörü-alfa (TNF-α) düzeyleri ölçüldü.

Bulgular: Bu çalışmada yaşlanmanın, PAT'ta bilişsel performansı bozduğu ve vasküler endotel disfonksiyonuna neden olduğu gösterildi ($p<0.05$). Yaşlı hayvanların serum, hipokampus ve serumunda TNFα düzeyleri genç kontrollerine göre yüksek bulundu ($p<0.05$). Ayrıca, dapagliflozin yaşa bağlı kognitif bozukluğu ve endotel disfonksiyonunu iyileştirdi. Dapagliflozin tedavisinin ardından TNF-α düzeyleri anlamlı düzeyde düştü ($p<0.05$).

Sonuç: Bu çalışma, dapagliflozinin periferik ve santral inflamasyon düzeylerinin artmasıyla ortaya çıkan bilişsel bozuklukları önlediğini göstermektedir. Yaşlanma ile görülen öğrenme ve bellek bozukluklarına katkıda bulunabilecek vasküler endotel disfonksiyonu da dapagliflozin tedavisi sonrasında tersine dönmüştür. Bu sonuçlar, dapagliflozinin yaşlı sıçanlarda potansiyel olarak antiinflamatuar mekanizmaları yoluyla nöroprotektif ve vasküloprotektif etkiler gösterdiğini düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: dapagliflozin, yaşlanma, inflamasyon, vasküler disfonksiyon, kognitif hasar

P15

Dapagliflozin ameliorates cognitive deficit, inflammation and vascular dysfunction in aged rats

Ebru Serin[1], Gözde Tüfekçi[1], Furkan Ömer Halis[1], Gülşen Çelebi[1], Muhammet Emin Emet[1], Zehra Seda Halbutoğulları[2], Semil Selcen Göçmez[1], Tijen Utkan[1]
[1]Department Of Pharmacology, Faculty Of Medicine, Kocaeli Unıversty, Kocaeli
[2]Center For Stem Cell And Gene Therapies And Practice,Kocaeli Universty, Kocaeli

Objectives: Cognitive impairment and vascular dysfunction may occur during the physiologic aging process. Aging is also a significant risk factor for increased inflammation which contributes to endothelial dysfunction. This study aimed to evaluate whether dapagliflozin treatment has beneficial effects on aging-induced cognitive and vascular alterations in rats.

Methods: Male Wistar rats were divided into four groups: young control (4 months), old control (12 months) and dapagliflozin-treated young and old rats (n=10/groups). Dapagliflozin was administered orally at 1 mg/kg/day for four weeks. Following this treatment, passive avoidance test and locomotor activity test were conducted. After the behavioral assessments, the endothelial function of thoracic aorta was evaluated using an isolated organ bath system. In addition, tumor necrosis factor-alpha (TNF-α) levels in vascular tissue, hippocampus, and serum were measured.

Results: In this study, it was shown that aging impaired cognitive performance in the passive avoidance test and caused vascular endothelial dysfunction. Elevated levels of tumor necrosis factor-alpha (TNFα) were found in serum, hippocampus and serum of old animals compared to the young controls. On the other hand, dapagliflozin improved age-related cognitive impairment and endothelial dysfunction. Elevated TNF-α levels were significantly decreased after dapagliflozin treatment ($p<0.05$).

Conclusions: The present study demonstrates that dapagliflozin prevents cognitive deficits with increased peripheral and central inflammation levels. Vascular endothelial dysfunction, which may contribute to learning-memory impairments during aging, was also reversed after dapagliflozin treatment. These results suggest that dapagliflozin exerts neuroprotective and vasculoprotective effects, potentially through its anti-inflammatory mechanisms in aged rats.

Keywords: dapagliflozin, aging, inflammation, vascular dysfunction, cognitive impairment

P16

Parkinson Hastalığı Benzeri Hücre Modelinde Sfingosin-1-Fosfat Otofaji Aracılığıyla Alfa-Sinüklein Birikimini Azaltmada Rapamisinden Daha Etkilidir

Hilal Akyel[1], Ece Naz Kaptan[2], Elham Bahador Zırh[3], Elif Çınar[4], Gül Yalçın Çakmaklı[5], Bülent Elibol[6], Banu Cahide Tel[2]

[1]Hacettepe Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, Ankara; Başkent Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, Ankara

[2]Hacettepe Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, Ankara

[3]TOBB Ekonomi ve Teknoloji Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Ankara

[4]Pensilvanya Üniversitesi, Perelman Tıp Fakültesi, Patoloji ve Laboratuvar Tıbbı Bölümü, Nörodejeneratif Hastalıklar Araştırma Merkezi, Philadelphia, ABD

[5]Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Ankara

[6]Hacettepe Üniversitesi, Nörolojik Bilimler ve Psikiyatri Enstitüsü, Ankara

Amaç: Parkinson hastalığının (PH) patognomonik belirteci Lewy cisimciklerinde, alfa-sinüklein (a-sin), işlevsiz organeller ve lipitlerle birikmektedir. PH patogenezinde ve otofaji süreçlerinde rol oynadığı düşünülen nöroprotektif sfingolipit sfingosin-1-fosfatın (S1P) etkileri tamamen açıklığa kavuşturulamamıştır. mTOR inhibitörü rapamisin ise otofajiyi aktive ederek nörodejeneratif hastalıklarda potansiyel nöroprotektif etkiler göstermektedir. Ancak, S1P'nin rapamisin gibi bilinen otofaji aktivatörleriyle etkileşimi ve bu etkileşimin a-sin birikimine etkileri yeterince açıklığa kavuşturulamamıştır. Çalışmada, a-sin fibrilleriyle oluşturulan PH-benzeri hücre modelinde, S1P'nin a-sin yıkımında ve otofaji aktivasyonunda, rapamisine kıyasla etkisi ve iki ajanın kombinasyonunun sinerjistik bir etki oluşturup oluşturmadığı araştırılmıştır.

Yöntem: İnsan nöroblastoma hücre hattı (SH-SY5Y), 0,5 µM insan yabanıl tip a-sin fibrilleriyle 6-gün inkübe edilerek PH-benzeri hücre modeli oluşturulmuştur. Hücreler daha sonra 48 saat S1P (10 µM), rapamisin (1 µM) ve bunların kombinasyonu (S1P+rapamisin) ile tedavi edilmiştir. Tedaviler sonunda a-sin, kargo proteini p62, mTOR ve otofagozom membran proteini beklin-1 düzeyleri immünblot analizleriyle incelenmiştir (n=4). Tek yönlü ANOVA ardından Tukey's post hoc test istatistiksel analiz olarak kullanılmıştır.

Bulgular: Tüm tedavi grupları, hücre içi a-sin birikimini istatistiksel olarak anlamlı azaltmıştır ($P<0,05$). Buna paralel, p62 protein düzeyi de istatistiksel olarak anlamlı düşmüştür ($P<0,05$). Ayrıca, tüm tedavi grupları ile mTOR düzeyindeki azalma ve beklin-1 düzeyindeki artış, otofaji yolağının aktivasyonunu göstermektedir. Kombinasyon grubunda beklin-1'in bazal değerin üzerine çıktığı gözlenmesine rağmen; S1P, rapamisin ve kombinasyon grupları arasında, incelenen tüm protein düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($P>0,05$). Ancak, S1P tedavi grubunda a-sin, p62 ve mTOR düzeylerindeki azalma diğer gruplara göre daha belirgin olarak gözlenmiştir.

Sonuç: A-sin fibrilleriyle oluşturulan PH-benzeri hücre modelinde, S1P ve rapamisin kombinasyonu, tedavilerin tek başına uygulanmasına göre sinerjistik bir etki göstermemiştir. Ancak, S1P'nin tek başına uygulanması, a-sin birikiminin azaltılmasında ve bozulmuş otofaji yolağının yeniden düzenlenmesinde rapamisine göre daha etkili bulunmuştur. Bulgular, sfingosin-1-fosfatın otofaji yoluyla alfa-sinüklein birikimini azaltabileceğini, Parkinson Hastalığı için umut verici bir hedef olabileceğini göstermektedir; bunu doğrulamak için in vivo çalışmalar gereklidir.

Anahtar Kelimeler: alfa-sinüklein, sfingosin-1-fosfat, rapamisin, otofaji, Parkinson Hastalığı

P16

In a Parkinson's disease–like cell model, sphingosine-1-phosphate is more effective than rapamycin in reducing alpha-synuclein accumulation through autophagy

Hilal Akyel[1], Ece Naz Kaptan[2], Elham Bahador Zırh[3], Elif Çınar[4], Gül Yalçın Çakmaklı[5], Bülent Elibol[6], Banu Cahide Tel[2]
[1]Hacettepe University, Faculty of Pharmacy, Department of Pharmacology, Ankara; Baskent University, Faculty of Pharmacy, Department of Pharmacology, Ankara
[2]Hacettepe University, Faculty of Pharmacy, Department of Pharmacology, Ankara
[3]TOBB University of Economics and Technology, Faculty of Medicine, Department of Histology and Embryology, Ankara
[4]University of Pennsylvania, Perelman School of Medicine, Department of Pathology and Laboratory Medicine, Center for Neurodegenerative Disease Research, Philadelphia, USA
[5]Hacettepe University, Faculty of Medicine, Department of Neurology, Ankara
[6]Hacettepe University, Institute of Neurological Sciences and Psychiatry, Ankara

Objective: Alpha-synuclein (α-syn) accumulates with dysfunctional organelles and lipids within Lewy bodies, the hallmark of Parkinson's disease (PD). The neuroprotective sphingolipid sphingosine-1-phosphate (S1P) may influence PD pathogenesis and autophagy, but its precise role remains unclear. The mTOR inhibitor rapamycin is a autophagy activator with neuroprotective effects in neurodegenerative disorders. To understand the relationship between S1P and α-syn clearance, this study investigated the effects of S1P on α-syn degradation and autophagy in a PD-like cell model, comparing its efficacy with rapamycin and evaluating their combination for a synergistic effect.

Methods: Human neuroblastoma cells (SH-SY5Y) were incubated with 0.5 μM human wild-type α-syn fibrils for 6-days to establish a PD-like model. Cells were treated for 48 hours with S1P (10 μM), rapamycin (1 μM), or a combination (S1P+rapamycin). Levels of α-syn, autophagy cargo protein p62, mTOR, and autophagosome protein beclin-1 were analyzed by immunoblotting (n=4). One-way ANOVA followed by Tukey's post hoc test was used for statistical analysis.

Results: All treatment groups significantly reduced α-syn accumulation ($P<0.05$). This was accompanied by a significant decrease in p62 levels ($P<0.05$). Moreover, reductions in mTOR and increases in beclin-1 in all treatments showed autophagy activation. Although beclin-1 exceeded basal levels in the combination group, no significant differences were observed between S1P, rapamycin, and combination treatments for analyzed proteins ($P>0.05$). Nevertheless, reductions in α-syn, p62, and mTOR were consistently greater in the S1P group. Conclusion: In this α-syn fibril-induced PD-like model, combining S1P and rapamycin did not produce a synergistic effect. However, S1P was more effective than rapamycin in reducing α-syn accumulation and restoring autophagy. These findings suggest that S1P plays a key role in autophagy-mediated α-syn degradation. The findings suggest that S1P may reduce α-syn accumulation through autophagy and could be a promising target for PD; in vivo studies are needed to confirm this potential.

Keywords: alpha-synuclein, sphingosine-1-phosphate, rapamycin, autophagy, Parkinson's disease

P17

Stiripentolün Dişi ve Erkek Sıçanlarda Oluşturulan Akut Migren Modelindeki Terapötik Potansiyeli

Elif Akaydın[1], Berkay Alpay[1], Barışcan Çimen[1], Ayşe Ece Gezen Yılmaz[1], Elif Topa[2], Alexandre Bacq[3], Vincent Castagné[3], Hayrunnisa Bolay[2], Mehmet Yıldırım Sara[1]
[1]Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
[2]Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji ve Algoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
[3]Farmakoloji Bölümü - Biocodex Ar-Ge Merkezi, Compiègne, Fransa

Amaç: Ekstrasinaptik GABAAR agonistlerinin sıçan akut migren modelinde terapötik aktivitesi olduğu gösterilmiştir (1). Stiripentolün ekstrasinaptik GABAAR aktivitesi olduğu bilinmektedir. Bu nedenlerle, nitrogliserin (NTG) ile indüklenen akut migren modelinde, stiripentolün terapötik etkisinin dişi ve erkek sıçanlarda değerlendirilmesi amaçlandı.

Yöntem: Sıçanlarda migren-benzeri fenotip *i.p.* NTG (*10 mg/kg*) enjeksiyonuyla oluşturuldu. Stiripentol (STP) *300 mg/kg i.p.* süspansiyon şeklinde sıçanlara verildi. Taşıyıcı grubu, NTG ve STP ajanlarının çözücüleri olan *%10 salin içinde: EtOH (v/v), %5 salin içinde: Tween-80 (v/v)* birleştirilerek oluşturuldu. Mekanik ağrı eşikleri von Frey filamentleri (*0.6g-60g*) ile değerlendirildi. Ölçümler enjeksiyon sonrası 1-2-3 ve 4.saatlerde periorbital (PO) ve arka pati (AP)' den alındı.

Bulgular: Dişi sıçanların 2.saat PO ölçümlerinde NTG grubunda eşiklerin düştüğü, STP ön-tedavisinin (STP+NTG) eşiklerdeki bu düşmeyi engellediği görüldü ($p<0.05$). NTG ve STP+NTG grupları arasındaki anlamlılık 3. saatten itibaren kayboldu. Erkek sıçanların 2.saat PO ölçümlerinde STP+NTG eşik değerlerindeki azalmayı anlamlı olarak inhibe etti ($p<0.05$) ve bu inhibisyon dişilerin aksine 3. ve 4. saatlerde de anlamlı olarak gözlemlendi ($p<0.05$). Dişi sıçanların AP ölçümlerinde, NTG grubu taşıyıcıya kıyasla eşiklerde anlamlı düşüşü 2.saatten itibaren gösterirken ($p<0.05$), STP+NTG grubunda ise buradaki düşüş 1.saatten itibaren gözlemlendi ($p<0.05$). 4 saatlik zaman diliminde NTG ve STP+NTG gruplarında eşikler düşerken aralarında anlamlı farklılık izlenmedi. Erkek sıçanların AP ölçümlerinde vehikül grubuna kıyasla hem STP+NTG hem model gruplarının eşiklerinde ilk 2 saat anlamlı bir düşüş bulundu ($p<0.05$).

Sonuç: NTG modelinde, baş ağrısının bir göstergesi olarak kabul edilen sefalik allodinin (PO) stiripentol ile bloke edilirken, ekstrasefalik allodinin (AP) STP uygulamasından hiç etkilenmediği bulundu. Bu çalışmada dişi-erkek karşılaştırıldığında; dişilerde STP etkisinin daha kısa sürdüğü, erkek sıçanlarda STP'nin allodini yanıtlarındaki etkisinin dişilere kıyasla daha uzun sürdüğü izlendi.

1) Alpay, Berkay et al. "Extrasynaptic δGABAA receptors mediate resistance to migraine-like phenotype in rats." The journal of headache and pain vol. 25,1 75. 10 May. 2024, doi:10.1186/s10194-024-01777-4

Anahtar Kelimeler: migren, GABA, stiripentol, ekstrasinaptik, nitrogliserin

P17

Therapeutic Potential of Stiripentol in an Acute Migraine Rat Model Across Sexes

Elif Akaydın[1], Berkay Alpay[1], Barışcan Çimen[1], Ayşe Ece Gezen Yılmaz[1], Elif Topa[2], Alexandre Bacq[3], Vincent Castagné[3], Hayrunnisa Bolay[2], Mehmet Yıldırım Sara[1]
[1]Department of Medical Pharmacology, Hacettepe University Faculty of Medicine, Ankara,Türkiye
[2]Department of Neurology and Algology, Faculty of Medicine, Gazi University, Ankara, Türkiye
[3]Department of Pharmacology - Biocodex R&D center, Compiègne, France

Objective: Therapeutic activity of extrasynaptic GABAAR agonists has been demonstrated in the rat model of nitroglycerin (NTG)-induced acute migraine (1). Stiripentol (STP) is known to exert extrasynaptic GABAAR activity, therefore we aimed to investigate its therapeutic effects in female and male rats using NTG-induced acute migraine model.

Methods: Migraine-like phenotype was induced via NTG (*10mg/kg, i.p.*) injections in female and male Wistar rats. STP (*300mg/kg, i.p.*) was administered as suspension (*5% Tween-80 in saline, (v/v)*). The vehicle group received the combined solvents of NTG (*10% EtOH in saline (v/v)*) and STP. Mechanical pain thresholds were assessed using von Frey filaments (*0.6-60g*). Post-injection measurements were obtained from the periorbital (PO) and hind-paw (HP) regions at 1, 2, 3 and 4 hours post-injection of NTG.

Results: In female rats, NTG reduced PO thresholds at the 2nd hour, this effect was prevented by STP. The difference of NTG vs STP+NTG disappeared after the 3rd hour. In males, STP inhibited the NTG-induced PO threshold reduction at 2nd hour, and contrary to females, this inhibition persisted until 4th hour. In female NTG group, HP thresholds decreased from 2nd hour onward, while in STP+NTG decrease started from the 1st hour. Over 4-hour period, both NTG and STP+NTG groups exhibited decreased thresholds. In male rats, both STP+NTG and NTG groups displayed similar reduction patterns in HP thresholds.

Conclusion: In the NTG-induced migraine model, STP effectively blocked cephalic allodynia (PO), a recognized marker of headache, whereas extracephalic allodynia (HP) remained unaffected. Comparison between sexes revealed that the therapeutic effect of STP lasted shorter in females, while in males, STP produced a more sustained attenuation of cephalic allodynia.

1) Alpay, Berkay et al. "Extrasynaptic δGABAA receptors mediate resistance to migraine-like phenotype in rats." The journal of headache and pain vol. 25,1 75. 10 May. 2024, doi:10.1186/s10194-024-01777-4

Keywords: migraine, GABA, stiripentol, extrasynaptic, nitroglycerine

P18

Astragaloside IV'ün İmikimod ile İndüklenen Psöriazis Fare Modelinde Antipsöriatik Etkilerinin Değerlendirilmesi

Serhat Sevgi[1], Elif Gün[2], İbrahim Etem Arıca[3], Berkay Demirçi[2], İlyas Ay[2], İrem Çavuşoğlu Nalbantoğlu[2], Özay Gököz[4], Ümit Uzun[2], Sena F. Sezen[1]
[1]Karadeniz Teknik Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı, Trabzon, Türkiye
[2]Karadeniz Teknik Üniversitesi, İlaç ve Farmasötik Teknoloji Uygulama ve Araştırma Merkezi, Trabzon, Türkiye
[3]Karadeniz Teknik Üniversitesi, Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı, Trabzon, Türkiye
[4]Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Amaç: Otoimmün sistemik bir hastalık olan psöriazis patogenezi tam olarak aydınlatılamamış olsa da güncel verilere göre hastalığın ve cilt lezyonlarının gelişiminde Th17/23 aksının önemli rol oynamaktadır. Astragalozit IV (AS-IV), Çin Farmakopesine kayıtlı Astragalus membranaceus kök ekstresindeki majör sekonder metabolittir ve antiinflamatuvar, immünmodülatör ve antioksidan aktiviteye sahiptir. AS-IV 'ün çeşitli preklinik modellerde IL-17 ve IL-23 düzeylerini azaltıcı etki göstermesi, psöriasizde inflamatuvar ve immünolojik süreçleri hedefleyerek potansiyel bir terapötik ajan olabileceğini düşündürmektedir. Çalışmamızda AS-IV'ün imikimod (IMK) ile indüklenen psöriazis fare modelinde etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır. Bu kapsamda, AS-IV uygulamasının psöriatik fenotip, splenomegali ve deri dokusundaki histopatolojik değişiklikler üzerindeki etkileri incelenmiştir.

Yöntem: Dişi BALB/c farelerin sırt bölgesi (2x2 cm) tıraşlandı (0. gün) ve sekiz gün boyunca bölgeye 3.125 mg IMK uygulanarak psöriazis modeli oluşturuldu. Tedavi gruplarına i.p. olarak metotreksat (MTX; 1 mg/kg/gün) ve AS-IV (1, 5 ve 20 mg/kg/gün) uygulandı. Psöriatik fenotipin değerlendirilmesinde psöriazis alan ve şiddet indeksi (PASI) skorlaması kullanıldı. 9. günde ötenazi edilen farelerden alınan deri örneklerinde Baker skorlama (H&E boyaması), dalak dokularında dalak indeksi hesaplandı. Veriler One-way ANOVA ve Tukey post-hoc testiyle analiz edildi, $p<0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular: Model grubunda, kontrol grubuna kıyasla PASI skorunda anlamlı artış (Kontrol: 0; Model: 7.83±0.65, $p<0.0001$) gözlendi. AS-IV tedavisi, PASI skorlarını anlamlı azaltarak (1 mg/kg, 3.33±0.33; 5 mg/kg, 4.67±0.49; 20 mg/kg, 3.14±0.26, $p<0.0001$) MTX'e benzer (4.33±0.49) terapötik etki gösterdi. IMK ile artan dalak indeksi (Kontrol: 3.01±0.25 mg/g; Model: 8.64±0.34 mg/g, $p<0.0001$), MTX (4.96±0.32 mg/g, $p<0.0001$) ve AS-IV (1 ve 20 mg/kg/gün; 6.42±0.27 ve 6.81±0.43; $p<0.0001$ ve $p<0.001$) tedavisiyle azaldı. Histopatolojik değerlendirmede model grubunda epidermal kalınlıkta artış (Kontrol: 0, Model: 1.5, $p<0.0001$) görülürken; 1 mg/kg/gün AS-IV tedavisi kısmi düzelme (1.10±0.24, $p=0.104$) sağladı.

Sonuç: Bulgularımız AS-IV'ün immün aracılı inflamatuvar süreçleri düzenleyerek psöriatik lezyonların düzelmesine katkıda bulunabileceğini ve alternatif veya tamamlayıcı bir terapötik aday olabileceğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Astragalozit IV, imikimod, inflamasyon, psöriazis, splenomegali

P18

Evaluation of the Antipsoriatic Effects of Astragaloside IV in an Imiquimod-Induced Psoriasis Mouse Model

Serhat Sevgi[1], Elif Gün[2], İbrahim Etem Arıca[3], Berkay Demirçi[2], İlyas Ay[2], İrem Çavuşoğlu Nalbantoğlu[2], Özay Gököz[4], Ümit Uzun[2], Sena F. Sezen[1]
[1]Karadeniz Technical University, Pharmacy Faculty Deparment of Pharmacology, Trabzon, Türkiye
[2]Karadeniz Technical University, Drug and Pharmaceutical Technology Application and Research Center, Trabzon, Türkiye
[3]Karadeniz Technical University, Faculty of Medicine Department of Dermatology and Venereology, Trabzon, Türkiye
[4]Hacettepe University, Faculty of Medicine Department of Medical Pathology, Ankara, Türkiye

Objective: Pathogenesis of psoriasis, an autoimmune systemic disease with skin lesions, has not been fully elucidated, however, recent evidence highlights a critical role of Th17/IL-23 axis. Astragaloside IV (AS-IV) is a major secondary metabolite of Astragalus membranaceus root that is registered in the Chinese Pharmacopoeia and exhibits anti-inflammatory, immunomodulatory, and antioxidant activities. AS-IV decreases IL-17 and IL-23 in preclinical disease models, suggesting its modulatory effect on this pathway. This study aimed to investigate antipsoriatic effects of AS-IV in an imiquimod (IMQ)-induced mouse psoriasis model by evaluating psoriatic phenotype, splenomegaly, and histopathologyof the skin tissue.

Methods: Dorsal skin (2×2 cm) of female BALB/c mice was shaved (day 0) and treated with 3.125 mg IMQ for eight consecutive days to induce psoriasis. Treatment groups received methotrexate (MTX, 1 mg/kg/day, i.p.) or AS-IV (1, 5, 20 mg/kg/day, i.p.). Psoriatic severity was assessed by PASI scoring. On day 9, skin samples were collected for Baker scoring (H&E), and spleen indices were calculated. Data were analyzed using one-way ANOVA followed by Tukey's post-hoc test; $p<0.05$ was considered significant.

Results: Model group had an increased PASI score (Control: 0; Model: 7.83±0.65, $p<0.0001$) compared with the control. AS-IV markedly reduced PASI scores (1 mg/kg: 3.33±0.33; 5 mg/kg: 4.6 ±0.49; 20 mg/kg: 3.14±0.26; $p <0.0001$), similar to MTX (4.33±0.49). Elevated spleen index in the model group (Control: 3.01±0.26; Model: 8.64±0.34 mg/g, $p<0.0001$) was reduced by MTX ($p<0.0001$), AS-IV at 1 and 20 mg/kg ($p<0.001$). Histopathology revealed epidermal thickening in the model group (Control: 0; Model: 1.5, $p< 0.0001$), while 1 mg/kg AS-IV partially improved epidermal morphology (1.10±0.24, $p = 0.104$).

Conclusion: AS-IV may ameliorate psoriatic lesions by modulating immune-mediated inflammatory processes, suggesting its potential as an alternative or adjunctive therapeutic agent for psoriasis.

Keywords: Astragaloside IV, imiquimod, inflammation, psoriasis, splenomegaly

C Vitamini Kullanımının Sağlıklı Yetişkinlerde Oksidatif Stres ve İnterlökin-1-Beta Üzerine Etkisi

Mustafa Gökçe[1], Hasan Bayraktar[2], Kübra Bozali[3], Eray Metin Güler[3]
[1]İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji Ana Bilim Dalı, İstanbul
[2]Yüksek İhtisas Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Ankara
[3]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Hamidiye Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, İstanbul

Amaç: Oksidatif stres, reaktif oksijen türleri üretimi ile hücresel antioksidan savunma arasındaki dengenin bozulmasıyla ortaya çıkan ve kanser, nörodejeneratif ile kardiyovasküler hastalıklar dahil birçok patogenezde rol alan bir süreç olarak tanımlanmıştır. Endojen antioksidan sistemler redoks dengesinin korunmasında önemli bir rol oynamaktadır. Tiyol–disülfit redoks sistemi, total tiyol (TT), native tiyol (NT) ve disülfit (DIS) düzeyleriyle izlenebilen, oksidatif stresin duyarlı bir göstergesi olarak kabul edilmiştir. Bir proinflamatuvar bir sitokin olan İnterlökin-1 beta (IL-1β) da bu sürece katkıda bulunmaktadır. Bu çalışmada sağlıklı bireylerde suda çözünür güçlü bir antioksidan olan askorbik asit (C vitamini) takviyesinin oksidatif stres ve IL-1β düzeyleri üzerindeki etkilerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Sağlıklı erişkinlere (n:40), 30 gün boyunca günde 1000 mg oral C vitamini verilmiştir. 0. gün ve 30. günde alınan kan örneklerinde Total Antioksidan Seviye (TAS), Total Oksidan Seviye (TOS) ve Oksidatif Stres İndeksi (OSI) ile oksidatif stres seviyesi; TT, NT, DIS ile Tiyol-disülfit dengesi spektrofotometrik olarak; IL-1β ise enzim bağlantılı immünosorbent analiz (ELISA) ile ölçülmüştür. Sonuçlar eşleştirilmiş örneklem t-testi ile analiz edilmiştir.

Bulgular: 30. Günün sonunda başlangıca göre TOS ve OSI seviyelerinde bir azalma saptanırken (sırasıyla $p<0.001$ ve $p<0.001$), TAS seviyelerinde bir artış olduğu gösterilmiştir ($p<0.001$). TT ve NT seviyelerinde 30. günde başlangıca göre bir artış olduğu gözlemlenirken (sırasıyla $p=0.008$ ve $p<0.001$), DIS seviyelerinde bir azalma olduğu bulunmuştur ($p=0.025$). IL-1β düzeylerinde ise 30. günde başlangıca göre azalma olduğu tespit edilmiştir ($p=0.048$).

Sonuç: Bu çalışmanın sonuçları, günde 1000 mg C vitamini'nin 30 günlük kullanımının sağlıklı erişkinlerde redoks dengesini iyileştirme ve IL-1β ile yansıyan inflamatuvar yanıtı azaltma potansiyeli olduğunu göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: C vitamini, IL-1β, oksidatif stres, takviye, tiyol-disülfit dengesi

P19

The Effect of Vitamin C Use on Oxidative Stress and Interleukin-1 Beta in Healthy Adults

Mustafa Gökçe[1], Hasan Bayraktar[2], Kübra Bozali[3], Eray Metin Güler[3]
[1]Istanbul University-Cerrahpasa, Faculty of Pharmacy, Department of Pharmacology, Istanbul
[2]Yüksek İhtisas University, Faculty of Health Sciences, Ankara
[3]University of Health Sciences, Hamidiye Faculty of Medicine, Department of Medical Biochemistry, Istanbul

Objective: Oxidative stress is defined as a process that occurs when the balance between the production of reactive oxygen species and the cellular antioxidant defense system is disrupted, and it plays a role in the pathogenesis of many conditions, including cancer, neurodegenerative, and cardiovascular diseases. Endogenous antioxidant systems play a key role in maintaining redox balance. The thiol–disulfide redox system, which can be monitored through total thiol (TT), native thiol (NT), and disulfide (DIS) levels, is accepted as a sensitive marker of oxidative stress. Interleukin-1 beta (IL-1β), a proinflammatory cytokine, also contributes to this process. This study aimed to evaluate the effects of supplementation with ascorbic acid (vitamin C), a powerful water-soluble antioxidant, on oxidative stress and IL-1β levels in healthy individuals.

Methods: Healthy adults (n:40) were given 1000 mg oral vitamin C daily for 30 days. Blood samples obtained on day 0 and day 30 were analyzed. Total Antioxidant Status (TAS), Total Oxidant Status (TOS), and Oxidative Stress Index (OSI) were measured spectrophotometrically to evaluate oxidative stress, TT/NT/DIS were assessed for thiol–disulfide balance, and IL-1β levels were determined using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). The results were analyzed using a paired-sample t-test.

Results: At the end of 30 days, a decrease was observed in TOS and OSI compared to baseline ($p<0.001$ and $p<0.001$, respectively), while TAS levels were increased ($p<0.001$). TT and NT levels were higher at day 30 than baseline ($p=0.008$ and $p<0.001$, respectively), whereas DIS levels were reduced ($p=0.025$). IL-1β levels were also decreased at day 30 compared to baseline ($p=0.048$).

Conclusion: The results of this study demonstrate that daily supplementation with 1000 mg vitamin C for 30 days has the potential to improve redox balance and reduce the inflammatory response, as reflected by IL-1β levels, in healthy adults.

Keywords: Vitamin C, IL-1β, oxidative stress, supplementation, thiol–disulfide balance

P20

Antikoagülan ve Antitrombositer İlaçlara Uyunç ile Ülke Geneli Tüketim Trendlerinin İncelenmesi

Selcan Tülü Çolak[1], Caner Vızdıklar[1], Onur Çolak[1], Volkan Aydın[2], Ahmet Akıcı[1]
[1]Marmara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, İstanbul
[2]Marmara Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Temel Tıp Bilimleri Anabilim Dalı, İstanbul

Amaç: İlaç tedavisine uyunç, hastanın reçete edilen ilacı doğru dozda ve zamanda önerilen süre boyunca kullanma derecesi olarak tanımlanır. Antikoagülan/antitrombositerlerin yeterli uyunçla kullanımı, özellikle kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalıklarda profilaksi ve tedavi etkinliğinin kritik belirleyicileri arasındadır. Bu çalışmada söz konusu ilaçların tüketimlerinin seyri ve kullanan hastalardaki uyuncunun incelenmesi amaçlandı.

Yöntem: İstanbul'un Anadolu yakasındaki bir Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesine iki aylık süre içinde, kardiyoloji ve kalp damar cerrahisi polikliniklerine ayaktan başvuran hastalar arasından ilk kez antikoagülan ve/veya antitrombositer ilaç reçetelenmesinin üzerinden >=3 ay geçmiş olanlara tedavi uyuncunu değerlendiren, toplam 502 katılımcının yanıtladığı anket uygulandı. Ankette demografik özellikler, ilaç kullanımı ve uyuncun yeterliliği sorgulandı. Antikoagülan/antitrombositerlerin tüketim trendi, IQVIA Türkiye'den elde edilen 2018-2023 yıllarına ait ülke geneli ayaktan kutu satış verisi kullanılarak yıllık DID (1000 kişi başına tanımlanmış günlük doz) hesaplamaları ile incelendi.

Bulgular: Katılımcıların %69,5'inde (n=349) antikoagülan/antitrombositer tedaviye uyunç sağlandığı, cinsiyet, medeni durum, birlikte yaşanılan kişi, eğitim düzeyi, çalışma durumu ve gelir düzeyi değişkenlerine göre uyunç düzeyinin anlamlı farklılık göstermediği saptandı (p>0,05). Antikoagülan/antitrombositer ilaç kullanmasını gerektiren hastalığı hakkında bilgi sahibi olanların uyunç düzeyi, olmayanlara kıyasla daha yüksekti (sırasıyla %70,8 ve %55,0; p=0,038). Hastalık takibini <=6 ayda bir yaptıranların uyunç düzeyi (%72,3), daha uzun aralıklarla yaptıranlara göre (%60,8) anlamlı olarak daha yüksekti (p=0,018). Uyunç gösterme yüzdesi antikoagülan kullanan hastalarda (%78,3) antitrombositer kullananlardan (%66,1) daha fazlaydı (p=0,010). Altı yıllık periyotta ülke geneli antikoagülan tüketimi %36,6 (7,7 DID'den 10,5 DID'ye), antitrombositer kullanımı %24,1 (52,8 DID'den 65,6 DID'ye) artmıştı.

Sonuç: Bu çalışmada tespit edilen antikoagülan/antitrombositer uyunç düzeylerinin literatürde bildirilen yeterlilik oranlarının altında kaldığı, ilaç gruplarına göre değişkenlik gösterdiği ve hasta eğitimi ile düzenli takiplerin uyuncu artırmada kritik rol oynadığı ortaya konmuştur. Ülke genelinde tüketimi artan bu ilaçlara yeterli uyunç sağlanmamasının tromboembolik olaylar ve mortalite riskinde önemli bir artışa zemin hazırlayabileceği, bu nedenle uyuncu artırmaya yönelik stratejilere öncelik verilmesi gerektiği düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Antikoagülan, antitrombositer, ilaç tüketim trendi, ilaç uyuncu

P20

Evaluation of Adherence to Anticoagulant and Antiplatelet Therapy and Nationwide Consumption Trends

Selcan Tülü Çolak[1], Caner Vızdıklar[1], Onur Çolak[1], Volkan Aydın[2], Ahmet Akıcı[1]
[1]Marmara University, Faculty of Medicine, Department of Medical Pharmacology, Istanbul
[2]Marmara University, Faculty of Dentistry, Department of Basic Medical Sciences, Istanbul

Objective: Medication adherence is defined as the degree to which patients take prescribed drug at the correct dose, time and duration. Adequate adherence to anticoagulant/antiplatelet therapy is critical for effective prophylaxis and treatment, particularly in cardiovascular and cerebrovascular diseases. This study aimed to evaluate adherence and drug consumption patterns in patients using these therapies.

Methods: At a Thoracic and Cardiovascular Surgery Training and Research Hospital on the Anatolian side of Istanbul, a questionnaire assessing treatment adherence was administered over two months to outpatients who had been prescribed anticoagulant and/or antiplatelet drugs >=3 months earlier. A total of 502 participants responded to the survey, which included demographic features, drug use, and adherence adequacy. National consumption trends of anticoagulants/antiplatelets were analyzed using outpatient unit sales data from IQVIA Türkiye covering 2018–2023, through annual DID (defined daily dose per 1000 inhabitants per day) calculations.

Results: Adherence to anticoagulant/antiplatelet therapy was observed in 69.5% (n=349). No significant differences in adherence were found according to sex, marital status, cohabitation, education level, employment, or income (p>0.05). Patients informed about the disease requiring these drugs showed higher adherence than those without such knowledge (70.8% vs. 55.0%; p=0.038). Those undergoing follow-up at <=6-month intervals had higher adherence (72.3%) compared with longer intervals (60.8%) (p=0.018). Adherence was higher among anticoagulant users (78.3%) than antiplatelet users (66.1%) (p=0.010). During six years, national anticoagulant consumption rose by 36.6% (7.7 to 10.5 DID), while antiplatelet use increased by 24.1% (52.8 to 65.6 DID).

Conclusion: Adherence levels determined in this study were below adequacy rates reported in literature, varied by drug group, and showed that patient education, regular follow-up played a critical role in improving adherence. Insufficient adherence to these drugs, whose national consumption has been increasing, may contribute to higher thromboembolic events and mortality. Therefore, strategies to enhance adherence should be prioritized.

Keywords: Anticoagulant, antiplatelet, drug consumption trends, adherence

P21

Masitentan Tabletlerin Sağlıklı Gönüllülerde Farmakokinetik Profili ve Karşılaştırmalı Biyoyararlanımı

Abdullah Uslu[1], İlksen Güçarslan[1], Belkıs Sağıroğlu[2], Onursal Sağlam[3], Muradiye Nacak[4], Fatma Pınar Yazgül[2], Ahmet Ozan Özgen[2]
[1]Nobel İlaç Ar-Ge Merkezi, Düzce, Türkiye
[2]Nobel İlaç, Klinik Araştırmalar ve Farmakovijilans Müdürlüğü, İstanbul, Türkiye
[3]Novagenix Biyoanalitik İlaç Ar-Ge A.Ş., Ankara, Türkiye
[4]Gaziantep Üniversitesi, Farmagen IKU Merkezi, Gaziantep, Türkiye; Gaziantep Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Gaziantep, Türkiye

Amaç: Bu çalışma, endotelin reseptör antagonisti olan Macitentan film kaplı tabletlerin (Nobel İlaç) açlık koşullarında sağlıklı gönüllülerde referans ürün Opsumit 10 mg Filmtabletten ile biyoeşdeğerliğini ve farmakokinetik profillerini göstermeyi amaçlamaktadır.

Metod: Tek doz, açık etiketli, randomize, çapraz geçişli, iki periyotlu bir çalışma tasarlanmış olup örneklem büyüklüğü 26'dır. Katılımcılar, protokol kriterlerine göre sorumlu araştırmacı tarafından çalışmaya dahil edilmiştir. İnsan plazmasında Macitentan düzeylerini ölçmek için sıvı kromatografisi ve tandem kütle spektrometrisi kullanan bir yöntem geliştirilmiştir. Biyoeşdeğerlik değerlendirmesi için C_{max} ve $AUC_{0\text{-}tlast}$ farmakokinetik parametreleri incelenmiştir.

Sonuç: Test ve referans ürünler için ortalama C_{max} değerleri sırasıyla 167,448 ng/mL ve 166,026 ng/mL; ortalama $AUC_{0\text{-}tlast}$ değerleri ise sırasıyla 5169,833 ng·saat/mL ve 4960,790 ng·saat/mL olarak bulunmuştur. Karşılaştırmalı geometrik ortalama oranları (90% CI) C_{max} için 0,9547–1,0839 ve $AUC_{0\text{-}tlast}$ için 0,9920–1,0904'tür. Ayrıca, her iki ürün de iyi tolere edilmiş ve ciddi advers olay bildirilmemiştir.

Sonuç: Masitentan'ın temel farmakokinetik parametrelerinin tanımlanan kabul edilebilirlik sınırları (80,00%-125,00%) içinde bulunması nedeniyle her iki ürünün açlık koşullarında biyoeşdeğer olduğu tespit edilmiştir. Çalışmanın önemli bir sonucu da ürünler arasında bireysel değiştirilebilirliğin doğrulanmasıdır. Sonuç olarak, biyoeşdeğerlik çalışmamız, jenerik Masitentan ürünümüzün referans ürünle karşılaştırmalı olarak güçlü bir kanıt sağlayarak pulmoner arteriyel hipertansiyon tedavisinde önemli bir katkı sunmaktadır. Ayrıca, bu ürün Türkiye ve Avrupa'da kısıtlı reçete sistemine tabidir; bu sistem uzman hekim gözetimi ve aylık gebelik takibi gerektirerek kontrollü hasta erişimi ve etkin farmakovijilans gözetimi sağlamaktadır.

Anahtar Kelimeler: Masitentan, Biyoeşdeğerlik, Farmakovijilans, Pulmoner Arteriyal Hipertansiyon, Jenerik İlaçlar

P21

Pharmacokinetic Profile and the Relative Bioavailability of Macitentan Tablets in Healthy Volunteers

Abdullah Uslu[1], İlksen Güçarslan[1], Belkıs Sağıroğlu[2], Onursal Sağlam[3], Muradiye Nacak[4], Fatma Pınar Yazgül[2], Ahmet Ozan Özgen[2]
[1]Nobel İlaç R&D Centre, Düzce, Türkiye
[2]Nobel İlaç, Clinical Research ve Pharmacovigilance Department, İstanbul, Türkiye
[3]Novagenix Biyoanalitik İlaç Ar-Ge A.Ş., Ankara, Türkiye
[4]Gaziantep University, Farmagen GCP Centre, Gaziantep, Türkiye; Gaziantep University, Faculty of Medicine, Department of Medical Pharmacology, Gaziantep, Türkiye

Objective: This study aims to demonstrate the bioequivalence and pharmacokinetic profiles of Macitentan film-coated tablets (Nobel İlaç), an endothelin receptor antagonist, with the reference product Opsumit 10 mg Filmtabletten under fasting conditions in healthy volunteers. Methods: A single-dose, open-label, randomized, crossover, two-period study was designed, and the sample size was 26. Participants were enrolled by the principal investigator according to the protocol criteria. A method using liquid chromatography and tandem mass spectrometry was developed to measure Macitentan levels in human plasma. For the bioequivalence assessment, pharmacokinetic parameters of C_{max} and $AUC_{0\text{-}tlast}$ were evaluated.

Result: For the test and reference products, the mean C_{max} values were 167.448 ng/mL and 166.026 ng/mL, respectively; the mean $AUC_{0\text{-}tlast}$ values were 5169.833 ng.hr/mL and 4960.790 ng.hr/mL, respectively. The comparative geometric mean ratios (90% CI) were 0.9547–1.0839 (C_{max}) and 0.9920–1.0904 ($AUC_{0\text{-}tlast}$). Additionally, both products were well tolerated, and no serious adverse events were reported.

Conclusion: It has been discovered that both products are bioequivalent under fasting conditions since the key pharmacokinetic parameters of macitentan are found to be within the acceptability limits defined (80.00%-125.00%). A crucial study outcome is also the confirmation of individual interchangeability between the products. In conclusion, our BE study leads to an important contribution to pharmacotherapeutic options in pulmonary arterial hypertension therapy by providing a solid evidence base supporting our generic Macitentan product with the reference product, Eliquis. Furthermore, this product is subject to a restricted prescription system in Türkiye and Europe, requiring specialized physician oversight and monthly pregnancy monitoring, which ensures controlled patient access and enhanced pharmacovigilance.

Keywords: Macitentan, Bioequivalence, Pharmacovigilance, Pulmonary Arterial Hypertension, Generic Drugs

P22

Yetişkin Yoğun Bakım Ünitesinde Antibiyotik Kullanımlarının Dünya Sağlık Örgütü AWaRe Sınıflandırmasına Göre Değerlendirilmesi; Tek Merkezli Çalışma

Çiğdem Ediz[1], Bilgen Başgut[2], Arif Tanju Özçelikay[3]
[1]Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara
[2]Başkent Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, Ankara
[3]Ankara Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, Ankara

Amaç: Yoğun bakım üniteleri (YBÜ), antibiyotiklerin yaygın olarak reçete edildiği ve tedaviye dirençli enfeksiyonların sık görüldüğü servislerdir. 2017 yılında Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), akılcı kullanımlarını sağlamak için antibiyotikleri AWaRe (Erişim, İzlem, Rezerv) sınıflandırmasına göre gruplandırmıştır. Erişim grubu antibiyotikleri, tedavide ilk basamakta tercih edilmesi gereken ilaçlar olup; İzlem ve Rezerv grupları ise Erişim grubu antibiyotikleri ile etkin şekilde tedavi edilemeyen hasta gruplarında kullanılması gereken ilaçlar olarak tanımlanmıştır. Bu doğrultuda DSÖ, antibiyotik tüketiminin en az %60'ının Erişim sınıfından olması gerektiğini ifade etmektedir. Çalışmamızın amacı, bir üniversite hastanesi YBÜ'de kullanılan antibiyotiklerin kullanım oranlarının DSÖ AWaRe sınıflandırmasına göre değerlendirilmesidir.

Yöntem: Çalışmamız, retrospektif olarak 213 yataklı üçüncü basamak YBÜ olan bir hastanede gerçekleştirilmiştir. YBÜ'nde yatan ve intravenöz antimikrobiyal tedavi alan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Veriler hastane elektronik kayıtlarından elde edilmiştir. Değerlendirme sürecinde DSÖ AwaRe sınıflandırması 2023 versiyonu kullanılmıştır.

Bulgular: Nisan 2022 ile Mart 2025 tarihleri arasında 1142 hastanın antimikrobiyal ilaç tedavisi incelenmiştir. Karbapenemler (%32), penisilinler (%17), tetrasiklinler (%8) ve 3. Kuşak sefalosporinlerin (%6) en sık kullanılan antibiyotik grupları olduğu görülmüştür. Meropenemin (%26) en çok reçete edilen antibiyotik olduğu saptanmıştır. Kullanılan antibiyotiklerin %13,21'ini Erişim grubu %71,16'sını İzlem ve %14,8'i Rezerv grubu oluşturmuştur. Reçetelenen antibiyotiklerin %0,8'inin ise DSÖ sınıflamasına göre önerilmeyen antibiyotikler olduğu tespit edilmiştir.

Sonuç: Bu çalışmanın sonuçları, YBÜ'de kullanılan Erişim grubu antibiyotiklerin oranının, DSÖ'nün önerdiği oranın (%13,21<%60) çok altında olduğunu göstermiştir. İzlem grubu antibiyotiklerin tüketiminin azaltılması ve antimikrobiyal direnç riskini en aza indirmek için DSÖ AWare sınıflandırması ile ilgili farkındalığın artırılması ve antibiyotik yönetim programlarının teşvik edilmesi gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Antibiyotik, WHO, AWaRe

P22

Evaluation of Antibiotic Use in the Adult Intensive Care Unit According To the World Health Organization AWaRe Classification; A Single-Center Study

Çiğdem Ediz[1], Bilgen Başgut[2], Arif Tanju Özçelikay[3]
[1]Ankara University, Graduate School of Health Sciences, Ankara
[2]Başkent University, Faculty of Pharmacy, Department of Pharmacology, Ankara
[3]Ankara University, Faculty of Pharmacy, Department of Pharmacology, Ankara

Objective Intensive care units (ICUs) are services where antibiotics are widely prescribed and treatment-resistant infections are common. In 2017, the World Health Organization (WHO) grouped antibiotics according to the AWaRe (Access, Watch, Reserve) classification to ensure their rational use. Access group antibiotics are the drugs that should be preferred in the first line of treatment, while Watch and Reserve groups are defined as the drugs that should be used in patient groups that cannot be treated effectively with Access group antibiotics. WHO states that at least 60% of antibiotic consumption should be from the Access class. The aim of our study is to evaluate the usage rates of antibiotics used in an university hospital ICU according to the WHO AWaRe classification.

Method: Our study was conducted retrospectively in the ICU of a 213-bed tertiary hospital. Patients hospitalized in the ICU and received intravenous antimicrobial therapy were included in the study. Data were obtained from hospital electronic records. The WHO AwaRe classification 2023 version was used in the evaluation process.

Findings: Antimicrobial drug treatments of 1,142 patients were examined between April 2022 and March 2025. Carbapenems (32%), penicillins (17%), tetracyclines (8%), and third-generation cephalosporins (6%) were the most commonly used antibiotic groups. Meropenem (26%) was the most commonly prescribed antibiotic. Of the antibiotics used, 13.21% were in the Access group, 71.16% in the Watch group, and 14.8% in the Reserve group. Of the antibiotics prescribed, 0.8% were not recommended according to the WHO classification.

Conclusion: According to our study results, the proportion of Access group antibiotics used in the ICU was well below the WHO recommended rate (13.21% <60%). To reduce the consumption of watch group antibiotics and minimize the risk of antimicrobial resistance, awareness of the WHO AWare classification should be increased and antibiotic stewardship programs should be encouraged.

Keywords: Antibiotic, WHO, AWaRe

P23

Cyclotrichium niveum'un çeşitli kanser hücre hatlarında proliferasyon üzerine etkisi

Mehmet Ata Seçilmiş[1], Harun Özsayın[1], Göksun Demirel[3], Serpil Demirci[2], Özlem Özü[1], Eda Kumcu[1]
[1]Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim dalı
[2]Çukurova Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Botanik Anabilim Dalı
[3]Çukurova Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı

Amaç: Çalışmamızda, Türkiye'de yetişen, dağ nanesi olarak bilinen ve endemik bir tür olan *Cyclotrichium niveum* (Boiss.) Manden.&Scheng bitkisinin etanol ekstresinin, uçucu yağının ve onun zengin içeriği olan pulegonun kanser hücre hatları üzerindeki terapötik etkileri araştırılmıştır.

Yöntem: *C.niveum* bitkisinin etanol ekstresi ve uçucu yağının içerik analizleri yapıldıktan sonra antiproliferatif etkilerini tespit etmek için A-549, HEPG2 ve SH-SY5Y kanser hücre hatları üzerinde, doksorubisinle karşılaştırmalı olarak MTT hücre canlılığı testleri yapılmıştır. Bu etkiye aracılık eden hücresel, moleküler ve farmakolojik mekanizmaları araştırmak amacıyla ilgili hücrelerdeki apoptoz süreci incelenmiştir. Kullanılan test ajanlarına maruz bırakılan hücrelerde antiproliferatif etkinin apoptoz aracılığıyla gerçekleşip gerçekleşmediğinin tespiti amacıyla Annexin V ve kaspaz-3,8,9 analizleri yapılmıştır. Ayrıca apoptotik sinyal yolakları üzerinde etkili olan p-53 ve Bax proteinlerinin düzeylerindeki değişim ölçülmüştür. Bu protein düzeyleri ELISA yöntemi ile analiz edilmiştir. SPSS 17(Chicago, IL) programı kullanılarak yapılan istatistiksel analizlerde $p<0.05$ değerleri anlamlı kabul edilmiştir.

Bulgular: *C.niveum* üzerinde yapılan içerik analizlerinde en yüksek oranda bulunan maddelerin; uçucu yağda pulegon (%65), etanol ekstresinde ise apigenin (2514,25mg/l) ve pulegon (1546,60mg/l) olduğu tespit edildi. *C.niveum* etanol ekstresi, uçucu yağı ve pulegon; A-549, HEPG2 ve SH-SY5Y kanser hücrelerinin proliferasyonunu engelledi. Bu etkiye A-549 hücrelerinde değil fakat SH-SY5Y ve HEPG2 hücre hatlarında p-53, Bax, kaspaz-3,8,9 ve Annexin V düzeylerindeki artışlar eşlik etti.

Sonuç: Bulgularımız *C.niveum* etanol ekstresi, uçucu yağı ve pulegonun; A-549, HEPG2 ve SH-SY5Y hücreleri üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir antiproliferatif etkiye sahip olduğunu ve bu etkinin, HEPG2 hücreleri üzerinde ekstrinsik apoptotik yolak üzerinden, SH-SY5Y hücreleri üzerinde ise intrinsik apoptotik yolak üzerinden gerçekleştiğini göstermektedir. Bu sonuçlar, *C.niveum*'un, kanser tedavisinde terapötik amaçlı kullanılabilecek bitkisel bir kaynak olabileceğini telkin etmektedir.

Bu çalışma Çukurova Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri tarafından desteklenmiştir (TDK-2022-15375).

Anahtar Kelimeler: *Cyclotrichium niveum*, kanser hücre hatları, proliferasyon

P23

Effect of Cyclotrichium niveum on proliferation in various cancer cell lines

Mehmet Ata Seçilmiş[1], Harun Özsayın[1], Göksun Demirel[3], Serpil Demirci[2], Özlem Özü[1], Eda Kumcu[1]
[1]Çukurova University, Faculty of Medicine, Department of Pharmacology
[2]Çukurova University, Faculty of Pharmacy, Department of Pharmaceutical Botanics
[3]Çukurova University, Faculty of Pharmacy, Department of Pharmaceutical Toxicology

Objectives: In our study, the therapeutic effects of the ethanol extract or essential oil of *Cyclotrichium niveum* (Boiss.) Manden.&Scheng which known as “mountain mint” in Turkey, and pulegone, a major component of this endemic plant, were investigated on cancer cell lines.

Methods: After analysing the content of the ethanol extract or essential oil of *C.niveum*, MTT cell viability assays were performed on A-549, HEPG2 and SH-SY5Y cancer cell lines to evaluate antiproliferative effects in comparison with doxorubicin. To explore the cellular, molecular and pharmacological mechanisms the role of apoptotic process in the relevant cell lines was also examined. Annexin V and caspase-3,-8,-9 analyses were performed to determine whether the antiproliferative effect occurred via apoptosis in the treated cells. Additionally, changes in the levels of p-53 and Bax proteins which play roles in apoptotic signaling pathways, were measured. ELISA was used to measure the related protein levels. In statistical analyses using SPSS17 (Chicago,IL) program, $p<0.05$ were considered significant.

Results: Content analyses of *C.niveum* revealed that the major constituents were pulegone (%65) in the essential oil while apigenin (2514.25mg/l) and pulegone (1546.60mg/l) in the ethanol extract. The ethanol extract or essential oil of *C.niveum* and pulegone inhibited the proliferation of A-549,HEPG2 and SH-SY5Y cancer cell lines. This antiproliferative effect was accompanied by increased levels of p-53,Bax, caspase-3,-8,-9, and AnnexinV in SH-SY5Y and HEPG2 cells, but not in A-549 cells.

Conclusion: These findings indicate that ethanol extract or essential oil of *C.niveum* and pulegone occured statistically significant antiproliferative effect on A-549, HEPG2 and SH-SY5Y cells. This effect appears to occur via the extrinsic apoptotic pathway in HEPG2 cells and via the intrinsic apoptotic pathway in SH-SY5Y cells. The results suggest that *C.niveum* could be a herbal source for therapeutic use particularly in cancer treatment.

This study was supported by Çukurova University Scientific Research Projects (TDK-2022-15375).

Keywords: Cyclotrichium niveum, cancer cell lines, proliferation

P24

Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim, Beta-1 ve Beta-2 Adrenerjik Reseptörlerine Ait Gen Polimorfizmlerinin, Kardiyoloji Hastalarında Araştırılması ve Metoprolol Efikasitesi Üzerine Etkisinin Ortaya Konması*

Selim Kortunay[1], İbrahim Etem Dural[2], Ömer Faruk Yılmaz[2], Aylin Köseler[3], Mehmet Bilgehan Pektaş[1]
[1]Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Ana Bilim Dalı, Afyonkarahisar.
[2]Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Ana Bilim dalı, Afyonkarahisar.
[3]Pamukkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyofizik Ana Bilim dalı, Denizli.

Amaç: ADE, ADRB1 ve ADRB2 polimorfizmlerinin kardiyovasküler hastalıklara yatkınlık ve metoprolol efikasitesi üzerine etkileri araştırılmıştır. Yöntem: Çalışmamızda metoprolol tedavisi altındaki kardiyoloji hastalarından toplanılan (AFSÜ Tıp Fakültesi Etik Kurulu 2023/9; 409) kanlardan izole edilen DNA'lar (n=200) kullanılmıştır. Polimorfizmlere ait genotip ve alel sıklıkları ilgili PCR kitleri kullanılarak incelenmiştir. Bulgular: Sadece koroner arter hastalığı (KAH; n=99) olan hasta alt grubunda ADE I/D için, genotipler II %7, ID %90 ve DD %3, alel sıklıkları ise, I %52 ve D %48 olarak bulunmuş olup, genotip ve alel sıklıkları sağlıklı Türk popülasyonundaki (1) değerlerden anlamlı olarak farklıdır ($p<0.001$;$p<0.0001$).

KAH (n=99) hasta alt grubunda ADRB1 Arg389Gly (rs1801253) için genotipler Gly/Gly %2, Arg/Gly %29.3, Arg/Arg ise %68.7, alel sıklıkları ise, Gly %16.7, Arg %83.3 olarak bulunmuş olup sağlıklı Türk popülasyonundaki (2) ADRB1 genotip ve alel sıklığı değerlerinden anlamlı olarak farklıdır ($p<0.03$ ve $p <0.0001$).

Yine KAH (n=99) hasta alt grubunda ADRB2 Gln27Glu (rs1042714) polimorfizmi için sıklık değerleri Gln/Gln % 73.73, Gln/Glu %26.27, alel sıklıkları ise, Gln %86.87, Glu %13.13 olarak bulunmuş olup yine sağlıklı Türk popülasyonundaki (2) ADRB2 genotip ve alel sıklığı değerlerinden anlamlı olarak farklıdır ($p<0.03$ ve $p <0.0001$). Sonuç: Sonuçlarımıza göre ADE'ye ait II, ID, DD ve ADRB1, ADRB2'ye ait tüm genotip ve aleller KAH'a yatkınlıkla ilişkili olabilirler. Diğer taraftan farklı sürelerde ve farklı dozlarda metoprolol kullanan hasta (N=200) grubumuz, süre ve doz bakımından gruplandığında ADE, ADRB1 ve ADRB2 polimorfizmlerinin metoprolol efikasitesi üzerine anlamlı bir etkisi bulunmamıştır. *Bu çalışma Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi BAP Komisyonu tarafından 24.GENEL.023 proje numarası ile desteklenmiştir.

KAYNAKLAR:
(1) Biochem Genet. 2009;47(5-6):412-20.
(2) J Clin Lab Anal. 2009;23(4):237-43.

Anahtar Kelimeler: ADE I/D polimorfizmi, ADRB1 polimorfizmi, ADRB2 polimorfizmi kardiyoloji hastaları, metoprolol

P24

Investigation of Angiotensin Converting Enzyme, Beta-1, and Beta-2 Adrenergic Receptor Gene Polymorphisms in Cardiology Patients and Determination of Their Effect on Metoprolol Efficacy*

Selim Kortunay[1], İbrahim Etem Dural[2], Ömer Faruk Yılmaz[2], Aylin Köseler[3], Mehmet Bilgehan Pektaş[1]

[1]Afyonkarahisar Health Sciences University, Faculty of Medicine, Department of Medical Pharmacology, Afyonkarahisar.

[2]Afyonkarahisar Health Sciences University, Faculty of Medicine, Department of Cardiology, Afyonkarahisar.

[3]Pamukkale University, Faculty of Medicine, Department of Biophysics, Denizli.

Purpose: The effects of ADE, ADRB1 and ADRB2 polymorphisms on susceptibility to cardiovascular diseases and metoprolol efficacy were investigated. Methods: DNA (n=200) isolated from blood collected from cardiology patients under metoprolol treatment (AFSU Faculty of Medicine Ethics Committee 2023/9; 409) was used in our study. Genotype and allele frequencies of the polymorphisms were examined using relevant PCR kits. Results: Only in the subgroup of patients with coronary artery disease (CAD; n=99), for ACE I/D, genotypes II were 7%, ID was 90% and DD was 3%, and allele frequencies were I 52% and D 48%, which are significantly different from the values in the healthy Turkish population (1) ($p<0.001$; $p<0.0001$).

In the CAD (n=99) patient subgroup, the genotypes for ADRB1 Arg389Gly (rs1801253) were found to be Gly/Gly 2%, Arg/Gly 29.3%, Arg/Arg 68.7%, and the allele frequencies were Gly 16.7%, Arg 83.3%, which are significantly different from the ADRB1 genotype and allele frequency values in the healthy Turkish population (2) ($p<0.03$ and $p<0.0001$). In the CAD patient subgroup (n=99), the ADRB2 Gln27Glu (rs1042714) polymorphism frequencies were found to be 73.73% for Gln/Gln, 26.27% for Gln/Glu, and 13.13% for Glu. These allele frequencies were significantly different from the ADRB2 genotype and allele frequencies in the healthy Turkish population (2) ($p<0.03$ and $p<0.0001$).

Conclusion: Our results suggest that all genotypes and alleles of ACE II, ID, DD, and ADRB1 and ADRB2 may be associated with predisposition to CAD. Furthermore, in our patient group (N=200) using metoprolol for different durations and doses, no significant effect of ACE, ADRB1, or ADRB2 polymorphisms on metoprolol efficacy was found when grouped by duration and dose.
*This study was supported by the Afyonkarahisar Health Sciences University BAP Committee under project number 24.GENEL.023.

REFERENCES:
(1) Biochem Genet. 2009;47(5-6):412-20.
(2) J Clin Lab Anal. 2009;23(4):237-43.

Keywords: ACE I/D polymorphism, ADRB1 polymorphism, ADRB2 polymorphism, cardiology patients, metoprolol

P25

Sitokrom P450 2C19 Genetik Polimorfizmlerinin İnflamatuvar Bağırsak Hastalıklarındaki Etkileri

Sıla Soylu Koçoğlu[1], İlter Değer[2], Mert Can Ongun[3], Mehmet Arhan[4], Tarkan Karakan[4], Melih Önder Babaoğlu[5]
[1]Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı
[2]Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi Dahili Tıp Bilimleri Bölümü Tıbbi Farmakoloji Ana Bilim Dalı
[3]Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı
[4]Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Gastroenteroloji Bilim Dalı
[5]Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı

Amaç: İnflamatuvar bağırsak hastalıkları (İBH), intestinal mukozanın kronik inflamasyonu ile karakterize olan bozukluklardır. İBH içinde ülseratif kolit (ÜK) ve Crohn hastalığı (CH) yer alır. Genetik etmenler, bu bozuklukların klinik seyrinde ve tedavisinde önemlidir. Bu bozuklukların klinik özellikleri ile ilişkili olabilecek genetik polimorfizmlerin saptanması, patofizyolojinin aydınlatılmasına ve tedavinin düzenlenmesinde yol gösterici olabilir.

Sitokrom P_{450} (CYP) 2C19 ilaçların bir kısmının metabolizmasından sorumludur. Ayrıca, araşidonik asitten vazodilatatör ve antienflamatuvar etkileri olan epoksi–ikozatrienoik asitlerin sentezine katkıda bulunur. Akut ve kronik inflamasyonun CYP enzimlerinin aktivitelerinde azalmaya neden olduğu gösterilmiştir.

Bu çalışmada, ÜK ve CH hasta gruplarında *CYP2C19*2* ve **17* genetik polimorfizmlerinin etkilerinin incelenmesi amaçlandı.

Yöntem: Çalışmanın kontrol grubu 110 sağlıklı gönüllüden ve İBH grubu 131 hastadan oluştu. Genetik analizler için polimeraz zincir tepkimesi–restriksiyon analizi yöntemi kullanıldı. Hastaların klinik izlem ve tedavi verileri kaydedildi.

Bulgular: Kontrol ve İBH grupları arasında *CYP2C19*2* ve **17* genetik polimorfizmleri açısından alel ve genotip sıklıklarının dağılımı benzerdi. CH grubunda (n=57), bağırsak tutulumunun lokalizasyonu (ileal, kolon ve ileokolon) ile genotip sıklıklarının dağılımı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı (p<0,05). *CYP2C19* için referans yabanıl (**1/*1*) genotipine sahip hastalarda, ileum tutulumu yaklaşık %20 ve kolon/ileokolon tutulumu %80 iken polimorfik **2* veya **17* alellerini taşıyan hastalarda ise ileum ve kolon/ileokolon tutulumları sırasıyla %60 ve %40 idi (p<0,05). Konvansiyonel tedaviye dirençli olgularda anti–TNF moleküller (infliksimab, adalimumab, sertolizumab ve golimumab) veya integrin $\alpha_4\beta_7$ antikoru vedolizumab gibi hedefe yönelik ilaç molekülü kullanan ve kullanmayan hastalar açısından, *CYP2C19* genetik polimorfizmlerinin dağılımı benzerdi (p=0,78).

Sonuç: Çalışma bulguları, *CYP2C19*2* ve **17* genetik polimorfizmlerinin İBH tanısı, tedavisi ve izleminde yararlı olabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Crohn Hastalığı, CYP2C19, Farmakogenetik, İnflamatuvar Bağırsak Hastalıkları, Ülseratif Kolit

P25

Effects of Cytochrome P450 2C19 Genetic Polymorphisms in Inflammatory Bowel Diseases

Sıla Soylu Koçoğlu[1], İlter Değer[2], Mert Can Ongun[3], Mehmet Arhan[4], Tarkan Karakan[4], Melih Önder Babaoğlu[5]

[1]Gazi University Faculty of Medicine Internal Diseases Department Medical Oncology Clinic
[2]Hatay Mustafa Kemal University Tayfur Ata Sökmen Faculty of Medicine Internal Medical Sciences Medical Pharmacology Department
[3]Selçuk University Faculty of Medicine Medical Pharmacology Department
[4]Gazi University Faculty of Medicine Internal Diseases Department Gastroenterology Clinic
[5]Hacettepe University Faculty of Medicine Medical Pharmacology Department

Objective: Inflammatory bowel diseases (IBD), including ulcerative colitis (UC) and Crohn's disease (CD), comprise disorders characterized by chronic intestinal inflammation. Genetic factors may play significant roles in the clinical course and pharmacotherapy. Identifying genetic polymorphisms may contribute in understanding the pathophysiology and may provide guidance in treatment.

Cytochrome P_{450} (CYP) 2C19 is an enzyme responsible for metabolism of certain drugs. Also, it contributes to biotransformation of arachidonic acid to epoxy–eicosatrienoic acids, which have vasodilatory and anti–inflammatory properties. It has been demonstrated that inflammation can lead to reduced activity of CYP enzymes.

This study aimed to investigate the effects of *CYP2C19*2* and **17* genetic polymorphisms in the clinical course and pharmacotherapy of patients with IBD.

Methods: The control group for the study consisted of 110 healthy volunteers, and the IBD group comprised 131 patients. For genotyping, the polymerase chain reaction–restriction analysis was employed. Clinical features of the patients were recorded.

Results: The distributions of allele and genotype frequencies for the *CYP2C19*2* and **17* genetic polymorphisms were similar between the control and IBD groups. Within the CD group (n=57), there was a significant association between the localization of intestinal involvement (ileal, colonic, and ileocolonic) and the distribution of genotype frequencies (p<0.05). Among patients with the wild–type (**1/*1*) genotype, the ileal involvement was approximately 20%, and colonic/ileocolonic involvement was 80%. However, among patients carrying the polymorphic **2* or **17* alleles, ileal and colonic/ileocolonic involvements were 60% and 40%, respectively (p<0.05). Regarding the use of targeted molecular therapies, such as anti–TNF drugs (infliximab, adalimumab, certolizumab, and golimumab) or the integrin $\alpha_4\beta_7$ antibody vedolizumab, the distributions of *CYP2C19* genetic polymorphisms were similar among the patients (p=0.78).

Conclusion: The study results suggest that *CYP2C19*2* and **17* genetic polymorphisms may be useful in the diagnosis, follow–up and treatment of patients with IBD.

Keywords: Crohn's Disease, CYP2C19, Pharmacogenetics, Inflammatory Bowel Diseases, Ulcerative Colitis

P26

İnvaziv Fungal Enfeksiyon Nedeniyle Vorikonazol Tedavisi Alan Hematolojik Maligniteli Erişkin Hastalarda, CYP2C19 Polimorfizminin Vorikonazolün Güvenliliği Üzerine Etkisi

Yeşim Tunçok[1], Özge Akçay[1], Boran Yavuz[2], Mualla Aylin Arıcı[1], Ayşe Gelal[1], Sema Alp Çavuş[3], Fatih Demirkan[2], Munir Pirmohamed[4], Mukaddes Gümüştekin[1]
[1]Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye
[2]Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye
[3]Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye
[4]Liverpool Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Farmakoloji Anabilim Dalı, Liverpool, Birleşik Krallık

Amaç: İnvaziv fungal enfeksiyonlar (IFE), %50-60'a varan mortalite oranları ile immün yetmezlikli hastalarda mortalite ve morbiditenin en önemli nedenlerindendir. Vorikonazol, invazif Aspergilloz tedavisi ve profilaksisinde kullanılan geniş spektrumlu bir antifungal ilaçtır. Vorikonazol metabolizmasında görevli temel enzim CYP2C19'dur ve sorumlu gende 30'dan fazla varyant allel tanımlanmıştır. En sık gözlenen varyant alleller *2,*3 ve*17'dir. *2 ve *3 allelleri enzim aktivitesi azaltırken, *17 alleli enzim aktivitesini arttırmaktadır. İlaç düzeyinde oluşan bireylerarası farklılıklar ve ilaç terapötik aralığının dar olması, tedavi başarısının değişmesine ve advers etkilerin ortaya çıkmasına neden olabilmektedir.
Çalışmanın amacı, vorikonazol düzeyine bağlı advers ilaç reaksiyonlarının sıklığı ve şiddetini değerlendirmek ve CYP2C19 genetik polimorfizminin vorikonazolün güvenliliği üzerine etkisini araştırmaktır.

Yöntem: Tek merkezli gözlemsel kohort çalışmasıdır. Hastalar, Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formunu imzaladıktan sonra çalışmaya dahil edilmişlerdir. Dokuz Eylül Üniversite Hastanesi Hematoloji Servisi' nde 2019-2023 tarihleri arasında hematolojik malignite nedeniyle yatan, 18 yaş ve üstü ve EORTC/MSG kriterlerine göre IFE tanısı/şüphesi nedeniyle vorikonazol tedavisi başlanan hastalar bu çalışmanın evrenini oluşturmaktadır. Hastaların klinik izlem, ilaç kullanımı ve advers olaylara dair verileri, elektronik hastane kayıt sisteminden elde edilmiştir. Hastalardan elde edilen kan örneklerinde, kan çukur vorikonazol düzeyleri ve CYP2C19 polimorfizmlerinin varlığı saptanmıştır.

Bulgular: Çalışmaya 25 hasta dahil edilmiştir. Kan vorikonazol düzeylerinin iki hastada subterapötik, 6'sında ise supraterapötik olduğu saptanmıştır (Terapötik düzey:1-5,5 mcg/mL). Hastaların %72'sinde (n=18) advers olaylar gözlenmiştir. En çok gözlenen advers olaylar halüsinasyonlar (n=7) ve karaciğer fonksiyon testlerinde (n=7) yükselme idi. Farmakogenetik analizde ise hastaların 7'sinin hızlı metabolizör (*1/*17), 6'sının normal metabolizör (*1/*1, *17/*2), 5'inin ise yavaş metabolizör (*1/*2) olduğu belirlendi.

Sonuç: Advers olaylar ile vorikonazol ilaç düzeyleri ve CYP2C19 polimorfizmleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir nedensellik ilişkisi bulunamadı. Hastalarda görülen advers olayların vorikonazole bağlı 'advers reaksiyonlar' olup olmadığının belirlenmesi amacıyla nedensellik analizleri devam etmektedir. Çalışmamızda hasta sayısının kısıtlı olması nedeniyle, örnek büyüklüğünün daha fazla olduğu klinik çalışmalara gereksinim bulunmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Advers Olay, CYP2C19 Polimorfizmi, İnvaziv Fungal Enfeksiyon, Vorikonazol

P26

The Influence of CYP2C19 Polimorphism on The Safety of Voriconazole In Adult Patients with Hematologic Malignancy Receiving Voriconazole Treatment Due to an Invasive Fungal Infection

Yeşim Tunçok[1], Özge Akçay[1], Boran Yavuz[2], Mualla Aylin Arıcı[1], Ayşe Gelal[1], Sema Alp Çavuş[3], Fatih Demirkan[2], Munir Pirmohamed[4], Mukaddes Gümüştekin[1]
[1]Department of Medical Pharmacology, Faculty of Medicine, Dokuz Eylul University, Izmir, Türkiye
[2]Department of Hematology, Faculty of Medicine, Dokuz Eylul University, Izmir, Türkiye
[3]Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Faculty of Medicine, Dokuz Eylul University, Izmir, Türkiye
[4]Department of Clinical Pharmacology, Faculty of Medicine, University of Liverpool, Liverpool, UK

Objective: Invasive fungal infections (IFIs) remain a major cause of morbidity and mortality in immunocompromised patients, with rates approaching 50–60%. Voriconazole is a broad-spectrum antifungal widely used in the treatment and prophylaxis of invasive aspergillosis. Its metabolism is primarily mediated by the CYP2C19 enzyme, for which more than 30 variant alleles have been identified. The most frequent alleles are *2, *3, and *17; while *2 and *3 reduce enzyme activity, *17 increases it. Voriconazole's narrow therapeutic index and interindividual variability may impact both efficacy and the risk of adverse drug reactions (ADRs).
This study aimed to evaluate the frequency and severity of voriconazole-related ADRs and to investigate the impact of CYP2C19 polymorphisms on the safety profile of voriconazole. Methods: We conducted a single-center observational cohort study at Dokuz Eylül University Hospital, Hematology Department, between 2019-2023. Eligible patients were >=18 years old, hospitalized with hematologic malignancies, and received voriconazole therapy for proven/suspected IFI according to EORTC/MSG criteria. Clinical data and adverse events (AEs) were obtained from the electronic health record system. Voriconazole trough plasma concentrations were measured, and CYP2C19 genotyping was performed.

Results: Twenty-five patients were included. Voriconazole levels were below the therapeutic range (1–5.5 µg/mL) in 2 patients and above in 6 patients. AEs were observed in 72% (n=18), most commonly hallucinations (n=7) and elevations in liver function tests (n=7). Pharmacogenetic analysis revealed that 7 patients are rapid metabolizers (*1/*17), 6 normal metabolizers (*1/*1, *17/*2), and 5 poor metabolizers (*1/*2).

Conclusion: No statistically significant causal relationship was identified between AEs, voriconazole levels, and CYP2C19 polymorphisms. AEs were frequent in voriconazole-treated patients; however, further causality analyses are ongoing to clarify the relationship with voriconazole levels and CYP2C19 genotype. Due to limited number of patients in our study, there is a need for clinical studies with larger sample sizes.

Keywords: Adverse Event, CYP2C19 Polymorphism, Invasive Fungal Infection, Voriconazole

P27

Tip 2 DM'de bir İlaç Adayı TW68'in Preklinik Güvenlilik ve Farmakokinetik Çalışmaları

Aslıhan Şeyda Doğan[1,2,3], Dilek Öztürk Civelek[4,5], Suna Bektaş[6], Engin Kaptan[6], Ali Cihan Taşkın[7], İbrahim Halil Kavaklı[8], Alper Okyar[3]
[1]İstanbul Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Farmakoloji AD, İstanbul, Türkiye
[2]Biruni Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji AD, İstanbul, Türkiye
[3]İstanbul Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji AD, İstanbul, Türkiye
[4]Bezmialem Vakıf Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji AD, İstanbul, Türkiye
[5]İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji AD, İstanbul, Türkiye
[6]İstanbul Üniversitesi, Fen Fakültesi, Biyoloji Bölümü, İstanbul, Türkiye
[7]İstanbul Üniversitesi, Aziz Sancar Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü, Laboratuvar Hayvanları Bilimi AD, İstanbul, Türkiye
[8]Koç Üniversitesi, Fen Fakültesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü, İstanbul, Türkiye

Amaç: Diyabetes mellitus (DM), hiperglisemi ile karakterize, multifaktöriyel ve multisistemik bir hastalıktır. Sirkadiyen saat proteinleri kriptokrom-1 ve 2 (CRY1) ve CRY2 sirkadiyen ritim aracılı glukoneogenez ve glukoz metabolizmasının düzenlenmesinde rol oynar. Bu çalışmada, CRY1/2'yi stabilize eden ve Tip 2 DM tedavisinde potansiyel ilaç adayı olan TW68'in farelerde preklinik güvenlilik ve farmakokinetiği değerlendirildi.

Gereç-Yöntem: Çalışmalar öncesi, İÜ Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulundan izin alındı (İÜ HADYEK No: 2022/09). Balb/c soyu erkek farelere subakut toksisite çalışması için 28 gün ve subkronik toksisite çalışması için 90 gün oral gavaj ile 24 mg/kg TW68 uygulandı. Deneyler boyunca hayvanların vital parametreler olarak, vücut ağırlığı, klinik-davranış semptomlar ve vücut sıcaklığı takip edildi ve kayıt altına alındı. Subakut toksisite çalışmasında 29. günde ve subkronik toksisite çalışmasında 91. günde anestezi altında sakrifiye edilen farelerden karaciğer ve böbrek dokuları alınarak histopatolojik olarak incelendi. Farmakokinetik çalışmalarda TW68, oral ve intravenöz (i.v.) tek doz olarak uygulandı, belirli saatlerde kan ve doku örnekleri toplanarak valide edilmiş LC/MS-MS metodu ile tayin edildi ve verilerden farmakokinetik parametreler hesaplandı.

Bulgular: Hem subakut hem subkronik toksisite çalışmasında deney grubunda vital bulgularda, vücut ağırlığında ve vücut sıcaklığında kontrole göre anlamlı bir değişiklik saptanmadı. Histopatolojik sonuçlara bakıldığında subakut ve subkronik gruptaki, deney ve vehikül uygulanan grupların hem karaciğer hem de böbrek dokularında herhangi bir değişiklik gözlenmedi. Farmakokinetik çalışmalar TW68'in oral biyoyararlanımının yüksek ve i.v. uygulama ile benzer olduğunu gösterdi. TW68, i.v. ve oral uygulamada beyin dokusunda saptandı.

Sonuç: Antidiyabetik etkili ilaç adayı TW68'in subkronik (90 gün) uygulamada farede iyi tolere edildiği, mortaliteye veya ciddi advers etkiye yol açmadığı, oral biyoyararlanımının yüksek olduğu ve kan beyin bariyerini geçtiği belirlendi. Bu özellikleri ile TW68 ilaç olma potansiyeli yüksek bulunan bu molekülün klinik faz çalışmalarının yapılması uygun bir yaklaşım olacaktır.

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi BAP (TDK-2022-39114) tarafından desteklenmiştir.

Anahtar Kelimeler: TW68, Tip 2 DM, preklinik toksisite, farmakokinetik, CRY1/CRY2

P27

Preclinical Safety and Pharmacokinetic Studies of a Drug Candidate TW68 in Type 2 DM

Aslıhan Şeyda Doğan[1], Aslıhan Şeyda Doğan[2], Aslıhan Şeyda Doğan[3], Dilek Öztürk Civelek[4], Dilek Öztürk Civelek[5], Suna Bektaş[6], Engin Kaptan[6], Ali Cihan Taşkın[7], İbrahim Halil Kavaklı[8], Alper Okyar[3]

[1]Istanbul University, Institute of Health Sciences, Department of Pharmacology, Istanbul, Turkey
[2]Biruni University, Faculty of Medicine, Department of Medical Pharmacology, Istanbul, Turkey
[3]Istanbul University, Faculty of Pharmacy, Department of Pharmacology, Istanbul, Turkey
[4]Bezmialem Vakif University, Faculty of Pharmacy, Department of Pharmacology, Istanbul, Turkey
[5]Istanbul University-Cerrahpasa, Faculty of Pharmacy, Department of Pharmacology, Istanbul, Turkey
[6]Istanbul University, Faculty of Science, Department of Biology, Istanbul, Turkey
[7]Istanbul University, Aziz Sancar Experimental Medicine Research Institute, Department of Laboratory Animal Science, Istanbul, Turkey
[8]Koç University, Faculty of Science, Department of Molecular Biology and Genetics, Istanbul, Turkey

Objective: Diabetes mellitus (DM) is a multifactorial and multisystemic disease characterized by hyperglycemia. The circadian clock proteins cryptochrome-1 and -2 (CRY1 and CRY2) play role in the regulation of gluconeogenesis and glucose metabolism via circadian rhythm. In this study, we evaluated the preclinical safety and pharmacokinetics of TW68, a drug candidate for type 2 DM that stabilizes CRY1/2, in mice.

Materials-Methods: Prior to the experiments, ethical approval was obtained from the Institutional Animal Care and Use Committee (İÜ HADYEK No: 2022/09). Male Balb/c mice were administered TW68 orally at dose 24 mg/kg for 28 days (subacute toxicity) or 90 days (subchronic toxicity). Throughout experiments, vital parameters including body weight, clinical and behavioral symptoms and body temperature were monitored. On day 29 and day 91, mice were sacrificed, liver and kidney tissues were collected for histopathological analysis. For pharmacokinetic studies, TW68 was administered as a single oral or intravenous (i.v.) dose. Blood and tissue samples were collected and analyzed using a validated LC/MS-MS method. Pharmacokinetic parameters were calculated.

Results: In both subacute and subchronic toxicity studies, no significant changes were observed in vital signs, body weight, or body temperature in the treatment group compared to controls. Histopathological examination revealed no changes in liver or kidney tissues in either the TW68-treated or vehicle groups. Pharmacokinetic analysis showed that TW68 had high oral bioavailability. TW68 was detected in brain tissue following both oral and i.v. administration.

Conclusion: TW68, an antidiabetic drug candidate, was well tolerated in mice during subchronic (90-day) administration, with no mortality or serious adverse effects observed. Its high oral bioavailability and ability to cross the blood–brain barrier indicate strong drug-like potential. Based on these findings, advancing TW68 to clinical phase studies is a rational and promising next step.

This study was supported by BAP of Istanbul University (TDK-2022-39114)
Keywords: TW68, Type 2 DM, preclinical toxicity, pharmacokinetics, CRY1/CRY2

P28

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Servisinde Suisid Amaçlı İlaç İntoksikasyon Verilerinin Analizi

Duhanur Aksoy[1], Mustafa Selçuk Ayar[2], Fatih Çalışkan[3], Süleyman Sırrı Bilge[1]
[1]Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Ana Bilim Dalı, Samsun
[2]Terme Devlet Hastanesi, Acil Tıp Kliniği, Samsun
[3]Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Acil Tıp Ana Bilim Dalı, Samsun

Bu çalışmanın amacı, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Acil Servisine dört yıllık dönemde başvuran intihar girişimlerini retrospektif olarak analiz ederek en sık kullanılan ilaçları, bu girişimlerin en yoğun görüldüğü zaman dilimlerini belirlemek ve elde edilen veriler doğrultusunda etkin bir eylem planının oluşturulmasına katkıda bulunmaktır. Vakaların %59'u kadın, %41'i erkek; %75'i 20-39 yaşları arasında, %21'i 40-59 yaşları arasında ve %4'ü 60 yaş ve üzerindeydi. %56'sı bekar, %44'ü ise evliydi. İlaçlar arasında ilk sırayı %35 ile psikiyatrik ilaçlar aldı ve bu gruptaki dağılım antidepresanlar (%44), antipsikotikler (%41), anksiyolitikler (%8) ve duygudurum dengeleyiciler (%7) şeklinde gerçekleşti. İkinci sırada %17 oranla NSAİİ'ler yer aldı. Bu grupta ise parasetamol %50, non-selektif COX inhibitörleri %29 ve diğer analjezikler %21 oranında dağılım gösterdi. Üçüncü sırada %13 oranıyla nörolojik ilaçlar bulunmaktaydı. Bu gruptaki dağılım ise antikonvülzanlar %85, antiparkinson ilaçlar %11 ve psikostimülanlar %4 şeklindeydi. Sonuç olarak, çalışmamız intihar girişimlerinde en sık kullanılan ilaçların psikiyatrik ilaçlar olduğunu ve bu durumun acil tedavi yaklaşımlarının bu ilaçlara yönelik olarak güçlendirilmesi gerektiğini ortaya koymaktadır.

Anahtar Kelimeler: Acil Servis, İlaç, Suisid

P28

Analysis of Data on Suicidal Drug Intoxication in the Emergency Department of Ondokuz Mayıs University Faculty of Medicine

Duhanur Aksoy[1], Mustafa Selçuk Ayar[2], Fatih Çalışkan[3], Süleyman Sırrı Bilge[1]
[1]Ondokuz Mayıs University Medical School, Department of Medical Pharmacology, Samsun, Türkiye
[2]Terme Public Hospital, Emergency Clinic, Samsun, Türkiye
[3]Ondokuz Mayıs University Medical School, Department of Emergency Medicine, Samsun, Türkiye

The aim of this study is to retrospectively analyze suicide attempts reported to the Emergency Department of Ondokuz Mayıs University Faculty of Medicine Hospital over a four-year period, to determine the most commonly used drugs and the time periods when these attempts were most prevalent, and to contribute to the development of an effective action plan based on the data obtained. 59% of the cases were female, 41% were male; 75% were between the ages of 20-39, 21% were between the ages of 40-59 and 4% were 60 years of age and older. 56% were single, while 44% were married. Psychiatric drugs ranked first among the medications, accounting for 35%, and the distribution within this group was antidepressants (44%), antipsychotics (41%), anxiolytics (8%), and mood stabilizers (7%). NSAIDs ranked second, accounting for 17%. Within this group, paracetamol accounted for 50%, non-selective COX inhibitors for 29%, and other analgesics for 21%. Neurological drugs ranked third at 13%. Within this group, the distribution was anticonvulsants 85%, antiparkinsonian drugs 11%, and psychostimulants 4%. In conclusion, our study demonstrates that psychiatric drugs are the most commonly used drugs in suicide attempts and that this situation necessitates strengthening emergency treatment approaches targeting these drugs.

Keywords: Drug, Emergency Department, Suicide

P29

α-Amanitin Kaynaklı Hepatotoksite ve Nefrotoksisitede Silibinin ve Metilprednizolon Kombinasyonunun Etkileri

Elif Baris[1], Yasemen Adali Rusen[2], Cansu Fırıncıogulları[3], Yesim Tuncok[4], Mualla Aylin Arici[4]
[1]İzmir Ekonomi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, İzmir
[2]İzmir Demokrasi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, İzmir
[3]Dokuz Eylül Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, İzmir
[4]Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, İzmir

Amaç: Amanita phalloides türü mantarların içeriğindeki α-amanitin (α-AMA), karaciğer hücresine Organik Anyon Transporter Peptid 1B3 (OATP1B3) ve Sodyum taurokolat kotransported peptid (NTCP) taşıyıcıları ile alınmakta ve hepatotoksisite ve nefrotoksisiteye yol açmaktadır. Çalışmamızda, rutin tedavide kullanılan silibinin ile metilprednizolonun tek başına ve kombine kullanımının α-AMA ile indüklenen toksisite üzerindeki etkileri araştırılmıştır.

Yöntem: Balb/c erkek farelerde 1,4 mg/kg α-AMA uygulanarak hepatotoksisite ve nefrotoksisite modeli oluşturulmuştur. Kontrol, α-AMA, silibinin (Sil), metilprednizolon (MP) ve silibinin+metilprednizolon (Sil+MP) gruplarında ilaçlar 48 saat boyunca 6 saat aralıklarla uygulanmıştır. Sakrifiye edilen farelerden alınan kandan serumda AST, ALT, BUN ve kreatinin düzeyleri ölçülmüştür. Karaciğer ve böbrek dokularında histopatolojik inceleme, reaktif oksijen türleri (ROS), indirgenmiş glutatyon (GSH), IL-1β, IL-6 ve Tümör Nekroz Faktör (TNF)-α düzeyleri değerlendirilmiştir. Ayrıca karaciğer NTCP ve karaciğer-böbrek OATP1B3 protein düzeyleri analiz edilmiştir.

Bulgular: α-AMA uygulaması ile karaciğer ve böbrek fonksiyon testlerinde yükselme ($p<0.05$), ROS artışı, glutatyon azalması ($p<0.05$) ve TNF-α, IL-1β, IL-6 düzeylerinde belirgin artış ($p<0.001$) saptanmıştır. Proinflamatuvar sitokinler TNF-α, IL-1β ve IL-6 α-AMA grubunda kontrol grubuna göre artmıştır ($p<0.01–0.001$). Silibinin ve metilprednizolon tek başına bu parametreleri azaltmıştır($p<0.05–0.001$). Kombinasyon tedavisi ROS düzeylerini daha güçlü biçimde düşürmüş($p<0.05$), GSH'ı belirgin artırmıştır ($p<0.001$) ve karaciğer OATP1B3 ekspresyonunu yükseltmiştir ($p<0.05$). Karaciğer NTCP ve böbrek OATP1B3 düzeylerinde anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Sonuç: α-AMA oksidatif stres ve inflamasyon aracılığıyla organ hasarına yol açmaktadır. Silibinin ve metilprednizolon kombinasyonu, tek başına tedavilere kıyasla daha belirgin koruyucu etki göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: alfa amanitin, İnflamasyon, Metilprednizolon, Oksidatif stres, Silibinin

P29

Protective Effects of Silibinin and Methylprednisolone Combination in α-Amanitin-Induced Hepatotoxicity and Nephrotoxicity

Elif Baris[1], Yasemen Adali Rusen[2], Cansu Fırıncıogulları[3], Yesim Tuncok[4], Mualla Aylin Arici[4]
[1]Department of Medical Pharmacology, Faculty of Medicine, Izmir University of Economics, Izmir, Türkiye
[2]Department of Medical Pathology, Faculty of Medicine, Izmir Democracy University, Izmir, Türkiye
[3]Department of Medical Pharmacology, Institute of Health Sciences, Dokuz Eylul University, Izmir, Türkiye
[4]Department of Medical Pharmacology, Faculty of Medicine, Dokuz Eylul University, Izmir, Türkiye

Objective: α-Amanitin (α-AMA), the main toxin of Amanita phalloides, is transported into hepatocytes via Organic Anion Transporting Polypeptide 1B3 (OATP1B3) and Sodium Taurocholate Cotransporting Polypeptide (NTCP), leading to hepatotoxicity and nephrotoxicity. This study aimed to investigate the effects of silibinin (Sil) and methylprednisolone (MP), alone and in combination, on α-AMA–induced toxicity.

Methods: Male Balb/c mice were administered 1.4 mg/kg α-AMA to establish a hepatotoxicity and nephrotoxicity model. Animals were divided into control, α-AMA, Sil, MP, and Sil+MP groups. Treatments were applied intraperitoneally at 6-hour intervals for 48 hours. Serum AST, ALT, BUN, and creatinine levels were measured. Liver and kidney tissues were examined histopathologically, and reactive oxygen species (ROS), reduced glutathione (GSH), IL-1β, IL-6, and TNF-α levels were analyzed. Hepatic NTCP and hepatic/renal OATP1B3 protein expressions were also evaluated.

Results: α-AMA administration significantly increased serum biochemical parameters ($p<0.05$), ROS levels, and proinflammatory cytokines (TNF-α, IL-1β, IL-6; $p<0.01$–0.001), while reducing GSH levels ($p<0.05$). Sil and MP alone partially reversed these changes ($p<0.05$–0.001). Combination therapy more effectively reduced ROS ($p<0.05$), increased GSH ($p<0.001$), and upregulated hepatic OATP1B3 expression ($p<0.05$). No significant differences were observed in hepatic NTCP or renal OATP1B3 levels.

Conclusion: α-AMA induces organ injury through oxidative stress and inflammation. The combination of silibinin and methylprednisolone provides stronger protective effects compared to monotherapies.

Keywords: alfa amanitin, Inflammation, Methylprednisolone, Oxidative stress, Silibinin

P30

Kısmi Siyatik Sinir Ligasyonu Uygulanan Farelerde Echium vulgare L.'nin Etanolik Ekstresinin Antinosiseptif Etkisi

Ares Alizade[1], Narges Ghorbanzadeh[1], Noushin Alizadehyegani[2], Rezzan Temelli Göçeroğlu[1], Gökhan Oto[1], Hülya Özdemir[1]
[1]Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, Van, Türkiye.
[2]Sivas Cümhüriyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Sivas, Türkiye.

Amaç: Nöropatik ağrı, sinir sistemine ait yapısal ya da işlevsel bozuklukların sonucunda ortaya çıkan, kronik seyirli bir ağrı formudur ve inflamatuvar süreçler ile glial hücrelerin aktivasyonu ile ilişkilendirilmektedir. Güncel araştırmalar, özellikle bitkisel kaynaklı bileşiklerin insan sağlığı üzerinde çeşitli olumlu etkilere sahip olduğunu göstermektedir. Halk arasında "engerek otu" olarak bilinen Echium vulgare (E. vulgare) bitkisi, ateş ve iltihaplanma gibi hastalıklarda kullanılmaktadır. Bu çalışmada, literatürde bildirilen tıbbi ve farmakolojik özelliklerinden yola çıkılarak E. vulgare bitkisinin antinosiseptif potansiyelinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Çalışmada kullanılan bitki örnekleri, Van ve Ağrı çevresindeki dağlık bölgelerden toplanmış, uzman ekiplerce tür teşhisi yapıldıktan sonra Soxhlet ekstraksiyon yöntemi ile etanolik ekstraktı elde edilmiştir. Nöropatik ağrı modeli, sciatic nerve ligation (SCNL) yöntemiyle oluşturulmuştur. Nöropati gelişiminin ardından farelere E. vulgare ekstraktı farklı dozlarda (125, 250 ve 500 mg/kg, oral) uygulanmış; ağrı ve motor fonksiyon değerleri Tail Flick, Rotarod ve Hot Plate gibi davranış testleri ile değerlendirilmiştir. Biyokimyasal analizlerde IL-10, kortizol ve melatonin seviyeleri ölçülmüştür.

Bulgular: Davranış test sonuçlarına göre E. vulgare ekstraktının 500 mg/kg dozunda en güçlü analjezik etkiyi sağladığı ve 4. haftada maksimum etkiyi gösterdiği belirlenmiştir. Rotarod testi sonuçlarına göre, gruplar arasında motor aktivite açısından anlamlı bir fark görülmemiştir. Biyokimyasal analizlerde ise IL-10, kortizol ve melatonin seviyelerinin, ekstraktın 500 mg/kg uygulanan gruplarında nöropati grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azaldığı saptanmıştır. Bu azalış, doz ile doğru orantılı olarak gerçekleşmiş ve en düşük seviyeye 500 mg/kg dozunda ulaşılmıştır.

Sonuç: Elde edilen veriler, E. vulgare ekstraktının nöropatik ağrıyı azaltıcı ve antiinflamatuar etkilere sahip olduğunu göstermektedir. Bu sonuçlar, E. vulgare ekstraktının nöropatik ağrı yönetiminde potansiyel bir ajan olabileceğini ortaya koymaktadır. Bulgular, ileride yapılacak farmakokinetik çalışmalar için destekleyici nitelikte olup, gelecekteki araştırmalar ekstraktın nöropatik ağrının klinik tedavilerine katkı sağlayabileceğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Antinosiseptif etki, Antiinflamatuar etki, ELISA testi, Echium vulgare, Nöropatik ağrı

P30

Antinociceptive Effect of Ethanolic Extract of Echium vulgare L. in Mice with Partial Sciatic Nerve Ligation

Ares Alizade[1], Narges Ghorbanzadeh[1], Noushin Alizadehyegani[2], Rezzan Temelli Göçeroğlu[1], Gökhan Oto[1], Hülya Özdemir[1]
[1]Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Yuzuncu Yıl University, Van, Türkiye,
[2]Faculty of Medicine, Sivas Cumhuriyet University, Sivas, Türkiye.

Objective: Neuropathic pain is a chronic pain condition caused by structural or functional impairments of the nervous system and is associated with inflammatory processes and glial cell activation. Recent studies suggest that plant-derived compounds may offer therapeutic benefits. Echium vulgare (commonly known as “engerek otu”) has traditionally been used to treat fever and inflammation. This study aimed to evaluate the antinociceptive potential of E. vulgare based on its reported pharmacological properties.

Methods: Plant samples were collected from mountainous regions around Van and Ağrı, Turkey, identified by expert botanists, and ethanol extracts were obtained using the Soxhlet method. Neuropathic pain was induced in mice using the sciatic nerve ligation (SCNL) model. Following induction, E. vulgare extract was administered orally at doses of 125, 250, and 500 mg/kg. Pain response and motor performance were assessed through Tail Flick, Rotarod, and Hot Plate tests. Biochemical analyses measured IL-10, cortisol, and melatonin levels.

Results: The 500 mg/kg dose of E. vulgare extract produced the strongest analgesic effect, with maximum efficacy observed in the 4th week. Rotarod results showed no significant differences in motor activity among groups. Biochemical analysis revealed significant reductions in IL-10, cortisol, and melatonin levels in the 500 mg/kg group compared with the neuropathy group. The decreases were dose-dependent, reaching the lowest values at the highest dose.

Conclusion: These findings demonstrate that E. vulgare extract has antinociceptive and anti-inflammatory effects, suggesting its potential as a therapeutic agent in neuropathic pain management. The results support further pharmacokinetic and clinical studies to explore its role in future treatments.

Keywords: Antinociceptive effect, Anti-inflammatory effect, ELISA assay, Echium vulgare, Neuropathic pain

P31

Sepsise Bağlı Kardiyak Disfonksiyonda Profilaktik Bir Yaklaşım Olarak Nebivolol'ün Etkileri

Ruveyda Ümmügülsüm Ünal[1], Onural Özhan[1], Elif Sude Balkaya[1], Azibe Yıldız[2], Feyzi Doğru[3], Mehmet Ertuğrul Balkar[1], Ayşe Maden[4], Ayşe Yücekaya[4], Zeynep Küçükakçalı[5], Hakan Parlakpınar[1]

[1]İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Malatya
[2]İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Malatya
[3]Malatya Turgut Özal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Malatya,
[4]İnönü Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Lisans Öğrencisi, Malatya,
[5]İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyoistatistik ve Tıp Bilişimi Anabilim Dalı, Malatya

Amaç: Sepsis, dünya çapında önde gelen ölüm nedenlerindendir ve sıklıkla oksidatif stres (OS), inflamasyon ve iletim bozukluklarının neden olduğu kardiyak disfonksiyonla komplike hale gelir. Vazodilatör ve antioksidan özelliklere sahip selektif bir β1 bloker olan nebivolol (NEB), sepsis modellerinde böbrek ve karaciğer üzerinde koruyucu etki göstermiş olsa da kardiyoprotektif rolü hala belirsizdir. Bu çalışma, çekal ligasyon ve delme (CLP) ile oluşturulan *in vivo* sepsis modelinde NEB'in kalp ve damar fonksiyonları üzerindeki etkilerini değerlendirmek amacıyla yapılmıştır.

Yöntem: Otuz iki adet erkek *Wistar albino* ırkı sıçan, basit randomize olarak dört gruba ayrıldı: Sham, NEB (10 mg/kg, 10 gün p.o.), CLP ve NEB+CLP. Hemodinamik parametreler ve elektrokardiyografi kayıtları elde edildi. Kalp ve aort dokularında OS ve antioksidan kapasite belirteçleri (MDA, GSH, SOD, CAT, GPx, TAS, TOS ve OSI) biyokimyasal olarak ölçüldü. Serum biyokimyası değerlendirildi, kalp ve aort dokuları histopatolojik olarak incelendi.

Bulgular: CLP belirgin taşikardiye, PR ve QT aralığı değişikliklerine yol açtı, kardiyak ve vasküler OS seviyelerini artırdı, antioksidan belirteçleri azalttı, hipoalbüminemi ve lenfopeniye neden oldu. Ayrıca, miyokard ve aort dokularında belirgin histopatolojik hasar gözlemlendi. NEB tedavisi, CLP grubuna kıyasla kalp hızını anlamlı şekilde azalttı. PR aralığı sham grubuna kıyasla NEB ve NEB+CLP gruplarında arttı. Vasküler dokuda, NEB+CLP grubunda CLP grubuna kıyasla MDA ve OSI seviyeleri azaldı, TAS seviyesinde ise arttı. Histolopatolojik olarak NEB, inflamatuvar infiltrasyonu ve kardiyomiyosit dejenerasyonunu azalttı; ancak miyokardiyal ödem ve vasküler hasarın devam ettiği görüldü.

Sonuç: Sıçan sepsis modelindeki bulgularımıza göre NEB hemodinamiyi stabilize ederek, antioksidan savunmayı iyileştirerek ve miyokardiyal hasarı azaltarak sepsiste kardiyoprotektif etki sağladı. Bu bulgular, NEB'in sepsis tedavisinde umut verici bir yardımcı tedavi olduğunu ortaya koymakta ve daha ileri translasyonel çalışmaların yapılmasını gerektirmektedir.

1919B012224421 no'lu proje TÜBİTAK tarafından desteklenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Çekal ligasyon ve delme, Kardiyoproteksiyon, Nebivolol, Oksidatif stres, Sepsis

P31

The Effects of Nebivolol as a Prophylactic Approach in Sepsis-Induced Cardiac Dysfunction

Ruveyda Ümmügülsüm Ünal[1], Onural Özhan[1], Elif Sude Balkaya[1], Azibe Yıldız[2], Feyzi Doğru[3], Mehmet Ertuğrul Balkar[1], Ayşe Maden[4], Ayşe Yücekaya[4], Zeynep Küçükakçalı[5], Hakan Parlakpınar[1]

[1]Department of Medical Pharmacology, Faculty of Medicine, Inonu University, Malatya, Türkiye
[2]Department of Histology and Embryology, Faculty of Medicine, Inonu University, Malatya, Türkiye
[3]Department of Physiology, Faculty of Medicine, Malatya Turgut Ozal University, Malatya, Türkiye
[4]Undergraduate student, Faculty of Pharmacy, Inonu University, Malatya, Türkiye.
[5]Department of Biostatistics and Medical Informatics, Faculty of Medicine, Inonu University, Malatya, Türkiye

Objective: Sepsis is a leading cause of mortality worldwide, often complicated by cardiac dysfunction driven by oxidative stress (OS), inflammation, and conduction abnormalities. Nebivolol (NEB), a selective β1-blocker with vasodilatory and antioxidant properties, has shown renal and hepatic protection in sepsis models, but its cardioprotective role remains unclear. This study aimed to evaluate the effects of NEB on cardiac and vascular function in a rat model of cecal ligation and puncture (CLP)-induced sepsis.

Methods: Thirty-two male *Wistar albino* rats were randomized into four groups: Sham, NEB (10 mg/kg, 10 days p.o.), CLP, and NEB+CLP. Hemodynamic parameters and electrocardiography recordings were obtained. OS and antioxidant capacity markers (MDA, GSH, SOD, CAT, GPx, TAS, TOS and OSI) were measured biochemically in cardiac and vascular tissues. Serum biochemistry was assessed, and histopathological analyses of the heart and aorta were performed.

Results: CLP induced significant tachycardia, PR and QT interval changes, elevated cardiac and vascular OS, reduced antioxidant markers, caused hypoalbuminemia and lymphopenia and marked histopathological injury in the myocardium and aorta. NEB treatment significantly reduced heart rate (HR) compared with CLP. The PR interval increased in the NEB and NEB+CLP groups compared to the sham group, while it was similar to sham in the CLP group. In vascular tissue, NEB+CLP rats exhibited reduced MDA and OSI and increased TAS versus CLP. Histopathologically, NEB attenuated inflammatory infiltration and cardiomyocyte degeneration, though myocardial edema and vascular injury persisted.

Conclusion: According to our findings in the rat sepsis model, NEB confers cardioprotection in sepsis by stabilizing hemodynamics, improving antioxidant defense, and reducing myocardial injury. These findings highlight NEB as a promising adjunctive therapy in sepsis, warranting further translational studies.

This study was supported by TÜBİTAK Project No. 1919B012224421

Keywords: Cecal ligation and puncture, Cardioprotection, Nebivolol, Oxidative stress, Sepsis

Biyohibrit fotosentetik nanoparçacıkların sentezinde karşılaşılan zorluklar: Disiplinler arası bir pilot projeden çıkarılan dersler

Ariyan Teimoori[1], Güneş Kibar[2], Nargiz Zeynalova[1], Halit Güner Orhan[1], Elif Demirtaş[3], Aliye Ezgi Güleç[4], Özlem Darcansoy İşeri[4], Barbaros Çetin[5], Selda Emre Aydingöz[1], Ş. Remzi Erdem[1]
[1]Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
[2]UNAM—Ulusal Nanoteknoloji Araştırma Merkezi ve Enstitüsü, Malzeme Bilimi ve Nanoteknoloji, I.D. Bilkent Üniversitesi, Ankara, Türkiye
[3]T.C. sağlık bakanlığı halk sağlığı genel müdürlüğü, Ankara, Türkiye
[4]Başkent Üniversitesi Fen Fakültesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
[5]Mikroakışkanlar ve Çip Üzerinde Laboratuvar Araştırma Grubu, Makine Mühendisliği Bölümü, I.D. Bilkent Üniversitesi, Ankara, Türkiye

Amaç: Endotel disfonksiyonu, kardiyovasküler hastalıkların gelişiminde temel bir rol oynamakta olup, endotel enerji metabolizmasının yeniden düzenlenmesi farmakolojik açıdan umut verici bir hedef olarak görülmektedir. Bu disiplinler arası pilot proje, bitkisel tilakoid zarlarından elde edilen fotosentetik nanoparçacıkların (Nanotilakoid Birimleri; NTU) insan umbilikal ven endotel hücresi (HUVEC) membranları ile kaplanarak oksidatif stres koşullarında ATP/NADPH üretimini destekleyebilecek biyo-hibrit bir sistem geliştirilmesini amaçlamıştır. Bu proje Başkent Üniversitesi Araştırma Fonu tarafından desteklenmiştir (Proje No: DA23/12).

Yöntem-Bulgular: Çalışma iki temel deneysel aşamadan oluşmuştur: tilakoid zarlarının ıspanak yapraklarından izole edilmesi ve bu zarların nano boyuta indirgenmesi (nanolizasyon). İki farklı izolasyon protokolü mikroakışkan destekli Percoll gradyanı yöntemiyle optimize edilmiştir. pH koşullarının ve klorofil miktarının dikkatli ayarlanmasıyla 1.5 mg/mL'ye kadar verim elde edilmiştir. Ancak taramalı elektron mikroskobu analizleri, saf tilakoid vezikülleri yerine yaprak kalıntılarının varlığını göstermiş ve izolasyonun tam başarıya ulaşmadığını ortaya koymuştur. Ekstrüzyon cihazının temininde yaşanan zorluk nedeniyle alternatif olarak biyosürfaktan rhamnolipid kullanılarak kimyasal boyut küçültme denenmiş, ortalama 146 nm boyutunda kararlı nanoparçacıklar elde edilmiştir. Ancak rhamnolipidlerin zar proteinlerinin (ör. ATP sentaz) yapısını bozabileceği, bu durumun fotosentetik fonksiyonların korunmasını engelleme riski taşıdığı düşünülmüştür.

Sonuç: Her ne kadar hedeflenen HUVECM-NTU sistemi oluşturulamamış olsa da, çalışma bitki kökenli fotosentetik nanoyapıların farmakolojik uygulamalarında karşılaşılan metodolojik sınırlılıklar hakkında önemli bilgiler sunmuştur. Bulgular, tekrarlanabilir izolasyon, nano-ölçekli stabilizasyon ve biyouyumlu yüzey kaplama süreçlerinin optimize edilmesine yönelik gelecekteki araştırmalara yol göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Biyo-hibrit sistemler, Farmakolojide nanoteknoloji, Tilakoid nanoparçacıklar

P32

Challenges in the synthesis of biohybrid photosynthetic nanoparticles: Lessons from an interdisciplinary pilot project

Ariyan Teimoori[1], Güneş Kibar[2], Nargiz Zeynalova[1], Halit Güner Orhan[1], Elif Demirtaş[3], Aliye Ezgi Güleç[4], Özlem Darcansoy İşeri[4], Barbaros Çetin[5], Selda Emre Aydingöz[1], Ş. Remzi Erdem[1]
[1]Department of Medical Pharmacology, Faculty of Medicine, Başkent University, Ankara, Türkiye
[2]UNAM—Nat. Nanotech. Research Center & Inst. Materials Science and Nanotech., ˙I.D. Bilkent University, Ankara, Turkey
[3]Republic of Türkiye Ministry of Health General Directorate of Public Health, Ankara, Türkiye
[4]Department of Molecular Biology and Genetics, Faculty of Science, Başkent University, Ankara, Türkiye
[5]Microfluidics & Lab-on-a-chip Res. Group, Mechanical Eng. Dept., ˙I.D. Bilkent University, Ankara, Turkey

Objectives: Endothelial dysfunction plays a key role in the development of cardiovascular diseases, and restoring endothelial energy metabolism represents a promising pharmacological target. This interdisciplinary pilot project aimed to develop biohybrid photosynthetic nanoparticles (Nanothylakoid Units; NTUs) derived from plant thylakoid membranes and coated with human umbilical vein endothelial cell (HUVEC) membranes, to support ATP/NADPH generation under oxidative stress conditions. This project was supported by the Başkent University Research Fund (Project No: DA23/12).

Methods-Results: The study involved two major experimental stages: isolation of functional thylakoid membranes from spinach leaves, and nanoscale transformation (nanolization). Two established isolation protocols were tested and refined using microfluidic-assisted Percoll gradient techniques. Optimization of pH conditions and chlorophyll quantification demonstrated that yields up to 1.5 mg/mL could be achieved. However, scanning electron microscopy revealed large plant residues rather than purified thylakoid vesicles, indicating incomplete isolation. The nanolization phase, intended to produce uniform nanoparticles via extrusion, could not be completed due to lack of key instrumentation. As an alternative, the biosurfactant rhamnolipid was employed for chemical size reduction, successfully generating nanosized and stable suspensions (~146 nm). Yet, rhamnolipids may disrupt membrane proteins such as ATP synthase, compromising the photosynthetic functionality essential for the project's pharmacological hypothesis. Conclusion: Although the intended HUVECM-NTU biohybrid system could not be synthesized, the project provided valuable methodological insights into the reproducibility and functional stability of plant-derived nanostructures. These findings emphasize critical parameters for achieving efficient thylakoid isolation, nano-scale stabilization, and biocompatible surface coating, thereby contributing to the future development of photosynthetically active nanoplatforms for endothelial protection.

Keywords: Biohybrid systems, Nanotechnology in pharmacology, Thylakoid nanoparticles

P33

GLP-1 ve GİP Dual Agonisti Tirzepatidin Hipoksi/Reoksijenasyon Hasarına Maruz Bırakılan AC16 Hücre Hattında Canlılığa Etkisi

Öykü Deniz Beşe[1], Umur Deniz Mendeş[1], Gizem Kaykı Mutlu[2]
[1]Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara
[2]Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji Ana Bilim Dalı, Ankara

Amaç: Tirzepatid, dual glukoza bağımlı insülinotropik peptid (GİP) ve glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1) reseptör agonistidir. 2022'de tip 2 diyabet, 2023'te obezite ve 2024'te obstrüktif uyku apnesi tedavisi için FDA onayı almıştır. Klinik çalışmalarda kardiyovasküler güvenlik profili yüksek bulunmuş, ayrıca obezite ve diyabet ile ilişkili kardiyovasküler olay riskini azalttığı gösterilmiştir (1-3). Ancak tirzepatidin hipoksiye bağlı hücresel hasar üzerindeki etkileri ve mekanizmaları henüz aydınlatılmamıştır. Bu nedenle çalışmamızda, tirzepatidin hipoksi/reoksijenasyon (H/R) hasarına maruz bırakılan AC16 hücre hattındaki etkilerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Gereç-Yöntem: AC16 hücre hattında H/R modeli oluşturmak için hücreler 24 saat boyunca hipoksiye maruz bırakılmıştır (%94 N2, %5 CO2, %1 O2). Hipoksik koşullar için HBSS besiyeri kullanılmış ve hipoksiye başlamadan önce tirzepatid 50 nM, 100 nM ve 200 nM dozlarında eklenmiştir. Ardından besiyerleri %10 FBS, %1 glutamin ve %1 penisilin/streptomisin içeren DMEM F12 ile değiştirilerek 24 saat süreyle reoksijenasyona (%95 O2, %5 CO2) bırakılmıştır. Hücre canlılığı ve proliferasyonu, kalorimetrik bir yöntem olan CCK-8 (Cell Counting Kit-8) ile değerlendirilmiştir.

Bulgular: H/R grubunda hücre canlılığı belirgin olarak azalmıştır. Tirzepatidin 50 nM dozu uygulandığında ise H/R grubunda hücre canlılığı artmıştır. 100 nM'de bu artış gözlenmiş ancak kontrol seviyesine ulaşmamış ve 50 nM ile benzer düzeyde seyretmiştir. 200 nM dozunda ise hücre canlılığında yeniden azalma eğilimi görülmüştür. Kontrol gruplarında ise doz artışına bağlı anlamlı bir değişim izlenmemiştir.

Sonuç: Bulgular, tirzepatid uygulamasının hipoksi koşullarında hücre canlılığı üzerinde koruyucu etkiler gösterebileceğini ortaya koymaktadır. Ancak bu etkinin mekanizmalarının aydınlatılması için daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kaynaklar:
1. Packer M. et al. Tirzepatide for heart failure with preserved ejection fraction and obesity.New England Journal of Medicine,392(5),427-437.
2. Sattar N. et al. Tirzepatide cardiovascular event risk assessment: a pre-specified meta-analysis.Nature medicine,28(3),591-598.
3. Nicholls S. J. et al. Comparison of tirzepatide and dulaglutide on major adverse cardiovascular events in participants with type 2 diabetes and atherosclerotic cardiovascular disease: SURPASS-CVOT design and baseline characteristics.American Heart Journal,267,1-11.

Anahtar Kelimeler: Hipoksi reoksijenasyon hasarı, Kardiyomiyosit, Tirzepatid

P33

Impact of the Dual GLP-1/GIP Receptor Agonist Tirzepatide on Cell Viability in AC16 Cells Subjected to Hypoxia/Reoxygenation Injury

Öykü Deniz Beşe[1], Umur Deniz Mendeş[1], Gizem Kaykı Mutlu[2]
[1]Graduate School of Health Sciences, Ankara University, Ankara, Türkiye
[2]Department of Pharmacology, Faculty of Pharmacy, Ankara University, Ankara, Türkiye

Aim: Tirzepatide, a dual agonist of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) and glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP), was approved by the FDA in 2022 for type 2 diabetes, in 2023 for obesity, and in 2024 for obstructive sleep apnea. Beyond its metabolic benefits, tirzepatide has been shown to reduce cardiovascular events associated with diabetes and obesity and to maintain a favorable cardiovascular safety profile (1-3). However, its cellular effects and mechanisms related to hypoxia remain poorly understood. This study aims to investigate the cellular pathways through which tirzepatide modulates hypoxia/reoxygenation (H/R) injury in the AC16 cardiomyocyte cell line.

Material-Methods: AC16 cells were subjected to hypoxic conditions (94 % N2, 5% CO2, and 1% O2) for 24 hours in Hank's Buffered Saline Solution (HBSS). Prior to hypoxia, cells were treated with tirzepatide at concentrations of 50 nM, 100 nM, or 200 nM. Reoxygenation was achieved by replacing the medium with DMEM-F12 supplemented with 10% FBS, 1% glutamine, and 1% penicillin/streptomycin, and incubating under normoxic conditions (95% O2, 5% CO2) for 24 hours. Cell viability and proliferation were assessed using the colorimetric CCK-8 (Cell Counting Kit) assay.

Results: Cell viability was significantly reduced following H/R injury compared to normoxic controls. Pre-treatment with tirzepatide at 50 nM and 100 nM improved cell viability, whereas a downward trend was observed at 200 nM. In normoxic control groups, tirzepatide did not significantly alter cell viability at any tested concentration.

Conclusion: Tirzepatide enhances cell viability under hypoxic conditions, suggesting a protective effect against hypoxia-induced injury. Further studies are required to elucidate the underlying molecular mechanisms.

Keywords: Cardiomyocyte, Hypoxia/Reoxygenation Injury, Tirzepatide

P34

Kuersetin ve Takrolimus Kombinasyonunun Alloimmün Yanıt Üzerine Etkisi

Mesut Güngör[1], Barış Karadaş[1], Tijen Temiz[1], Elif Barış[2], Zeynep Fırtına[3], Hüseyin Yılmaz[1], Arda Aslan[3], Metiner Tosun[2]
[1]İzmir Katip Çelebi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı
[2]İzmir Ekonomi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı
[3]İzmir Ekonomi Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi, Genetik ve Biyomühendislik Anabilim Dalı

Amaç: Organ yetmezliğinin güncel tedavisi organ transplantasyonudur ve rejeksiyonu önlemek amacıyla immünsupresif ilaçlar yaygın olarak kullanılmaktadır. Ancak bu ilaçlar, uzun dönem greft canlılığını kısıtlamakta ve ciddi yan etkilere neden olabilmektedir. Transplant rejeksiyonunda Th17 hücreleri ve bunların ürettiği proinflamatuar sitokinler kritik rol oynamaktadır. Bu çalışmada, immünsupresif etkisi bilinen takrolimusun etkileri değerlendirilmiş ve kuersetin ile kombinasyonunun olası aditif etkileri araştırılmıştır.

Yöntem: İnsan lökosit antijeni (Human Leukocyte Antigen; HLA) uyumsuz iki farklı kişiden, periferik kan mononükleer hücreleri (PKMH) izole edilmiştir. Elde edilen PKMH hücrelerinin grubu gama ışınına tabi tutulmuş ve ışınlanmayan grup ile birleştirilerek mikst lenfosit kültürü (MLK) oluşturulmuştur. Daha sonra hücrelere takrolimus ve kuersetin uygulanmış ve minimum etkin konsantrasyonlar belirlenmiştir.
Çalışmamızda deney grupları; PKMH (negatif kontrol), MLK (pozitif kontrol), Takrolimus (10 nM), kuersetin (5 nM ve 20 nM) ve Takrolimus+Kuersetin (5nM) kombinasyonu olarak belirlenmiştir. İlaç uygulamaları 7 gün boyunca sürdürülmüş, protokol sonunda hücre canlılığı CellTiter-Glo kiti ile değerlendirilmiştir. Ayrıca, akış sitometrisi yöntemiyle Th17+ hücre baskılanma oranları belirlenmiş ve ELISA yöntemi kullanılarak IL-6, TNF-α ve TGF-β düzeylerindeki değişiklikler analiz edilmiştir. Gruplar arasındaki fark tek yönlü ANOVA testi ile analiz edilmiştir.

Bulgular: Takrolimus, hücre canlılığını büyük oranda korurken (%81,82), Th17 etkisi (%18,13 IL-17$^+$) sınırlı tespit edilmiştir. Kuersetin (5–20 nM) Th17 hücrelerini baskılasa da (%0,50–0,00 IL-17$^+$) apoptoz oranlarını arttırmıştır (%65). Takrolimus ve kuersetin (5 nM) kombinasyonu ise hücre canlılığını koruyarak (%98,3) ve Th17 hücrelerini (%1,63) baskılamıştır. Takrolimus ve kuersetin kombinasyon grubunda TNF-α düzeyleri pozitif kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük tespit edilmiştir ($p<0.05$).

Sonuç: Takrolimus ve 5 nM kuersetin kombinasyonu hücre canlılığını koruyarak Th17 düzeylerini baskılamıştır. Kombinasyon grubunda TNF-α düzeylerinin anlamlı biçimde azalması, bu yaklaşımın proinflamatuar yanıtı da etkin şekilde azalttığına işaret etmektedir. Bulgular, takrolimus ve kuersetin kombinasyonunun immün modülasyonu optimize ederek transplantasyon sonrası rejeksiyonun önlenmesinde terapötik bir yaklaşım olarak öne çıkmaktadır.

Anahtar Kelimeler: mikst lenfosit kültürü (MLK), kuersetin, organ nakli, takrolimus

P34

The Effect of Quercetin and Tacrolimus Combination on Alloimmune Response

Mesut Güngör[1], Barış Karadaş[1], Tijen Temiz[1], Elif Barış[2], Zeynep Fırtına[3], Hüseyin Yılmaz[1], Arda Aslan[3], Metiner Tosun[2]
[1]Izmir Katip Çelebi University, Faculty of Medicine, Department of Medical Pharmacology
[2]Izmir University of Economics, Faculty of Medicine, Department of Medical Pharmacology
[3]Izmir University of Economics, Faculty of Engineering, Department of Genetics and Bioengineering

Objective: Organ transplantation remains the most effective therapeutic option for end-stage organ failure. To prevent allograft rejection, immunosuppressive agents such as tacrolimus are commonly employed. However, prolonged use of these agents is associated with adverse effects and suboptimal long-term graft survival. Among the immune pathways implicated in graft rejection, Th17 cells and their proinflammatory cytokines—particularly IL-17—play a pivotal role. This study aimed to evaluate the immunosuppressive potential of tacrolimus and to investigate whether combining it with quercetin, a natural flavonoid known for its anti-inflammatory and antioxidant properties, could enhance therapeutic efficacy.

Methods: PBMCs were isolated from two unrelated, HLA-mismatched healthy donors. PBMCs from one donor were irradiated with gamma rays and co-cultured with non-irradiated PBMCs from the second donor to establish a mixed lymphocyte culture (MLC), simulating an allogeneic immune response. Cells were treated for 7 days with tacrolimus(10 nM), quercetin(5 nM or 20 nM), or a combination of tacrolimus and quercetin(5 nM). Experimental groups included negative control (PBMC), positive control (MLC), and the treatment groups. Cell viability was assessed via CellTiter-Glo assay. Th17 cell levels ($IL\text{-}17^{+}$) were determined by flow cytometry, and cytokine levels (IL-6, TNF-α, TGF-β) were quantified using ELISA. Data were analyzed using one-way ANOVA.

Results: Tacrolimus preserved high cell viability (81.82%) but exerted limited suppression of Th17 cells (18.13%). Quercetin alone (5–20 nM) strongly suppressed Th17 cells (0.50–0.00%) but significantly increased apoptosis (up to 65%). Notably, the combination of tacrolimus and 5 nM quercetin maintained high cell viability (98.3%) while effectively reducing Th17 levels (1.63%). TNF-α concentrations were also significantly reduced compared to the MLC group ($p < 0.05$).

Conclusion: Tacrolimus combined with low-dose quercetin provides a synergistic immunomodulatory effect, offering both Th17 suppression and cytoprotection. This combination represents a promising strategy to improve transplant outcomes and reduce rejection-related inflammation.

Keywords: mixed lymphocyte culture (MLC), organ transplantation, quercetin, tacrolimus

P35

Sambucus Nigra'nın Glioblastoma Üzerindeki Sitotoksik Etkisi

Fatma Yeşilyurt[1], Ahmet Hacımüftüoğlu[2]
[1]Atatürk Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, Erzurum
[2]Atatürk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Erzurum

Giriş: Glioblastoma, en yaygın ve en agresif beyin tümörlerinden biridir. Mevcut tedavi yöntemlerinin sınırlı etkinliği nedeniyle yeni terapötik ajanlara acil ihtiyaç duyulmaktadır. Zengin antioksidan ve biyoaktif bileşen içeriğiyle bilinen *Sambucus nigra* (SN), potansiyel bir antikanser ajan olarak dikkat çekmektedir. Çalışmamızın amacı, U373 glioblastoma hücrelerine SN uygulanmasının altında yatan apoptoz, oksidatif stres ve inflamasyonla ilişkili temel mekanizmaları aydınlatmaktır.

Yöntemler: U373 glioblastoma hücreleri, artan konsantrasyonlarda (25, 50, 100, 200 ve 400 µg/mL) SN ekstraktı ile 24 saat muamele edildi. Hücre canlılığı MTT testi ile değerlendirildi. Ekstraktın etki mekanizmasını araştırmak amacıyla, apoptoz belirteci olan Kaspaz-3 (CASP3), oksidatif stres belirteçleri Malondialdehit (MDA) ve Glutatyon (GSH) ile pro-inflamatuar sitokinler olan İnterlökin-1 beta (IL-1β) ve Tümör Nekroz Faktörü-alfa (TNF-α) seviyeleri ELISA yöntemiyle yapıldı. İstatistik için One-way anova testi kullanıldı.

Bulgular: SN ekstraktının, U373 hücre canlılığını konsantrasyona bağlı olarak anlamlı bir şekilde azalttığı tespit edildi ($p<0.05$). En yüksek konsantrasyon olan 400 µg/mL'de hücre canlılığını %67 'nin üzerinde baskılandığı gözlemlendi. SN uygulanması, apoptozun yürütücü enzimlerinden olan CASP3 seviyesini kontrol grubuna kıyasla önemli ölçüde artırdığı saptandı ($p<0.001$). Ayrıca, hücre içi oksidatif stresin bir göstergesi olan MDA seviyelerinde artış görülürken, ana antioksidan molekül olan GSH seviyelerinde belirgin bir azalma tespit edildi ($p<0.05$). Bu bulgular, hücre ölümünün apoptoz ve oksidatif stres yollarıyla tetiklendiğini göstermektedir. İnflamasyon analizlerinde ise, SN tedavisinin pro-inflamatuar sitokinler olan IL-1β ve TNF-α'nın salınımını anlamlı düzeyde düşürdüğü belirlendi ($p<0.05$).

Sonuç: Bu çalışma, *Sambucus nigra* ekstraktının U373 glioblastoma hücrelerinde güçlü sitotoksik etkilere sahip olduğunu ortaya koymuştur. Ekstraktın bu etkisini, apoptozu tetikleyerek, hücre içi oksidatif stresi artırarak ve inflamatuar yanıtı baskılayarak gösterdiği düşünülmektedir. Bulgularımız, Sambucus nigra'nın glioblastoma tedavisi için potansiyel bir doğal terapötik ajan olarak ileri düzeyde araştırılmayı hak ettiğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Glioblastoma, U373, Sambucus Nigra, Apoptoz, Oksidatif Stres

P35

Cytotoxic Effect of Sambucus Nigra on Glioblastoma

Fatma Yeşilyurt[1], Ahmet Hacımüftüoğlu[2]
[1]Ataturk University, Faculty of Dentistry, Department of Pharmacology, Erzurum
[2]Ataturk University, Faculty of Medicine, Department of Medical Pharmacology, Erzurum

Introduction: Glioblastoma is one of the most common and aggressive brain tumors. Due to the limited efficacy of existing treatment methods, there is an urgent need for new therapeutic agents.*Sambucus nigra* (SN), known for its rich content of antioxidants and bioactive components, is attracting attention as a potential anticancer agent.The objective of our study is to elucidate the underlying fundamental mechanisms, including apoptosis, oxidative stress, and inflammation, associated with the application of SN to glioblastoma.

Methods: U373 glioblastoma cells were treated with increasing concentrations(25,50, 100,200 and 400µg/mL) of SN extract for 24hours. Cell viability was assessed using the MTT assay. To investigate the extract's mechanism of action, the levels of the apoptotic marker Caspase-3(CASP3), the oxidative stress markers Malondialdehyde (MDA) and Glutathione (GSH), and the pro-inflammatory cytokines Interleukin-1 beta(IL-1β) and Tumor Necrosis Factor-alpha (TNF-α) were measured using the ELISA method. One-way ANOVA test was used for statistical analysis.

Results: SN extract was found to significantly reduce U373 cell viability in concentration-dependent manner($p<0.05$). At the highest concentration of 400µg/mL, cell viability was suppressed by over 67%.SN treatment significantly increased level of CASP3, one of executioner enzymes apoptosis, compared to the control group($p<0.001$). Furthermore, an increase was observed in levels of MDA, an indicator of intracellular oxidative stress, while a pronounced decrease was detected in levels of GSH, the main antioxidant molecule($p<0.05$).These findings suggest that cell death is triggered through apoptosis and oxidative stress pathways. In inflammation analyses, SN treatment was determined to significantly reduce the release of pro-inflammatory cytokines IL-1β and TNF-α($p<0.05$).

Conclusion: This study revealed that *Sambucus nigra* extract possesses potent cytotoxic effects on U373 glioblastoma cells. The extract is thought to exert these effects by triggering apoptosis, increasing intracellular oxidative stress, and suppressing the inflammatory response. Our findings indicate that Sambucus nigra deserves further investigation as potential natural therapeutic agent for glioblastoma treatment.

Keywords: Glioblastoma, U373, Sambucus Nigra, Apoptosis, Oxidative Stress

P36

Bir Eğitim ve Araştırma Hastanesinde Hemşirelerin Akılcı İlaç Kullanımı Davranışlarının Değerlendirilmesi

Olcay Kıroğlu[1], Mahmut Köylü[1], Yusuf Karataş[1], Fazilet Aksu[2], Zakir Khan[3]
[1]Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı,
[2]Yakın Doğu Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Lefkoşa.
[3]Eczacılık ve Biyomoleküler Bilimler Fakültesi, Kraliyet Cerrahlar Koleji, Tıp ve Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dublin.

Amaç: Bu çalışmanın amacı Şanlıurfa'da bulunan Mehmet Akif İnan Eğitim ve Araştırma Hastanesinde görev yapan hemşirelerin akılcı ilaç kullanımı konusunda bilgi ve davranışlarının incelenmesidir.

Materyal-Metod: 2022 yılı nisan ve haziran ayları arasında ilgili hastanede çeşitli birimlerde görev yapan 175 hemşireye anket yapılmıştır. Anket formu, hemşirelerin sosyodemoğrafik bilgilerini ve akılcı ilaç kullanımı ile ilgili bilgi ve davranışlarını değerlendiren 18 soruyu kapsamaktadır. Anket yüz yüze uygulanmıştır. Veriler SPSS veri analiz programı ile değerlendirilmiştir. Değişkenlerin yüzde hesaplamaları için frekans analizi, karşılaştırılması için Ki-kare testi kullanılmıştır. $p<0,050$ olan bulgular anlamlı kabul edilmiştir.

Bulgular: Katılımcıların %9,1'i sıklıkla, %26,9'u nadiren doktora danışmadan ilaç kullandığını belirtmiştir. Katılımcıların %63,4'ünün akraba, arkadaş, komşularına ilaç tavsiye ettikleri belirlenmiştir. Üniversite mezunu katılımcıların %38,5'inin, lise mezunlarının ise %36,3'ünün doktora danışmadan ilaç kullanmadığı tespit edilmiştir. 4-10 yıl mesleki tecrübesi olan katılımcıların %30'u ilaç uygulama hatalarından en çok ''hatalı doz uygulanması'' şeklinde olduğunu belirtmişlerdir. Buna göre katılımcıların akılcı ilaç kullanımı konusundaki bilgi ve davranışları ile eğitim durumu, mesleki tecrübe değişkenleri arasında anlamlı bir farklılık görülmüştür.

Sonuç: Tedavi sürecinin doğru yönetilmesi, eksiklik ve hataların düzeltilmesi için katılımcılara akılcı ilaç kullanımı konusunda çeşitli eğitim ve seminer programlarının düzenlenmesi gereklidir.

Anahtar Kelimeler: Akılcı ilaç kullanımı, Hemşireler, İlaç tedavisi yönetimi

P36

Evaluation of Rational Drug Use Behaviors of Nurses in a Training and Research Hospital

Olcay Kıroğlu[1], Mahmut Köylü[1], Yusuf Karataş[1], Fazilet Aksu[2], Zakir Khan[3]
[1]Department of Medical Pharmacology, Çukurova University Faculty of Medicine, Adana.
[2]Department of Medical Pharmacology, Near East University Faculty of Medicine, Nicosia, TRNC.
[3]School of Pharmacy and Biomolecular Sciences, Royal College of Surgeons, University of Medicine and Helth Sciences, Dublin

Objective: The aim of this study is to examine the knowledge and behaviors regarding rational drug use among nurses working at Mehmet Akif İnan Training and Research Hospital in Şanlıurfa.

Materials-Methods: A questionnaire was administered to 175 nurses working in various units of the mentioned hospital between April and June 2022. The questionnaire included 18 questions evaluating the nurses' sociodemographic characteristics as well as their knowledge and behaviors related to rational drug use. The survey was conducted through face-to-face interviews. The data were analyzed using the SPSS statistical software. Frequency analysis was used to calculate the percentages of variables, and the Chi-square test was used for comparisons. Findings with $p<0.050$ were considered statistically significant.

Results: Among the participants, 9.1% stated that they frequently, and 26.9% stated that they rarely used medication without consulting a doctor. It was found that 63.4% of the participants recommended medications to their relatives, friends, or neighbors. Among university graduates, 38.5%, and among high school graduates, 36.3% reported not using medication without consulting a doctor. Of those with 4–10 years of professional experience, 30% identified "incorrect dosage administration" as the most common medication error. Accordingly, a statistically significant difference was found between participants' knowledge and behaviors regarding rational drug use and the variables of educational background and professional experience.

Conclusion: In order to ensure proper management of the treatment process and to correct existing deficiencies and errors, it is necessary to organize various training and seminar programs for the participants on rational drug use.

Keywords: Rational drug use, Nurses, Drug therapy management

P37

İnsan U87MG Glioma Hücrelerinde, Timokinon ve GYKI-52466 Kombinasyonun In Vitro Olarak Etkinliğinin Değerlendirilmesi

Ahmet Eymen Öntan[1], Altay Burak Dalan[2], Ömer Faruk Bayrak[3], Aylin Yaba Uçar[4], Turgay Çelik[1]

[1]Yeditepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji Ana Bilim Dalı, İstanbul
[2]Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, İstanbul
[3]Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, İstanbul
[4]Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, İstanbul

Glioblastoma, primer beyin kanserinin en yaygın ve öldürücü türüdür. Cerrahi rezeksiyon, temozolomid kemoterapisi ve radyoterapiden oluşan üçlü tedaviye rağmen sağ kalım çok kısadır (14.6 ay). Yeni tedaviler arayışı içerisinde, antitümör ilaçlar Timokinon (TQ) ve glutamat antagonisti GYKI-52466'nın (GY) tekli ve kombine etkilerini U87MG hücreleri üzerinde in vitro deneylerle değerlendirdik. MTS, koloni oluşumu, yara iyileşmesi, transwell göçü ve Western blot analizleri (ERK1/2, AMPA Glutamat Reseptörü, Kaspaz-3, Çoklu İlaç Direnç Proteini 1 (MDR1)) için in vitro testler yapıldı. 72. saatte, timokinon IC50 değeri U87MG'de 32,78 µM olarak bulundu. GY için 1000 µM konsantrasyonda hücre canlılığında 29%' luk bir inhibisyon oluşturdu. TQ ve GY'nin kombinasyon dozları U87MG hücrelerinde test edildi. GY 10 µM, TQ ile birleştirildiğinde, TQ IC50 değeri 25,41 µM olarak bulundu. Diğer testlerde TQ 10, 20, 30, 40, 50 µM konsantrasyonları, GY 10 µM ile birlikte U87MG hücrelerinde denendi. Koloni oluşturma testinde, tüm kombine ve tek dozlar kontrol grubuna kıyasla anlamlı etkiler gösterdi. Yara iyileşme testinin 24. saatinde, yara iyileşmesi TQ 10 + GY 10 µM ve daha yüksek dozlarda kontrol grubuna kıyasla anlamlı şekilde azaldı. Göç testinin 48. saatinde, kontrol grubuna kıyasla TQ 32,78 µM, TQ 30 + GY 10 µM, TQ 40 + GY 10 µM ve TQ 50 + GY 10 µM konsantrasyonlarında anlamlı etkiler kaydedildi. Western Blot analizlerinde anlamlı sonuçlar kaydedilmedi. Sonuç olarak, TQ tek başına ve GYKI ile kombinasyon halinde kullanıldığında U87MG hücreleri üzerinde in vitro kanser önleyici etkilere yol açtı. İlaç kombinasyonlarının ksenograft glioma fare modelinde tümör büyümesi ve sağkalımı üzerindeki etkilerini değerlendirmek üzere çalışmalar devam etmektedir. İstatiksel analizler graphpad'de, tek yönlü varyans analizi ve Tukey testi ile anlamlı bulundu (F: 12,58, p>0.01)

Anahtar Kelimeler: Glioblastoma, timokinon, GYKI-52466, in vitro, apoptoz

P37

Evaluation Of The In Vitro Efficacy Of Thymoquinone and GYKI-52466 Combination In Human U87MG Glioma Cells

Ahmet Eymen Öntan[1], Altay Burak Dalan[2], Ömer Faruk Bayrak[3], Aylin Yaba Uçar[4], Turgay Çelik[1]

[1]Department of Pharmacology, Faculty of Pharmacy, Yeditepe University, Istanbul Turkey
[2]Department of Biochemistry, Faculty of Medicine, Yeditepe University, Istanbul Turkey
[3]Department of Medicinal Genetic, Faculty of Medicine, Yeditepe University, Istanbul Turkey
[4]Department of Histology and Embryology, Faculty of Medicine, Yeditepe University, Istanbul Turkey

Glioblastoma is the most common and lethal type of primary brain cancer. Despite triple therapy consisting of surgical resection, temozolomide chemotherapy, and radiotherapy, survival is very short (14.6 months). In search of new treatments, we evaluated the single and combined effects of the antitumor drugs Thymoquinone (TQ) and the glutamate antagonist GYKI-52466 (GY) with in vitro experiments on U87MG cells. In vitro tests were performed for MTS, colony formation, wound healing, transwell migration, and Western blot analyses (ERK1/2, AMPA Glutamate Receptor, Caspase-3, Multidrug Resistance Protein 1 (MDR1)). At 72 hours, the IC50 value of thymoquinone was found 32.78 µM in U87MG. At the 1000 µM GY concentration, 29% inhibiton noted. Combination doses of TQ with GY were tested in U87MG cells. When GY 10 µM was combined with TQ, the TQ IC50 value was found 25.41 µM. TQ 10, 20, 30, 40, 50 µM concentrations were tried in combination with GY 10 µM on U87MG cells in other tests. In the colony formation test, all combined and single doses showed significant effects compared to the control group. At the 24th hour of the wound healing test, wound healing was significantly reduced at the TQ 10 + GY 10 µM and upper doses compared to the control group. At the 48th hour of the migration test, significant effects were recorded at TQ 32.78 µM, TQ 30 + GY 10 µM, TQ 40 + GY 10 µM, and TQ 50 + GY 10 µM concentrations compared to the control group. No significant results were recorded in Western Blot analyses. In conclusion, TQ alone and in combination with GYKI produced anticancer effects on U87MG cells in vitro. Studies are ongoing in vivo experiments. Statistical analysis were performed using graphpad, one way anovo tukey test. ($F: 12,58$, $p>0.01$)

Keywords: Glioblastoma, thymoquinone, GYKI-52466, in vitro, apoptosis

P38

AIFD Üye Firmaları Tarafından Türkiye'de Yürütülen Klinik Araştırmaların Mevcut Durumu ve Ekonomik Değeri

Furkan Kaya, Şule Yüksel, Sevda Ceyhan, Ümit Dereli, Nihan Burul Bozkurt
Araştırmacı İlaç Firmaları Derneği, Ankara

Klinik araştırmalar, ilaç Ar-Ge'sinin önemli bir parçası olup özellikle yenilikçi tedavi seçeneklerine erişim olmak üzere bilimsel gelişime ve doğrudan yabancı yatırım ile ekonomiye olan katkısı açısından kritik öneme sahiptir. Ülkemiz uluslararası regülasyonlarla uyumlu mevzuatı, güçlü sağlık altyapısı, nitelikli insan kaynağı ve geniş hastane ağı sayesinde bu alanda öne çıkma potansiyeline sahiptir. Ülkemizde klinik araştırma ekosisteminin gelişimi için önemli adımlar atılmış olmakla birlikte gelişime açık yönler bulunmaktadır. Bu çalışmada Araştırmacı İlaç Firmaları Derneği (AIFD) üyesi şirketlerin Türkiye'de yürüttükleri klinik araştırmalara dair çıktılar değerlendirilmiştir.

Çalışma, 01.01.2020-31.12.2024 döneminde AIFD üyesi şirketlerin Türkiye'de yürüttükleri klinik araştırmalara dair verileri içermektedir. Veriler anket yolu ile üye şirketlerden elde edilmiştir. Elde edilen veriler excel programıyla yıllara göre analiz edilerek önceki yılların verileriyle karşılaştırılmıştır.

2020-2023 yıllarında artış gösteren aktif klinik araştırma sayıları, 2024 yılında bir önceki yıla göre %10'luk bir düşüşle 645 olarak gerçekleşmiştir. 2020-2023 yılları arasında artış eğilimi gösteren gönüllü sayıları, 2024 yılında bir önceki yıla göre benzer olarak gerçekleşerek 3437 olmuştur. AIFD üye şirketlerinin Ülkemizde yürüttükleri klinik araştırmalara ayırdığı yatırım tutarı, 2022 yılında düşüş göstermiş olmakla birlikte diğer yıllarda bir önceki yıla göre artış göstermiştir. Yatırım tutarları, 2024'te 2023'e göre TL bazında %70, dolar bazında %23'lük bir artışla sırasıyla 17.118.779.064 TL ve 521.100,570 USD olarak gerçekleşmiştir.

Türkiye'de ilaç Ar-Ge yatırımlarının toplam Ar-Ge yatırımı içerisindeki payı %1,3 olup bu rakam çoğu OECD ülkesinin gerisindedir (1). AIFD üyesi şirketlerin klinik araştırma yatırımı 2023 yılında ilk kez 10 milyar TL barajını aşıp 2024 yılında 17 milyar TL'yi geçmiştir. Yatırım tutarı artmış olmakla birlikte, 2024 yılına kadar devamlı bir artış gösteren aktif klinik araştırma sayılarında ilk kez 2024 yılında azalma görülmüştür. Araştırma sayılarındaki bu düşüş, klinik araştırmalar alanındaki gelişim alanlarına öncelikli olarak odaklanılması gerekliliğinin önemini vurgulamaktadır. Paydaşların etkin iş birliği, vizyoner ve kararlı politikalar uygulanarak gerekli iyileştirmelerin hayata geçirilmesiyle birlikte, Türkiye uluslararası klinik araştırmaları çekme konusunda başarılı olabilecektir.

Anahtar Kelimeler: Araştırmacı İlaç Firmaları Derneği (AIFD), gönüllü, klinik araştırmalar, yatırım

P38

The Current Status and Economic Value of Clinical Trials Conducted in Türkiye by Member Companies of AIFD

Furkan Kaya, Şule Yüksel, Sevda Ceyhan, Ümit Dereli, Nihan Burul Bozkurt
Association of Research-Based Pharmaceutical Companies, Ankara

Clinical trials are an important part of pharmaceutical R&D, playing a critical role in scientific development, access to innovative treatments, and contributing to foreign investment and the economy. Türkiye, with its legislation aligned to international regulations, strong healthcare infrastructure, qualified workforce, and extensive hospital network, has significant potential in this field. Although important steps have been taken in developing the clinical trials ecosystem, areas for further improvement remain. This study evaluates outcomes of clinical trials conducted in Türkiye by member companies of the Association of Research-Based Pharmaceutical Companies (AIFD).

The study includes data on clinical trials conducted in Türkiye by member companies of AIFD between 01.01.2020 and 31.12.2024. Data was collected through a survey from member companies and analyzed using Excel, with comparisons made to previous years' results.

While the number of active clinical trials increased from 2020 to 2023, it dropped by 10% in 2024, reaching 645 clinical trials. The number of participants in clinical trials, which increased from 2020 to 2023, remained stable in 2024 at 3437. The investment by AIFD member companies in clinical trials in Türkiye declined in 2022 but increased in the following years. In 2024, investment reached 17,118,779,064 TL and 521,100,570 USD, showing a 70% increase in TL and 23% increase in USD compared to 2023.

In Türkiye, pharmaceutical R&D represents 1.3% of total R&D investment, below most OECD countries (1). AIFD member companies' clinical trial investments exceeded 10 billion TL in 2023 and surpassed 17 billion TL in 2024. Despite increased investment, the number of active clinical trials declined for the first time in 2024. This decline highlights the need to focus on areas for development in clinical trials. With effective collaboration, visionary policies, and necessary improvements, Türkiye can attract international clinical trials.

Keywords: Association of Research-Based Pharmaceutical Companies (AIFD), clinical trials, investment, participants

P39

α7nAChR Aracılı Kolinerjik Antiinflamatuvar Yolak Aktivasyonu ile Regorafenib Direncinin Modülasyonu: Hepatoselüler Karsinom Hücrelerinde Kolinin Etkisi

Arda Aslan[1], Sila Sezan[1], Burcu Ozkan[1], Elif Baris[2], Metiner Tosun[2], Zeynep Firtina[1]
[1]İzmir Ekonomi Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi, Gnetik ve Biyomühendislik, İzmir
[2]İzmir Ekonomi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, İzmir

Amaç: Hepatoselüler karsinoma (HCC), güncel tedavilere karşı direnç gelişimi nedeniyle yüksek mortalite ile seyreden agresif bir malignitedir. Regorafenib, ileri evre HCC'de ikinci basamak tedavi seçeneği olarak kullanılmakta, ancak tedavi yanıtı sıklıkla direnç gelişimiyle sınırlanmaktadır. Bu çalışmanın amacı, asetilkolin öncülü olan kolinin, α7 nikotinik asetilkolin reseptörü (α7nAChR) aracılığı regorafenib direnci üzerindeki etkilerini araştırmaktır.

Yöntem: Bir HCC hücre hattı olan parental Huh7 ve regorafenib-dirençli hücrelere (RRC) kolin ve/veya regorafenib tedavileri uygulanmıştır. Hücre canlılığı (MTT), migrasyon (scratch), inflamatuvar belirteçler (IL-6, NF-κB), α7nAChR ekspresyonu (RT-qPCR, Western blot, immünofloresan), intraselüler kalsiyum ve reaktif oksijen türleri (ROS) analiz edilmiştir. Tedavilerin tümör mikroçevresi üzerindeki etkilerini değerlendirmek amacıyla THP-1 kökenli makrofajlarla üç boyutlu (3D) sferoid ko-kültür modelleri oluşturulmuştur. Ayrıca, tedaviye bağlı inflamatuvar yanıt profillerini kapsamlı şekilde incelemek üzere sitokin panel analizi yapılmıştır.

Bulgular: Regorafenib, Huh7 ve RRC hücrelerinde hücre canlılığını azaltmış, ancak IL-6, NF-κB ve ROS düzeylerinde artışa yol açarak inflamatuvar yanıtı tetiklemiştir. Kolin tek başına belirgin sitotoksisite göstermemiş, ancak regorafenib ile kombinasyonu hücre canlılığını ve hücre migrasyonunu anlamlı düzeyde azaltmıştır ($p<0.001$). RRC'lerde yüksek olarak saptanan bazal α7nAChR ekspresyonu kolin uygulaması ile daha da artmıştır. Makrofaj ko-kültürlerinde regorafenib, M1 polarizasyonunu arttırırken; kolin eklenmesi bu etkiyi kısmen tersine çevirmiştir. Üç boyutlu (3D) sferoid modellerde ise kolin ve regorafenib kombinasyonu, sferoid büyüklüğünü ve proinflamatuvar sitokin düzeylerini belirgin şekilde azaltmıştır.

Sonuç: Kolin, α7nAChR aracılı CAP aktivasyonu ile regorafenibin neden olduğu inflamatuvar yanıtı baskılamakta ve dirençli hücrelerde ilacın etkinliğini artırmaktadır. Bu bulgular, kolinin, tümörle ilişkili inflamasyonu modüle ederek ve direnci aşarak, regorafenib tedavisi ile HCC tedavisinde potansiyel bir adjuvan ajan olabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: H3D makrofaj ko-kültür, α7nAChR, Hepatoselüler karsinom, Kolin, Regorafenib direnci

P39

Modulation of Regorafenib Resistance via α7nAChR-Mediated Cholinergic Anti-Inflammatory Pathway: The Effect of Choline in Hepatocellular Carcinoma Cells

Arda Aslan[1], Sila Sezan[1], Burcu Ozkan[1], Elif Baris[2], Metiner Tosun[2], Zeynep Firtina[1]
[1]İzmir University of Economics, Faculty of Engineering, Department of Genetics and Bioengineering, İzmir
[2]Department of Medical Pharmacology, Faculty of Medicine, Izmir University of Economics, Izmir, Türkiye

Objective: Hepatocellular carcinoma (HCC) is an aggressive malignancy with high mortality, largely due to the development of resistance to current therapies. Regorafenib is used as a second-line treatment in advanced HCC; however, its clinical benefit is often limited by acquired resistance. This study aimed to investigate the effect of choline, a precursor of acetylcholine, on regorafenib resistance via activation of the α7 nicotinic acetylcholine receptor (α7nAChR).

Methods: Parental Huh7 and regorafenib-resistant (RRC) HCC cell lines were treated with choline and/or regorafenib. Cell viability (MTT), migration (scratch), inflammatory markers (IL-6, NF-κB), α7nAChR expression (RT-qPCR, Western blot, immunofluorescence), intracellular calcium, and reactive oxygen species (ROS) were analyzed. To evaluate treatment effects on the tumor microenvironment, three-dimensional (3D) spheroid co-culture models with THP-1-derived macrophages were established. Additionally, cytokine panel analysis was performed to comprehensively assess inflammatory responses induced by treatments.

Results: Regorafenib decreased cell viability in both Huh7 and RRC cells but simultaneously increased IL-6, NF-κB activity, and ROS, indicating a paradoxical pro-inflammatory effect. Choline alone exhibited no significant cytotoxicity; however, its combination with regorafenib significantly reduced cell viability and migration ($p<0.001$). Basal α7nAChR expression, which was found to be high in RRCs, was further increased by choline administration. In macrophage co-cultures, regorafenib enhanced M1 polarization, while choline partially reversed this effect. In 3D spheroid models, the choline–regorafenib combination markedly reduced spheroid size and pro-inflammatory cytokine secretion, as confirmed by cytokine array analyses.

Conclusion: Choline activates the cholinergic anti-inflammatory pathway via α7nAChR, suppressing regorafenib-induced inflammatory signaling and enhancing regorafenib's therapeutic efficacy especially in RRCs. These findings suggest that choline may be a potential adjuvant agentin HCC treatment with regorafenib therapy by modulating tumor-associated inflammation and overcoming resistance.

Keywords: 3D macrophage co-culture, α7nAChR, Choline, Hepatocellular carcinoma, Regorafenib resistance

P40

Piroglutamik asit-Valin-Aspartat-Fenilalanin'in (pGlu-Val-Asp-Phe) MK-801 uygulanmış farelerde depresyon, anksiyete ve ağrı üzerine etkisi

Mohammed Omer Khalid Mohammed[1], Pınar Cobantürk[1], Emre Uyar[2], Kübra Yavuz[3], Mohammad Al Yousef[1], Nouralhuda A.z. Abuqaoud[1], Pelin Tanyeri[3], Füruzan Yıldız Akar[1], Güner Ulak[2], Bekir Faruk Erden[1], Oğuz Mutlu[1]
[1]Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi,Tıbbi Farmakoloji Ana Bilim Dalı,Kocaeli
[2]Üsküdar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Ana Bilim Dalı,İstanbul
[3]Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Ana Bilim Dalı,Sakarya

Amaç: Böceklerin korpus kardiakumundaki nörosekretuar hücreleri, türüne bağlı olarak adipokinetik hormon(AKH),hipertrehalosaemik veya hiperprolinaemik hormonlar salgılar. İntraperitoneal uygulanan AKH'nın farelerde kronik kullanımda antidepresan etkiler gösterdiği, beyinde nörotrofik faktörleri ve nörojenezi artırdığı bildirilmiştir. Bu etkilerden piroglutamik asitle başlayan peptidlerin sorumlu olduğu belirlenmiştir.Bunlardan pGlu-Val-Asp-Phe tetrapeptidinin akut uygulamada antidepresan,kısmi anksiyolitik ve analjezik etkileri gösterilmiştir.Bu çalışma,deneysel şizofreni modeli oluşturulmasında kullanılan NMDA reseptör antagonisti MK-801 uygulanan farelerde pGlu-Val-Asp-Phe tetrapeptidinin depresyon,anksiyete ve ağrı üzerine etkileri araştırıldı.

Yöntem: 9 haftalık,25–35 g erkek BALB/c fareler(n=8–10/grup) dört gruba ayrıldı:Kontrol, pGlu-Val-Asp-Phe(5 mg/kg),MK-801 (0.15 mg/kg) ve pGlu-Val-Asp-Phe+MK-801. Tüm ilaçlar intraperitoneal verildi.pGlu-Val-Asp-Phe,%0.9 NaCl içine %5 DMSO eklenerek çözündürüldü (UCT Prague, Chemistry Dept.);MK-801 salinde çözüldü (Sigma,St. Louis,USA). Çözeltiler oturum sabahı taze hazırlandı,0.1 ml/10 g hacimde uygulandı.Uygulamanın 3. günde Zorunlu Yüzme Testi (ZYT), 4.günde Yükseltilmiş Artı Labirent (YALT),5. günde Sıcak Plaka (SP) ve Açık Alan Testi (AAT) yapıldı.Her test oturumundan 60 dk önce tek doz ilaç verildi. Veriler tek yönlü ANOVA ve anlamlılıkta Tukey post-hoc ile değerlendirildi.

Bulgular: MK-801 0.15 mg/kg zorunlu yüzme testinde hem tek başına hem de tetrapeptid ile kombine edildiğinde hareketsizlik zamanını anlamlı şekilde kısalttı ($p<0,001$).MK-801 hem tek başına hem de tetrapeptid ile kombine edildiğinde yükseltilmiş artı labirent testinde (YALT)% açık alan zamanını ve % açık alan giriş sayısını anlamlı şekilde artırdı ($p<0,001$). pGlu-Val-Asp-Phe YALT'de % açık alan zamanını ($p<0,05$) ve %açık alan giriş sayısını ($p<0,01$) anlamlı şekilde artırdı. MK-801 hem tek başına hem de tetrapeptid ile kombine edildiğinde sıcak plaka testinde ilk yalama süresini anlamlı şekilde kısalttı ($p<0.001$).MK-801 hem tek başına ($p<0.001$) hem de tetrapeptid ile kombine edildiğinde ($p<0,01$) toplam yer değiştirme sayısını anlamlı olarak artırdı. Tetrapeptid açık alan testinde MK-801'in hiperlokomotor etkisini anlamlı şekilde azalttı($p<0,01$).

Sonuç: MK-801 antidepresan-benzeri,anksiyolitik-benzeri,hiperaljezik ve hiperlokomotor etkiler oluşturdu. pGlu-Val-Asp-Phe tek başına anksiyolitik olup MK-801'in hiperlokomotor etkisini azalttı, ağrı duyarlılığı üzerindeki etkisini ise değiştirmedi.İlerleyen çalışmalarda daha spesifik in vitro testler kullanılarak pGlu-Val-Asp-Phe'in NMDA reseptörleri üzerindeki net etkisi aydınlatılmalıdır.

Anahtar Kelimeler: ağrı, anksiyete, depresyon, lokomosyon, pGlu-Val-Asp-Phe

Effect of Pyroglutamic acid-Valine-Aspartate-Phenylalanine (pGlu-Val-Asp-Phe) on depression, anxiety and analgesy in MK-801 administered mice

Mohammed Omer Khalid Mohammed[1], Pınar Cobantürk[1], Emre Uyar[2], Kübra Yavuz[3], Mohammad Al Yousef[1], Nouralhuda A.z. Abuqaoud[1], Pelin Tanyeri[3], Füruzan Yıldız Akar[1], Güner Ulak[2], Bekir Faruk Erden[1], Oğuz Mutlu[1]
[1]Kocaeli University Medical Faculty,Department of Medical Pharmacology,Kocaeli
[2]Uskudar University Medical Faculty,Department of Medical Pharmacology,Istanbul
[3]Sakarya University Medical Faculty,Department of Medical Pharmacology,Sakarya

Objective: Neurosecretory cells in the insect corpora cardiaca secrete species-dependent adipokinetic(AKH),hypertrehalosemic,or hyperprolinemic hormones.Chronic intraperitoneal AKH in mice reportedly exerts antidepressant effects and increases brain neurotrophic factors and neurogenesis,attributed to pyroglutamyl-initiated peptides.Among these, the tetrapeptide pGlu-Val-Asp-Phe shows acute antidepressant,partial anxiolytic, and analgesic actions. This study examined the effects of pGlu-Val-Asp-Phe on depression, anxiety, and pain in MK-801–treated mice(an NMDA-antagonist schizophrenia model).

Methods: Nine-week-old,25–35 g male BALB/c mice(n=8–10 per group) were divided into four groups:Control,pGlu-Val-Asp-Phe (5 mg/kg),MK-801(0.15 mg/kg) and pGlu-Val-Asp-Phe + MK-801.All drugs were administered intraperitoneally. pGlu-Val-Asp-Phe was dissolved in 0.9% NaCl with 5% DMSO added(UCT Prague, Department of Chemistry); MK-801 was dissolved in saline (Sigma, St. Louis, USA).Solutions were freshly prepared on the morning of each session and administered at a volume of 0.1 mL/10 g body weight.On day 3 of treatment, the Forced Swim Test (FST) was conducted;on day 4,the Elevated Plus Maze (EPM); and on day 5, the Hot Plate (HP) and Open Field Test(OFT).A single dose was given 60 min before each test session.Data were analyzed using one-way ANOVA,followed by Tukey's post hoc test for multiple comparisons where appropriate.

Results: MK-801 0.15 mg/kg significantly reduced immobility time in the FST both alone and in combination with the tetrapeptide ($p<0.001$).In the EPM,MK-801-alone and combined—significantly increased % time in open arms and % open-arm entries($p<0.001$).pGlu-Val-Asp-Phe alone significantly increased % time in open arms ($p<0.05$) and % open-arm entries ($p<0.01$). In the HP test, MK-801-alone and combined-significantly shortened the latency to first paw lick (hyperalgesia;$p<0.001$).MK-801 increased total ambulation in the OFT both alone ($p<0.001$) and in combination ($p<0.01$).The tetrapeptide significantly reduced MK-801-induced hyperlocomotion in the OFT($p<0.01$).

Conclusion: MK-801 produced antidepressant-like,anxiolytic-like,hyperalgesic,and hyperlocomotor effects.pGlu-Val-Asp-Phe was anxiolytic on its own,attenuated MK-801-induced hyperlocomotion,and did not alter pain sensitivity.Future studies employing more specific in vitro assays are warranted to elucidate the precise effects of pGlu-Val-Asp-Phe on NMDA receptors.

Keywords: anxiety, depression, locomotion, pain, pGlu-Val-Asp-Phe

P41

Toplum eczacılarının akılcı ilaç kullanımı hakkındaki bilgi ve tutumlarına ilişkin bir değerlendirme

Adem Akın[1], Elif Hilal Vural[2]
[1]Lokman Hekim Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara, Türkiye
[2]Lokman Hekim Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Amaç: Akılcı ilaç Kullanımı, ilacın reçetelenmesinden hastanın kullanımına kadar tüm tarafların katılımını gerektiren aktif bir süreçtir. Bu süreçte toplum eczacıları da ilacın doğru kullanımı konusunda etkin bir rol üstlenmektedir. Bu çalışmanın amacı toplum eczacılarının akılcı ilaç konusunda bilgi ve tutumlarını Batman ili örneğinde incelemektir.

Yöntem: Çalışma anket yöntemi ile Haziran 2024-Eylül 2024 tarihleri arasında Batman İlindeki toplum eczacıları ile gerçekleştirilmiştir. Çalışmada eczacıların bilgi ve tutumları anket yöntemi ile değerlendirilmiştir. Anket soruları tanımlayıcı bilgiler, mesleki deneyim, mezuniyet ve eğitim, akılcı ilaç kullanımı bilgisi ve tutumu, dijital araçlar ve teknoloji kullanımı, eczane yönetimi ve işleyişi, hasta ilişkileri, reçete hazırlığı ve hasta ile ilişkiler ve etkileşim, ilaca erişim ve farmakovijilans farkındalığına ilişkin sorulardan oluşturulmuştur.

Bulgular: Çalışmanın sonuçlarına göre; Batman ilindeki toplum eczacılarının %81'ine (n=114) ulaşılmıştır. Çalışmamızda katılımcıların %68,4'ü erkek, %31,6'sı kadındır. Katılımcıların %99,1'i akılcı ilaç kavramını duyduklarını, katılımcıların %61,4'ü ilaç etkileşimleri ve advers etkilerini araştırmak için bir web sitesi takip ettiklerini, katılımcıların %74,6'sı lisans eğitimi sırasında akılcı ilaç kullanımı dersi aldıklarını, katılımcıların %49,1'i mesleklerini icra ederken akılcı ilaç kullanımına ilişkin kurs, seminer veya eğitimlere katıldıklarını, katılımcıların %94,7'si hastalarına hekim reçeteleri dışında gıda takviyeleri ve vitamin gibi önerilerde bulunduklarını beyan etmişlerdir. Ayrıca katılımcıların %69,29 akılcı ilaç kavramını tam ya da tama yakın tariflemiştir.

Sonuç: Sonuç olarak, eczacıların akılcı ilaç eğitimlerinin lisans sırasında verilmesi ve mezuniyet sonrasında güncellenmesi ilaçların akılcı ve etkin kullanımına olanak sağlayacaktır. Bu durum sağlık sisteminin verimliliğine katkı sağlayacaktır.

Anahtar Kelimeler: akılcı ilaç kullanımı, eczane uygulamaları, eğitim

P41

An evaluation of community pharmacists' knowledge and attitudes regarding rational drug use

Adem Akın[1], Elif Hilal Vural[2]
[1]Lokman Hekim University, Health Science Enstitute, Ankara, Türkiye
[2]Lokman Hekim University, Medical Faculty, Department of Medical Pharmacology, Ankara, Türkiye

Objective: Rational drug use is an active process that requires the participation of all stakeholders, from drug prescription to patient use. Community pharmacists actively participate in this process to guarantee that drugs are used appropriately. The purpose of this study is to examine the knowledge and attitudes of community pharmacists regarding rational drug use in the case of Batman province.

Method: The study was conducted with community pharmacists in Batman province using a survey method between June 2024 and September 2024. The pharmacists' knowledge and attitudes were assessed using the survey method. The survey questions included descriptive information, professional experience, graduation and education, knowledge and attitudes about rational drug use, use of digital tools and technology, pharmacy management and operation, patient relationships, prescription preparation and patient interactions, access to medications, and pharmacovigilance awareness.

Findings: The survey results indicate that 81% (n=114) of community pharmacists in Batman province were contacted. In our study, 68.4% of the participants were male and 31.6% were female. 99.1% of the participants reported having heard of the concept of rational drug use, 61.4% of the participants reported following a website to research drug interactions and adverse effects, 74.6% of the participants took a course on rational drug use during their undergraduate education, 49.1% of the participants reported attending courses, seminars, or training on rational drug use during their professional careers and 94.7% of participants reported offering their patients supplements and vitamins beyond their physician's prescriptions. Furthermore, 69.29% of the participants fully or nearly fully defined the concept of rational drug use.

Conclusion: In conclusion, providing pharmacists with rational drug training during their undergraduate studies and updating it after graduation will promote the rational and effective use of medications. This will enhance to the efficiency of the healthcare system.

Keywords: rational drug use, pharmacy applications, education

P42

Hücre Sayısının Takibinde Analiz Yaklaşımları: Genelleştirilmiş Lojistik Fonksiyon (GLF) ile Örnek Bir Analiz

Aygül Durdurur Çin[1], Taner Çin[2], Hasan Ongun Onaran[1], Hakan Ergün[1]
[1]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Ana Bilim Dalı
[2]Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Ana Bilim Dalı

Amaç: Hücre kültürü deneylerinde hücre sayısındaki zamana bağlı değişimin takibi, deneylerdeki bulguları ve kullanılan farmakolojik ajanların biyolojik etkilerini değerlendirmede kritik öneme sahiptir. Ayrıca elde edilen verilerin analizi için uygun yöntemlerin seçimi, sonuçların güvenilirliğini sağlamak ve gruplar arası karşılaştırmaların doğru yapılabilmesi için gereklidir. Bu bildiride, hücre sayısı takip edilerek oluşturulan eğrilerin değerlendirilmesinde uygulanabilecek analiz yöntemlerine örnek olarak Genelleştirilmiş Lojistik Fonksiyon (GLF) modellemesi sunulmuştur.

Yöntem: Standart koşullarda kültüre edilen hücrelere, iki farklı farmakolojik ajanın farklı konsantrasyonları uygulanmıştır. Hücre konfluensileri gerçek zamanlı canlı hücre görüntüleme sistemi (Incucyte®) ile düzenli aralıklarla takip edilmiştir. Elde edilen veriler kullanılarak hücre konfluensi değişim eğrileri oluşturulmuştur. Bu eğriler, GLF ile modellenmiş ve modelden elde edilen parametreler gruplar arasında karşılaştırılmıştır.

Bulgular: GLF modellemesi, hücre konfluensisindeki değişimi gösteren eğrileri yüksek uyumla temsil etmiştir. Ayrıca büyüme sürecini nicel olarak temsil eden parametrelerin ayrı ayrı değerlendirilebilmesine olanak tanımıştır. Farklı farmakolojik ajanların uygulamalarında elde edilen parametrelerin kontrol grubuyla benzer olduğu görülmüştür. GLF'nin yalnızca eğrilerin matematiksel gösterimi için değil, aynı zamanda karşılaştırmalı analizlerde de güvenilir bir şekilde kullanılabileceği görülmüştür.

Sonuç: Hücre sayısındaki değişimin izlendiği sistemlerle kullanılabilecek çeşitli analiz yaklaşımları mevcuttur. GLF modellemesi bu yöntemler arasında verileri esnek, parametrik ve detaylı biçimde yorumlamaya imkân sağlayan güçlü bir seçenek olarak öne çıkmaktadır. Sunulan örnekte de görüldüğü gibi GLF, araştırmacılara kullanılan farmakolojik ajanın etkilerini farklı ölçütler üzerinden değerlendirme olanağı sunmakta ve biyolojik verilerin yorumlanmasına metodolojik katkı sağlamaktadır.

Bu bildiri TÜBİTAK 2224-B Yurt İçi Bilimsel Etkinliklere Katılımı Destekleme Programı tarafından desteklenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Hücre büyümesi, Konfluens, Genelleştirilmiş Lojistik Fonksiyon

P42

Analysis Approaches for Evaluating Cell Counts: An Example Analysis Using the Generalized Logistic Function (GLF)

Aygül Durdurur Çin[1], Taner Çin[2], Hasan Ongun Onaran[1], Hakan Ergün[1]
[1]Ankara University Faculty of Medicine Department of Medical Pharmacology
[2]Gazi University Faculty of Medicine Department of Medical Pharmacology

Objective: Tracking time-dependent changes in cell counts in cell culture experiments is essential to evaluating the results and biological effects of pharmacological agents. Additionally, selecting the appropriate method to analyze the obtained data is necessary to ensure the reliability of the results and enable accurate comparisons between groups. This paper presents Generalized Logistic Function (GLF) modeling as an example of a method that can be used to evaluate curves created by tracking cell numbers.

Method: Cells cultured under standard conditions were treated with different concentrations of two pharmacological agents. The confluence of cells was meticulously monitored at predetermined intervals by employing a real-time live cell imaging system (Incucyte®). The cell confluence change curves were generated using the obtained data. These curves were modeled using GLF and the parameters obtained from the model were compared between groups.

Findings: GLF modeling represented the curves showing changes in cell number with high accuracy. It also permitted the separate evaluation of parameters that quantitatively represent the growth process. The parameters obtained in the applications of different pharmacological agents were found to be similar to those of the control group. It was observed that GLF can be reliably used for mathematical curve representation and comparative analyses.

Conclusion: There are various analytical approaches available for systems that monitor changes in cell number. GLF modeling is a powerful option among these methods because it allows for flexible, parametric, and detailed interpretation of data. As demonstrated in the presented example, GLF enables researchers to evaluate the effects of the pharmacological agent through different criteria, contributing methodologically to the interpretation of biological data.

This study was supported by the TÜBİTAK 2224-B Program for Supporting Participation in Domestic Scientific Events.
Keywords: Cell growth, Confluence, Generalized Logistic Function

P43

Kortikal Yayılan Depolarizasyonun Bağırsak Geçirgenliği Üzerine Etkileri: Beyin- Bağırsak Aksı

Ece Ayşe Gezen Yılmaz[1], Reza Ghouri[2], Elif Akaydın[1], Hayrunnisa Bolay[3], Mehmet Yıldırım Sara[1]

[1]Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
[2]Nörobilim ve Nöroteknoloji Mükemmeliyet Ortak Uygulama ve Araştırma Merkezi (NÖROM), Ankara, Türkiye
[3]Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji ve Algoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Amaç: Kortikal yayılan depolarizasyon (KYD), kortikal nöronal aktivitenin geçici olarak baskılanması ile karakterizedir ve migrenin altında yatan mekanizmalardan biri olduğu düşünülmektedir. Migren nörolojik bir bozukluk olmakla birlikte, bu bozukluğa sıklıkla gastrointestinal komorbiditeler eşlik etmektedir. Migren hastalarında bağırsak geçirgenliğinin arttığı bildirilmiştir ve bu durumun sistemik inflamasyona ve semptomların alevlenmesine katkıda bulunduğu varsayılmaktadır. Bu çalışmada, KYD kronik migren (KM) modelinde, sıçanlarda kolon geçirgenliği üzerindeki etkilerinin ve özellikle proksimal ve distal kolon segmentlerine odaklanarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Erkek Wistar sıçanlara (300g) stereotaksik cerrahi ile intrakraniyal tüp yerleştirildi. 7 günlük iyileşme süresinin ardından, sıçanlara 9 gün boyunca ardışık günlerde toplamda 5 kez 1 M KCl infüzyonu uygulandı ve tekrarlayan KYD'ler indüklendi. Kontrol grubuna sadece %0.9 NaCl uygulandı. KCl ile indüklenen ağrı davranışı, her infüzyondan önce ve sonra von Frey filamentleri kullanılarak değerlendirildi. 10. günde, ex vivo floresin geçirgenlik testleri için proksimal ve distal kolon segmentleri eksize edildi. Serozal örnekler 0, 30, 60, 90 ve 120. dakikalarda toplandı ve floresin konsantrasyonu spektrofotometrik olarak ölçüldü.

Bulgular: KM grubu (0,015±0,001), kontrol grubuna (0,007±0,0007) kıyasla proksimal kolonda bağırsak geçirgenliğinde bir artış gösterirken ($p<0,05$), distal kolonda ise bir değişiklik gözlenmedi. floresin difüzyonundaki zamana bağlı artış ($\Delta Q/\Delta t$), KM grubunda mukozal bariyer fonksiyonunun ilerleyici bir şekilde bozulduğunu gösterdi.

Sonuç: Bulgularımız, kronik migren modelinin beyin-bağırsak ekseninde bozulmaya yol açtığını ve özellikle proksimal kolonda belirgin bir etkiye neden olduğunu göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: kronik migren, geçirgen bağırsak, kortikal yayılan depolarizasyon

P43

Impact of Recurrent Cortical Spreading Depolarizations on Intestinal Permeability in Rats

Ece Ayşe Gezen Yılmaz[1], Reza Ghouri[2], Elif Akaydın[1], Hayrunnisa Bolay[3], Mehmet Yıldırım Sara[1]

[1]Department of Medical Pharmacology, Hacettepe University Faculty of Medicine, Ankara,Türkiye

[2]Neuroscience and Neurotechnology Excellence Joint Application and Research Center (NÖROM), Ankara, Türkiye

[3]Department of Neurology and Algology, Faculty of Medicine, Gazi University, Ankara, Türkiye

Objective : Cortical spreading depolarization (CSD), a transient wave of suppressed cortical neuronal activity proposed to play a role in migraine pathophysiology. Although migraine is a neurological disorder, gastrointestinal comorbidities are common. Increased intestinal permeability (leaky gut) has been observed in migraine patients and may contribute to systemic inflammation and worsening of migraine symptoms. This study aimed to investigate the impact of repeated CSDs, serving as a chronic migraine (CM) model, on colonic permeability in rats, with particular attention to proximal and distal colon regions.

Methods: Male Wistar rats (~300 g) underwent stereotaxic surgery for intracranial cannula placement. Following 7 days of recovery, animals received five 1 M KCl infusions on every other day over 9 days to induce recurrent CSDs; controls received 0.9% NaCl. Mechanical pain sensitivity was assessed using von Frey filaments before and after each infusion. On day 10, proximal and distal colon segments were collected for ex vivo fluorescein-based permeability assays. Serosal samples were taken at 0, 30, 60, 90, and 120th minutes, and fluorescein concentrations were quantified spectrophotometrically.

Results: The CM group exhibited significantly elevated intestinal permeability in the proximal colon (0.015±0.001) compared with controls (0.007±0.0007, $p<0.05$), whereas distal colon permeability remained unchanged. Time-dependent increases in fluorescein flux ($\Delta Q/\Delta t$) indicated progressive impairment of mucosal barrier integrity in the CM group.

Conclusion: In our rat chronic migraine model, for the first time, we showed the development of compromised barrier integrity, and increased leakage in the proximal colon, indicating a possible signaling from brain to guts in migraineurs.

Keywords: chronic migraine, leaky gut, cortical spreading depolarization

P44

Endotel hücrelerde kronik anjiyotensin II ve estradiol uyarımının fenotip dönüşümü ve mitokondri dinamikleri üzerindeki olası etkileri

Büşra Naz Çakır[1], Ceylan Verda Bitirim[2], Işıl Özakca Gündüz[3]
[1]Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı, Ankara; Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara
[2]Ankara Üniversitesi Kök Hücre Enstitüsü, Ankara
[3]Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı, Ankara

Endotel hücrelerde, patolojik koşullar altında östrojenin olası rolünü aydınlatmak için, östrojen varlığında kronik anjiyotensin II'nin neden olduğu olası fenotip dönüşümü ve mitokondriyal dinamiklerdeki değişim araştırılmıştır.

17-beta estradiol (100nM) ve/veya anjiyotensin II (100nM) tedavilerinin, transkripsiyon faktörleri KLF4 (projenitör belirteci) ve MRTF-A (miyofibroblast farklılaşma belirteci) ile mitokondriyal dinamiklere ilişkin belirteçlerden MFF (fizyon) ve MFN2 (füzyon)'ye ait mRNA ekspresyonları üzerindeki etkileri iki farklı zaman noktasında (8 ve 24 saat) değerlendirilmiştir. Belirtilen şekilde tedavi edilen hücrelerden protokol doğrultusunda total RNA izolasyonu ve cDNA sentezi yapılmıştır. Fenotip dönüşümü ve mitokondriyal dinamikler ile ilgili belirteçlerin ekspresyonlarındaki olası değişiklikler kantitatif PCR ile değerlendirilmiştir. İstatistiksel analiz, tek yönlü ANOVA ve post-hoc test olarak Tukey ile yapılmıştır.

HUVEC'lerde anjiyotensin II ve 17-beta estradiol tedavileri MRTF-A mRNA düzeylerinde her iki zaman noktasında da anlamlı olarak azalmaya, kombine tedavide ise anlamlı bir artışa neden olmuşlardır. Tek başına anjiyotensin II ve 17-beta estradiol ile kombine tedavinin 8 saatlik uygulaması KLF4 mRNA düzeylerini anlamlı olarak arttırmıştır. 24 saatlik protokolde ise 17-beta estradiol, anjiyotensin II-aracılı olarak artan KLF4 mRNA düzeylerini anlamlı olarak geri çevirmiştir. Anjiyotensin II tedavisinin MFF ve MFN2 mRNA düzeyleri üzerindeki etkisinin zamana bağlı olduğu görülmüş, 8 saat ile karşılaştırıldığında 24 saatlik anjiyotensin II uygulamasının, HUVEC'lerdeki mitokondriyal dinamikleri fizyon yönünde değiştirdiği görülmüştür. 17-beta estradiolün 24 saat uygulanan anjiyotensin II tedavisi ile indüklenen MFF mRNA ekspresyonundaki artışı anlamlı olarak baskıladığı, buna karşın 8 saat uygulanan anjiyotensin II tedavisi ile indüklenen MFF mRNA düzeyini anlamlı olarak arttırdığı belirlenmiştir.

Anjiyotensin II ile indüklenen endotel hasar modelinde 17-beta estradiol, 24 saatlik tedavide anjiyotensin II-aracılı indüklenen fenotip dönüşümünü geri çevirmiştir. Anjiyotensin II uygulaması her iki zaman noktasında da mitokondriyal dinamiklerin dengesini fizyon yönüne değiştirmiş, 17-beta estradiol ile anjiyotensin II'nin indüklediği değişiklik 24 saatlik tedavi ile geri çevrilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Anjiyotensin II, EndoMT, estradiol, plastisite

P44

The possible effects of chronic angiotensin II and estradiol stimulation on phenotype switch and mitochondrial dynamics in endothelial cells

Büşra Naz Çakır[1], Ceylan Verda Bitirim[2], Işıl Özakca Gündüz[3]
[1]Ankara University Faculty of Pharmacy Department of Pharmacology, Ankara; Ankara University Graduate School of Health Sciences, Ankara
[2]Ankara University Stem Cell Institute, Ankara
[3]Ankara University Faculty of Pharmacy Department of Pharmacology, Ankara

In endothelial cells, the possible phenotypic switch and alterations in mitochondrial dynamics caused by chronic angiotensin II in the presence of estradiol were investigated to elucidate the possible role of estradiol under the specified conditions.

The effects of 17-beta estradiol (100 nM) and/or angiotensin II (100 nM) treatments on transcription factors KLF4 (progenitor marker) and MRTF-A (myofibroblast differentiation marker) and mitochondrial dynamics markers, MFF (fission) and MFN2 (fusion) were evaluated at different time points (8 and 24 hours).Total RNA isolation and cDNA synthesis were performed from cells treated as indicated. Possible changes in the expression of markers for phenotypic switch and mitochondrial dynamics were evaluated by quantitative PCR. Statistical analysis was performed using one-way ANOVA and Tukey's post-hoc test.

Angiotensin II and 17-beta estradiol treatments in HUVECs caused a significant decrease in MRTF-A mRNA levels at both time points, while combined treatment resulted in a significant increase. Eight hours of treatment with angiotensin II alone and combined with 17-beta estradiol significantly increased KLF4 mRNA levels. In the 24-hour protocol, 17-beta estradiol significantly reversed the angiotensin II-mediated increase in KLF4 mRNA levels. The effect of angiotensin II treatment on MFF and MFN2 mRNA levels was found to be time-dependent; compared to 8 hours, 24 hours of angiotensin II administration altered mitochondrial dynamics in HUVECs towards fission. It was determined that 17-beta estradiol significantly suppressed the increase in MFF mRNA expression induced by 24-hour angiotensin II treatment, whereas it significantly increased MFF mRNA levels induced by 8-hour angiotensin II treatment.

In the angiotensin II-induced endothelial damage model, 17-beta estradiol improved the phenotypic switch induced by angiotensin II in the 24-hour treatment. Angiotensin II shifted the balance of mitochondrial dynamics towards fission at both time points, and the change induced by angiotensin II was reversed by 17-beta estradiol with 24 hours of treatment.

Keywords: Angiotensin II, EndoMT, estradiol, plasticity

P45

Kronik Uyku Yoksunluğu Olan Farelerde Melatonin, Ramelteon ve Agomelatinin Duygu Durum Değişiklikleri, Kognitif Fonksiyonlar ve Igf-1 Düzeyi Üzerindeki Etkileri

Utku Aykan[1], Muhammed Cihan Güvel[2], Gökçen Paykal[3], Zakir Osmanov[4], Neslihan Bukan[5], Canan Uluoğlu[2]
[1]Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Ana Bilim Dalı, Tokat
[2]Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Ana Bilim Dalı, Ankara; Nörobilim ve Nöroteknoloji Mükemmeliyet Merkezi (NÖROM), Ankara
[3]Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Ana Bilim Dalı, Ankara
[4]Ardahan Devlet Hastanesi Tıbbi Biyokimya Ana Bilim Dalı, Ardahan
[5]Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Ana Bilim Dalı, Ankara

Amaç: Kronik uyku yetersizliği, bilişsel ve ruhsal anlamda performansta bozulmaya yol açabilen ve milyonlarca insanı etkileyen bir sağlık sorunudur. Araştırmamızda kronik uyku yetersizliğinden kaynaklanan bilişsel, duygudurumsal değişiklikler ve nöroinflamasyon üzerine, melatonin, melatonin MT1 ve MT2 agonisti olan ramelteon ve hem melatonin MT1 ve MT2 agonisti hem de serotonin-2C antagonisti olan agomelatonin etkileri incelenmiş ve böylece melatonerjik ajanların karşılaştırılması da amaçlanmıştır.

Yöntem: C57BL/6 türü farelerde, modifiye çoklu platform modeli ile 32 gün boyunca, günde 8 saat kronik uyku yetersizliği oluşturulmuştur. Melatonin (20 ve 40 mg/kg), ramelteon (5 ve 10 mg/kg) ve agomelatinin (20 ve 40 mg/kg) lokomotor aktivite, anksiyete benzeri davranış, uzaysal uzun süreli hafıza, işleyen hafıza ve depresyon benzeri davranış üzerindeki etkileri, "açık alan, yükseltilmiş artı labirent, sekiz kollu radyal labirent ve kuyruktan ası" testlerinden oluşan bir davranışsal yöntem düzeneği ile değerlendirilmiştir. ELISA yöntemi ile farelerin IGF-1 düzeyleri ölçülmüştür.

Bulgular: Kontrole göre kronik uykusuzluk durumu lokomotor aktiviteyi artırmış ancak anksiyete, bellek ve depresyon benzeri davranış üzerine ve IGF-1 düzeyinde istatistiksel anlamlı bir fark yaratmamıştır. Ramelteonun 10 mg/kg dozunda lokomotor aktiviteyi azalttığı ve 5 mg/kg dozunda ise anksiyetede azalma yönünde etki oluşturduğu izlenmiştir. Melatonin (40 mg/kg) ve ramelteon (5 mg/kg) IGF-1 düzeylerini azaltmıştır.

Sonuç: Ramelteonun kronik uykusuzluğun yarattığı artmış lokomotor aktiviteyi baskıladığı ve anksiyeteyi azaltma eğiliminde olduğu görülmektedir. Melatonin ve ramelteon IGF-1 düzeyini de düşürmektedir. Agomelatin ile bu etkilerin gözlenmemiş olması, etkilerin izole melatonin reseptör agonizmasından kaynaklandığını, serotonerjik sistemin rolü olmadığını düşündürmüştür. Melatonerjik ajanlar çalışmada kullanıldığı dozlarda, hatırlama, bellek ve depresyon benzeri davranışta birbirlerine üstün görünmemektedir. Bir kısmı ilk veri niteliğinde olan bu değerlendirmeler, kronik uyku yetersizliğinde bilişsel performans artışı sağlamaya yönelik yeni ilaçların geliştirilmesiyle ilgili çalışmalara ışık tutabilir.

Çalışma Gazi Üniversitesi BAP tarafından TTU-2023-8424 proje kodu ile onaylanmış ve desteklenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Agomelatin, Kronik Uyku Yetersizliği, Melatonin, Ramelteon

P45

Effects of Melatonin, Ramelteon, and Agomelatine on Mood Changes, Cognitive Functions and IGF-1 Levels in Mice with Chronic Sleep Deprivation

Utku Aykan[1], Muhammed Cihan Güvel[2], Gökçen Paykal[3], Zakir Osmanov[4], Neslihan Bukan[5], Canan Uluoğlu[2]
[1]Tokat Gaziosmanpaşa University Faculty of Medicine, Department of Medical Pharmacology, Tokat
[2]Gazi University Faculty of Medicine, Department of Medical Pharmacology, Ankara; Neuroscience and Neurotechnology Center of Excellence (NÖROM), Ankara
[3]Gazi University Faculty of Medicine, Department of Medical Pharmacology, Ankara
[4]Ardahan State Hospital, Department of Medical Biochemistry, Ardahan
[5]Gazi University Faculty of Medicine, Department of Medical Biochemistry, Ankara

Objective: Chronic sleep deprivation is a major health issue affecting millions worldwide, leading to cognitive and emotional impairments. This study aimed to investigate the effects of melatonin, ramelteon (a melatonin MT1/MT2 receptor agonist), and agomelatine (a melatonin MT1/MT2 agonist and serotonin-2C antagonist) on behavioral and neuroinflammatory outcomes in a mouse model of chronic sleep deprivation and to compare the effects of these melatonergic agents.

Methods: Chronic sleep deprivation was induced in C57BL/6 mice using a modified multiple platform method (8 h/day for 32 days). Mice received melatonin (20 or 40 mg/kg), ramelteon (5 or 10 mg/kg), or agomelatine (20 or 40 mg/kg). Locomotor activity, anxiety-like behavior, spatial memory, working memory, and depression-like behavior were assessed using the open-field, elevated plus maze, eight-arm radial maze, and tail suspension tests. Serum IGF-1 levels were determined via ELISA.

Results: Sleep deprivation increased locomotor activity but did not significantly affect anxiety, memory, depression-like behavior, or IGF-1 levels. Ramelteon (10 mg/kg) reduced locomotor activity, while the 5 mg/kg dose tended to reduce anxiety. Melatonin (40 mg/kg) and ramelteon (5 mg/kg) decreased IGF-1 levels. Agomelatine produced no comparable effects.

Conclusions: Ramelteon may attenuate hyperlocomotion and reduce anxiety associated with chronic sleep deprivation, while melatonin and ramelteon lower IGF-1 levels. The absence of similar findings with agomelatine suggests these effects result from melatonin receptor agonism rather than serotonergic modulation. At the tested doses, melatonergic agents showed no superiority regarding memory or depression-like behavior. These preliminary results may inform future drug development for cognitive deficits related to chronic sleep loss.

The study was approved and supported by Gazi University Scientific Research Projects Coordination Unit under the project code TTU-2023-8424.

Keywords: Agomelatine, Chronic Sleep Deprivation, Melatonin, Ramelteon

P46

Farelerde NOS inhibitörü 7-nitroindazol ile indüklenen öğrenme-bellek bozukluğu üzerine fosfodiesteraz inhibitörü BAY 60-7550'nin etkilerinin araştırılması

Mine Sulak, Füruzan Yıldız Akar, Pınar Cobantürk, Oğuz Mutlu, Bekir Faruk Erden
Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi,Tıbbi Farmakoloji Ana Bilim Dalı,Kocaeli

Amaç: NO, öğrenme-bellek süreçlerinde kritik rol oynayan atipik bir nörotransmitterdir; hipokampal LTP (long term potentiation) sırasında retrograd haberci olarak görev alarak sinaptik plastisiteyi kolaylaştırır. Nitrik oksit sentaz (NOS) inhibisyonu bu mekanizmaları aksatabildiğinden, NO-cGMP eksenindeki bozulma deneysel olarak bilişsel performans düşüşüyle ilişkilendirilmiştir. PDE2 (fosfodiesteraz tip 2) inhibisyonu ile cGMP sinyalinin güçlendirilmesi, bu eksendeki defisitleri hedefleyen bir yaklaşım sunabilir.Bu çalışmada NOS inhibitörü 7-nitroindazol (7-NI) ile oluşturulan öğrenme-bellek bozukluğu modelinde, fosfodiesteraz-2 inhibitörü BAY 60-7550'nin bilişsel performans üzerindeki etkilerini modifiye yükseltilmiş artı labirent (mEPM) ve pasif sakınma (PA) testleriyle değerlendirme amaçlandı.

Yöntem: Erkek BALB/c fareler (20–30 g) rastgele olarak 7 gruba (n=10) ayrıldı: Kontrol(serum fizyolojik), DMSO, 7-NI (10 mg/kg), BAY 60-7550 (1 mg/kg), BAY 60-7550 (3 mg/kg), 7-NI+BAY 60-7550 (1 mg/kg) ve 7-NI+BAY 60-7550 (3 mg/kg). Tüm ilaçlar sabah intraperitoneal olarak uygulandı ve deneyler en geç saat 14:00'de sonlandırıldı. Kombinasyon kollarında BAY 60-7550, 7-NI'dan 30 dk sonra uygulandı. BAY 60-7550 ve 7-NI için çözücü olarak % 5 DMSO kullanıldı. Modifiye yükseltilmiş artı labirentte (mEPM) 1. gün transfer latensi (TL1), 2. gün retansiyon latensi (TL2) ölçüldü. Pasif sakınmada (PA) edinim sonrası retansiyon latensi kaydedildi. Analizde, ANOVA-Post hoc Tukey testi kullanıldı.

Bulgular: 7-NI uygulaması, taşıyıcıya kıyasla mEPM'de TL2'yi uzatıp PA retansiyon latensini kısalttı; bu bulgular bilişsel performansta bozulmaya işaret etti. BAY 60-7550 tek başına (1 ve 3 mg/kg) mEPM'de TL2'yi kısaltma ve PA'da retansiyon latensini uzatma yönünde iyileştirici eğilim gösterdi. 7-NI ile birlikte verilen BAY 60-7550 (her iki doz) 7-NI'a bağlı bozulmayı her iki testte de kısmen tersine çevirme eğilimi sergiledi. Ancak gözlenen etkiler istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı.

Sonuç: 7-NI ile indüklenen modelde PDE2 inhibisyonu, mEPM ve PA ölçütlerinde tutarlı bir iyileşme eğilimi oluşturmasına karşın, bu çalışmanın örneklem ve koşullarında anlamlı bulunmadı. Sonuçlar, BAY 60-7550'nin doz, zamanlama ve test paradigmasına duyarlı olabileceğini düşündürmektedir. Daha büyük örneklem, farklı doz-zamanlama şemaları ve destekleyici nörokimyasal ölçümlerle etkilerin netleştirilmesi gereklidir.

Anahtar Kelimeler: BAY 60-7550, Fosfodiesteraz-2 inhibitörü, Öğrenme-bellek

P46

Investigation of the effects of the phosphodiesterase inhibitor BAY 60-7550 on learning–memory impairment induced by the NOS inhibitor 7-nitroindazole in mice

Mine Sulak, Füruzan Yıldız Akar, Pınar Cobantürk, Oğuz Mutlu, Bekir Faruk Erden
Kocaeli University Medical Faculty,Department of Medical Pharmacology,Kocaeli

Objective: NO is an atypical neurotransmitter that plays a critical role in learning–memory processes;during hippocampal long-term potentiation (LTP) it acts as a retrograde messenger facilitating synaptic plasticity. Because inhibition of nitric oxide synthase (NOS) can disrupt these mechanisms,impairment of the NO–cGMP axis has been experimentally linked to declines in cognitive performance.Enhancing cGMP signaling via phosphodiesterase type-2(PDE2) inhibition may target these deficits.This study aimed to evaluate the effects of the PDE2 inhibitor BAY 60-7550 on cognition in a 7-nitroindazole(7-NI)–induced learning–memory impairment model,using the modified elevated plus maze (mEPM) and passive avoidance (PA) tests.

Methods: Male BALB/c mice (20–30 g) were randomly assigned to seven groups (n=10):Control(SF),DMSO,7-NI (10 mg/kg),BAY 60-7550 (1 mg/kg),BAY 60-7550 (3 mg/kg),7-NI+BAY 60-7550(1 mg/kg),7-NI+BAY 60-7550(3 mg/kg).All drugs were administered intraperitoneally in the morning, and the experiments were concluded no later than 14:00.In the combination groups,BAY 60-7550 was administered 30 min after 7-NI.In the modified elevated plus maze (mEPM),transfer latency on day 1(TL1) and retention latency on day 2(TL2) were measured. In the passive avoidance (PA) test, post-acquisition retention latency was recorded.For the analysis,ANOVA followed by Tukey's post hoc test was used.

Results: Relative to vehicle,7-NI prolonged TL2 in the mEPM and shortened retention latency in PA,indicating cognitive impairment.BAY 60-7550 alone (1 and 3mg/kg) showed a trend toward improvement—shortening TL2 in the mEPM and prolonging retention latency in PA. Co-administration of BAY 60-7550 with 7-NI (both doses) tended to partially reverse the 7-NI–induced deficits in both assays;however, these effects did not reach statistical significance.

Conclusion: In the 7-NI–induced model,PDE2 inhibition produced a consistent trend toward cognitive improvement on mEPM and PA measures,but the effects were not statistically significant under the present sample size and conditions.The findings suggest that BAY 60-7550 may be sensitive to dose,timing,and test paradigm.Larger samples,alternative dose–timing regimens and supportive neurochemical readouts are warranted to clarify its effects.

Keywords: BAY 60-7550, Learning and memory, Phosphodiesterase-2 inhibitor

P47

Üniversite Öğrencilerinde Premenstrual Semptomlara Yönelik Uygulamaların Akılcı İlaç Kullanımı İlkelerine Uygunluğu

Olcay Kıroğlu, Havanur Güllü
Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Adana

Amaç: Bu çalışmanın amacı, sağlık ve sağlık dışı alanlarda eğitim alan üniversite öğrencileri arasında premenstrual semptomlar için kullanılan farmakolojik ve farmakolojik olmayan yöntemlerin akılcı ilaç kullanımı ilkelerine uygunluğunun araştırılması ayrıca premenstrual semptomlarda kullanılan ilaçlar veya alternatif ürünler konusunda bilinç seviyelerinin, tutum ve davranışlarının belirlenmesidir.

Materyal method: Araştırma, Çukurova Üniversitesi Eğitim, Fen Edebiyat, Spor Bilimleri, Tıp ve Diş Hekimliği Fakültelerinde eğitim gören 18-25 yaş arası 481 kız öğrenci arasında gerçekleştirilen kesitsel bir çalışmadır. Veri toplama aracı olarak 53 soruluk anket kullanılmıştır. Veriler SPSS 20 ile analiz edilmiş, tanımlayıcı istatistikler ve ki-kare testi uygulanmıştır ($p<0.05$).

Bulgular: Katılımcıların %88,1'i premenstrual semptom yaşadığını belirtmiştir. Premenstrual semptom yönetiminde en sık tercih edilen yöntemler uyku (%81,2), sıcak uygulama (%71,2), ilaç (%63,3) ve duş (%57,4) olmuştur. Doktor tavsiyesiyle ilaç kullananların oranı %52,6'dır; en sık kullanılan ilaç ise ağrı kesicilerdir (%71). Bitkisel ürün kullanımı yaygındır (%29,9); en sık tercih edilenler yeşil çay, papatya ve ıhlamur olmuştur. Bitkisel ürünler en çok marketten (%42) ve aktardan (%32,8) temin edilmektedir. Geleneksel ve alternatif tıp yöntemlerinin ilaçlara alternatif olabileceğini en fazla fen-edebiyat ve eğitim fakültesi öğrencileri desteklerken, tıp fakültesi öğrencileri buna karşı çıkmaktadır (%62,9). Sağlık profesyoneline danışmadan bitkisel ürün kullanma eğilimi en yüksek fen-edebiyat fakültesindedir (%70).

Sonuç: Bu çalışmanın sonuçlarına göre, üniversite öğrencilerinin büyük çoğunluğu premenstrual semptomlar yaşamaktadır ve semptomların yönetiminde hem farmakolojik hem de non-farmakolojik yöntemlere sıklıkla başvurmaktadır. Özellikle tıp fakültesi öğrencileri ilaç kullanımında sağlık profesyoneli önerisine daha fazla önem verirken, fen-edebiyat fakültesi öğrencilerinde geleneksel ve bitkisel ürün kullanımının daha yaygın olduğu görülmüştür. Bu bulgular, premenstrual semptomların yönetiminde akılcı ilaç kullanımı ilkelerine uygun bir şekilde ilaç ve bitkisel ürün kullanımının sağlanması için özellikle sağlık dışı alanlardaki öğrencilere yönelik eğitim programlarının gerekliliğine işaret etmektedir.

Anahtar Kelimeler: Premenstrual Semptom, akılcı ilaç kullanımı, üniversite öğrencileri

P47

Rational Drug Use Compliance of Practices for Premenstrual Symptoms in University Students

Olcay Kıroğlu, Havanur Güllü
Department of Medical Pharmacology, Çukurova University Faculty of Medicine, Adana.

Objective: This study aimed to examine the compliance of pharmacological and non-pharmacological methods used for managing premenstrual symptoms among university students in both health-related and non-health-related fields with the principles of rational drug use. Additionally, it sought to assess students' knowledge, attitudes, and behaviors regarding the use of medications and alternative products for premenstrual symptom relief.

Materials and Methods: A cross-sectional study was conducted among 481 female students aged 18–25 from the Faculties of Education, Science and Letters, Sports Sciences, Medicine, and Dentistry at Çukurova University. Data were collected through a 53-item questionnaire and analyzed using SPSS 20. Descriptive statistics and chi-square tests were performed, with significance set at $p<0.05$.

Results: Among participants, 88.1% reported experiencing premenstrual symptoms. The most frequently preferred management strategies were sleep (81.2%), heat application (71.2%), medication (63.3%), and taking shower (57.4%). Of those using medications, 52.6% did so upon physician recommendation, with analgesics being the most common (71%). Herbal product use was reported by 29.9% of students, most commonly green tea, chamomile, and linden. Herbal products were mainly obtained from supermarkets (42%) and herbalists (32.8%). Students in the Faculties of Science and Letters and Education were more likely to view traditional and alternative medicine as viable alternatives to pharmaceuticals, whereas medical students predominantly opposed this view (62.9%). The tendency to use herbal products without consulting healthcare professional was highest among Science and Letters students (70%).

Conclusion: The majority of university students experience premenstrual symptoms and frequently use both pharmacological and non-pharmacological methods for management. Medical students showed higher adherence to healthcare professional recommendations, while herbal and traditional product use was more prevalent among non-health students. These findings highlight the need for targeted educational interventions, particularly for students in non-health-related fields, to promote rational and evidence-based use of medications and herbal remedies in managing premenstrual symptoms.

Keywords: Premenstrual Symptom, rational drug use, university students

P48

Sağlıklı Gönüllülerde Edoksaban Film Kaplı Tabletlerin Farmakokinetik Profili ve Göreceli Biyoyararlanımı

Abdullah Uslu[1], İlksen Güçarslan[1], Belkıs Sağıroğlu[2], Sena Damla Kökçe[2], Sena Berat Kurt[2], Ahmet Ozan Özgen[2], Muradiye Nacak[3], Onursal Sağlam[4], Emel Doğan Kurtoğlu[4]
[1]Nobel İlaç Ar-Ge Merkezi, Düzce, Türkiye
[2]Nobel İlaç, Preklinik ve Klinik Araştırmalar Müdürlüğü, İstanbul, Türkiye
[3]Gaziantep Üniversitesi, Farmagen IKU Merkezi, Gaziantep, Türkiye; Gaziantep Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Gaziantep, Türkiye
[4]Novagenix Biyoanalitik İlaç Ar-Ge A.Ş., Ankara, Türkiye

Amaç: Bu çalışma, sağlıklı gönüllülerde açlık koşullarında, doğrudan faktör Xa inhibitörü olan Edoksaban 60 mg film kaplı tabletlerin (Nobel İlaç) biyoeşdeğerlik ve farmakokinetik profillerini referans ürün Lixiana 60 mg film tablet ile karşılaştırmayı amaçlamaktadır.

Yöntem: Tek doz, açık etiketli, randomize, çapraz, dört dönemli ve tam tekrarlı bir çalışma tasarlanmış olup, örneklem sayısı 36'dır. Katılımcılar, protokol kriterlerine göre baş araştırmacı tarafından seçilmiştir. İnsan plazmasında edoksaban düzeylerini ölçmek için sıvı kromatografisi ve tandem kütle spektrometrisi kullanılarak bir yöntem geliştirilmiştir. Biyoeşdeğerlik değerlendirmesi için farmakokinetik parametreler olan Cmax ve AUC0-tlast analiz edilmiştir. Ayrıca, edoksaban dar terapötik indeksli bir ilaç olduğundan, klasik %90 güven aralığı (GA) yanı sıra ölçeklendirilmiş ortalama biyoeşdeğerlik (RSABE) ve değişkenlik karşılaştırması (σWT/σWR) de değerlendirilmelidir.

Sonuç: Test ve referans ürünler için ortalama Cmax değerleri sırasıyla 224.915 ng/mL (SD: ±80.649) ve 209.250 ng/mL (SD: ±84.438); ortalama AUC0-tlast değerleri ise sırasıyla 1352.929 ng.saat/mL (±454.916) ve 1329.339 ng.saat/mL (±441.745) bulunmuştur. Geometrik ortalama oranları (GMR) için %90 GA, Cmax için 97.8305 – 122.3386 ve AUC0-tlast için 93.1570 – 108.9823 aralığında olup; ayrıca GMR (%Ref) değerleri Cmax için %109.40 ve AUC0-tlast için %100.76'dır. Çalışmanın sonuçları RSABE ve σWT/σWR kriterlerini de karşılamıştır. Ek olarak, her iki ürün iyi tolere edilmiş ve ciddi advers olay bildirilmemiştir.

Sonuç: Edoksabanın temel farmakokinetik parametrelerinin kabul edilebilirlik sınırları içinde (80.00%-125.00%) bulunması nedeniyle, açlık koşullarında her iki ürünün biyoeşdeğer olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca, biyoeşdeğerlik çalışmamız, düzenleyici standartlar ve çalışma tasarımına uygun olarak ürünlerin birbirinin yerine kullanılabilirliğini desteklemektedir. Sonuç olarak, çalışmamız antikoagülan ilaçlar alanında farmakoterapötik seçeneklere önemli bir katkı sağlamaktadır.

Anahtar Kelimeler: Edoksaban, Biyoeşdeğerlik, Farmakokinetik, Antikoagülanlar, Jenerik İlaçlar

P48

Pharmacokinetic profile and the relative bioavailability of edoxaban film-coated tablets in healthy volunteers

Abdullah Uslu[1], İlksen Güçarslan[1], Belkıs Sağıroğlu[2], Sena Damla Kökçe[2], Sena Berat Kurt[2], Ahmet Ozan Özgen[2], Muradiye Nacak[3], Onursal Sağlam[4], Emel Doğan Kurtoğlu[4]
[1]Nobel Pharmaceuticals R&D Center, Düzce, Türkiye
[2]Nobel Pharmaceuticals, Directorate of Preclinical and Clinical Research, Istanbul, Türkiye
[3]Gaziantep University, Farmagen IKU Center, Gaziantep, Türkiye; Gaziantep University, Faculty of Medicine, Department of Medical Pharmacology, Gaziantep, Türkiye
[4]Novagenix Bioanalytical Drug R&D Inc., Ankara, Türkiye

Objective: This study aims to demonstrate the bioequivalence and pharmacokinetic profiles of Edoxaban 60 mg film-coated tablets (Nobel İlaç), as a direct factor Xa inhibitor drug, with the reference product Lixiana 60 mg Filmtabletten under fasting conditions in healthy volunteers.

Methods: A single-dose, open-label, randomized, crossover, four-period, full replicated study was designed, and the sample size was 36. Participants were enrolled by the principal investigator according to the protocol criteria. A method using liquid chromatography and tandem mass spectrometry was developed to measure edoxaban levels in human plasma. For the bioequivalence assessment, pharmacokinetic parameters of Cmax and AUC0-tlast were evaluated. Also, edoxaban is a narrow therapeutic index drug; in addition to the classical 90% confidence interval (CI), scaled average bioequivalence (RSABE) and variability comparison (σWT/σWR) must be evaluated.

Result: For the test and reference products, the mean Cmax values were 224.915 ng/mL (SD: ±80.649) and 209.250 ng/mL (SD: ±84.438), respectively; the mean AUC0-tlast values were 1352.929 ng.hr/mL (±454.916) and 1329.339 ng.hr/mL (±441.745), respectively. The 90% CI for the geometric mean ratios (GMR) were 97.8305 – 122.3386 (Cmax) and 93.1570 – 108.9823 (AUC0-tlast); also, GMR (%Ref) were 109.40% (Cmax) and 100.76% (AUC0-tlast). The results of the study have met the criteria for RSABE and σWT/σWR too. Additionally, both products were well tolerated, and no serious adverse events were reported.

Conclusion: It has been discovered that both products are bioequivalent under fasting conditions since the key pharmacokinetic parameters of edoxaban are found to be within the acceptability limits defined (80.00%-125.00%). Also, our BE study supports the interchangeability between products per regulatory standards and study design. In conclusion, our BE study leads to an important contribution to pharmacotherapeutic options in anticoagulant medications.

Keywords: Edoxaban, Bioequivalence, Pharmacokinetics, Anticoagulants, Generic Drugs

P49

Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi İlaç Danışma Merkezi'nde Farmakoterapötik Değerlendirme Prosedürünün Geliştirilmesi ve Uygulanabilirliğinin Değerlendirilmesi

Nebile Hatiboğlu, Yaşar Can Altınışık
Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Faz 1 Klinik Araştırma Merkezi ve İlaç Danışma Merkezi, Ankara

Amaç: Hematolojik ve onkolojik maligniteye sahip hastalarda sık görülen çoklu ilaç kullanımı; ilaç etkileşimleri ve advers ilaç reaksiyonu riskini artırmaktadır. Bu çalışmanın amacı, Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde kurulmuş olan İlaç Danışma Merkezi'nde özgün ve standart Farmakoterapötik Değerlendirme Prosedürü, İlaç Etkileşmesi Bilgi Formu ile Tıbbi Farmakoloji Hekim Öneri Formunun geliştirilmesi ve uygulanabilirliğinin değerlendirilmesidir. Bu yöntemle, klinik karar süreçlerinin standardize edilmesi, multidisipliner işbirliği ile hasta güvenliğinin artırılması ve akılcı ilaç kullanımına katkı sağlanması hedeflenmiştir.

Gereç ve Yöntem: İlaç Danışma Merkezi'nde tıbbi farmakoloji uzmanları tarafından geliştirilen standart formlar ve prosedürler hastane kalite birimi onayından geçirildi ve resmi hastane dokümanı haline getirildi. İlaç Etkileşmesi Bilgi Formu; potansiyel ilaç etkileşimlerinin ve eczacı önerilerinin sistematik kaydını; Tıbbi Farmakoloji Hekim Öneri Formu; tıbbi farmakoloji hekimlerinin farmakolojik değerlendirme sonuç ve önerilerinin raporlanmasını sağladı. Farmakoterapötik Değerlendirme Prosedürü; başvuru, değerlendirme, raporlama ve klinik entegrasyon adımlarını tanımlayarak sürecin standardize edilmesini sağladı. Farmakoterapötik değerlendirme sürecinde, UpToDate Veritabanı İlaç Etkileşimleri Modülü, CTCAE v5.0, Naranjo Algoritması ve gerektiğinde PubMed veritabanı kullanıldı.

Bulgular: 01.09.2024–01.09.2025 tarihleri arasında, hematoloji ve tıbbi onkoloji bilim dallarından danışılan toplam 403 hasta (370 poliklinik, 33 klinik hastası) değerlendirildi. Başvurular; ilaç etkileşimleri, doz modifikasyonları ve advers olay ilişkili farmakoterapötik sorulara yönelikti. İlaç Etkileşmesi Bilgi Formu aracılığıyla polifarmasi-ilişkili riskler erken dönemde tespit edildi; Tıbbi Farmakoloji Hekim Öneri Formu üzerinden yapılan öneriler (doz değişikliği, ilaç değişimi, hasta takibi) tedavi planlarına doğrudan entegre edildi.

Sonuç: İlaç Danışma Merkezi, hematolojik ve onkolojik hastalarda ilaç güvenliği ve akılcı ilaç kullanımını destekleyen özgün bir yapı sunmuştur. Geliştirilen prosedür ve formlar, klinik karar süreçlerini standardize ederek multidisipliner işbirliğini güçlendirmiştir. Farmakoterapötik değerlendirme prosedürünün gelecekte daha geniş hasta gruplarında uygulanması, elde edilen sonuçların bilimsel yayınlarla paylaşılması ve benzer merkezlerin ülke genelinde yaygınlaştırılması önerilmektedir.

Anahtar Kelimeler: ilaç danışma merkezi, farmakoterapötik değerlendirme, ilaç etkileşimleri, advers ilaç reaksiyonları, akılcı ilaç kullanımı

P49

Development and Evaluation of the Pharmacotherapeutic Evaluation Procedure in the Drug Information Center of Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Oncology Training and Research Hospital

Nebile Hatiboğlu, Yaşar Can Altınışık
Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Oncology Training and Research Hospital, Phase 1 Clinical Research Center and Drug Information Center, Ankara

Objective: Polypharmacy, common in patients with hematologic and oncologic malignancies, poses a significant clinical challenge by increasing the likelihood of drug–drug interactions and adverse reactions, potentially compromising treatment efficacy and safety. This study aimed to develop and assess the applicability of the Pharmacotherapeutic Evaluation Procedure, Drug Interaction Information Form, and Medical Pharmacology Physician Recommendation Form within the Drug Information Center of Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Oncology Training and Research Hospital. This approach sought to standardize decision-making, enhance patient safety through multidisciplinary collaboration, and promote rational drug use.

Materials and Methods: Forms and procedures developed by medical pharmacologists in the Drug Information Center were reviewed and approved by the hospital's Quality Management Unit as official documents. The Drug Interaction Information Form systematically recorded potential interactions and pharmacist recommendations, while the Medical Pharmacology Physician Recommendation Form documented pharmacological evaluations and therapeutic suggestions. The Pharmacotherapeutic Evaluation Procedure defined consultation, evaluation, reporting, and clinical integration steps to ensure standardization. During evaluations, the UpToDate Drug Interactions Module, CTCAE v5.0, Naranjo Algorithm, and, when necessary, the PubMed database were used.

Results: Between September 1, 2024 and September 1, 2025, 403 patients (370 outpatients and 33 inpatients) referred from Hematology and Medical Oncology were evaluated.The consultations addressed pharmacotherapeutic questions related to drug–drug interactions, dose modifications, and adverse events.The Drug Interaction Information Form enabled early identification of polypharmacy-related risks, while recommendations from the Medical Pharmacology Physician Recommendation Form (dose adjustment, substitution, patient monitoring) were integrated into treatment plans.

Conclusion: The Drug Information Center provided an effective, structured model supporting medication safety and rational drug use in hematologic and oncologic patients. The standardized procedures and forms developed in this study streamlined clinical decision-making and strengthened multidisciplinary collaboration. It is recommended that the Pharmacotherapeutic Evaluation Procedure be applied to broader populations, results shared through publications, and similar centers established nationwide.

Keywords: drug information center, pharmacotherapeutic evaluation, drug interactions, adverse drug reactions, rational drug use

P50

Sıçanlarda Streptozosin ile Oluşturulmuş Diyabetes Mellitus Modelinde Mesane Dokusunda Kasılma Yanıtlarına Kronik Hidrojen Sülfür Tedavisinin Etkisinin Araştırılması

Aynur Arslan Sabancı[1], Celil İlker Aşkın[1,2], Melis Dülgeroğlu[1,3], Atiye Seda Yar[4], Gökçe Sevim Öztürk Fincan[1], Sevil Özger İlhan[1], Canan Uluoğlu[1]

[1]Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Ankara
[2]Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu, Ankara
[3]Yüksek İhtisas üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Ankara
[4]Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Ankara

Amaç: Endojen bir gazotransmitter olan hidrojen sülfürün (H_2S), sinir sistemi ve düz kas dokusu üzerinde antiinflamatuvar, antioksidan ve nöroprotektif etkileri bilinmektedir.Bu çalışmada diyabetik sıçanlardan elde edilen mesane dokusundaki kasılma yanıtları araştırılmış ve kronik H_2S uygulamasının etkileri değerlendirilmiştir.

Yöntem: Araştırmada erkek Wistar albino cinsi sıçanlar kullanılmıştır. Diyabet modeli, tek doz 60 mg/kg, i.p. streptozosin (STZ) ile oluşturulmuştur. Hayvanlar dört gruba ayrılmıştır: Kontrol(n=6), NaHS(5 mg/kg/gün, 8 hafta)(n=6), Diyabet(n=10) ve Diyabet+NaHS(n=10). Mesane şeritleri izole organ banyosu sistemine yerleştirilerek kasılma yanıtları KCl, elektriksel alan uyarımı (EAU) (1, 2, 4, 8, 16, 32 Hz), Karbakol ve sabit 16 Hz frekansta alınmıştır. Sabit frekansta Atropin, α,β-Metilen-ATP, Atropin+α,β-Metilen-ATP etkisi değerlendirilmiştir. Gruplar arası ikili karşılaştırmalar için Mann-Whitney U testi ve Wilcoxin testi; ikiden fazla grup karşılaştırması için Kruskal Wallis testi kullanılmıştır.Ayrıca RT-PCR yöntemiyle muskarinik M2/M3 reseptörleri, PACAP38, Piezo1, TRPA1 ve Cx43 gen ekspresyonları incelenmiştir.

Bulgular: Diyabet grubunda NaHS grubuna göre EAU aracılı kasılma yanıtları tüm frekanlarda anlamlı şekilde artmış ($p<0.05$), Diyabet+NaHS grubunda ise bu artış daha da belirginleşmiştir ($p<0.05$). Atropin uygulaması sonrasında Diyabet ve Diyabet+NaHS grubunda yanıtların azalması ($p<0.05$), kolinerjik yolların etkilenmiş olduğunu düşündürmektedir. Diyabet+NaHS grubunda Karbakol yanıtları anlamlı derecede artmış ($p<0.05$), bu durum reseptör duyarlılığında yükselme olduğunu göstermiştir. Moleküler düzeyde, diyabet grubunda Piezo1 ve TRPA1 gen ekspresyonları yükselmiş ($p<0.05$), NaHS tedavisinin ise bu artışları baskıladığı saptanmıştır ($p<0.05$).

Sonuçlar: STZ ile oluşturulan diyabet modelinde mesane fonksiyonlarının bozulduğu; hidrojen sülfür tedavisinin ise kolinerjik sistem modülasyonu ve yapısal proteinlerin ekspresyonundaki düzenlemeler yoluyla kontraktilitede artış sağlayabileceği düşünülmüştür. Çalışma Gazi Üniversitesi BAP tarafından TTU-2023-8916 proje kodu ile onaylanmış ve desteklenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Diyabetes mellitus, hidrojen sülfür, mesane

P50

Investigation of the Effects of Chronic Hydrogen Sulfide Treatment on Bladder Contraction Responses in a Streptozotocin-Induced Diabetes Mellitus Model in Rats

Aynur Arslan Sabancı[1], Celil İlker Aşkın[1,2], Melis Dülgeroğlu[1,3], Atiye Seda Yar[4], Gökçe Sevim Öztürk Fincan[1], Sevil Özger İlhan[1], Canan Uluoğlu[1]

[1]Gazi University Faculty of Medicine, Department of Medical Pharmacology, Ankara
[2]Turkish Medicines and Medical Devices Agency, Ankara
[3]Yüksek İhtisas University Faculty of Medicine,Department of Medical Pharmacology, Ankara
[4]Gazi University Faculty of Medicine, Department of Medical Biology, Ankara

Objective: Hydrogen sulfide (H_2S), an endogenous gasotransmitter, is known to have anti-inflammatory, antioxidant, and neuroprotective effects on the nervous system and smooth muscle tissue.In this study, the contraction responses in bladder tissue obtained from diabetic rats were investigated, and the effects of chronic H_2S administration were evaluated.

Method: Male Wistar albino rats were used in the study.The diabetic model was created with a single dose of 60 mg/kg streptozotocin(STZ) administered intraperitoneally(i.p.). The animals were divided into four groups: Control(n=6), NaHS(5 mg/kg/day, 8 weeks)(n=6), Diabetes(n=10), and Diabetes+NaHS(n=10).Bladder strips were placed in an isolated organ bath system, and contraction responses were recorded in response to KCl, electrical field stimulation(EFS) (1,2,4,8,16,32 Hz), carbachol, and a constant 16 Hz frequency. The effects of Atropine, α,β-Methylene-ATP, and Atropine+α,β-Methylene-ATP at a constant frequency were evaluated. The Mann-Whitney U test and Wilcoxon test were used for pairwise comparisons between groups; the Kruskal-Wallis test was used for comparisons involving more than two groups. In addition, muscarinic M2/M3 receptors, PACAP38, Piezo1, TRPA1, and Cx43 gene expressions were examined using the RT-PCR method.

Findings: In the diabetes group, EAU-mediated contraction responses were significantly increased at all frequencies compared to the NaHS group($p<0.05$), and this increase was even more pronounced in the diabetes+NaHS group($p<0.05$).The decrease in responses in the Diabetes and Diabetes+NaHS groups after atropine administration($p<0.05$) suggests that cholinergic pathways were affected. Carbachol responses were significantly increased in the Diabetes+NaHS group($p<0.05$), indicating an increase in receptor sensitivity. At the molecular level, Piezo1 and TRPA1 gene expression increased in the diabetes group($p<0.05$), and NaHS treatment was found to suppress these increases($p<0.05$).

Conclusion: Bladder function was impaired in the STZ-induced diabetes model; hydrogen sulfide treatment may increase contractility through cholinergic system modulation and regulation of structural protein expression.This study was approved and funded by GUBAP with the project code TTU-2023-8916.

Keywords: Diabetes mellitus, hydrogen sulfide, bladder

P51

İzole Sıçan Ana Pulmoner Arterinde Voltaj Duyarlı Potasyum Kanalı 7.1 (KCNQ1) Aracılı Yanıtların Değerlendirilmesi

Sena Köz, Gökçen Telli
Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı,Ankara

Giriş: Kv7.1 kanallarının pulmoner vasküler sistemde eksprese edildiği bilinmektedir. Ancak günümüze kadar yapılan çalışmalarda Kv7.1 kanallarının pulmoner vasküler sistemdeki etkisi net olarak değerlendirilmemiştir., Çalışmamızda öncelikli olarak sıçan izole ana pulmoner arterde Kv7.1 aracılı yanıtların değerlendirilmesi ve varolan agonist ve antagonistlerin selektivitelerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Yöntem: Deneylerde erişkin erkek Wistar albino sıçanlar (8–10 haftalık) kullanılmıştır.(Etik Kurul No: 2025/01-02) Pulmoner arter ana dalı izole edildikten sonra Krebs–Henseleit solüsyonunda 1.5 g bazal gerim altında organ banyosuna takılarak 80 mM K^+ ile dokunun sağlamlığı kontrol edilmiştir. Ardından 5-HT (10-5 M) ile ön kasılma alınan dokulara Kv7.1 aktivatörü R-L3 (10-8-3X10-5 M) ile konsantrasyon bağımlı gevşeme yanıtı alınmış ve ardından bu yanıt selektif Kv7.1 blokörü HMR1556 (10-5 M) va rlığında tekrar edilmiştir. Bir başka deney grubunda Kv7.1 aktivatörü ML277 ile benzer şekilde gevşeme yanıtı alınmış ve bir başka selektif Kv7.1 blokörü Chromanol 293B (10-5 M) varlığında ML277 yanıtı tekrar edilmiştir.

Sonuçlar: Ana pulmoner arterlerde 5-HT ön kasılması sonrası R-L3 ile konsantrasyon bağımlı olarak artan gevşeme yanıtı alınmıştır (%66,7±7,3). HMR1556 inkübasyonu sonrası bu gevşeme kısmen inhibe olmuştur (%33,9±11,3). ML277 ile güçlü gevşeme alınırken (%70,2±2,3), Chromanol 293B varlığında bu yanıt istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde inhibe olmuştur (%30,2±1,3).

Tartışma: Kv 7.1 selektif olan her iki ajan da ana pulmoner arterde benzer gevşeme yanıtları meydana getirmiştir. Elde edilen güçlü gevşemeler Kv7.1 kanallarının pulmoner vasküler sistemdeki önemini göstermektedir. Diğer yandan bilinen selektif Kv7.1 blokörleri ile yanıtların ancak %50 oranında inhibe olması gevşeme yanıtlarının Kv 7.1 selektif olmadığını düşündürmektedir.

Kaynakça:
1. Humbert, M., Lau, E. M., Montani, D., Jais, X., Sitbon, O., & Simonneau, G. (2014). 130(24), 2189–2208. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.006974
2. Mondejar-Parreño, G., Moral-Sanz, J., Barreira, B., De la Cruz, A., Gonzalez, T., Callejo, M., et al. (2019). 176(13), 2131–2145.
3. Tsvetkov, D., Kassmann, M., Tano, J. Y., Chen, L., Schleifenbaum, J., Voelkl, J., et al. (2017). 174(2), 150–162.

Anahtar Kelimeler: KCNQ1 (Kv7.1), Pulmoner arter, R-L3, HMR1556, Chromanol 293B

P51

Evaluation of Voltage-Gated Potassium Channel 7.1 (KCNQ1)-Mediated Responses in Isolated Rat Main Pulmonary Artery

Sena Köz, Gökçen Telli
Department of Pharmacology, Faculty of Pharmacy, Hacettepe University,Ankara

Introduction: Kv7.1 channels are expressed in the pulmonary vascular system; however, their functional contribution has not been clearly evaluated. This study aimed to assess Kv7.1-mediated responses in isolated rat main pulmonary arteries and compare the selectivity of available agonists and antagonists.

Methods: Adult male Wistar albino rats (8–10 weeks old) were used. (This study was approved by the Ethics Committee of Hacettepe University, Approval No: 2025/01-02) Isolation of the main pulmonary artery branch, tissues were mounted in an organ bath with Krebs–Henseleit solution under 1.5 g basal tension, and viability was confirmed with 80 mM K^+. After precontraction with 5-HT (10^{-5} M), concentration-dependent relaxation was obtained with the Kv7.1 activator R-L3 (10^{-8}–3×10^{-5} M), and repeated in the presence of the selective Kv7.1 blocker HMR1556 (10^{-5} M). In another group, relaxation responses were similarly obtained with ML277 and repeated in the presence of Chromanol 293B (10^{-5} M).

Results: After 5-HT precontraction, R-L3 produced concentration-dependent relaxation (%66.7±7.3), partially inhibited by HMR1556 (%33.9±11.3). ML277 caused strong relaxation (%70.2±2.3), which was significantly inhibited by Chromanol 293B (%30.2±1.3). Discussion: Both Kv7.1-selective activators elicited comparable relaxation in the main pulmonary artery, demonstrating the role of Kv7.1 channels in vascular tone. However, the observation that selective Kv7.1 blockers inhibited responses by only ~50% indicates relaxation may not be exclusively Kv7.1-mediated.

References:
Humbert, M., Lau, E. M., Montani, D., Jais, X., Sitbon, O., & Simonneau, G. (2014). Circulation, 130(24), 2189–2208. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.006974
Mondejar-Parreño, G., Moral-Sanz, J., Barreira, B., De la Cruz, A., Gonzalez, T., Callejo, M., et al. (2019). British Journal of Pharmacology, 176(13), 2131–2145.
Tsvetkov, D., Kassmann, M., Tano, J. Y., Chen, L., Schleifenbaum, J., Voelkl, J., et al. (2017). British Journal of Pharmacology, 174(2), 150–162.

Keywords: KCNQ1 (Kv7.1), Pulmonary artery, Vasorelaxation, HMR1556, Chromanol 293B

P52

Bilateral Kavernöz Sinir Hasarına Bağlı Erektil Disfonksiyonda Terapötik Ajan Olarak Klorojenik Asit

Büşra Kuru Pektaş[1], Büşra Demirci[1], İlknur Erköseoğlu[1], Gökçen Kerimoğlu[2], Mine Kadıoğlu Duman[1], Murat Kesim[1], Ersin Yarış[1], Nuri İhsan Kalyoncu[1]
[1]Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi,Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı,Trabzon
[2]Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı,Trabzon

Amaç : Radikal prostatektomi, lokalize prostat kanseri tedavisinde yaygın olarak uygulanan bir cerrahi yöntemdir. Ancak bu işlem sırasında kavernöz sinirlerin hasar görmesi, ameliyat sonrası sık rastlanan erektil disfonksiyonun en önemli nedenlerinden biridir. Erektil disfonksiyonun gelişiminde sinir travması, oksidatif stres, inflamatuar süreçler ve fibrotik değişiklikler rol oynamaktadır. Klorojenik asit, kahve çekirdekleri başta olmak üzere birçok bitkisel kaynakta bulunan doğal bir fenolik bileşik olup güçlü antioksidan ve anti-inflamatuar etkiler göstermektedir. Bu çalışmada, deneysel olarak kavernöz sinir hasarı oluşturulan sıçanlarda klorojenik asidin erektil fonksiyon üzerindeki olası koruyucu ve tedavi edici etkilerinin nükleer faktör eritroid 2 ilişkili faktör/hem oksijenaz-1 (Nrf2/HO-1 yolağı üzerinden araştırılması amaçlanmıştır.

Yöntem: Çalışmada otuz erkek Wistar albino sıçan beş gruba ayrıldı: kontrol, sinir hasarı grubu ve klorojenik asit tedavi grupları (10, 30 ve 100 mg/kg). Klorojenik asit intraperitoneal yolla on dört gün boyunca uygulandı. Fonksiyonel değerlendirmede intrakavernöz basınç ve ortalama arter basıncı ölçülerek erektil fonksiyon değerlendirildi. Penil dokuda oksidatif stres göstergesi olan malondialdehit ile inflamatuar belirteçler Interlökin-6 ve tümör nekroz faktörü alfa düzeyleri ELISA yöntemiyle ölçüldü. Nükleer faktör eritroid 2 ile ilişkili faktör ve hem oksijenaz-1 protein ekspresyonları Western Blot yöntemiyle incelendi. Fibrotik değişiklikler histopatolojik olarak Masson Trikrom boyası ile değerlendirildi.

Bulgular: Sinir hasarı sonrasında penil dokuda oksidatif stres ve inflamasyon artarken düz kas oranı azaldı ve fibrozis gelişti. Klorojenik asit uygulamasıyla oksidatif stres baskılandı, nükleer faktör eritroid 2 ile ilişkili faktör ve hem oksijenaz-1 protein ekspresyonları anlamlı düzeyde arttı. İnflamatuar sitokinler azaldı, histolojik incelemede kolajen birikimi azaldı ve düz kas dokusu korunabildi. Fonksiyonel testlerde erektil yanıtın belirgin şekilde düzeldiği saptandı.

Sonuç: Klorojenik asit, antioksidan ve anti-inflamatuar etkileri aracılığıyla penil dokuda oksidatif stresi ve inflamasyonu baskılamakta, fibrozisi azaltmakta ve erektil fonksiyonun korunmasına katkı sağlamaktadır. Bu bulgular, klorojenik asidin radikal prostatektomi sonrası gelişen erektil disfonksiyon için umut verici bir farmakolojik ajan olabileceğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: nahtar Kelimeler: Erektil disfonksiyon, klorojenik asit, kavernöz sinir hasarı, oksidatif stres

P52

Chlorogenic Acid as a Therapeutic Agent in Erectile Dysfunction Induced by Bilateral Cavernous Nerve Injury

Büşra Kuru Pektaş[1], Büşra Demirci[1], İlknur Erköseoğlu[1], Gökçen Kerimoğlu[2], Mine Kadıoğlu Duman[1], Murat Kesim[1], Ersin Yarış[1], Nuri İhsan Kalyoncu[1]
[1]Department of Medical Pharmacology, Faculty of Medicine, Karadeniz Technical University,Trabzon
[2]Department of Histology and Embryology, Faculty of Medicine, Karadeniz Technical University,Trabzon

Objective: Radical prostatectomy is a surgical procedure widely used in the treatment of localized prostate cancer. However, during this operation, damage to the cavernous nerves is one of the major causes of postoperative erectile dysfunction. The development of erectile dysfunction involves nerve trauma, oxidative stress, inflammatory processes, and fibrotic changes. Chlorogenic acid, a natural phenolic compound found abundantly in coffee beans and various plant sources, exhibits strong antioxidant and anti-inflammatory effects. In this study, we aimed to investigate the potential protective and therapeutic effects of chlorogenic acid on erectile function in rats with experimentally induced cavernous nerve injury, focusing on the nuclear factor erythroid 2–related factor/heme oxygenase-1 (Nrf2/HO-1) signaling pathway.

Methods: Thirty male Wistar albino rats were divided into five groups: control, nerve injury control, and chlorogenic acid treatment groups (10, 30, 100 mg/kg). Chlorogenic acid was administered intraperitoneally for fourteen days. Erectile function was assessed by intracavernosal and mean arterial pressure measurements. Oxidative stress (malondialdehyde) and inflammatory cytokines (interleukin-6, tumor necrosis factor alpha) were measured using ELISA. Protein expression of nuclear factor erythroid 2–related factor and heme oxygenase-1 was analyzed by Western blot. Histological changes were examined with Masson's trichrome staining.

Results: Nerve injury increased oxidative stress, inflammation, and fibrosis while reducing smooth muscle content. Chlorogenic acid treatment suppressed oxidative stress, enhanced nuclear factor erythroid 2–related factor and heme oxygenase-1 expression, and decreased cytokine levels. Histology showed reduced collagen deposition and improved smooth muscle preservation. Functional measurements demonstrated significant improvement in erectile responses, dose dependent.

Conclusion: Chlorogenic acid exerts antioxidant and anti-inflammatory effects, reduces fibrosis, and preserves penile tissue integrity, thereby improving erectile function after cavernous nerve injury. These findings suggest that chlorogenic acid may represent a promising therapeutic option for erectile dysfunction developing after radical prostatectomy.

Keywords: Erectile dysfunction, chlorogenic acid, cavernous nerve injury, oxidative stress

P53

Miyokardiyal İskemi Reperfüzyon Hasarında Asiatik Asidin Etkisi

Zeynep Özdemir[1] Merve Yılmaz Bozoğlan[2] Gülüna Erdem Koç[3] Engin Şahna[4]
[1]Fırat Üniversitesi Eczacılık Fakültesi [2]Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi [3]Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi [4]Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi

Amaç: İskemik kalp hastalığında kardiyak kan akışının azalması sonucu oluşan iskemik hasarı sınırlamak için temel amaç kan akışının yeniden sağlanmasıdır. Ancak bu süreçte iskemiye bağlı oluşan hasar şiddetlenerek miyokardiyal iskemi reperfüzyon (IR) hasarı oluşmaktadır. Miyokardiyal IR hasarında koroner arter açıklığını korumak ve tabloyu iyileştirmek için klinikte perkütan koroner girişim, koroner arter baypas greftleme, antiplatelet ve antikoagülan tedavi uygulanmakla beraber bu tedavilerin klinikteki başarısı kısıtlı kalmaktadır. Tedavi başarısını artırmak için tedavide kullanılabilecek yeni ajanların bulunmasına ihtiyaç duyulmaktadır.
Asiatik asit (AA), *Centella asiatica* tıbbi bitkisinden elde edilen bir pentasiklik triterpen olup kardiyoprotektif etkilere sahiptir. Bu çalışmada AA'nın akut ve profilaktik uygulamalarının miyokardiyal IR hasarında iskemik doku hasarını ve inflamatuvar yanıtı azaltmadaki etkinliğini ortaya koymak amaçlanmıştır.

Yöntem: Çalışmada Spraque Dawley cinsi 50 adet erkek sıçan 5 gruba ayrılmıştır (Sham + Çözücü, Sham + AA, IR + Çözücü, IR + Akut AA, IR + Profilaktik AA). Miyokardiyal IR uygulaması 30 dakika iskemi, 120 dakika reperfüzyon olarak uygulanmıştır. Akut AA, 75 mg/kg dozunda iskemiden 30 dk önce juguler venden infüzyon pompası ile, profilaktik AA ise oral gavaj ile 7 gün 100 mg/kg/gün olarak fosfat tamponu çözücüsü ile uygulanmıştır. Kalp dokuları masson trikrom, hematoksilen-eozin ve pikrosirius boyama ile histopatolojik olarak miyonekroz, inflamasyon, ödem ve kolajen artışı yönünden değerlendirilerek skorlanmıştır.

Bulgular: IR + çözücü grubunda yaygın nekroz (+++), inflamasyon (++), ödem (+++) ve kolajen artışı (++) gözlenirken; AA uygulanan gruplarda bu parametrelerde belirgin iyileşme kaydedilmiştir. Özellikle akut AA grubunda nekroz, inflamasyon ve ödemin orta derecede (++) seyrettiği; profilaktik AA grubunda ise bu parametrelerin daha da hafiflediği (nekroz ve ödem: ++, inflamasyon: +, kollajen artışı: +) tespit edilmiştir.

Sonuç: AA'nın miyokardiyal IR hasarında belirgin doku koruyucu etki gösterdiği ortaya konulmuştur. Özellikle profilaktik AA, ödem, inflamasyon ve nekrozun azaltılmasında akut AA'ya göre daha etkili bulunmuştur. Bu sonuçlar, AA'nın kardiyomiyosit bütünlüğünü koruyarak IR hasarında potansiyel bir kardiyoprotektif ajan olarak değerlendirilebileceğini göstermektedir.

The Effect of Asiatic Acid on Myocardial Ischemia-Reperfusion Injury

Zeynep Özdemir[1] Merve Yılmaz Bozoğlan[2] Gülüna Erdem Koç[3] Engin Şahna[4]
[1]Fırat University Faculty of Pharmacy [2]Fırat University Faculty of Medicine [3]Gaziantep University Faculty of Medicine [4]Dokuz Eylül University Faculty of Medicine

Aim: In ischemic heart disease, the primary goal to limit ischemic damage that develops due to reduced coronary blood flow is to restore myocardial perfusion as rapidly as possible. However, this restoration may paradoxically exacerbate the existing ischemic injury, resulting in myocardial ischemia-reperfusion (IR) injury. Although percutaneous coronary intervention, coronary artery bypass grafting, and antiplatelet/anticoagulant therapies are routinely employed clinically to maintain coronary patency and improve the clinical picture, the overall therapeutic success remains limited. Therefore, identifying novel pharmacological agents that can enhance treatment efficacy is of significant interest.

Asiatic acid (AA) is a pentacyclic triterpene isolated from the medicinal plant *Centella asiatica* and is known to exert cardioprotective effects. This study aimed to evaluate the efficacy of acute and prophylactic AA administration in reducing ischemic tissue damage and inflammatory response in myocardial IR injury.

Methods: A total of 50 male Sprague-Dawley rats were randomly divided into five groups: Sham + Vehicle, Sham + AA, IR + Vehicle, IR + Acute AA, and IR + Prophylactic AA. Myocardial IR was induced by 30 minutes of ischemia followed by 120 minutes of reperfusion. Acute AA was administered at a dose of 75 mg/kg via the jugular vein using an infusion pump 30 minutes prior to ischemia, whereas prophylactic AA was administered orally for 7 days at 100 mg/kg/day using phosphate-buffered solvent. Cardiac tissues were evaluated histopathologically using Masson's trichrome, hematoxylin-eosin, and picrosirius red staining. Myonecrosis, inflammation, edema, and collagen deposition were assessed and scored.

Results: In the IR + Vehicle group, extensive necrosis (+++), inflammation (++), edema (+++), and increased collagen deposition (++) were observed. In contrast, AA-treated groups demonstrated marked improvement across all parameters. The acute AA group exhibited moderate necrosis, inflammation, and edema (++), whereas the prophylactic AA group showed further attenuation of these parameters (necrosis and edema: ++; inflammation: +; collagen deposition: +).

Conclusion: AA demonstrated a pronounced tissue-protective effect in myocardial IR injury. Notably, prophylactic AA was more effective than acute AA in reducing edema, inflammation, and necrosis. These findings suggest that AA may preserve cardiomyocyte integrity and may serve as a promising cardioprotective agent in the management of IR injury.

28. ULUSAL 3.ULUSLARARASI FARMAKOLOJİ KONGRESİ

TÜRK FARMAKOLOJİ DERNEĞİ 1966

TÜBİTAK

sanofi GEN BIOMARIN WORLD MEDICINE Pharmaceutical Company

simple event

