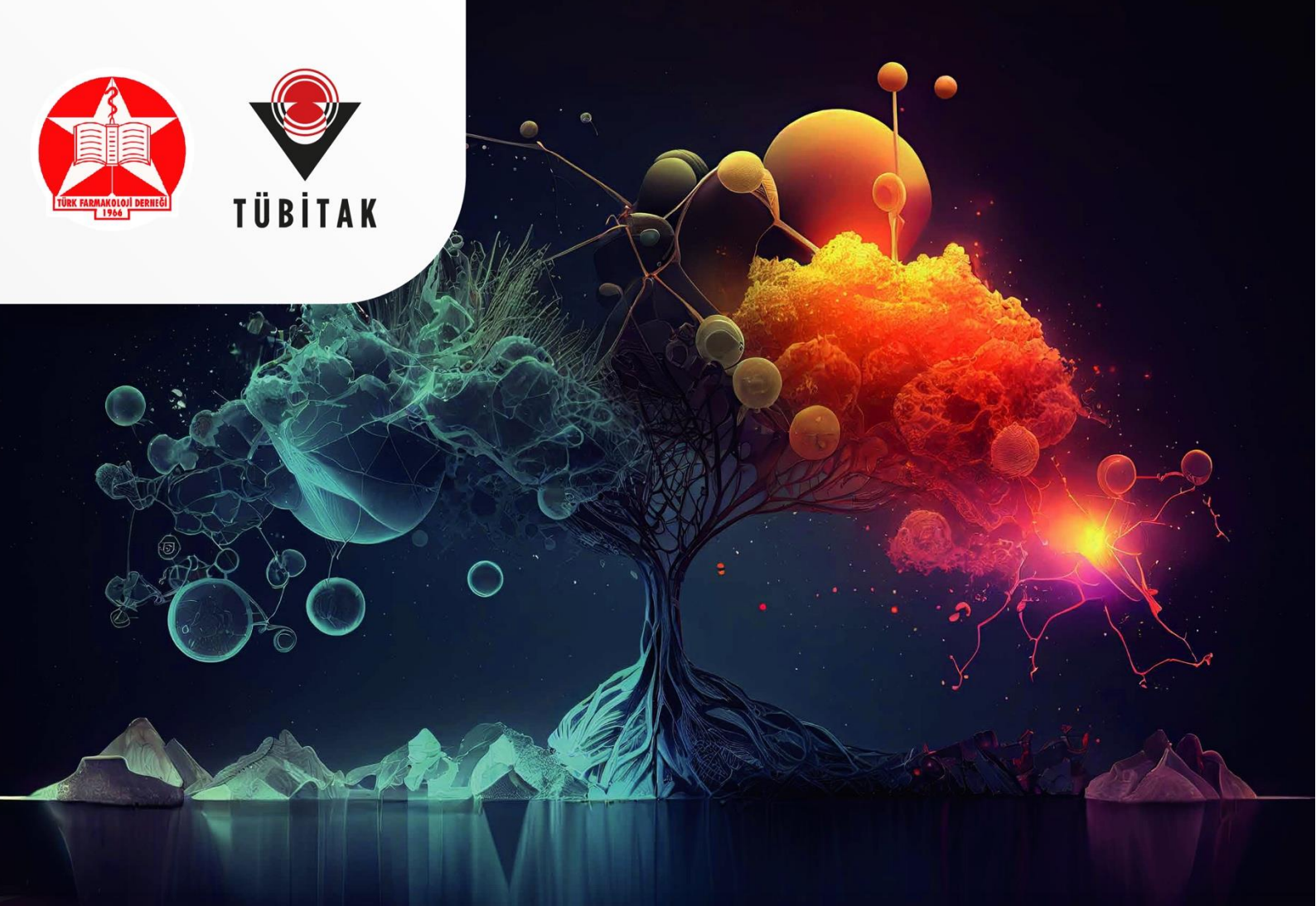
TÜRK FARMAKOLOJİ DERNEĞİ 1966

TÜBİTAK



2. Uluslararası

27. ULUSAL FARMAKOLOJİ KONGRESİ BİLDİRİ KİTABI

Paloma Foresta Resort,
Beldibi, Antalya

NL

23-26 KASIM 2023

www.farmakoloji2023.org

2nd International and

27th NATIONAL PHARMACOLOGY CONGRESS ABSTRACT BOOK

sanofi

KLİNİK ARAŞTIRMALAR DERNEĞİ

katılımı ile

TÜRK FARMAKOLOJİ DERNEĞİ
THE TURKISH PHARMACOLOGY ASSOCIATION

2. ULUSLARARASI 27. ULUSAL FARMAKOLOJİ KONGRESİ
2nd INTERNATIONAL AND 27th NATIONAL PHARMACOLOGY CONGRESS

11. Klinik Farmakoloji Sempozyumu
11th Clinical Pharmacology Symposium

10. Klinik Toksikoloji Sempozyumu
10th Clinical Toxicology Symposium

1. Hücresel Tedavi ve Rejeneratif Tıp Sempozyumu
1st Cellular Therapy and Regenerative Medicine Symposium

KONGRE PROGRAMI VE BİLDİRİ ÖZET KİTABI
SCIENTIFIC PROGRAMME AND ABSTRACT BOOK

23-26 Kasım 2023
23-26 November 2023

Paloma Foresta Resort, Beldibi, Antalya

www.tfd.org.tr

İÇİNDEKİLER/TABLE OF CONTENTS

KURULLAR/COMMITTEES……...…..3-4
ÖNSÖZ/PREFACE……...……6-7
ORGANİZASYON SEKRETERYASI/CONGRESS ORGANİZATION……..…….8
BİLİMSEL PROGRAM/SCIENTIFIC PROGRAMME……9-12
DAVETLİ KONUŞMALARIN ÖZETLERİ/ABSTRACTS OF INVITED TALKS..13-93
SÖZLÜ BİLDİRİLER/ORAL ABSTRACTS.....94-277
POSTER BİLDİRİLER/POSTER ABSTRACTS.....278-397

Kongre Başkanı

Yeşim Tunçok – *Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi*

Kongre Sekreteri

Ahmet Altun – *Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi*

Bilimsel Kurul

Hamdi Akan – *Klinik Araştırmalar Derneği*
Sedat Altuğ – *T.C. Demiroğlu Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi*
Ahmet Altun – *Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi*
Günay Anacak – *Ege Üniversitesi Eczacılık Fakültesi*
Ebru Arıoğlu İnan – *Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi*
Mustafa Ark – *Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi*
Elif Çadırcı – *Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi*
Mick Dashwood – *University College London, Faculty of Medical Sciences*
Emine Demirel Yılmaz – *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi*
A. Tuncay Demiryürek – *Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi*
Nergiz Durmuş Sütpideler – *Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi*
Aydın Erenmemişoğlu – *Klinik Araştırmalar Derneği*
Marisol Fernandez Alfonso – *Complutense University of Madrid, Faculty of Pharmacy*
Mine Kadıoğlu Duman – *Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi*
Tuğba Kandilci – *Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi*
Yusuf Karataş – *Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi*
Ayşe Pelin Kurtoğlu – *Balıkesir İl Sağlık Müdürlüğü*
Erkan Maytalman – *Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi*
Alper Okyar – *İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi*
Jun Ren – *Department of Cardiology, Shanghai Institute of Cardiovascular Diseases, Zhongshan Hospital Fudan University, Shanghai, China*
Berna Terzioğlu Bebitoğlu – *Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi*
Gökçe Topal Tanyılmaz – *İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi*
Yeşim Tunçok – *Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi*
Canan Uluoğlu – *Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi*
İsmail Mert Vural – *Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Eczacılık Fakültesi*

Soyadına göre alfabetik sıralanmıştır.

Chair

Yeşim Tunçok – *Dokuz Eylül University Faculty of Medicine*

Congress Secretary

Ahmet Altun – Sivas Cumhuriyet University Faculty of Medicine

Scientific Committee

Hamdi Akan – *Clinical Research Association*
Sedat Altuğ – *T.C. Demiroğlu Bilim University Faculty of Medicine*
Ahmet Altun – *Sivas Cumhuriyet University Faculty of Medicine*
Günay Anacak – *Ege University Faculty of Pharmacy*
Ebru Arıoğlu İnan – *Ankara University Faculty of Pharmacy*
Mustafa Ark – *Gazi University Faculty of Pharmacy*
Elif Çadırcı – *Atatürk University Faculty of Pharmacy*
Mick Dashwood – *University College London, Faculty of Medical Sciences*
Emine Demirel Yılmaz – *Ankara University Faculty of Medicine*
A. Tuncay Demiryürek – *Gaziantep University Faculty of Medicine*
Nergiz Durmuş Sütpideler – *Dokuz Eylül University Faculty of Medicine*
Aydın Erenmemişoğlu – *Clinical Research Association*
Marisol Fernandez Alfonso – *Complutense University of Madrid, Faculty of Pharmacy*
Mine Kadıoğlu Duman – *Karadeniz Technical University Faculty of Medicine*
Tuğba Kandilci – *Hacettepe University Faculty of Pharmacy*
Yusuf Karataş – *Çukurova University Faculty of Medicine*
Ayşe Pelin Kurtoğlu – *Balıkesir Local Health Authority*
Erkan Maytalman – *Alanya Alaaddin Keykubat University*
Alper Okyar – *İstanbul University Facult of Pharmacy*
Jun Ren – *Department of Cardiology, Shanghai Institute of Cardiovascular Diseases, Zhongshan Hospital Fudan University, Shanghai, China*
Berna Terzioğlu Bebitoğlu – *Marmara University Faculty of Medicine*
Gökçe Topal Tanyılmaz – *İstanbul University Faculty of Pharmacy*
Yeşim Tunçok – *Dokuz Eylül University Faculty of Medicine*
Canan Uluoğlu – *Gazi University Faculty of Medicine*
İsmail Mert Vural – *Sağlık Bilimleri University Gülhane Faculty of Pharmacy*

The committees are listed alphabetically by surname.

Kitapta bulunan yazıların sorumluluğu yazarlara aittir.

Türk Farmakoloji Derneği

The authors are responsible for the abstracts in the book.

The Turkish Pharmacology Association

Önsöz

Değerli Türk Farmakoloji Camiası,

Türk Farmakoloji Derneği 27. Ulusal 2. Uluslararası Farmakoloji Kongresi'ni 23-26 Kasım 2023'te, Paloma Foresta Resort Hotel, Beldibi-Antalya'da gerçekleştirecektir.

COVID-19 küresel salgını ve ardından ülkemizde yaşanan Kahramanmaraş merkezli depremlerin kederli gölgesi hala üzerimizde olmasına karşın bize düşen, Gazi Mustafa Kemal Atatürk'ün emanet ettiği bilim ışığını, yere düşürmeden ve söndürmeden güçlendirmek ve bizden sonraki nesillere gururla aktarmaktır. Bunu da ancak kenetlenerek, farklılıklarımızdan güç alıp ortak noktalarımıza odaklanarak ve tek bir çatı altında buluşarak gerçekleştirmemiz mümkündür.

Bu düşünce ile 27. Ulusal, 2. Uluslararası kongremizi, bir farmakoloğun hem eğitimi hem de uzmanlık alanının merkezinde yer alan klinik ilaç araştırmalarını geliştirmek amacıyla kurulmuş "Klinik Araştırmalar Derneği"nin katkı ve katılımıyla gerçekleştirmeye karar verdik.

Cumhuriyetimizin 100. yılında, 27. Ulusal 2. Uluslararası Farmakoloji Kongresi'ni "Cumhuriyetimizin 100. Yılında Tek Çatı Altında" sloganıyla düzenliyoruz. Asırlık Cumhuriyetimize yakışır şekilde, Gazi Mustafa Kemal Atatürk'ün hedef gösterdiği bilimin ışığında düzenlenecek olan kongremiz, farmakolojinin ana konuları olan temel ilaç araştırmalarının yanı sıra klinik ilaç araştırmaları, sahada ve etik kurullarda farmakologların sık karşılaştıkları konuları barındıracak zengin bir bilimsel içeriğe sahip olacaktır.

Kongremiz katılımlarınız ve katkılarınız ile hedeflediği başarıya ulaşacak, sizlere hem bilimsel hem de sosyal bir şölenin parçası olma olanağı sunacaktır.

Zengin bilimsel programı ve dostlarla birlikte geçirilecek güzel birkaç gün ile aklınızda, anılarınızda kalacağına inandığımız 27. Ulusal 2. Uluslararası Farmakoloji Kongresi'ne davet ediyor, katılımınızdan mutluluk duyacağımızı belirtmek istiyoruz.

Kasım'da Antalya'da görüşmek üzere….

Prof. Dr. Yeşim Tunçok
Kongre Başkanı
Türk Farmakoloji Derneği Yönetim Kurulu Başkanı

Preface

Dear Turkish Pharmacology Community,

The Turkish Pharmacology Association will be organizing the 27th National 2nd International Pharmacology Congress on November 23-26, 2023, at the Paloma Foresta Resort Hotel in Beldibi, Antalya.

Despite the lingering shadows of the global COVID-19 pandemic and the earthquakes centered in Kahramanmaraş that followed, our duty is to strengthen and proudly pass on the scientific torch entrusted to us by Mustafa Kemal Atatürk without letting it fall or extinguish. This can only be achieved by uniting, drawing strength from our differences, focusing on our common ground, and coming together under a single roof.

With this mindset, we have decided to organize our 2nd International 27th National Congress in collaboration with the "Clinical Research Association," established to enhance clinical drug research, which lies at the core of a pharmacologist's education and expertise.

In the centenary year of our Republic, we are hosting the 2nd International 27th National Pharmacology Congress under the slogan "Under One Roof in the Centenary of Our Republic." In a manner befitting our century-old Republic, our congress, guided by the light of science as envisioned by Mustafa Kemal Atatürk, will encompass not only fundamental drug research, a key area of pharmacology but also clinical drug research, addressing the topics frequently encountered by pharmacologists in the field and ethical committees. It will have a rich scientific content.

With your attendance and contributions, our congress will achieve the success it aims for and provide you with the opportunity to be part of both a scientific and social celebration.

We invite you to the 2nd International 27th National Pharmacology Congress, which we believe will remain in your mind and memories through a few beautiful days spent with friends. We would be delighted to have your participation.

See you in Antalya in November...

Prof. Yeşim Tunçok, MD
Congress Chair
President of The Turkish Pharmacology Association



Kongre Organizasyonu

NL M.I.C.E.

www.nlmice.com

nlonline@nlmice.com

Congress Organization

NL M.I.C.E.

www.nlmice.com

nlonline@nlmice.com

2. Uluslararası 27. Ulusal Farmakoloji Kongresi
Bilimsel Programı

1. Gün	23 Kasım 2023, Perşembe	
Saat	**Salon A**	**Salon B**
13.30-14.00	**Açılış Konuşmaları ve Ödül Töreni**	
14.00-15.00	**Konferans** **Oturum Başkanı: Mehmet Melli** Meme Kanserinde Moleküler Hedefler; Beta Arrestin, Dusp1, miRNA **Hakan Gürdal**	
15.00-15.30	**Kahve Molası**	
15.30-17.00	**Panel** **Türkiye'de İlaç Geliştirme Mevzuatında Yenilikler: TİTCK Oturumu-1** **Oturum Başkanları: Meral Tuncer, Nihan Burul Bozkurt, Elif İnci Ergönül** Klinik Araştırmalar **Elif İnci Ergönül** Farmakovijilans **Emel Aykaç** Akılcı İlaç **Mesil Aksoy**	**Panel 1** **Targeted Therapeutic Approaches in Metabolic and Neurodegenerative Disorders** *(This panel was organized in memory of Dr. Milan Stefek who passed away)* **Oturum Başkanı: Çimen Karasu** A Dual Acting Aldose Reductase Inhibitor Induces Tissue Defense Against Oxidative and Inflammatory Stress in Rat Models for Metabolic Disorders **Aslı F. Ceylan** Regulatory Role of Cemtirestat in Liver, Pancreas and Brain Functions: Comparative Studies with old Drug Epalrestat and Antioxidant Stobadine **Zübeyir Elmazoğlu** Cemtirestat – New Potential Drug for Secondary Diabetic Complications Treatment **Marta Šoltésová Prnová** The Pharmacological Stimulation of the Endocannabinoidome Affords Neuroprotection in Several Neurotoxic Models **Abel Santamaria**
17.00-18.30	**Sözlü Bildiri Oturumu** *A, B, C, D salonlarında eş zamanlı*	

2. Gün	24 Kasım 2023, Cuma	
Saat	**Salon A**	**Salon B**
8.30-9.30	**İnteraktif Oturum** Oturum Başkanı: Günay Yetik Anacak Uzmanına Soralım: Deneysel *in-vivo* Basınç Ölçümünde Spesifik Bir Alan; Kavernöz Basınç Ölçümü **Nergiz Durmuş Sütpideler**	**Mini Konferans** Oturum Başkanı: Bilgin Kaygısız Türk Kolon Kanseri Hastalarında İrinotekan İlaç Cevabını Etkileyen Farmakogenetik ve Farmakoepigenetik Faktörler **Candan Hizel**

9.30-10.30	**Panel** **Yeterlik Kurulu Oturumu** Oturum Başkanı: Sedef Gidener Yeterlik Kurulu Kuruluş Hikayesi ve Yönergesi **Sedef Gidener** Eğitim Programlarını Geliştirme Komisyonu **Sinem Ezgi Gülmez** Eğitim Kurumları ve Programları Değerlendirme (Akreditasyon) Komisyonu **Mine Kadıoğlu Duman** Ölçme Değerlendirme (Sınav) Komisyonu **Ahmet Altun** Sürekli Tıp Eğitimi/Sürekli Mesleki Gelişim (STE/SMG) Komisyonu **Elif Onat**	**Sözlü Bildiri Oturumu** *B, C, D salonlarında eş zamanlı*
10.30-11.00	**Kahve Molası**	
11.00-12.30	**Konferans** Oturum Başkanı: Gökçe Topal Tanyılmaz Endotel Hücre Yaşlanması ve İşlev Bozukluğu: Antosiyaninlerle Vasküler Sağlığı İyileştirmek için Potansiyel Hedefler Endothelial Senescence and Dysfunction: Potential Targets to Improve Vascular Health by Anthocyanins **Valérie B. Schini-Kerth**	**Konferans** Oturum Başkanı: İsmail Mert Vural Farmakoekonomik Değerlendirme ve Raporlama: Farmakoekonomik Rapor Farmakoekonomik Veri Nasıl Değerlendirilir? **Hakan Ergün**
12.30-13.30	**Öğle Yemeği**	
13.30-14.30	**Uzmanına Soralım: TÜBİTAK ve TÜSEB Proje Başvuru Süreçleri** Oturum Başkanı: Elif Çadırcı Yürütücü Gözünden ARGE Projeleri **Engin Şahna** Panelist Gözünden ARGE Projeleri **A. Tuncay Demiryürek** Moderatör Gözünden ARGE Projeleri **Elif Çadırcı**	**Panel** **Türkiye'de Biyobenzer Geliştirilmesi ve Pazarı** Oturum Başkanı: Sedat R. Altuğ Türkiyede Biyobenzer Pazarı **Elif Hilal Vural** Türkiye'deki Biyobenzer Üretimi ile İlgili Stratejijk Bakış **Sami Türkoğlu** Biyobenzer Üretim ve Pazara Erişim Süreçleri **Ali Özüer**
14.30-15.30	**Konferans** Oturum Başkanı: Alper Okyar Hücresel Senesens, SASP ve Kanser Mikroçevresi: Yeni Bir Farmakoloji Grup Olarak Senoterapötikler **Mustafa Ark**	**Uydu Sempozyumu (Alpan Farma/Novagenix)** **Klinik Araştırmalar Neden Fiyasko ile Sonuçlanır? -1** Oturum Başkanı: Aydın Erenmemişoğlu **Onursal Sağlam** **Gökce Demiray** **Devrim Demir Dora**
15.30-16.00	**Kahve Molası**	
16.00-17.00	**Konferans** Oturum Başkanı: Zafer Gören Absans Epilepsi: Epileptogenez ve Behevyoral - Kognitif Komorbiditeler Kök Hücre Tedavisi ve Klasik Tedavinin Etkileri **Tijen Utkan**	**Uydu Sempozyumu (Alpan Farma/Novagenix)** **Klinik Araştırmalar Neden Fiyasko ile Sonuçlanır? -2** Oturum Başkanı: Aydın Erenmemişoğlu **Onursal Sağlam** **Gökce Demiray** **Devrim Demir Dora**
17.00-17.30	**Kahve Molası**	

17.30-19.00	**Panel** **Yenilenen İlaç Mevzuatının Sektörel Etkisi: TİTCK Oturumu- 2** Oturum Başkanı: Kürşat Derici İlaç Tedarik Zincirinde Yeni Bakış ve Deprem Sonrası Tedarik Çalışmaları **Kürşat Derici** Beşeri Tıbbi İlaçların Fiyatlandırmasında Genel Hususlar ve Sıkça Sorulan Sorular **Sevda Pektaş** Ülkemizde ve Kurumumuzda Sağlık Teknolojileri Değerlendirme (STD) Süreçleri **Seray Nacar** Kontrole Tabi Olmayan Beşeri Tıbbi Ürünlerin ve Ham Maddelerin İthalat Süreçleri-Yeni Kılavuz Gereklilikleri **Ülkü Çakır** Türkiye'de İlaç Geri Ödeme Yöntem ve Politikaları **Ayşegül Öztek**	**EECR Joint Panel** **Targeting Inflammation in Cardiovascular Diseases** Oturum Başkanı: Gökçe Topal Tanyılmaz Intracellular Metabolic Pathways Associated with Vascular Inflammation and Atherosclerosis Development **Daniel F. J. Ketelhuth** Vascular Dysfunction Mediated by Inflammatory Response Associated with SARS-CoV-2 Infection **Francisco Rios** Specialized Pro-Resolving Lipid Mediators- New Therapeutic Approaches for Vascular Diseases **Gökçe Topal Tanyılmaz**

3. Gün	**25 Kasım 2023, Cumartesi**	
Saat	**Salon A**	**Salon B**
9.30-10.15	**Konferans** Oturum Başkanı: Ahmet Hacımüftüoğlu **Exploring the Therapeutic Potential of Nicotinic Ligands through Translational Animal Models: Unveiling Benefits Beyond Dependence** **Mohammed Shoaib**	**Mini Konferanslar** Oturum Başkanı: İlkay Alp Yıldırım Absans Status Epilepticus Modeli ve Potansiyel Tedaviler **Melis Yavuz** Nöronal Yüzey Antijenlerini Hedef Alan Otoantikorların Epileptogenez ve Kognitif Fonksiyonlar Üzerindeki Etkileri **Nihan Çarçak Yılmaz**
10.15-10.30	**Kahve Molası**	
10.30-12.00	**Rejeneratif Tıp Çalışma Grubu Paneli** Oturum Başkanı: Kansu Büyükafşar Fotobiyomodülasyon ve Rejeneratif Tıp **Ferda Kaleağasıoğlu** Eksozom ve Diğer Mikroveziküller **Erkan Maytalman** Hipoksinin Kök Hücre Farklılaşmasındaki Rolü **Akif Hakan Kurt**	**Panel** **Klinik Araştırmalarda Araştırma Ürünlerinin Yönetimi** Oturum Başkanı: Betül Erdoğan Sarılıcan, Aydın Erenmemişoğlu Araştırma Ürünü Yönetiminde Araştırmacının Sorumlulukları **Mahmut Gümüş** Araştırma Ürünü Yönetiminde Eczacının Sorumlulukları ve Kurumun Standart Çalışma Yöntemi **Gamze Korubük** GMP-GCP Dahilinde Klinik Araştırma Ürünü Hazırlığı, Saklanması, Etiketlenmesi **Dilara Ünlü** Klinik Araştırma Ürünü Yönetiminde Yoklama ve Denetim Tecrübeleri **Ayşe Ceren** Araştırmacı ve Eczacılara Klinik Araştırma Ücretlerinin Ödenebilme Prosedürleri **Ebru K. Öncü**
12.00-13.30	**Öğle Yemeği**	
13.30-14.45	**Panel** **Klinik Araştırmalarda Kişisel Verilerin Korunması (KVKK) Uygulamaları ve Pratikte Karşılaşılan Sorunlar** Oturum Başkanı: Aydın Erenmemişoğlu KVKK Sponsor, Kurum ve Araştırmacıların Sorumlulukları **E. Sevi Bozoğlu** KVKK Uygulamalarında Sahada Karşılaşılan Sorunlar **Ebru K. Öncü**	**Klinik Toksikoloji Çalışma Grubu Paneli** **Kannabis Konusuna Farklı Perspektiflerde Yaklaşım** Oturum Başkanları: Serap Annette Akgür, Necdet Ünüvar Kannabis Bitkisi ve Kullanım Alanları **Serap Annette Akgür** Türkiye'de Esrar Kullanımı **Nebile Dağlıoğlu** Kannabis ve Yasal Uygulamalar **Resul Olukman**

14.45-15.15	**Kahve Molası**	
15.15-16.15	**Uydu Sempozyumu (Abdi İbrahim)** Biyobenzer Ürünlerde Klinik Araştırmalar ve Tasarım **İrfan Çiçin**	**Sözlü Bildiri Oturumu** *B, C, D salonlarında eş zamanlı*
16.15-16.45	**Ara**	
16.45-18.15	**Klinik Farmakoloji Çalışma Grubu Sempozyumu** **Faz 1 Klinik Araştırmalarda Merkezler ve Destekleyicilerin Rolleri ve Beklentileri** Oturum Başkanı: Sinem Ezgi Gülmez Tıbbi Farmakologların Faz 1 Klinik Araştırmalardaki Rolü **Sinem Ezgi Gülmez** Tıbbi Farmakolog Perspektifiyle Merkezlerin Beklentileri ve Deneyimler **Yeşim Tunçok** Faz 1 Klinik Araştırmalarda Destekleyicilerin Rolleri ve Beklentileri **Arzu Güneş Granberg, S. Eralp Bellibaş**	**Sözlü Bildiri Oturumu** *B, C, D salonlarında eş zamanlı*

4. Gün	**26 Kasım 2023, Pazar**	
Saat	**Salon A**	**Salon B**
9.00-10.30	**Panel** **Recent Advances in Andrology Research** Oturum Başkanı: Günay Yetik Anacak Evolution of Medical Treatment over The Last 20 Years **Ateş Kadıoğlu** Regenerative Medicine: Current Status **Thiago Lima** Treatments and Diagnoses: The Changing Horizons of Sexual Medicine **Andrea Sansone**	**Klinik Farmakoloji Çalışma Grubu Paneli** **Sağlık Hizmeti Sunumunda Tıbbi Farmakoloji Konsültasyon Raporunun Hazırlanması** Oturum Başkanı: Canan Uluoğlu İç Hastalıkları Olgusunda Konsültasyon Raporu Hazırlanması **Volkan Aydın, Gökhan Tazegül** Soru ve Yanıtlar Obstetrik Olguda Konsültasyon Raporu Hazırlanması **Mine Kadıoğlu Duman, Aslı Göker**
10.30-11.00	**Kahve Molası**	
11.00-12.00	**Panel** **Kronik Hastalıkların İzlem ve Takibi için Dijital Uygulamalar** Oturum Başkanı: Kürşat Derici Panelistler: **Bülent Gümüşel** **Lyes Bouamra**	**Türk Farmakoloji Derneği Asistan ve genç Uzman Hekim Çalışma Grubu (AGUHÇG) Paneli** Oturum Başkanı: Ayşe Pelin Kurtoğlu DHY Günlükleri: Yeni Nesil Uzmanları Neler Bekliyor? AGUH Çalışma Grubunun Geleceğini Konuşalım **Panelistler:** **Demet Döndü Kasım** **Elif Keskin Arslan** **Eda Kübra Sel**
12.00-13.00	**Kapanış Oturumu**	

DAVETLİ KONUŞMALARIN ÖZETLERİ

ABSTRACTS OF INVITED TALKS

Konferans / Conference

Meme Kanserinde Moleküler Hedefler; Beta Arrestin, Dusp1, miRNA

Hakan Gürdal

Farmakoloji alanında genelde konvansiyonel kimyasal maddelerin araştırma ve tedavi amaçlı ele alındığını görüyoruz. Bu çerçevenin dışında günümüzde ve gelecekte tedavi amaçlı yer alma olasılığı olan ve bazen gen tedavisinin kapsamına giren moleküler ajanlar diyebileceğimiz, cDNA, mRNA, siRNA, miRNA'nın çok ele alınmadığı ve uzak durulduğu görülmektedir. Akla gelen sorular: 'Peki bu ajanlar ile ilgili Farmakodinamik, Farmakokinetik temel ve klinik araştırma yaklaşımları olacak mıdır veya nasıl gelişecektir, bu Farmakolojinin uğraş alanı içinde midir, bizler bunların dışında mı kalacağız ve bu konularda nasıl ilerleyeceğiz? Bu konuşmamda bu konuya ayrıntılı değinmeyeceğim fakat protein ifadesini değiştirmeye yönelik tedavi yaklaşımlarını ve Farmakoloji'nin yerine değinmek istiyorum. Peki konuşmamın temeli neye dayanıyor derseniz, yanıt olarak, bu maddelerin bir tedavi ajanı olup olmayacağının araştırılması diyebilirim. Bu konuşmamda özellikle ele alacağım Beta-arrestinler ve DUSP1'e nasıl gelinmiştir konusuna değinmek isterim. Beta-adrenerjik reseptörlerin meme kanser hücrelerindeki etkilerinin mekanizmasını aydınlatmaya çalışırken elde edilen veriler ile yola çıkılmıştır. Beta-Arrestinler G protein kenetli receptörlerin (GPCR) sinyal iletimini düzenleyen adaptör veya 'scafold' proteinler olarak tanımlanmışlardır. Bu proteinler GPCR sinyalini engelleyebilirler veya modifiye edebilirler. Bu proteinlerin kanser ve büyüme hormon reseptörlerinin sinyali ile olan etkileşimleri ise karışıktır. Bu karışıklığın, kanser ile ilgili rollerinin çok çeşitli farklı GPCR sinyali üzerinden anlaşılmaya çalışılmasından kaynaklandığını düşünüyoruz. Bu konuşmamda bu proteinlerin üçlü negatif meme kanserindeki etkinliklerini ele alacağım. Bir diğer proteinimiz ise DUSP1 (çift spesifik fosfotaz1). Bu bir fosfataz olup 'mitogen-activated' protein kinaz ailesinde olan proteinlerin hem tirozin hem de serin/treonin rezidülerini defosforile edebilmektedir. Düz bir mantık ile bu proteinin aktivitesini engellemenin antikanser etki göstereceği düşünülebilir, fakat sonuçlar genelde olduğu gibi düz mantığın çalışmadığı yönündedir. Son olarak kısaca mRNA düzeylerini etkileyerek protein düzeyini değiştiren miRNA'lara değineceğim. Yaptığımız çalışmalar bu moleküllerin de ileriye yönelik araştırması gerektiğini ve tedavi ajanı olma yönünde potansiyellerinin varlığını göstermektedir.

Meme Kanserinde Moleküler Hedefler; Beta Arrestin, Dusp1, miRNA

Hakan Gürdal

In the field of pharmacology, we generally observe that conventional chemical substances are considered for research and treatment purposes. However, it is seen that molecular agents such as cDNA, mRNA, siRNA, miRNA, which may have the potential for treatment today and in the future, and sometimes fall within the scope of gene therapy, are not as extensively studied and are kept at a distance. Some questions that come to mind are: "Will there be pharmacodynamic, pharmacokinetic basic and clinical research approaches for these agents, or how will they develop? Is this within the scope of pharmacology, or will we be left out, and how will we progress in these areas?" I will not go into detail about these issues in this speech, but I'd like to touch on therapeutic approaches aimed at altering protein expression and discuss their importance in pharmacology. So, if you ask what the basis of my talk is, I can say that it is about investigating whether these substances can be a therapeutic agent.

In this talk, I would like to particularly touch upon how we arrived at Beta-arrestins and DUSP1. We started with the data obtained while trying to illuminate the mechanism of the effects of beta-adrenergic receptors on breast cancer cells. Beta-arrestins are defined as adaptor or 'scaffold' proteins that regulate the signaling of G protein-coupled receptors (GPCR). These proteins can inhibit or modify GPCR signaling. The interactions of these proteins with cancer and growth hormone receptors are complex. We believe that this complexity arises from trying to understand their roles in cancer through a wide variety of different GPCR signals. In this talk, I will discuss the effect of these proteins in triple-negative breast cancer.

Another protein we have is DUSP1 (dual-specificity phosphatase 1). This is a phosphatase that can dephosphorylate both tyrosine and serine/threonine residues in proteins belonging to the mitogen-activated protein kinase family. In a straightforward logic, one might think that inhibiting the activity of this protein would have an anti-cancer effect, but as often happens, the results suggest that straightforward logic doesn't work.

Finally, I will briefly touch on miRNAs that affect protein levels by influencing mRNA levels. Our studies indicate that these molecules also need to be investigated further and have the potential to be therapeutic agents in the future.

Panel

Türkiye'de İlaç Geliştirme Mevzuatında Yenilikler: TİTCK Oturumu-1

Innovations in Pharmaceutical Development Legislation in Turkey: The Turkish Medicines and Medical Devices Agency Session 1

Klinik Araştırmalar

Elif İnci Ergönül

Yazı tarafımıza ulaşmamıştır.

Clinical Trials

Elif İnci Ergönül

The text was not sent.

Farmakovijilans

Emel Aykaç

Yazı tarafımıza ulaşmamıştır.

Pharmacovigilance

Emel Aykaç

The text was not sent.

Akılcı İlaç

Mesil Aksoy

Yazı tarafımıza ulaşmamıştır.

Rational Use of Medicines

Mesil Aksoy

The text was not sent.

Panel
Targeted Therapeutic Approaches in Metabolic and Neurodegenerative Disorders

A Dual Acting Aldose Reductase Inhibitor Induces Tissue Defense Against Oxidative and Inflammatory Stress in Rat Models for Metabolic Disorders

Aslı F. Ceylan[1], Tala Reihanifar[2], Abel Santamaría[3], Marta Šoltésová Prnová[4], Milan Štefek[4], ,Çimen Karasu[2]

[1]Department of Medical Pharmacology, Medical School, Ankara Yıldırım Beyazıt University, Bilkent, Ankara/Türkiye

[2]Department of Medical Pharmacology, Medical School, Gazi University, Besevler, Ankara/Türkiye

[3]Facultad de Ciencias, Universidad Nacional Autónoma de México. Mexico City 04510, Mexico.

[4]Center Of Experimental Medicine, Slovak Academy of Sciences, Dúbravská cesta 9, Bratislava, Slovakia

Objectives: Metabolic disorders include diabetes, insulin resistance and obesity may lead tissue and organ dysfunction. Persisting hyperglycemia not only cause direct toxicity but also drives several pathways to lead toxicity. Polyol pathway is a two-step metabolic pathway that converts glucose into fructose and thought to play a prominent role in explaining the pathogenesis of diabetic complications such as retinopathy, peripheral neuropathy, and cardiomyopathy. Thus, the dual acting drugs with AR inhibitory (ARI) and concomitant antioxidant capacity may have a therapeutic importance in the prevention of diabetes-induced complications.

Materials and Methods: Male Wistar albino rats aged 10-12 months were categorized primarily into control and diabetic groups, with ethical approval obtained from the Kobay A.Ş Ethics Committee (Approval No: 5.035, Ankara). Diabetes was induced by administering 10% fructose solution for two weeks, followed by an intraperitoneal injection of streptozotocin (40 mg/kg). Subsequently, both control and diabetic groups were subjected to treatments with CMTI (2.5 and 7.5 mg/kg/day, orally), STB (25 and 50 mg/kg/day, orally), or EPA (25 and 50 mg/kg/day, orally) for a duration of 12-14 weeks.

Results: Malondialdehyde (MDA), glutathione S-transferase (GST), nitric oxide synthase, and catalase (CAT) were increased in the sciatic nerve in F and D which were attenuated by low doses of CMTI and STB in D, but exacerbated by low-dose EPA and high-dose CMTI in F. Increased levels of TNF-α, IL-1β, NF-ĸB, and caspase-3 in retina, lens, cornea, and sclera in F and D rats were reduced by all the treatments. Decreased GSH to GSSG ratio and increased GST activity in ocular tissues improved by CMTI and STB. Lens D-sorbitol levels in D rats increased more than that in F rats and it attenuated by CMTI and EPA. EPA was more effective than CMTI and STB in inhibiting the increase of vascular endothelial growth factor (VEGF) in the retina in F and D rats. CMTI and STB but not EPA decreased high level of Nε-(carboxymethyl)lysine in the lens and retina in F and D. STB and CMTI and to a lesser extent EPA improved MDA, protein-carbonyl, GST and CAT in the hearts and lungs of F and D. In the heart of F and D, the GSH to GSSG ratio decreased and caspase-3 activity increased, but partially resolved with treatments.

Conclusion: Our results depicted that CMTI with ARI/AO activity may be advantageous in overcoming oxidative stress and inflammatory stress, compared to ARI or antioxidant alone.

Key words: Aldose reductase; cemtirestat; diabetes; epalrestat; stobadine

Supported by TUBITAK 215S197.

Regulatory Role of Cemtirestat in Liver, Pancreas and Brain Functions: Comparative Studies with Old Drug Epalrestat and Antioxidant Stobadine

Zübeyir Elmazoğlu[1,2], Fatma Kaya Dağıstanlı[3], Aslı F. Ceylan[4], Sanem Gulistan Saribas[5], Milan Stefek[6], 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]Department of Medical Biology, Cerrahpaşa Medical Faculty, Istanbul University-Cerrahpasa, Istanbul, Turkey.

[4]Department of Medical Pharmacology, Faculty of Medicine, Ankara Yıldırım Beyazıt University, Ankara, Turkey.

[5]Department of Histology and Embryology, Faculty of Medicine, Health Sciences University Gulhane, Ankara, Turkey.

[6]Institute of Experimental Pharmacology and Toxicology, Slovak Academy of Sciences, Bratislava, Slovak Republic.

Objectives: Diabetes mellitus triggers glucolipotoxicity-mediated redox active inflammatory pathways leading to multiple tissue/organ damage. Aldose reductase (ARI), the first enzyme of the polyol pathway which mediates inflammatory stress reactions in hyperglycemia, appears to be responsible for the pathophysiology of glucolipotoxicity-induced tissue/organ damage. The aim of the present study is to investigate the effects of cemtirestat (CMTI), a new aldo-keto reductase inhibitor, on the liver and pancreas which are the targets for diabetic stage. In order to understand the mechanisms behind the effects of CMTI we employed caspase-3, catalase and glutathione S-transferase activities, protein carbonyl, glutathione and MDA levels, histomorphology and immunohistochemistry in the comparison of epalrestat, a well-known aldose reductase inhibitor, and stobadine, a well-known antioxidant.

Materials-Methods: Male Wistar albino rats aged 10-12 months were categorized primarily into control and diabetic groups, with ethical approval obtained from the Kobay A.Ş Ethics Committee (Approval No: 5.035, Ankara). Diabetes was induced by administering 10% fructose solution for two weeks, followed by an intraperitoneal injection of streptozotocin (40 mg/kg). Subsequently, both control and diabetic groups were subjected to treatments with CMTI (2.5 and 7.5 mg/kg/day, orally), STB (25 and 50 mg/kg/day, orally), or EPA (25 and 50 mg/kg/day, orally) for a duration of 12-14 weeks.

Results: Our results demonstrated that ARIs and STB effectively improved the GSH/GSSG ratio, alleviated heightened carbonyl levels, reduced MDA and catalase, although at high doses, they exacerbated GST levels. CMTI exhibited partial efficacy in addressing morphological and ultrastructural alterations in the liver of diabetic rats, enhancing glycogen storage, while EPA and STB did not yield such effects. Furthermore, in the prefrontal cortex and hippocampus, disturbances were characterized by an increase in carbonyl content and a reduced GSH/GSSG ratio compared to the control groups. These alterations likely contribute to the observed increase in Caspase-3 activation in diabetes. Additionally, diabetes induces an elevation in the activities of glucose 6-phosphate dehydrogenase and 6-phosphogluconate dehydrogenase, both of which are mitigated by the administered treatments.

Conclusions: Our findings emphasize the importance of precise dosing, with aldose reductase inhibitors and stobadine demonstrating dose-dependent improvements in redox balance and tissue integrity.

Keywords: Gluco-lipotoxicity, diabetes mellitus, aldose reductase inhibitors, redox modulation, organ dysfunction

Supported by TUBITAK 215S197.

Cemtirestat – New Potential Drug for Secondary Diabetic Complications Treatment

Marta Šoltésová Prnová[1], Marek Lepáček[1], Pavol Boďo[1], Lucia Kováčiková[1], Magdaléna Májeková[1], Abel Santamaria[2], Cimen Karasu[3], Milan Štefek[1]

[1]Center Of Experimental Medicine, Slovak Academy of Sciences, Dúbravská cesta 9, Bratislava, Slovakia

[2] Facultad de Ciencias, Universidad Nacional Autónoma de México. Mexico City 04510, Mexico

[3]Department of Medical Pharmacology, Faculty of Medicine, Gazi University, Ankara, Turkey

Objectives: In diabetic patients, under conditions of hyperglycemia, increased flow of glucose through the polyol pathway contributes to development of chronic diabetic complications (DCs) including neuropathy, retinopathy, nephropathy, angiopathy and cataracta. Glycemic control can decrease the incidence of DCs but is not adequate alone to prevent or treat the disease. Aldose reductase (ALR2), the first enzyme of the polyol pathway, thus becomes an important target of pharmacotherapy of DCs. In previous work was tested several aldose reductase inhibitors as potential remedies to treat diabetic peripheral neuropathy, yet epalrestat is the only aldose reductase inhibitor used clinically. Recently designed cemtirestat, 3-mercapto-5H-1,2,4-triazino[5,6-b]indole-5-acetic acid, was characterized as a bifunctional agent which combines aldose reductase inhibition with multi-mechanism antioxidant activity. The aim of this study was to evaluate the effect of cemtirestat secondary diabetic complications.

Material and Methods: Male ZDF rats (65ps) of 6 months age were used. Diabetic animals were characterized by hyperglycemia above 15 mM. ZDF rats received the drug dissolved in the drinking water (2.5 mg/kg/day). Behavioral examinations, tail flick, hot plate tests, were accompanied by evaluation of the physical state, determination of biochemical markers relevant to glucose/ lipids metabolism in blood and urine. An in vitro phototoxicity model using 3T3 fibroblasts (3T3 NRU PT), EpiDerm and EpiOcular have been used for phototoxicity determination, as well. All enzymology study was provide by rat enzyme and human enzyme provided form Acris scientific.

Results: The inhibition of rat ALR2 by cemtirestat was characterized by IC_{50} value in the sub-micromolar range. Uncompetitive inhibition was observed in relation to D,L-glyceraldehyde as a substrate with a corresponding inhibition constant Ki = 0.089 ± 0.018 µmol/L. In addition, a closely related value was obtained for the inhibition of human recombinant AKR1B1 by cemtirestat. Selectivity of cemtirestat was measured for AKR1A1, AKR1B10, AKR1C1, AKR1C2, AKR1C1. Substrate (glyceraldehyde, glucose, xylose, HNE, PGH2, MGO, all trans retinal, etc.) selectivity was provided for analysis of potential side effect of the compound. Cemtirestat is biocompatible with EpiOcular and its non phototoxic efect was observed in 3T3 NRU PT test and EpiOcular phototoxic test. Multiple analysis show ability of cemtirestat restored thiol-disulfide homeostasis most likely by releasing free GSH from the pool of endogenously bound disulfides.

Treatment of diabetic animals with cemtirestat (i) reduced plasma NGAL and MMP9 levels; (ii) did not affect the values of HbA1c and body weights; (iii) reversed erythrocyte sorbitol accumulation to near control values (iv) ameliorated indices of the erythrocyte osmotic fragility; (v) attenuated the symptoms of peripheral neuropathy at the end of the treatment.

Conclusion: Considering the obtained results, cemtirestat represents a practical example of a therapeutic strategy against chronic complications in diabetes based on multiple pharmacological activities.

Key words: cemtirestat, secondary diabetic complications, diabetes

Protective Effects of Mitochondrial Cannabinoid Receptor Activation in Isolated Rat Brain Mitochondria

Marisol Maya-López[1,2], Socorro Retana-Márquez[3], Cecilia Zazueta[4], **Abel Santamaría[2]**

[1]Programa de Posgrado en Ciencias Biológicas y de la Salud, Universidad Autónoma Metropolitana-Iztapalapa. Mexico City 09310, Mexico.

[2]Facultad de Ciencias, Universidad Nacional Autónoma de México. Mexico City 04510, Mexico.

[3]Departamento de Biología de la Reproducción, Universidad Autónoma Metropolitana-Iztapalapa. Mexico City 09310, Mexico.

[4]Departamento de Biomedicina Cardiovascular, Instituto Nacional de Cardiología, SSA. Mexico City 14080, Mexico.

Mitochondrial dysfunction is linked to development of neurodegenerative events. Activation of the endocannabinoid system (or endocannabinoidome) affords neuroprotection in several toxic models. The mitochondrial cannabinoid 1 receptor (mitCB1R) is responsible for regulation of mitochondrial activity, yet, evidence on the role of cannabinoids and mitCB1R remains scarce. Herein, we used the toxic model of mitochondrial dysfunction induced by the succinate dehydrogenase inhibitor, 3-nitropropionic acid (3-NP) to explore the role of mitCB1R. Mitochondria were pre-incubated with the endogenous CB1R agonist anandamide (AEA) and the synthetic cannabinoid WIN 55,212-2. Mitochondrial reductive capacity, reactive oxygen species (ROS) formation and mitochondrial swelling were all assessed in this preparation. 3-NP per se decreased the mitochondrial reductive capacity and augmented mitochondrial ROS formation and swelling, whereas AEA and WIN 55,212-2 ameliorated the effects of 3-NP. Mitochondria were also pre-incubated with the selective CB1R antagonist AM281 to demonstrate the unequivocal involvement of mitCB1R activation on the effects of AEA and WIN 55,212-2. AM281 completely reverted the effects of these cannabinoids. Our findings support a protective role of cannabinoids and mitCB1R activation in brain mitochondria against insults compromising mitochondrial activity in a ROS formation-mediated mechanism.

İnteraktif Oturum / Interactive Session

Uzmanına Soralım: Deneysel in-vivo Basınç Ölçümünde Spesifik Bir Alan; Kavernöz Basınç Ölçümü

Prof. Dr. Nergiz Durmuş Sütpideler

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı

Erektil disfonksiyon tedavisine ilişkin temel araştırmalar son yıllarda hızla ilerleme göstermiştir. Bu araştırmalarda erektil fonksiyonun değerlendirilmesine yönelik yöntemlerden en önde geleni intrakavernöz basınç (İKB) ölçümüdür. İKB ölçümü, ilk olarak Lewis ve arkadaşları tarafından 1968'de boğalarda yapılmıştır. Köpek,domuz, kedi, tavşan, gibi farklı hayvan türlerinde çalışılan bu yöntemde daha sonradan sıçanlar, ekonomik avantajları, insanlara benzer morfolojik ve fonksiyonel özellikleri nedeniyle en sık kullanılan tür haline gelmiştir. Ayrıca erektil fonksiyon mekanizmalarını değerlendirmek amacıyla transgenik farelerde de İKB ölçümü yapılmaktadır.

İKB ölçümü sıklıkla anestezi altındaki sıçanlarda periferik sinirlerin elektriksel stimülasyonu aracılığıyla yapılmaktadır. Bu prosedürün temel basamakları, anestezi altındaki sıçanın 1)trakeostomisini, 2)karotis arter kanülasyonu yoluyla ortalama arter basıncı (OAB) kaydedilmesini, 3) penis krurasının veya shaftının kanülasyonuyla İKB'nin kaydedilmesini, 4) kavernöz sinirin stimülasyonunun indüklediği İKB artışını içerir. Bu yöntemde erektil fonksiyonu değerlendirmek için kullanılan değişkenler OAB, İKB, korpus kavernozum ve penisdeki derin arterlerin gevşeme derecesinin göstergesi olan İKB /OAB oranı, eğri altında kalan alan (EAA) ve elektriksel stimülasyonun sona ermesinden sonra bazal İKB değerine düşene kadar geçen süre olan detümesans süresidir. Sinir stimulasyonunun yanı sıra vazoaktif ajanlarların farmakolojik olarak uygulanmasıyla da ereksiyon sağlanarak İKB verileri değerlendirilebilmektedir.

Kavernöz sinir stimulasyonu aracılığıyla İKB ölçüm yönteminin avantajlarının yanı sıra bazı dezavantajlarıda bulunmaktadır. Hem sistemik hem de penil damar sistemindeki değişiklikler kaydedilebilmesi, ereksiyonun doğru şekilde değerlendirilmesi, denenecek bir ajanın hangi faza (tümesans, detümesans fazları) etki ettiğinin ayırt edilebilmesi avantajları olarak sayılabilir. İnvaziv cerrahi tekniklerin olması, anestezik maddenin ereksiyon fizyolojisini etkileyebilmesi ise dezavantajları arasında yer almaktadır. Anestezinin erektil fonksiyon üzerine etkisini ortadan kaldıran başka bir teknikte bilinçli sıçanlarda İKB'nin telemetrik cihazlarla ölçüldüğü yöntemdir. Kateterlerin tıkanması ve penil dokuda fibrozis gelişmesi bu yöntemin kullanımını kısıtlamaktadır.

Sonuç olarak, sinir uyarımı aracılığıyla İKB ölçümü, diabet, metabolik sendrom, stres, hiperkolesterolemi, kavernöz sinir hasarına bağlı oluşan bir çok erektil disfonksiyon modelinde, alternatif tedavi yöntemlerinin erektil fonksiyonlar üzerine etkilerinin değerlendirilmesine olanak sağlayan, sık kullanılan bir modeldir.

A Specific Area in Experimental In-vivo Blood Pressure Measurement; Cavernous Pressure Measurement

Prof. Dr. Nergiz Durmuş Sütpideler

Dokuz Eylul University Faculty of Medicine Department of Medical Pharmacology

Basic research on the treatment of erectile dysfunction has progressed rapidly in recent years. In these studies, the most prominent method for evaluating erectile function is intracavernous pressure (ICP) measurement. ICP measurement was first performed in bulls by Lewis et al. in 1968. This method was studied in different animal species such as dogs, pigs, cats, rabbits, and later rats became the most frequently used species due to their economic advantages and morphological and functional characteristics similar to humans. In addition, ICP is measured in transgenic mice to evaluate erectile function mechanisms.

ICP measurement is often performed by electrical stimulation of peripheral nerves in anesthetized rats. The basic steps of this procedure include 1) tracheostomy of the anesthetized rat, 2) recording of systemic arterial pressure (SAP) by cannulation of the carotid artery, 3) recording of ICP by cannulation of the penile crura or shaft, 4) electrostimulation of the cavernous nerve to increase ICP. The variables used to evaluate erectile function in this method are ICP, ICP, ICP/SAB ratio, which is an indicator of the degree of relaxation of the deep arteries in the corpus cavernosum and penis, and detumescence time, which is the time until the ICP decreases to the basal ICP value after the end of electrical stimulation. In addition to nerve stimulation, ICP data can be evaluated by providing an erection with the pharmacological application of vasoactive agents.

Besides the advantages of the cavernous nerve stimulation-induced ICP measurement, it also has some disadvantages. Recording changes in both systemic and penile vascular systems, accurate evaluation of erection and ability to distinguish which phase (tumescence, detumescence phases) an agent to be tested affects can be counted as advantages. Disadvantages include the fact that there are invasive surgical techniques and that the anesthetic agent can affect erection physiology. Another technique that eliminates the effect of anesthesia on erectile function is the method of measuring ICP in conscious rats with telemetric devices. Clogging of the catheters and development of fibrosis in the penile tissue restrict the use of this method.

In conclusion, cavernous nerve stimulation-induced ICP measurement is a frequently used model that allows the evaluation of the effects of alternative treatment methods on erectile functions in erectile dysfunction models caused by diabetes, metabolic syndrome, stress, hypercholesterolemia, and cavernous nerve damage.

Mini Konferans / Mini Conference

Türk Kolon Kanseri Hastalarında İrinotekan İlaç Cevabını Etkileyen Farmakogenetik ve Farmakoepigenetik Faktörler

Candan Hizel

Yazı tarafımıza ulaşmamıştır.

Turkish Colon Cancer Patients' Response to Irinotecan Drug: Pharmacogenetic and Pharmacoepigenetic Factors

Candan Hizel

The text was not sent.

Panel

Yeterlik Kurulu Paneli / Competency Board Panel

Yeterlik Kurulu Kuruluş Hikayesi ve Yönergesi

Sedef Gidener

Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Eğitimi Yönetmeliğinin 39.sırasında uzmanlık eğitimi veren anabilim Dalları arasında yer alan Tıbbi Farmakoloji, TTB-UDEK Üyelik Ölçütleri (30 Haziran 2012 tarihli TTB 62. Genel Kurulu'na kadar)ne uygun olarak, 16.12.2022 tarihinde gerçekleştirilen Türk Farmakoloji Derneği Olağanüstü Genel Kurulu'nda, dernek tüzüğüne "Tıpta Uzmanlık Yeterlik Kurulu" nun dernek organlarından biri olarak eklenmesini oy birliği ile kabul etmiş ve yapılan seçim ile TTB-UDEK uyumlu "Tıpta Uzmanlık Yeterlik Kurulu"na Tıpta Uzmanlık Yeterlik Yürütme Kurulu'na Prof. Dr. Sedef Gidener, Prof. Dr. Mine Kadıoğlu Duman, Prof. Dr. Sinem Ezgi Gülmez, Prof. Dr. Ahmet Altun ve Doç. Dr. Nil Hocaoğlu Aksay Asıl Üye olarak seçilmişlerdir. Kurul yapılan toplantılar ile önce Yürütme Kurulu yönergesini oluşturmuş ve akabinde çalışma grubu üyelerini tespit etmiştir. Çalışma grupları kendi yönergelerini oluşturduktan sonra tüm yönergeler Olağanüstü Genel Kurul onayına sunulmuştur.

The Establishment History and Regulations of the Competence Board

Sedef Gidener

Medical Pharmacology, which is among the departments that provide specialization education in the 39th place of the Regulation on Specialization Education in Medicine and Dentistry, was held on 16.12.2022 in accordance with the TTB-UDEK Membership Criteria (until the 62nd General Assembly of TTB dated 30 June 2012). At the Extraordinary General Assembly of the Pharmacology Association, it was unanimously accepted to add the "Medical Specialization Competency Board" to the association charter as one of the organs of the association, and with the election made, the TTB-UDEK compatible "Medical Specialization Competency Board" was appointed to the Medical Specialization Competency Executive Board. Dr. Sedef Gidener, Prof. Dr. Mine Kadıoğlu Duman, Prof. Dr. Sinem Ezgi Gülmez, Prof. Dr. Ahmet Altun and Assoc. Dr. Nil Hocaoğlu Aksay was elected as a Full Member. With the meetings held, the Board first created the Executive Board directive and then determined the working group members. After the working groups created their own directives, all directives were submitted to the Extraordinary General Assembly for approval.

Eğitim Programlarını Geliştirme Komisyonu

Sinem Ezgi Gülmez

Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi Dahili Tıp Bilimleri Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Anabilim Dalı Başkanı

Tıbbi Farmakoloji Yeterlik Kurulu üyesi, Eğitim Programlarını Geliştirme Komisyonu Başkanı

TFD Klinik Farmakoloji Çalışma Grubu Yürütme Kurulu Başkanı

Türk Farmakoloji Derneği'nin 16/12/2022 tarihinde gerçekleştirilen Olağanüstü Genel Kurulu'nda, Dernek tüzüğüne "Tıpta Uzmanlık Yeterlik Kurulu"nun dernek organlarından biri olarak eklenmesi oy birliği ile kabul edilmiş, devamında yapılan seçim ile beş asıl, beş yedek üye TTB-UDEK uyumlu "Tıbbi Farmakoloji Tıpta Uzmanlık Yeterlik Kurulu"na seçilmişlerdir. Yeterlik Kurulu'nun Yönergesi tamamlandıktan sonra TTB-UDEK tarafından belirtilmiş alt komisyonlar kurulmuş, bu komisyonların da Yönergeleri tamamlanmıştır. Eğitim Programlarını Geliştirme Komisyonu ikisi uzman doktor gözlemci olmak üzere toplam dokuz üye görev almaktadır. Komisyon, Dünyada «yetkinlik» temelli olma yolunda ilerleyen uzmanlık eğitiminin, Tıbbi Farmakoloji uzmanlığına ait tanımlanan klinik ve girişimsel yetkinlikler ile ölçme değerlendirme yöntemleri doğrultusunda çekirdek eğitim müfredatının bir yol haritası oluşturarak, Tıbbi Farmakoloji Uzmanlık Eğitiminde uluslararası düzeyde bir standardizasyonunun sağlanması amacıyla çekirdek eğitim müfredatının değerlendirilmesi ve güncellenmesi, Tıbbi Farmakoloji Uzmanlık Eğitimi veren Anabilim Dallarının akreditasyon süreçlerinin izlenip, değerlendirilmesi, Tıbbi Farmakoloji uzman doktorlarının verdiği «Sağlık Hizmeti»nin daha standart ve yüksek kaliteli biçimde yapılabilmesi için uzmanlık eğitiminin klinik kısmının güçlendirilmesine yönelik çalışmalarını planlamış ve gerçekleştirmek üzere çalışmalarına devam etmektedir.

Eğitim Kurumları ve Programları Değerlendirme (Akreditasyon) Komisyonu

Mine Kadıoğlu Duman

Yazı tarafımıza ulaşmamıştır.

Commission or the Evaluation of Educational Institutions and Programs (Accreditation)

Mine Kadıoğlu Duman

The text was not sent.

Ölçme Değerlendirme (Sınav) Komisyonu

Prof. Dr. Ahmet Altun

Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Eğitimi Yönetmeliğinin 39.sırasında uzmanlık eğitimi veren anabilim Dalları arasında yer alan Tıbbi Farmakoloji, TTB-UDEK Üyelik Ölçütleri (30 Haziran 2012 tarihli TTB 62. Genel Kurulu'na kadar)ne uygun olarak, 16.12.2022 tarihinde gerçekleştirilen Türk Farmakoloji Derneği Olağanüstü Genel Kurulu'nda, dernek tüzüğüne "Tıpta Uzmanlık Yeterlik Kurulu"nun dernek organlarından biri olarak eklenmesini oy birliği ile kabul edilmiştir. Ölçme Değerlendirme (Sınav) Komisyonu Yeterlik Kurulu altında çalışan komisyonlardan birisi olarak, Tıbbi Farmakoloji Yeterlik Kurulu'nun 29 Mart 2023 tarih ve 2023/5 sayılı toplantısında alınan karara göre 29 Mart 2023 tarihinde kurulmuştur. Bu komisyon Yeterlik Kurulu'nun seçeceği en az yedi (7) asıl üyeden ve Tıbbi Farmakoloji uzmanlık eğitimi almış ve Tıbbi Farmakoloji uzmanı olarak görev yapan iki (2) adet gözlemci üyeden oluşur. Ölçme Değerlendirme (Sınav) Komisyonunun amacı; Uzmanlık eğitimi sırasında "Eğitim Programlarını Geliştirme Komisyonu" tarafından belirlenmiş ve TUK tarafından onaylanmış olan uzmanlık eğitim müfredatının uygulanması sırasında hedeflere bilgi, beceri ve tutum düzeyinde ulaşılıp ulaşılamadığının ortaya koyacak ölçme değerlendirme araçları geliştirmek, Eğitim veren birimleri bu araçların kullanımı konusunda bilgilendirmek ve eğitmek ve Uzmanlık eğitimi sonrasında uzmanlık yeterlik sınavını (board sınavını) gerçekleştirerek, yeterli bulunan uzmanların sertifikasyonunun sağlamaktır.

Sınav Komisyonunun görev süresi, Yeterlik Yürütme Kurulunun görev süresi olan iki (2) yıl ile sınırlıdır. Bu komisyonun Yeterlik Yürütme Kurulu tarafından belirlenecek üç (3) üyesi bir sonraki döneme devam eder. Komisyon üyeleri kendi aralarından bir başkan seçer En az yılda bir kez değerlendirme, planlama, strateji ve geliştirme konularını içeren bir rapor hazırlar ve Yeterlik Yürütme Kuruluna sunar. Yeterlik Yürütme Kuruluna karşı sorumludur.

Gelecek dönemlerde komisyonun; Ölçülebilir ve Değerlendirilebilir Müfredat Geliştirme Komisyonu ve TUKMOS çalışmaları ile paralel bir müfredat geliştirilmesi konusunda çalışmak, Hem Uzmanlık Eğitimi sırasında hem de yeterlik sınavları esnasında kullanılabilecek ölçme değerlendirme araçlarını geliştirmek, Mikrokredili Eğitimler düzenlenmesi için ortam hazırlamak ve uzmanlık eğitiminin esnekliğini artırmak, Önceki yada başka kurumlarda elde edilen kazanımların tanınabilmesi için standart platformlar geliştirmek., Yeterlik sınavlarını adil ve sürekli geliştirmek ve Uluslararası düzeyde belge-sertifika vb. belgeleri öğrencilere kazandırabilmek gibi hedefleri bulunmaktadır.

Assessment and Evaluation (Exam) Committee

Prof. Ahmet Altun

In accordance with the 39th article of the Regulation on Specialization Training in Medicine and Dentistry, Medical Pharmacology, which is among the Main Branches providing specialization training, has been included as one of the association organs in the bylaws of the Turkish Pharmacology Association. This decision was unanimously approved during the Extraordinary General Assembly of the Turkish Pharmacology Association held on December 16, 2022, in line with the Turkish Medical Association - Specialist Training Criteria (up to the 62nd General Assembly dated June 30, 2012).

As per the decision taken in the meeting of the Medical Pharmacology Competency Committee on March 29, 2023 (meeting number 2023/5), this committee was established on March 29, 2023. The committee consists of at least seven (7) regular members selected by the Competency Committee and two (2) observer members who have received training in Medical Pharmacology and work as specialists in the field. The objective of the Measurement and Evaluation (Exam) Commission is to develop assessment tools that determine whether the goals in terms of knowledge, skills, and attitudes are achieved during the implementation of the approved specialization training curriculum. Additionally, the commission aims to inform and educate educational units on the use of these tools and, after the completion of specialization training, conduct the specialization competency exam (board exam) to ensure the certification of qualified specialists.

The term of office for the Measurement and Evaluation (Exam) Commission is limited to two (2) years, aligning with the term of the Competency Executive Board. Three (3) members of the commission, determined by the Competency Executive Board, continue their roles in the next term. The commission elects its chairperson from among its members. It prepares an annual report covering assessment, planning, strategy, and development issues, presenting it to the Competency Executive Board, to which it is accountable.

In the upcoming periods, the commission aims to work on developing a curriculum parallel to the measurable and assessable curriculum development commission and TUKMOS studies. It also aims to create assessment tools usable during both specialization training and competency exams, prepare the groundwork for micro-credentialed training, increase the flexibility of specialization training, develop standard platforms for recognizing achievements obtained in previous or other institutions, and continually improve and make fair competency exams while providing international-level documents and certificates to students.

Sürekli Tıp Eğitimi/Sürekli Mesleki Gelişim (STE/SMG) Komisyonu

Elif Onat

Yazı tarafımıza ulaşmamıştır.

Continuing Medical Education/Continuing Professional Development (CME/CPD) Committee

Elif Onat

The text was not sent.

Konferans / Conference

Hücresel Senesens, SASP ve Kanser Mikroçevresi: Yeni Bir Farmakoloji Grup Olarak Senoterapötikler

Mustafa Ark

Hücresel senesens ilk olarak 1961 yılında Hayflick tarafından diploid insan hücrelerinin seri kültürü sırasında gözlenen, hücrelerin belirli bir bölünme sayısından sonra bölünme yeteneklerini kaybederek hücre siklusundan kalıcı olarak çıkmalarını ifade eden bir olgudur. Takip eden yıllardaki çalışmalar hücresel senesensin Ras gibi onkogenlerin aktivasyonu, uv uygulaması, reaktif oksijen türleri ve kanser kemoterapisi sırasında da geliştiğini göstermiştir. Kanser kemoterapisi sırasında kemoterapiye bağlı olarak bazı kanser hücreleri ölürken bir kısım kanser hücresi de senesense girmektedir. Bu senesent hücreler mikroçevrelerine senesensle ilşkili sekretuvar fenotip (SASP) olarak adlandırılan ve içeriğinde sitokinler, kemokinler, büyüme faktörleri, matriks metalloproteinazlar, DNA, RNA ve proteinleri içeren mikrozomlar gibi çok sayıda biyoaktif faktörü salgılarlar. Kemoterapötik ilaçlarla kanser hücrelerinin senesent hale gelmesi kanser hücrelerinin proliferasyonunun önlenmesi açısından yararlı bir durum olarak değerlendirilir. Ancak senesent kanser hücrelerinden salgılanan SASP'ın kanser mikroçevresinde yer alan ve senesent hale gelmemiş diğer kanser hücrelerinin proliferasyonunu, migrasyonunu indüklediği ve kemoterapötik ilaçlara direnç gelişimine katkı sağladığı gösterilmiştir. Günümüzde kemoterapi ile indüklenen senesent hücrelerden kaynaklanan bu istenmeyen etkilerin önlenmesi için senoterapötikler olarak adlandırılan ilaçların geliştirilmesine çalışılmaktadır. Bu grup ilaçlar senesent hücrelerin spesifik olarak öldürülmesini sağlamaya yönelik senolitik ilaçlar ve senesent hücrelerden salgılnan SASP'ın baskılanması ve/veya olumsuz etkilerinin önlenmesine yönelik senomorfik ilaçlar olarak tanımlanmaktadır. Bcl-2 (ABT-263, ABT-737), MDM2 (UBX0101), Hsp90 (geldanamisin, 17-DMAG, 17-AAG), Src (dasatinib), PI3K (kersetin, fisetin), Na+, K+ ATP-az (ouabain) üzerinden etkili çeşitli senolitik ilaçlar ve ATM (Ku-55933, Ku-60019), mTOR (rapamisin), p28MAPK (SB203850), cGAS-Sting (oleuropein), Rac1/Cdc42 (simvastatin), Cox2 (selokoksib), Jack/Stat (ruksolitinib), NF□B (glukokortikoidler, apigenin, resveratrol, metformin, kamferol, trabectedin) üzerinden etki oluşturan senomorfik bileşikler belirlenmiştir. Biz de gerçekleştirdiğimiz çalışmalarda Rho/rho kinaz yolağının senesent hücre morfolojisinin ve sekretuvar aktivitesinin düzenlenmesindeki rollerini ve bu yolak üzerinden etkili olan Y-27632, moksifloksasin ve parekoksib gibi bileşiklerin senomorfik özellikler gösterdiğini belirledik. Diğer taraftan HDAC aktivitesini artırarak inflamasyonda yer alan genlerin ekspresyonunu baskılayan teofilinin ve K+ kanal açıcıları diazoksid ve minoksidilin de senomorfik özellikler taşıdığını saptadık. Çalışmalarımız, çok sayıda farklı protein/yolak üzerinde etkili olan bileşiğin SASP miktarında azalma oluşturduğunu ancak hiçbirinin tamamen SASP'ı önleyemedeğini göstermiştir. Bu durum birçok farklı mekanizmanın birlikte SASP'ın düzenlenmesine aracılık ettiğine işaret etmektedir. Diğer taraftan önemli noktalardan biri SASP'ın kompozisyonunun farklı yolak ve bileşikler tarafından nasıl düzenlendiğidir. Bu konuda literatürde kısıtlı sayıda çalışma yer almakta ve sonuçlarının neler olabileceği tam olarak bilinmemektedir. Çözümlenememiş bu soruların yanıtlanması yeni senoterapötik ilaçların geliştirilmesi açısından önem taşımaktadır. Günümüzde yirmi civarında senoterapötik ilaç adayının klinik geliştirme çalışmaları devam etmektedir. Bunlar ve farklı yeni çalışmalar sonucunda yan etki potansiyeli düşük senolitik ve/veya senomorfik ilaçların geliştirilmesi ve ruhsatlandırılması kanser tedavisinde daha etkili sonuçların alınmasına katkı sağlayacaktır.

Cellular Senescence, SASP and the Cancer Microenvironment: Senotherapeutics as a New Pharmacological Group

Mustafa Ark

Cellular senescence is a phenomenon first observed by Hayflick in 1961 during serial culture of diploid human cells, in which cells lose their ability to divide after a certain number of divisions and permanently exit the cell cycle. Subsequent studies have shown that cellular senescence also occurs during the activation of oncogenes such as Ras, UV treatment, reactive oxygen species, and cancer chemotherapy. During cancer chemotherapy, while some cancer cells die due to chemotherapy, some cancer cells undergo senescence. These senescent cells secrete many bioactive factors into their microenvironment called senescence-associated secretory phenotype (SASP), including cytokines, chemokines, growth factors, matrix metalloproteinases, DNA, RNA, and proteins, including microsomes. The senescence of cancer cells by chemotherapeutic drugs is considered beneficial in preventing cancer cell proliferation. However, SASP secreted from senescent cancer cells has been shown to induce the proliferation and migration of other cancer cells in the cancer microenvironment that have not become senescent and contribute to developing resistance to chemotherapeutic drugs. Currently, efforts are being made to develop senotherapeutic drugs to prevent these undesirable effects of chemotherapy-induced senescent cells. This group of drugs is defined as senolytic drugs for the specific killing of senescent cells and senomorphic drugs for the suppression and/or prevention of the negative effects of SASP secreted from senescent cells. Various senolytic drugs acting on Bcl-2 (ABT-263, ABT-737), MDM2 (UBX0101), Hsp90 (geldanamycin, 17-DMAG, 17-AAG), Src (dasatinib), PI3K (quercetin, fisetin), Na^+, K^+ ATP-ase (ouabain) and ATM (Ku-55933, Ku-60019), mTOR (rapamycin), p28MAPK (SB203850), Senomorphic compounds acting via cGAS-Sting (oleuropein), Rac1/Cdc42 (simvastatin), Cox2 (celocoxib), Jack/Stat (ruxolitinib), NFkB (glucocorticoids, apigenin, resveratrol, metformin, campferol, trabectedin) were identified. In our studies, we have determined the roles of the Rho/rho kinase pathway in the regulation of senescent cell morphology and secretory activity and those compounds such as Y-27632, moxifloxacin, and parecoxib, which act through this pathway, show senomorphic properties. On the other hand, we found that theophylline, which suppresses the expression of genes involved in inflammation by increasing HDAC activity, and the K^+ channel openers diazoxide and minoxidil also exhibited senomorphic properties. Our studies showed that compounds acting on many different proteins/pathways decreased the amount of SASP, but none of them completely prevented SASP. This situation suggests that many different mechanisms together mediate the regulation of SASP. On the other hand, an important point is how different pathways and compounds regulate the composition of SASP. There is a limited number of studies in the literature on this subject, and the results are not fully known. Answering these unresolved questions is essential for the development of new senotherapeutic drugs. Currently, clinical development studies are underway for around twenty senotherapeutic drug candidates. As a result of these and other new studies, the development and licensing of senolytic and/or senomorphic drugs with low side effect potential will contribute to more effective results in cancer treatment.

Konferans / Conference

Farmakoekonomik Değerlendirme ve Raporlama: Farmakoekonomik Rapor Farmakoekonomik Veri Nasıl Değerlendirilir?

Hakan Ergün

Yazı tarafımıza ulaşmamıştır.

Pharmacoeconomic Evaluation and Reporting: Pharmacoeconomic Report How to Evaluate Pharmacoeconomic Data?

Hakan Ergün

The text was not sent.

Uzmanına Soralım: TÜBİTAK ve TÜSEB Proje Başvuru Süreçleri

Let's Ask the Expert: TÜBİTAK Project Application Processes

Yürütücü Gözünden AR-GE Projeleri

Engin Şahna

Yazı tarafımıza ulaşmamıştır.

Coordinator’s Perspective on R+D Projects

Engin Şahna

The text was not sent.

Panelist Gözünden AR-GE Projeleri

A. Tuncay Demiryürek

Gaziantep Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı

Panelist, proje önerilerini panelde değerlendirmek üzere görevlendirilen alanlarında uzman kişilerdir. Panelistin görev ve sorumlulukları arasında; bilimsel kural ve kriterlere uymak, değerlendirmelerini objektif olarak yapmak, panelde görüşülecek tüm projelere ilişkin bilgi sahibi olarak panele katılmak, bireysel hazırlık raporlarını panel öncesi uygun formatta hazırlayıp sunmak sayılabilir. Panelist proje önerisini değerlendirirken, proje ile ilgili olumlu ve olumsuz görüşlerini mutlaka gerekçelendirmeli, referanslarla desteklemelidir. Ayrıca, yapılan yazışma ve görüşmelerin gizli olduğunu bilerek bu gizliliğe uygun davranmak gerekir. Proje önerisinde bilimsel etik kurallara aykırı bir durumun tespiti halinde bildirmeli, proje önerilerinin değerlendirme raporlarını en az bir gün öncesinde Panel Yönetim Sistemine yüklemeli ve diğer panelistlerin görüşlerini de inceleyerek panele gelmelidir. Revize projelerde Proje Önerisi Değişiklik Bildirim Formunun panel raporunda belirtilen değişiklik ve düzeltmeleri içerip içermediği hassasiyetle değerlendirilmelidir. 3501 Kariyer Geliştirme projelerinin panelinde proje yürütücüsünün sözlü sunumu sonrasında sorulmak üzere yazılı soru hazırlamak da panelistin görevleri arasındadır. Proje raportörlüğü uygulaması ile panel raporlarının daha nitelikli ve hızlı olarak hazırlanması amaçlanmaktadır. Proje raportörü olarak görev verildiğinde; tüm panelistlerin ön değerlendirmelerinden oluşan taslak rapordaki görüşlerinden faydalanılarak bir derleme raporu hazırlaması ve Panel Yönetim Sistemine yüklemesi beklenmektedir. Projeler "bilimsel değerlendirme ve puanlama, projenin sunulduğu şekli ile yapılmalıdır" kuralına uygun olarak değerlendirilmelidir. AR-GE niteliği taşıyan araştırma projeleri özgün değer, yöntem, proje yönetimi ve yaygın etki açısından detaylı olarak incelenmelidir. Yöntemin ve iş paketlerinin ölçülebilir, izlenebilir ve doğrulanabilir olup olmadığı belirlenmelidir. Panel puanlaması aşamasında, panelde tartışılan değerlendirme ve görüşleri yansıtan puanlama yapılmalıdır. Panel ortak raporunda her bir kriterle ilgili yazılan gerekçe ve açıklamalar, ilgili kriterin aldığı panel puanıyla uyumlu olmalıdır. Altyapı oluşturmaya yönelik projeler desteklenmemektedir. Doğal olarak, panel öncesi yapılan değerlendirmeler ve verilen puanlar panel sırasındaki tartışmalara bağlı olarak değiştirilebilir. Panelistler, panel tartışmalarına ve ortak rapor yazımına aktif ve objektif katılım sağlamalıdır. Proje önerisi bilimsel değerlendirmenin yanı sıra şekilsel olarak uygun formatta olup olmadığı da değerlendirilmelidir. Panelist, panel sonrasında proje önerilerini şahsi amaçları için kullanmamalı ve panel tartışmalarını üçüncü kişilere aktarmamalıdır.

R&D Projects from the Perspective of Panelists

Prof. Dr. A. Tuncay DEMİRYÜREK

Gaziantep University, Faculty of Medicine, Department of Medical Pharmacology

Panelists are experts in their fields who are assigned to evaluate project proposals in the panel. The panelist's duties and responsibilities include; complying with scientific rules and criteria, making objective evaluations, participating in the panel with knowledge of all projects to be discussed in the panel, and preparing and presenting individual preparation reports in an appropriate format before the panel. While evaluating the project proposal, the panelist must justify his positive and negative opinions about the project and support them with references. In addition, it is necessary to know that correspondence and conversations are confidential and to act in accordance with this confidentiality. If a situation contrary to scientific ethical rules is detected in the project proposal, it must be reported, the evaluation reports of the project proposals must be uploaded to the Panel Management System at least one day in advance, and the panelist should attend to the panel by examining the opinions of other panelists. In revised projects, it should be carefully evaluated whether the Project Proposal Change Notification Form includes the changes and corrections specified in the panel report. It is also among the duties of the panelist to prepare written questions to be asked after the oral presentation of the project manager in the panel of 3501 Career Development projects. Implementation of the project reporter aims to prepare panel reports in a more qualified and faster manner. When assigned as a project reporter, it is expected that the reporter should prepare a compilation report using the opinions of all panelists in the draft report consisting of their preliminary evaluations and upload it to the Panel Management System. Projects should be evaluated in accordance with the rule "Scientific evaluation and scoring should be done as the project is presented". Research projects that qualify as R&D should be examined in detail in terms of original value, methodology, project management and potential impact. It should be determined whether the method and work packages are measurable, traceable and verifiable. During the panel scoring phase, scoring should be made reflecting the evaluations and opinions discussed in the panel. The justifications and explanations written for each criterion in the panel common report must be compatible with the panel score received by the relevant criterion. Projects aimed at creating infrastructure are not supported. Naturally, the evaluations made before the panel and the scores given may be changed depending on the discussions during the panel. Panelists must participate actively and objectively in panel discussions and common report writing. In addition to scientific evaluation, the project proposal should also be evaluated whether it is in a suitable formal format. Panelists should not use project proposals for their personal purposes after the panel and should not pass on panel discussions to third parties.

Moderatör Gözünden AR-GE Projeleri

Prof. Dr. Elif ÇADIRCI

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı

Research Council gibi uluslararası fon kaynaklarından proje desteği alabilmek için hazırlayacağımız bilimsel AR-GE projelerinde bulunması gereken özellikleri özetlemektir. Bu nedenle öncelikle projelerin ve bilimsel araştırmanın türlerinden kısaca bahsedilecek, fon kaynaklarına sunulacak bilimsel AR-GE projelerinde dikkat etmemiz gereken önemli noktalar vurgulanacaktır.

Bilimsel araştırma temel araştırma, uygulamalı araştırma, deneysel geliştirme gibi AR-GE niteliği taşıyan araştırmalardan oluşabildiği gibi durum tespiti araştırmaları, veri toplama, testlerini gerçekleştirme ve standardizasyon çalışmalarından da oluşabilmektedir ve bütün bu araştırma şekilleri projelendirilebilir. Ancak projelendirmede de AR-GE niteliği olan bilimsel araştırmalar AR-GE projesi olarak değerlendirilirken, bilinen teknolojinin uygulanması veya halka sunulması için gerçekleştirilen uygulama projeleri, hizmet projeleri veya endüstriyel projeler AR-GE için fon sağlayan kaynaklardan destek alamazlar.

Bunların ışığında proje olabilecek bir araştırma probleminin akla yatkın, anlaşılır olması, belirli sınırlar içerisinde test edilebilir yenilikçi ve daha önce çalışılmamış özgün bir konusunun olması beklenir. Ayrıca tüm bilimsel çalışmalarda olduğu gibi proje olarak kurgulananlarda da gerek bilimsel yayın etiği gerekse araştırma etiği ilkelerine uyulması gerekir.

PROJE ÖLÇÜTLERİ

Tüm bu faktörleri birlikte değerlendirdiğimiz zaman araştırma problemi ve çözüm önerilerinin değerlendirildiği proje önerilerinin Araştırma ile ilgili olan genel ölçütleri ve araştırmacı ve bağlı bulunduğu kurum veya kuruluşla ilgili olan özel ölçütleri olmak üzere ölçütlerden bahsedebiliriz.

Genel Ölçütler

Özgünlük: Araştırma ile ilgili genel ölçütlerin başında proje önerisinin özgün olması gelmektedir. Maddi destek için sunulan proje öncelikle daha önce çözülmemiş orijinal bir problem için çözüm önerisi ortaya koymalı, araştırma daha önce yapılan başka çalışmaların tekrarı niteliğinde olmamalıdır.

Araştırılabilirlik: Benzer olarak araştırılabilirlik de proje önerilerinin taşıması gereken özelliklerdendir.

Önemlilik: Proje önerisinin taşıması gereken bir diğer özellik önemliliktir. Zira elde ettiğimiz bilimsel bilginin bir problemi çözüyor olması başından beri en temel kural olarak karşımıza çıkmaktadır.

Özel Ölçütler

Proje önerisi projenin kendisi ile ilgili genel özelliklerin yanısıra projeyi yapacak ekip ve kurumla ilgili özellikler açısından da değerlendirilmektedir.

Alanda Yeterlilik: Özel ölçütlerde ilk olarak yürütücü ve araştırmacıların alanında yeterli ve projeyi başından sonuna kadar takip edebilir yeterlilikte olması istenir. Burada kriter akademik olarak değerlendirdiğimizde doktora veya uzmanlık derecesine sahip olmaktır.

Gerekli izinler: Projelerin gerçekleştirilebilmesi için en temel unsurlardan birisi de verileri toplanması için gerekli izin ve etik onay belgelerinin sağlanmış olmasıdır.

Süre ve yönetim: Projelerin değerlendirilmesinde proje süresi iş zaman çizelgesi ile sorgulanmakta ayrıca kurumun araştırma olanaklarının da belirtilmesi istenmektedir. Projenin toplam değerlendirmesinde bu kısımlar proje yönetimi başlığında ele alınmakta ve projenin kabulünde etkili olmaktadır.

Araştırma Olanakları: Fon sağlayıcılar genellikle AR-GE desteği verecekleri zaman doğrudan altyapı desteği vermeyebilirler. Bu nedenle proje önerilerinde teknik alt yapının bir liste halinde verilmesi beklenir

Yaygın etki-Katma değer: Son olarak projelerin ve bilimsel araştırmalar saf bilgiye ulaşmanın yanı sıra yeni bilimsel çalışmalara, projelere ve keşiflere yol gösterecek yani kullanılabilecek veri üretmeye çalışmalıdırlar.

SONUÇ

Proje "Başlangıcı ve sonu olan, boyutları önceden belirlenmiş, değişim sağlayan, belirli amaç ve hedeflere sahip, planlanan uygulama adımlarıyla çeşitli çıktıların elde edildiği, ayni ve nakdi kaynaklarla yürütülen çalışma" olarak nitelendirilir ve sadece iyi bir araştırma fikrinden değil iyi ekip iyi yöntem ve yönetim ve iyi araştırma olanaklarını da gerektirmektedir.

R&D Projects from the Moderator's Perspective

Prof. Dr. Elif ÇADIRCI

Atatürk University Faculty of Medicine, Department of Medical Pharmacology

Our aim with this presentation is to summarize the features that must be present in the scientific R&D projects we will prepare in order to receive project support from national funding sources such as TÜBİTAK and TÜSEB or international funding sources such as the European Research Council. For this reason, first of all, the types of projects and scientific research will be briefly mentioned, and the important points that we should pay attention to in scientific R&D projects that will be submitted to funding sources will be emphasized.

Scientific research can consist of R&D research such as basic research, applied research, experimental development, as well as due diligence research, data collection, testing and standardization studies, and all these types of research can be designed as a project. However, while scientific research that has an R&D nature in project design is evaluated as an R&D project, application projects, service projects or industrial projects carried out for the application of known technology or presentation to the public cannot receive support from sources that provide funding for R&D.

In light of these, a research problem that can be a project is expected to be plausible, understandable, testable within certain limits, innovative and have an original topic that has not been studied before. In addition, as in all scientific studies, both scientific publication ethics and research ethics principles must be followed in those designed as projects.

PROJECT CRITERIA

When we evaluate all these factors together, we can talk about the criteria in which the project proposals are evaluated, including general criteria related to the research and specific criteria related to the researcher and the institution or organization to which he or she is affiliated.

General Criteria

Originality: One of the general criteria regarding the research is the originality of the project proposal. The project submitted for financial support must first propose a solution to an original problem that has not been solved before, and the research must not be a repetition of other studies done before.

Researchability: Similarly, searchability is one of the features that project proposals must have.

Materiality: Another feature that the project proposal must have is materiality. Because the fact that the scientific knowledge we have obtained solves a problem has been the most basic rule from the very beginning.

Custom Criteria

The project proposal is evaluated in terms of the general characteristics of the project itself, as well as the characteristics of the team and institution that will carry out the project.

Competence in the Field: In special criteria, first of all, the administrators and researchers are required to be competent in their field and to be able to follow the project from beginning to end. The criterion here, when evaluated academically, is to have a doctorate or specialist degree.

Necessary permissions: One of the most basic elements for the realization of projects is to provide the necessary permissions and ethical approval documents to collect data.

Duration and management: In the evaluation of projects, the project duration is questioned with the work timeline, and the research opportunities of the institution are also requested to be stated. In the total evaluation of the project, these parts are handled under the title of project management and are effective in the acceptance of the project.

Research Opportunities: Funders generally may not provide direct infrastructure support when they will provide R&D support. For this reason, it is expected that the technical infrastructure will be given as a list in project proposals.

Widespread impact-Added value: Finally, projects and scientific research should not only reach pure information, but also try to produce data that will lead to new scientific studies, projects and discoveries, that is, data that can be used.

CONCLUSION

A project is defined as "a study that has a beginning and an end, its dimensions are predetermined, it provides change, it has certain goals and objectives, it obtains various outputs through planned implementation steps, it is carried out with in-kind and cash resources" and it is based not only on a good research idea but also on a good team, good methods and management. and it also requires good research opportunities.

Panel

Türkiye’de Biyobenzer Geliştirilmesi ve Pazarı

Turkey's Market and Development for Biosimilars

Türkiye'de Biyobenzer Pazarı

Elif Hilal Vural

Yazı tarafımıza ulaşmamıştır.

Biosimilar Market in Turkey

Elif Hilal Vural

The text was not sent.

Türkiye'deki Biyobenzer Üretimi ile İlgili Stratejijk Bakış

Dr. Sami Türkoğlu

Türkiye, küresel ilaç sanayi için önemli merkezlerden birisidir. Türkiye'de ilaç sanayisi, güçlü alt yapısı, büyük potansiyeli, nitelikli iş gücü ve yüksek teknolojili üretim kabiliyeti ile öne çıkmaktadır. Sektör; gerek üretim gerekse ihracat kapasitesi ile ülkemiz ekonomisi için önemli katma değer sağlayan alanların başında gelmektedir.

İlaç sanayisi, ileri teknoloji üretim yatırımlarının yoğunlukta olduğu bir alan olup, ülkemizde özellikle biyoteknolojik ve biyobenzer ürün üretimine yönelik ciddi yatırımlar yapılmaktadır.

Biyoteknolojik ilaçlar üretimleri ile ülkemizde ihtiyaç duyulan, öncelik taşıyan, ulusal ve uluslararası düzeyde yüksek katma değeri olan ilaçları içermektedir. Dünya ilaç endüstrisinde değer bazında %30'lara yaklaşan biyolojik/biyoteknolojik ilaç pazar payı, ülkemizde de 2022 yılı itibarıyla yaklaşık %20'ye ulaşmıştır. Önümüzdeki 5 yılda ülkemizde bu ürünlerin pazar payının dünyadaki artışa uyumlu bir artış göstererek yüzde 30'lara çıkacağını tahmin ediyoruz.

Biyoteknolojik ürünlerin geliştirilmesi ve üretilmesi önemli bir inovasyon, teknoloji birikimi ve yatırım gerektirmektedir. Türkiye, dünyada biyolojik ilaç regülasyonlarını adapte eden ülkelerin başında gelmesine rağmen, bu grup ilaç üretiminde çok arka sıralarda yer almaktadır. Biyoteknolojik ilaçların tedavideki kullanımlarının ve global ilaç pazarındaki ağırlığının artışı ile birlikte ithalata bağlı bir biyoteknolojik ilaç tedarik modeli Türkiye için sürdürülebilir değildir. Yerli üretim ile desteklenmediği takdirde, hali hazırda 4 milyar doları geçen cari açık artacaktır.

Katma değerli ilaç üretiminin desteklenmesi halinde, uygun koşullara sahip endüstrimizin küresel ilaç pazarında rekabet üstünlüğü yakalayabileceği olası görülmektedir.

On İkinci Kalkınma Planı (2024-2028) kapsamında da bu amaçla aşağıdaki maddelere yer verildiğini görmekteyiz:

3.2. YEŞİL VE DİJİTAL DÖNÜŞÜMLE REKABETÇİ ÜRETİM 3.2.1.1.2. İlaç ve Tıbbi Cihaz

444. Ülkemizin biyoteknolojik ilaçların üreticisi ve ihracatçısı olma hedefine katkı sağlayacak şekilde ruhsatlandırma, fiyatlandırma ve geri ödeme ile Ar-Ge, yatırım ve ihracata yönelik devlet yardımları gözden geçirilecektir.

444.1. İlaç, tıbbi cihaz ve biyoteknolojik ürünlere yönelik test, sertifikasyon ve ruhsatlandırma alanında uluslararası akreditasyona sahip test ve analiz altyapısı oluşturulacaktır.

444.2. Biyoteknolojik ilaçların üretiminde kamu hastanelerinin klinik araştırma kapasitesi kullanılacaktır.

444.3. Ülkemizde sık görülen hastalıkların tedavisi amacıyla kullanılan veya kullanılması ihtiyacı bulunan etkin maddelerin yanı sıra biyobenzer ilaçların geliştirilmesi ve üretilmesi sağlanacaktır.

444.4. Türkiye'de geliştirilen biyoteknolojik ilaçlara ait ruhsat başvuruları piyasa arz süreçleri göz önünde bulundurularak öncelikli bir biçimde değerlendirilecektir.

444.5. İlaca erişimin artırılması amacıyla patent kuralları göz önünde bulundurularak patent süresi yeni dolan veya yakın sürede dolacak biyoteknolojik ilaçların ülkemizde üretilmesi için mali ve altyapı destek mekanizmaları oluşturulacaktır.

Biyoteknolojik ilaç üretiminin ülkemizde gerçekleştirilmesi, geleceğimizin en önemli stratejik planlarından birisidir. TİSD olarak, ilgili resmi ve akademik kurumlar ile endüstride Ar-Ge ve biyoteknoloji faaliyetlerinin desteklenmesi konusunda işbirliği yapmak en önemli faaliyet alanlarımızdandır. Önceliğimiz, biyoteknolojik ürünlerin Türkiye'de geliştirilmesi ve rekabetçi maliyetlerle üretilmesidir. Bu alandaki yerel üretimin artırılması halinde, hastaların biyoteknolojik ürünlere erişimi kolaylaşacak, kamu sağlık bütçelerinin daha verimli kullanılması ve ilaç ithalatına bağlı dış ticaret açığının azaltılması gibi olumlu gelişmeler hayata geçecektir.

Strategic Overview on Biosimilar Production in Turkey

Dr. Sami Turkoglu

Turkey is one of the important centers for the global pharmaceutical industry. The pharmaceutical industry in Turkey stands out with its strong infrastructure, great potential, qualified workforce and high-tech production capability. It is one of the areas that provide significant added value for our country's economy with both its production and export capacity.

The pharmaceutical industry is an area where high-tech production investments are concentrated, and serious investments are being made in our country, especially for the production of biotechnological and biosimilar products.

Biotechnological products include medicines that are needed in our country, have priority, and have high added value at national and international levels. The biological/biotechnological pharmaceutical market share, which is approaching 30% in terms of value in the world pharmaceutical industry, has reached approximately 20% in our country by 2022. We estimate that the market share of these products in our country will increase to 30 percent in the next 5 years.

The development and production of biotechnological products requires significant innovation, technology accumulation and investment. Although Turkey is one of the countries that has adapted biological product regulations, it ranks very low in this group of drug production. With the increasing use of biotechnological products in treatment and their weight in the global pharmaceutical market, a biotechnological drug supply model dependent on imports is not sustainable for Turkey. If it is not supported by local production, the current account deficit, which currently exceeds 4 billion dollars, will increase.

If value-added drug production is supported, it seems possible that our industry with suitable conditions will be able to gain a competitive advantage in the global pharmaceutical market.

We see that the following articles are included in line with this purpose within the scope of the Twelfth Development Plan (2024-2028):

3.2. COMPETITIVE PRODUCTION WITH GREEN AND DIGITAL TRANSFORMATION

3.2.1.1.2. Pharmaceuticals and Medical Devices

444. Licensing, pricing and reimbursements, as well as state aid for R&D, investment and export, will be reviewed in a way that will contribute to our country's goal of becoming a biotechnological drug producer and exporter.

444.1. An internationally accredited testing and analysis infrastructure will be established in the field of testing, certification and licensing for pharmaceuticals, medical devices and biotechnological products.

444.2. The clinical research capacity of public hospitals will be used in the production of biotechnological drugs.

444.3. Biosimilar drugs will be developed and produced as well as active substances that are used or need to be used for the treatment of common diseases in our country.

444.4. License applications for biotechnological drugs developed in Turkey will be evaluated on a priority basis, taking into account the market supply processes.

444.5. In order to increase access to medicine, financial and infrastructure support mechanisms will be created to produce biotechnological drugs in our country, whose patents have just expired or will expire soon, taking into account patent rules.

Carrying out biotechnological drug production in our country is one of the most important strategic plans of our future. As TİSD, one of our most important areas of activity is to cooperate with relevant official and academic institutions in supporting R&D and biotechnology activities in the industry. Our priority is to develop biotechnological products in Turkey and produce them at competitive costs. If local production in this field is increased, patients' access to biotechnological products will be easier, positive developments such as more efficient use of public health budgets and reducing the foreign trade deficit due to pharmaceutical imports will be realized.

Biyobenzer Üretim Süreçleri ve Türkiye'de Biyobenzer Konusu Nerede?

Ali Özüer

Yazı tarafımıza ulaşmamıştır.

Procedures for Biosimilar Production and Where is the Biosimilar Issue in Turkey?

Ali Özüer

The text was not sent.

Konferans / Conference

Endothelial Senescence and Dysfunction: Potential Targets to Improve Vascular Health by Anthocyanins

Valérie B. Schini-Kerth

Faculty of Pharmacy, Strasbourg University, Illkirch, France

It is well established in experimental animals and Humans that endothelial cells, which cover the luminal surface of all blood vessels, have a pivotal role in the control of vascular homeostasis. The protective effect of endothelial cells is mostly due to their ability to respond to hormones, autacoids, blood- and platelet-derived factors by inducing potent vasoprotective mechanisms including predominantly the formation of nitric oxide (NO), and, often also to some extent, endothelium-derived hyperpolarization, and prostacyclin (PGI_2). Besides being a potent vasodilator, NO also effectively prevents platelet activation and has anti-thrombotic and anti-atherosclerotic properties. An endothelial dysfunction characterized by a reduced contribution of these endothelium-dependent vasodilator mechanisms associated with vascular oxidative stress and the formation of endothelium-dependent contracting factors such as contractile prostanoids is often observed in most types of cardiovascular diseases including hypertension, hypercholesterolemia, diabetes, and during physiological ageing in both experimental animals and Humans. Nutrition-derived polyphenols such as those from grapes, tea, cocoa, and berries have been shown to stimulate the endothelial formation of NO by activating the Src/PI3-kinase/Akt-dependent phosphorylation of endothelial NO synthase (eNOS) and to enhance eNOS expression leading to a sustained formation of NO. Polyphenol-rich products have also been shown to both improve an established endothelial dysfunction and delay the onset of the induction of an endothelial dysfunction in several experimental models of cardiovascular diseases and in ageing. Moreover, they are able to delay the induction of endothelial senescence, an event leading to endothelial dysfunction. The protective effect is mostly due to their ability to reduce vascular oxidative stress by inhibiting the overexpression of NADPH oxidase and the local angiotensin system. During the presentation, the role of the anthocyanin structure and conjugation to glycosides will be discussed. Thus, nutrition-derived anthocyanins may be an interesting approach to delay the onset of risk factor- and ageing-related endothelial senescence and dysfunction and, hence, to promote vascular health.

Uydu Sempozyumu / Satellite Symposium

Klinik Araştırmalar Neden Fiyasko ile Sonuçlanır? -1

Aydın Erenmemişoğlu, Onursal Sağlam, Gökçe Demiray, Devrim Demir Dora

Klinik Araştırma; İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik'te yer aldığı üzere "bir veya birden fazla araştırma ürününün klinik, farmakolojik veya diğer farmakodinamik etkilerini ortaya çıkarmak ya da doğrulamak; advers olay veya reaksiyonlarını tanımlamak; emilim, dağılım, metabolizma ve atılımını tespit etmek; güvenliliğini ve etkililiğini araştırmak amacıyla insanlar üzerinde yürütülen çalışmalardır"

Klinik çalışmaların başarısız olmasına yol açan bir dizi faktör olabilir. Bu hatalar, araştırmanın tasarımından yürütülmesine, veri toplama ve analizine kadar birçok aşamada ortaya çıkabilir. Klinik çalışmaların hedeflerine ulaşmasını zorlaştıran bazı yaygın hatalar aşağıda sıralanmaktadır.

1. Protokol Tasarımı ve Planlama:

Protokol tasarımı, araştırmanın tasarımını, örneklem büyüklüğü hesabını, çalışmada yapılacak işlemleri, sonuç parametrelerinin doğru biçimde saptanmasını, istatistik analiz yöntemlerinin belirlenmesini, çalışma takvimini ve hatta sonuçların yayınlanmasını içeren zorlu bir süreçtir.

Detaylı literatür taraması yapılmalı, araştırmanın amacı net bir şekilde ortaya konulmalı, amaca en uygun araştırma tipi seçilerek primer ve sekonder değişkenler belirlenmelidir. Uygun örneklem büyüklüğü belirlenmelidir.

Doğru randomizasyon ve uygun kontrol grupları seçimi, tedavi etkinliği hakkında güvenilir sonuçlar elde etmede kritiktir. Çift kör, tek kör veya açık etiketli çalışmalarda hatalar, sonuçların yorumlanmasını etkileyebilir. Bilgi sızıntıları veya gözlemci yanıltmaları önemli sorunlara neden olabilir.

2. Hasta Seçimi, Çalışmaya Katılım ve Kayıtlar:

Hasta seçiminde hatalı kriterler veya belirsiz tanımlamalar, çalışmanın hedef popülasyonu temsil etmesini engelleyebilir. Tedaviye uyumsuzluk, kayıp veriler veya çalışma sürecine katılım eksiklikleri, sonuçların güvenilirliğini olumsuz yönde etkileyebilir.

3. Veri Toplama ve İstatistiksel Analiz:

Yanlış ölçüm yöntemleri veya güvensiz ölçümler, veri doğruluğunu etkileyebilir. Yanlış istatistiksel yöntemlerin kullanılması veya analiz sürecindeki hatalar, sonuçların yorumlanmasını etkileyebilir.

4. Çalışma Merkezi Seçimi

Çalışma merkezi seçimi konusu her çalışmaya özgü farklılıklar içerse de çalışma sonuçlarının güvenilirliğinin sağlanması temelinde benzer gereksinimler mevcuttur.

5. İletişim ve İşbirliği Eksiklikleri:

Araştırmacılar, sponsorlar ve diğer paydaşlar arasındaki açık iletişim eksikliği, çalışmanın başarısını olumsuz etkileyebilir.

6. Etik ve Mevzuat İhlalleri:

Etik ihlaller veya katılımcı haklarına saygısızlık, çalışmanın geçerliliğini sarsabilir. Yasal düzenlemelere uymama veya veri manipülasyonu, çalışmanın güvenilirliğini tehlikeye atabilir. çalışma sonuçlarının geçersiz kılınmasına neden olabilir.

Her bir klinik çalışma benzersizdir ve başarısızlığa yol açan faktörlerin karmaşıklığı değişebilir. Ancak, etik kurallara uyum, güçlü protokol tasarımı, etkili veri yönetimi ve iyi bir iletişim gibi temel prensiplere dikkat etmek, başarıyı artırabilir.

Oturumumuzun ikinci bölümde biyobenzer ilaçlar ile yürütülen çalışmalar ve bu çalışma sonuçlarını etkileyen faktörlere değinilmektedir.

Biyoteknolojik ürünlerde etkililik ve güvenlilik kestirimi için üretim, saflaştırma, ambalaj materyalleri, saklama ve transfer koşulları, uygulama yolu, tedavi süresi gibi çok farklı değişkenler değerlendirilmelidir.

Sunumumuzun ikinci bölümünde ise farklı programlar kullanılarak örneklem büyüklüğü hesaplama yöntemleri gösterilecektir.

Konferans / Conference

Absans Epilepsi: Epileptogenez ve Behevyoral-Kognitif Komorbiditeler, Kök Hücre Tedavisi ve Klasik Tedavinin Etkileri

Tijen Utkan

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı ve Deneysel Tıp Araştırma ve Uygulama Birimi

Jenaralize nöbetlerin alt tipi olan absans nöbetlerin ayırt edici özelliklerinden biri ani ve kısa süreli bilinç bozukluklarıdır. Diğeri ise bilinç bozukluğuna eşlik eden, her iki hemisferde simetrik olarak gözlenen, elektroensefalografi (EEG) kayıtlarına 3-4 Hz frekansında karakteristik diken dalga deşarj (DDD)'ler olarak yansıyan paroksismal elektriksel aktivitedir.

Absans epilepsinin günümüzde en sık kullanılan preklinik modelleri olan genetik absans epilepsili sıçanlarda, DDD'lerin kaynaklandığı beyin bölgesinin somatosensoryel korteksin perioral bölgesi (S1po) olduğunun ortaya çıkarılması absans nöbetlerin altında yatan mekanizmalar ve bunlara yönelik tedavilerin araştırılmasında hedef bölgenin seçiminde dönüm noktası olmuştur. Ayrıca, nörokimyasal açıdan kortikal GABAerjik sistemin bu bağlamda önemine dikkat çekilmiştir. Farmakolojik ve nörokimyasal çalışmalar absans epilepsili sıçanlarda S1po yerleşimli GABAerjik nöronların sayı ve aktivitelerinin azaldığını gösterirken, deneysel veriler glial hücrelerin de azalma eğiliminde olduğunu ortaya koymuştur. Kortikal odak teorisini destekleyen bu çalışmalar, düşük frekanslı elektriksel uyarı ve Nöral Kök Hücre (NKH) transplantasyonu gibi kortikal odağı hedef alan bölgesel uygulamaların yeraldığı tedavi yaklaşımlarının önünü açmıştır.

NKH transplantasyonu Parkinson hastalığı ve epilepsi gibi sık görülen nörolojik bozuklukların tedavisinde alternatif yaklaşım olarak kabul görmektedir. Embriyonik medial ganglionik eminens (MGE)'den elde edilen NKH'ler, GABAerjik internöronlara farklılaşabilme yeteneğine sahip olmaları nedeniyle, absans epilepsi modellerinde hücre nakli için ideal bir kaynak özelliği taşımaktadır. Diğer yandan NKH'lerin antiinflamatuvar etkilerinin olduğu bildirilmiştir. Absans nöbetlerle inflamasyon arasındaki güçlü ilişkinin ilgili hayvan modellerinde ortaya konması antiinflamatuvar etkinliğin terapötik potansiyelini desteklemektedir. NKH uygulamalarının klasik antiepileptik tedaviden birkaç noktada üstün olabileceği öngörülebilir. Bunlardan biri bilinen antiepileptik tedavilerin epileptik nöbetleri baskılarken epileptogeneze etkili olmamalarıdır. NKH hücresel farklılaşma yoluyla kalıcı etki potansiyeli taşımaktadır. Bir diğer önemli nokta klasik antiepileptiklerin yol açabileceği sistemik yan etkilerin bölgesel etkinliğe sahip NKH tedavisinde beklenmemesidir.

Kortiko-talamo-kortikal devrede yaygın şekilde eksprese olan T-tipi kalsiyum kanalları bu nöral devrenin ürettiği fizyolojik veya patolojik osilasyonların devamlılığında önemli rol oynar. Diğer taraftan antiinflamatuar tedavinin bu iyon kanallarını etkileyebildiği ve WAG/Rij sıçanlarda DDD'leri baskıladığı bildirilmiştir. Güncel çalışmalar iyon kanalları, inflamasyon ve nöronal hipereksitabilite arasında karmaşık ilişkiyi göstermektedir. Ayrıca, proinflamatuar sitokinlerin hipokampal BDNF ekspresyonunu azalttığı, kognitif ve behevyoral bozuklukların gelişmesine yol açabileceği bilinmektedir. Mevcut literatürde absans epilepsisi çalışmalarının kapsamı davranışsal özellikler ve inflamasyonu içerecek şekilde genişlemektedir. Absans epilepsi tedavisinde kullanılan etosüksimidin birçok sistem üzerindeki etkisi iyi bilinmekle birlikte kognitif ve behevyoral fonksiyonlar üzerindeki etkisi yeterince araştırılmamıştır.

Bizim çalışmamızda genetik absans epilepsili WAG/Rij sıçanlarda fetal NKH tedavisi ve kronik etosüksimid tedavisinin absans epilepsideki epileptogenez süreci, kognitif ve behevyoral bulgular ve periferik/nöronal inflamasyon üzerindeki olası etkileri araştırılmıştır. MGE kaynaklı NKH'lerin astrosit, oligodendrositleri içeren glial hücrelere ve GABAerjik veya tanımlanmamış nöronlara farklılaştığı *in vitro* ve *in vivo* olarak gösterilmiştir. Ayrıca, DDD'lerin oluşumunda olası mekanizmalardan biri olan nöroinflamasyonun etosüksimid ve NKH tedavisi ile azaldığı somatosensoriyel kortekste TNF-α düzeylerindeki anlamlı azalma ile desteklenmiştir. Her iki tedavinin DDD'leri kontrollerine göre toplam süre, ortalama süre ve sayı açısından anlamlı olarak azalttığı, emosyonel ve uzaysal öğrenme-bellek fonksiyonlarını düzelttiği ve depresyon-benzeri davranışları azalttığı, hipokampal BDNF immünoreaktivitesini arttırdığı ve hipokampus ve serumda TNF-α düzeylerini azalttığı saptanmıştır. Bu veriler ışığında absans epilepside gelecek kuşak tedavi seçenekleri arasında NKH uygulamaları umut vaat etmektedir.

Absence Epilepsy: Epileptogenesis and Behavioral-Cognitive Comorbidities, Effects of Stem Cell Therapy and Classical Treatment

Tijen Utkan

Kocaeli University Medical School Department of Pharmacology and Experimental Medical Research And Application Center

One of the distinguishing features of absence seizures, a subtype of generalised seizures, is the sudden and brief disturbance of consciousness. Another feature is the presence of paroxysmal electrical activity accompanying the disturbance of consciousness, which is reflected on electroencephalography (EEG) as characteristic spike-and-wave discharges (SWDs) at a frequency of 3-4 Hz, occurring symmetrically in both hemispheres.

The identification of the perioral region of the somatosensory cortex (S1po) as the origin of SWDs in rats with genetic absence epilepsy, the most widely used preclinical model of absence epilepsy, was a turning point in the selection of target regions for research into the underlying mechanisms and treatments of absence seizures. In addition, studies indicates the significance of the cortical GABAergic system in the development of SWDs from a neurochemical perspective. Both pharmacological and neurochemical studies have reported a decrease in the quantity and function of GABAergic neurons in the S1po in rats with absence epilepsy, as well as a decrease in glial cells. These findings, which support the cortical focus theory, have resulted in the development of novel therapeutic interventions that target the cortex, such as low-frequency electrical stimulation and transplantation of neural stem cells (NSCs).

NSC transplantation is an accepted alternative approach for the treatment of common neurological disorders such as Parkinson's disease and epilepsy. NSCs derived from the embryonic medial ganglionic eminence (MGE) are an ideal source for cell transplantation in absence epilepsy models due to their ability to differentiate into GABAergic interneurons. On the other hand, NSCs have also been reported to have anti-inflammatory effects. A strong association between absence seizures and inflammation in animal model studies supports the therapeutic potential of anti-inflammatory activity. NSC transplantation may be superior to classical antiepileptic treatments in several ways. For example, while classical antiepileptic drugs suppress epileptic seizures, they are ineffective in controlling epileptogenesis. NSCs have the potential to exert long-lasting effects through cellular differentiation. Another important point is that systemic side effects, which can be caused by classical antiepileptic drugs, are not expected with locally acting NSC transplantation therapy.

T-type calcium channels, which are widely expressed in the cortical-thalamocortical circuit, play an important role in maintaining the physiological or pathological oscillations generated by this neural circuit. On the other hand, it has been reported that anti-inflammatory treatment can affect these ion channels and suppress SWDs in WAG/Rij rats. Recent studies have shown a complex relationship between ion channels, inflammation and neuronal hyperexcitability. In addition, proinflammatory cytokines are known to reduce hippocampal BDNF expression, which may lead to cognitive and behavioral deficits. The scope of absence epilepsy studies in the current literature is expanding to include behavioral features and inflammation. Although the effects of ethosuximide, a first-line clinical symptomatic treatment for absence seizures, on many systems are well known, its effects on cognitive and behavioral functions have not been adequately studied.

In our study, we investigated the potential effects of fetal NSC transplantation and chronic ethosuximide treatment on epileptogenesis, cognitive and behavioral function, and peripheral/neuronal inflammation in WAG/Rij rats with genetic absence epilepsy. It has been shown both in vitro and in vivo that MGE-derived NSCs differentiate into glial cells containing astrocytes and oligodendrocytes as well as GABAergic or unidentified neurons. We found that the reduction of neuroinflammation contributing to SWD formation after NSC and ethosuximide treatment was associated with a decrease in TNF-α levels in the somatosensory cortex. It was found that both treatments significantly reduced SWDs in terms of number, mean duration and total duration compared to controls, improved emotional and spatial learning/memory functions, reduced depressive-like behaviors, increased hippocampal BDNF immunoreactivity and reduced TNF-α levels in somatosensory cortex, hippocampus and serum. In light of these data, NSC transplantation is a promising next-generation treatment option for absence epilepsy.

Panel

Yenilenen İlaç Mevzuatının Sektörel Etkisi: TİTCK Oturumu-2

The Sectoral Impact of the Revised Drug Legislation: The Turkish Medicines and Medical Devices Agency Session-2

İlaç Tedarik Zincirinde Yeni Bakış ve Deprem Sonrası Tedarik Çalışmaları

Kürşat Derici

Yazı tarafımıza ulaşmamıştır.

New Perspectives in the Pharmaceutical Supply Chain and Post-Earthquake Supply Efforts

Kürşat Derici

The text was not sent.

Beşeri Tıbbi İlaçların Fiyatlandırmasında Genel Hususlar ve Sıkça Sorulan Sorular

Sevda Pektaş

Yazı tarafımıza ulaşmamıştır.

General Considerations and Frequently Asked Questions in Pricing of Human Medicinal Products

Sevda Pektaş

The text was not sent.

Ülkemizde ve Kurumumuzda Sağlık Teknolojileri Değerlendirme (STD) Süreçleri

Seray Nacar

Yazı tarafımıza ulaşmamıştır.

Health Technology Assessment (HTA) Processes in Turkey and Our Institution

Seray Nacar

The text was not sent.

Kontrole Tabi Olmayan Beşeri Tıbbi Ürünlerin ve Ham Maddelerin İthalat Süreçleri-Yeni Kılavuz Gereklilikleri

Ülkü Çakır

Yazı tarafımıza ulaşmamıştır.

Import Processes and New Guideline Requirements for Non-Controlled Human Medicinal Products and Active Substances

Ülkü Çakır

The text was not sent.

Türkiye'de İlaç Geri Ödeme Yöntem ve Politikaları

Ayşegül Öztek

Yazı tarafımıza ulaşmamıştır.

Drug Reimbursement Method and Policies in Turkey

Ayşegül Öztek

The text was not sent.

EECR Joint Panel

Targeting Inflammation in Cardiovascular Diseases

Targeting of Immunometabolic Responses in Atherosclerosis

Daniel FJ Ketelhuth, PhD, Professor

University of Southern Denmark

The underlying cause of cardiovascular diseases (CVDs), the leading cause of death worldwide, is atherosclerosis. Our research is focused on investigating the immunometabolic mechanisms regulating chronic low-grade inflammation and their influence on vascular inflammation and atherosclerosis. In this context, we identified that the kynurenine pathway of tryptophan metabolism plays a critical role in modulating immune responses systemically as well as in atherosclerotic plaques; e.g., inhibition or deficiency of the rate-limiting enzyme IDO aggravates vascular inflammation and increases the atherosclerotic burden, highlighting the pathway's regulatory role in CVD. More recently, we started looking into different aspects of metabolic reprogramming of pro-inflammatory cells, particularly the role of “aerobic glycolysis”, also known as the Warburg effect, which previously showed correlations with increased inflammation and plaque vulnerability. Our research demonstrated that an important axis in intracellular energy metabolism, mediated through pyruvate dehydrogenase and pyruvate dehydrogenase kinase, the PDH/PDK axis, is associated with increased vascular inflammation and that the expression of the PDK1 isoform in plaques can predict future cardiovascular events. Thus, using pre-clinical models, we showed that pharmacologically targeting the PDH/PDK axis could be a promising therapeutic strategy for reducing atherosclerotic burden and improving plaque stability. Overall, our research indicates that the identification and manipulation of specific metabolic targets on immune cells can open up new avenues for the prevention and treatment of CVDs.

Spike Protein 1 of SARS-CoV-2 Increases Endothelial Cell Dysfunction via Interferon Activation Pathways

Francisco J Rios[1], Augusto C Montezano[1], Livia L Camargo[1], Ana B. García-Redondo[2], Elihu Aranday-Cortes[3], Ana M Briones[2], John McLauchlan[3], Rhian M Touyz[1]

[1]Research Institute of the McGill University Health Centre (RI-MUHC), Montreal, Canada

[2]Departamento de Farmacología, Universidad Autónoma de Madrid. Instituto de Investigación Hospital La Paz, Madrid, Spain.

[3]MRC-Centre for Virus Research, University of Glasgow, Glasgow, UK

Objective: COVID19-associated immunopathology is associated with increased production of interferon (IFN)-alpha (IFNα) and lambda3 (IFNL3). Effects of IFNs are mediated by interferon-stimulated genes (ISGs) and influence expression of angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2), the receptor for S-protein (S1P) of SARS-CoV-2. Clinical and experimental data indicates vascular inflammation in cardiovascular sequelae of COVID19. We hypothesized that S1P-induced immune/inflammatory responses in endothelial cells (EC) are mediated via IFNs.

Methods: Human ECs were stimulated with S1P (1µg/mL), IFNα (100ng/mL) or IFNL3 (100IU/mL). Because ACE2, metalloproteinase domain-17 (ADAM17) and type-II transmembrane serine protease (TMPRSS2) are important for SARS-CoV-2 infection, we used inhibitors of ADAM17 (marimastat, 3.8nM), ACE2 (MLN4760, 440pM), and TMPRSS2 (camostat, 50µM). Gene and protein expression was investigated by real-time PCR immunoblotting, respectively. Vascular function was assessed in mesenteric arteries from wild-type (WT) normotensive and hypertensive mice and in ISG15-deficient (ISG15KO) mice.

Results: EC stimulated with S1P increased expression of IFNα (3-fold), IFNL3 (4-fold) and ISG (2-fold) ($p<0.05$). EC exhibited higher responses to IFNα (ISG15: 16-fold) than to IFNL3 (ISG15: 1.7-fold) ($p<0.05$). S1P increased gene expression of IL-6 (1.3-fold), TNFα (6.2-fold) and IL-1β (3.3-fold), effects that were maximized by IFNs. Only marimastat inhibited S1P effects. IL-6 was increased by IFNα (1,230pg/mL) and IFNL3 (1,124pg/mL) vs control (591pg/mL). This was associated with increased phosphorylation of Stat1 (134%), Stat2 (102%), ERK1/2 (42%). Nitric oxide production and eNOS phosphorylation (Ser1177) were reduced by IFNα and (40%) and IFNL3 (40%). Reduced endothelium relaxation maximal response (%Emax) was observed in vessels from WT-mice stimulated with IFNα (67%) and IFNL3 (71%) vs control (82%) ($p<0.05$) but not in vessels from ISG15KO mice. Increased contraction was observed only in vessels from hypertensive mice treated with IFNα (9.1±0.5mN vs control: 7.3±0.3mN, $p<0.05$).

Conclusions: In ECs, S1P, IFNα and IFNL3 increased ISG15 and IL-6, processes that involve ADAM17. Inflammation induced by S1P was amplified by IFNs. IFNs induce vascular dysfunction through ISG15-dependent mechanisms, with augmented effects in hypertension. Our findings demonstrate that S1P induces immune/inflammatory responses that may be important in endotheliitis associated with COVID-19. This is especially important in the presence of cardiovascular risk factors, including hypertension.

Specialized Pro-Resolving Lipid Mediators- New Therapeutic Approaches for Vascular Diseases

Gökçe Topal Tanyılmaz

Inflammation contributes a critical role in the pathogenesis of cardiovascular diseases. A new class of molecules known as specialized pro-resolving mediators (SPMs) that function in the resolution of inflammation was identified. SPMs that mediate the resolution of inflammation consist of mainly “Lipoxins”, “Resolvins”, “Protectins” and “Maresins”. Resolvins, which are an important component of SPMs, are synthesized from omega-3 polyunsaturated fatty acids such as eicosapentaenoic acid (EPA) and docosahexaenoic acid (DHA). E-series resolvins (RvE1, RvE2) are derived from EPA, whereas D-series resolvins (RvD1, RvD2, RvD3, RvD4, RvD5) are produced from DHA. Maresins (MaR) are produced by from DHA in macrophages. Lipoxins (Lx), which are derived from arachidonic acid, are another significant component of pro-resolving lipid mediators. Recent studies have focused on the effects of SPMs in cardiovascular health and diseases. However, little is known about the effect SPMs on human vascular tone. Therefore, in this study it is aimed to investigate the effect of various SPMs including resolvin D- and E-series, MaR1 and LxA4 on the vascular tone of human isolated saphenous vein (SV) preparations under inflammatory conditions. In addition, we aimed to evaluate the effects of SPMs on the release of pro-inflammatory mediators, monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) and tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) from human SV. SV tissues were obtained from patients (who had undergone a coronary artery bypass operation in the Department of Cardiovascular Surgery at Biruni University Hospital, Istanbul, Turkey. The SV preparations were incubated in the presence of both LPS (100µg/mL) and IL-1β (100ng/mL) for 18 hours, represented respectively, defined as "Inflammatory" conditions. To evaluate the effect of SPMs in inflammatory conditions, SV preparations were incubated with RvE1, RvD1, RvD2 , MaR1 and LxA4 (100 nM) for 18 hours. The vascular tone of human SV was investigated in isolated organ bath system. The incubation solutions in the presence or absence of RvE1, RvD1, RvD2, MaR1 and LxA4 under inflammatory conditions cwere collected after 18h. The levels of proatherogenic and inflammatory mediators MCP-1 and TNF-α in supernatants were measured by using ELISA. Pretreatment of isolated of human SV with RvE1, RvD1 and MaR1 (100nM, 18h) significantly reduced the contractile responses to thromboxane A2 mimetic, U46619 whereas pretreatment with LxA4 and RvD2 (100nM, 18h) had no significant effect on the vascular tone of SV. Moreover, RvE1, RvD1 and MaR1 but not LxA4 and RvD2 (100nM, 18h) pretreatment diminished the release of MCP-1 and TNF-α from SV. This present study shows that pretreatment with RvE1, RvD1 and MaR1 diminish the vascular contractions induced by U46619 in human SV under *in vitro* inflammatory conditions. Moreover, pretreatment with RvE1, RvD1 and MaR1 also reduces vascular inflammation in SV. On the other hand, current study also demonstrates that each SPM exerts distinct effects in human SV as documented by the findings that LxA4 and RvD2 have no significant vascular effects whereas RvE1, RvD1 and MaR1 display vasculoprotective effects. Overall, our results suggest that pre-treatment with RvE1, RvD1, and MaR1 could have potential benefits in decreasing graft vasospasm and vascular inflammation in SV.

This work was supported by funding from a 1001 Research Grant (Grant 221S426) funded by the Scientific and Technological Research Council of Turkey (TÜBİTAK).

Konferans / Conference

Exploring the Therapeutic Potential of Nicotinic Ligands Through Translational Animal Models: Unveiling Benefits Beyond Dependence

Mohammed Shoaib

Yazı tarafımıza ulaşmamıştır.

The text was not sent.

Absans Status Epilepticus Modeli ve Potansiyel Tedaviler

Melis Yavuz

Absans status epileptikusu, saatlerce hatta günlerce sürebilen, hastanın tamamen uyanık ve kısmen duyarlı kalabildiği uzun süreli ve değişmiş bir bilinç durumu ile seyredebilmektedir. Özellikle çocuklarda sıklıkla yanlış ya da yetersiz tanı konması söz konusudur. Karbamazepin, fenitoin, tiagabin ve vigabatrin gibi antiepileptikler nöbetleri tetikleyebilmektedir. Önceki çalışmalarımızda alfa-2a adrenerjik reseptör antagonisti atipamezolün, Strasbourg'dan Genetik Absans Epilepsili Sıçanlarda (GAERS) diken-ve-dalga deşarjları (DDD'ler) etkili bir şekilde baskıladığını göstermiştik[1]. Diğer çalışmamızda ise; Deksmedetomidin, DDD'lerin uykuya ve uykudan absans statusu benzeri olaylara iki fazlı geçişini indükleyerek, ikinci aşamada yani uykudan sonra tekrar uzamış absans statusu aktivitelerini tetiklemişti[2].

Absans epilepsisinin tedavisinde kullanılan etosüksimid (ETX) ve status epilepticus'ta klinikte verilen ilaçlar olan; valproik asit (VPA) ve diazepamın (DIAZ) yanı sıra; spesifik α2AR antagonisti ATI'nin absans statusuna karşı etkinliğini araştırmayı hedefledik. ATI dışındaki tüm ilaçlar öncelikli olarak DDD sayısını azalttı. VPA ortalama süresine etkili olamadı ara ara uzamış DDD aktiviteleri gözlemlendi. Hem Atipamezol hem de diazepam, 120 saat boyunca uzamış nöbet aktivitelerini etkili bir şekilde baskıladı; her iki enjeksiyon sonrası EEG'lerde 1 dakikayı aşan aktivite gözlenmedi ($p<0.05$). Atipamezole ile 10-16 saniye süren spontan DDD gözlemlenirken, ETX ve VPA ile potansiyel olarak hala absans status aktivitesi olarak sınıflandırılan uzun DDD'ler meydana geldi.

Sonuç olarak, ATI, DDD'leri selektif olarak kısaltarak absans statusunu hedefledi. Bu da seçici bir alfa-2a adrenerjik reseptör blokajının, spontan gerçekleşen DDD aktivitesine etki etmeden absans status aktivitesini durdurabileceğini gösterdi. DIAZ, ETX ve VPA ile karşılaştırıldığında ATI, sedasyonun ve uyku ortaya çıkarmamasından dolayı daha avantajlı görünmektedir. Atipamezol, özellikle absans statusu veya diğer konvülsif olmayan status epileptikus tedavisi için kliniklerde halihazırda kullanılan diğer ajanların yanında kullanılma potansiyeline sahiptir.

Çalışma Acıbadem Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu (ABAPKO (2022/02-20) ve Avrupa Komisyonu [GEMSTONE Horizon Europe Hibe numarası: 101078981] tarafından finanse edildi.

References:

1- Yavuz M, Aydın B, Çarçak N, Akman Ö, Raci Yananlı H, Onat F. Atipamezole, a specific α2A antagonist, suppresses spike-and-wave discharges and alters $Ca2^{+}$ /calmodulin-dependent protein kinase II in the thalamus of genetic absence epilepsy rats. Epilepsia. 2020 Dec;61(12):2825-2835. doi: 10.1111/epi.16728. Epub 2020 Oct 23. PMID: 33098125.

2- Yavuz M, Akkol S, Onat F. Alpha-2a adrenergic receptor (α2AR) activation in genetic absence epilepsy: An absence status model? Epilepsia Open. 2023 Dec 10. doi: 10.1002/epi4.12879. Epub ahead of print. PMID: 38071480.

Absence Status Epilepticus Model and Potential Treatments

Melis Yavuz

Absence status epilepticus refers to a prolonged and altered state of consciousness that can endure for hours or days, during which the patient may remain fully alert and partially responsive. This condition is frequently misdiagnosed or underdiagnosed, particularly in children. Antiepileptics such as carbamazepine, phenytoin, tiagabine, and vigabatrin, can trigger seizures. Previously, we demonstrated that the alpha-2a adrenergic receptor antagonist atipamezole effectively suppresses spike-and-wave discharges (SWDs) in genetic absence epilepsy rats from Strasbourg (GAERS)[1]. Dexmedetomidine induces a two-phase transition of SWDs to sleep and sleep to absence status-like events, sustaining prolonged absence status-like events after sleep in the second phase[2].

We investigated potential therapies against induced-absence status activity, by determining the effects of the classical anti-absence drug ethosuximide (ETX) and anti-status drugs valproic acid (VPA) and diazepam (DIAZ), as well as the specific α2AR antagonist ATI. The results showed that all drugs primarily decreased the number of SWDs, with the exception of ATI. VPA did not alter the mean duration, and occasional activities were observed. Both Atipamezole and diazepam effectively suppressed prolonged seizure activities for 120 hours, with no activity exceeding 1 minute observed in the EEGs following both injections ($p<0.05$). SWDs with a duration of 10-16 seconds still occurred with atipamezole, while long SWDs occurred with ETX and VPA, potentially classified still as status activities.

In conclusion, ATI selectively shortened SWDs and targeted the status, suggesting that a selective alpha-2a adrenergic receptor blockade can halt absence status-like events without modifying SWDs. Compared to diazepam, ethosuximide, and valproic acid, atipamezole appears more advantageous in promoting recovery of sedation and sleep while the animals are awake. Atipamezole holds the potential to be utilized as an anti-absence status agent in addition to an anti-seizure medication, potentially surpassing other agents currently employed in clinics, specifically for absence statuses or non-convulsive status epilepticus (NCSEs).

The study was funded by the ABAPKO (Grant 2022/02-20) and Europe Commission [GEMSTONE Horizon Europe grant number 101078981].

References:

1- Yavuz M, Aydın B, Çarçak N, Akman Ö, Raci Yananlı H, Onat F. Atipamezole, a specific α2A antagonist, suppresses spike-and-wave discharges and alters $Ca2^{+}$ /calmodulin-dependent protein kinase II in the thalamus of genetic absence epilepsy rats. Epilepsia. 2020 Dec;61(12):2825-2835. doi: 10.1111/epi.16728. Epub 2020 Oct 23. PMID: 33098125.

2- Yavuz M, Akkol S, Onat F. Alpha-2a adrenergic receptor (α2AR) activation in genetic absence epilepsy: An absence status model? Epilepsia Open. 2023 Dec 10. doi: 10.1002/epi4.12879. Epub ahead of print. PMID: 38071480.

Nöronal Yüzey Antijenlerini Hedef Alan Otoantikorların Epileptogenez ve Kognitif Fonksiyonlar Üzerindeki Etkileri

Nihan Çarçak Yılmaz

Yazı tarafımıza ulaşmamıştır.

Effects of Autoantibodies Targeting Neuronal Surface Antigens on Epileptogenesis and Cognitive Functions

Nihan Çarçak Yılmaz

The text was not sent.

Rejeneratif Tıp Çalışma Grubu Paneli

Regenerative Medicine Working Group Panel

Fotobiyomodülasyon ve Rejeneratif Tıp

Prof. Dr. Ferda Kaleağasıoğlu

İstinye Üniversitesi Tıp Fakültesi, Farmakoloji ve Klinik Farmakoloji Anabilim Dalı

Dünya Lazer Terapisi Derneği (WALT) ve Kuzey Amerika Lazer Terapisi Derneği tarafından tanımlandığı şekliyle, "Fotobiyomodülasyon tedavisi (FBMT), ışığın görünür, yakın kızılötesi (NIR) veya kızılötesi (IR) bantlarında uygulanmasından sonra, endojen kromoforlar tarafından absorbe edilerek, fotokimyasal veya fotofiziksel süreçler ile termal ve sitotoksik olmayan biyolojik reaksiyonların tetiklendiği, dolayısıyla fizyolojik değişikliklere yol açıldığı tedavi amaçlı kullanımıdır".

Işığı absorbe eden başlıca kromoforlar hemoglobin, melanin ve sudur. Kromoforlar lazer enerjisine maruz kaldıklarında, mitokondride bulunan sitokromlar lazer ışınını absorbe ederek ATP'ye dönüştürürler. Açığa çıkan bu enerji, protein sentezinin artışı, hücre çoğalmasının hızlanması, farklılaşma ve göç edebilme yeteneğinin güçlenmesi gibi hücresel yanıtlara yol açar (Dompe et al., 2020; Tam et al, 2020). FBMT' nin etkisinin TPKR ile indüklenen çeşitli sinyal yolakları üzerinden de gerçekleştiği de gösterilmiştir (Woo et al, 2022).

Rejeneratif tıp, hücrelerin, dokuların veya organların yerine konması veya rejenerasyonu sayesinde kayıp işlevin yeniden kazanılabilmesini sağlar. FBMT, hücre proliferasyonunu, canlı hücre oranını ve protein ifadesini, dolayısıyla, farklılaşma basamağından önceki mezenkimal hücre sayısını arttırmakta ve böylece, doku mühendisliği uygulamalarında daha fazla sayıda farklılaşmış hücre eldesini sağlamaktadır (Mvula and Abrahamse, 2016; Crous et al, 2022). Ayrıca, FBMT transplantasyonu takiben MKH' lerin farklılaşma, göç etme, transplantasyondan sonra hedefe yerleşme ve sekretom salınım kapasitesini arttırdığı için rejeneratif tıp açısından umut verici bir araç olarak değerlendirilmektedir (Amaroli et al, 2022). FBMT' nin, MKH'ler ile birlikte kullanıldığında yara iyileşmesini arttırdığı, MKH'ler aracılığıyla saç rejenerasyonunu güçlendirdiği ve MKH'lerde rejuvenasyonu desteklediği gösterilmiştir.

Deneysel ve klinik verilerin ışığında, WALT 2022'de, kemoterapi, radyasyon terapisi ve hematopoietik kök hücre nakli ile ilişkili olumsuz etkilerin tedavisinde, FBMT'nin potansiyelini vurgulayan bir pozisyon makalesi yayınlamıştır (Robijns et al., 2022). Çok Uluslu Kanserde Destekleyici Bakım Derneği ve Uluslararası Oral Onkoloji Derneği'nin (MASCC/ISOO) son yayınladığı Mukozit Tedavi Kılavuzunda hematopoietik kök hücre nakli alan yetişkinlerde oral mukozitin önlenmesi için intraoral FBMT uygulaması önerilmektedir (Elad et al., 2020).

Diş hekimliği alanında yürütülen FBMT ve kök hücre araştırmalarında da başarılı sonuçlar elde edilmiştir. Dental pulpa kök hücrelerinde, FBMT biyoseramik iskeletinde odontojenik farklılaşmayı ve biyomineralizasyonunu, işlevsel farklılaşmayı, kendini-yenileme ve sağkalım kapasitesini, hücre canlılığını, göç etme kapasitesini ve alkalin fosfataz aktivitesini arttırmaktadır.

Sonuç olarak, elimizdeki bilimsel verilere göre, FBMT, MKHlerin rejeneratif tıpta kullanılabilme potansiyelini arttırmaktadır. Ancak, FBMT'nin kök hücre tedavilerinde başarılı bir şekilde kullanılabilmesi için dalga boyu, güç yoğunluğu, enerji yoğunluğu ve ışınlama süresi gibi parametrelerin tam olarak belirlenmesi gerekmektedir.

Photobiomodulation and Regenerative Medicine

Prof. Dr. Ferda Kaleağasıoğlu

Istinye University, Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology

As defined by the World Association for Laser Therapy (WALT) and North American Association for Laser Therapy, photobiomodulation therapy (PBMT) is the therapeutic use of light - e.g., visible, near infrared (NIR) or infrared (IR) - absorbed by endogenous chromophores, triggering non-thermal, non-cytotoxic, biological reactions through photochemical or photophysical events, leading to physiological changes.

Light is mainly absorbed by chromophores, including hemoglobin, melanin, and water. When the tissue chromophores are affected by laser energy, the cytochromes in the mitochondria absorb the laser radiation and convert them into ATP by the cell. This produced energy causes cellular responses like increased protein synthesis, acceleration, or stimulation of cell proliferation as well as increased ability for differentiation, and migration (Dompe et al., 2020; Tam et al, 2020). FBMT has been shown to act through several TPKR- induced signaling pathways (Woo et al, 2022).

Regenerative medicine involves the replacement or "regeneration" of human cells, tissues, or organs with the aim of regaining normal function. PBMT, by increasing cellular proliferation, viability, and protein expression, increases the initial cell number of mesenchymal stem cells before the differentiation step and thus enables a higher yield of differentiated cells in tissue engineering applications (Mvula and Abrahamse, 2016; Crous et al, 2022). Furthermore, PBMT enhances differentiation, migration, homing and secretome releasing capacity of MSCs after transplantation and thus, it has been regarded as a promising tool in regenerative medicine (Amaroli et al, 2022). PBMT has been shown to improve wound healing in combination with MSCs, enhance hair regeneration via MSCs and support rejuvenation in MSCs.

In the light of experimental and clinical data, WALT published a position paper in 2022, indicating the potential of PBMT for the management of adverse effects associated with chemotherapy, radiation therapy, and hematopoietic stem cell transplantation (Robijns et al., 2022). The most recent Mucositis Guidelines Leadership Group of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer and International Society of Oral Oncology guideline recommends intraoral PBMT for the prevention of oral mucositis in adults who receive hematopoietic stem-cell transplantation with high-dose chemotherapy, radiotherapy and also radiotherapy plus chemotherapy to the head and neck carcinoma (Elad et al., 2020).

PBMT and stem cell research in dentistry has also yielded successful results. In dental pulp stem cells, PBMT increases odontogenic differentiation and biomineralization inside the bioceramic scaffolds, improves the functional differentiation, self-renewal and survival, cell viability and migration and enhances alkaline phosphatase activity (Woo et al, 2022).

In conclusion, according to the available data, PBMT enhances the potential of MSCs for use in regenerative medicine. However, to achieve successful results in stem-cell therapies, PBMT parameters including wavelength, power density (irradiance), energy density (fluence) and exposure time should be fully determined.

Kaynaklar / References

1. Dompe C, Moncrieff L, Matys J, Grzech-Leśniak K, Kocherova I, Bryja A, Bruska M, Dominiak M, Mozdziak P, Skiba THI, Shibli JA, Angelova Volponi A, Kempisty B, Dyszkiewicz-Konwińska M. Photobiomodulation-Underlying Mechanism and Clinical Applications. J Clin Med. 2020 Jun 3;9(6):1724. doi: 10.3390/jcm9061724.
2. Tam SY, Tam VCW, Ramkumar S, Khaw ML, Law HKW, Lee SWY. Review on the Cellular Mechanisms of Low-Level Laser Therapy Use in Oncology. Front Oncol. 2020 Jul 24;10:1255. doi: 10.3389/fonc.2020.01255.
3. Woo K and Abueva C. Photobiomodulation improves the therapeutic efficacy of mesenchymal stem cells in regenerative medicine. 2022 Sep;11(3):134-142. 10.25289/ML.2022.11.3.134.
4. Mvula B, Abrahamse H. Differentiation Potential of Adipose-Derived Stem Cells When Cocultured with Smooth Muscle Cells, and the Role of Low-Intensity Laser Irradiation. Photomed Laser Surg. 2016 Nov;34(11):509-515.
5. Crous A, et al. Single and consecutive application of near-infrared and green irradiation modulates adipose derived stem cell proliferation and affect differentiation factors. Biochimie. 2022 May;196:225-233.

6. Amaroli A, Pasquale C, Zekiy A, Benedicenti S, Marchegiani A, Sabbieti MG, Agas D. Steering the multipotent mesenchymal cells towards an anti-inflammatory and osteogenic bias via photobiomodulation therapy: How to kill two birds with one stone. J Tissue Eng. 2022 Jul 5;13:20417314221110192. doi: 10.1177/20417314221110192.
7. Robijns J, Nair RG, Lodewijckx J, et al. Photobiomodulation therapy in management of cancer therapy-induced side effects: WALT position paper 2022. *Front Oncol*. 2022;12:927685. doi:10.3389/fonc.2022.927685
8. Elad S, Cheng KKF, Lalla R V, et al. Mucositis Guidelines Leadership Group of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer and International Society of Oral Oncology (MASCC/ISOO). MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therap. *Cancer*. 2020;126(19):4423-4431. doi:10.1002/cncr.33100

Eksozomlar

Erkan Maytalman

Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Antalya

Genel olarak eksozomlar, mikropartiküller ve apoptotik cisimcikler dahil olmak üzere çeşitli vezikül türleri "ekstraselüller veziküller" olarak tanımlanırlar. Özellikle hücrelerin içinde çok kesecikli yapıların içinde oluşan kesecikler "eksozom" olarak tanımlanırlar. Hücreler tarafından salgılanan ve ekstrasellüler veziküllerin bilinen en küçük grubunu oluşturan eksozomlar 40 – 160 nm çap aralığında yapılardır. Çift fosfolipid tabaka ile çevrili bu veziküller neredeyse tüm hücreler tarafından salınırlar. Salınan eksozomlar süt, idrar, plazma ve diğer vücut sıvılarında bulunabilirler (1,2).

Eksozomlar membranlarında taşıdıkları hücre yüzey proteinleri ile reseptörlerine bağlanarak iletişimde rol oynarken, endositoz yoluyla içeriklerini hedef hücreye aktarabilirler. Ayrıca taşıdıkları mRNA, miRNA ve proteinleri hücre zarı ile füzyon yoluyla hedef hücreye aktarabilirler (3,4).

Hastalık durumlarında vücut sıvılarına salınan bazı eksozomların türü ve miktarında değişiklikler olmaktadır. Bu nedenle tanıda potansiyel biyobelirteç olarak kullanılmaları üzerine araştırmalar yapılmaktadır (5,6). Bununla beraber eksozomlara çeşitli ilaç yükleme yöntemlerin uygulanmasıyla bunların ilaç taşıyıcı sistemleri olarak kullanılabileceği gösterilmiştir (7,8).

Çalışmaların gerçekleştirilmesi için ilk basamak eksozomların izole edilmesidir. İzolasyon için farklı yöntemler kullanılmakla birlikte bazıları daha yaygındır. Bu yöntemler ultrasantrifügasyon, ultrafiltrasyon, boyut dışlama kromatografisi, immünoafinite, presipitasyondur. İzolasyon amacıyla birden fazla yöntem birlikte kullanılabilmektedir (9,10).

Eksozomlar kök hücrelerin tamir ve yenileme yeteneklerine aracılık ederler. Bu nedenle son yıllarda çeşitli dokulardan kültürlenen mezenkimal kök hücrelerden elde edilen eksozomların terapötik potansiyeli araştırılmaktadır (11,12). Bazı klinik çalışmalarda ticari olarak piyasadan elde edilen eksozom ürünlerinin kullanıldığı da görülmektedir (13). Eksozomların kullanıldığı *in vitro* ve *in vivo* (deney hayvanı) deneylerden elde edilen sonuçlar son zamanlarda klinik denemelerin artmasına neden olmuştur. Günümüzde bu alanda yüzyetmişten fazla klinik deneme kayıt altına alınmıştır (14).

Doku kaynağı farklı olan mezenkimal kök hücrelerden elde edilen eksozomlar ile benzer hastalık modelleri üzerine yapılan çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilebilmektedir. Kanıtlar eksozomların hangi hastalıkta hangi etkiyi göstereceklerinin, yüzey proteinlerine ve içeriklerine bağlı olduğunu işaret etmektedir (9). Bununla birlikte eksozomların kaynaklandıkları kök hücrelerden daha etkin olup olmadığı henüz açıklık kazanmamıştır. Deneysel akut akciğer hasarı oluşturduğumuz sıçanlarla yaptığımız çalışmalarda da bu yönde bulgular elde ettik. Çalışmalarımızda kemik iliği ve yağ doku kaynaklı mezenkimal kök hücreler ve bunlardan elde edilen eksozomları ayrı gruplara uyguladık. Sonuçlarımız eksozomların etkili olabileceğini fakat mezenkimal kök hücrelerin biraz daha aktif olabileceğini göstermiştir. Bununla beraber deneylerde uygulanan eksozom miktarı, tekrarı ve uygulama sıklığı da sonuçları etkilemektedir (15).

Sonuç olarak eksozomlar biyobelirteç ve terapötik ajan olma potansiyeli taşımaktadır fakat hücre kaynaklarına göre hangilerinin hangi hastalıkta kullanılacağının keşfedilmesi zaman alacaktır. Ek olarak izolasyon, tanımlama ve kantifikasyon yöntemlerinin optimize edilmesi gerekmektedir.

Exosomes

Erkan Maytalman

Alanya Alaaddin Keykubat University School of Medicine, Department of Medical Pharmacology, Antalya

Generally, various types of vesicles, including exosomes, microparticles, and apoptotic bodies, are collectively referred to as "extracellular vesicles." Specifically, vesicles formed within multivesicular structures within cells are defined as "exosomes." Exosomes, secreted by cells and constituting the smallest known group of extracellular vesicles, are structures with a diameter range of 40 - 160 nm. These vesicles, surrounded by a phospholipid bilayer, are released by almost all cells. Released exosomes can be found in milk, urine, plasma, and other body fluids (1,2).

Exosomes play a role in communication by binding to their receptors on target cells with the cell surface proteins they carry in their membranes. Additionally, they can transfer their contents to the target cell via the endocytic pathway. Furthermore, they can transfer their carried mRNA, miRNA, and proteins to the target cell through fusion with the cell membrane. (3,4).

In disease conditions, there are changes in the type and quantity of exosomes released into bodily fluids. Therefore, research is being conducted on their potential use as biomarkers in diagnosis (5,6). In addition, it has been demonstrated that by applying various drug loading methods to exosomes, they can be used as drug delivery systems (7,8).

The first step in conducting studies is the isolation of exosomes. While various methods can be used for isolation, some are more common. These methods include ultracentrifugation, ultrafiltration, size exclusion chromatography, immunoaffinity, and precipitation. Multiple methods can be used together for the purpose of isolation (9,10).

Exosomes mediate the repair and regeneration abilities of stem cells. For this reason, in recent years, the therapeutic potential of exosomes derived from mesenchymal stem cells cultured from various tissues has been investigated (11,12). It is also observed that commercially available exosome products have been used in some clinical studies (13). The results obtained from *in vitro* and *in vivo* (animal model) experiments using exosomes have recently led to an increase in clinical trials. Currently, more than a hundred clinical trials in this field have been registered (14).

Studies conducted on similar disease models with exosomes derived from mesenchymal stem cells from different tissue sources can yield different results. Evidence suggests that the effects of exosomes may depend on their surface proteins and contents in different diseases (9). However, it is not yet clear whether exosomes are more effective than the stem cells they originate from. We also obtained findings in this direction in our studies with rats in which we induced experimental acute lung injury. In our studies, we applied mesenchymal stem cells derived from bone marrow and adipose tissue, as well as the exosomes obtained from them to separate groups. Our results indicate that exosomes may be effective, but mesenchymal stem cells may be slightly more active. However, the amount and frequency of exosome administration in experiments also affect the results (15).

In conclusion, exosomes have the potential to be both biomarkers and therapeutic agents. However, discovering which ones to use for specific diseases based on cell sources will take time. Additionally, optimization of isolation, identification and quantification methods are necessary.

Kaynaklar / References

1. Pegtel DM, Gould SJ. Exosomes. Annu Rev Biochem. 2019 Jun 20;88:487-514. doi: 10.1146/annurev-biochem-013118-111902.
2. Hade MD, Suire CN, Suo Z. Mesenchymal Stem Cell-Derived Exosomes: Applications in Regenerative Medicine. Cells. 2021 Aug 1;10(8):1959. doi: 10.3390/cells10081959.
3. Bang C, Thum T. Exosomes: new players in cell-cell communication. Int J Biochem Cell Biol. 2012 Nov;44(11):2060-4. doi: 10.1016/j.biocel.2012.08.007.

4. Mathivanan S, Ji H, Simpson RJ. Exosomes: extracellular organelles important in intercellular communication. J Proteomics. 2010 Sep 10;73(10):1907-20. doi: 10.1016/j.jprot.2010.06.006.

5. Jia Y, Chen Y, Wang Q, Jayasinghe U, Luo X, Wei Q, Wang J, Xiong H, Chen C, Xu B, Hu W, Wang L, Zhao W, Zhou J. Exosome: emerging biomarker in breast cancer. Oncotarget. 2017 Jun 20;8(25):41717-41733. doi: 10.18632/oncotarget.16684.

6. He C, Zheng S, Luo Y, Wang B. Exosome Theranostics: Biology and Translational Medicine. Theranostics. 2018 Jan 1;8(1):237-255. doi: 10.7150/thno.21945. PMID: 29290805

7. Xi XM, Xia SJ, Lu R. Drug loading techniques for exosome-based drug delivery systems. Pharmazie. 2021 Feb 25;76(2):61-67. doi: 10.1691/ph.2021.0128.

8. Kimiz-Gebologlu I, Oncel SS. Exosomes: Large-scale production, isolation, drug loading efficiency, and biodistribution and uptake. J Control Release. 2022 Jul;347:533-543. doi: 10.1016/j.jconrel.2022.05.027.

9. Miron RJ, Zhang Y. Understanding exosomes: Part 1-Characterization, quantification and isolation techniques. Periodontol 2000. 2023 Sep 22. doi: 10.1111/prd.12520.

10. Omrani M, Beyrampour-Basmenj H, Jahanban-Esfahlan R, Talebi M, Raeisi M, Serej ZA, Akbar-Gharalari N, Khodakarimi S, Wu J, Ebrahimi-Kalan A. Global trend in exosome isolation and application: an update concept in management of diseases. Mol Cell Biochem. 2023 May 11:1–13. doi: 10.1007/s11010-023-04756-6.

11. Hade MD, Suire CN, Suo Z. Mesenchymal Stem Cell-Derived Exosomes: Applications in Regenerative Medicine. Cells. 2021 Aug 1;10(8):1959. doi: 10.3390/cells10081959.

12. Keshtkar S, Azarpira N, Ghahremani MH. Mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles: novel frontiers in regenerative medicine. Stem Cell Res Ther. 2018 Mar 9;9(1):63. doi: 10.1186/s13287-018-0791-7. PMID: 29523213; PMCID: PMC5845209.

13. Sengupta V, Sengupta S, Lazo A, Woods P, Nolan A, Bremer N. Exosomes Derived from Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells as Treatment for Severe COVID-19. Stem Cells Dev. 2020 Jun 15;29(12):747-754. doi: 10.1089/scd.2020.0080.

14. https://clinicaltrials.gov/search?cond=Exosome Erişim tarihi:01/11/2023

15. Gupta D, Zickler AM, El Andaloussi S. Dosing extracellular vesicles. Adv Drug Deliv Rev. 2021 Nov;178:113961. doi: 10.1016/j.addr.2021.113961

Hipoksinin Kök Hücre Farklılaşmasındaki Rolü

A. Hakan Kurt

Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji ABD, Bolu

Oksijen, hücrelerin enerji üretimi ve metabolik faaliyetleri için hayati öneme sahip olan bir gazdır. Hücreler, oksijen kullanarak aerobik solunum yoluyla ATP üretirler. Oksijenin hücrelere ulaşması, kan dolaşımı aracılığıyla sağlanır ve hücrelerin ihtiyaç duyduğu enerjinin üretimi için temel bir bileşendir. Ancak, çeşitli nedenlerle oksijenin yetersiz olduğu durumlar ortaya çıkabilir ve bu duruma hipoksi adını vermiştir. Hipoksi, hücrelerin oksijen miktarının azalması veya oksijenin hücrelere ulaşmasının engellenmesi sonucunda oluşan bir durumdur. Hipoksi durumu, farklı sebeplerden kaynaklanabilir. Bunlar arasında düşük atmosferik oksijen seviyeleri, akciğer hastalıkları, dolaşım sistemi bozuklukları, kalp krizi, inme, anemi, zehirlenme, yüksek irtifaya hızlı çıkma gibi durumlar sayılabilir. Hipoksiden etkilenen hücreler, metabolik fonksiyonlarını sürdürebilmek için çeşitli adaptasyon mekanizmaları kullanır. Bu mekanizmalar arasında hücre içi enerji üretimini artırmaya yönelik moleküler değişiklikler, hücreler arası iletişimi düzenleyen faktörlerin salınımı, kan damarlarının genişlemesi ve doku oksijen talebinin azaltılması sayılabilir. Kök hücreler, birçok dokuda bulunabilen ve gerektiğinde farklılaşarak dokuları oluşturma ya da tamir etme yeteneğine sahip embriyonik, fetal ve yetişkin dönemdeki farklılaşmamış hücrelerdir. Kök hücreleri diğer hücrelerden ayıran birtakım özellikler vardır. Bu özellikler; kendi kendini yenileyebilme yeteneği, tek bir hücreden birden fazla hücre serisine farklılaşabilmeleridir. Kök hücreler, vücudun büyüme, onarım ve rejenerasyon süreçlerinde önemli bir rol oynarlar. Mezenkimal kök hücreler düşük oksijen seviyesindeki bölgede (<%3-8) bulunmaktadır. Düşük oksijen seviyesi kök hücre mikroçevresi için önemli bileşenlerdendir ve kök hücrelerin özelliklerini devam ettirmeleri için gerekli sinyalleri sağlamaktadır. Hipoksi ve hipoksik koşulları taklit eden ajanlar, normoksi ve hipokside oksijen homeostazının en önemli düzenleyicisi olan hipoksi ile indüklenebilir faktör-1 (HIF-1) adlı bir protein ürettikleri saptanmıştır. HIF-1, oksijenle indüklenebilir bir α-alt biriminden ve yapısal olarak ifade edilen β-alt biriminden oluşan bir heterodimer transkripsiyon faktörüdür. HIF-1α, oksijen seviyesine duyarlıdır ve normokside hızla prolil hidroksilasyona tabi tutulur. Hidroksillenmiş HIF-1α, ubikuitin-proteazom yolu yoluyla hızlı bozunma için hedeflenir. Aktive edilmiş HIF-1, hipoksiya-tepki elemanına bağlanır ve hücre proliferasyonu, farklılaşması ve hücre sağkalımını içeren çok çeşitli genlerin transkripsiyonunu başlatmaktadır. 1958 yılında ilk kez düşük oksijen koşullarının mezenkimal kök hücreler üzerindeki etkisine yönelik bir çalışma yapılmıştır. Bu çalışmada düşük oksijen seviyesindeki hücrelerin atmosfer koşullarındaki oksijen seviyesine kıyasla daha fazla çoğaldığı tespit edilmiştir. Son yıllarda iyi üretim uygulamaları (GMP) ve hücre proliferasyonundaki standardize çalışmalar sonucunda hipoksinin, mezenkimal kök hücrelerin iyileşme, göç etme ve farklılaşma potansiyelleri için önemli bir düzenleyici olduğu düşünülmektedir. Yapılan çalışmalar ile kültür şartlarında farklı kökenli mezenkimal kök hücreler için en uygun oksijen koşulları araştırılmaktadır. Bu bilgiler doğrultusunda hipoksik ortamda yapılan hücre kültürleri, mezenkimal kök hücrelerin gerçek ortamlarını yansıtabilir ve hücre proliferasyonunda ve farklılaşma yeteneğinde artış gibi çeşitli avantajlar sağlayabilir. Bu sunumda, hipoksi koşularının kök hücre farklılaşmasındaki rolü mevcut literatür gözden geçirilerek bu alanda çalışmayı düşünen bilim insanlarına katkı sağlanması amaçlanmıştır.

Kaynaklar

1. Semenza GL. Hypoxia-inducible factors: mediators of cancer progression and targets for cancer therapy. Trends in pharmacological sciences, 2012;33(4):207-14.
2. Dewhirst MW, Cao Y, Moeller B. Cycling hypoxia and free radicals regulate angiogenesis and radiotherapy response. Nature reviews Cancer, 2008;8(6):425-37.
3. Semenza GL. Oxygen-dependent regulation of mitochondrial respiration by hypoxia-inducible factor 1. Biochemical Journal, 2007;405(1):1–9.
4. Piret JP, Mottet D. Raft culture of oxygen-deprived cells as in vitro model of tumor hypoxia. Anticancer Research, 2002; 22(2A):1055–63.

5. Simon MC, Keith B. The role of oxygen availability in embryonic development and stem cell function. Nature Reviews Molecular Cell Biology, 2008;9(4):285–96.

6. Kaelin WG, Ratcliffe PJ. Oxygen sensing by metazoans: the central role of the HIF hydroxylase pathway. Molecular cell, 2008;30(4):393-402.

7. Harten SK, Ashcroft M, Maxwell PH. Prolyl hydroxylase domain inhibitors: a route to HIF activation and neuroprotection." Antioxidants & redox signaling, 2010;12(4):459-80.

8. Cooper PD, Burt AM, Wilson JN. Critical effect of oxygen tension on rate of growth of animal cells in continuous suspended culture. Nature, 1958;182:1508–09.

9. Buravkova LB, Grinakovskaya OS, Andreeva ER, Zhambalova AP, Kozionova MP. Characteristics of human lipoaspirate-isolated mesenchymal stromal cells cultivated under a lower oxygen tension. Tsitologiia, 2009;51:5-11.

10. Pilgaard L, Lund P, Duroux M, Lockstone H, Taylor J, Emmersen J, Fink T, Ragoussis J, Zachar V. Transcriptional signature of human adipose tissue-derived stem cells (hASCs) preconditioned for chondrogenesis in hypoxic conditions. Exp Cell Res, 2009;315(11):1937-52.

The Role of Hypoxia in Stem Cell Differentiation

A. Hakan KURT

Bolu Abant Izzet Baysal University, Faculty of Medicine, Department of Pharmacology, Bolu

Oxygen is a vital gas for the energy production and metabolic activities of cells. Cells produce ATP through aerobic respiration using oxygen. The delivery of oxygen to cells is facilitated through the circulatory system, and it is a fundamental component for the generation of energy that cells require. However, various situations can lead to insufficient oxygen, which is termed hypoxia. Hypoxia is a condition that occurs when the amount of oxygen available to cells decreases or when oxygen delivery to cells is obstructed. Hypoxia can result from various causes, including low atmospheric oxygen levels, lung diseases, circulatory system disorders, heart attacks, strokes, anemia, poisoning, and rapid ascent to high altitudes. Cells affected by hypoxia employ various adaptation mechanisms to sustain their metabolic functions. These mechanisms include molecular changes aimed at increasing intracellular energy production, the release of factors that regulate intercellular communication, dilation of blood vessels, and a reduction in tissue oxygen demand.

Stem cells are undifferentiated cells found in various tissues that can differentiate into different cell types as needed for tissue formation or repair, during embryonic, fetal, and adult stages. Stem cells possess distinctive features that set them apart from other cells, including their ability to self-renew and differentiate into multiple cell lineages from a single cell. Stem cells play a crucial role in the body's growth, repair, and regeneration processes.

Mesenchymal stem cells are found in regions with low oxygen levels (less than 3-8%). Low oxygen levels are essential components of the stem cell microenvironment, providing the necessary signals for maintaining stem cell properties. It has been discovered that hypoxia and agents that mimic hypoxic conditions induce the production of a protein called hypoxia-inducible factor-1 (HIF-1), which is the most crucial regulator of oxygen homeostasis in normoxia and hypoxia. HIF-1 is a heterodimer transcription factor consisting of an oxygen-sensitive α-subunit and a constitutively expressed β-subunit. HIF-1α is sensitive to oxygen levels and rapidly undergoes prolyl hydroxylation in normoxia. Hydroxylated HIF-1α is targeted for rapid degradation through the ubiquitin-proteasome pathway. Activated HIF-1 binds to the hypoxia-response element and initiates the transcription of various genes involved in cell proliferation, differentiation, and survival.

In 1958, a study was conducted to investigate the effect of low oxygen conditions on mesenchymal stem cells. This study found that cells under low oxygen levels proliferated more than those under atmospheric conditions. In recent years, as a result of good manufacturing practices (GMP) and standardized studies on cell proliferation, it is believed that hypoxia is a significant regulator for the improvement, migration, and differentiation potential of mesenchymal stem cells. Research is being conducted to determine the optimal oxygen conditions for various sources of mesenchymal stem cells under culture conditions. Cultures under hypoxic conditions, based on this information, can better mimic the natural environment of mesenchymal stem cells and provide several advantages, such as increased cell proliferation and differentiation potential.

This presentation aims to provide a review of the role of hypoxia conditions in stem cell differentiation by summarizing the current literature, with the goal of contributing to scientists interested in this field.

References

1.Semenza GL. Hypoxia-inducible factors: mediators of cancer progression and targets for cancer therapy. Trends in pharmacological sciences, 2012;33(4):207-14.

2.Dewhirst MW, Cao Y, Moeller B. Cycling hypoxia and free radicals regulate angiogenesis and radiotherapy response. Nature reviews Cancer, 2008;8(6):425-37.

3.Semenza GL. Oxygen-dependent regulation of mitochondrial respiration by hypoxia-inducible factor 1. Biochemical Journal, 2007;405(1):1–9.

4.Piret JP, Mottet D. Raft culture of oxygen-deprived cells as in vitro model of tumor hypoxia. Anticancer Research, 2002; 22(2A):1055–63.

5.Simon MC, Keith B. The role of oxygen availability in embryonic development and stem cell function. Nature Reviews Molecular Cell Biology, 2008;9(4):285–96.

6.Kaelin WG, Ratcliffe PJ. Oxygen sensing by metazoans: the central role of the HIF hydroxylase pathway. Molecular cell, 2008;30(4):393-402.

7.Harten SK, Ashcroft M, Maxwell PH. Prolyl hydroxylase domain inhibitors: a route to HIF activation and neuroprotection." Antioxidants & redox signaling, 2010;12(4):459-80.

8.Cooper PD, Burt AM, Wilson JN. Critical effect of oxygen tension on rate of growth of animal cells in continuous suspended culture. Nature, 1958;182:1508–09.

9.Buravkova LB, Grinakovskaya OS, Andreeva ER, Zhambalova AP, Kozionova MP. Characteristics of human lipoaspirate-isolated mesenchymal stromal cells cultivated under a lower oxygen tension. Tsitologiia, 2009;51:5-11.

10.Pilgaard L, Lund P, Duroux M, Lockstone H, Taylor J, Emmersen J, Fink T, Ragoussis J, Zachar V. Transcriptional signature of human adipose tissue-derived stem cells (hASCs) preconditioned for chondrogenesis in hypoxic conditions. Exp Cell Res, 2009;315(11):1937-52.

Panel

Klinik Araştırmalarda Araştırma Ürünlerinin Yönetimi

Management of Experimental Products in Clinical Trials

Araştırma Ürünü Yönetiminde Araştırmacının Sorumlulukları

Mahmut Gümüş

Yazı tarafımıza ulaşmamıştır.

Researcher's Responsibilities in Investigational Product Management

Mahmut Gümüş

The text was not sent.

Araştırma Ürünü Yönetiminde Eczacının Sorumlulukları ve Kurumun Standart Çalışma Yöntemi

Gamze Korubük

Yazı tarafımıza ulaşmamıştır.

Pharmacist's Responsibilities and Institution's Standard Operating Procedure in Investigational Product Management

Gamze Korubük

The text was not sent.

GMP-GCP Dahilinde Klinik Araştırma Ürünü Hazırlığı, Saklanması, Etiketlenmesi

Dilara Ünlü

Yazı tarafımıza ulaşmamıştır.

Preparation, Storage, and Labeling of Investigational Products within GMP-GCP Guidelines

Dilara Ünlü

The text was not sent.

Klinik Araştırma Ürünü Yönetiminde Yoklama ve Denetim Tecrübeleri

Ayşe Ceren

Yazı tarafımıza ulaşmamıştır.

Experiences in Auditing and Inspection in Investigational Product Management

Ayşe Ceren

The text was not sent.

Araştırmacı ve Eczacılara Klinik Araştırma Ücretlerinin Ödenebilme Prosedürleri

Ebru K. Öncü

Yazı tarafımıza ulaşmamıştır.

Procedures for Payment of Investigator and Pharmacist Fees in Clinical Research

Ebru K. Öncü

The text was not sent.

Panel

Klinik Araştırmalarda Kişisel Verilerin Korunması (KVKK) Uygulamaları ve Pratikte Karşılaşılan Sorunlar

Protection of Personal Data in Clinical Research (PDPL) Practices and Challenges Encountered in Practice

KVKK Sponsor, Kurum ve Araştırmacıların Sorumlulukları

E. Sevi Bozoğlu

Yazı tarafımıza ulaşmamıştır.

Responsibilities of PDPL Sponsors, Institutions, and Researchers

E. Sevi Bozoğlu

The text was not sent.

KVKK Uygulamalarında Sahada Karşılaşılan Sorunlar

Ebru K. Öncü

Yazı tarafımıza ulaşmamıştır.

Challenges Encountered in the Field in PDPL Practices

Ebru K. Öncü

The text was not sent.

Klinik Toksikoloji Çalışma Grubu Paneli
Kannabis Konusuna Farklı Perspektiflerde Yaklaşım

Clinical Toxicology Working Group Panel
Approaching the Cannabis Issue from Different Perspectives

Kannabis Bitkisi ve Kullanım Alanları

Serap Annette Akgür

Yazı tarafımıza ulaşmamıştır.

Cannabis Plant and Its Uses

Serap Annette Akgür

The text was not sent.

Türkiye'de Esrar Kullanımı

Prof. Dr. Nebile Dağlıoğlu

Ankara Üniversitesi Adli Bilimler Enstitüsü

Esrar, hem Avrupa ülkelerinde hem de ülkemizde en çok tüketilen yasadışı maddedir. 2022 yılında yapılan Ulusal araştırmalar sonucunda, Avrupa'da 15-64 yaş arasındaki yetişkinlerin %8'inin yani 22.6 milyon kişinin esrar kullandığı tahmin edilmektedir. Esrar dünyanın hemen hemen her yerinde üretildiği için yasadışı ekimi ve kaçakçılığı da en çok yapılan yasadışı maddedir. 2015- 2023 yılları içinde 23 farklı ülke ile yapılan operasyonlar sonucunda 61 ton esrar ele geçirilmiştir. Skunk, Cannabis Sativa ve Cannabis Indica tohumlarının melezlenmesiyle elde edilen yüksek THC oranı içeren bir esrar türüdür. Ülkemizde 2020-2022 arasındaki dönemlerde esrar ve skunk yakalanma oranları karşılaştırıldığında esrar yakalanma miktarı azalmışken skunk yakalanma oranının arttığı görülmüştür. Kenevir bitkisinin kullanımı insanlık tarihinin eski dönemlerine dayanmaktadır. Ülkemizde de tarımın gelişmesiyle erkek kenevir bitkisinin ayrıştırılmasıyla dişi bitkinin tohumlarının daha lezzetli olduğu fark edilince tohumlar kadınlar tarafından mutfakta kullanmaya başlamıştır. Kenevir çiçekleri, yaprakları ağrı kesici ve keyif verici olarak kullanılmaya başlanmıştır. Bunun üzerine kenevir kullanımının kötüye kullanıldığı fark edilmesinin üzerine yasaklanmıştır. Birçok ülkede kenevirin medikal kullanım için üretilmesi yasal hale gelmiştir, ayrıca bazı ülkeler esrarın eğlence amaçlı kullanımına da izin vermektedir. Ülkemizde esrar kullanımı TCK kapsamında suçtur, ancak lif, tohum, sap ve benzeri endüstriyel kullanımı amacıyla kullanılması için 20 il ve ilçelerinde denetime tabi olmakla beraber izinli kenevir ekimine izin verilmiştir. Son yıllarda özellikle kannabidiol içeren kannabinoid yağları hem internet hem de aktarlarda satılışı yapılmaktadır. Ülkemizde bununla ilgili bir mevzuat bulunmadığı için yasal bir yaptırım uygulanamamaktadır. Özellikle yağlar içinde bulunan Δ-8-Tetrahydrocannabinol (Δ8-THC)'ün psikoaktif madde olma özelliği ve sentetik kannabinoid olan Hexahydrocannabinol (HHC)'ün kullanımı karşımıza çıkmaktadır. Esrarın toplum tüketimini tahmin etmek için Avrupa Uyuşturucu ve Uyuşturucu Bağımlılığı İzleme Merkezi (EMCDDA) atık sulardaki madde miktarına ölçelerek madde kullanım verilerini elde etmeyi amaçlamıştır. Türkiye'de birçok ilde atık su analizleri yapılarak esrarın kullanım miktarını belirlemek için çalışmalar yürütmekte ve elde edilen veriler EMCDDA'ya rapor edilmektedir.

Cannabis Use in Turkey

Prof. Dr. Nebile DAĞLIOĞLU

Ankara University Institute of Forensic Sciences

Cannabis is the most consumed illicit drug both in European countries and in our country. As a result of national surveys conducted in 2022, it was estimated that 8% of adults aged 15-64 in Europe, that is, 22.6 million people, have been using marijuana. Produced almost everywhere in the world, cannabis is the most widely illicitly cultivated and trafficked illicit drug. 61 tons of cannabis were seized as a result of operations with 23 different countries between 2015 and 2023. Skunk is a type of cannabis with a high THC content obtained by crossbreeding Cannabis Sativa and Cannabis Indica seeds. When the cannabis and skunk catch rates were compared in our country between 2020-2022, it was observed that while the amount of cannabis catch decreased, the rate of skunk catch increased. The use of the hemp plant dates back to ancient times in human history. With the development of agriculture in our country, when it was realized that the seeds of the female plant were more delicious with the separation of the male hemp plant, the seeds started to be used by women in the kitchen. Hemp flowers and leaves have started to be used for pain-relief and pleasure. Therefore, the use of cannabis was prohibited after it was discovered that it was abused. In many countries, it has become legal to produce cannabis for medical use, and some countries also allow the recreational use of cannabis. In our country, cannabis use is a crime within the scope of the Turkish Penal Code, but authorized cannabis cultivation is allowed in 20 provinces and districts for the use of fiber, seeds, stalks and similar industrial uses. In recent years, cannabinoid oils containing cannabidiol have been sold both online and in herbalists. Since there is no relevant legislation in our country, a legal sanction cannot be imposed. In particular, the use of Δ-8-Tetrahydrocannabinol (Δ8-THC), which is found in oils, is a psychoactive substance and the use of Hexahydrocannabinol (HHC), which is a synthetic cannabinoid, is encountered. To estimate public consumption of cannabis, the European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA) aimed to obtain drug use data by measuring the amount of drugs in wastewater. The studies are carried out to determine the amount of cannabis use by conducting wastewater analyzes in many provinces in Turkey and the data obtained are reported to the EMCDDA.

Kannabis ve Yasal Uygulamalar

Resul Olukman

Yazı tarafımıza ulaşmamıştır.

Cannabis and Legal Implementations

Resul Olukman

The text was not sent.

Uydu Sempozyumu / Satellite Symposium

Biyobenzer Ürünlerde Klinik Araştırmalar ve Tasarım

İrfan Çiçin

Yazı tarafımıza ulaşmamıştır.

Clinical Research and Design in Biosimilar Products

İrfan Çiçin

The text was not sent.

Klinik Farmakoloji Çalışma Grubu Sempozyumu
Faz 1 Klinik Araştırmalarda Merkezler ve Destekleyicilerin Rolleri ve Beklentileri

Clinical Pharmacology Study Group Panel
Roles and Expectations of Centers and Supporters in Phase 1 Clinical Trials

Tıbbi Farmakologların Faz 1 Klinik Araştırmalardaki Rolü

Sinem Ezgi Gülmez

Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi Dahili Tıp Bilimleri Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Anabilim Dalı Başkanı

TFD Klinik Farmakoloji Çalışma Grubu Yürütme Kurulu Başkanı

Tıbbi Farmakoloji Yeterlik Kurulu üyesi, Eğitim Programlarını Geliştirme Komisyonu Başkanı

Türkiye'de ilgili Yönetmelik gereğince faz-1 klinik araştırmalar, iyi klinik uygulamaları konusunda yeterli eğitim ve deneyime sahip uygun bir ekip ve uzmanlığını veya doktorasını yapmış tıp doktoru bir farmakolog tarafından yürütülmelidir. Ülkemizde Kasım 2023 itibariyle TİTCK tarafından onaylanmış 13 Faz 1 Klinik Araştırma Merkezi bulunmaktadır. (1) TİTCK, Faz 1 Klinik Araştırma Merkezleri Hakkında Kılavuz (İDD-KLVZ-18) ilk versiyonu yürürlük tarihi 24.06.2019 itibariyle yürürlüğe girmiş, daha sonra iki kere revize edilerek 01.08.2023 tarihi itibariyle ikinci revize kılavuz yürürlüğe girmiştir. (2) Hekim farmakolog, sağlıklı ya da hasta gönüllülerde yapılan faz-1 klinik araştırmanın protokol tasarımı ve gerektiğinde revizyonundan başlamak üzere araştırma ürününün hazırlanması, gönüllüye uyuglanması, dozlama vizitlerine katılmak, advers olay yönetimi, güvenlilik (safety) ve doz artırımı ya da azaltılması toplantıları dahil araştırmanın yürütülmesi aşamasındaki farklı basamaklarda görev ve rol alır. Bu görev ve roller tartışılacaktır.

Kaynaklar:

1. TİTCK tarafından onaylanan Faz 1 Klinik Araştırma Merkezleri: Erişim tarihi Kasım 2023. https://titck.gov.tr/storage/Archive/2021/contentFile/web%20Faz%201%20Liste_%20(1)_f1c7199a-93d9-4d6a-b682-4e6cb9626188.pdf
2. Faz 1 Klinik Araştırma Merkezleri Hakkında Kılavuz (İDD-KLVZ-18): Erişim tarihi Kasım 2023. https://titck.gov.tr/storage/Archive/2023/legislation/Faz1KlinikAratrmaMerkezleriHakkndaKlavuzV2_db594dd4-ac08-4ca2-be9a-d32ada4dcc57.pdf

Tıbbi Farmakolog Perspektifiyle Merkezlerin Beklentileri ve Deneyimler

Yeşim Tunçok

Yazı tarafımıza ulaşmamıştır.

Expectations and Experiences of the Centers from the Perspective of the Medical Pharmacologist

Yeşim Tunçok

The text was not sent.

Faz 1 Klinik Araştırmalarda Destekleyicilerin Rolleri ve Beklentileri

Arzu Güneş Granberg, S. Eralp Bellibaş

Yazı tarafımıza ulaşmamıştır.

Roles and Expectations of Sponsors in Phase 1 Clinical Trials

Arzu Güneş Granberg, S. Eralp Bellibaş

The text was not sent.

Panel
Recent Advances in Andrology Research

Gas What: NO Is Not the Only Answer to Sexual Function

Günay Yetik Anacak

Acibadem Mehmet Ali Aydinlar University, Faculty of Pharmacy, Department of Pharmacology Istanbul-Turkiye

Erectile dysfunction (ED) is defined as “a man's persistent or recurring inability to achieve and/or maintain a penile erection sufficient for sexual performance” (1). The risk of ED increases with age (2). ED of organic orijin is usually caused by hormonal, hemodynamic, neurological or vascular pathologies. The role of nitric oxide (NO) in endothelial relaxation and erectile function is well accepted. The discovery of NO as small signaling gasotransmitter led to investigate the role of other endogenously derived gases; carbon monoxide (CO) and hydrogen sulfide (H2S) in both physiological and pathophysiological conditions. H2S is believed to be responsible for mass extinctions that occurred over 250 million years ago as toxic gases were spewed from deep in the earth. In the 1700s and was linked to injuries sustained by sewer workers. However, H2S was detected in the brain of mammals by several groups and the role of H2S as neurotransmitter was defined in 1996. In 1996-1997, H2S was shown to modulate vascular tone and neuronal function. In the brain, its high concentrations inhibit synaptic transmission. In physiological concentrations it facilitates hippocampal long-term potentiation and boosts NMDA-mediated responses (2). H2S is synthesized by 3 different enzymes, namely i- Cystathionine-beta-synthase (CBS), ii-Cystathionine-gamma-lyase (CSE) and iii-Cystathionine aminotransferase (CAT) § 3-mercaptopruvate sulphurtranspherase (MPST). All of them are pyridoxal-phosphate (PLP) dependent enzymes. DL-propargylglisin (PAG) is specific inhibitor of CSE whereas AOAA inhibits all 3 enzymes. Finally, in 2002, H2S was implicated in vascular function and blood pressure regulation in seminal studies. The role of NO and CO in sexual function and dysfunction has been investigated more extensively and the involvement of H2S in the erectile function has also been confirmed.

Moreover, it has been found that H2S donour NaHS causes relaxation in human corpus cavernosum. This relaxation was shown to reversed by Na+/K+ ATP-ase inhibitor, ouabain (OUA) or KCa blocker tetraethylammonium (TEA) as well as sGC inhibitor, ODQ. However, it is not reversed by KATP blocker glibenclamide (GLIB) or NOS inhibitor L-NAME. Besides the substrate of the H2S enzymes; l-cysteine causes relaxation in HCC and it is reversed by h2S synthesis inhibitor AOAA suggesting physiological role of endogenous H2S in erectile function (3). Soluble guanylyl cyclase /cyclic GMP pathway is involved in H2S dependent relaxation just like other gasotransmitters, NO and CO, supported by the data showing inhibitory effect of ODQ on both NaHS and L-cytsteine–induced relaxations. Moreover, the downstream mechanism of H2S-induced relaxation in penile tissues involves β3-adrenergic receptor activation cGMP in human corpus cavernosum (HCC), but not NO (4). The downstream mechanisms of H2S-induced relaxation in penile tissue was further discussed in our review (5)

H2S pathway has been reported to be disturbed in patient with ED by the data revealing that L-cysteine- induced cGMP accumulation as well as L-cysteine–induced relaxations were significantly reduced in HCC and HPRA of patient with ED. However, NaHS-induced relaxation was found to be decreased in HCC but not in penile resistance arteries. (6). In experimental animals, we found that endogenous H2S synthesis is significantly reduced in metS-induced ED and H2S donour NaHS (100 µg/50 µl) ameleriotes erectile function in metS rat (7). The Level of ICP, H2S and expression of CSE, CBS has been noted to decreased in HFD rats (8).

Treatments that close the doors to erectile dysfunction require antioxidant, vasodilator, anti-inflammatory and angiogenic effects and H2S seems as a good therapeutic target in ED by having all these properties. All synthesized products or naturally occurring molecules (pure compounds) that can release H2S such as sulfide inorganic salts, spontaneous H2S-donors, arylthioamides, iminothioethers and thioureas were defined as sulfaceutics (9). Sulfaceutics also include H2S-releasing prodrugs or precursors such as Zofenopril, Clopidogrel, N-acetylcysteine, L-cystine, Sodium thiosulfate (10).. Beside H2S-releasing materials also have classified under Sulfaceutics

On the other side, Sulfanutraceutics term is used for nutraceuticals that can includes sulfide. After discovery of important roles of H2S in several diseases, H2S-donating derivatives of clinically used drugs were synthesized mostly by ATB therapeutics. One of them is H2S-releasing donour of sildenafil; ACS6. Although in the study authors showed that ACS6 causes relaxation in rabbit CC dose dependently, we analyzed the graph further and found very interesting that adding H2S moiety to sildenafil had not caused additional increase in the relaxant effect or accumulation of cGMP level by sildenafil. Thus we tested the hypothesis that sildenafil may already induce endogenous H2S formation. We found that Sildenafil ↑ endogenous H2S relaxations in NOS independent, but CSE dependent. Moreover, sildenafil increases L-cysteine induced endogenous H2S formation and this effect can be reversed by H2S synthesis inhibitor (11). Then we started to seek H2S-inducing drugs or molecules. We found that resveratrol which share common downstream mechanisms with H2S, can also induce H2S formation as well as endogenous H2S dependent relaxations in mice CC The augmented expression of CSE and CBS by resveratrol suggested that resveratrol-induced H2S dependent effects are related with endogenous H2S formation through CSE/CBS but not MPST (12)

Further we suggested that NO and H2S are complementary and possibly coordinated physiologic roles in erectile function, since we showed that inhibition of NOS causes an increase in H2S level and relaxations induced by L-cysteine. The augmentation occurred in the presence of NOS inhibition was reversed by H2S synthesis inhibitor, suggesting that endogenous formation of NO and H2S are completing each oher. Thus, treatments targeting these gasotransmitters in ED are required (13)

References

1-2nd international sexual dysfunction consultation meeting-Paris, 28 June–1 July2003.
2- Polhemus, D.J., et al., Scientifica. 2014: p. 768607.
3- Emma Mitidieri et all. Pharmacological Research, 2017, 124, 100-104
4-José M La Fuente et all. Eur J Pharmacol. 2019:863:172675
5- Yetik-Anacak G. et all. Br J Pharmacol 2015 Mar;172(6):1434-54.
6- La Fuente JM, Eur J Pharmacol. 2020 Oct 5;884:173370
7- Dayar E. et all. Andrologia. 2018 Apr;50(3).
8- Liren Zhong et all. Oxid Med Cell Longev. 2020; 7286958.
9- Martelli A. et all. Pharmacological Research, 2023,196, 106947.
10-Yang C et all Front. Pharmacol. 2017. 8:664
11-Dikmen A. et all Nitric Oxide 2013, 31 (S2):S38
12- Yetik-Anacak G. et all J Sex Med. 2015 Oct;12(10):2004-12
13- Yetik-Anacak G. et all Pharmacol Res. 2016 Nov;113(Pt A):38-43

Regenerative Medicine: Current Status

Thiago Lima

Regenerative medicine has emerged focusing on developing new strategies to repair or recreate tissue. Based on these principles, we believe that regenerative medicine can potentially reverse the underlying pathology of Erectile Dysfunction (ED), Peyronie`s Disease (PD) and provide long lasting penile rehabilitation.

The pathophysiology of those conditions involves trauma to healthy penile tissue that will cause cavernous nerve damage, reducing NO inside cavernous tissue. There is an increase of production of proinflammatory cytokines, promoting endothelial damage and smooth muscle apoptosis. This environment promotes collagen deposition and perpetuation of endothelial damage. Eventually, it will result in reduced erectile capability, a less efficient vaso-occlusive mechanism, plaque formation, fibrosis and penile shortening.

A solution to this cascade of events, would be to reverse the proinflammatory and profibrotic process. The use of regenerative therapies could promote tissue healing, neuroprotection, collagen reabsorption and remodeling and neoangiogenesis to restore healthy tissue.

Among the options of therapies, the most studied are shockwave therapy, platelet-rich plasm, stem cell therapy (SCT), radiofrequency therapy, hyaluronic acid injections.

Many clinical trials were conducted to evaluate efficacy of low intensity shockwave as a regenerative therapy. There is more robust evidence for the application of Li-SWT for vasculogenic erectile dysfunction, for penile rehabilitation post-radical prostatectomy and management of plaque related penile pain in patients with Peyronie`s Disease.

Platelet-rich plasma (PRP), a fraction of autologous plasma, has been used as option of regenerative therapy in clinical trial. Most studies present with promising results regarding erectile function recovery, plaque reduction, curvature improvement. There is still very limited that to support PRP in the penile rehabilitation scenario.

Stem cells have distinctive properties, which are very pertinent for Regenerative Therapy. The capability of self-renew, potential to proliferate and the ability to develop into multiple lineages. The most common sources of SC are the bone marrow, adipose tissue and umbilical cord. Most of the current studies are phase 1 or 2 clinical trials and have shown encouraging results in restoring erectile function in cases that failed to respond to conventional treatments. The evidence of SCT for men with PD and for penile rehabilitation is still very limited, although promising results were observed.

Radiofrequency (RF) energy has been shown to renew collagen and to restore their spatial structural arrangement in various tissue fibers due to its heating effect. Few studies are available to support its use for ED, and RF is still experimental.

Hyaluronic Acid, a glycosaminoglycan, commonly used for aesthetic procedures, has been tested as a regenerative therapy for PD due to its capability to modulate fibrosis. Some clinical trials have presented modest improvements in plaque size and curvature and the current evidence to support it as regenerative therapy is still limited.

In conclusion, regenerative therapies failed to provide a cure for the mentioned medical conditions, but the preliminary results appear to be promising. More robust randomized clinical trials evaluation those regenerative therapies alone or in combination are needed. Only Li-SWT is currently stated as a option for ED in the last European Urology Guidelines.

Treatments and Diagnoses: The Changing Horizons of Sexual Medicine

Andrea Sansone, MD, PhD

University of Rome Tor Vergata, Chair of Endocrinology and Medical Sexology, Dept. of Systems Medicine

Sexual dysfunctions are highly prevalent, both among otherwise “healthy” individuals and in at-risk populations. While it is easy to consider sexual dysfunctions as “minor nuisances” compared to more severe conditions, such as cancer and cardiovascular disease, it can be argued that sexual dysfunctions are in fact the result of poor lifestyles, presence of multiple coexisting risk factors, and other underlying conditions affecting general health. Unsurprisingly, erectile dysfunction has earned the moniker of being the proverbial “canary in the coal mine”, providing unvaluable insight into cardiovascular health. Similarly, premature ejaculation can be the presenting symptom of different conditions affecting general health. Additionally, sexual dysfunctions can be present in different highly prevalent conditions, ranging from obesity to infertility and from metabolic to psychiatric diseases. Likewise, treatments for several conditions are also likely to affect the development or progression of sexual dysfunctions. We are therefore experiencing a paradigm shift, in which sexual function is no longer just a matter exclusively relevant for the sexologist, but it is becoming more and more relevant to general health. Such relevance is also mirrored by an increased availability of medical treatments for sexual dysfunctions: following the introduction of sildenafil citrate almost 25 years ago, the possibilities of treatment have increased manifolds, allowing a large majority of men to improve their erection. Likewise, the introduction of dapoxetine, a short-acting selective serotonin reuptake inhibitor, allows men with premature ejaculation to improve their symptoms. New treatments are currently being investigated, and preliminary evidence has shown varying efficacy for new therapeutic agents.

Klinik Farmakoloji Çalışma Grubu Paneli
Sağlık Hizmeti Sunumunda Tıbbi Farmakoloji Konsültasyon Raporunun Hazırlanması

Clinical Pharmacology Working Group Panel
Preparation of Medical Pharmacology Consultation Report in Health Service Delivery

İç Hastalıkları Olgusunda Konsültasyon Raporu Hazırlanması

Volkan Aydın, Gökhan Tazegül

Yazı tarafımıza ulaşmamıştır.

Preparation of Consultation Report in Internal Medicine Case

Volkan Aydın, Gökhan Tazegül

The text was not sent.

Obstetrik Olguda Konsültasyon Raporu Hazırlanması

Mine Kadıoğlu Duman, Aslı Göker

Yazı tarafımıza ulaşmamıştır.

Preparation of Consultation Report in Obstetric Case

Mine Kadıoğlu Duman, Aslı Göker

The text was not sent.

Panel
Kronik Hastalıkların İzlem ve Takibi için Dijital Uygulamalar

Digital Applications for Monitoring and Tracking Chronic Diseases

Bülent Gümüşel, Lyes Bouamra

Yazı tarafımıza ulaşmamıştır.

The text was not sent.

Türk Farmakoloji Derneği Asistan ve Genç Uzman Hekim Çalışma Grubu (AGUHÇG) Paneli

Turkish Pharmacology Association Assistant and Young Specialist Physician Working Group (AGUHÇG) Panel

Demet Döndü Kasım, Elif Keskin Arslan, Eda Kübra Sel

Yazı tarafımıza ulaşmamıştır.

The text was not sent.

SÖZLÜ BİLDİRİLER
ORAL ABSTRACTS

23 Kasım 2023, Perşembe SALON A 17:00 – 18:30 Sözlü Bildiri Oturumu 1 Oturum Başkanları: Emine Demirel Yılmaz, Sönmez Uydeş Doğan		
S1/O1	**SIÇANLARDA LİPOPOLİSAKKARİT İLE OLUŞTURULAN SEPTİK ŞOK MODELİNDE INOS ARACILIKLI HİPOTANSİYONA VASKÜLER RIPK1/RIPK3/MLKL NEKROZOMUNUN ETKİNLEŞMESİ KATKIDA BULUNMAKTADIR**	**Bahar TUNÇTAN,**Şefika Pınar ŞENOL, Dilşah Ezgi YILMAZ, Ömer BAHÇELİ, Tuba KARA, Muhammed AHMED-REDA ELOSMAN
S2/O2	**PALOSURANIN PREEKLAMPTİK GEBE SIÇAN VE YAVRULARI ÜZERİNE ETKİSİ**	**Melis AKBAŞ**, Canberk TOMRUK, F. Emrah SOYLU, Yiğit UYANIKGİL, Murat OLUKMAN
S3/O3	**MENOPOZ DÖNEMİNDE KULLANILAN SİKLOBENZAPRİNİN VASKÜLER SİSTEM ÜZERİNE ETKİSİ**	**Sümeyye Nur GÜRSOY**, Tolga ESMERLİGİL, Uğur Berkay İNCE, Turhan DOST, Buket DEMİRCİ
S4/O4	**TİZANİDİN'İN MENOPOZ DÖNEMİNDE DAMAR FONKSİYONLARINA ETKİSİ**	Tolga ESMERLIGIL, Sümeyye Nur GÜRSOY, **Uğur Berkay İNCE**, Turhan DOST, Buket DEMIRCI
S5/O5	**HİPERTANSİYON HASTALARINDA ANJİYOTENSİN RESEPTÖR BLOKERİ KULLANIMININ BİLİŞSEL FONKSİYONLAR, SERUM BDNF VE PENTRAKSİN-3 DÜZEYLERİ İLE İLİŞKİSİ**	**Eda KARAHAN**, Can BİRKAN, Burak AYDIN, Şebnem DÖNMEZ, Uğur DEMİR, Ali Yağız ÜRESİN, Selçuk ŞEN
S6/O6	**İNSAN SAFEN VENİNDE VASKÜLER TONUSUN DÜZENLENMESİNDE PRO-REZOLVİNG LİPİD MEDİYATÖRLERİN ETKİSİ**	**Zeynep ÇELİK**, Gülsev ÖZEN, Seynur SUNAR, Saygın TÜRKYILMAZ, Gülsüm TÜRKYILMAZ, Ali Aycan KAVALA, Önder TESKIN, Sönmez UYDEŞ DOĞAN, Gökce TOPAL
S7/O7	**APELİN, SAKUBİTRİL/VALSARTAN VE KOMBİNASYONUNUN RATLARDA DOKSORUBİSİN İLE İNDÜKLENEN KALP YETMEZLİĞİNDE PROFİLAKTİK ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**	**Mehmet GÜNATA**, Seyhan POLAT, Elif TAŞLIDERE, Onural ÖZHAN, Necip ERMİŞ, Burhan ATEŞ, Hakan PARLAKPINAR, H. Ahmet ACET
S8/O8	**DAPAGLİFLOZİN'İN DİYABETİK VE NONDİYABETİK HASTALARDAN İZOLE EDİLEN İNTERNAL MAMARİYAL ARTER VE SAFEN VEN BYPASS GREFTLERİNİN VASKÜLER REAKTİVİTESİ ÜZERİNE ETKİSİ**	**Aylin VİDİN ŞEN**, B. Sönmez UYDEŞ DOĞAN, Uğur KISA, Cevdet Uğur KOÇOĞULLARI, Önder TESKIN, F. Ilkay ALP YILDIRIM

23 Kasım 2023, Perşembe SALON B 17:00-18:30 Sözlü Bildiri Oturumu 2 Oturum Başkanları: Şule Gök, Kansu Büyükafşar		
S9/O9	**TİMOLÜN SIÇAN İZOLE İLEUMUNDA OLUŞTURULAN KASILMA VE ELEKTRİKSEL ALAN UYARIMI (EFS) YANITLARI ÜZERİNE ETKİLERİ VE BU ETKİLERİN MEKANİZMALARININ ARAŞTIRILMASI**	**Elif DEMİRTAŞ**, Halit Güner ORHAN, Ariyan TEIMOORI, Nargiz ZEYNALOVA, Selda EMRE AYDINGÖZ, Meral TUNCER
S10/O10	**İYİ BİR TIP DOKTORUNU BELİRLEYEN NİTELİKLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ İÇİN YAPAY ZEKA DESTEKLİ BECERİ İZLEME ELEKTRONİK PORTFÖY SİSTEMİ: TIP EĞİTİMİ İÇİN BİR ÇERÇEVE**	**Ahmet ALTUN**
S11/O11	**İNTRAUTERİN BÜYÜME GERİLİĞİ İLE KOMPLİKE GEBELİKLERDEN İZOLE EDİLEN UMBİLİKAL ARTER VE MYOMETRİAL DÜZ KASTA GÖRÜLEN FONKSİYONEL VE HİSTOLOJİK DEĞİŞİKLİKLER**	Mustafa ŞENGÜL, Barış KARADAŞ, Selin ACAR ŞAHAN, Fatma ŞİMŞEK, Ersan HOROZ, **Işık Cem ÖZOK**, Tijen KAYA TEMIZ
S12/O12	**İNSAN TUBA UTERİNA DOKUSUNDA HİYOSİN-N-BUTİL BROMÜR VE DİKLOFENAK SODYUMUN İN-VİTRO ETKİSİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**	Mustafa ŞENGÜL, Barış KARADAŞ, **Selin ACAR ŞAHAN**, Ozan ÖZTÜRK Hüseyin YILMAZ , Fatma ŞIMŞEK Tijen KAYA TEMIZ
S13/O13	**METAMİZOL SODYUMUNUN YARA İYİLEŞMESİ ÜZERİNDEKİ ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI**	**Aygül DURDURUR ÇİN**, Taner ÇİN, Hakan ERGÜN
S14/O14	**SEROTONIN 7 RESEPTÖRLERININ PANKREATIK BETA HÜCRELERI ÜZERINDEKI ETKISININ ARAŞTIRILMASI**	**Muhammed YAYLA**, Erdem TOKTAY, Bengül ÖZDEMIR, Uğur ERMIŞ
S15/O15	**GALANGİN, TGF-B1'İ MODÜLE EDEREK YARA İYİLEŞME SÜRECİNİ HIZLANDIRIR**	Pelin AYDIN, Hamza HALICI, **Zeynep KARAKÖY**
S16/O16	**PREGABALİNİN L929 FİBROBLAST HÜCRELERİNDE YARA İYİLEŞMESİ ÜZERİNE ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI**	**Hüseyin BEKMEZ**[1], Hamza HALICI[2]

23 Kasım 2023, Perşembe SALON C 17:00-18:30 Sözlü Bildiri Oturumu 3 Oturum Başkanları: Mustafa Ark, Aylin Arıcı		
S17/O17	**FARELERDE LİPOPOLİSAKKARİTİN NEDEN OLDUĞU ENFLAMATUVAR HİPERALJEZİYİ RIPK1 İNHİBİTÖRÜ NEKROSTATİN-1S ÖNLEMEKTEDİR**	Seda KURT[1], Şefika Pınar ŞENOL[2], Dilşah Ezgi YILMAZ[1], Ömer BAHÇELİ[1], Beyza ÖZGEN[1], Zainab SABRIE[1], Muhammed AHMED-REDA ELOSMAN[1], **Bahar TUNÇTAN**[1]
S18/O18	**LIPOPOLISAKKARITLE INDÜKLENMIŞ KAN MONONÜKLEER HÜCRELERINDE TIMOKINONUN SITOKIN SALIMINA ETKISI**	Nurşen BEKTÖRE, **Erkan MAYTALMAN**, Dilara NEMUTLU SAMUR
S19/O19	**ONKOGENOMIKTE EYLEME GEÇIRILEBILIR VARYANTLARIN TESPITI VE DOĞRU İLAÇ SEÇIMI**	Alper AKKUŞ, Berk ERGUN, Merve GÖKBAYRAK, Naci ÇİNE, Özden HATIRNAZ NG, **Özkan ÖZDEMİR**
S20/O20	**KEMOTERAPİ İLE İNDÜKLENEN SENESENT HÜCRE SEKRETOMUNUN MODÜLASYONU İÇİN YENİ BİR HEDEF OLARAK LİPİT RAFTLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ**	**Yaprak Dilber ŞİMAY DEMİR**, Esra ÖZDEK, Zeynep Elif YEŞİLYURT, Aysun ÖZDEMİR, Mustafa ARK
S21/O21	**TÜMÖR MIKROÇEVRESINDE PH DUYARLI G-PROTEIN KENETLI RESEPTÖR 4 EKSPRESYONUNUN VE KLINIK-PATOLOJIK PARAMETRELERLE İLIŞKISININ İNCELENMESI**	**Nebile HATİBOĞLU**, Berna TERZİOĞLU BEBİTOĞLU, Elif OĞUZ, Abdullah AYDIN, Sıdıka Şeyma ÖZKANLI, Mahmut GÜMÜŞ, Zeynep ALACA TOPÇU, Asıf YILDIRIM, Özkan KAM, Gözde Ecem CECİKOĞLU
S22/O22	**HORMONAL TEDAVİ ALAN MEME KANSERLİ HASTALARDA İLAÇLA İLGİLİ SORUNLARIN VE HASTA UYUNCUNUN BELİRLENMESİ VE YAŞAM KALİTESİ SKORLARI İLE İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**	**Selma SEZER DEMİREL**, Miray AKBAŞ, Begüm Sanat DEMİR, Meryem Merve ÖREN, Zeliha PALA KARA, Pınar SAİP, B. Sönmez UYDEŞ DOĞAN
S23/O23	**ORAL HORMONAL TEDAVİ ALAN KASTRASYON DİRENÇLİ PROSTAT KANSERLİ HASTALARDA İLAÇLA İLGİLİ SORUNLARIN VE HASTA UYUNCUNUN BELİRLENMESİ VE YAŞAM KALİTESİ SKORLARI İLE İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**	**Miray AKBAŞ**, Selma SEZER DEMİREL, Begüm Sanat DEMİR, Meryem Merve ÖREN, Zeliha PALA KARA, Meltem EKENEL, Birsel Sönmez UYDEŞ DOĞAN
S24/O24	**DUSP1 PROTEİNİNİN MEME KANSERİ ÜZERİNDEKİ ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI**	**Sefa METİN**, Hakan GÜRDAL

23 Kasım 2023, Perşembe SALON D 17:00-18:30 Sözlü Bildiri Oturumu 4 Oturum Başkanları: Nergiz Sütpideler, Gökhan Oto		
S25/O25	**AQUAPORİN-5'İN FOSFODİESTERAZ 4 İNHİBİSYONU İLE HEDEFLENMESİ YUMURTALIK İSKEMİ REPERFÜZYON HASARI İÇİN YENİ TERAPÖTİK FIRSATLAR SUNUYOR**	**Ayşe BOZKURT**, Zeynep KARAKÖY, Pelin AYDIN, Bengül ÖZDEMİR, Erdem TOKTAY, Zekai HALICI, Elif ÇADIRCI
S26/O26	**TOLL-LIKE RESEPTÖR 4 (TLR4) SİNYAL YOLU BLOKÜRLERİNİN SIÇANLARDA KARAGENİN İLE OLUŞTURULMUŞ ATEŞ YANITINA ETKİSİ**	**İbrahim Mert YÜKSEL**, Soner MAMUK, Eyüp Sabri AKARSU
S27/O27	**LPS İLE İNDÜKLENEN SEPSİSE BAĞLI AKCİĞER HASARINDA SFİNGOZİN-1-FOSFAT RESEPTÖR AGONİSTİ FİNGOLİMODUN ETKİLERİNİN JAK2/STAT3 PROTEİNLERİ ÜZERİNDEN ARAŞTIRILMASI**	**Eda YILMAZ**, Zeynep KARAKÖY, Nevra AYDEMİR CELEP, Zekai HALICI, Elif ÇADIRCI
S28/O28	**ROMATOID ARTRITLI ÜÇ OLGUDA PANSITOPENI VE PNÖMONI ILE SEYREDEN ŞIDDETLI METOTREKSAT TOKSISITESI**	**Eda Kübra SEL**, Boran YAVUZ, Inci ALACACIOĞLU, Gökçe KENAR ARTIN, Yeşim TUNÇOK
S29/O29	**FARE PARASETAMOL TOKSİSİTE MODELİNDE KOLİN TEDAVİSİNİN ETKİLERİ**	**Elif BARIŞ**[1], Yasemen ADALI, Emre HAMURTEKIN, Mualla Aylin ARICI
S30/O30	**TERATOLOJI BILGILENDIRME SERVISINE BAŞVURAN GEBELERDE ANTIDEPRESAN KULLANIMININ DEĞERLENDIRILMESI**	Onur GÜLTEKIN, **Mert KAŞKAL**, Caner VIZDIKLAR, Berna ÖZEN, Caner KELEŞ, Gökay ÜLKER, Ahmet AKICI
S31/O31	**SIÇANLARDA GENTAMİSİNLE OLUŞTURULAN NEFROTOKSİSİTE ROCK İNHİBİSYONUNU İÇEREBİLİR**	Özlem ÖZÜ, Eda KUMCU, R. Nalan TIFTIK, Gülçin DAĞLIOĞLU, Kansu BÜYÜKAFŞAR, **Mehmet Ata SEÇILMIŞ**
S32/O32	**MONEPANTELİN SÜT İLE ATILIMINDA DIŞA ATIM POMPASI BCRP'NİN ROLÜ**	**Yiğit GÜNEŞ**, Alper OKYAR, Peter KRAJCSI, Zsolt FEKETE, Oya ÜSTÜNER
S33/O33	**GEBELİKTE 5-NİTROİMİDAZOL KULLANIMI**	**Ilknur ERKÖSEOĞLU**, Büşra KURU PEKTAŞ, Büşra DEMİRCİ, Gökçen KERİMOĞLU, Mehmet Armağan OSMANAĞAOĞLU, Mine Kadıoğlu DUMAN
S34/O34	**SIÇANLARDA YENIDOĞAN DÖNEMINDE UYGULANAN 3 BOYUTLU ORBITAL SALLAMANIN, STRESIN OLUŞTURDUĞU NÖRODEJENERASYON ÜZERINE DAVRANIŞSAL ETKILERI**	Ulya KESKIN, **Melkan Kağan KARA**, Onur ÖZEL, Çağrı Çağlayan KURAĞI, Serel ÖZMEN, Cansu ÖZBAYER, Neziha Senem ARI, Yeşim TUNÇ Erkan BAYIR

24 Kasım 2023, Cuma SALON B 09:30-11:00 Sözlü Bildiri Oturumu 5 Oturum Başkanları: Tanju Özçelikay, Funda Bölükbaşı Hatip		
S35/O35	**OLEUROPEİNİN DOSETAKSEL KAYNAKLI PERİFERAL NÖROTOKSİSİTEDE İYİLEŞTİRİCİ ETKİLERİ**	**Metin Deniz KARAKOÇ**, Özlem ÖZMEN, Münevver Nazlıcan ZENGİN, Osman ÇİFTÇİ
S36/O36	**HİDROJEN SÜLFÜR, SIÇANLARDA CUPRİZONE-İNDÜKLÜ DENEYSEL MULTİPLE SKLEROZ MODELİNDE DEMYELİNİZASYONU VE BOZULAN DAVRANIŞ VE MOTOR FONKSİYONLARI DÜZELTİYOR**	Yasemin TEKŞEN, **Fikriye Yasemin ÖZATİK**, Orhan ÖZATİK
S37/O37	**FARELERDE LİPOPOLİSAKKARİT İLE İNDÜKLENEN BOZULMUŞ BELLEK MODELİNDE MAS RESEPTÖR AGONİSTİ AVE0991'İN OLASI ROLÜNÜN İNCELENMESİ**	**Dilşat ERÜMİT ÇAMAŞ**, Çetin Hakan KARADAĞ
S38/O38	**TARAKSASTEROLÜN FARELERDE ANALJEZİK AKTİVİTESİ VE OLASI MEKANİZMALARININ ARAŞTIRILMASI**	**Çağıl ÖNAL SİS**, Yağmur OKÇAY, Kemal Gökhan ULUSOY, Ismail Mert VURAL, Oğuzhan YILDIZ
S39/O39	**DENEYSEL PARKİNSON MODELİNDE PROBİYOTİK UYGULAMASININ DAVRANIŞ VE KOLON MOTİLİTESİNE ETKİSİ**	**Ege ÇATALKAYA**, Hülya ÖZDEMİR
S40/O40	**KAFEIN, MODAFINIL, AVL-3288 VE CX516'NIN KRONIK UYGULAMALARININ UYKUSUZLUK HAYVAN MODELINDE BILIŞSEL FONKSIYONLAR ÜZERINE ETKILERININ ARAŞTIRILMASI**	**Muhammed Cihan GÜVEL**, Utku AYKAN, Gökçen PAYKAL, Canan ULUOĞLU
S41/O41	**GLP1 ANALOĞU LIRAGLUTIDIN, KEMOTERAPÖTIK BIR AJAN OLAN SISPLATIN TARAFINDAN INDÜKLENEN PERIFERIK NÖROPATIDE ALLODINI VE MOTOR KOORDINASYON ÜZERINDEKI ETKILERI**	**Fikriye Yasemin ÖZATIK**, Orhan ÖZATIK, Yasemin TEKŞEN, Çiğdem ÇENGELLI ÜNEL, Suna SAYGILI

24 Kasım 2023, Cuma SALON C 09:30-11:00 Sözlü Bildiri Oturumu 6 Oturum Başkanları: Eyüp Sabri Akarsu, Tijen Temiz		
S42/O42	**ALAMANDİN OKSİDATİF STRESİ BASKILAYARAK BLEOMİSİN İLE İNDÜKLENEN PULMONER İNFLAMASYONU SINIRLAR: DENEYSEL BİR ÇALIŞMA**	**Seyhan POLAT**, Zehra AYRAL, Mehmet GÜNATA, Talat KILIÇ, Elif TAŞLIDERE, Feyzi DOGRU, Alaadin POLAT, Hakan PARLAKPINAR
S43/O43	**GABAPENTİNİN L929 FİBROBLAST HÜCRELERİNDE YARA İYİLEŞMESİ ÜZERİNE ETKİSİNİN IN VITRO OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ**	**Zeynep KARAKÖY**, Pelin AYDIN, Ayşe BOZKURT
S44/O44	**BOSENTANIN L929 FİBROBLAST HÜCRELERİNDE YARA İYİLEŞMESİ ÜZERİNE ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI**	Hamza HALICI, **Zeynep KARAKÖY**, Pelin AYDIN
S45/O45	**SAFRA KANALI BAĞLAMA YÖNTEMİ İLE OLUŞTURULAN KARACİĞER FİBROZUNA VE BEYİN HASARINA KARŞI RUBUS SANCTUS MEYVE EKSTRESİNİN OLASI KORUYUCU ETKİNLİĞİNİN ARAŞTIRILMASI**	Berna Terzioğlu BEBİTOĞLU, Elif OĞUZ, **Özkan KAM**, Ali ŞEN, Ahmet DOĞAN, Büşra ERTAŞ, Andaç KILIÇKAP, Nurettin Fatih ERDOĞAN, Özge ÇEVİK, Feriha ERCAN, Hilal ÜNLÜ, Türkan KOYUNCUOĞLU, Selinay UĞURLUEL, Göksel ŞENER
S46/O46	**SAFRA KANALI BAĞLAMA YÖNTEMİ İLE KARACİĞER FİBROZU OLUŞTURULAN SIÇANLARDA CYNARA SCOLYMUS BİTKİ EKSTRESİNİN OLASI KORUYUCU ETKİLERİNİN İNCELENMESİ**	**Özkan KAM**, Berna Terzioğlu BEBİTOĞLU, Elif OĞUZ, Nurettin Fatih ERDOĞAN, Andaç KILIÇKAP, Büşra ERTAŞ, Ali ŞEN, Ismail ŞENKARDEŞ, Özge ÇEVİK, Burçin Irem ABAS, Feriha ERCAN, Hilal ÜNLÜ, Nebile HATİBOĞLU, Göksel ŞENER
S47/O47	**SIÇAN VAS DEFERENS DOKUSUNDA KASILMA YANITLARI ÜZERINE ENDOKANNABINOIDERJIK SISTEM VE ARAŞIDONIK ASIT METABOLITLERININ ETKILEŞIMININ YAĞ ASIDI AMID HIDROLAZ (FAAH) VE SIKLOOKSIJENAZ (COX) ENZIM AKTIVITELERI ILE BIRLIKTE DEĞERLENDIRILMESI**	Elif Hilal VURAL, Gokce Sevim OZTURK FINCAN, **Yagmur OKCAY**, Celil Ilker ASKIN, Merve BACANLI, Ismail Mert VURAL

24 Kasım 2023, Cuma SALON D 09:30-11:00 Sözlü Bildiri Oturumu 7 Oturum Başkanları: Fatma Sultan Kılıç, Kevser Erol		
S48/O48	**STOPP/START VE TIME KRİTERLERİ İLE TESPİT EDİLEN POTANSİYEL UYGUNSUZ REÇETELEMELERİN DEĞERLENDİRİLMESİ**	**Muhammed Cihan GÜVEL**, Funda YILDIRIM BORAZAN, Hacer Doğan VARAN, Berna GÖKER, Canan ULUOĞLU
S49/O49	**OBSTRÜKTIF HAVA YOLU HASTALIKLARI TEDAVISI İLAÇLARININ TÜKETIM TRENDININ ARAŞTIRILMASI: ÜLKE GENELINDE RETROSPEKTIF BIR İNCELEME**	N. Ipek KIRMIZI SÖNMEZ, **Onur GÜLTEKIN**, Volkan AYDIN, Yelda BAŞBUĞ, Ahmet AKICI
S50/O50	**ÜST DÜZEY SPORCULARIN AKILCI İLAÇ KULLANIMI KONUSUNDA BILGI DÜZEYLERININ BELIRLENMESI**	**Emine ÖZ**, Olcay KIROĞLU
S51/O51	**COVID-19 PANDEMISI ILIŞKILI KISITLAMA DÖNEMLERINDE DISLIPIDEMI ILAÇLARININ TÜKETIMININ INCELENMESI: PANDEMIDE ÜLKE GENELINDE İLAÇ TÜKETIMINDE DEĞIŞIM ÇALIŞMASI**	Caner VIZDIKLAR, **Mert KAŞKAL**, Volkan AYDIN, Gökhan TAZEGÜL, Ahmet AKICI
S52/O52	**COVID-19 PANDEMISI DÖNEMINDE ANTIDEPRESAN ILAÇ KULLANIMININ INCELENMESI: PANDEMIDE ÜLKE GENELINDE İLAÇ TÜKETIMINDE DEĞIŞIM ÇALIŞMASI**	**Caner VIZDIKLAR**, Volkan AYDIN, Gökhan TAZEGÜL, Ahmet AKICI
S53/O53	**ÜNIVERSITE ÖĞRENCILERINDE AKILCI İLAÇ KULLANIMININ DEĞERLENDIRILMESI**	**Fatma Sinem SAMİM**, Zekiye DOĞANTÜRK, Algül Dilara DOKUMACI, Belgin ALAŞEHİRLİ
S54/O54	**TIP ÖĞRENCİLERİNİN SINAV BAŞARISINA YÖNELİK İLAÇ VE İLAÇ DIŞI ÜRÜN KULLANIMINA İLİŞKİN TUTUMLARININ İNCELENMESİ**	**Zekiye DOĞANTÜRK**, Fatma Sinem SAMİM, Algül Dilara DOKUMACI, Belgin ALAŞEHİRLİ
S55/O55	**TIP FAKÜLTESI ÖĞRENCILERININ METILFENIDAT KULLANIMLARININ DEĞERLENDIRILMESI**	**Melik Yiğit BAYINDIR**, Aslıhan Şeyda DOĞAN, Yasemin Begüm TOPKARCI, Burhaneddin OKTAN, Burak ÖNAL

25 Kasım 2023, Cumartesi SALON B 15:15-19:00 Sözlü Bildiri Oturumu 8 Oturum Başkanları: Remzi Erdem, Oğuzhan Yıldız		
S56/O56	**GLP-1 RESEPTÖR AGONİSTİ LİRAGLUTİD'İN İNSAN ENDOTEL HÜCRELERİNDE YÜKSEK GLUKOZ İLE İNDÜKLENEN İNFLAMASYON İLE İLİŞKİLİ SİNYAL YOLAKLARI ÜZERİNE ETKİSİ**	**Mustafa GÖKÇE**, Aylin VİDİN ŞEN, Dilek ÖZTÜRK CİVELEK, B. Sönmez UYDEŞ DOĞAN, F. Ilkay ALP YILDIRIM
S57/O57	**İSKEMIK ARDKOŞULLANMA VE MITOFAJİ İNHİBİTORÜ MDIVI-1'İN MYOKARDİYAL NEKROZ ALANI ÜZERINE ETKİLERİ**	Gülnur ASLAN, **Sümeyye KESKIN**, Zeynep ÖZDEMİR, Engin ŞAHNA
S58/O58	**KORONER ARTER HASTALIĞI OLAN HİPERTANSİF HASTALARIN AORTASINDA TRANSIENT RESEPTÖR POTANSİYELİ (TRP) KANALLARININ GEN EKSPRESYON PROFİLİ**	**Algül Dilara DOKUMACI**, Belgin ALAŞEHİRLİ, Akif Serhat BALCIOĞLU, Sibel OĞUZKAN BALCI, Nadire ESER, Mehmet ACIPAYAM
S59/O59	**SIÇANLARDA KÜKÜRTLÜ KAYISININ KARDİYOVASKÜLER SİSTEM ÜZERİNE ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI**	**Seyhan POLAT**, Azibe YILDIZ, Onural ÖZHAN, Yücel KARACA, Elif TAŞLIDERE, Necip ERMIŞ, Nigar VARDI, Zeynep KÜÇÜKAKÇALI, Yılmaz UĞUR, Hakan PARLAKPINAR
S60/O60	**COVID-19 TEDAVISINDE KULLANILAN İLAÇLARIN SIÇANLARDA KARDIYOVASKÜLER ETKILERININ ARAŞTIRILMASI**	**Onural ÖZHAN**, Azibe YILDIZ, Elif TAŞLIDERE, Nigar VARDI, Hakan PARLAKPINAR
S61/O61	**ARALIKLI AÇLIĞIN HİPERTANSİF SIÇANLARDA KAN BASINCI VE KALP ÜZERİNE ETKİLERİ**	**Nur Banu BAL**, Emine DEMİREL YILMAZ
S62/O62	**2010-2021 YILLARI ARASINDA İSTANBUL MEDİPOL HASTANELERİNDE TAKİP EDİLEN ENFEKTİF ENDOKARDİT OLGULARININ DEĞERLENDİRİLMESİ**	**Nihal KAYIR**, Ayşe Arzu ŞAKUL
S63/O63	**ALFA-SİNÜKLEİN FİBRİLLERİ İLE OLUŞTURULMUŞ SIÇAN MODELİNDE MOTOR FONKSİYONLARIN ZAMANA VE YAŞA BAĞLI OLARAK İNCELENMESİ**	Burcu Nur AKGÜNER, **Hilal AKYEL**, Elif ÇINAR, Gül YALÇIN ÇAKMAKLI, Bülent ELİBOL, Banu Cahide TEL
Oturum Başkanları: Abdullah Tuncay Demiryürek, Bilgen Başgut		

S64/O64	**WİSTAR CİNSİ ERKEK SIÇANLARDA SKAPOLAMİNLE OLUŞTURULAN ALZHEİMER TİPİ DEMANS MODELİNDE MODİFİYE CİTRUS PEKTİN' İN ETKİSİNİN İNCELENMESİ**	**Jale AKGÖL**, Özden KUTLAY, Arzu KESKİN AKTAN, Fatma FIRAT
S65/O65	**SERLİPONAZ ALFA'NIN FİBRİLLER AMİLOİD BETA1-42'YE MARUZ KALAN FARE HİPOKAMPAL NÖRON HÜCRE KÜLTÜRÜ MODELİNDE AZALAN AMİLOİD BETA YÜKÜ VE OTOFAJİ İLİŞKİLİ YOLAKLARA ETKİSİ**	**Selma KÖSE**, Emine Pelin KELİCEN UĞUR
S66/O66	**SERTRALİN ENJEKSİYONUNUN GENETİK ABSANS EPİLEPSİLİ SIÇANLARDA GÖRÜLEN DİKEN-DALGA DEŞARJLARINA VE STEREOTİPİK DAVRANIŞLARA ETKİSİ**	**Berna ÖZEN**, Tarık Emre GÖKIRMAK, Mehmet Asım GÖK, Abdullah DEMİR, Tuana TEKINEL, Beril BABATÜRK, Metehan MERT, Hasan Raci YANANLI
S67/O67	**YNT-185 INJECTION INTO THE INTRACEREBROVENTRICULAR OR THALAMUS, OR CORTEX: EFFECTS ON ABSENCE EPILEPSY SEIZURES**	**Aylin TOPLU**, Nursima MUTLU, Elif Tuğçe ERDEVE, Özge SARIYILDIZ, Nihan ÇARÇAK, Zoltán MOLNÁR, Filiz ONAT
S68/O68	**POLİ (ADP-RİBOZ) POLİMERAZ İNHİBİTÖRÜ OLAPARİBİN SH-SY5Y HÜCRELERİNDE HİDROJEN PEROKSİT İLE OLUŞTURULAN HASAR ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ**	Elif BAYSALMAN, **Ahmet SARACALOĞLU**, Şeniz DEMİRYÜREK, Gamze ÇAMLIK, Ismail Tuncer DEĞİM, Abdullah Tuncay DEMİRYÜREK
S69/O69	**ADENOZİN A2A RESEPTÖR AGONİST VE ANTAGONİSTİNİN SIÇANLARDA OVER İSKEMİ-REPERFÜZYON HASARI ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ**	Azad MAMMADOV, **Ahmet SARACALOĞLU**, Cahit DEMİRKIRAN, Şeniz DEMİRYÜREK, Ismail Tuncer DEĞİM, Ömer ERONAT, Abdullah Tuncay DEMİRYÜREK
S70/O70	**EPILEPSI TEDAVISINDE KONTROLLÜ VALPROAT SALIMI IÇIN HIDROJEL TABANLI MIKROIĞNELERIN GELIŞTIRILMESI**	**Zeynep US**, Zehra KANLI, Banu AYDIN, Rezzan GÜLHAN, Şule ILGAR, Zekiye AKDAĞ, Yeliz GÜLDORUM, Oğuzhan GÜNDÜZ, Songül ULAĞ
S71/O71	**SIÇANLARDA İNTRASEREBROVENTRİKÜLER PLAZMİD VE PREFORMED FİBRİL ENJEKSİYONU İLE OLUŞTURULAN ALFASİNÜKLEİNOPATİ PARKİNSON HASTALIĞI MODELİNDE BRİMONİDİNİN OLASI NÖROPROTEKTİF ETKİSİNİN İNCELENMESİ**	**Gökçe ÇALIŞKAN**, Karl Michael LUX, H. Güner ORHAN, Nargiz ZEYNALOVA, Ariyan TEIMOORI, Elif DEMİRTAŞ, Başak KANDEMİR, Ş. Remzi ERDEM
S72/O72	**SIÇANLARDA ANOSMİ İLE BİLİŞSEL İŞLEV BOZULMASI ARASINDAKİ İLİŞKİNİN ARAŞTIRILMASI**	**Karl Michael LUX**, Barışcan ÇİMEN, Gökçe ÇALIŞKAN, Yıldırım SARA, Ş.Remzi ERDEM

25 Kasım 2023, Cumartesi SALON C 15:15-19:00 Sözlü Bildiri Oturumu 9 Oturum Başkanları: Yusuf Karataş, Bilgin Kaygısız		
S73/O73	**FERRİK DERİSOMALTOZ'UN DEMİR SÜKROZ İLE KARŞILAŞTIRILDIĞINDA DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ OLAN HASTALARDA ETKİLİLİĞİ VE GÜVENİLİRLİĞİ: RANDOMİZE KONTROLLÜ ÇALIŞMALARIN SİSTEMATİK DERLEMESİ VE META-ANALİZİ**	**Lokman Hekim TANRIVERDI**, Ahmet SARICI, Feyzullah AKSAN, Adrian V. HERNANDEZ
S74/O74	**KLİNİK ARAŞTIRMALARDA GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ: TÜRKİYE'DE MEVZUAT YENİLİKLERİ VE SONUÇLARI**	**Demet Döndü KASIM**, Zühal KALTUŞ, Ezgi EROĞLU, Berna SALMAN, Mehtap ÖZTÜRK, Mehmet Vehbi DERELİ, Nefise Esra ÇELİK, Özlem TOPRAK İKİDAĞ, Musa Ilker DURAK, Asım HOCAOĞLU
S75/O75	**NADİR HASTALIKLARDA KLİNİK ARAŞTIRMALAR: TÜRKİYE'DEKİ GÜNCEL DURUM**	**Ezgi EROĞLU**, Elif Inci ERGÖNÜL, Musa Ilker DURAK, Asım HOCAOĞLU
S76/O76	**BİYOTEKNOLOJİK VE BİYOLOJİK ÜRÜNLER İLE KLİNİK ARAŞTIRMALAR: TÜRKİYE'DEKİ GÜNCEL DURUM**	**Zühal KALTUŞ**, Demet Döndü KASIM, Mehtap ÖZTÜRK, Elif Inci ERGÖNÜL, Musa Ilker DURAK, Asım HOCAOĞLU
S77/O77	**DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİNDE FERRİK KARBOKSİMALTOZ VE DEMİR SÜKROZUN ETKİLİLİĞİ: RANDOMİZE KONTROLLÜ ÇALIŞMALARIN SİSTEMATİK DERLEMESİ VE META-ANALİZİ**	**Lokman Hekim TANRIVERDI**, Ahmet SARICI
S78/O78	**BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ ANKARA HASTANESİ KLİNİK ECZACILIK VE İLAÇ DANIŞMA MERKEZİ HİZMETLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**	Aysel PEHLİVANLI, Hilal AKYEL, **Bilgen BAŞGUT**
S79/O79	**TÜRKIYE'DE ONKOLOJI İLAÇLARINA ERIŞIMIN 2013-2018 YILLARI KUTU SATIŞ VERILERI ÜZERINDEN DEĞERLENDIRILMESI**	**Elif Hilal VURAL**, Tolga KASKATI, Ismail Mert VURAL, Mustafa Asım ÖZALP, Bülent GÜMÜŞEL
S80/O80	**ERCİYES ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİNDE FARKLI EĞİTİM DÜZEYLERİNDEKİ HEKİMLERİN KLİNİK ARAŞTIRMALARLA İLGİLİ BİLGİ DÜZEYLERİ VE BAKIŞ AÇILARI: KALİTATİF BİR ÇALIŞMA**	Zafer SEZER, Ahmet INAL, Mümtaz MAZICIOĞLU, **Merve ESMERAY**, Elif Gökçe BAYSAL

25 Kasım 2023, Cumartesi SALON C 15:15-19:00 Diğer Sözlü Bildiri Oturumu 10 Oturum Başkanları: Ersin Yarış, Sırrı Bilge		
S81/O81	**ANTİBİYOTİK VE ANTİMİKOTİK İLAÇLARIN YATAN HASTALARDA KULLANIMININ FARMAKOEKONOMİK KARŞILIĞI**	**Nihal KAYIR**[1], Aykut ÖZTÜRK[2]
S82/O82	**THE EVOLVING ROLE OF MEDICAL AFFAIRS AND MEDICAL MANAGER IN THE TURKISH PHARMACEUTICAL INDUSTRY**	**Hakan ÇELİK**, Ömür TANYEL, Recep ERŞAHİN
S83/O83	**FARMAKOLOJI POLIKLINIĞINE DANIŞILAN OLGULARDA OPIOIDLERIN ILAÇ ETKILEŞIMLERININ INCELENMESI**	**Mustafa AZAR**, Zehra Nur TURGAN AŞIK, Caner VIZDIKLAR, Berna TERZİOĞLU BEBİTOĞLU, Mehmet Zafer GÖREN, Ahmet AKICI
S84/O84	**BIYOBENZER BAŞVURU SÜREÇLERINDE KLINIK-DIŞI ARAŞTIRMALARDA İN VIVO ÇALIŞMALAR YÜRÜTÜLMEDEN KLINIK ÇALIŞMALARA GEÇIŞ**	**Kevser EROL**, Ayça SÖYLEMEZ, Fatih ÖZDENER, Zülfiye GÜL
S85/O85	**TÜRKİYE'DE MONOKLONAL ANTİKOR İLAÇLARA 2017-2022 YILLARI ARASINDA ERİŞİMİN DEĞERLENDİRİLMESİ**	**Elif Hilal VURAL**
S86/O86	**TÜRKIYE'DE ÜLSERATIF KOLIT VE CROHN HASTALIKLARININ TEDAVILERININ BIYOBENZERLER AÇISINDAN FARMAKOEKONOMIK DEĞERLENDIRILMESI**	**Ahmet Ozan ÖZGEN**, Devrim DEMİR DORA
S87/O87	**SEÇICI SEROTONIN GERI ALIM INHIBITÖRLERI/SEROTONIN VE NORADRENALIN GERI ALIM INHIBITÖRLERI ALAN HASTALARDA AKATIZININ DEĞERLENDIRILMESI**	Ismail AKGÖZ, Hüseyin KARA, Özgen ÖZÇELİK, Levent DÖNMEZ, Mehmet ERYILMAZ, **Gül ÖZBEY**

S1

SIÇANLARDA LİPOPOLİSAKKARİT İLE OLUŞTURULAN SEPTİK ŞOK MODELİNDE INOS ARACILIKLI HİPOTANSİYONA VASKÜLER RIPK1/RIPK3/MLKL NEKROZOMUNUN ETKİNLEŞMESİ KATKIDA BULUNMAKTADIR

Bahar TUNÇTAN, Şefika Pınar ŞENOL, Dilşah Ezgi YILMAZ, Ömer BAHÇELİ, Tuba KARA, Muhammed AHMED-REDA ELOSMAN

Mersin Üniversitesi, Mersin, Türkiye

Amaç: Bu çalışmada, sıçanlarda lipopolisakkarit (LPS) ile oluşturulan septik şok modelinde, *toll* benzeri reseptör (*toll-like receptor*; TLR) 4/*toll*-interlökin (*interleukin*; IL)-1 reseptör alan içeren adaptör indükleyici interferon-β (*toll-IL-1 receptor domain-containing adapter-inducing interferon-β*; TRIF) yolunun uyarılmasının ardından etkinleşen vasküler reseptör ile etkileşen serin/treonin protein kinaz (*receptor-interacting serine/threonine-protein kinase*; RIPK) 1/RIPK3/karışık kökenli kinaz benzeri psödokinaz (*mixed lineage kinase domain-like pseudokinase*; MLKL) nekrozomunun, indüklenebilir nitrik oksit (NO) sentaz (iNOS) aracılıklı hipotansiyona katkısının RIPK1 inhibitörü nekrostatin (*necrostatin*; Nec)-1s kullanılarak araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç-Yöntem: Deneyler intraperitoneal yoldan (1) serum fizyolojik (SF), (2) LPS, (3) SF+dimetil sülfoksit, (4) SF+Nec-1s (1 mg/kg), (5) LPS+Nec-1s (0.1 mg/kg), (6) LPS+Nec-1s (0.3 mg/kg) ve (7) LPS+Nec-1s (1 mg/kg) uygulanan sıçanlar üzerinde gerçekleştirilmiştir. Nec-1s (4 ml/kg), SF (4 ml/kg) veya LPS (10 mg/kg; 4 ml/kg) enjeksiyonundan 1 saat sonra uygulanmıştır. SF veya LPS uygulanmasından önce ve 1, 2, 3 ve 4 saat sonra ortalama arter basıncı (OAB) ve kalp hızı (KH) kayıtları alınmıştır. Torasik aort, renal arter ve pulmoner arterin sitozolik ve/veya nükleer fraksiyonlarında TLR4/TRIF/RIPK1/RIPK3/MLKL/*high-mobility-group-box* (HMGB) 1 ve TLR4/miyeloit farklılaşma faktörü (*myeloid differentiation factor*; MyD) 88/dönüştürücü büyüme faktörü beta ile etkinleştirilen kinaz (*transforming growth factor beta-activated kinase*; TAK) 1/κB kinaz inhibitörü (i*nhibitor of κB kinase*; IKK) β/nükleer faktör (NF)-kB/iNOS/NO/vazodilatör ile uyarılan protein (*vasodilator-stimulated protein*; VASP) yollarının yanı sıra, kaspaz-8 ile ilişkili proteinlerin ekspresyonu *immunoblotting* yöntemiyle belirlenmiştir. Serum iNOS, HMGB1, miyeloperoksidaz (MPO) ve laktat dehidrojenaz (LDH) düzeyleri ise, uygun *enzyme-linked immunosorbent assay* kitleri kullanılarak ölçülmüştür. Ayrıca, kalp, böbrek, akciğer ve beyin dokularında hemoraji, interstisyel ödem, vasküler konjesyon, enflamatuvar hücre infiltrasyonu ve nekrotik değişikliklerin belirlenmesi amacıyla histopatolojik çalışmalar yapılmıştır.

Bulgular: Sıçanlara LPS enjeksiyonundan 4 saat sonra OAB 43 mm/Hg azalmış, KH 67 atım/dakika artmıştır. LPS uygulanan sıçanların arteriyel dokularında RIPK1, RIPK3, MLKL, kaspaz-8, TAK1, IKKβ, NF-kB ve VASP etkinliği ile TLR4, TRIF, HMGB1, MyD88, NF-kB ve iNOS ekspresyonunun yanı sıra, serumlarında iNOS, HMGB1, MPO ve LDH düzeyleri artmıştır. Nec-1s (1 mg/kg) LPS'nin neden olduğu bu değişiklikleri önlemesinin yanı sıra, histopatolojik değişikliklere ilişkin puanlardaki artmayı yalnızca böbrek dokusunda azaltmıştır.

Sonuç: Bulgularımız, LPS uygulanan sıçanların arteriyel dokularında RIPK1/RIPK3/MLKL nekrozom etkinliğindeki artmanın iNOS aracılıklı hipotansiyona katkıda bulunabileceğini düşündürmüştür.

[Bu çalışma, TÜBİTAK (Proje No: 122S479) tarafından desteklenmiştir.]

Anahtar Kelimeler: Lipopolisakkarit, Septik şok, Hipotansiyon, iNOS, RIPK1/RIPK3/MLKL nekrozomu

O1

ACTIVATION OF VASCULAR RIPK1/RIPK3/MLKL NECROSOME CONTRIBUTES TO THE iNOS-MEDIATED HYPOTENSION IN LIPOPOLYSACCHARIDE-INDUCED SEPTIC SHOCK MODEL IN RATS

Bahar TUNCTAN[1], Sefika Pınar SENOL[2], Dilsah Ezgi YILMAZ[1], Omer BAHCELİ[1], Tuba KARA[3], Muhammed AHMED-REDA ELOSMAN[1]

[1]Department of Pharmacology, Faculty of Pharmacy, Mersin University, Mersin, Türkiye

[2]Department of Pharmacy Services, Health Services Vocational School, Tarsus University, Tarsus, Mersin, Türkiye

[3]Department of Pathology, Faculty of Medicine, Mersin University, Mersin, Türkiye

Objectives: In this study, the contribution of vascular receptor-interacting serine/threonine-protein kinase (RIPK) 1/RIPK3/mixed lineage kinase domain-like pseudokinase (MLKL) necrosome activated through toll-like receptor (TLR) 4/toll-interleukin-1 receptor domain-containing adapter-inducing interferon-β; TRIF) pathway to inducible nitric oxide (NO) synthase (iNOS)-mediated hypotension was investigated using RIPK1 inhibitor, necrostatin (Nec)-1s, in a septic shock model induced by lipopolysaccharide (LPS) in rats.

Materials-Methods: Experiments were performed on intraperitoneally (1) saline-, (2) LPS-, (3) saline+dimethyl sulfoxide-, (4) saline+Nec-1s (1 mg/kg), (5) LPS+Nec-1s (0.1 mg/kg), (6) LPS+Nec-1s (0.3 mg/kg), and (7) LPS+Nec-1s (1 mg/kg)-injected rats. Nec-1s (4 ml/kg) was administered 1 hour after injection of SF (4 ml/kg) or LPS (10 mg/kg; 4 ml/kg). Mean arterial pressure (MAP) and heart rate (HR) were measured from rats that received either saline or LPS before and after 1, 2, 3, and 4 hours. Expression of proteins related to the TLR4/TRIF/RIPK1/RIPK3/MLKL/high-mobility-group-box (HMGB) 1 and TLR4/myeloid differentiation factor; MyD) 88/transforming growth factor beta-activated kinase (TAK) 1/inhibitor of κB kinase (IKK) β/NF-kB/iNOS/NO/vasodilator-stimulated protein (VASP) pathways in addition to caspase-8 was determined by an immunoblotting method in cytosolic and/or nuclear fractions of thoracic aorta, renal artery, and pulmonary artery tissues. Serum iNOS, HMGB1, myeloperoxidase (MPO), and lactate dehydrogenase (LDH) levels were measured using suitable enzyme-linked immunosorbent assay kits. In addition, histopathological studies were performed to determine hemorrhage, interstitial edema, vascular congestion, inflammatory cell infiltration, and necrotic changes in heart, kidney, lung, and brain tissues.

Results: MAP reduced by 43 mmHg, HR increased by 67 beats/minute at 4 hours following LPS injection. Administration of LPS resulted in increased activity of RIPK1, RIPK3, MLKL, caspase-8, TAK1, IKKβ, NF-kB, and VASP and expression of TLR4, TRIF, HMGB1, MyD88, NF-kB, and iNOS in the arterial tissues in addition to serum iNOS, HMGB1, MPO, and LDH levels. Besides preventing these LPS-induced changes, Nec-1s (1 mg/kg) reduced the increase in scores for histopathological changes only in kidney tissue.

Conclusions: Our findings suggest that increased activity of RIPK1/RIPK3/MLKL necrosome in the arterial tissues of LPS-treated rats may contribute to iNOS-mediated hypotension.

[This work was supported by a grant from TUBITAK (Project No: 122S479).]

Keywords: Lipopolysaccharide, Septic shock, Hypotension, iNOS, RIPK1/RIPK3/MLKL necrosome

S2

PALOSURANIN PREEKLAMPTİK GEBE SIÇAN VE YAVRULARI ÜZERİNE ETKİSİ

Melis AKBAŞ[1], Canberk TOMRUK[2], F. Emrah SOYLU[3], Yiğit UYANIKGİL[4], Murat OLUKMAN[5]

[1]*Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Hatay, Türkiye*

[2]*Samsun Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Samsun, Türkiye*

[3]*EGEHAYMER - Laboratuvar Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi, İzmir, Türkiye*

[4]*Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye*

[5]*Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye*

Amaç: Preeklampsi tüm dünyada gebeliklerin yaklaşık %5-7'sini etkilemektedir. Fetal ve maternal morbidite ve mortalitenin önemli nedenlerinden biridir. Ürotensin-II, bugüne kadar tanımlanan en güçlü vazokonstriktör peptiddir, kalp ve arteriyel kan damarlarının düz kas hücreleri üzerinde vazokonstriktör etkisi bulunmaktadır. Bu çalışmanın amacı preeklampsi modeli oluşturulan gebe sıçanlarda Ürotensin-II reseptör antagonisti palosuran uygulamasının preeklampsi bulguları ve yenidoğanlar üzerine olası etkilerinin immünohistokimyasal ve biyokimyasal yöntemlerle değerlendirilmesidir.

Gereç-Yöntem: Çalışmamızda 40 adet Wistar albino dişi sıçan 4 gruba ayrılmıştır: Kontrol, Palosuran, L-NAME ve Tedavi (L-NAME+Palosuran) grubu. L-NAME 150 mg/kg/gün dozunda 9. günden itibaren intraperitoneal uygulanmıştır. Palosuran 75 mg/kg dozunda 14. günden itibaren günde iki kez oral gavaj ile uygulanmıştır. Sıçanlar östrus siklusunun uygun zamanında çiftleştirilmiş ve gebe oldukları vajinal smearde sperm varlığı ile belirlenmiştir. Gebelik boyunca her sıçanın kuyruğundan kan basıncı ölçülmüş ve metabolik kafes ile 24 saatlik idrar örnekleri toplanmıştır. Bu işlemler üç farklı zaman noktasında tekrarlanmıştır. Sezaryen sonrasında annede serum kreatinin, BUN, AST, ALT, sFlt-1, PlGF ve Ürotensin-II düzeyleri ölçülmüştür. Anne böbrek, karaciğer, plasenta ve umbilikal kordu ile yenidoğan beyninde histolojik incelemeler ve eNOS, iNOS, nNOS ve UTR ile immunohistokimyasal boyama yapılmıştır. Çalışma Ege Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından desteklenmiştir (Proje No:TTU-2021-23093).

Bulgular: L-NAME ile artan sistolik basınç, ortalama arteriyel basınç ve proteinüri palosuran tedavisi sonrası azalmıştır. Ürotensin-II düzeyi L-NAME grubunda kontrol ve palosuran grubuna göre artarken, tedavi grubunda azalmıştır. Histolojik incelemelerde L-NAME grubunda böbrek, plasenta, karaciğer ve yavru beyninde bozulan histolojik yapının tedavi grubunda düzeldiği görülmüştür. İmmunohistokimyasal incelemelerde plasenta, böbrek ve karaciğerde eNOS ekspresyonunun L-NAME grubunda azaldığı ancak palosuran uygulamasıyla arttığı görülmüştür. iNOS'un ise L-NAME ile arttığı ancak palosuranla azaldığı gösterilmiştir. Serebral korteks, hipokampus ve serebellumda L-NAME ile azalan nNOS ekspresyonu tedavi grubunda artmıştır.

Sonuç: Palosuranın preeklampside gebe ve yavru üzerinde olumlu etkileri olduğuna dair bulgular elde edilmiştir. Altta yatan mekanizmaların daha iyi anlaşılabilmesi ve preeklampside terapötik olarak kullanılabilmesi için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Preeklampsi, L-NAME, Ürotensin, Palosuran

O2

THE EFFECT OF PALOSURAN ON PREECLAMPTIC PREGNANT RATS AND THEIR OFFSPRING

Melis AKBAŞ[1], Canberk TOMRUK[2], F. Emrah SOYLU[3], Yiğit UYANIKGİL[4], Murat OLUKMAN[5]

[1]*Department of Medical Pharmacology, Hatay Mustafa Kemal University Tayfur Ata Sökmen Faculty of Medicine, Hatay, Turkey*

[2]*Samsun Education and Research Hospital, Samsun, Turkey*

[3]*EGEHAYMER - Laboratory Animals Practice and Research Center, Izmir, Turkey*

[4]*Department of Histology and Embryology, Ege University Faculty of Medicine, Izmir, Turkey*

[5]*Department of Medical Pharmacology, Ege University Faculty of Medicine, Izmir, Turkey*

Objectives: Preeclampsia affects approximately 5-7% of all pregnancies worldwide. It is a major cause of maternal and perinatal mortality and morbidity. Urotensin-II is currently the most potent vasoconstrictor identified, it is mainly affecting myocardial and arterial smooth muscle cells. The aim of this study was to evaluate the possible effects of the administration of the urotensin-II receptor antagonist palosuran on preeclampsia findings and neonates with immunohistochemical and biochemical methods.

Materials-Methods: In our study, 40 Wistar albino female rats were divided into 4 groups: Control, Palosuran, L-NAME, Treatment (L-NAME+Palosuran) group. L-NAME (150 mg/kg/day) was administered intraperitoneally from day 9. Palosuran (75 mg/kg) was administered by oral gavage twice daily from day 14. All rats were mated at the appropriate time of the estrous cycle and pregnancy was determined by the presence of sperm in the vaginal smear. Throughout pregnancy, maternal blood pressure was measured by noninvasive tail cuff methode and urine samples were collected by metabolic cage. Both processes were repeated three times. After cesarean, maternal serum creatinine, BUN, AST, ALT, sFlt-1, PlGF and U-II levels were measured. Histological and immunohistochemical (eNOS, iNOS, nNOS and UTR) examinations were performed on the maternal kidney, liver, placenta, umbilical cord and offspring brain. This study was supported by Ege University Scientific Research Projects Coordination Unit (Project No:TTU-2021-23093).

Results: Administration of palosuran improved L-NAME induced hypertension and proteinuria. Urotensin-II level increased in the L-NAME, but decreased in the Treatment group. In histological examinations, it was observed that the histological structure was impaired in the kidney, placenta, liver and pup brain in the L-NAME group, but improved in the Treatment group. In immunohistochemical analysis, eNOS expression in the placenta, kidney and liver decreased in the L-NAME group, but increased with palosuran administration. It has been shown that iNOS expression increased with L-NAME but decreased with palosuran. nNOS expression decreased with L-NAME in the cerebral cortex, hippocampus and cerebellum but increased in the treatment group.

Conclusion: As a result, findings have been obtained that palosuran has positive effects on pregnant women and offspring in preeclampsia. Further studies are needed to better understand the underlying mechanisms and to use palosuran therapeutically in preeclampsia.

Keywords: Preeclampsia, L-NAME, Urotensin, Palosuran

S3

MENOPOZ DÖNEMİNDE KULLANILAN SİKLOBENZAPRİNİN VASKÜLER SİSTEM ÜZERİNE ETKİSİ

Sümeyye Nur GÜRSOY, Tolga ESMERLİGİL, Uğur Berkay İNCE, Turhan DOST, Buket DEMİRCİ

Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Aydın, Türkiye

Amaç: Menopoz sonrası kadınlarda kas iskelet ağrıları ana menopoz şikayetlerinden biridir ve bu nedenle kullanılan kas gevşetici ajanların, kardiyovasküler hastalıklara eğilimin arttığı bu dönemde güvenilir olmaları büyük önem arz eder. Bu çalışmada, menopoz döneminde kullanılan santral etkili kas gevşeticiler grubunda bulunan Siklobenzaprin'in vasküler sistem üzerine etkisini araştırdık.

Gereç-Yöntem: Çalışmamız Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (64583101/2023/02). 2-4 aylık sıçanlar Sham, Menopoz ve Menopoz+Siklobenzaprin olmak üzere gruplara ayrıldı. Menopoz gruplarında overektomi sonrası 8 hafta modelin gelişmesi için beklendi. Daha sonra Menopoz+Siklobenzaprin grubuna iki hafta boyunca günde iki kez, 2mg/kg/gün olacak şekilde gavaj ile Siklobenzaprin verildi. Klinik olarak kuyruk kan basıncı, kalp hızı, vücut ağırlığı değerlendirildi. Çıkarılan torasik aort preparatları organ banyosuna yerleştirildi, MAY FDT 05 programı aracılığıyla kasılma gevşeme yanıtları değerlendirildi. İstatiksel yöntem olarak bağımsız örneklem t testi ve Repeated Measures ANOVA kullanıldı.

Bulgular: Menopoz modeli gelişen sıçanlarda vücut ağırlığı anlamlı olarak arttı (Sham 253,40±6,96; Menopoz 306,20±10,94; $p<0,001$; Menopoz+Siklobenzaprin 280,67±9,26; $p<0,05$). Menopoz+Siklobenzaprin grubu kilo alınımını azaltma eğiliminde bulundu, ancak anlamlı değildi. Gruplar arasında kan basıncı, kalp hızı yönünden fark bulunmadı. Fenilefrin kasılma yanıtlarının kümülatif doz eğrilerinde Sham ve Menopoz+Siklobenzaprin grupları arasında ve hesaplanan pD2 değerlerinde tüm gruplar arası anlamlı farklılık gözlenmiştir ($p<0,05$). Potasyum Klorür kasılma yanıtları incelendiğinde, Menopoz (748,29±43,15) ve Menopoz+Siklobenzaprin (493,76±40,53) grupları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,001$). Düz kas sodyum nitroprussid gevşeme yanıtlarının kümülatif doz eğrilerinde Sham ve Menopoz+Siklobenzaprin grupları birbirinden anlamlı farklıdır($p<0,05$). Endotel hasarının göstergesi olan asetilkolin yanıtlarında gruplar arasında fark gözlenmemiştir.

Sonuç: Siklobenzaprin, menopozda artan fenilefrin damar duyarlılığını normale döndürmekte, voltaj bağımlı kasılma yanıtlarını azaltmakta ve damar düz kas gevşeme yanıtlarını değiştirmektedir. Endotel üzerine ise güvenli olduğu saptanmıştır.

Anahtar Kelimeler: ooferektomi, kas gevşetici, kasılma, gevşeme, aort

O3

IMPACT OF CYCLOBENZAPRINE ADMINISTRATION DURING MENOPAUSE ON VASCULAR FUNCTION

Sumeyye Nur Gursoy[1],Tolga Esmerligil[1], Ugur Berkay Ince[1], Turhan Dost[1], Buket Demirci[1]

[1]*Department of Medical Pharmacology, Aydın Adnan Menderes Univercity School of Medicine*

Objectives: Musculoskeletal pain is one of the primary complaints in post-menopausal women. Hence, ensuring the safety of administered muscle relaxants is crucial due to the heightened cardiovascular risk. In this study, we investigated the impact of Cyclobenzaprine, a centrally acting muscle relaxant used during menopause, on vascular function.

Materials and Methods: Our study was approved by Aydın Adnan Menderes University Animal Experiments Local Ethics Committee (64583101/2023/02). Two to four-month-old rats were grouped as Sham, Menopause, and Menopause+Cyclobenzaprine. In the menopause groups, we waited eight weeks post-ovariectomy for model development. Then, the Menopause+Cyclobenzaprine group received cyclobenzaprine at 2 mg/kg/day, twice daily for two weeks via gavage.We evaluated clinical findings including tail blood pressure, heart rate, and body weight. After removal, thoracic aortic preparations were placed in a tissue bath and assessed for contraction-relaxation responses using the MAY FDT 05 program. We used independent samples t-tests and Repeated Measures ANOVA for statistical analysis.

Results: Body weight increased significantly in rats that developed a menopause model (Sham 253.40±6.96; Menopause 306.20±10.94; $p<0.001$; Menopause+Cyclobenzaprine 280.67±9.26; $p<0.05$). The Menopause+Cyclobenzaprine group tended to reduce weight gain, but insignificantly. There was no difference between the groups in terms of blood pressure and heart rate.A significant difference was observed between the Sham and Menopause+Cyclobenzaprine groups in the cumulative dose curves of phenylephrine contraction responses and among all groups in the calculated pD2 values ($p<0.05$). Significant differences were found in potassium chloride contraction responses between Menopause (748,29±43,15) and Menopause+Cyclobenzaprine (493,76±40,53) groups ($p<0.001$). Sham and Menopause+Cyclobenzaprine groups significantly differ in smooth muscle sodium nitroprusside relaxation responses ($p<0.05$). No difference was observed between groups in acetylcholine responses, which are indicative of endothelial damage.

Conclusions: Cyclobenzaprine normalizes increased phenylephrine sensitivity in menopause, reduces voltage-dependent contractile responses, and alters vascular smooth muscle relaxation responses. It has been found to be safe on endothelium.

Keywords: oophorectomy, muscle relaxant, contraction, relaxation, aorta

S4

TİZANİDİN'İN MENOPOZ DÖNEMİNDE DAMAR FONKSİYONLARINA ETKİSİ

Tolga ESMERLIGIL, Sümeyye Nur GÜRSOY, **Uğur Berkay İNCE**, Turhan DOST, Buket DEMIRCI

Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Aydın, Türkiye

Amaç: Östrojenin menopoz döneminde azalmasıyla, endotel üzerindeki koruyucu etkileri kaybolmaya başlar. Bu dönemdeki kas-kemik ağrıları, ana şikayetlerdendir ve tizanidin, kas gevşetici olarak sıkça kullanılır. Tizanidin; bir alfa-2 adrenerjik reseptör agonistidir ve medulla spinaliste motor nöronlara presinaptik inhibisyonla etki gösterir. Çalışmamızda, tizanidin'in menopoz döneminde damar yanıtlarına etkisini ve güvenilirliğini değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç-Yöntem: Çalışmamız Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu tarafından onaylandı (64583101/2023/02). 3 gruba ayrılan sıçanlara; kontrol grubu(Sham) hariç, 8-16. haftada bilateral overiektomi uygulandı ve damar değişiklikleri için 8 hafta beklendi. İkinci grup overiektomi(OVX) sonrası ilaç verilmeden izlendi. Üçüncü gruba iki hafta boyunca 2mg/kg/gün dozunda oral gavaj ile tizanidin(OVX+TZ) verildi. 10. haftanın sonunda kalp hızı, kuyruk kan basıncı, ağırlık, ölçüldü. Torasik aortlar izole edildi ve organ banyosunda; Fenilefrin, KCl, asetilkolin, SNP yanıtları kaydedildi. Kümülatif yanıtları, Emax ve pD_2 hesaplandı. Sonuçlar t-testi ve ANOVA kullanılarak analiz edildi.

Bulgular: OVX(7,75± 0,06) ve sham(6,93± 0,03) fenilefrin pD2'si belirgin anlamlı ölçüldü($p<0,001$). OVX(306,20±10,94) ve sham(253,40±6,96) grubu arasında, ağırlıkta belirgin farklılık vardı($p<0,001$). OVX+TZ(269,54±5,04) grubunda OVX'e(306,20±10,94) göre anlamı kilo azalışı gözlendi($p<0,05$). Endotelli torasik aort halka yanıtlarında; fenilefrin pD2'sinin OVX+TZ(6,85±0,04) duyarlılıkta OVX(7,75±0,06)'e göre belirgin azalması görüldü($p<0,001$); OVX+TZ(608,14±41,62) KCl yanıtında düşüş OVX(748,29±43,15) grubuna göre anlamlıydı($p<0,05$). OVX+TZ(91,84±1,62) grubunun asetilkolin yanıtlarında, Emax değeri OVX(95,83±0,77),($p<0,05$) ve Sham(96,12±0,63),($p<0,05$) grubuna göre anlamlı bozuldu. SNP yanıtlarında OVX+TZ(9,61±0,20) pD2'si, Sham(10,25±0,21) grubuna göre azalma anlamlıydı ($p<0,05$).

Sonuç: Menapozda görülen kilo artışı, tizanidin kullanımıyla önlendi. Kasıcı yanıtlar üzerine etkisi olumlu görülmekle beraber, gevşeme yanıtlarının bozulması nedeniyle bu dönemde tizanidin dikkatle kullanılmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Tizanidin, Aorta, Menopoz, Endotel, Zayıflama

O4

THE EFFECT OF TIZANIDINE ON VASCULAR FUNCTIONS DURING MENOPAUSE

Tolga Esmerligil[1], Sumeyye Nur Gursoy[1], **Ugur Berkay Ince**[1], Turhan Dost[1], Buket Demirci[1]

[1]*Department of Medical Pharmacology, Aydın Adnan Menderes University School of Medicine*

Objectives: As estrogen decreases in menopause, its protective effects on the endothelium diminish. Musculoskeletal pain is common during this period, and tizanidine is frequently used as a muscle relaxant. Tizanidine, an alpha-2 adrenergic agonist, inhibits spinal motor neurons presynaptically. In our study, we aimed to evaluate tizanidine's effect on vascular responses in menopause.

Materials and Methods: Our study was approved by the Aydın Adnan Menderes University Animal Experiments Local Ethics Committee (64583101/2023/02). Rats were grouped into three: Except the control group(Sham), bilateral ovariectomy was performed, from weeks 8-16 and vascular changes were awaited for 8 weeks to occur. The second group was observed after ovariectomy(OVX) without drug administration. The third group received tizanidine(OVX+TZ) At 2 mg/kg/day orally via gavage for two weeks. At week 10, heart rate, blood pressure, body weight were checked. Thoracic aortas were isolated, and responses to phenylephrine, KCl, acetylcholine, and SNP were recorded in tissue bath. Cumulative responses, Emax, pD_2 were calculated. Results were analyzed using t-test and ANOVA.

Results: Phenylephrine pD2 was significantly higher in the OVX(7.75±0.06) group compared to Sham(6.93±0.03) ($p<0.001$). Significant difference in body weight was observed between the OVX(306.20±10.94) and Sham(253.40±6.96) ($p<0.001$). In the OVX+TZ(269.54±5.04) group, weight reduction compared to OVX(306.20±10.94) was observed($p<0.05$). Endothelium-intact aorta rings in the OVX+TZ(6.85±0.04) group, phenylephrine pD2 sensitivity significantly decreased compared to OVX(7.75±0.06) ($p<0.001$). Reduced KCl response was observed in OVX+TZ(608.14±41.62) group compared to OVX(748.29±43.15) ($p<0.05$). In the acetylcholine responses of OVX+TZ(91,84±1,62) group, Emax value was impaired compared to OVX(95.83±0.77) ($p<0.05$) and Sham(96.12±0.63) ($p<0.05$). In SNP responses, OVX+TZ(9.61±0.20) group had lower pD2 values than Sham(10.25±0.21) ($p<0.05$).

Conclusion: Tizanidine prevented weight gain seen during menopause. While its impact on contractile responses was positive, tizanidine should be used with caution in this period because it can impair relaxation responses.

Keywords: Tizanidine, Aorta, Menopause, Endothelium, Weight loss

S5

HİPERTANSİYON HASTALARINDA ANJİYOTENSİN RESEPTÖR BLOKERİ KULLANIMININ BİLİŞSEL FONKSİYONLAR, SERUM BDNF VE PENTRAKSİN-3 DÜZEYLERİ İLE İLİŞKİSİ

Eda KARAHAN, Can BİRKAN, Burak AYDIN, Şebnem DÖNMEZ, Uğur DEMİR, Ali Yağız ÜRESİN, Selçuk ŞEN

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Klinik Farmakoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye, İstanbul, Türkiye

Amaç: Hipertansiyon bilişsel fonksiyonlarda bozulma için önemli bir risk faktörüdür. Çalışmamızda hipertansiyon hastalarında anjiyotensin reseptör blokeri (ARB) kullanımının bilişsel fonksiyonlar, serum beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF) ve pentraksin-3 düzeyleri üzerine etkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç-Yöntem: Çalışmada katılımcılar ARB kullanan ve ARB kullanmayan olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. Bilişsel fonksiyonlar Mini Mental Durum Değerlendirme (MMSE) testi ile değerlendirilmiştir. Serum BDNF ve pentraksin-3 konsantrasyonu ELISA yöntemi kullanılarak analiz edilmiştir. Ayrıca var ise hastaların son 1 ay içerisindeki rutin laboratuvar değerleri kaydedilmiş ve analiz edilmiştir.

Bulgular: Çalışmaya antihipertansif tedavi ile kan basıncı kontrolü sağlanan toplam 44 katılımcı dahil edilmiştir (ARB grubu n=30; Non-ARB grubu n=14). Gruplar arasında yaş, cinsiyet, BKI, eğitim yılı, sigara kullanımı, SKB, DKB, nabız ölçümleri, rutin laboratuvar parametreleri karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmamıştır (p>0,05). MMSE skorları karşılaştırıldığında ARB kullanan (27,97±1,63) ve kullanmayan grup (27,43±1,6) arasında istatistiksel anlamlı bir fark saptanmamıştır (p=0,240). Serum BDNF düzeyleri ARB kullanan (2,45±1,76 ng/mL) grupta ARB kullanmayan (3,75±2,98 ng/mL) gruba göre düşük bulunmuştur (p=0,024). Serum pentraksin-3 düzeyleri ARB kullanan (7,38±7,22 ng/mL) grupta kullanmayan (12,13±13,08 ng/mL) gruba göre daha düşük bulunmasına karşın aradaki fark istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşmamıştır (p=0,096). Çalışma parametrelerinden pentraksin-3 ile BDNF arasında doğrusal yönde bir korelasyon saptanmıştır (r=0,909 p<0,0001). Diğer taraftan, ARB kullanan grupta hastaların kullandığı ortalama toplam antihipertansif ilaç sayısı ARB kullanmayan gruba göre istatistiksel olarak daha fazla bulunmuştur.

Sonuç: ARB grubundaki hastalarda saptanan daha fazla sayıda antihipertansif ilaç kullanımı gereği bu grupta kardiyovasküler riskin daha yüksek olabileceğini düşündürmüştür. Bu nedenle, sonuçların değerlendirilmesinde kardiyovasküler risk göz önünde bulundurulmalıdır. ARB kullanımının bilişsel fonksiyonlar üzerine etkisinin ve pentraksin-3 ile BDNF düzeyleri arasında saptanan istatistiksel anlamlı korelasyonun değerlendirilmesi için daha geniş popülasyonlar üzerinde araştırmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: ARB, pentraksin-3, BDNF, hipertansiyon, bilişsel fonksiyon

O5

ASSOCIATION OF ANGIOTENSIN RECEPTOR BLOCKER USE WITH COGNITIVE FUNCTIONS, SERUM BDNF AND PENTRAXIN-3 LEVELS IN PATIENTS WITH HYPERTENSION

Eda Karahan[1], Can Birkan[1], Burak Aydın[1], Şebnem Dönmez[1], Uğur Demir[1], Ali Yağız Üresin[1], Selçuk Şen[1]

[1]İstanbul University, İstanbul Faculty of Medicine, Department of Medical Pharmacology, Division of Clinical Pharmacology, İstanbul, Turkey

Objectives: Hypertension is an important risk factor for cognitive dysfunction. In our study, we aimed to evaluate the effects of angiotensin receptor blocker (ARB) use on cognitive functions, serum brain-derived neurotrophic factor (BDNF), and pentraxin-3 levels in patients with hypertension.

Materials-Methods: In the study, the participants were stratified into two groups as ARB users and non-ARB users. Cognitive functions were evaluated using the Mini-Mental State Examination (MMSE) test. Serum BDNF and pentraxin-3 concentrations were analyzed using the ELISA method. In addition, if available, the routine laboratory values of the patients in the last 1 month were recorded and analyzed.

Results: A total of 44 participants whose blood pressure was controlled with antihypertensive treatment were included in the study (ARB group n = 30; Non-ARB group n = 14). When the age, gender, BMI, years of education, smoking, SBP, DBP, pulse measurements, and routine laboratory parameters were compared between the study groups, no significant difference was determined ($p>0.05$). When the MMSE scores were compared between the ARB group (27.97±1.63) and non-ARB group (27.43±1.6), no statistically significant difference was found ($p=0.240$). Serum BDNF levels were statistically lower in the ARB group (2.45 ±1.76 ng/mL) compared to the non-ARB group (3.75±2.98 ng/mL) ($p=0.024$). Although serum pentraxin-3 levels tended to be lower in the ARB group (7.38±7.22 ng/mL) than in the non-ARB group (12.13±13.08 ng/mL), the difference did not reach the statistical significance level ($p=0.096$). A statistically significant linear correlation was detected between the pentraxin-3 and BDNF levels ($r=0.909$ $p<0.0001$). On the other hand, the mean total number of antihypertensive drugs used by the patients in the ARB group was statistically higher than in the non-ARB group.

Conclusions: The higher number of antihypertensive drug use detected in patients in the ARB group suggested that cardiovascular risk may be higher in this group. Therefore, cardiovascular risk should be taken into consideration when evaluating the results. Studies on larger populations are required to evaluate the effect of ARB use on cognitive functions and the correlation between pentraxin-3 and BDNF levels.

Keywords: ARB, pentraxin-3, BDNF, hypertension, cognitive function

S6

İNSAN SAFEN VENİNDE VASKÜLER TONUSUN DÜZENLENMESİNDE PRO-REZOLVİNG LİPİD MEDİYATÖRLERİN ETKİSİ

Zeynep ÇELİK[1], Gülsev ÖZEN[1], Seynur SUNAR[1], Saygın TÜRKYILMAZ[2], Gülsüm TÜRKYILMAZ[2], Ali Aycan KAVALA[2], Önder TESKIN[3], Sönmez UYDEŞ DOĞAN[1], Gökce TOPAL[1]

[1]İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

[2]Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kalp ve Damar Cerrahisi Kliniği, İstanbul, Türkiye

[3]Biruni Üniversitesi, Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Amaç: İnflamasyonun rezolüsyonuna aracılık eden pro-rezolving lipid mediyatörler (SPM) çoklu doymamış yağ asitlerinden sentezlenmektedir. Son yıllarda SPM'lerin kardiyovasküler sistem üzerine olan etkilerine odaklanan çalışmalar artmaktadır. Öte yandan SPM'lerin vasküler tonusu üzerindeki etkisi hakkında çok az bilgi bulunmaktadır. Bu nedenle, çalışmamızda inflamatuvar koşullarda resolvin E1 (RvE1), resolvin D1 (RvD1), resolvin D2 (RvD2), maresin-1 (MaR1) ve lipoksin-A4 (LxA4) gibi çeşitli SPM'lerin izole insan safen ven (SV) preparatlarının tromboksan (TxA2) reseptör agonisti U46619 (10^{-10}-10^{-6}M) karşı vazoreaktiviteleri üzerine olan etkilerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Gereç-Yöntem: İzole SV preparatları koroner arter bypass greft ameliyatı geçiren hastalardan elde edilmiştir. SV preparatları interlökin-1 beta (IL-1β) (100ng/mL) ve lipopolisakkarid (LPS) (100µg/mL) 18 saat inkübe edilerek inkübasyonu in vitro inflamasyon modeli oluşturulmuştur. SPM'lerin inflamatuvar koşullardaki etkisini değerlendirmek üzere SV preparatları 100nM RvE1, RvD1, RvD2, MaR1, LXA4 ile 18 saat süreyle IL-1β ve LPS ile eş zamanlı olarak inkübe edilmiştir. Ardından TxA2 reseptör agonisti U46619 (10^{-10}-10^{-6}M) kümülatif olarak artan konsantrasyonda uygulanarak SPM'lerin vasküler tonus üzerine olan etkileri değerlendirilmiştir.

Bulgular: İnflamatuvar koşullarda izole SV'nin RvE1, RvD1 ve MaR1 (100nM, 18 saat) ile ön inkübasyonu, U46619'un oluşturduğu kasılmayı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azaltmıştır, LxA4 ve RvD2 ile ön inkübasyon ise SV'nin vasküler tonusu üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etki göstermemiştir.

Sonuç: Sonuçlarımız SV vazospazmının azaltılmasında RvE1, RvD1 ve MaR1 gibi pro-rezolving lipid mediyatörlerinin potansiyel bir etkilerinin olduğunu önermektedir.

Bu çalışma, Türkiye Bilimsel ve Teknik Araştırma Kurumu (TÜBİTAK) 1001 Projesi (Proje No: 221S426) ile desteklenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Pro-rezolving lipid mediyatörler, inflamasyonun rezolüsyonu, insan safen veni, vasküler tonus

O6

EFFECT OF PRO-RESOLVING LIPID MEDIATORS IN THE REGULATION OF VASCULAR TONE IN HUMAN SAPHENOUS VEIN

Zeynep Çelik[1], Gülsev Özen[1], Seynur Sunar [1], Saygın Türkyılmaz[2], Gülsüm Türkyılmaz[2], Ali Aycan Kavala[2], Önder Teskin[3], Sönmez Uydeş Doğan[1], Gökçe Topal [1]

[1]Department of Pharmacology, Istanbul University Faculty of Pharmacy, Istanbul, Turkey

[2]Department of Cardiovascular Surgery, Bakirkoy Dr. Sadi Konuk Education and Research Hospital Bakirkoy, Istanbul, Turkey

[3]Department of Cardiovascular Surgery, Biruni University, Istanbul, Turkey

Objectives: Pro-resolving lipid mediators (SPMs), derived from polyunsaturated fatty acids are important mediators in the resolution of inflammation. Recent studies have focused on the effects of SPMs in cardiovascular health and diseases. However, little is known about the effect SPMs on human vascular tone. Therefore, in this study it is aimed to investigate the effect of various SPMs including resolvin E1 (RvE1), resolvin D1 (RvD1), resolvin D2 (RvD2), maresin-1 (MaR1) and lipoxin-A4 (LxA4) on the vascular tone of human isolated saphenous vein (SV) preparations under inflammatory conditions.

Materials-Methods: SV tissues were obtained from patients undergoing coronary artery bypass graft operations. The preparations were incubated in the presence of both LPS (100µg/mL) and IL-1β (100ng/mL) for 18 hours defined as "Inflammatory" conditions. To evaluate the effect of SPMs, human SV preparations were also incubated with 100 nM RvE1, RvD1, RvD2, LxA4 and MaR1 for 18 hours. The effects of SPMs on vascular tone were tested by administering the spasmogenic agent, the thromboxane (TxA2) receptor agonist U46619 (10^{-10}-10^{-6}M) at cumulatively increasing concentrations.

Results: Pretreatment of isolated of human SV with RvE1, RvD1 and MaR1 (100nM, 18h) significantly reduced the contractile responses to thromboxane A2 mimetic, U46619 whereas pretreatment with LxA4 and RvD2 (100nM, 18h) had no significant effect on the vascular tone of SV.

Conclusion: In conclusion, our results suggest that at pre-treatment with RvE1, RvD1, and MaR1 could have potential benefits in decreasing graft vasospasm in SV.

This work was supported by funding from a 1001 Research Grant (Project Number: 221S426) funded by the Scientific and Technological Research Council of Turkey (TÜBİTAK)

Keywords: Specialized pro-resolving lipid mediators, resolution of inflammation, human saphenous vein, vascular tone

S7

APELİN, SAKUBİTRİL/VALSARTAN VE KOMBİNASYONUNUN RATLARDA DOKSORUBİSİN İLE İNDÜKLENEN KALP YETMEZLİĞİNDE PROFİLAKTİK ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Mehmet GÜNATA[1], Seyhan POLAT[1], Elif TAŞLIDERE[2], Onural ÖZHAN[1], Necip ERMİŞ[3], Burhan ATEŞ[4], Hakan PARLAKPINAR[1], H. Ahmet ACET[1]

[1]*İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Malatya, Türkiye*

[2]*İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Malatya, Türkiye*

[3]*İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, Malatya, Türkiye*

[4]*İnönü Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Anabilim Dalı, Malatya, Türkiye*

Amaç: Kalp yetmezliği (KY) miyokarddaki yapısal/fonksiyonel bozuklukların neden olduğu, ventriküler dolumun veya ejeksiyon fraksiyonunun bozulmasına neden olan klinik bir sendromdur. Araştırmamızda apelin, sakubitril/valsartan (SV) ve kombinasyonunun doksorubisin (DOX) ile oluşturulan KY'deki profilaktik etkilerinin karşılaştırılması amaçlandı.

Gereç-Yöntem: Çalışmada 4 aylık (250-300 g) toplam 50 adet Sprague Dawley ırkı erkek sıçanlar basit randomize tek kör olarak Kontrol (n=8), DOX (n=12), Apelin+DOX (n=10), SV+DOX (n=10) ve Apelin+SV+DOX (n=10) gruplarına ayrıldı. İki haftalık bir süre içinde 6X2,5 mg/kg (toplamda 15 mg/kg) olacak şekilde intraperitoneal (ip) yolla DOX verilerek KY modeli indüklendi. Aynı süre içinde apelin grubuna ip yoldan 20 nmol/kg/gün apelin, SV+DOX grubuna per-oral yoldan 68 mg/kg/gün SV ve Apelin+SV+DOX grubuna apelin, SV ve DOX uygulandı. Deney sonunda ekokardiyografi (EKO) ve invazif hemodinamik ölçümler yapıldı. Kalp, aort dokusu ve kan alınarak histopatolojik ve ELISA yöntemiyle incelemeler yapıldı ve elde edilen veri seti uygun istatistiksel yöntemlerle test edildi.

Bulgular: Apelin+SV+DOX grubunda kalp ağırlığında iyileşme, SV+DOX ve Apelin+SV+DOX gruplarında mortalitede azalma, SV verilen her iki grupta da kontrol grubuna göre kalp hızında azalma tespit edildi. Dox, SV+DOX ve Apelin+SV+DOX grubunda sistolik kan basıncında azalma; hem SV+DOX hem de Apelin+SV+Dox grubunda diyastolik ve ortalama kan basıncında azalma görüldü. DOX grubunda sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF) ve sol ventrikül sistolik fraksiyonel kısalma (LVFS)'da azalma, SV+DOX ve Apelin+SV+DOX grubunda ise artış tespit edildi. Histopatolojik incelemelerde DOX grubunda dejenere kardiyomiyosit, vakuolizasyon, hemoraji, infiltrasyon, kollajen artışı, matriks metalloproteinaz (MMP)-2 ve MMP-9 artış, tüm profilaktik gruplarda ise iyileşmeler görüldü. Biyokimyasal sonuçlar açısından ise istatistiksel anlamlı düzeyde bir değişiklik gözlenmedi.

Sonuç: DOX ile indüklenen kalp yetmezliğinde SV daha fazla olmak üzere Apelin, SV ve kombinasyonun EKO ve histopatolojik olarak önemli iyileşmeler sağladığı bulundu. Bununla birlikte, sonuçlarımızı destekleyecek ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Bu çalışmamız, TCD-2020-2223 kodu ile İnönü-BAP tarafından desteklenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Doksorubisin, apelin, sakubitril valsartan, kalp yetmezliği, rat

O7

COMPARISON OF THE PROPHYLACTIC EFFECTS OF APELIN, SACUBITRIL/VALSARTAN AND COMBINATION IN DOXORUBICIN-INDUCED HEART FAILURE IN RATS

Mehmet Gunata[1], Seyhan Polat[1], Elif Taslidere[2], Onural Ozhan[1], Necip Ermis[3], Burhan Ates[4], Hakan Parlakpinar[1], H. Ahmet Acet[1]

[1]*İnönü University Faculty of Medicine, Department of Medical Pharmacology, Malatya, Türkiye*

[2]*İnönü University Faculty of Medicine, Department of Histology and Embryology, Malatya, Türkiye*

[3]*İnönü University Faculty of Medicine, Department of Cardiology, Malatya, Türkiye*

[4]*İnönü University, Faculty of Arts and Sciences, Department of Chemistry, Malatya, Türkiye*

Objectives: Heart failure (HF) is a clinical syndrome caused by structural/functional disorders in the myocardium, resulting in impaired ventricular filling or ejection fraction. Our study aimed to compare the prophylactic effects of apelin, sacubitril/valsartan (SV) and its combination with doxorubicin (DOX) on HF-induced HF.

Materials-Methods: In the study, a total of 50 4-month-old (250-300 g) Sprague Dawley male rats were randomly randomized, single-blinded, into Control (n=8), DOX (n=12), Apelin+DOX (n=10), SV+DOX (n=10) and Apelin+SV+DOX (n=10) groups. HF model was induced by administering DOX intraperitoneally (ip) at 6X2.5 mg/kg (15 mg/kg in total) over a two-week period. During the same period, 20 nmol/kg/day apelin was administered ip to the apelin group, 68 mg/kg/day SV was administered per-orally to the SV+DOX group, and apelin, SV and DOX were administered to the Apelin+SV+DOX group. At the end of the experiment, echocardiography (ECHO) and invasive hemodynamic measurements were performed. Heart, aortic tissue and blood were collected and examined using histopathological and ELISA methods, and the obtained data set was tested with appropriate statistical methods.

Results: An improvement in heart weight was detected in the Apelin+SV+DOX group, a decrease in mortality was detected in the SV+DOX and Apelin+SV+DOX groups, and a decrease in heart rate was detected in both groups given SV compared to the control group. Decrease in systolic blood pressure in Dox, SV+DOX and Apelin+SV+DOX groups; A decrease in diastolic and mean blood pressure was observed in both the SV+DOX and Apelin+SV+Dox groups. A decrease in left ventricular ejection fraction (LVEF) and left ventricular systolic fractional shortening (LVFS) was detected in the DOX group, while an increase was detected in the SV+DOX and Apelin+SV+DOX groups. Histopathological examinations showed degenerated cardiomyocytes, vacuolization, hemorrhage, infiltration, increased collagen, matrix metalloproteinase (MMP)-2 and MMP-9 increases in the DOX group, and improvements were observed in all prophylactic groups. In terms of biochemical results, no statistically significant change was observed.

Conclusions: It was found that Apelin, SV and the combination provided significant improvements in ECHO and histopathology, with SV being greater in DOX-induced heart failure. However, further studies are needed to support our results. This work was supported by İnönü-BAP with the code TCD-2020-2223.

Keywords: Doxorubicin, apelin, sacubitril valsartan, heart failure, rat

S8

DAPAGLİFLOZİN'İN DİYABETİK VE NONDİYABETİK HASTALARDAN İZOLE EDİLEN İNTERNAL MAMARİYAL ARTER VE SAFEN VEN BYPASS GREFTLERİNİN VASKÜLER REAKTİVİTESİ ÜZERİNE ETKİSİ

Aylin VİDİN ŞEN[1], B. Sönmez UYDEŞ DOĞAN [2], Uğur KISA [3], Cevdet Uğur KOÇOĞULLARI[3], Önder TESKIN[4], F. Ilkay ALP YILDIRIM[2]

[1]İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmakoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

[2]İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

[3]Dr. Siyami Ersek Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Eğitim Araştırma Hastanesi, Kalp ve Damar Cerrahisi Kliniği, İstanbul, Türkiye

[4]Biruni Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Amaç: Sodyum glukoz ko-transporter-2 (SGLT-2) inhibitörleri renal glukoz reabsorbsiyonunu inhibe ederek plazma glukoz düzeylerini azaltan yeni bir antidiyabetik ilaç grubudur. SGLT-2 inhibitörlerinin glisemik kontrolden bağımsız olarak kardiyovasküler olay riskini azalttığı bildirilmiştir. Bu çalışmada koroner arter bypass materyali olarak kullanılan insan safen ven (SV) ve internal mamariyal arter (IMA) greftlerinde diyabet ve hiperglisemik koşulların ve bu koşullarda SGLT-2 inhibitörü Dapagliflozin'in vasküler reaktivite üzerine etkilerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Diyabetik ve nondiyabetik hastalardan izole edilen IMA ve SV bypass greftleri normoglisemik koşullarda (5,5 mM glukoz) ve/veya hiperglisemik koşullarda (25 mM glukoz), 0,5 µM Dapagliflozin ile 16 saat inkübe edilmiştir. İnkübasyon sonunda damarlar izole organ banyosu sistemine yerleştirilmiştir. Potasyum klorür (KCl, 10-100 mM) ve fenilefrin (10^{-8}-10^{-4} M) ile kasılma yanıtları; asetilkolin (10^{-9}-10^{-4} M) ve sodyum nitroprussiyat (10^{-8}-10^{-4}M) ile sırasıyla endotel ve düz kas aracılı gevşeme yanıtları değerlendirilmiştir.

Bulgular: Diyabetik hastalardan izole edilen IMA greftlerinin hiperglisemik ortamda inkübasyonu, KCl kasılma yanıtlarında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artışa neden olmuş , fenilefrin ile oluşan kasılma yanıtlarında ise anlamlı değişikliğe neden olmamıştır. Dapagliflozin, hiperglisemik koşullarda elde edilen KCl ve fenilefrin aracılı kasılma yanıtlarını anlamlı düzeyde azaltmıştır. Diyabetik hastalardan izole edilen SV greftlerinin hiperglisemik ortamda inkübasyonu, fenilefrin kasılma yanıtlarını belirgin olarak arttırırken, Dapagliflozin ile inkübasyon kasılma yanıtlarını normalize etmiştir. Deneysel hiperglisemik koşullar diyabetik hastalardan izole edilen IMA greftlerinde asetilkolin aracılı gevşeme yanıtlarını anlamlı düzeyde azaltmış, Dapagliflozin ile inkübasyon ise bu azalmayı geriye çevirmiştir. Nondiyabetik hastalardan izole edilen IMA greftlerinde hiperglisemik koşullar ve/veya Dapagliflozin inkübasyonu vasküler reaktivitede belirgin bir değişikliğe neden olmamıştır. Öte yandan, hiperglisemik koşullar, diyabetik ve nondiyabetik hastalardan izole edilen SV greftlerinde KCl ve fenilefrin kasılma yanıtlarını arttırmış, Dapagliflozin ile inkübasyon ise fenilefrin yanıtlarındaki artışı engellemiştir.

Sonuç: Dapagliflozin'in diyabetik ve nondiyabetik hastalardan izole edilen bypass greftleri IMA ve SV reaktivitesinde oluşturduğu olumlu değişikliklerin greft vasospazmının önlenmesine ve SGLT-2 inhibitörlerinin pleiotropik etkilerine önemli bir katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Dapagliflozin, safen ven, internal mamariyal arter, vasküler reaktivite, diabetes mellitus

O8

EFFECTS OF DAPAGLIFLOZIN ON VASCULAR REACTIVITY OF INTERNAL MAMMARY ARTERY AND SAPHENOUS VEIN BYPASS GRAFTS ISOLATED FROM DIABETIC AND NONDIABETIC PATIENTS

Aylin Vidin Şen[1] B. Sönmez Uydeş Doğan [2], Uğur Kısa [3], Cevdet Uğur Koçoğulları [3], Önder Teskin [4], F. İlkay Alp Yıldırım[2]

[1]Department of Pharmacology, Institute of Graduate Studies in Health Sciences, Istanbul University, Istanbul, Turkey

[2]Department of Pharmacology, Istanbul University, Faculty of Pharmacy, Istanbul, Turkey

[3]Department of Cardiovascular Surgery, Dr. Siyami Ersek Thoracic and Cardiovascular Surgery Education Research Hospital, Istanbul, Turkey

[4]Department of Cardiovascular Surgery, Biruni University, İstanbul, Turkey

Objectives: Sodium-glucose co-transporter-2 (SGLT-2) inhibitors are a novel class of antidiabetic drugs reducing plasma glucose levels by inhibiting renal glucose reabsorption. It has been reported that SGLT-2 inhibitors reduce the incidence of major adverse cardiovascular events independently from glycemic control. This study aimed to evaluate the effects of diabetes and hyperglycemic conditions, as well as the SGLT-2 inhibitor Dapagliflozin, on vascular reactivity in human saphenous vein (SV) and internal mammary artery (IMA) grafts used as coronary artery bypass material.

Materials and Methods: Grafts isolated from diabetic and nondiabetic patients were incubated for 16 h in a normoglycemic (5.5 mM glucose) and/or hyperglycemic (25 mM glucose) medium with 0.5 µM Dapagliflozin. After incubation, the rings were placed in an isolated organ bath system. Contractions to potassium chloride (KCl, 10-100 mM) and phenylephrine (10^{-8}–10^{-4} M) were evaluated, and relaxation responses to acetylcholine (10^{-9}–10^{-4} M) and sodium nitroprusside (10^{-8}–10^{-4} M) were assessed to evaluate endothelial and smooth muscle function, respectively.

Results: Hyperglycemic conditions significantly increased contraction responses to KCl but did not result with significant changes in phenylephrine-induced contraction responses in IMA grafts isolated from diabetic patients. Dapagliflozin significantly reduced KCl and phenylephrine contractions under hyperglycemic conditions. Hyperglycemic conditions significantly increased phenylephrine contractions in SV grafts isolated from diabetic patients, which were normalized by incubation with Dapagliflozin. In IMA grafts isolated from diabetic patients, hyperglycemic conditions significantly reduced acetylcholine-induced relaxation responses, which is normalized by Dapagliflozin. Hyperglycemic conditions and/or Dapagliflozin incubation did not result significant changes in vascular reactivity in IMA grafts isolated from nondiabetic patients. Morover hyperglycemic conditions increased KCl and phenylephrine contractions in SV grafts isolated from both diabetic and nondiabetic patients, while incubation with Dapagliflozin prevented the increase in phenylephrine responses.

Conclusion: The beneficial changes induced by Dapagliflozin in the reactivity of bypass grafts IMA and SV are believed to provide an important contribution to the prevention of graft spasm as well the pleiotropic effects of SGLT-2 inhibitors.

Keywords: Dapagliflozin, saphenous vein, internal mammary artery, vascular reactivity, diabetes mellitus

S9

TİMOLÜN SIÇAN İZOLE İLEUMUNDA OLUŞTURULAN KASILMA VE ELEKTRİKSEL ALAN UYARIMI (EFS) YANITLARI ÜZERİNE ETKİLERİ VE BU ETKİLERİN MEKANİZMALARININ ARAŞTIRILMASI

Elif DEMİRTAŞ, Halit Güner ORHAN, Ariyan TEIMOORI, Nargiz ZEYNALOVA, Selda EMRE AYDINGÖZ, Meral TUNCER

Başkent Üniversitesi, Ankara, Türkiye

Giriş ve Amaç: Barsak motilite bozuklukları ve ilişkili hastalıklar sık görülen ve yaşam kalitesini olumsuz etkileyen durumlardır. Timol, halk arasında çeşitli amaçlarla kullanılan ve son yıllarda çok sayıda çalışmaya konu olmuş bitki kaynaklı fenolik bir bileşendir. Bu çalışmada timolün sıçan ileumunda asetilkolin, potasyum klorür ve elektriksel alan uyarımı (EFS) ile oluşturulan kasılmalar üzerine etkilerini ve bu etkilerin mekanizmalarını ortaya koymayı amaçladık.

Gereç – Yöntem: Bu çalışma ****** ****** Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu tarafından onaylanmış (Proje no:DA23/07) ve ****** ****** Araştırma Fonunca desteklenmiştir. Çalışmada 30 adet yetişkin, Sprague-Dawley, erkek sıçan kullanıldı. Sıçanlardan çıkarılan ileum dokuları Tyrode solüsyonu içerisinde izole organ banyosuna asıldı. Dokulara asetilkolin veya potasyum klorür non-kümülatif uygulanarak konsantrasyon-yanıt eğrileri elde edildi. Ardından banyolara 10^{-4},10^{-5},10^{-6} M timol ve timolün çözücüsü dimetil sülfoksit (DMSO) ayrı ayrı eklenerek asetilkolin ve potasyum klorür yanıtları tekrarlandı. EFS deneylerinde ise her dokuya EFS (1-30 Hz, 50 V, 2 msn duration) uygulandı. Daha sonra banyolara atropin 10^{-6} M, guanetidin 10^{-6} M, lidokain 10^{-3} M, L-NAME 10^{-4} M, ketanserin 10^{-5} M, kinakrin 10^{-5} M, nifedipin 10^{-6} M, DMSO ve timol 10^{-4},10^{-5},10^{-6} M ayrı ayrı eklenerek EFS uyarıları tekrarlandı. Deney sonunda dokular tartıldı. Kasılmalar (g) ıslak doku ağırlıklarına oranlanarak standardize edildi. Veriler iki yönlü ANOVA, çoklu karşılaştırmalar Wilcoxon testiyle analiz edildi. $P<0,05$ değeri anlamlı kabul edildi.

Bulgular: Timol 10^{-4} M konsantrasyonda hem asetilkolin hem potasyum aracılı kasılmaları inhibe etti. EFS cevapları iki bileşenli (fazik ve tonik) idi. Fazik bileşen atropin, kinakrin, lidokain ve nifedipin ile tonik bileşen ise ketanserin, lidokain, nifedipin ve kinakrin ile baskılanırken, L-NAME her iki bileşende kasıcı etki yaptı. Timol 10^{-4} M konsantrasyonda EFS'nin her iki bileşenini baskıladı. DMSO'nun agonist veya EFS yanıtlarına etkisi gözlenmedi.

Tartışma ve Sonuç: Timolün asetilkolin, potasyum klorür ve EFS'ye bağlı ileum kontraksiyonlarını baskıladığı gözlendi. Etkisinin kalsiyum kanal blokörü nifedipin, fosfolipaz A_2 inhibitörü kinakrin ve sodyum kanal blokörü lidokain ile aynı yönde olduğu görüldü. Bu özellikleriyle barsak motilite bozukluklarının tedavisinde kullanılabilecek bir aday olduğu düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: timol, sıçan, ileum, elektriksel alan uyarımı

O9

INVESTIGATION OF THE EFFECT OF THYMOL ON CONTRACTION AND ELECTRICAL FIELD STIMULATION (EFS) RESPONSES ON ISOLATED RAT ILEUM AND THE MECHANISM OF THIS EFFECT

Elif DEMİRTAŞ[1], H. Güner ORHAN[1], Ariyan TEIMOORI[1], Nargiz ZEYNALOVA[1], Selda EMRE AYDINGÖZ[1], Meral TUNCER[1]

[1]*Başkent University Faculty of Medicine, Department of Pharmacology*

Objectives: Gastrointestinal motility disorders and related diseases are common conditions that negatively affect quality of life.Thymol,is a plant-derived phenolic component,used by people for various purposes.Recently,there has been numerous research about thymol.In this study,we aimed to investigate the effects of thymol on the contractions induced by acetylcholine,potassium chloride,or electrical field stimulation (EFS) in isolated rat ileum and the mechanism of these effects.

Materials-Methods: This study was approved by Baskent University Ethical Committee for Experimental Research on Animals (Project no:DA23/07) and supported by Baskent University Research Fund.Thirty adult male Sprague-Dawley rats were used.Ileal segments of rats were isolated and placed in organ baths including Tyrode solution.Concentration-response curves were obtained by non-cumulative administration of acetylcholine or potassium chloride into the organ baths.Then thymol (10^{-4},10^{-5},10^{-6} M) and its solvent dimethyl sulfoxide (DMSO) were added into the baths separately and agonists were administered again.In EFS experiments,EFS (1-30 Hz,50 V,2 msn duration) was applied to each tissue.Subsequently atropine (10^{-6} M),guanethidine (10^{-6} M),lidocaine (10^{-3} M),L-NAME (10^{-4} M),ketanserine (10^{-5} M),quinacrine (10^{-5} M),nifedipine (10^{-6} M),DMSO, and thymol (10^{-4},10^{-5},10^{-6} M) were applied to tissues one by one, and EFS was repeated.At the end of each experiment,wet tissue weight was measured and the responses were evaluated as response (g)/wet tissue weight (g).Data were analyzed with two-way ANOVA and Wilcoxon test.The significance limit was determined as $P<0.05$.

Results: Thymol (10^{-4} M) inhibited both acetylcholine and potassium chloride-mediated contractions.EFS responses had two components:phasic and tonic.The phasic component was suppressed by atropine,quinacrine,lidocaine,and nifedipine.The tonic component was suppressed by ketanserine,lidocaine,nifedipine,and quinacrine.L-NAME had a contracting effect on both components.10^{-4} M concentration of thymol suppressed both components of EFS.DMSO has no effect on agonist or EFS responses.

Conclusions: The contractions mediated by acetylcholine,potassium chloride, and EFS were suppressed by thymol.It was observed that the effect of thymol was in the same direction as calcium channel blocker nifedipine,phospolipase-A_2 inhibitor quinacrine and sodium channel blocker lidocaine.With these properties, it is thought to be a candidate for the treatment of motility disorders.

Keywords: thymol, rat, ileum, electrical field stimulation

S10

İYİ BİR TIP DOKTORUNU BELİRLEYEN NİTELİKLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ İÇİN YAPAY ZEKA DESTEKLİ BECERİ İZLEME ELEKTRONİK PORTFÖY SİSTEMİ: TIP EĞİTİMİ İÇİN BİR ÇERÇEVE

Ahmet ALTUN

Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi

Yetkin bir doktorun özelliklerini tanımlamak, sadece bilgiyi değil; önemli ölçüde klinik becerileri ve tutumları da içerir. Ancak, tıp eğitiminin geleneksel çerçeveleri genellikle, beceri ve tutumların izlenmesi ve değerlendirilmesindeki doğal zorluklar nedeniyle bilgiyi vurgular. Artan öğrenci popülasyonu ve azalan profesör sayısı ile, bu hayati niteliklerin etkin ve kesin bir değerlendirilmesi zorunlu hale gelir.

Bu acil ihtiyaca yanıt olarak, bu çalışma tıp eğitimi için özel olarak hazırlanmış yapay zeka destekli elektronik portföy sistemlerinin benimsenmesini tanıtıyor. Bu sistemler, sadece akademik başarıların ötesinde, öğrencilerin klinik becerileri ve tutumları üzerine ayrıntılı verileri sistematik bir şekilde yakalamak için tasarlanmıştır. Yapay zekanın muazzam yeteneklerini kullanarak, bu sistemler sadece her öğrencinin beceri setinin nüanslarını ayrıştırmakla kalmaz, aynı zamanda hasta bakımına karşı tutumlarının inceliklerini de ayırt edebilir.

Yapay zeka ile geliştirilmiş portföyün temel amacı, gözlemcilerin aşırı iş yükünü azaltırken, saf bilgiden daha az ölçülebilir alanlarda bir öğrencinin ilerlemesi üzerine kapsamlı bir perspektif sunmaktır. Bu karmaşık verileri kullanarak, AI sistemi öğrencilerin güçlü yönlerini ve öğrencilerdeki geliştirilebilecek potansiyel alanları eşi görülmemiş bir hassasiyetle belirleyebilir.

Ek olarak, önerilen sistem, öğrencilere haftalık temelde bireyselleştirilmiş rehberlik sağlayan dinamik bir geri bildirim mekanizması sunar. Bu sürekli geri bildirim akışı, öğrencilerin klinik becerilerini geliştirmelerine ve tutumlarını rafine etmelerine yardımcı olan bir katalizör görevi görür ve böylece onları yetkin bir tıp profesyonelinin zirvesine daha yakın hale getirir.

Özetle, yapay zeka destekli elektronik portföylerin yenilikçi entegrasyonu, tıp eğitiminin öğrencilerinde klinik becerileri ve tutumları değerlendirmesi ve beslemesi şeklini devrim niteliğinde değiştirebilir. Bu bütünsel yaklaşım, sadece geleceğin doktorlarının akademik gücünü sağlamakla kalmaz, daha da önemlisi onların empatik ve yetenekli uygulayıcılar olarak evrimleşmelerini teşvik eder, böylece gerçekten iyi bir doktoru neyin oluşturduğu temel sorusuna yanıt verir.

Anahtar Kelimeler: Beceri, tutum, yapay zeka, elektronik portföy

O10

AI-ASSISTED SKILL TRACKING ELECTRONIC PORTFOLIO SYSTEM FOR EVALUATING THE QUALITIES THAT MAKE A GOOD MEDICAL DOCTOR: A FRAMEWORK FOR MEDICAL EDUCATION

Ahmet ALTUN

Sivas Cumhuriyet University Medical School

Defining the characteristics of a proficient doctor encompasses more than just knowledge; it significantly involves clinical skills and attitudes. However, the traditional frameworks of medical education often emphasize knowledge due to the inherent challenges in monitoring and evaluating skills and attitudes. With an increasing student population and a declining number of professors, an efficient and precise assessment of these pivotal attributes becomes imperative.

To address this pressing need, this study introduces the adoption of AI-assisted electronic portfolio systems tailored for medical education. Such systems are designed to methodically capture detailed data on students' clinical skills and attitudes, beyond the realm of mere academic achievements. By harnessing the immense capabilities of artificial intelligence, these systems can not only parse through the nuances of each student's skillset but also discern the subtleties in their attitudes towards patient care.

The primary objective of the AI-enhanced portfolio is to reduce the overwhelming workload of observers while offering a comprehensive perspective on a student's progress in the fields less quantifiable than pure knowledge. By leveraging this intricate data, the AI system can pinpoint the strengths and potential areas of improvement in students with unprecedented precision.

Additionally, the proposed system offers a dynamic feedback mechanism, providing individualized guidance to students on a weekly basis. This continuous stream of feedback acts as a catalyst for students to enhance their clinical skills and refine their attitudes, thereby aligning them closer to the epitome of a competent medical professional.

In summary, the innovative integration of AI-assisted electronic portfolios can revolutionize how medical education assesses and nurtures clinical skills and attitudes in its students. This holistic approach not only ensures the academic prowess of future doctors but more crucially fosters their evolution into empathetic and skilled practitioners, addressing the core question of what truly constitutes a good doctor.

Keywords: Skill, attitude, artificial intelligence, electronic portfolio

Diğer / Other

S11

İNTRAUTERİN BÜYÜME GERİLİĞİ İLE KOMPLİKE GEBELİKLERDEN İZOLE EDİLEN UMBİLİKAL ARTER VE MYOMETRİAL DÜZ KASTA GÖRÜLEN FONKSİYONEL VE HİSTOLOJİK DEĞİŞİKLİKLER

Mustafa ŞENGÜL[1], Barış KARADAŞ[2], Selin ACAR ŞAHAN[2], Fatma ŞİMŞEK[3], Ersan HOROZ[2], **Işık Cem ÖZOK**[2], Tijen KAYA TEMIZ[2]

[1]İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

[2]İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

[3]İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Amaç: İntrauterin Büyüme Geriliği (IUGR), fetüsün normal büyüme potansiyeline ulaşamamasıdır ve infantlarda olumsuz sonuçlarla ilişkilidir. Çalışmamızın amacı, IUGR ile komplike gebelerden alınan insan umbilikal arteri (İUA) ve miyometriyum düz kasındaki L-tipi Ca^{+2} kanallarının ve büyük iletkenlikli Ca^{+2} ile aktive edilmiş K^{+} (BKCa) kanallarının aracılık ettiği gevşeme yanıtlarını ve bu dokularda meydana gelen histolojik değişiklikleri araştırmaktır.

Gereç-Yöntem: Çalışmamızda, 14 sağlıklı ve 14 IUGR ile komplike gebeden alınan İUA ve myometrium dokularının düz kas reaktivitesi ve histolojik özellikleri izole doku banyosu ve immunohistokimyasal analiz yöntemleri kullanılarak değerlendirildi.

Bulgular: Nifedipin ve NS11021(BKCa Kanal Açıcı), hem kontrol hem de IUGR gruplarından izole edilen İUA ve myometriumda 10^{-8}-10^{-5} M doz aralığında konsantrasyona bağımlı gevşeme yanıtları oluşturdu. İUA'da Nifedipin ve NS11021 ile oluşan bu gevşeme yanıtı, kontrol grubuyla karşılaştırıldığında IUGR grubunda, tüm dozlarda anlamlı olarak arttı (sırasıyla Nifedipin için Emaks±SEM=80,99±3,79 ve 112,30±4,42; p<0,001; NS11021 için Emaks±SEM=74,71±4,10 ve 109,60±5,96; p<0,001) (sırasıyla Nifedipin için pD2±SEM=7,40±0,14 ve 8,05±0,13; p<0,01; NS11021 için pD2±SEM=6,97±0,24 ve 7,90±0,22; p<0,05). Myometriumda ise gevşeme yanıtları kontrol ve IUGR grubunda farklı değildi. Kontrol grubundan alınan umbilikal kord ve myometriumda anti-apoptotik bir yolak olan Bcl-2 antikoru ile şiddetli boyanma (+++) gözlenirken, IUGR grubunda hafif-orta derecede boyanma gözlendi (+/++). Kontrol grubundan alınan umbilikal kord ve myometriumda Hipoksi ile İndüklenen Faktör-1 Alfa (HIF-1α) immünoreaktivitesi gözlenmezken, IUGR grubundan alınan dokularda hafif (+) immünoreaktivite gözlendi.

Sonuç: IUGR'nin patogenezi, İUA düz kasındaki L tipi Ca^{+2} kanalları ve BKCa kanalları aracılı fonksiyonel yanıtlarındaki bozulma ile ilişkili olabilir. IUGR'de apoptozun ve hipoksinin artmış olması bozulmuş fetal büyümeyi düşündürebilir.

Çalışmamız, "Fetal and Pediatric Pathology" dergisinde yayınlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: İnsan umbilikal arteri, İnsan myometriumu, İntrauterin büyüme geriliği, L-Tipi Ca+2 kanalları, BKCa kanalları

O11

FUNCTIONAL AND HISTOLOGICAL ALTERATIONS IN UMBILICAL ARTERY AND MYOMETRIAL SMOOTH MUSCLE ISOLATED FROM HUMAN PREGNANCIES COMPLICATED BY INTRAUTERINE GROWTH RESTRICTION

Mustafa Sengul[1], Baris Karadas[2], Selin Acar-Sahan[2], Fatma Simsek[3] , Ersan Horoz[2], **Isık Cem Ozok[2]**, Tijen Kaya-Temiz[2]

[1]Izmir Katip Celebi University Faculty of Medicine, Department of Obstetrics and Gynecology Izmir, Turkey

[2]Izmir Katip Celebi University Faculty of Medicine, Department of Pharmacology Izmir, Turkey

[3]Izmir Katip Celebi University Faculty of Medicine, Department of Histology and Embryology Izmir, Turkey

Objectives: Intrauterine Growth Restriction (IUGR) is the failure of the fetus to reach its normal growth potential and is associated with adverse outcomes in infants. The aim of our study is to investigate the relaxation responses mediated by L-type Ca^{+2} channels and large-conductance Ca^{+2}-activated K^{+} (BKCa) channels in the human umbilical artery (HUA) and myometrium smooth muscle from IUGR-complicated pregnancies, and to examine the associated histological changes.

Materials-Methods: Smooth muscle reactivity and histological features of HUA and myometrium tissues taken from 14 healthy and 14 pregnant women complicated with IUGR were evaluated using isolated tissue bath and immunohistochemical analysis methods.

Results: Nifedipine and NS11021(BKCa Channel Opener) produced concentration-dependent relaxation responses in the dose range of 10^{-8}-10^{-5} M in HUA and myometrium isolated from both control and IUGR groups. This relaxation response occurring with Nifedipine and NS11021 in HUA increased significantly in the IUGR group at all doses compared to the control group (Emax±SEM=80.99±3.79 and 112.30±4.42 for Nifedipine, $p<0.001$; Emax±SEM=74.71±4.10 and 109.60±5.96 for NS11021, $p<0.001$ respectively) (pD2±SEM=7.40±0.14 and 8.05±0.13 for Nifedipine, $p<0.01$; pD2±SEM=6.97±0.24 and 7.90±0.22 for NS11021, $p<0.05$ respectively). In the myometrium, relaxation responses were not different in the control and IUGR groups. While severe staining (+++) was observed with Bcl-2 antibody -an anti-apoptotic pathway- in the umbilical cord and myometrium taken from the control group, mild-moderate staining was observed (+/++) in the IUGR group. While no Hypoxia-Induced Factor-1 Alpha (HIF-1α) immunoreactivity was observed in the umbilical cord and myometrium taken from the control group, mild (+) immunoreactivity was observed in the tissues taken from the IUGR group.

Conclusions: The pathogenesis of IUGR may be related to the impairment of functional responses mediated by L-type Ca^{+2} channels and BKCa channels in the HUA smooth muscle. Increased apoptosis and hypoxia in IUGR may suggest impaired fetal growth.

Our study was published in the journal "Fetal and Pediatric Pathology".

Keywords: Human umbilical artery, Human myometrium, İntrauterine growth restriction, L-type Ca+2 Channels, BKCa Channels

S12

İNSAN TUBA UTERİNA DOKUSUNDA HİYOSİN-N-BUTİL BROMÜR VE DİKLOFENAK SODYUMUN İN-VİTRO ETKİSİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Mustafa ŞENGÜL[1], Barış KARADAŞ[2], **Selin ACAR ŞAHAN**[2], Ozan ÖZTÜRK [2], Hüseyin YILMAZ [2], Fatma ŞIMŞEK [3], Tijen KAYA TEMIZ [2]

[1]İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

[2]İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

[3]İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Amaç: Fallop tüpü (tuba uterina) patolojileri önemli infertilite nedenlerinden biridir. Tüp açıklığının belirlenmesinde spazmlara bağlı olarak yanlış pozitiflik görülebilmektedir. Yanlış pozitifliği önlemek için premedikasyonda antispazmodik bir ilaç olan hyosin-N-butil bromür kullanılır. Çeşitli deneysel çalışmalarda diklofenak'ın düz kasları gevşetici etkisi gösterilmiş, ancak tuba uterina'da etkisi araştırılmamıştır. Çalışmamızın amacı, tubal oklüzyonun belirlenmesi sırasında premedikasyon amacıyla kullanılan hyosin-N-butil bromüre alternatif bir ilaç olabilecek diklofenak'ın tubal düz kas üzerindeki in-vitro etkisini araştırmaktır.

Gereç-Yöntem: 7 sağlıklı kadından bilateral tubal ligasyon sonrası fallop tüpleri alındı. İzole doku banyosu deneyleri ile in-vitro kontraktilite çalışmaları yapılırken, immünohistokimyasal yöntem ile histolojik çalışmalar yapıldı.

Bulgular: Diklofenak sodyum ve hiyosin-N-butil bromür ortalama bazal basıncı anlamlı olarak değiştirmezken, KCl ile indüklenen kasılma yanıtlarını tüm dozlarda (10^{-6} M, 10^{-5} M, 10^{-4} M, $3X10^{-4}$ M) istatistiksel anlamlı olarak azalttı. Diklofenak sodyum ve hiyosin-N-butil bromürün KCl ile kasılmış dokular üzerindeki gevşetici etkisi tüm dozlarda birbirinden anlamlı olarak farklı değildi (Diklofenak için Emaks±SEM=%37,96±5,91; Hyosin için Emaks±SEM=%26,89±6,38; her iki grup için n=10; p=0,22). Bu bulgu, diklofenak sodyumun fallop tüpü üzerindeki in-vitro gevşetici etkisinin, hiyosin-N-butil bromürün etkisine benzer olduğunu göstermektedir. Diklofenak siklooksijenaz (COX) enzimlerini inhibe eder ve kasılmış dokudaki gevşetici etkisi, COX ürünü bazı prostaglandinlerin inhibisyonuna bağlı olabilir. Çalışmamızda COX-2 primer antikoru ile kontrol grubundaki dokular hafif bir boyanma (+) gösterirken, diklofenak uygulanmış grupta boyanma gözlenmemiştir. Bu bulgu, diklofenak'ın tuba uterinadaki etkisinin kasılmaya neden olan COX-2 ürünlerinin inhibisyonuna bağlı olabileceğini göstermektedir.

Sonuç: Diklofenak sodyum, fallop tüplerini gevşetmede hiyosin-N-butil bromür kadar etkilidir. Diklofenak sodyumun analjezik özelliğinin yanı sıra, tubal düz kası gevşetici etkisinin de bulunması, tubal oklüzyonun belirlenmesi sırasında hiyosin-N-butil bromüre alternatif bir ilaç olarak kullanılabileceğini göstermektedir. Düz kas gevşetici etkisinde COX-2 inhibisyonunun rolü olabilir. Bu konuda daha ileri araştırmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: diklofenak sodyum, hiyosin-N-butil bromür, fallop tüpü, in-vitro, tubal oklüzyon

O12

COMPARISON OF THE IN-VITRO EFFECT OF HYOSCINE-N-BUTYL BROMIDE AND DICLOFENAC SODIUM IN HUMAN TUBA UTERINA

Mustafa Sengul[1], Baris Karadas[2] , **Selin Acar-Sahan[2]** , Ozan Ozturk[2] , Huseyin Yılmaz[2] , Fatma Simsek[3] , Tijen Kaya-Temiz[2]

[1]Izmir Katip Celebi University Faculty of Medicine, Department of Obstetrics and Gynecology Izmir, Turkey

[2]Izmir Katip Celebi University Faculty of Medicine, Department of Pharmacology Izmir, Turkey

[3]Izmir Katip Celebi University Faculty of Medicine, Department of Histology and Embryology Izmir, Turkey

Objective: Fallopian tube (tuba uterina) pathologies are one of the important causes of infertility. False positivity can be seen due to spasms in the determination of tube opening. An antispasmodic drug, hyoscine-N-butyl bromide, is used in premedication to prevent false positives. The smooth muscle relaxant effect of diclofenac has been demonstrated in various experimental studies, but its effect on the tuba uterina has not been investigated. The aim of our study is to investigate the in-vitro effect of diclofenac, which could be an alternative medication to hyosine-N-butyl bromide used for premedication during the determination of tubal occlusion, on tubal smooth muscle.

Materials-Methods: Fallopian tubes were retrieved from 7 healthy woman after bilateral tubal ligation. While in-vitro contractility studies were performed with isolated tissue bath experiments, histological studies were performed with the immunohistochemical method.

Results: While diclofenac sodium and hyoscine-N-butyl bromide did not significantly change the mean basal pressure, they decreased the contractions induced by KCl at all doses (10^{-6} M, 10^{-5} M, 10^{-4} M, $3X10^{-4}$ M) statistically significantly. The relaxant effect of diclofenac sodium and hyoscine-N-butyl bromide on KCl-contracted tissues was not significantly different in all doses (Emax±SEM for diclofenac=%37.96±5.91;Emax±SEM for hyoscine=%26.89±6.38; p=0.22). This finding indicates that the in-vitro relaxant effect of diclofenac sodium on the fallopian tube is similar to hyoscine-N-butyl bromide. Diclofenac inhibits cyclooxygenase(COX) enzymes and its relaxant effect in contracted tissue may be due to inhibition of some COX-product prostaglandins. In our study, while the tissues in the control group showed a weak staining (+) with COX-2 primary antibody, no staining was observed in the diclofenac applied group. This finding suggests that the effect of diclofenac on the tuba uterina may be due to the inhibition of COX-2 products that cause contraction.

Conclusions: Diclofenac sodium is as effective as hyoscine-N-butyl bromide at relaxing the fallopian tubes. In addition to its analgesic properties, diclofenac sodium also has a relaxing effect on tubal smooth muscle, indicating that it can be used as an alternative drug to hyoscine-N-butyl bromide during the determination of tubal occlusion. COX-2 inhibition may play a role in its smooth muscle relaxant effect. Further research is needed in this regard.

Keywords: diclofenac sodium, hyoscine-N-butyl bromide, fallopian tube, in-vitro, tubal occlusion

S13

METAMİZOL SODYUMUNUN YARA İYİLEŞMESİ ÜZERİNDEKİ ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Aygül DURDURUR ÇİN[1], Taner ÇİN[2], Hakan ERGÜN[1]

[1]*Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji ABD, ANKARA, Türkiye*

[2]*Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji ABD, ANKARA, Türkiye*

Amaç: Yara iyileşmesi vücuttaki hasarın onarılmasını sağlayan hayati bir süreçtir. Çalışmamız, yara iyileşmesini hızlandırmak, iyileşme sürecini geliştirmek ve hastaların yaşam kalitesini yükseltmek amacıyla yeni stratejiler geliştirmeyi hedeflemektedir. Bir non-opioid analjezik ve antipiretik olan metamizolün aynı zamanda vasküler düz kas gevşetici etkisi bulunmaktadır. Ağrılı olan yara iyileşme süreçlerinde alternatifler içerisinde metamizol kullanımının analjezi ihtiyacını karşılamasının yanında yara iyileşme süresini de kısaltabileceği hipoteziyle, metamizolün yara iyileşme süreci üzerindeki potansiyel etkilerinin kapsamlı şekilde incelenmesi amaçlanmıştır.

Gereç-Yöntem: Projemizdeki *in-vivo* deneylerde 12-16 haftalık dişi Wistar albino sıçanlarda açık yara ve soğuk yanık yara modeli uygulanması planlanmıştır. Her iki modelde bilateral oluşturulan yaralar daire şeklindedir(R=6mm). Sıçanlar eşit gruplara ayrılmış (n=8) ve preoperatif 1.saatte başlanan intraperitoneal uygulamalar (metamizol sodyum 50mg/kg, diklofenak sodyum 2.5mg/kg, diğer gruplarla aynı hacimde SF) 3 gün boyunca günde 2 kez 12 saat arayla uygulanmıştır. Sıçanlar 10 gün takip edilmiştir, iyileşme süreci 0.,7. ve 10. günde fotoğraflanmıştır. Deney sonunda örnekler histopatolojik incelemelere uygun şekilde çıkarılmıştır. *in-vitro* deneylerde ise gerçek zamanlı otomatik ölçümlerle metamizolün hücre proliferasyonu üzerine etkileri ve "wound healing assay" ile metamizolün yara iyileşmesindeki hücre hareketlerine etkileri araştırılacaktır.

Bulgular: Yapılan gözlemler açık yara iyileşmesinde 7. gün ölçümlerinin kabuk oluşumu nedeniyle yanıltıcı olabileceğini ve yara iyileşme sürecindeki farklılıkların 10. gün ölçümleriyle saptanabileceğini göstermiştir. Yaraların ilk haline göre hesaplanan 10.gündeki iyileşme yüzdeleri ortalamaları diklofenak grubunda %82.20(±4.08), kontrol grubunda %75.10(±18.84) ve metamizol grubunda ise %91.23(±7.23) olarak bulunmuştur. *One-way ANOVA* analiziyle istatistiksel olarak anlamlı bir fark(p=0.042) saptanmış, *post-hoc* analizlerle ise metamizol grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı iyileşme yüzdesi farkı gösterilmiştir(p=0.033).

Sonuç: Bu sonuçlar yara iyileşmesinin çeşitli aşamalarındaki farklılıkların ölçümler üzerindeki etkisini vurgulamanın ötesinde, metamizolün yara iyileşmesine potansiyel bir katkısı olduğunu ve bu katkının sadece analjezik etkiden kaynaklanmadığını düşündürmektedir. İlerleyen aşamalarda, projemizin sonuçlarıyla bu katkının altında yatan temel mekanizmaların aydınlatılması hedeflenmektedir.

Anahtar Kelimeler: Metamizol Sodyum, Yara İyileşmesi, Açık Yara

O13

INVESTIGATION OF THE EFFECTS OF METAMIZOLE SODIUM ON WOUND HEALING

Aygül DURDURUR ÇİN[1], Taner ÇİN[2], Hakan ERGÜN[1]

[1]Ankara University Faculty of Medicine, Department of Medical Pharmacology

[2]Gazi University Faculty of Medicine, Department of Medical Pharmacology

Objectives: Wound healing is essential for body repair, and our research aims to explore novel strategies that improve both the healing process and patients' quality of life. Metamizole, is a non-opioid analgesic and antipyretic, also causes relaxation of vascular smooth muscle. Our hypothesis was that it could accelerate the healing of wounds and provide crucial pain relief, which prompted our investigation.

Materials-Methods: In our *in-vivo* experiments, we used open wound and cold burn wound models on female Wistar albino rats(12-16 weeks old). In each model, bilateral circular wounds(R=6mm) were created. The rats (n=8 per group) received intraperitoneal injections of metamizole sodium (50mg/kg), diclofenac sodium (2.5mg/kg), and an equivalent volume of SF. The injections were administered twice daily for three days, starting one hour preoperatively, with a 12-hour interval. The rats were followed for 10 days. The healing process was photographed on days 0,7 and 10. After completing the experiment, we gathered samples for histopathological analysis. In in-vitro experiments, we plan to examine metamizole's impact on cell proliferation through automated real-time measurements and assess its effects on cell movements by 'wound healing assay'.

Results: Observations suggested that 7thday measurements in open wound healing could be deceptive due to crust formation, whereas differences in the healing process could be illustrated by 10thday measurements. Calculating 10thday healing percentages based on initial wound states, the average healing percentages were as follows: diclofenac group:82.20%(±4.08), control group:75.10%(±18.84), metamizole group:91.23%(±7.23). *One-way ANOVA* analysis revealed a statistically significant difference(p=0.042). *Post-hoc* analysis indicated a significant difference between metamizole and control group(p=0.033).

Conclusions: In addition to emphasizing the impact of differences in various stages of wound healing on measurements, our findings indicate metamizole's potential role in wound healing beyond its analgesic effects. We plan to further investigate the underlying mechanisms based on the results.

Keywords: Metamizole Sodium, Wound Healing, Open Wound

S14

SEROTONIN 7 RESEPTÖRLERININ PANKREATIK BETA HÜCRELERI ÜZERINDEKI ETKISININ ARAŞTIRILMASI

Muhammed YAYLA, Erdem TOKTAY, Bengül ÖZDEMIR, Uğur ERMIŞ

Kafkas üniversitesi, Kars, Türkiye

Amaç: Pankreatik beta hücrelerinden insulin ile birlikte salınan serotoninin pankreas gelişiminde önemli rollerinin olduğu düşünülmektedir. Serotoninin bazı reseptörlerinin pankreatik beta hücreleri üzerindeki etkisi bilinmesine rağmen 5-HT7 reseptörlerinin etkisi henüz aydınlatılmamıştır. Çalışmamızda ilk olarak 5-HT7 reseptör agonisti (AS19) ve antagonisti (SB269970) uygulamasının RIN-5F pankreatik beta hücreleri üzerindeki insülin sekresyonuna olan etkisi ve sonrasında STZ ile indüklenen hücre hasarındaki etkisini araştırmayı amaçladık.

Gereç-Yöntem: AS-19 ve SB269970'in optimum dozlarının belirlenmesinden sonra agonist ve antagonist uygulamasının RIN-5F hücreleri üzerindeki glikoza bağlı insülin sekresyonuna olan etkisi ortaya koyuldu. 5 mM STZ ile oluşturulan hücre hasarına karşı agonist ve antagonist uygulamasının koruyucu etkisi biyokimyasal ve moleküler olarak ortaya koyulmuştur.

Bulgular: AS-19 10 ve 20 µM dozlarında insülin sekresyonunu doza bağlı olarak artırmıştır. SB-269970 10 µM dozunda düşük doz glikoz varlığında insülin sekresyonunu artırırken yüksek doz glikoz varlığında ise inhibe etmiştir. 20 µM dozunda ise insülin sekresyonunu artırmıştır. Kontrol grubu ile kıyaslandığında SB269970 STZ ile hücre hasarını doza bağlı olarak korumuştur. SB269970 bu etkisini doza bağlı olarak TNF-a ve Kaspaz 3 mRNA ekspresyonu baskılayarak, GSH düzeyini ise artırarak ortaya koymuştur.

Sonuç: 5-HT7 reseptörlerinin insülin sekresyonu üzerinde bir etkisi olabileceği görülmektedir. Ayrıca 5-HT7 reseptörlerinin antagonize edilmesi hücre hasarına karşı etkili olabileceği görülmektedir.

Bu çalışma Kafkas Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri kapsamında desteklenmiştir. (2020-TS-14)

Anahtar Kelimeler: Beta hücresi, Diyabet, insülin, 5-HT7 reseptör, RIN-5F

O14

INVESTIGATION OF THE EFFECT OF SEROTONIN 7 RECEPTORS ON PANCREATIC BETA CELLS

Muhammed Yayla[1], Erdem Toktay[2], Bengul Ozdemir[2], Ugur Ermis[1]

[1]*Department of Medical Pharmacology, Faculty of Medicine, Kafkas University, Kars, Turkiye*

[2]*Department of Histology and Embryology, Faculty of Medicine, Kafkas University, Kars, Turkiye*

Objectives: Serotonin (5-HT) released from pancreatic beta cells together with insulin has an important role in the development of the pancreas. Although the effect of some serotonin receptors on pancreatic beta cells has been clarified, the effect of 5-HT7 receptors on pancreatic beta cells is unknown. Our aim in the study is to reveal the effects of 5-HT7 receptor agonists (AS-19) and antagonist (SB-269970) on pancreatic beta cells first on insulin secretion and on STZ-induced cell damage.

Material-Methods: After determining the optimum doses for AS-19 and SB-269970, the effect of agonist and antagonist on glucose-dependent insulin secretion and against STZ-induced cell damage have been demonstrated on RIN-5F rat insulinoma cell line.

Results: AS-19 administration at 10 and 20 µM doses increases insulin secretion dose-dependently. SB-269970 increases insulin secretion at a dose of 10 µM in the presence of low-dose glucose, while inhibits insulin secretion in the presence of high-dose glucose. SB-269970 increases insulin secretion at a dose of 20 µM. Compared to the control, the SB-269970 showed a dose-dependent protective effect against STZ-induced cell damage. SB269970 demonstrated this effect by suppressing TNF-α and Caspase 3 mRNA expression and increasing GSH level, depending on the dose.

Conclusions: it seems that 5-HT7 receptors may have an effect on insulin secretion on pancreatic beta cells. In addition, it seems that antagonized the 5-HT7 receptors may be effective against cell damage.

Keywords: Beta cell, , Diabetes, insulin, 5-HT7 receptor, RIN-5F

S15

GALANGİN, TGF-B1'İ MODÜLE EDEREK YARA İYİLEŞME SÜRECİNİ HIZLANDIRIR

Pelin AYDIN[1], Hamza HALICI [2], **Zeynep KARAKÖY**[3]

[1]*Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji, Erzurum , Türkiye*

[2]*Atatürk Üniversitesi Hınıs Meslek Yüksek Okulu, Erzurum , Türkiye*

[3]*Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı, Erzincan, Türkiye*

Amaç: Galangin, balda ve Alpinia officinarum'da bulunan biyoaktif bir flavonoiddir. Bu çalışmada amacımız geniş bir biyolojik aktivite yelpazesine sahip olan galanginin, L929 hücre hattında çizik yara deneyi modelinde muhtemel iyileştirici etkisini TGF-β1 üzerinden açıklamaya çalışmaktır.

Gereç-Yöntem: Çalışmada L929 hücre hattı (ATCC, USA) kullanıldı. Hücreler rutin çözme prosedürünü takiben %10 fetal sığır serumu (FBS) içeren DMEM besiyerine ekildi. 48 saat boyunca 37°C, %5 CO2 ve %90 nem ortamında inkübe edildi. Prolifere olan hücre sayısı belirlendi. 96 kuyucuklu plaka üzerine 1 × 104 hücre/kuyucuk olacak şekilde ekildi. İnvitro hücre canlılığı, MTT analizi ile 7 doz galangin (1, 10, 25, 50, 100, 250, 500 µM) uygulanarak 24,48 ve 72. saatlerde belirlendi. Çalışmada yara iyileşme modeli olarak çizik yara deneyi modeli oluşturuldu. MTT sonuçlarına göre 10, 25, 50µM dozlarda galanginin kullanılmasına karar verildi. Hücreler 6 oyuklu plakaya 2 × 104 hücre /kuyucuk olacak şekilde ekildi. L929 hüc-releri kuyucukta tam tabaka oluşturulduktan sonra, steril bir pipet ucu ile dikey olarak her bir kuyucukta bir çizik oluşturuldu. Hücrelerin 0, 12, 24 ve 36. saatlerdeki fotoğrafları Leica Inverted Mikroskop (Leica, DMIL LED) ile çekildi. Yüzde yara iyileşmesi hesaplandı. 36. saate elde edilen süpernatanttan TGF-β1 miktarları ELİSA yöntemi ile ölçüldü, istatistiksel olarak değerlendirildi.

Bulgular: Galanginin 25 µM ve 50 µM dozlarında yüzde yara iyileşmesi ve migrasyon oranının kontrol grubuna göre arttırdığı görüldü. Galanginin 25 µM ve 50 µM dozlarında TGF-β1 miktarının kontrole göre azaldığı görüldü ($p<0,05$).

Sonuç: Çalışmada bir flavonoid olan galanginin L929 fibroblast hücre hattında yapılan çizik yara modelinde yara iyileşmesinde önemli etkileri olduğu gösterilmiştir. Galanginin bu etkisinin TGF-β1 aracılığı ile fibroblast migrasyonunu artırarak ortaya çıkarabileceği düşünmekteyiz. Çalışmamızın bundan sonra yapılacak çalışmalarla desteklenmesi ile Galanginin yara iyileşmesinde yeni bir tedavi seçeneği olabileceği kanaatindeyiz.

Anahtar Kelimeler: Galangin, Çizik Yara Deneyi, Migrasyon, TGF-β1.

O15

GALANGIN ACCELERATES THE WOUND HEALING PROCESS BY MODULATING TGF-β1

Pelin AYDIN[1], Hamza HALICI[2], **Zeynep KARAKOY[3]**

[1]*Atatürk University Faculty of Medicine Medical Pharmacology*

[2]*Atatürk University Hınıs Vocational College*

[3]*Erzincan Binali Yıldırım University, Faculty of Pharmacy, Department of Pharmacology*

Purpose: Galangin is a bioactive flavonoid found in honey and Alpinia officinarum. Our aim in this study is to try to explain the possible healing effect of galangin, which has a wide range of biological activities, in the L929 cell line scratch wound test model through TGF-β1.

Material-Method: L929 cell line (ATCC, USA) was used in the study. Cells were seeded in DMEM medium containing 10% fetal bovine serum (FBS) following the routine thawing procedure. It was incubated for 48 hours at 37°C, 5% CO2 and 90% humidity. The number of proliferating cells was determined. It was seeded on a 96-well plate at 1 × 104 cells/well. In vitro cell viability was determined by MTT analysis by applying 7 doses of galangin (1, 10, 25, 50, 100, 250, 500 µM) at 24, 48 and 72 hours. In the study, a scratch wound test model was created as a wound healing model. According to the MTT results, it was decided to use galangin in doses of 10, 25, 50µM. Cells were seeded in a 6-well plate at 2 × 104 cells/well. After a full layer of L929 cells was formed in the well, a scratch was created vertically in each well with a sterile pipette tip. Photographs of the cells at 0, 12, 24 and 36 hours were taken with a Leica Inverted Microscope (Leica, DMIL LED). Percent wound healing was calculated. TGF-β1 amounts from the supernatant obtained at the 36th hour were measured by ELISA method and evaluated statistically.

Results: It was observed that galangin at doses of 25 µM and 50 µM increased the wound healing and migration rate compared to the control group. It was observed that the amount of TGF-β1 decreased at 25 µM and 50 µM doses of galangin compared to the control ($p<0.05$).

Conclusion: In the study, it was shown that galangin, a flavonoid, had significant effects on wound healing in the scratch wound model performed on the L929 fibroblast cell line. We think that this effect of galangin may occur by increasing fibroblast migration via TGF-β1. We believe that Galangin may be a new treatment option in wound healing if our study is supported by future studies.

Keywords: Galangin, Scratch Wound Assay, Migration, TGF-β1

S16

PREGABALİNİN L929 FİBROBLAST HÜCRELERİNDE YARA İYİLEŞMESİ ÜZERİNE ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Hüseyin BEKMEZ[1], Hamza HALICI[2]

[1]*Atatürk üniversitesi Tıbbi Farmakoloji, Erzurum, Türkiye*

[2]*Atatürk üniversitesi , Laborant ve Veteriner Sağlık Programı, Erzurum, Türkiye*

Amaç: Bu çalışmada bir antiepileptik ilaç olan pregabalinin, L929 fibroblast hücrelerinde yara iyileşmesi üzerine etkilerinin incelenmesi amaçlandı.

Gereç-Yöntem: MTT Yöntemi ile Hücre Canlılığının Değerlendirilmesi ve Çizik Yara İyileşmesi Deneyi

American Type Culture Collection (ATCC, USA)'dan temin edilen ve Cryotube de bulunan L929 hücre hattı, sıvı azot tankından çıkarılarak %10 FBS içeren DMEM besiyeri bulunan T75 cm2 flaska ekildi ve 37°C'te , %90 nemlilikte %5 CO2'li etüvde inkübe edildi. Hücreler ard arda pasajlanarak dördüncü pasajdan sonra hücre sayımı yapılıp 96 kuyucuklu plakanın her bir kuyucuğuna 5000 hücre gelecek şekilde ekim yapıldı. Hücrelerin kuyucuk tabanına yerleşmesi için 24 saat boyunca CO2'li etüvde inkübe edildi. Bu sürenin sonunda pregabalinin (500, 250, 100, 50, 25, 10, 1µM) konsantrasyonları hazırlandı ve ilaç ekimi yapılarak 24, 48, 72. saatler için MTT yöntemi ile mikroplaka okuyucu spektrofotometre (Epoch Microplate Spectrophotometer, BioTek, USA) ile 570 nm absorbans değerinde ölçümleri yapıldı. Canlılık oranları kontrol kuyucukları ile karşılaştırılarak analiz edildi.

Çizik yara iyileşmesi deneyi için, L929 hücreleri 6 kuyucuklu plakanın her kuyucuğuna (2×105 hücre/kuyucuk) ekildi. Hücreler kuyucuk tabanını tamamen kapladıktan sonra steril bir 200 µL'lik pipet ucu ile dikey olarak her kuyucukta bir çizik oluşturuldu. Sonrasında kuyucuklar hücre canlılık testinde en iyi sonuç veren konsantrasyonlardaki (100, 50, 25, 10 µM) pregabaline maruz bırakıldı. 0, 12, 24 ve 36. saatlerde kuyucukların görüntüleri alındı.

İnvitro TGF-β1 Üretiminin Miktarının BelirlenmesiDeneyin 36.saatinde tüm deney gruplarının süpernatantları alındı. TGF-β1 düzeyleri, ELISA yöntemiyle ölçüldü.

Bulgular: MTT sonuçları incelendiğinde pregabalinin hücre proliferasyonunu artırdığı görülmüştür. Çizik yara iyileşmesi testi sonuçlarında ise 100 ve 50 µM konsantrasyonlardaki pregabalinin kontrol grubu ve diğer ilaç gruplarına göre yara kapanma yüzdesini anlamlı bir şekilde artırdığı görülmektedir. TGF-β1sonuçları incelendiğinde kontrol grubuna göre, ilaç gruplarının TGF-β1 miktarlarında anlamlı bir azalma olduğu görülmüştür.

Sonuç: Pregabalinin 100 ve 50 µM konsantrasyonları yara iyileşmesini artırdığı gösterilmiştir

Anahtar Kelimeler: yara iyileşmes, pregabalin, çizik yara testi, L929 hücre hattı

O16

INVESTIGATION OF THE EFFECTS OF PREGABALIN ON WOUND HEALING IN L929 FIBROBLAST CELLS

Huseyin Bekmez[1], Hamza Halici[1,2]

[1]*Atatürk University Faculty of Medicine, Department of Medical Pharmacology*

[2]*Atatürk University Hinis Vocational School, Laboratory and Veterinary Health Program*

Objective: The aim of this study was to investigate the effects of pregabalin, an antiepileptic drug, on wound healing in L929 fibroblast cells.

Materyal-Method: Cell Viability Assessment by MTT Method and Scratch Wound Healing Assay L929 cell line obtained from American Type Culture Collection (ATCC, USA) and stored in Cryotube, were removed from the liquid nitrogen tank, and seeded in a T75 cm2 flask containing DMEM medium containing 10% FBS and incubated at 37°C, 90% humidity and 5% CO2. Cells were passaged successively, and cell counting was performed after the fourth passage and 5000 cells were seeded in each well of the 96-well plate. Incubated in an oven with CO2 for 24 hours to allow cells to settle to the bottom of the well. At the end of this period, concentrations of pregabalin (500, 250, 100, 50, 50, 25, 10, 1µM) were prepared and drug cultivation was performed and measured at 24, 48, 72 hours by MTT method with microplate reader spectrophotometer (Epoch Microplate Spectrophotometer, BioTek, USA) at 570 nm absorbance value. Viability rates were analyzed in comparison with control wells. For scratch wound healing assay, L929 cells were seeded in each well of a 6-well plate (2×105 cells/well). After the cells completely covered the bottom of the well, a scratch was made vertically in each well with a sterile 200 µL pipette tip. The wells were then exposed to pregabalin at the concentrations (100, 50, 25, 10 µM) that gave the best results in the cell viability assay. Images of wells were taken at 0, 12, 24 and 36 hours. Quantification of TGF-β1 Production in Vitro Supernatants of all experimental groups were taken at the 36th hour of the experiment. TGF-β1 levels were measured by ELISA method.

Results: MTT results showed that pregabalin increased cell proliferation. In the scratch wound healing test results, pregabalin at 100 and 50 µM concentrations significantly increased the percentage of wound closure compared to the control group and other drug groups. When TGF-β1 results were analyzed, it was observed that there was a significant decrease in the TGF-β1 amounts of the drug groups compared to the control group.

Conclusion: 100 and 50 µM concentrations of pregabalin have been shown to enhance wound healing.

Keywords: wound healing, pregabalin, scratch wound test, L929 cell line

Diğer / Other

S17

FARELERDE LİPOPOLİSAKKARİTİN NEDEN OLDUĞU ENFLAMATUVAR HİPERALJEZİYİ RIPK1 İNHİBİTÖRÜ NEKROSTATİN-1S ÖNLEMEKTEDİR

Seda KURT[1], Şefika Pınar ŞENOL[2], Dilşah Ezgi YILMAZ[1], Ömer BAHÇELİ[1], Beyza ÖZGEN[1], Zainab SABRIE[1], Muhammed AHMED-REDA ELOSMAN[1], **Bahar TUNÇTAN**[1]

[1]*Mersin Üniversitesi, Mersin, Türkiye*

[2]*Tarsus Üniversitesi, Mersin, Türkiye*

Amaç: Bu çalışmada, seçici reseptör ile etkileşen serin/treonin protein kinaz (*receptor-interacting serine/threonine-protein kinase*; RIPK) 1 inhibitörü nekrostatin (*necrostatin*; Nec)-1s'nin, farelerde lipopolisakkarit (LPS)'nin neden olduğu enflamatuvar hiperaljezi üzerindeki etkisinin ve olası etki mekanizmasının araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç-Yöntem: *In vivo* deneyler (1) serum fizyolojik (SF), (2) LPS, (3) SF+dimetil sülfoksit, (4) SF+Nec-1s (0.01 mg/kg), (5) LPS+Nec-1s (0.001 mg/kg), (6) LPS+Nec-1s (0.01 mg/kg), (7) LPS+Nec-1s (0.1 mg/kg) ile (8) LPS+Nec-1s (1 mg/kg) uygulanan fareler üzerinde gerçekleştirilmiştir. Nec-1s (10 ml/kg) SF (10 ml/kg) veya LPS (10 mg/kg; 10 ml/kg) ile aynı anda intraperitoneal yoldan uygulanmıştır. Farelerin 60 saniye içinde termal uyarıya tepki verme süreleri SF veya LPS enjeksiyonundan 6 saat sonra değerlendirilmiştir. Deneyler sonunda farelerden alınan beyin ve omurilik dokularında RIPK1/RIPK3/karışık kökenli kinaz benzeri psödokinaz (*mixed lineage kinase domain-like pseudokinase*; MLKL), *toll* benzeri reseptör (*toll-like receptor*; TLR) 4/miyeloit farklılaşma faktörü (*myeloid differentiation factor*; MyD) 88/*toll*-interlökin (*interleukin*; IL)-1 reseptör alan içeren adaptör indükleyici interferon-β (*toll-IL-1 receptor domain-containing adapter-inducing interferon*; TRIF-β)/nükleer faktör (NF)-kB, nükleotit bağlayıcı oligomerizasyon alan benzeri, lösinden zengin yinelenen ve pirin alanı içeren (*nucleotide-binding oligomerization domain, leucine-rich repeat and pyrin domain containing*; NLRP) 3/apopitozla ilişkili nokta benzeri protein içeren bir kaspaz biriktirici alan (*apoptosis-associated speck-like protein containing a caspase recruitment domain*; ASC)/pro-kaspaz-1 ve kaspaz-11/gasdermin D (GSDMD) yollarının yanı sıra, demiyelinizasyon ve remiyelinizasyon ile ilişkili proteinlerin ekspresyonu *immunoblotting* yöntemiyle ölçülmüştür.

Bulgular: Nec-1s (0.01 mg/kg), LPS'nin neden olduğu hiperaljeziyi, RIPK1, RIPK3, MLKL ve NF-kB p65 etkinliğini, TLR4, MyD88, TRIF, NF-kB p65, *high-mobility-group-box* 1, NLRP3, ASC, kaspaz-1 p20, IL-1β, kaspaz-11 p20, p30-GSDMD ve semaforin 3A ekspresyonundaki artma ile miyelin proteolipit protein ekspresyonundaki azalmayı önlemiştir.

Sonuç: Bulgularımız, Nec-1s'nin LPS'nin neden olduğu enflamatuvar hiperaljeziyi önleyici etkisine, RIPK1/RIPK3/MLKL nekrozomuna ek olarak, TLR4/MyD88/TRIF/NF-kB, NLRP3/ASC/pro-kaspaz-1 ve kaspaz-11/GSDMD ile ilişkili sinyal ileti yollarının baskılanmasının, demiyelinizasyonun önlenmesinin ve remiyelinizasyonun sağlanmasının katkıda bulunduğunu düşündürmüştür.

[Bu çalışma, Mersin Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi (Proje No: 2021-1-TP2-4395) tarafından desteklenmiştir.]

Anahtar Kelimeler: Lipopolisakkarit, Enflamatuvar Hiperaljezi, RIPK1/RIPK3/MLKL nekrozomu, Nekrostatin-1s, Fare

O17

RIPK1 INHIBITOR NECROSTATIN-1S PREVENTS LIPOPOLYSACHARIDE-INDUCED INFLAMMATORY HYPERALGESIA IN MICE

Seda KURT[1], Sefika Pınar SENOL[2], Dilsah Ezgi YILMAZ[1], Omer BAHCELİ[1], Beyza OZGEN[1], Zainab SABRIE[1], Muhammed AHMED-REDA ELOSMAN[1], **Bahar TUNCTAN[1a]**

[1]*Department of Pharmacology, Faculty of Pharmacy, Mersin University, Mersin, Türkiye*

[2]*Department of Pharmacy Services, Health Services Vocational School, Tarsus University, Tarsus, Mersin, Türkiye*

Objectives: In this study, the effect of receptor-interacting serine/threonine-protein kinase (RIPK) 1 inhibitor necrostatin-1s (Nec-1s) and the possible mechanism of action on lipopolysaccharide (LPS)-induced inflammatory hyperalgesia in mice was investigated.

Materials-Methods: *In vivo* experiments were performed on (1) saline-, (2) LPS-, (3) saline+dimethyl sulfoxide-, (4) saline+Nec-1s (0.01 mg/kg)-, (5) LPS+Nec-1s (0.001 mg/kg)-, (6) LPS+Nec-1s (0.01 mg/kg)-, (7) LPS+Nec-1s (0.1 mg/kg)-, and (8) LPS+Nec-1s (1 mg/kg)-injected mice. Nec-1s (10 ml/kg) was administered intraperitoneally into the mice at the same time with saline or LPS saline (10 ml/kg) or LPS (10 mg/kg; 10 ml/kg). Response times of mice to thermal stimulus within 60 seconds were evaluated 6 hours after injection of saline or LPS. At the end of the experiments, expression of proteins related to RIPK1/RIPK3/mixed lineage kinase domain-like pseudokinase (MLKL), toll-like receptor (TLR) 4/myeloid differentiation factor (MyD) 88/toll-interleukin (IL)-1 receptor domain-containing adapter-inducing interferon-β (TRIF)/nuclear factor (NF)-kB, nucleotide-binding oligomerization domain, leucine-rich repeat and pyrin domain containing (NLRP) 3/apoptosis-associated speck-like protein containing a caspase recruitment domain (ASC)/pro-caspase-1, and caspase-11/gasdermin D (GSDMD) pathways, as well as demyelination and remyelination, was measured by an immunoblotting method in brain and spinal cord tissues from mice.

Results: Nec-1s (0.01 mg/kg) prevented LPS-induced hyperalgesia, increase in the RIPK1, RIPK3, MLKL, and NF-kB p65 activity, expression of TLR4, MyD88, TRIF, NF-kB p65, high-mobility-group-box 1, NLRP3, ASC, caspase-1 p20, IL-1β, caspase-11 p20, p30-GSDMD, and semaphorin 3A in addition to decrease in myelin proteolipid expression.

Conclusions: Our findings suggest that suppression of TLR4/MyD88/TRIF/NF-kB-, NLRP3/ASC/pro-caspase-1-, and caspase-11/GSDMD-related signaling pathways in addition to the RIPK1/RIPK3/MLKL necrosome, as well as prevention of demyelination and promotion of remyelination, contribute to the ameliorating effect of Nec-1s against LPS-induced inflammatory hyperalgesia.

[This work was supported by a grant from Mersin University (Project No: 2021-1-TP2-4395).]

Keywords: Lipopolysaccharide, Inflammatory hyperalgesia, RIPK1/RIPK3/MLKL necrosome, Necrostatin-1s, Mouse

S18

LIPOPOLISAKKARITLE INDÜKLENMIŞ KAN MONONÜKLEER HÜCRELERINDE TIMOKINONUN SITOKIN SALIMINA ETKISI

Nurşen BEKTÖRE[1], **Erkan MAYTALMAN**[2], Dilara NEMUTLU SAMUR[2]

[1]*Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, Moleküler Tıp AD., Antalya, Türkiye*

[2]*Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji AD., Antalya, Türkiye*

Amaç: Gram negatif bakterilerin hücre duvarının bileşeni olan lipopolisaakritler, infeksiyonlar ve bazen farklı yollarla dolaşım sistemine karışarak ciddi inflamatuvar yanıta neden olurlar. Bu yanıt kendini septik şok olarak gösterebilir ve ölümle sonuçlanabilir. LPS ile ortaya çıkan yanıtın tedavisi de oldukça güçtür ve bu amaçla yeni moleküller üzerine çalışmalar yapılmaktadır. Bu nedenle çalışmamızda Nigella sativa (çörek otu) tohumlarının bir bileşeni olan timokinonun hücre kültür modelinde, kan mononükleer hücrelerinde proinflamatuvar sitokinler olan TNF-α, IF-γ ve IL-1β ve antiinflamatuvar IL-10 ekspresyonuna etkisini analiz ettik.

Gereç-Yöntem: Sağlıklı gönüllülerden alınan kan örneklerinden dansite-gradient yöntemi ile elde edilen kan mononükleer hücrelerinde öncelikle MTT yöntemi ile LPS, timokinon ve deksametazonun konsantrasyon-etki çalışması yapıldı. Buna göre 100 ng/ml LPS, 10-100 µM timokinon, 1 µM deksametazon ve bunların kombinasyonlarını içeren gruplar oluşturuldu. Bu gruplarda timokinonun etkisi 4 saatlik maruziyet sonrasında IL-1β, TNF-α, IF-γ ve IL-10 mRNA ekspresyonları üzerinden RT-qPCR yöntemiyle araştırıldı. Ayrıca IL-1β ve TNF-α seviyeleri ELISA ile de tayin edildi.

Bulgular: MTT sonuçlarımıza göre timokinon 200 µM konsantrasyona kadar hücreleri olumsuz etkilemedi. Timokinon, LPS ile eş zamanlı uygulandı ve profilaktik etkisi analiz edildi. Timokinon, proinflamatuar sitokinler olan TNF- α, IF-γ ve IL-1β'nın mRNA ekspresyonunu tek başına veya LPS ile kombinasyon halinde önemli ölçüde baskıladı. Antiinflamatuvar sitokin olan IL-10'un mRNA ekspresyonunda ise LPS ile indüklenen gruplarda artış görüldü. Bunun aksine TNF-α ve IL-1β için ELISA ile protein seviyeleri için elde edilen sonuçlarımızda değişiklikler belirgin değildi.

Sonuç: Sonuçlarımız timokinonun özellikle proinflamatuvar sitokinlerin mRNA ekspresyonunu baskılayabileceğini ve IL-10 üzerinden antiinflamatuvar etkileri olabileceğini işaret etmektedir. Bununla beraber protein ekspresyonuna etkilerin ya daha uzun maruziyet ya da deney hayvanı modellerinde teyit edilmesi gerekmektedir. Çalışmamız, timokinonun proinflamatuvar sitokinlerin etkin olduğu inflamasyon durumlarında antiinflamatuvar ajan olma potansiyeli taşıyabileceğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Timokinon, Lipopolisakkarit, Sitokinler, İnflamasyon

O18

THE EFFECT OF THYMOQUINONE ON CYTOKINE RELEASE IN LIPOPOLYSACCHARIDE-INDUCED BLOOD MONONUCLEAR CELLS

Nurşen BEKTÖRE[1], **Erkan MAYTALMAN[2]**, Dilara NEMUTLU SAMUR[2]

[1]*Alanya Alaaddin Keykubat University, Graduate Education Institute, Department of Molecular Medicine, Antalya, Türkiye*

[2]*Alanya Alaaddin Keykubat University, School of Medicine, Department of Medical Pharmacology, Antalya, Türkiye*

Objectives: Lipopolysaccharides, the components of the cell wall of gram-negative bacteria, cause severe inflammatory responses by infections and sometimes by involving the circulatory system in different ways. This response manifests itself as septic shock and can result in death. Since the treatment of the LPS-induced response is very difficult, studies are being conducted on new molecules for this purpose. Therefore, in our study, we analyzed the effect of thymoquinone, a component of Nigella sativa (black cumin) seeds, on proinflammatory cytokines, TNF-α, IF-γ ve IL-1β, and anti-inflammatory cytokine, IL-10 expression of blood mononuclear cells in a cell culture model.

Materials-Methods: Concentration-response studies for LPS, thymoquinone and dexamethasone were performed by MTT in blood mononuclear cells obtained from blood samples taken from healthy volunteers. Groups containing 100 ng/ml LPS, 10-100 µM thymoquinone, 1 µM dexamethasone and their combinations were formed. IL-1β, TNF-α, IF-γ and IL-10 mRNA expressions were investigated by RT-qPCR in these groups following the 4h exposure. In addition, the levels of IL-1β and TNF-α were also detected by ELISA.

Results: According to our MTT results, thymoquinone did not adversely affect cells up to 200 µM concentration. Thymoquinone was administered concurrently with LPS, and its prophylactic effect was analyzed. Thymoquinone significantly suppressed the mRNA expression of proinflammatory cytokines, TNF-α, IF-γ and IL-1β, alone or in combination with LPS. The mRNA expressions of IL-10, an anti-inflammatory cytokine, were increased in the LPS-induced groups. In contrast, changes in protein levels detected by ELISA results for TNF-α and IL-1β were not evident after short-term exposure.

Conclusions: Our study indicates that thymoquinone can particularly suppress mRNA expression of proinflammatory cytokines and may have anti-inflammatory effects through IL-10. However, the effects on protein expression need to be confirmed in either more prolonged exposure or experimental animal models. Our study shows that thymoquinone has the potential to be an anti-inflammatory agent in sepsis and possibly other inflammatory conditions in which proinflammatory cytokines are active.

Keywords: Thymoquinone, Lipopolysaccharide, Cytokine, Inflammation

S19

ONKOGENOMİKTE EYLEME GEÇİRİLEBİLİR VARYANTLARIN TESPİTİ VE DOĞRU İLAÇ SEÇİMİ

Alper AKKUŞ[1], Berk ERGUN[2], Merve GÖKBAYRAK[3], Naci ÇİNE[3], Özden HATIRNAZ NG[4], **Özkan ÖZDEMİR**[4]

[1]Genom Çalışmaları Ana Bilim Dalı, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi, İstanbul, Türkiye

[2]Geniva Bilişim ve Sağlık A.Ş., İstanbul, Türkiye

[3]Tıbbi Genetik Ana Bilim Dalı, Tıp Fakültesi, Kocaeli Üniversitesi, İzmit, Türkiye

[4]Tıbbi Biyoloji Ana Bilim Dalı, Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi Tıp Fakültesi, İstanbul, Türkiye

Amaç: Çok Genli Panel Testi (*MGPT*) analizleri, onkolojik tedavi planlamada kritik bir rol oynamaktadır. Eyleme geçirilebilir varyantlar olarak adlandırılan genetik dizi değişiklikleri, tedavi seçeneklerini ve klinik uygulamaları doğrudan etkiler. Ancak, tek bir tümör içinde farklı genetik yapıya sahip hücre popülasyonlarının bir arada bulunması, varyantların doğru bir şekilde saptanmasını zorlaştırır. Bu çalışma, eyleme geçirilebilir somatik varyantların etkin bir şekilde tespit edilmesini ve bu varyantları onaylı ilaç(larla) ilişkilendirerek otomatik olarak raporlanmasını amaçlamaktadır. Geliştirdiğimiz biyoinformatik analiz akışı, varyant tespitini hızlı ve güvenilir bir şekilde gerçekleştirmeyi hedefler, böylece klinik karar sürecine katkıda bulunur. Analiz süreci, varyantların tespit sınırını belirlemek üzere yeni geliştirdiğimiz varyant tespit sınırı (*limit of detection*; LoD) algoritması ile son bulmaktadır. LoD, bir varyantı genetik veride tespit etmek için gerekli minimum okuma sayısını temsil etmektedir.

Gereç-Yöntem: Bu çalışmada, otomatikleştirilmiş kapsamlı bir biyoinformatik analiz akışı oluşturulmuştur. Bu akış, daha önceden geliştirilmiş araçlar kullanılarak, hem yapısal hem de tek nükleotid varyantlarını hedef alacak şekilde tasarlanmıştır. Yirmi geni kapsayan toplam 652 MGPT verisi üzerinde gerçekleştirilen performans değerlendirmeleri ile geliştirdiğimiz algoritmanın etkinliği ve güvenilirliği test edilmiştir.

Bulgular: LoD algoritmasının çalışma süresini 64 çekirdek ve 256 GB bellek konfigürasyonu içinde 44.32 kb/dk hızında optimize etmeyi başardık. Algoritma, önceden raporlanmış varyantlar üzerinde %89.92 pozitif prediktif değer ($p=0.0001$) ve 184.56 göreceli olasılıklar oranı gösterdi. Gen bazında yapılan analizde, 20 farklı kanserle ilişkilendirilen genlerde tespit edilen varyantlar, istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.003$).

Sonuç: Geliştirdiğimiz biyoinformatik analiz akışı, eyleme geçirilebilir varyantların doğru ve hızlı şekilde raporlanmasını sağlar. Bu yenilikçi yaklaşım, kişiselleştirilmiş ilaç ve tedavi stratejilerinin geliştirilmesini ve uygulanmasını destekler. Analiz akışının LoD adımı, hem varyant hem de gen bazında yüksek derecede anlamlı ilişkiler elde etti. Çalışmamız, onkolojik hastaların tedavi süreçlerinde kullanılabilecek kapsamlı ve yenilikçi bir analiz anlayışı sunarak, yeni nesil dizileme (YND) uygulamaları için güçlü bir temel oluşturmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Genetik, Biyoinformatik, Somatik Varyant, Uygulanabilir İlaç, Kanser

O19

DETECTION OF ACTIONABLE VARIANTS AND CORRECT DRUG SELECTION IN ONCOGENOMICS

Alper Akkuş[1] , Berk Ergun[2] , Merve Gökbayrak[3] , Naci Çine[3] , Özden Hatırnaz Ng [4, 5, 6], **Özkan Özdemir** [4, 5 *]

[1]*Department of Genome Studies, Institute of Health Sciences, Acibadem Mehmet Ali Aydinlar University, Istanbul, Türkiye*

[2]*Geniva Informatics and Health Inc., Istanbul, Türkiye*

[3]*Department of Medical Genetics, School of Medicine, Kocaeli University, Izmit, Türkiye*

[4]*Acibadem Mehmet Ali Aydinlar University Rare Diseases and Orphan Drugs Application and Research Center (ACURARE), Istanbul, Türkiye*

[5]*Department of Medical Biology, Acibadem Mehmet Ali Aydinlar University School of Medicine, Istanbul, Türkiye*

[6]*Department of Medical Genetics, Acibadem Mehmet Ali Aydinlar University School of Medicine, Istanbul, Türkiye*

Objective: Multi-Gene Panel Testing (*MGPT*) analyses play a critical role in oncologic treatment planning. Genetic sequence changes, termed actionable variants, directly affect treatment options and clinical practice. However, the coexistence of cell populations with different genetic makeup within a single tumor makes it difficult to accurately detect variants. This study aims to efficiently detect actionable somatic variants and automatically report these variants by associating them with approved drug(s). The bioinformatics analysis flow we developed aims to perform variant detection quickly and reliably, thus contributing to clinical decisions. The analysis ends with our newly developed limit of detection (LoD) algorithm to determine the detectability of variants. The LoD represents the minimum number of reads required to detect a variant in genetic data.

Materials and Methods: In this study, a comprehensive automated bioinformatics analysis flow was created. This flow was designed to target both structural and single nucleotide variants using previously developed tools. We tested the efficiency and reliability of our algorithm through performance evaluations on a total of 652 MGPT data covering twenty genes.

Results: We were able to optimize the runtime of the LoD algorithm to 44.32 kb/min in a 64-core and 256 GB memory configuration. The algorithm showed a positive predictive value of 89.92% (*p=0.0001*) and an odds ratio of 184.56 on previously reported variants. In a gene-based analysis, variants detected in 20 different cancer-associated genes were statistically significant (*p<0.003*).

Conclusion: Our bioinformatics analysis flow enables accurate and rapid reporting of actionable variants. This innovative approach supports the development and implementation of personalized medicine strategies. The LoD step yielded highly significant associations on both a variant and gene basis. Our study lays a strong foundation for next-generation sequencing (NGS) applications by providing a comprehensive and innovative approach that can be used in the treatment of oncological patients.

Keywords: Genetics, Bioinformatics, Somatic Variant, Actionable Drug, Cancer

S20

KEMOTERAPİ İLE İNDÜKLENEN SENESENT HÜCRE SEKRETOMUNUN MODÜLASYONU İÇİN YENİ BİR HEDEF OLARAK LİPİT RAFTLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Yaprak Dilber ŞİMAY DEMİR, Esra ÖZDEK, Zeynep Elif YEŞİLYURT, Aysun ÖZDEMİR, Mustafa ARK

Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Amaç: Kemoterapi sonrasında mikroçevrede yer alan hücrelerde senesensin indüklendiği ve senesent hücre sekretomunun oluştuğu gösterilmiştir. Son yıllarda yapılan çalışmalar kemoterapötik ilaç direnci ve kanser hücre migrasyonun ve invazyonunun indüklenmesi gibi kemoterapinin bazı zararlı etkilerinin bir kısmından senesent hücre sekretomunun sorumlu olduğunu ortaya çıkarmıştır. Diğer taraftan literatürde lipit raft deplesyonunun ekzositozu azalttığını gösteren çalışmalar yer almaktadır. Bu durum lipit raftlarının kemoterapötiklerle indüklenen senesent hücre sekretomunun modülasyonu için de önemli bir hedef olabileceğini düşündürmüştür. Bu çalışmamızda, kemoterapi ile indüklenen senesent kanser hücrelerinde lipit raftlarının senoterapötik ilaçların geliştirilmesi için bir hedef olarak kullanılma potansiyelini değerlendirmek amaçlanmıştır.

Gereç-Yöntem: Farklı lipit raft tiplerine özgü olan spesifik proteinlerin baskılanması ile, doksorubisin ile kanser hücresinde indüklenen senesent hücre morfolojisinde meydana gelen morfolojik değişiklikler faz kontrast mikroskopisi ile incelemiş olup hücresel senesens gelişimi ise senesens ilişkili-beta galaktozidaz boyaması ile değerlendirilmiştir. Ayrıca senesent hücre sekretomunun oluşumu ise sekretomda IL-6 ölçümü ile değerlendirilmiştir.

Bulgular: Lipit raft deplesyonu, doksorubisin ile indüklenen senesens hücre gelişimini değiştirmemiştir, ancak senesent hücre alanlarında azalmaya yol açmıştır. Ayrıca lipit raft deplesyonunun, senesent hücre sekresyonun önemli bir belirteci olan IL-6 sekresyonunda artışa yol açtığı belirlenmiştir. Planar lipit raft proteinleri olan flotillin-1 ve flotillin-2 siRNA uygulanmış gruplardaki ve kaveolar lipit raftlarının spesifik proteinleri olan kavin-1 ve kaveolin-1 siRNA uygulanmış senesent hücrelerdeki IL-6 sekresyonu artmıştır. Ancak kaveolar lipit raftlarının spesifik proteini olan kavin-2 siRNA uygulanmış senesent hücrelerdeki IL-6 sekresyonunda anlamlı bir değişiklik gözlemlenmemiştir.

Sonuç: Bulgularımız lipit raftlarının, kemoterapötiklerle indüklenen senesent hücre sekretomunu modüle edebilecek yeni bir terapötik hedef olabileceğine işaret etmektedir.

Bu çalışma TÜBİTAK 122S564 no'lu proje tarafından desteklenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Lipid raftları, Kaveola, Planar lipit raftı, Senesent hücre sekretomu

O20

EVALUATION OF LIPID RAFTS AS A NEW TARGET FOR MODULATION OF THE CHEMOTHERAPY-INDUCED SENESCENT CELL SECRETOME

Yaprak Dilber ŞİMAY DEMİR, Esra ÖZDEK, Zeynep Elif YEŞİLYURT, Aysun ÖZDEMİR, Mustafa ARK

Department of Pharmacology, Faculty of Pharmacy, Gazi University, 06330 Ankara, Turkey

Objectives: It has been shown that after chemotherapy treatment, senescence is induced in cells in the microenvironment and senescent cell secretome is formed. Studies conducted in recent years have revealed that the senescent cell secretome is responsible for some of the harmful effects of chemotherapy, such as induction of chemotherapeutic drug resistance and cancer cell migration and invasion. On the other hand, studies in the literature show that lipid raft depletion reduces exocytosis. This suggests lipid rafts may also be an important target for the modulation of senescent cell secretome induced by chemotherapeutics. In this study, we aimed to evaluate the potential of using lipid rafts in chemotherapy-induced senescent cancer cells as a target for developing senotherapeutic drugs.

Materials-Methods: By suppressing specific proteins specific to different lipid raft types, the morphological changes in senescent cell morphology induced by doxorubicin in cancer cells were examined by phase contrast microscopy, and the development of cellular senescence was evaluated by senescence-related beta-galactosidase staining. In addition, the formation of senescent cell secretome was evaluated by measuring IL-6 in the secretome.

Results: Lipid raft depletion did not alter doxorubicin-induced senescent cell development, but caused a decrease in senescent cell areas. It was also determined that lipid raft depletion caused an increase in IL-6 secretion, which is an important marker of senescent cell secretion. IL-6 secretion increased in groups treated with flotillin-1 and flotillin-2 siRNA, which are planar lipid raft proteins, and in senescent cells treated with cavin-1 and caveolin-1 siRNA, which are specific proteins of caveolar lipid rafts. However, no significant change was observed in IL-6 secretion in senescent cells treated with cavin-2 siRNA, which is the specific protein of caveolar lipid rafts.

Conclusions: Our findings indicate lipid rafts may be a new therapeutic target that can modulate senescent cell secretome induced by chemotherapeutics.

This study was supported by TUBITAK project no. 122S564.

Keywords: Lipid rafts, Caveolae, Planar lipid rafts, Senescent cell secretome

Diğer / Other

S21

TÜMÖR MİKROÇEVRESİNDE PH DUYARLI G-PROTEİN KENETLİ RESEPTÖR 4 EKSPRESYONUNUN VE KLİNİK- PATOLOJİK PARAMETRELERLE İLİŞKİSİNİN İNCELENMESİ

Nebile HATİBOĞLU[1], Berna TERZİOĞLU BEBİTOĞLU[2], Elif OĞUZ[1], Abdullah AYDIN[1], Sıdıka Şeyma ÖZKANLI[1], Mahmut GÜMÜŞ[1], Zeynep ALACA TOPÇU[1], Asıf YILDIRIM[1], Özkan KAM[1], Gözde Ecem CECİKOĞLU[1]

[1]*İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, İstanbul, Türkiye*

[2]*Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İstanbul, Türkiye*

Amaç: Yeni tedavi hedeflerinin belirlenmesine katkısı olması amaçlanarak, meme kanseri ve renal hücreli karsinom tanılı hastalarda, immünohistokimyasal boyama yöntemi kullanarak G-Protein Kenetli Reseptör 4 (GPR4) proteini ekspresyonunun/ ekspresyon düzeylerinin ve klinik-patolojik parametrelerle arasında ilişki olup olmadığının gösterilmesi hedeflendi. Çalışmamızın birincil amacı, immünohistokimyasal boyama ile meme rezeksiyon materyallerinin ve böbrek rezeksiyon materyallerinin preparatlarında GPR4 proteini ekspresyon düzeylerinin ve sıklığının belirlenmesi, ikincil amacı ise GPR4 proteini ekspresyon skorları ile patolojik parametreler, moleküler parametreler ve klinik parametreler arasındaki ilişkinin değerlendirilmesiydi.

Gereç-Yöntem: Çalışmamıza, 01.01.2016-31.12.2021 tarihleri arasında hastanemizde takip edilen, tümör rezeksiyon materyallerine ulaşılabildiğimiz, meme kanseri tanılı 63 hasta ve renal hücreli kanser tanılı 25 hasta dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen hastaların patolojik, moleküler ve klinik verilerine retrospektif olarak ulaşılarak verileri kaydedildi ve arşivde mevcut olan meme ve böbrek rezeksiyon materyallerinin preparatlarında, anti-GPR4 antikoru kullanılarak immünohistokimyasal boyama yapıldı. Elde edilen veriler değerlendirilerek GPR4 protein ekspresyon skorlaması yapıldı. GPR4 proteini ekspresyonunun/ ekspresyon düzeylerinin patolojik, moleküler ve klinik parametrelerle arasında ilişki olup olmadığı saptandı.

Bulgular: GPR4 proteininin meme kanseri ve renal hücreli kanser hastalarının dokularında, özellikle tümör mikroçevresindeki fibroblastlar ve endotel hücrelerinde eksprese olduğu gösterilmiştir. Meme kanseri hastalarının tümör mikroçevresi hücrelerinden ağırlıklı olarak fibroblastlarda, renal hücreli karsinom hastalarının ise ağırlıklı olarak vasküler endotel hücrelerinde boyanma tespit edilmiştir. Hastalık evreleri ile GPR4 protein ekspresyon skorları arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

Sonuç: Çalışmamız neticesinde, literatür verilerine göre beklenen bazı sonuçlara ulaşılmış ancak GPR4 protein ekspresyon artışının kötü prognozla ilişkili olduğu hipotezinin doğruluğu kanıtlanamamıştır. Çalışmamız, GPR4 proteininin kanser patogenezindeki mekanizmalarının aydınlatılması amacıyla gelecekte yapılması muhtemel çalışmalar için faydalı olarak kanser tedavisinde yeni hedefler belirlenmesine katkı sağlayabilecektir. GPR4 reseptörünün antagonize edilerek tümör hücreleri üzerindeki etkilerinin araştırılması amacıyla in vitro ve in vivo deneylerin yapılmasına ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: meme kanseri, pH-duyarlı G protein kenetli reseptör, pH-duyarlı G protein kenetli reseptör 4, renal hücreli kanser, tümör mikroçevresi

O21

INVESTIGATION OF PH SENSITIVE G-PROTEIN COUPLED RECEPTOR 4 EXPRESSION AND ITS RELATIONSHIP WITH CLINICAL-PATHOLOGICAL PARAMETERS IN THE TUMOR MICROENVIRONMENT

Nebile HATİBOĞLU[1], Berna TERZİOĞLU BEBİTOĞLU[2], Elif OĞUZ[1], Abdullah AYDIN[1], Sıdıka Şeyma ÖZKANLI[1], Mahmut GÜMÜŞ[1], Zeynep ALACA TOPÇU[1], Asıf YILDIRIM[1], Özkan KAM[1], Gözde ECEM CECİKOĞLU[1]

[1]*Istanbul Medeniyet University Medical Faculty,*

[2]*Marmara University Faculty of Medicine*

Aim: Our study aimed to contribute to the determination of new treatment targets and to show whether there is a relationship between G-Protein Coupled Receptor 4 (GPR4) protein expression/expression levels and clinical-pathological parameters in patients with breast cancer and renal cell carcinoma using immunohistochemical staining method. The primary aim of our study was to determine the GPR4 protein expression levels and frequency in the preparations of breast resection materials and kidney resection materials by immunohistochemical staining, and the secondary aim was to evaluate the relationship between GPR4 protein expression scores and pathological parameters, molecular parameters and clinical parameters.

Material and Method: Our study included 63 patients with breast cancer and 25 patients with renal cell cancer, who were followed up in our hospital between 01.01.2016 and 31.12.2021, whose tumor resection materials were accessible. The pathological, molecular and clinical data of the patients included in the study were accessed retrospectively and their data were recorded, and immunohistochemical staining was performed using anti-GPR4 antibody on the preparations of breast and kidney resection materials available in the archive. GPR4 protein expression scoring was done by evaluating the data obtained. It was determined whether GPR4 protein expression/expression levels were correlated with pathological, molecular and clinical parameters.

Results: It has been shown that GPR4 protein is expressed in tissues of breast cancer and renal cell cancer patients, especially in fibroblasts and endothelial cells in the tumor microenvironment. Staining was detected predominantly in fibroblasts from tumor microenvironment cells of breast cancer patients and predominantly in vascular endothelial cells of renal cell carcinoma patients. No significant correlation was found between the stages of the patients and the GPR4 protein expression scores.

Conclusion: As a result of our study, some expected results were obtained according to the literature data, but the hypothesis that increased GPR4 protein expression is associated with poor prognosis could not be proven. In vitro and in vivo experiments are needed to investigate the effects of GPR4 receptor antagonism on tumor cells. Our study will enable the determination of new targets in cancer treatment, which will be beneficial for future studies in order to elucidate the mechanisms of the GPR4 protein in cancer pathogenesis.

Keywords: breast cancer, pH-sensitive G protein coupled receptor, pH-sensitive G protein coupled receptor 4, renal cell carcinoma, tumor microenvironment

S22

HORMONAL TEDAVİ ALAN MEME KANSERLİ HASTALARDA İLAÇLA İLGİLİ SORUNLARIN VE HASTA UYUNCUNUN BELİRLENMESİ VE YAŞAM KALİTESİ SKORLARI İLE İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Selma SEZER DEMİREL[1], Miray AKBAŞ[1], Begüm Sanat DEMİR[1], Meryem Merve ÖREN[2], Zeliha PALA KARA[3], Pınar SAİP[4], B. Sönmez UYDEŞ DOĞAN[5]

[1]*İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı Klinik Eczacılık Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye*

[2]*İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı , İstanbul, Türkiye*

[3]*İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı , İstanbul, Türkiye*

[4]*İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye*

[5]*İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye*

Amaç: Bu çalışmanın amacı, hormonal tedavi alan meme kanserli hastalarda tedavi uyuncunu ve yaşam kalitesini saptamak ve tespit edilen ilaç ile ilgili sorunlara (İLİS) yönelik klinik eczacı tarafından yapılan önerilerin hastaların yaşam kalitesine olan etkilerini değerlendirmektir.

Gereç-Yöntem: Çalışma Ekim 2021 - Temmuz 2022 tarihleri arasında İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü Hastanesi'nde prospektif olarak gerçekleştirilmiştir. Hastalarda saptanan İLİS'ler PCNE V9.0 ile kaydedilmiştir. Çalışmaya dahil edilen 95 meme kanserli hastada klinik eczacı müdahalesi öncesi ve sonrası yapılan iki kontrolde EORTC QLQ-C30 ve EORTC QLQ-BR23 anketleri kullanılarak yaşam kalitesi değerlendirilmiştir. Ayrıca, ilk kontrolde Morisky-8 maddeli ilaç uyum ölçeği (MMAS-8) kullanılarak hastaların tedaviye uyumları saptanmıştır.

Bulgular: 95 hastanın 88'inde 287 İLİS tespit edilmiştir. En sık karşılaşılan İLİS'ler tedavinin etkililiği (S1) (%53,7) başlığı altında "tedavi edilmemiş belirtiler veya endikasyon mevcut" (%43,9) olarak bulunmuştur. 54 (%56,8) hastada 110 ilaç etkileşimi saptanmıştır. İlaç etkileşimi ciddiyetine göre sırasıyla %49,1 majör, %49,1 moderate ve %1,8 minör olarak bulunmuştur. Bu sorunlara yönelik 688 girişim önerisi planlanmıştır. Yapılan önerilerin kabul edilme oranı %99,3'tür. Klinik eczacı girişimleri sonucunda kansere özgü bir yaşam kalitesi ölçeği olan EORTC QLQ-C30 semptom skalası puanları anlamlı derecede azalmış; fonksiyonel skala ve genel sağlık durumu/yaşam kalitesi puanı artmıştır ($p<0,05$). Meme kanseri semptomlarına spesifik bir ek modül olan EORTC QLQ-BR23 ölçeğinde ise tüm semptomlar azalırken, fonksiyonel skaladaki beden imajı ve gelecek perspektifi puanları anlamlı olarak artmıştır ($p<0,05$). MMAS-8 ile %53,8 hastada düşük uyunç saptanmıştır. MMAS-8 ile İLİS sayısı arasında anlamlı bir korelasyon bulunmamıştır ($p>0,05$).

Sonuç: Bu çalışma, klinik eczacıların hormonal tedavi alan meme kanserli hastalarda tedavi uyuncunun ve İLİS'lerin saptamasında önemli bir role sahip olduğunu göstermektedir. Ayrıca, akılcı ilaç kullanımı ilkeleri temelinde yapılan öneriler ve klinik eczacılık uygulamalarının İLİS'leri azaltarak hasta yaşam kalitesinin arttırılmasına önemli bir katkı sağlayacağını ortaya koymaktadır.

Bu çalışma İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje numarası:38149.

Anahtar Kelimeler: klinik eczacılık, ilaçla ilgili sorunlar, yaşam kalitesi, meme kanseri, uyunç

O22

DETERMINATION OF DRUG-RELATED PROBLEMS AND PATIENT ADHERENCE IN PATIENTS WITH BREAST CANCER RECEIVING HORMONAL TREATMENT AND EVALUATION OF THEIR RELATIONSHIP WITH QUALITY OF LIFE SCORES

Selma Sezer Demirel[1], Miray Akbas[1], Begüm Sanat Demir[1], Meryem Merve Ören[2], Zeliha Pala Kara[3], Pınar Saip[4], B. Sönmez Uydes Dogan[3]

[1]*Istanbul University, Faculty of Pharmacy, Department of Pharmacology, Division of Clinical Pharmacy, Istanbul.*

[2]*Istanbul University, Faculty of Medicine, Department of Public Health, Istanbul.*

[3]*Istanbul University, Faculty of Pharmacy, Department of Pharmacology, Istanbul.*

[4]*Istanbul University, Institute of Oncology, Department of Medical Oncology, Istanbul.*

Objectives: The aim of this study is to determine the medication adherence and quality of life in patients with breast cancer receiving hormonal therapy and to evaluate the effects of the recommendations made for the detected drug related problems (DRPs) on the quality of life of the patients.

Materials-Methods: The study was conducted prospectively at Istanbul University Oncology Institute Hospital in between October 2021 and July 2022. DRPs detected in patients were recorded with PCNE V9.0. Quality of life was assessed in 95 breast cancer patients using the EORTC QLQ-C30 and EORTC QLQ-BR23 questionnaires in two controls before and after clinical pharmacist intervention. In addition, the adherence of the patients to the treatment was determined by using the Morisky-8 item medication adherence scale (MMAS-8) at the first control.

Results: 287 DRPs were detected in 88 of 95 patients. The most common DRPs were found under the title of "effectiveness of treatment" (S1) (53.7%) and under the subtitle "untreated symptoms or indications exist" (43.9%). A total of the 688 intervention proposals are planned for these problems. The rate of acceptance of the recommendations was 99.3%. As a result of clinical pharmacists' interventions, the symptom scale of the EORTC QLQ-C30 scores decreased whereas, the functional scale and global health status/quality of life score increased ($p<0.05$). While the symptom scale of the QLQ-BR23 decreased, body image and future perspective scores on the functional scale increased ($p<0.05$). Low adherence was found in 53.8% patients by using MMAS-8 scale. No significant correlation was found between the MMAS-8 adherence scale and the number of DRPs ($p>0.05$).

Conclusions: Clinical pharmacists are likely to be helpful to increase the quality of life in patients with breast cancer receiving hormonal therapy by reducing DRPs and determining medication adherence.

This study was funded by Scientific Research Projects Coordination Unit of Istanbul University. Project number:38149.

Keywords: clinical pharmacy, drug related problems, breast cancer, quality of life, adherence

S23

ORAL HORMONAL TEDAVİ ALAN KASTRASYON DİRENÇLİ PROSTAT KANSERLİ HASTALARDA İLAÇLA İLGİLİ SORUNLARIN VE HASTA UYUNCUNUN BELİRLENMESİ VE YAŞAM KALİTESİ SKORLARI İLE İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Miray AKBAŞ[1], Selma SEZER DEMİREL[1], Begüm Sanat DEMİR[1], Meryem Merve ÖREN[2], Zeliha PALA KARA[3], Meltem EKENEL[4], Birsel Sönmez UYDEŞ DOĞAN[3]

[1]*İstanbul Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, Klinik Eczacılık Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye*

[2]*İstanbul Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye*

[3]*İstanbul Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye*

[4]*İstanbul Üniversitesi, Onkoloji Enstitüsü, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye*

Amaç: Prostat kanseri tedavisinde oral ilaçların kullanımındaki artış nedeniyle ilaçla ilgili sorunların (İLİS) takibi zorlaşmakta ve bu durum hastaların yaşam kalitelerinin azalmasına neden olabilmektedir. Bu çalışmanın amacı, oral hormonal tedavi alan kastrasyon dirençli prostat kanserli hastalarda tedavi uyumunu ve yaşam kalitesini saptamak ve İLİS'lere yönelik klinik eczacı önerilerinin hastaların yaşam kalitesine olan etkilerini değerlendirmektir.

Gereç-Yöntem: Çalışma Ekim 2021 – Temmuz 2022 tarihleri arasında İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü Hastanesi'nde prospektif olarak gerçekleştirilmiştir. Hastalarda saptanan İLİS'ler PCNE V9.0 ile kaydedilmiştir. Çalışmaya dahil edilen 50 prostat kanserli hastada klinik eczacı müdahalesi öncesi ve sonrası kontrollerinde EORTC QLQ-C30 ve EORTC QLQ-PR25 anketleri kullanılarak yaşam kalitesi değerlendirilmiştir. Ayrıca ilk kontrolde Morisky-8 maddeli ilaç uyum ölçeği (MMAS-8) kullanılarak hastaların tedaviye uyumları saptanmıştır.

Bulgular: 50 hastanın 48'inde 155 İLİS tespit edilmiştir. En sık karşılaşılan İLİS'ler tedavinin etkililiği (S1) (n=67, %43,2) ve tedavi güvenliliği (S2) (n=59, %38,1) kapsamında bulunmuştur. Bu sorunlara yönelik 303 girişim önerisi planlanmıştır. Yapılan önerilerin kabul edilme oranı %88,4'tür ve %75,5'i çözümlenmiştir. Klinik eczacı girişimleri sonucunda EORTC QLQ-C30 semptom skalası ve sık görülen üç semptom puanı (ağrı, konstipasyon, insomnia) anlamlı derecede azalmış ($p<0,05$); fonksiyonel skala ve genel sağlık durumu / yaşam kalitesi puanı ise artmıştır ($p<0,05$). İLİS sayısı ile genel yaşam kalitesi arasında negatif yönde orta güçte anlamlı bir korelasyon saptanmıştır ($r= -0,315$, $p=0,045$). EORTC QLQ-PR25 ölçeğinde yer alan üriner ve hormonal tedavi ilişkili semptomlar anlamlı derecede azalmıştır ($p<0,05$). MMAS-8 ile 6 (%12) hastada düşük uyum, 19 (%38) hastada orta uyum ve 25 (%50) hastada yüksek uyum saptanmıştır. MMAS-8 ile İLİS sayısı arasında negatif yönde orta güçte anlamlı bir korelasyon ($r= -0,325$, $p=0,038$) görülürken; kognitif fonksiyon ile pozitif yönde orta güçte anlamlı bir korelasyon saptanmıştır ($r=0,324$, $p=0,039$).

Sonuç: Multidisipliner sağlık ekibinin bir parçası olarak klinik eczacıların oral hormonal tedavi alan kastrasyon dirençli prostat kanserli hastalarda tedavi uyumunu saptayıp İLİS'leri azaltarak yaşam kalitelerinin artmasına yardımcı olabileceği görülmektedir.

Bu çalışma İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje numarası: 38137

Anahtar Kelimeler: klinik eczacılık, ilaçla ilgili sorunlar, yaşam kalitesi, prostat kanseri, uyum

O23

DETERMINATION OF DRUG-RELATED PROBLEMS AND PATIENT ADHERENCE IN PATIENTS WITH CASTRATION-RESISTANT PROSTATE CANCER RECEIVING ORAL HORMONAL TREATMENT AND EVALUATION OF THEIR RELATIONSHIP WITH QUALITY

Miray AKBAS[1], Selma SEZER DEMİREL[1], Begüm Sanat DEMİR[1], Meryem Merve ÖREN[2], Zeliha PALA KARA[3], Meltem EKENEL[4], B. Sönmez UYDES DOGAN[3]

[1]*Istanbul University, Faculty of Pharmacy, Department of Pharmacology, Division of Clinical Pharmacy, Istanbul*

[2]*Istanbul University, Faculty of Medicine, Department of Public Health, Istanbul.*

[3]*Istanbul University, Faculty of Pharmacy, Department of Pharmacology, Istanbul.*

[4]*Istanbul University, Institute of Oncology, Department of Medical Oncology, Istanbul.*

Objectives: The aim of this study is to determine the treatment adherence and quality of life in patients with castration-resistant prostate cancer receiving oral hormonal therapy and to evaluate the effects of the recommendations made for the detected DRPs on the quality of life of the patients.

Materials-Methods: The study was conducted prospectively at Istanbul University Oncology Institute Hospital in between October 2021 and July 2022. DRPs detected in patients were recorded with PCNE V9.0. Quality of life was assessed in patients using the EORTC QLQ-C30 and EORTC QLQ-PR25. The compliance of the patients to the treatment was determined by using the Morisky-8 item drug adherence scale (MMAS-8).

Results: 155 DRPs were detected in 48 of 50 patients. The most common DRPs were found to be at the ‘‘treatment effectiveness’’ (43.2%) and ‘‘treatment safety (38.1%). A total of the 303 intervention proposals are planned for these problems. The rate of acceptance of the recommendations was 88.4% and 75.5% of them were resolved. As a result of interventions, the symptom scale of the EORTC QLQ-C30 scale and the three most common symptom scores (pain, constipation, insomnia) decreased significantly ($p<0.05$) whereas, the functional scale and global health status / quality of life score increased ($p<0.05$). A moderately strong negative correlation was found between the number of DRPs and general quality of life ($r= -0.315$, $p=0.045$). Urinary symptoms and hormonal therapy-related symptoms in the EORTC QLQ-PR25 scale were significantly decreased ($p<0.05$). Low compliance was found in 6 (12%) patients, moderate compliance in 19 (38%) patients, and high compliance in 25 (50%) patients by using MMAS-8.

Conclusions: As part of a multidisciplinary team, clinical pharmacists are likely to be helpful to increase the quality of life in patients with castration-resistant prostate cancer receiving oral hormonal therapy by reducing DRPs and determining treatment compliance.

This study was funded by Scientific Research Projects Coordination Unit of Istanbul University. Project number: 38137.

Keywords: Clinical pharmacy, drug related problems, quality of life, prostate cancer, compliance

S24

DUSP1 PROTEİNİNİN MEME KANSERİ ÜZERİNDEKİ ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Sefa METİN[1], Hakan GÜRDAL[2]

[1]*TİTCK, Ankara, Türkiye*

[2]*Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara, Türkiye*

MAPK ailesi birçok hayati hücresel fonksiyonun düzenlenmesinde görev alır. Bu protein kinazlar ERK, JNK, p38 üç alt aile olarak sınıflandırılabilir. DUSP1 proteini, MAPK'leri defosforile eden bir protein fosfatazdır. DUSP1 MAPK aktivasyonunu düzenleyerek birçok hücresel fonksiyonda rol alır. Kanser üzerinde MAPK proteinlerin etkileri çalışılmıştır. Bu çalışmada DUSP1 proteininin meme kanseri üzerindeki etkileri değerlendirilmiştir.

Çalışmamızda üçlü negatif meme kanseri MDA-MB-231 hücreleri kullanılmıştır. CRISPR/Cas9 yöntemi ile hücrelerde DUSP1 ifadesi azaltılmıştır. Bu hücrelerde proliferasyon ve migrasyon deneyleri yapılmış, Western Blot yöntemi ile MAPK proteinlerinin ifadeleri değerlendirilmiştir. Proliferasyon deneyleri Incucyte live-cell analysis' sistemi ile yapılmıştır. Hücre migrasyonu 'Transwell migration assay' ve yara iyileşmesi deneyleri ile ölçülmüştür. Nude balb/c farelerde xenograft tümör modeli oluşturularak bu proteinin etkileri in vivo olarak da değerlendirilmiştir.

Proliferasyon deneylerinde DUSP1 ifadesinin azalması bu hücrelerde sisplatinin antikanser etkisinin artmasına neden olmuştur. Bu sonuç hücrelere kimyasal bir DUSP1 inhibitörü olan BCI verildiğinde de görülmüştür. Yara iyileşme deneyi ve Transwell migrasyon deneyi sonucuna göre DUSP1-CRISPR uygulamasının hücrelerin migrasyonunu azalttığı görülmüştür. p38 inhibitörü SB202190'ın iki hücre grubunda proliferasyonu artırdığı görülmüştür. Sisplatin ve p38 inhibitörünün beraber verilmesi DUSP1-CRISPR hücrelerinde kontrol hücrelerine göre daha büyük bir proliferasyon artışına yol açmıştır. Bu durum DUSP1-CRISPR hücrelerinde görülen sisplatinin antikanser etkisindeki artışın nedeninin, artmış p38 proteini aktivasyonundan kaynaklanabileceğini düşündürmüştür. Western blot sonuçlarına göre DUSP1-CRISPR hücrelerinde p38 ve JNK proteinlerinin fosforile/total protein oranları artmıştır, bu artış ERK'de görülmemiştir. Hücrelere sisplatin verildikten sonra p-p38 düzeyleri ölçülmüştür. Sisplatin her iki hücre grubunda da p-p38 miktarını artırmıştır. Bu artış DUSP1-CRISPR hücrelerinde daha fazladır. İn vivo deneylerde ise DUSP1-CRISPR hücrelerinin daha yavaş büyüdüğü gözlenmiştir.

Sonuç olarak DUSP1 proteini ifadesinin azalması MDA-MB231 kanser hücrelerinde, migrasyonu ve proliferasyonunu azaltarak antikanser etkinlik göstermektedir. Ayrıca sonuçlarımız, hücrelerin sisplatin cevabında p38 aktivitesinin önemli olduğunu düşündürmüştür. DUSP1 inhibisyonu ile p38 aktivitesinin dolaylı olarak artırılmasıyla, sisplatin duyarlılığının ve antikanser etkinliğin arttırılabileceğini düşündürmüştür.

Anahtar Kelimeler: dusp1, meme kanseri, sisplatin, MAPK

O24

INVESTIGATION OF THE EFFECTS OF DUSP1 PROTEIN ON BREAST CANCER

Sefa Metin

Turkish Medicines and Medical Devices Agency

The MAPK family is involved in the regulation of many important cellular functions. These protein kinases can be classified into three subfamilies: ERK, JNK, p38. DUSP1 protein is a protein phosphatase that dephosphorylates MAPKs. DUSP1 plays a role in many cellular functions by regulating MAPK activation. The effects of MAPK proteins on cancer have been studied. In this study, the effects of DUSP1 protein on breast cancer were evaluated.

Triple negative breast cancer MDA-MB-231 cells were used. DUSP1 expression was reduced with the CRISPR/Cas9 method. Proliferation and migration experiments were performed on these cells, and the expressions of MAPK proteins were evaluated by the Western Blot method. Proliferation experiments were performed with the Incucyte live-cell analysis system. Cell migration was measured by Transwell migration assay and wound healing assays. The effects of this protein were also evaluated in vivo by creating a xenograft tumor model in Nude balb/c mice.

Decreasing DUSP1 expression caused an increase in the anticancer effect of cisplatin. These results were also seen when cells were treated with BCI, a chemical DUSP1 inhibitor. According to the results of the wound healing experiment and Transwell migration experiment, it was seen that DUSP1-CRISPR application reduced the migration of cells. The p38 inhibitor SB202190 was shown to increase proliferation in two cell groups. Co-administration of cisplatin and p38 inhibitor led to a greater increase in proliferation in DUSP1-CRISPR cells than in control cells. This suggests that the increase in the anticancer effect of cisplatin seen in DUSP1-CRISPR cells may be due to increased p38 protein activation. According to Western blot results, the phosphorylated/total protein ratios of p38 and JNK proteins increased in DUSP1-CRISPR cells, but this increase was not seen in ERK. After cisplatin was administered to the cells, p-p38 levels were measured. Cisplatin increased the amount of p-p38 in both cell groups. This increase is greater in DUSP1-CRISPR cells. In in vivo experiments, it was observed that DUSP1-CRISPR cells grew slower.

As a result, decreasing DUSP1 protein expression shows anticancer activity in MDA-MB231 cancer cells by reducing migration and proliferation. Additionally, our results suggested that p38 activity is important in the response of cells to cisplatin. It was suggested that cisplatin sensitivity and anticancer activity could be increased by indirectly increasing p38 activity through DUSP1 inhibition.

Keywords: dusp1, breast cancer, MAPK, cisplatin

S25

AQUAPORİN-5'İN FOSFODİESTERAZ 4 İNHİBİSYONU İLE HEDEFLENMESİ YUMURTALIK İSKEMİ REPERFÜZYON HASARI İÇİN YENİ TERAPÖTİK FIRSATLAR SUNUYOR

Ayşe BOZKURT[1], Zeynep KARAKÖY[2], Pelin AYDIN[3], Bengül ÖZDEMİR[4], Erdem TOKTAY[4], Zekai HALICI[3], Elif ÇADIRCI[3]

[1]*Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Van, Türkiye*

[2]*Erzincan Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Erzincan, Türkiye*

[3]*Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Erzurum, Türkiye*

[4]*Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kars, Türkiye*

Amaç: Bu çalışmada, Over İskemi Reperfüzyonu (OİR) modelinde Fosfodiesteraz 4 (PDE4) enzim inhibisyonunun Aquaporin-5 (AQP5) ve onun potansiyel hücre sinyal yolu üzerindeki etkisinin incelenmesi amaçlandı.

Yöntem: Otuz dişi rat beş gruba ayrıldı: Grup 1; Kontrol, Grup 2; OİR, Grup 3; OİR + Rolipram 1 mg/kg, Grup 4; OİR + Rolipram 3 mg/kg, Grup 5; OİR + Rolipram 5 mg/kg. Rolipram, grup 3-4 ve 5'teki sıçanlara reperfüzyondan 30 dakika önce belirlenen dozlarda intraperitoneal olarak uygulandı. Yumurtalık dokusundan; Tümör nekroz faktörü-a (TNF-a), Siklik adenozin monofosfat (cAMP), Nükleer faktör kappa (NF-κB), İnterlökin-6 (IL-6), Fosfodiesteraz 4D (PDE4D), Mitojenle aktifleşen protein kinaz (MAPK) ve Aquaporin-5 (AQP5) düzeyleri ELISA ile ölçüldü. Ayrıca yumurtalık dokusundaki AQP5 seviyesi gerçek zamanlı ters transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) ile ölçüldü.

Bulgular: OİR gruplarında; TNF-a, NF-κB, IL-6, MAPK inflamatuar düzeyleri arttı, cAMP ve AQP5 düzeyleri azaldı ve bu durum PDE4 inhibitörü rolipram dozlarının uygulanmasıyla düzeldi. Ayrıca histopatolojik sonuçlarda OIR sonrası yumurtalık dokusunda hasar meydana geldiği ve PDE4 inhibitörü rolipram tedavisinin doku hasarını doza bağlı olarak azalttığı gösterildi.

Sonuç: OİR'de Fosfodiesteraz 4 inhibisyonunun koruyucu etkisinin AQP5 ve onun potansiyel hücre sinyal yolu tarafından düzenlenebileceğini ve OIR tedavisinde yeni bir hedef olabileceğini öneriyoruz. Ancak insanlarda bu verilerin değerlendirilebilmesi için klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: iskemi, over, PDE4, reperfüzyon, rolipram

O25

TARGETING OF AQUAPORIN-5 THROUGH PHOSPHODIESTERASE 4 INHIBITION PROVIDES NEW THERAPEUTIC OPPORTUNITIES IN OVARIAN ICHEMIA REPERFUSION INJURIES

Ayse BOZKURT[1], Zeynep KARAKOY[2], Pelin AYDIN[3,4], Bengul OZDEMIR[5], Erdem TOKTAY[5], Zekai HALICI[3,6] Elif CADIRCI[3,6] *

[1]*Van Yuzuncu Yil University, Faculty of Pharmacy, Department of Pharmacology, Van, Turkey*

[2]*Erzincan Binali Yıldırım University, Faculty of Pharmacy, Department of Pharmacology, Erzincan, Turkey*

[3]*Ataturk University, Faculty of Medicine, Department of Pharmacology, Erzurum, Turkey*

[4]*Department of Anesthesiology and Reanimation, Educational and Research Hospital, Erzurum, Turkey*

[5]*Kafkas University, Faculty of Medicine, Department of Histology and Embryology, Kars, Turkey,*

[6]*Clinical Research, Development and Design Application and Research Center, Ataturk University, 25240 Erzurum, Turkey*

Objectives: In this study, it was aimed to investigate the effect of Phosphodiesterase 4 (PDE4) enzyme inhibition on Aquaporin-5 (AQP5) and its potential cell signaling pathway in the Ovarian Ischemia Reperfusion (OIR) model.

Methods: Thirty adult female rats were divided into five groups: Group 1; Control, Group 2; OIR, Group 3; OIR + Rolipram 1 mg/kg, Group 4; OIR + Rolipram 3 mg/kg, Group 5; OIR + Rolipram 5 mg/kg. Rolipram was administered intraperitoneally to the rats in groups 3-4 and 5 at doses determined 30 minutes before reperfusion. From ovary tissue; Tumor necrosis factor-a (TNF-a), Cyclic adenosine monophosphate (cAMP), Nuclear factor kappa (NF-κB), Interleukin-6 (IL-6), Phosphodiesterase 4D (PDE4D), Mitogen-activated protein kinase (MAPK) and Aquaporin-5 (AQP5) levels were measured by ELISA. In addition, the level of AQP 5 in ovarian tissue was measured by real-time reverse transcription polymerase chain reaction (RT-PCR).

Results: In the OIR groups; TNF-a, NF-κB, IL-6, MAPK inflammatory levels increased, and cAMP and AQP5 levels decreased, which improved with the administration of rolipram doses. Also histopathological results showed damaged ovarian tissue after OIR, while ROL administration decrased tissue damage in a dose dependent manner.

Conclusion: We propose that the protective effect of Phosphodiesterase 4 inhibition in OIR may be regulated by AQP5 and its potential cell signaling pathway and may be a new target in OIR therapy. However, clinical studies are needed to appraise these data in humans.

Keywords: ıschemia, ovary, PDE4, Reperfusion, rolipram

S26

TOLL-LIKE RESEPTÖR 4 (TLR4) SİNYAL YOLU BLOKÜRLERİNİN SIÇANLARDA KARAGENİN İLE OLUŞTURULMUŞ ATEŞ YANITINA ETKİSİ

İbrahim Mert YÜKSEL, Soner MAMUK, Eyüp Sabri AKARSU

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Giriş ve Amaç: TLR4, örüntüyü tanır. Gram negatif bakterilerin dış membranında bulunan lipopolisakkarit (LPS) bu reseptörün egzojen ligandıdır. TLR4, *Danger Associated Molecular Pattern* (DAMP) adı verilen bazı endojen örüntüleri de tanımaktadır. TLR4 aracılığıyla sistemik inflamatuvar yanıt gelişmektedir. Ateş bu yanıtın önemli bir komponentidir. Önceki çalışmamızda[1] sıçanlarda LPS ile oluşturulan ateş yanıtının TLR4 sinyal yolu blokürleriyle inhibe edilemediği gösterilmişti. Bu çalışmamızda, TLR4'ü DAMP aracılı olarak uyararak oluşan ateş yanıtına aynı blokürlerin etkisi incelenmiştir.

Gereç-Yöntem: Erişkin, erkek, Wistar albino sıçanların periton boşluğuna telemetrik implantlar (DSI, ABD) yerleştirildi. İmplantlar aracılığıyla 22 saatlik vücut sıcaklığı kaydedildi. Ateş, Karagenin (*Carrageenan Lambda*, 50 mg/kg, Sigma, sc) enjeksiyonuyla oluşturuldu. Karageninden 30 dakika sonra TLR4 sinyal blokürleri olan LPS-RS (InVivoGen, ABD, 25, 50 veya 100 µg/kg, sc) veya Naltrekson (Endo, ABD, 10 mg/kg, sc) uygulandı. Gruplar arası karşılaştırmalar için tek yönlü ANOVA ve *posthoc* Tukey testleri kullanıldı.

Bulgular: Karagenin enjeksiyonuyla yaklaşık 300. dakikada başlayan, 230 dakikada maksimal değere (ΔT: 1.66 ± 0.07 °C) ulaşan ve gözlem süresince kontrole göre yüksek seyreden bir ateş yanıtı oluştu (n=8, $p<0.05$). LPS-RS (25 µg/kg) ateşin başlangıç zamanını 20 dakika öne çekti ancak daha geç ve küçük bir febril yanıt gözlendi (ΔT: 1.12 ± 0.11 °C, 440 dakika sonra) (n=8, $p<0.05$). LPS-RS'in daha yüksek dozlarında bu inhibitör etkinlik kayboldu. Naltrekson enjeksiyonuyla ateş daha geç başladı (375. dakika civarı), daha düşük değerlerde seyrederek, daha geç ancak benzer büyüklükte bir maksimal yanıt elde edildi (285 dakika sonra, ΔT: 1.43 ± 0.16 °C, n=8, $p>0.05$).

Sonuç: TLR4'ün endojen yolla uyarılmasıyla oluşan ateş yanıtı TLR4 sinyal yolu blokürleriyle inhibe edilebilmektedir. Bu durumda reseptörü uyaran ligandların farklılığına bağlı olarak, TLR4 sinyal yolu blokürlerinin etkiliğinin değişebildiği ve DAMP aracılı klinik patolojilerde, TLR4 sinyal yolu blokürlerinin farmakolojik bir seçenek olabileceği öne sürülebilir.

1:T. Nomenoğlu ve ark. 24. Ulusal Farmakoloji Kongresi (2017). Bildiri kitabı, s: 107

Anahtar Kelimeler: TOLL-LIKE RESEPTÖR 4, LPS-RS, İNFLAMASYON, ATEŞ

O26

EFFECTS OF TOLL-LIKE RECEPTOR 4 (TLR4) SIGNALLING PATHWAY BLOCKERS IN CARRAGEENAN-INDUCED FEVER RESPONSE IN RATS

İbrahim Mert YÜKSEL, Soner MAMUK, Eyüp S. AKARSU

Ankara University, Faculty of Medicine, Dept. Medical Pharmacology, Sıhhiye, 06230, Ankara

Introduction and Objectives: TLR4 recognizes patterns. Lipopolysaccharide (LPS), a component of the outer membrane of gram-negative bacteria, is the exogenous ligand of TLR4. TLR4 can also recognize endogenous patterns such as Danger Associated Molecular Patterns (DAMP). Systemic inflammation can be initiated by TLR4 activation and fever is a hallmark of this response. Previously[1] we have shown that TLR4 signalling pathway blockers do not inhibit LPS-induced fever in rats. Thus, we examined the effect of the same compounds on the fever caused by DAMP-mediated activation of TLR4.

Materials-Methods: Adult, male Wistar albino rats were surgically implanted with telemetric implants (DSI, USA) and body temperature was recorded for 22 hours. Fever was initiated with Carrageenan injection (Carrageenan Lambda, 50 mg/kg, Sigma, sc) and after 30 min, TLR4 signal blockers LPS-RS (InVivoGen, USA, 25, 50 or 100 µg/kg, sc) or Naltrexone (Endo, USA, 10 mg/kg, sc) were administered. ANOVA (one-way) and posthoc Tukey tests were used for statistical analyses.

Results: Carrageenan produced a febrile response starting 300 min after injection, reached a maxima in 230 min (ΔT: 1.66±0.07°C) and remained high throughout the observation. LPS-RS (25 µg/kg) administration facilitated the fever initiation by 20 min but caused a delayed and smaller maxima (ΔT: 1.12±0.11°C, 440 min later) ($n=8$, $p<0.05$). This inhibition was not prominent by higher doses of LPS-RS. Fever initiation was late by Naltrexone administration (around 375 min) and the progress of fever was slower reaching a similar maxima (ΔT: 1.43±0.16°C, 285 min later, $n=8$, $p>0.05$).

Conclusion: The fever response initiated by endogenous activation of TLR4 can be inhibited by TLR4 signal blockers. The activation pathways of TLR4 may determine the effectiveness of these compounds suggesting that DAMP-related pathologies might be better targeted by TLR4 signal blockers.

1:T. Nomenoğlu et al. 24th National Pharmacology Congress (2017). Abstract Book, page:107

Keywords: TOLL-LIKE RECEPTOR 4, LPS-RS, INFLAMMATION, FEVER

S27

LPS İLE İNDÜKLENEN SEPSİSE BAĞLI AKCİĞER HASARINDA SFİNGOZİN-1-FOSFAT RESEPTÖR AGONİSTİ FİNGOLİMODUN ETKİLERİNİN JAK2/STAT3 PROTEİNLERİ ÜZERİNDEN ARAŞTIRILMASI

Eda YILMAZ[1], Zeynep KARAKÖY[2], Nevra AYDEMİR CELEP[3], Zekai HALICI[4], Elif ÇADIRCI[5]

[1]*Erzurum Şehir Hastanesi, Erzurum, Türkiye*

[2]*Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Erzincan , Türkiye*

[3]*Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Erzurum, Türkiye*

[4]*Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi , Erzurum, Türkiye*

[5]*Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi , Erzurum, Türkiye*

Amaç: Çalışmamızın amacı fingolimodun sepsise bağlı akciğer hasarına etkilerini göstermek aynı zamanda etki mekanizmasını JAK2/STAT3 yolağı üzerinden inceleyerek ortaya koymaktır.

Materyal ve Metot: Çalışmamızın ilk aşamasında 10mg/kg LPS ile sıçanlarda sepsis modeli oluşturularak 24. saatlerde sakrifiye edilmek üzere 10 ar hayvandan oluşan 6 grup oluşturuldu. Gruplar 1. Sağlıklı, 2. LPS, 3. LPS+fingolimod 0.1 mg/kg 4. LPS+fingolimod 0.2 mg/kg, 5. LPS+fingolimod 0.4 mg/kg ve 6. Sağlıklı + fingolimod 0.4 mg/kg olacak şekilde kurgulandı. Deney hayvanları LPS ile indüklendikten 1 saat sonra fingolimod ile tedavi edildi. 24. saatin sonunda sakrifiye edilen sıçanlardan elde edilen akciğer dokularında IL-6, IL-10, TNF-α, MCP-1, S1P, NF-κB seviyeleri ELISA yöntemi ile; JAK2, pJAK2, STAT3 ve pSTAT3 seviyeleri IHC yöntemi ile incelendi.

Bulgular: Sıçan gruplarından elde edilen akciğer dokularında IL-6, IL-10, TNF-α, MCP-1, NF-κB seviyeleri incelendiğinde sepsisli sıçanlarda fingolimod tedavisinde doza bağımlı olarak azalma gözlemlendi. S1P seviyelerinde de azalma gözlemlenmesine rağmen bu etki doza bağımlı bulunmadı. Akciğer hasarı histopatolojik olarak incelelendiğinde doza bağımlı olarak 0,4mg olarak uygulanan fingolimod grubunun sağlıklı gruba en yakın grup olduğu görüldü. İnflamatuvar sürecin hücre içi yolakları olarak JAK2, pJAK2, STAT3 ve pSTAT3 seviyeleri değerlendirildiğinde hem normal hem fosforile seviyelerinde LPS uygulamasıyla anlamlı artış olduğu ve fingolimod uygulamasının özellikle 0.4 mg/kg dozda bu boyamalarda azalmaya neden olduğu tespit edildi.

Sonuç: Sonuç olarak bu çalışma ile sfingozin-1-fosfat ve reseptörlerinin inflamatuar akciğer hasarında rol aldığı ve bu reseptörlerin analoğu olan fingolimod'un doza bağımlı olarak hem akciğer hasarında hem de hücre içi sinyal yolaklarından JAK2/STAT3 proteinlerinde azalma yaptığı değerlendirilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Akciğer hasarı, Fingolimod, JAK2/STAT3, Sfingozin-1-Fosfat, Sepsis

O27

INVESTIGATION OF THE EFFECTS OF SPHINGOSINE-1-PHOSPHATE RECEPTOR AGONIST FINGOLIMOD ON LPS-INDUCED SEPSIS-INDUCED LUNG DAMAGE THROUGH JAK2/STAT3 PROTEINS

Eda Yılmaz[1], Zeynep KARAKOY[2], Nevra AYDEMIR CELEP[3,4], Zekai HALICI[4,5], Elif CADIRCI[4,5]

[1]*Department of Pharmacy, Educationaland Research Hospital, Erzurum, Turkey*

[2]*Erzincan Binali Yıldırım University, Faculty of Pharmacy, Department of Pharmacology, Erzincan, Turkey*

[3]*Ataturk University, Faculty of Medicine, Department of Pharmacology, Erzurum, Turkey*

[4]*Ataturk University, Faculty of Veterinary, histology and Embryology, Erzurum, Turkey*

[5]*Clinical Research, Development and Design Application and Research Center, Ataturk University, 25240 Erzurum, Turkey*

Objectives:The aim of our study is to show the effects of fingolimod on lung damage due to sepsis, and to reveal its mechanism of action by examining the JAK2/STAT3 pathway.

Material and Method: In the first stage of our study, a sepsis model was created in rats with 10mg/kg LPS and 6 groups of 10 animals each were formed to be sacrificed at 24 hours. Groups 1. Healthy, 2. LPS, 3. LPS+fingolimod 0.1 mg/kg 4. LPS+fingolimod 0.2 mg/kg, 5. LPS+fingolimod 0.4 mg/kg and 6. Healthy + fingolimod 0.4 mg/kg. Experimental animals were treated with fingolimod 1 hour after induction with LPS. IL-6, IL-10, TNF-α, MCP-1, S1P, NF-kB levels in lung tissues obtained from rats sacrificed at the end of the 24th hour were determined by ELISA method; JAK2, pJAK2, STAT3 and pSTAT3 levels were analyzed by IHC method.

Results: When the levels of IL-6, IL-10, TNF-α, MCP-1, NF-κB' in lung tissues obtained from rat groups were examined, A dose-dependent reduction was observed in fingolimod treatment. Although a decrease in S1P levels was also observed, this effect was not found to be dose-dependent. When the lung injury was examined histopathologically, it was seen that the fingolimod group administered as 0.4 mg dose-dependently was the closest group to the healthy group. When the levels of JAK2, pJAK2, STAT3 and pSTAT3 as intracellular pathways of the inflammatory process were evaluated, it was determined that there was a significant increase in both normal and phosphorylated levels with LPS application, and fingolimod application caused a decrease in these stainings, especially at a dose of 0.4 mg/kg.

Conclusion: In conclusion, in this study, it was evaluated that sphingosine 1 phosphate and its receptors play a role in inflammatory lung injury and that the analog of these receptors, fingolimod, decreases both lung injury and intracellular signaling pathways JAK2/STAT3 proteins in a dose-dependent manner.

Keywords: Lung injury, Fingolimod, JAK2/STAT3, Sphingosine-1-phosphate, Sepsis

S28

ROMATOİD ARTRİTLİ ÜÇ OLGUDA PANSİTOPENİ VE PNÖMONİ İLE SEYREDEN ŞİDDETLİ METOTREKSAT TOKSİSİTESİ

Eda Kübra SEL[1], Boran YAVUZ[2], Inci ALACACIOĞLU[2], Gökçe KENAR ARTIN[3], Yeşim TUNÇOK[1]

[1]Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

[2]Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

[3]Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

Amaç: Klinisyenleri, düşük dozlarda metotreksat (MTX) tedavisine başladıktan birkaç gün veya ay sonra ciddi advers reaksiyonların meydana gelebileceği konusunda bilgilendirmek.

Gereç-Yöntem: Bir üniversite hastanesine yatırılan ve serum MTX düzeyleri normal olan romatoid artritli (RA) üç hastada düşük-dozda MTX'in neden olduğu şiddetli toksisite belirti ve bulguları sunulmuştur.

Bulgular: Yaşları 61 ile 81 arasında değişen iki kadın ve bir erkek RA hastası ağız boşluğundan kanama şikayetiyle başvurdu. Her üç hastada da oral mukozit, kutanöz dokularda nekrotik lezyonlar, pansitopeni ve akciğer bozuklukları gözlendi. Bir hasta İlaç ve Zehir Danışma Merkezinden danışmanlık aldı. Hepsi RA için kortikosteroid tedavisi görmekteydi. Olguların hiçbirinde böbrek veya karaciğer hastalığı öyküsü yoktu. Takip süresi boyunca her üç hastada da pnömonit belirtileri veya radyolojik görüntülemelerinde pnömoni bulguları mevcuttu. Bakteriyel yayılma ve bakteriyemi riski nedeniyle iki hastaya pnömoni ön tanısıyla antibiyotik tedavisi uygulandı. Tüm hastalarda şiddetli pansitopeni mevcuttu. Serum MTX düzeyleri toksik düzeyin altında olmasına rağmen, tüm hastalara, antidot olarak, tedavi süreci boyunca herhangi bir doz ayarlaması veya kesilme olmaksızın intravenöz kalsiyum folinat verildi. Hastalardan ikisi herhangi bir komplikasyon olmaksızın iyileşti, ancak biri ölümle sonuçlandı.

Sonuç: Sunulan olgu serisi MTX ile eş zamanlı kortikosteroid kullanımı sırasında pansitopeni ve pnömonitin birlikte görüldüğü ilk rapordur. Bu olgu serisi, düşük-dozlarda bile MTX toksisitesi ile gelişebilecek önemli riskleri ortaya koymakta ve hekimlere, MTX toksisitesinden kaçınmak için RA hastalarını tedavi ederken dikkatli olmaları yönünde tavsiyelerde bulunmanın önemini vurgulamaktadır. Ayrıca, pansitopeninin ayırıcı tanısında düşük-dozda tedavi sırasında ortaya çıkabilen MTX toksisitesi düşünülmeli, bu tür hastalarda yüksek doz folik asit tedavisinin hayat kurtarıcı olabileceği göz ardı edilmemelidir.

Anahtar Kelimeler: Düşük-Doz Metotreksat, Toksisite, Pnömoni, Pansitopeni, Kortikosteroidler

O28

METHOTREXATE-INDUCED SEVERE TOXICITY WITH PANCYTOPENIA AND PNEUMONITIS IN THREE PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

Eda Kübra Sel[1], Boran Yavuz[2], İnci Alacacıoğlu[2], Gökçe Kenar Artın[3], Yeşim Tunçok[1]

[1]*Dokuz Eylul University Faculty of Medicine, Department of Medical Pharmacology, Izmir, Turkey.*

[2]*Dokuz Eylul University Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Division of Hematology, Izmir, Turkey.*

[3]*Dokuz Eylul University Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Division of Rheumatology, Izmir, Turkey.*

Objectives: To inform clinicians that serious adverse reactions may occur a few days or months after starting methotrexate (MTX) therapy, even at low doses.

Materials-Methods: We present a low-dose MTX-induced severe toxicity in three patients with rheumatoid arthritis (RA) with normal serum levels of MTX, admitted to the hospital.

Results: Two female and one male RA patients with ages ranging from 61 to 81 years old presented with bleeding from the oral cavity. Oral mucositis, necrotic lesions in the cutaneous tissues, pancytopenia, and pulmonary consequences occurred in all three patients. One patient received counseling from the Drug and Poison Information Center. They have all been receiving corticosteroid treatment for RA. None of the cases had any history of pre-existing renal or hepatic disease. During the follow-up period, all three patients developed the symptoms or diagnostic imaging study results of pneumonitis. Two of them treated with a pre-diagnosis of pneumonia and had been given antibiotherapy, because of the risk of bacterial spread and bacteremia. All had severe pancytopenia. As an antidote, all patients received intravenous calcium folinate, without any dose adjustments or discontinuations over the therapeutic period although patients' serum levels of MTX below therapeutic range. Two of the patients healed without any complications, but one died.

Conclusions: The presented case series is the first report in which both pancytopenia and pneumonitis occurred during MTX therapy with concurrent corticosteroid usage. These case series demonstrated the significant risks associated with MTX in low doses and emphasized the importance of advising physicians to use caution while treating RA patients to avoid MTX toxicity. Additionally, MTX toxicity should be taken into consideration in the differential diagnosis of pancytopenia, even in low doses. In such patients, a high-dose folic acid treatment could be life-saving.

Keywords: Low-Dose Methotrexate, Toxicity, Pneumonitis, Pancytopenia, Corticosteroids

S29

FARE PARASETAMOL TOKSİSİTE MODELİNDE KOLİN TEDAVİSİNİN ETKİLERİ

Elif BARIŞ[1], Yasemen ADALI[1], Emre HAMURTEKIN[2], Mualla Aylin ARICI[3]

[1]*İzmir Ekonomi Üniversitesi, İzmir, Türkiye*

[2]*Doğu Akdeniz Üniversitesi, Gazimağusa, KKTC*

[3]*Dokuz Eylül Üniversitesi, İzmir, Türkiye*

Amaç: Parasetamol, analjezik ve ateş düşürücü olarak yaygın kullanılan ve ilaca bağlı karaciğer hasarına en sık neden olan ilaçtır. Çalışmanın amacı, fare in-vivo parasetamol toksisite (APAP) modelinde kolin tedavisinin karaciğer ve böbrek dokularında histopatolojik hasar ve biyokimyasal parametreler üzerine etkileri araştırmak ve rutin tedavide antidot olarak kullanılan N-asetilsistein (NAC) ile karşılaştırmaktır.

Gereç-Yöntem: Balb/c erkek fareler beş gruba randomize edilmişlerdir: 1.Kontrol (K, N=5), 2. 300 mg/kg APAP (N=6), 3. APAP+200 µmol/kg kolin (N=6), 4. APAP+600 µmol/kg kolin (N=6), 5. APAP+1200 mg/kg NAC (N=6). Tüm uygulamalar intraperitoneal yolla gerçekleştirilmiş, fareler 24. Saatte sakrifiye edilmiştir. Alınan kandan karaciğer toksisitesini değerlendirmek için Alanin Aminotransferaz (ALT), Aspartat transferaz (AST) düzeyleri, böbrek toksisitesini değerlendirmek için üre, kreatinin, Kan üre azotu (BUN), Elektrolitler, Kolesterol, Glukoz, Trigliserit) ölçülmüştür. Ayrıca albumin, alkalen fosfataz, total protein, elektrolitler, kolesterol, glukoz, trigliserit değerleri ölçülmüştür. Karaciğer ve böbrek dokuları patolojik hasar açısından skorlanmıştır. Verilerin analizinde, ANOVA ve post-hoc Tukey Kramer çoklu karşılaştırma testleri yapılmış, $p<0.05$ anlamlı kabul edilmiştir.

Bulgular: Histopatolojik incelemede APAP grubunda karaciğer ve böbrek hasarının K grubuna göre arttığı, kolin ve NAC tedavi gruplarında ise APAP grubuna göre azaldığı saptanmıştır. APAP toksisite grubunda, K grubuna göre serum ALT ($p<0.01$), AST, üre ve BUN düzeyleri artmıştır ($p<0.05$). Düşük doz, yüksek doz ve NAC tedavi gruplarında APAP grubuna göre, AST ($p<0.01$, $p<0.05$ ve $p<0.01$), ALT ($p<0.001$, $p<0.01$ ve $p<0.01$), üre ($p<0.001$) ve BUN ($p<0.05$, $p<0.01$, $p<0.001$) değerleri azalmıştır. Kolin ve NAC tedavi grupları arasında ölçülen parametreler açısından istatiksel bir farklılık saptanmamıştır. Serum proteinleri, elektrolitler ve glukoz ve lipid metabolizmasında gruplar arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

Sonuç: Parasetamol toksisitesinde antidot olarak NAC yaygın olarak kullanılmakta ancak transplantasyon ihtiyacını ve mortaliteyi azaltacak alternatif tedavi arayışları sürmektedir. Elde edilen bulgular düşük ve yüksek doz kolin tedavilerinin parasetamol kaynaklı karaciğer ve böbrek toksisitesinde NAC kadar etkili bir tedavi alternatifi olabileceğine işaret etmektedir.

Anahtar Kelimeler: Parasetamol, Toksisiste, Kolin, N-asetil sistein

O29

INVESTIGATION OF THE EFFECTS OF CHOLINE ON PARACETAMOL TOXICITY IN MICE

Elif Baris[1], Yasemen Adali[2], Emre Hamurtekin[3], Mualla Aylin Arici[4]

1İzmir University of Economics, Faculty of Medicine, Department of Medical Pharmacology; Izmir, Türkiye

2İzmir University of Economics, Faculty of Medicine, Department of Medical Pathology; Izmir,Türkiye

3Eastern Mediterranean University, Faculty of Pharmacy, Department of Pharmacology; Cyprus

4Dokuz Eylul University, Faculty of Medicine, Department of Medical Pharmacology, Izmir,Türkiye

Objectives: Paracetamol, commonly used as an analgesic and antipyretic medication, can lead to liver damage when taken in excess. The purpose of this study is to investigate the effects of choline treatment on histopathological damage and biochemical parameters in liver and kidney tissues in the in vivo paracetamol toxicity (APAP) model in mice and compare it with clinically used N-acetylcysteine (NAC).

Materials-Methods: Male Balb/c mice were randomized into five groups: 1. Control (C, N=5), 2. 300 mg/kg APAP (N=6), 3. APAP+200 µmol/kg choline (N=6), 4. APAP+600 µmol/kg choline (N=6), 5. APAP+1200 mg/kg NAC (N=6). All administrations were done intraperitoneally, and the mice were sacrificed at 24 hours. Alanine Aminotransferase (ALT) and Aspartate Aminotransferase (AST) levels were measured from the collected blood to assess liver toxicity, and urea, creatinine, Blood Urea Nitrogen (BUN), electrolytes, cholesterol, glucose, and triglycerides were measured to evaluate kidney toxicity. Additionally, albumin, alkaline phosphatase, total protein, electrolytes, cholesterol, glucose, and triglyceride values were measured. Liver and kidney tissues were scored for pathological damage. For data analysis, ANOVA and post-hoc Tukey Kramer multiple comparison tests were conducted, with $p<0.05$ considered significant.

Results: Histopathological examination revealed that liver and kidney damage increased in the APAP group compared to the control group, while it decreased in the choline and NAC treatment groups compared to the APAP group. In the APAP toxicity group, serum ALT ($p<0.01$), AST, urea, and BUN levels increased compared to the control group ($p<0.05$). In the low-dose, high-dose, and NAC treatment groups, AST ($p<0.01$, $p<0.05$, and $p<0.01$), ALT ($p<0.001$, $p<0.01$, and $p<0.01$), urea ($p<0.001$), and BUN ($p<0.05$, $p<0.01$, $p<0.001$) values decreased compared to the APAP group. There was no statistical difference between the choline and NAC treatment groups in terms of the measured parameters. There was no significant difference among the groups in terms of serum proteins, electrolytes, glucose, and lipid metabolism.

Conclusions: NAC is commonly used as an antidote in paracetamol toxicity, but the search for alternative treatments to reduce the need for transplantation and mortality continues. The findings suggest that low and high-dose choline treatments might be effective treatment option as NAC in paracetamol-induced liver and kidney toxicity.

Keywords: Paracetamol, Toxicity, Choline, N-acetyl cysteine

S30

TERATOLOJİ BİLGİLENDİRME SERVİSİNE BAŞVURAN GEBELERDE ANTİDEPRESAN KULLANIMININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Onur GÜLTEKIN[1], **Mert KAŞKAL**[1], Caner VIZDIKLAR[2], Berna ÖZEN[2], Caner KELEŞ[2], Gökay ÜLKER[2], Ahmet AKICI[2]

[1]*Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İstanbul, Türkiye*

[2]*Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İstanbul, Türkiye*

Amaç: Antidepresanlar toplumda yaygın olarak kullanılan ilaçlar olmakla birlikte bunlara fetal maruziyetin olası sonuçlarına ilişkin bilgi açığı bulunmaktadır. Bu çalışmada gebelikte antidepresan kullanımı nedeniyle teratoloji bilgilendirme servisimize (TBS) danışılan olguların maruziyet ilişkisinin incelenmesi amaçlandı.

Gereç-Yöntem: Marmara Üniversitesi TBS'ye Ocak 2012-Aralık 2022 arasında yapılmış gebelikte antidepresan kullanımına ilişkin başvuruların teratojenite değerlendirmesini içeren raporlar retrospektif olarak incelendi. Bu kapsamda ele alınan toplam 329 rapordan 255'inde antidepresanlar diğer ilaçlarla birlikte bulunurken 74'ü ise sadece antidepresanları içermekteydi. Bu raporlardaki olgularda en sık danışılan antidepresan alt grupları ve etkin maddeleri incelendi. Ayrıca danışılan olgulara yönelik olarak yapılmış olan teratojenite risk değerlendirmelerinin sonuçları analiz edildi.

Bulgular: TBS'ye danışılmış toplam 329 olgunun yaş ortalaması 32,3±5,5 idi. Danışılan antidepresanların (n=375) çoğunu selektif serotonin gerialım inhibitörleri oluşturmaktaydı (%65,3). En sık danışılan ilk üç antidepresan essitalopram (%21,3), sertralin (%21,3) ve paroksetin (%11,5) idi. Olguların %7,6'sına ilgili antidepresanın "kullanımından kaçınılması/başka bir antidepresana geçilmesi"ne, %12,8'ine ise "yarar/risk değerlendirmesi durumuna özel olarak dikkat edilmesi/doz değişikliğine gidilmesi"ne yönelik uyarı/öneriler içeren teratojeniteye ilişkin raporlar oluşturulmuştu. Olguların %25,2'sinin risk değerlendirmesine ilişkin net değerlendirmeye elverişli içeriği barındırmayan başvurulardan oluştuğu, %10,3'ünün ise doğrudan antidepresana bağlı olmayıp antidepresan dışı maruziyetlerle ilişkili olduğu belirlendi. Raporlarında antidepresan teratojenite riski ile ilgili "uyarı/öneri" yapılmış olan 67 olguda (tüm olguların %20,4'ü) en sık karşılaşılan antidepresan paroksetin (%28,4) idi.

Sonuç: Bu çalışmada TBS'ye antidepresan kullanımı nedeniyle yapılan başvurularda azımsanmayacak oranda (en az beşte birinde) antidepresanları ilgilendiren "uyarı/öneri"lerde bulunan raporlar düzenlendiği ortaya konuldu. Söz konusu duruma en sık yol açan ajanın kardiyovasküler sistem üzerine potansiyel teratojenik etkileri de bulunan paroksetin olması, gebelik potansiyeli bulunan kadınlarda antidepresan seçimi sırasında daha dikkatli davranılması ve teratojenite bakımından detaylı değerlendirmelerin yapılmasının gerekliliğine işaret etmektedir.

Anahtar Kelimeler: teratojenite, antidepresan, gebelikte ilaç kullanımı

O30

EVALUATION OF ANTIDEPRESSANT USE IN PREGNANT WOMEN REFERRED TO A TERATOLOGY INFORMATION SERVICE

Onur Gültekin, **Mert Kaşkal**, Caner Vızdıklar, Berna Özen, Caner Keleş, Gökay Ülker, Ahmet Akıcı

Marmara University School of Medicine Department of Medical Pharmacology

Objectives: Although antidepressants are widely used, there is a knowledge gap regarding the potential consequences of fetal exposure to them. We aimed to examine the cases consulted to our teratology information service (TIS) for antidepressant use during pregnancy.

Materials-Methods: We examined the teratogenicity evaluation reports for the admissions to Marmara University TIS regarding antidepressant use in pregnancy between January 2012 and December 2022 retrospectively. Among the 329 reports evaluated, 255 contained antidepressants combined with other drugs, while 74 contained only antidepressants. The most frequently consulted antidepressant subgroups and their active ingredients were examined in these reports. In addition, the results of teratogenicity risk assessments performed for the consulted cases were analyzed.

Results: The average age of the total 329 cases consulted was 32.3±5.5. Most of the antidepressants consulted (n=375) were selective serotonin-reuptake inhibitors (65.3%). The three most frequently consulted antidepressants were escitalopram (21.3%), sertraline (21.3%), and paroxetine (11.5%). Teratogenicity reports were generated with warnings/recommendations to "avoid use/change to another antidepressant" for 7.6% of the cases, and to "pay closer attention to the benefit-risk assessment/change the dose" for 12.8%. It was found that 25.2% of the cases consisted of admissions without the convenient information needed for clear risk assessment and 10.3% were not directly related to antidepressants but were related to non-antidepressant exposures. In 67 cases (20.4% of total) in which a "warning/recommendation" was included about the risk of antidepressant teratogenicity in their reports, the most frequently encountered antidepressant was paroxetine (28.4%).

Conclusions: This study showed that a significant proportion (at least one-fifth) of TIS admissions due to antidepressant use were issued with reports containing "warnings/suggestions". The most common cause being paroxetine, which has potential teratogenic effects on the cardiovascular system, highlights the necessity of more careful antidepressant selection and detailed evaluations in terms of teratogenicity for women with childbearing potential.

Keywords: teratogenicity, antidepressant, drug use in pregnancy

S31

SIÇANLARDA GENTAMİSİNLE OLUŞTURULAN NEFROTOKSİSİTE ROCK İNHİBİSYONUNU İÇEREBİLİR

Özlem ÖZÜ[1], Eda KUMCU[1], R. Nalan TIFTIK[2], Gülçin DAĞLIOĞLU[3], Kansu BÜYÜKAFŞAR[2], **Mehmet Ata SEÇİLMİŞ**[4]

[1]*Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Ana Bilim Dalı , ADANA, Türkiye*

[2]*Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Ana Bilim Dalı , MERSİN, Türkiye*

[3]*Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Ana Bilim Dalı , ADANA, Türkiye*

[4]*Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Ana Bilim Dalı , ADANA, Türkiye*

Amaç: Renal hemodinamiklerin düzenlenmesinde L-arginin/NO yolağının önemi bilinmektedir. Ancak rho-rho kinaz yolağınının rolüne ilişkin yeterince çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmada gentamisin ile oluşturulan nefrotoksisite üzerinde Rho-rho kinaz yolağının olası rolü araştırıldı.

Gereç-Yöntemler: Deneylerimizde Wistar albino cinsi erkek sıçanlar (220-250g) kullanıldı. Deney grupları kontrol ve 8 gün süreyle uygulama yapılan; gentamisin (100 mg/kg, i.m), fasudil (10 mg/kg, i.p), L-arginin (2g/L, p.o), L-NAME (100 mg/L, p.o), gentamisin+fasudil, gentamisin+L-arginin, gentamisin+L-NAME, gentamisin+L-arginin+fasudil ve gentamisin+L-arginin+L-NAME olarak on gruba ayrıldı.

Bulgular: Gentamisin uygulaması BUN ve plazma kreatin düzeylerini arttırırken L-arginin, L-NAME veya Fasudil uygulaması sadece BUN düzeylerinde kontrol grubuna nazaran istatistiksel olarak anlamlı bir artışa neden oldu. L-arginin veya fasudilin gentamisin ile kombine kullanımı bu antibiyotiğe bağlı BUN düzeylerini değiştirmezken, plazma kreatin düzeylerini istatistiksel olarak arttırdı. Öte yandan Gentamisin+L-NAME uygulaması ise BUN ve plazma kreatin değerlerinde önemli derecede bir artışa neden oldu. Bu kombinasyona L-Arginin ilavesi ise bu artışı anlamlı derecede azalttı. Gentamisin veya fasudilin tek başına uygulaması ROCK aktivitesini azaltırken L-NAME arttırdı. L-arginin uygulaması ise istatiksel olarak anlamlı bir değişiklik meydana getirmedi. Ayrıca gentamisinin, L-arginin, L-NAME veya L-arginin+L-NAME ile kombinasyonları, gentamisin uygulanan grup ile karşılaştırıldığında, ROCK aktivitesinde herhangi bir değişiklik oluşturmazken, Fasudil ve L-arginin+fasudilin bu antibiyotikle birlikte uygulanması azalmaya neden oldu.

Sonuç: Bulgularımız sıçanlarda gentamisin ile oluşturulan nefrotoksisitenin rho-rho kinaz yolağının inhibisyonunu içerebileceğini telkin etmektedir.

Bu çalışma Çukurova Üniversitesi Tıbbi Bilimler Deneysel Araştırma ve Uygulama Merkezi (TIBDAM) Etik Kurulu tarafından incelenmiş, uygun görülmüş ve Ç.Ü. Bilimsel Araştırma Projeleri tarafından TSA-2017-7332 numaralı proje olarak desteklenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Fasudil, L-arginin, L-NAME, Gentamisin, Nefrotoksisite

O31

GENTAMICIN-INDUCED NEPHROTOXICITY MAY INCLUDE ROCK INHIBITION IN RATS

Özlem Özü[1], Eda Kumcu[1], R. Nalan Tiftik[2] , Gülçin Dağlıoğlu[3], Kansu Büyükafşar[2], **M. Ata Seçilmiş[1]**

[1]*Çukurova University Faculty of Medicine, Department of Medical Pharmacology, ADANA*

[2]*Mersin University Faculty of Medicine, Department of Medical Pharmacology, MERSİN*

[3]*Çukurova University Faculty of Medicine Department of Biochemistry, ADANA*

Objectives: It is well known the importance of the L-arginine/NO pathway in regulating renal hemodynamics. However, the role of the Rho-Rho kinase pathway in the gentamicin-induced nephrotoxicity is well not elucidated. In this study, the possible role of the Rho-Rho kinase pathway on gentamicin-induced nephrotoxicity was investigated.

Materials-Methods: Wistar albino male rats (220-250g) were used in our experiments. Animals were divided into ten groups included control, gentamicin (100 mg/kg, i.m), fasudil (10 mg/kg, i.p), L-arginine (2g/L, p.o), L-NAME (100 mg/L, p.o), gentamicin+fasudil, gentamicin+L-arginine, gentamicin+L-NAME, gentamicin+L-arginine+fasudil and gentamicin+L-arginine+L-NAME. All groups were treated for 8 days.

Results: While gentamicin administration increased both BUN and plasma creatine levels, L-arginine, L-NAME or fasudil administration only caused a statistically significant increase in BUN but not creatine. While the combined use of L-arginine or fasudil with gentamicin increased statistically plasma creatine levels induced by gentamicin but has no effect on BUN levels. On the other hand, Gentamicin+L-NAME dramatically increased BUN and plasma creatine values. The addition of L-Arginine to this combination caused a significantly decrease. Administration of gentamicin or fasudil alone, but not L-arginine, decreased ROCK activity. However, L-NAME caused an increase on the activity. In addition, combinations of gentamicin with L-arginine, L-NAME or L-arginine+L-NAME did not cause further change in ROCK activity compared to the gentamicin group, whereas the combintion of Fasudil and L-arginine+fasudil together with this antibiotic caused a significant decrease in renal ROCK activity.

Conclusions: Our findings suggest that gentamicin-induced nephrotoxicity in rats may involve inhibition of the rho-rho kinase pathway. This study was reviewed and approved by the Ethics Committee of Çukurova University Medical Sciences Experimental Research and Application Center (TIBDAM) and it was supported by Çukurova Universityt Scientific Research Projects as project number TSA-2017-7332.

Keywords: Fasudil, L-arginine, L-NAME, Gentamicin, Nephrotoxicity

S32

MONEPANTELİN SÜT İLE ATILIMINDA DIŞA ATIM POMPASI BCRP'NİN ROLÜ

Yiğit GÜNEŞ[1], Alper OKYAR[2], Peter KRAJCSI[3], Zsolt FEKETE[4], Oya ÜSTÜNER[1]

[1]*İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Veteriner Fakültesi Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye*

[2]*İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye*

[3]*Solvo Biyoteknoloji, Charles River Şirketi; Semmelweis Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Budapeşte, Macaristan*

[4]*Solvo Biyoteknoloji, Szeged, Macaristan*

Amaç: Çalışmamızda monepantel (MNP) ve ana metaboliti olan monepantel sülfonun ($MNPSO_2$) BCRP üzerindeki aktivitesinin *in vivo* ve *in vitro* yöntemlerle incelenmesi hedeflenmiştir. Çalışmamızın amaçları; 1) Antelmentik bir ilaç olan MNP'nin laktasyondaki koyunlara soyalı rasyonlar ve ekzojen izoflavonoidlerle (genistein + daidzein) uygulanması sonucu plazma ve süt konsantrasyon zaman profilinin incelenmesi. 2) Laktasyondaki koyunların meme bezindeki BCRP ekspresyonunun Western blot yöntemi ile ölçülmesi ve ilaç ($MNP/MNPSO_2$) ile taşıyıcı (BCRP) arasındaki etkileşimin membran bazlı deneylerle belirlenmesidir.

Gereç-Yöntem: Farmakokinetik çalışmalarda, MNP'nin süte geçişi üç deney grubunda gösterildi: G1 koyunlar standart yemle; G2 koyunlar soya ile zenginleştirilmiş yemle; G3 koyunlar ise oral yolla ekzojen olarak genistein ve daidzein verilen standart yemle beslendi. Tüm gruplara MNP 2,5 mg/kg oral yolla tek seferde uygulandı. Plazma ve süt MNP ve $MNPSO_2$ konsantrasyonları HPLC ile belirlendi. BCRP ile etkileşimi belirlemede bir BCRP substratı olarak tanımlanan MNP ve $MNPSO_2$'nin bu özellikleri ATPaz ve veziküler transport inhibisyon deneyleri ile incelendi. Son olarak, BCRP'nin laktasyonda olan ve olmayan Kıvırcık ırkı dişi koyunların meme bezindeki düzeyleri MNP uygulanmaksızın Western blot yöntemi ile belirlendi. İstatistiksel değerlendirmelerde ANOVA ve takiben Tukey-Sidak post-hoc testleri kullanıldı.

Bulgular: $MNPSO_2$ süt AUC (0-840sa) kontrol grubunda 611,6 ± 31,9 µg.sa/mL'ye karşılık soya ile zenginleştirilmiş rasyon grubunda önemli ölçüde azaldı (497,6 ± 53,5 µg.sa/mL; $p<0,05$). AUC (0-840sa) süt/plazma oranı, soya ile zenginleştirilmiş rasyon grubunda kontrol grubuna oranla %40 azaldığı görüldü (3,27 ± 1,13; 5,46 ± 2,23) ($p<0,05$). MNP ve $MNPSO_2$'nin, hem ATPaz hem de VT inhibisyon deneylerinde BCRP ile etkileşime girdiği saptandı. Ayrıca Western blot analizleri ile laktasyondaki meme bezindeki BCRP ekspresyonunun laktasyonda olmayan koyunlara oranla yaklaşık 12 kat daha fazla olduğu belirlendi ($p<0,001$).

Sonuç: Bu çalışma koyunlarda MNP'nin süte geçiş oranının izoflavonlar aracılığıyla azalabileceğine işaret etmektedir. İlaç rezidülerinin süte geçişinde BCRP inhibitörlerinin rolü olduğu gösterilmiştir. Yemlerdeki izoflavonlar ile dışa atım taşıyıcıları arasındaki etkileşimden yararlanılarak çiftlik hayvanlarında süt arınma süreleri kısalabilir. Bu şekilde, süt ürünleri tüketicilerinin olası ilaç rezidülerine ve diğer ksenobiyotiklere karşı korunması mümkün olabilecektir.

Anahtar Kelimeler: BCRP/ABCG2, kan-süt bariyeri, monepantel, arınma süresi, soya izoflavonları

O32

THE ROLE OF EFFLUX PUMP BCRP ON THE MILK EXCRETION OF MONEPANTEL

Yigit Gunes[1], Alper Okyar[2], Peter Krajcsi[3], Zsolt Fekete[4], Oya Ustuner

[1]*Department of Pharmacology and Toxicology, Faculty of Veterinary Medicine, Istanbul University-Cerrahpasa, Istanbul, Turkey*

[2]*Department of Pharmacology, Faculty of Pharmacy, Istanbul University, Istanbul, Turkey*

[3]*Solvo Biotechnology, a Charles River Company, Budapest, Hungary; Semmelweis University, Faculty of Health Sciences, Budapest, Hungary*

[4]*Solvo Biotechnology, Szeged, Hungary*

Objectives: In our study, it was aimed to determine the activity of monepantel (MNP) and its main metabolite, monepantel sulfone ($MNPSO_2$), on BCRP by in vivo and in vitro methods. The aims of our study: 1) To investigate the plasma and milk concentration-time profile as a result of the administration of MNP, an anthelmintic drug, to lactating sheep with soy diets and exogenous isoflavonoids (genistein + daidzein). 2) Measuring BCRP expression in the mammary gland of lactating sheep by Western blot method and determining the interaction between drug ($MNP/MNPSO_2$) and transporter (BCRP) by membrane-based assays.

Materials-Methods: In pharmacokinetic studies, the excretion of MNP into milk was demonstrated in three experimental groups: G1 fed standard forage; G2 fed soy-enriched feed; G3 fed standard forage paired with orally administered exogenous genistein and daidzein. MNP 2.5 mg/kg was administered once orally to all groups. Plasma and milk MNP and $MNPSO_2$ concentrations were determined by HPLC. These properties of MNP and $MNPSO_2$, which are defined as a BCRP substrate in determining the interaction with BCRP, were examined by ATPase and vesicular transport inhibition assays. Finally, the mammary gland levels of BCRP in lactating and non-lactating Kivircik ewes were determined by Western blot method without application of MNP. Statistical evaluation of data was carried out by analysis of variance (ANOVA) followed by the Tukey or Sidak post-hoc tests.

Results: $MNPSO_2$ milk AUC (0-840h) was significantly reduced in the soy-enriched diet group versus (611.6 ± 31.9 µg.h/mL) in the control group (497.6 ± 53.5 µg.h/mL) ($p<0.05$). Compared to the control group (3.27 ± 1.13 vs. 5.46 ± 2.23, $p<0.05$), the AUC (0–840h) milk/plasma ratio decreased by 40% in the soy-enriched diet group. MNP and $MNPSO_2$ were found to interact with BCRP in both ATPase and VT inhibition experiments. Moreover, Western blot analysis revealed that BCRP expression in the lactating mammary gland was approximately 12 times higher than in non-lactating sheep ($p<0.001$).

Conclusions: This study indicates that the rate of MNP in milk may be reduced by isoflavones in sheep. BCRP inhibitors have been shown to play a role in the secretion of drug residues into milk. By utilizing the interaction between isoflavones in forage and efflux transporters, withdrawal periods in livestock can be shortened. In this way, it will be probable to protect dairy consumers against possible drug residues and other xenobiotics.

Keywords: BCRP/ABCG2, blood-milk barrier, monepantel, withdrawal time, soy isoflavones.

S33

GEBELİKTE 5-NİTROİMİDAZOL KULLANIMI

İlknur ERKÖSEOĞLU, Büşra KURU PEKTAŞ, Büşra DEMİRCİ, Gökçen KERİMOĞLU, Mehmet Armağan OSMANAĞAOĞLU, Mine Kadıoğlu DUMAN

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Teratojenite Bilgi Servisi, Trabzon, Türkiye

Giriş: 5-Nitroimidazol grubu, metronidazol, ornidazol ve tinidazol gibi ilaçlardan oluşan antimikrobiyal ilaç grubudur. Bakterisid etkili olup, etki mekanizmasının enerji metabolizması, DNA ve RNA sentezinin inhibisyonu olduğu ileri sürülmektedir. Gram-pozitif ve negatif anaerobik bakteriyel enfeksiyonların, protozoal enfeksiyonların, bağırsak ve ekstraintestinal amebiasis, bakteriyel vajinozisin tedavisinde kullanılmaktadır. Çeşitli farmasötik formülasyonlarda reçete edilirler. Metronidazol ve mikonazol tek başına kullanımda majör bir teratojen olarak kabul edilmese de; kombine olarak intravajinal kullanıldığında hidrosefali, yarık dudak/damak ve polidaktili/sindaktili bildirilmiştir. Bu ilaç sınıfına ve kombine kullanımına ilişkin verilerimizi değerlendirmeyi amaçladık.

Yöntemler: 1999-2022 yılları arasında Trabzon Teratojenite Bilgilendirme Servisi'ne başvuran 5-nitroimidazollere maruz kalan 279 gebeye danışmanlık verildi. Ek risk faktörlerine bağlı olarak bir risk değerlendirmesi yapıldı. Bebeklerin doğum bilgilerine ulaşıldı ve gelişimleri takip edildi.

Bulgular: Bu çalışmaya 279 gebelik dahil edilmiştir (155 metronidazol, 158 ornidazol ve 21 tinidazol maruziyeti). 86 vakaya ulaşılamadı. Aynı anda 55 hamile kadında iki farklı nitroimidazol ilacının eş zamanlı kullanımı vardı. İkinci ve üçüncü trimesterdeki iki vaka hariç, tüm maruziyetler ilk trimesterde olmuştur. Metronidazollerin 95'i ve tinidazollerin tamamı kombine şekilde kullanılmıştı. Doğum kayıtlarına göre 190 gebelikten 154 sağlıklı bebek, 12 spontan abortus, 15 terapötik terminasyon, iki elektif terminasyon, beş intrauterin ölüm ve iki anomali (hidronefroz, atriyal/ventriküler septal defekt) tespit edilmiştir.

Sonuç: Bu vaka serisinde yukarıda bahsedilen anomaliler görülmedi. Anomali görülen iki bebeğin ilk trimesterde kombine metronidazol ve mikonazol vajinal ovül tedavisi ve ayrıca farklı ilaçlara maruz kaldığı saptandı. atriyal/ventriküler septal defekt bulunan bebeklerin birinde sertralin maruziyeti de mevcuttu. Sertralin birçok çalışmada kalp defekti riskinin artmasıyla ilişkilendirilmiştir. Metronidazol veya diğer nitroimidazollerin tek başına kullanımında herhangi bir konjenital anomali gözlenmezken, diğer ilaçlarla kombine kullanımı 5-nitroimidazollere atfedilemeyen anomali riskini artırabilir.

S34

SIÇANLARDA YENİDOĞAN DÖNEMİNDE UYGULANAN 3 BOYUTLU ORBİTAL SALLAMANIN, STRESİN OLUŞTURDUĞU NÖRODEJENERASYON ÜZERİNE DAVRANIŞSAL ETKİLERİ

Ulya KESKIN[1], **Melkan Kağan KARA**[2], Onur ÖZEL[2], Çağrı Çağlayan KURAĞI[2], Serel ÖZMEN[3], Cansu ÖZBAYER[2], Neziha Senem ARI[4], Yeşim TUNÇ [2], Erkan BAYIR[5]

[1]Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji AD. , Kütahya, Türkiye

[2]Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kütahya, Türkiye

[3]Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Mühendislik ve Doğa Bilimleri Fakültesi, Kütahya, Türkiye

[4]Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji AD. , Kütahya, Türkiye

[5]Çilek Mobilya A.Ş., Bursa, Türkiye

Amaç: Hipokampal granül nöronlarının çoğu, aksonlarını postnatal 1 ve 21. günler arasında geliştirir, uzatır; erişkin dönemde de yaşam boyu azalan şekilde nörogenez devam eder. Fiziksel egzersizin hipokampal nörogenezi ve bununla bağlantılı olarak öğrenme-belleği olumlu etkilediği bildirilmiştir. Bebeğin egzersiz yapmasının mümkün olmadığı erken dönemlerde yaygın kullanılan bebek sallama uygulamasının nörogenez üzerine etkisi merak uyandırmaktadır. Çalışmamızda postnatal 2-21. günlerdeki sıçanları, 3 boyutlu orbital sallama metodu ile pasif harekete maruz bırakarak nörogenez ve dolayısıyla öğrenme-bellek üzerinde gerçekleşecek değişikliklerin davranışsal düzeyde gösterilebilmesi amaçlanmıştır.

Gereç-Yöntem: Çalışmamız Kontrol, n=6; Anneden Ayırma Stresi, n=6 (Postnatal 2-21. günlerde, 21 gün boyunca anneden ayırma stresi); Anneden Ayırma Stresi+ Orbital sallama, n=6 (Postnatal 2-21. günlerde, 21 gün boyunca anneden ayırma stresi sırasında 3D orbital çalkalayıcı ile sallama) gruplarından oluşup 18 adet Sprague Dawley sıçanda gerçekleştirilmiştir. Sıçanların anksiyete durumları Açık Alan (AA), Yükseltilmiş Artı Labirent (YAL), öğrenme-bellekleri Morris'in Su Labirenti(MSL), Pasif Sakınma (PS) ve Yeni Cisim Tanıma (YCT) testleri ile değerlendirildi.

Bulgular: Kruskal Wallis Testi ile yapılan MSL'nde platformu bulma sürelerinde gruplar arası fark saptandı (p=0,01). Post-hoc İkili karşılaştırmalarda karşılaştırmalarda C grubu MS grubuna göre platformu daha kısa sürede buldu (p=0,009) MSOS grubu ile MS ve C grupları arasında fark bulunmadı (sırasıyla p=0,026; p=0,132). Kruskal Wallis Testi ile yapılan PS testinde 2. gün sıçanların pasif sakınma sürelerinde gruplar arası fark saptandı (p=0,006). Post-hoc karşılaştırmalarda C grubu MS grubuna göre farklıydı (p=0,015) MSOS grubu ile MS ve C grupları arasında fark bulunmadı (sırasıyla p=0,026; p=0,699). AA, YAL ve YCT testlerinde gruplar arasında fark bulunamadı.

Sonuç: Uygulanan stresin etkili olduğu MSL ve PS testleri ile ortaya koyulurken, MSOS ile C grupları arasında fark çıkmaması orbital sallama uygulamasının stresin etkilerini düzelttiğini gösterdi. Bu durumda beklenen MS ve MSOS farkının olmaması ise p değerlerinin anlamlı olmasa da küçük olması göz önünde bulundurularak daha sonraki çalışmalarda orbital sallama metodu üzerinde çalışmalar yapmaya değer olduğunu düşündürdü.

TKA-2023-128 proje kodu ile üniversitemiz BAP'ı tarafından desteklenmiştir.

Anahtar Kelimeler: nörogenez, stres, öğrenme-bellek, orbital sallama

O34

BEHAVIOURAL EFFECTS OF 3D ORBITAL SHAKING APPLIED ON RATS DURING NEONATAL PERIOD TO NEURODEGENERATION INDUCED BY MATERNAL SEPARATION STRESS

Ulya KESKIN[1], **Melkan Kagan KARA**, Onur OZEL, Cağrı Caglayan KURAGI, Serel AKYOL[2], Cansu OZBAYER[1], Neziha Senem ARI[1], Yesim TUNC[1], Erkan BAYIR[3]

[1]Kutahya University of Health Sciences, Faculty of Medicine

[2]Kutahya University of Health Sciences, Faculty of Engineering and Natural Sciences

[3]Cilek Mobilya

Objectives: Most of the hippocampal granule cells enhance and elongate their axons between postnatal 1st and 21st days and, it is known, that neurogenesis continues in adulthood, decreasingly for a lifetime. It is found that physical exercise positively affects hippocampal neurogenesis and, concerning that, learning-memory. The effects of rocking a cradle on neurogenesis, during the early periods of life in which a baby cannot exercise, arouses interest. This research aimed to exhibit the behavioural alterations of the rats, which are in the postnatal 2-21 days period, via exposure to passive movement with the 3D orbital shaking method.

Material-Methods: Our research contains control, n=6; Maternal Separation Stress, n=6 (during postnatal 2-21 days, in total 21 days of maternal separation stress); Maternal Separation Stress + Orbital Shaking, n=6 (during postnatal 2-21 days, in total 21 days of maternal separation stress and in addition, orbital shaking) groups, and has been conducted on 18 Sprague-Dawley rats. Anxiety situations of rats have been evaluated by Open Field Test (OFT), Elevated Plus Maze (EPM); and the learning - memory of rats have been evaluated by Morris Water Maze (MWM), Passive Avoidance Test (PAT) and Novel Object Recognition Test (NORT).

Results: Between-groups difference in time to find the platform has been determined (p=0,01), for MWM, conducted with the Kruksal Wallis Test. Group C found the platform in a shorter period, compared to Group MS (p=0,009) according to a post-hoc pairwise comparison conducted. No difference has been ascertained between Group MSOS and MS, C groups (respectively p=0,026; p=0,132). In the PA test, conducted with the Kruksal Wallis Test, there has been a difference determined between the times of passive avoidance on the second day (p=0,006). In the post-hoc comparisons, Group C differed from Group MS (p=0,015). No difference found between Group MSOS and Groups MS and C (respectively p=0,026; p=0,699). Groups did not differ from each other in OF, EPM and NOR tests.

Conclusions: While it has been manifested that the stress performed is effective with MWM and PA tests, between Groups MSOS and C no difference was found and this has exhibited that orbital shaking ameliorates the effects of stress. No difference has been determined as expected, between MS and MSOS, even though p values are low but not significantly different, this situation made us reckon that it is worth studying orbital shaking in the next research.

Keywords: neurogenesis, learning-memory, stress, orbital shaking

S35

OLEUROPEİNİN DOSETAKSEL KAYNAKLI PERİFERAL NÖROTOKSİSİTEDE İYİLEŞTİRİCİ ETKİLERİ

Metin Deniz KARAKOÇ[1], Özlem ÖZMEN[2], Münevver Nazlıcan ZENGİN[1], Osman ÇİFTÇİ[1]

[1]Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji A.D., Denizli, Türkiye

[2]Burdur Mehmet Akif ERSOY Üniversitesi Veteriner Fakültesi Patoloji A.D., Burdur, Türkiye

Amaç: Dosetaksel (Dtx), çeşitli solid tümörlerin tedavisinde kullanılan, ancak doz kısıtlayıcı bir yan etki olarak periferik nöropatiye neden olan bir antineoplastik ilaçtır. Çalışmanın amacı, oleuropeinin (Ole) ratlarda Dtx ile indüklenen periferik nörotoksisite üzerindeki olası nöroprotektif etkisinin araştırılmasıdır.

Gereç-Yöntem: Sağlıklı erkek ratlar, her bir gupta sekiz rat olacak şekilde rastgele dört gruba [1.Kontrol (0,2 ml 0,9% NaCl/hafta; i.p.), 2.Dtx (5 mg/kg/hafta; i.p.), 3.Ole (30 mg/kg/gün; p.o.), 4.Dtx+Ole.] ayrılarak dört hafta boyunca tedavi uygulandı. Duyusal nöropati (sıcak plaka, rotarod ve kuyruk hareketi testleri) performansları değerlendirildi. Histopatolojik analizler yapıldı. Serum proinflamatuar sitokinlerin (TNF-α, IL-6 ve IL-1β) seviyeleri ELISA yöntemi ile belirlendi. Gerçek zamanlı PCR yardımıyla apoptozla ilişkili bazı gen ekspresyonları (PI3K, AKT, mTOR) ile oksidatif stres parametreleri (MDA, SOD, CAT, GPx ve GSH) siyatik sinir dokularından hareketle araştırıldı. $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular: Pençe ve kuyruk çekme eşikleri Ole uygulanan gruplarda Dtx grubuna kıyasla önemli oranda daha yüksekti. Dtx enjeksiyonlarının belirgin bir motor işlev bozukluğuna neden olduğu; ancak Ole'nin Dtx ile birlikte uygulanmasının motor fonksiyon bozukluğunun şiddetini önemli ölçüde azalttığı bulunmuştur. Ole, Dtx uygulanan ratların siyatik sinirlerindeki lipit peroksidasyon seviyelerini önemli ölçüde azalttı ve GSH, SOD, CAT ve GPx aktivitelerini iyileştirdi. Serum TNF- α, IL-6 ve IL-1β seviyelerinde Dtx'in neden olduğu yükselmeyi belirgin ölçüde azalttı. Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında Ole tedavisi, PI3K/AKT/mTOR sinyal yolağındaki genlerin ekspresyonunu önemli ölçüde baskıladı. Vakuolizasyon, ödem ve infiltrasyon açısından histopatolojik sonuçlar biyokimyasal ve duyusal nöropati testlerinin sonuçlarıyla uyumluydu.

Sonuç: Çalışmadan elde edilen sonuçlar, Ole'nin, antioksidan savunma sistemini güçlendirerek ve inflamasyonu baskılayarak, Dtx'in PI3K/AKT/mTOR sinyal yolağındaki apoptotik etkilerini engellemeden, Dtx'in neden olduğu nöronal hasara karşı iyileştirici etkilere sahip olduğunu göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: dosetaksel, oleuropein, nörotoksisite, inflamasyon, oksidatif stres

O35

THE AMELIORATIVE EFFECTS OF OLEUROPEIN ON DOCETAXEL-INDUCED PERIPHERAL NEUROTOXICITY

Metin Deniz KARAKOÇ[1], Özlem ÖZMEN[2], Münevver Nazlıcan ZENGİN[1], Osman ÇİFTÇİ[1]

[1]*Pamukkale University, Faculty of Medicine, Department of Medical Pharmacology, Denizli, Türkiye*

[2]*Burdur Mehmet Akif ERSOY University, Faculty of Veterinary Medicine, Department of Pathology, Burdur, Türkiye*

Objectives: Docetaxel (Dtx) is an antineoplastic drug used for the treatment of various solid tumors, but it causes peripheral neuropathy as a dose-limiting side effect. The aim of the study is to investigate the potential neuroprotective effect of oleuropein (Ole) on Dtx-induced peripheral neurotoxicity in rats.

Materials-Methods: Healthy male rats were randomly divided into four groups [1. Control (0,2 ml 0,9%NaCl/week; i.p.), 2. Dtx (5 mg/kg/week; i.p.), 3. Ole (30 mg/kg/day; p.o.), 4. Dtx+Ole.] of eight in each and treated for four weeks. Sensory neuropathy (hot plate, rotarod, and tail flick tests) performance were assessed. Histopathological analysis was performed. Serum proinflammatory cytokines (TNF-α, IL-6, and IL-1β) levels were determined by the ELISA method. Gene expressions (PI3K, AKT, mTOR) by real-time PCR, and oxidative stress parameters (MDA, SOD, CAT, GPx, and GSH) were investigated from the sciatic nerve tissues. $p < 0.05$ was considered statistically significant.

Results: The paw and tail withdrawal thresholds were significantly higher in groups administered Ole compared to the Dtx group. Dtx injections caused marked motor dysfunction; however, the application of Ole with Dtx significantly reduced the severity of motor function impairment. Ole, significantly reduced the level of lipid peroxidation in the sciatic nerve of Dtx-administered rats and improved the activities of GSH, SOD, CAT, and GPx. It considerably decreased the Dtx-induced elevation of the serum levels of TNF-α, IL-6, and IL-1β. The Ole treatment significantly suppressed the expression of genes in the PI3K/AKT/mTOR signaling pathway compared to the control group. Histopathological results in terms of vacuolization, edema, and infiltration were compatible with the biochemical and sensory neuropathy test results.

Conclusions: The findings of the study demonstrated that Ole has ameliorative effects against Dtx-induced neuronal damage by enhancing the antioxidant defense system and suppressing inflammation without inhibiting the apoptotic effects of Dtx in PI3K/AKT/mTOR signaling pathway.

Keywords: docetaxel, oleuropein, neurotoxicity, inflammation, oxidative stress

Multipl Sklerozda Güncel Araştırmalar ve İlaçlar / Current Research and Drugs in Multiple Sclerosis

S36

HİDROJEN SÜLFÜR, SIÇANLARDA CUPRİZONE-İNDÜKLÜ DENEYSEL MULTİPLE SKLEROZ MODELİNDE DEMYELİNİZASYONU VE BOZULAN DAVRANIŞ VE MOTOR FONKSİYONLARI DÜZELTİYOR

Yasemin TEKŞEN[1], **Fikriye Yasemin ÖZATİK**[1], Orhan ÖZATİK[2]

[1]Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı, KÜTAHYA, Türkiye

[2]Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, KÜTAHYA, Türkiye

Amaç: Hidrojen sülfür (H_2S) endojen olarak üretilen gaz yapılı bir mediyatör olup antioksidan, antiinflamatuvar ve antiapopitotik etkileri olduğu öne sürülmektedir. Bu çalışmada sıçanlarda cuprizone (CPZ)-indüklü deneysel multiple skleroz (MS) modelinde H_2S donörü sodyum hidrosülfid'in (NaHS) demyelinizasyon ve davranış üzerine etkileri araştırıldı.

Gereç ve yöntem: Sıçanlar kontrol, CPZ, CPZ+NaHS (50 µmol/kg) ve CPZ+NaHS (100 µmol/kg) (n=7) olmak üzere 4 gruba ayrıldı. Sıçanlara 5 hafta süre ile % 1 CPZ yem içinde uygulandı. 5 hafta sonunda sıçanlara grip strength, pasif sakınma, rota rod ve yükseltilmiş artı labirent testleri uygulandı. Beyin dokularında nuclear factor kappa-beta (NF-Kβ) ve Interleukin-1 beta (IL-1β) ELİSA yöntemi ile ölçüldü. Beyinde korteks ve corpus callosumda hematoksilen-eosin boyaması ile histolopatolojik inceleme yapıldı. Corpus callosumda demyelinizasyonun incelenebilmesi için myelin basic protein (MBP), Platelet Derived Growth Factor Receptor-α (PDGFRα) ve GFAP (Glial fibrillary acidic protein) immünohistokimyasal olarak boyandı. Apopitozun değerlendirilmesi için TUNEL yöntemi kullanıldı.

Bulgular: CPZ corpus callosumda demiyelinizasyona neden oldu. CPZ verilen grupta MBP'de belirgin kayıp gözlendi. Buna karşılık PDGFRα ve GFAP immünoreaktif hücre sayısında artış tespit edildi. CPZ beyin dokusunda NF-Kβ ve IL-1β düzeylerini artırdı. CPZ uygulanan grupta kas gücünde azalma, motor koordinasyon ve dengede bozukluk, öğrenme ve bellekte azalma görüldü, anksiyete artış tespit edildi. NaHS uygulanan gruplarda demyelinizasyonun azaldığı tespit edildi. NaHS NF-Kβ ve IL-1β düzeylerini azalttı ve apopitotik hücre sayısını düşürdü. NaHS'ün kas gücünü, motor koordinasyonu, dengeyi, öğrenme ve belleği düzelttiği ve belirgin anksiyolitik etki gösterdiği saptandı. Ancak NaHS'ün bu olumlu etkilerinin yüksek dozda (100 µmol/kg) azaldığı tespit edildi.

Sonuç: Gaz yapılı bir mediyatör olan H_2S CPZ-indüklü MS modelinde demyelinizasyonu, inflamasyonu ve apopitosizi azaltarak nöroprotektif etki göstermekte, kas gücünü, motor koordinasyonu, öğrenme ve belleği düzeltmekte, anksiyolitik etki oluşturmaktadır. H_2S'ün nöroprotektif etkisinde antiinflamatuvar, antioksidan ve antiapopitotik aktivitesi rol oynayabilir.

Anahtar Kelimeler: Cuprizone, Multiple skleroz, Hidrojen sülfür, NaHS, Davranış

O36

HYDROGEN SULFIDE ALLEVIATES DEMYELINATION, BEHAVIORAL AND MOTOR IMPAIRMENTS IN A CUPRIZONE-INDUCED RAT MODEL OF MULTIPLE SCLEROSIS

Yasemin Tekşen[1], **Fikriye Yasemin Özatik[1]**, Orhan Özatik[1]

[1]Department of Pharmacology, Kütahya Health Sciences University, Faculty of Medicine, Evliya Çelebi Yerleşkesi, 43000, Kütahya, TURKEY

[2]Department of Histology and Embriology, Kütahya Health Sciences University, Faculty of Medicine, Evliya Çelebi Yerleşkesi, 43000, Kütahya, TURKEY

Objectives: Hydrogen sulfide (H_2S) is an endogenously produced gas mediator and has been suggested to have antioxidant, antiinflammatory and antiapoptotic effects. In this study, the effects of H_2S donor sodium hydrosulfide (NaHS) on demyelination and behaviors were investigated in a cuprizone (CPZ)-induced multiple sclerosis model in rats.

Methods: Rats were divided into four group. Control, CPZ, CPZ+NaHS (50 µmol/kg) and CPZ+NaHS (100 µmol/kg). The rats were fed with chow pellet supplemented with 1% CPZ for 5 weeks. Neuromotor function and behavioral responses were examined using the grip strength, passive avoidance, rota rod and elevated plus maze test. Nuclear factor kappa-β (NF-Kβ) and Interleukin-1 beta (IL-1β) in brain tissues were measured by ELISA. Hematoxylin-eosin staining in the cortex and corpus callosum was performed. Myelin basic protein (MBP), Platelet Derived Growth Factor Receptor-alfa (PDGFRα) and GFAP (Glial fibrillary acidic protein) were stained immunohistochemically to investigate demyelination. TUNEL method was used for apoptosis.

Results: CPZ caused demyelination in the corpus callosum. Significant loss of MBP and an increase of PDGFRα and GFAP immunoreactive cells were observed in the CPZ group. CPZ increased NF-Kβ and IL-1β levels in brain tissue. CPZ group showed decreased muscle strength, impaired motor coordination and balance, decreased learning and memory, and increased anxiety. Demyelination was reduced with NaHS. NaHS decreased NF-Kβ and IL-1β levels and apoptotic cells. NaHS improved muscle strength, motor coordination, balance, learning and memory and showed a significant anxiolytic effect. However, it was found that these positive effects of NaHS decreased at high doses (100 µmol/kg).

Conclusions: H_2S has demonstrated neuroprotective effects against CPZ-induced MS model in rats by reduces demyelination, inflammation and apoptosis, improves muscle strength, motor coordination, learning and memory and produces anxiolytic effect. Antiinflammatory, antioxidant and antiapoptotic activity may play a role in the neuroprotective effect of H_2S.

Keywords: Cuprizone, Multiple sclerosis, Hyrogen sulfide, NaHS, Behavior

Diğer / Other

S37

FARELERDE LİPOPOLİSAKKARİT İLE İNDÜKLENEN BOZULMUŞ BELLEK MODELİNDE MAS RESEPTÖR AGONİSTİ AVE0991'İN OLASI ROLÜNÜN İNCELENMESİ

Dilşat ERÜMİT ÇAMAŞ[1], Çetin Hakan KARADAĞ[2]

[1]*Samsun Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Samsun, Türkiye*

[2]*Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji AbD, Edirne, Türkiye*

Amaç: Alzheimer hastalığı için önemli etyolojik faktörlerden biri olduğu düşünülen nöroinflamasyon, bu hastalığın kesin tedavisinin anlaşılabilmesi için sıkça araştırma konusu olan bir durumdur. Son yıllarda dikkat çeken bir başka konu da beyinde ACE2/Ang-(1-7)/Mas şeklindeki düzenleyici RAS ekseninin bellek üzerindeki olumlu etkilerinin bilinmesi fakat mekanizmasının anlaşılamamasıdır. Çalışmamızda, lipopolisakkarit (LPS) ile indüklenen nöroinflamasyon modelinde Mas reseptör agonisti AVE0991'in olası rolünü ortaya koymaya çalıştık.

Gereç-Yöntem: Erkek 6-8 haftalık Balb-c fareler, randomize olarak her grupta 15 fare olacak şekilde 14 gruba ayrılmıştır. İlk 2 grup kontrol grupları olup birine tek doz 5 mg/kg LPS (LPS), diğerine çözücü (%10 dimetilsülfoksit- DMSO) (Çözücü) enjeksiyonu yapılmış ardından 8. günde fear conditioning (FC) alıştırma (FC1), 9. günde de deney (FC2) uygulanmıştır. Diğer gruplar da üçe bölünmüş, edinim (acquisition), sağlamlaştırma (consolidation) ve geri çağırma (retrieval) olarak ele alınmış ve bunlar da kendi aralarında çözücü (%10 DMSO), 1 mg/kg AVE0991, 3 mg/kg AVE0991 ve 5 mg/kg AVE0991 alan gruplara ayrılmıştır. Her bir gruba yine ilk gün 5 mg/kg LPS enjeksiyonu yapılmış ardından ya FC1'den yarım saat önce (Acq-Çöz, Acq-1mg, Acq-3mg, Acq-5mg), ya FC1'den hemen sonra (Cons-Çöz, Cons-1mg, Cons-3mg, Cons-5mg), ya da FC2'den yarım saat önce (Retr-Çöz, Retr-1mg, Retr-3mg, Retr-5mg) gruplarında belirtilen enjeksiyonlar yapılmıştır. Tüm enjeksiyonlar intraperitoneal (i.p) uygulanmıştır. FC2 sonrası açık alan (Open Field- OF) testi uygulanmış, hemen ardından fareler genel anestezi altında sakrifiye edilerek tüm beyin dokuları elde edilmiş ve ELISA yöntemiyle, nöroinflamasyon belirteçleri olan Tumor necrosis factor alfa (TNF-α), Interleukin 1 beta (IL-1β) ve Interleukin 6 (IL-6) düzeyleri ölçülmüştür.

Bulgular: LPS grubunda, Çözücü grubuna göre FC testinde beklenen düzeyde donma yanıtı elde edilememiştir. Yine Acq, Cons ve Retr gruplarında 1, 3 ve 5 mg/kg dozlarda AVE0991 uygulamalarıyla belleğin beklediğimiz düzeyde etkilenmediği görülmüştür. OF testinde 3 ve 5 mg/kg dozunda, anksiyolitik etkiye işaret eden parametrelerde istatistiksel anlamlı sonuçlar sergilenmiş, bu sonuçlar da sadece Retr gruplarında görülmüştür. ELISA incelemelerinde yalnızca TNF-α düzeyinde %50 oranında bir artış görülmüş, bu artış istatistiksel anlamlı bulunmamıştır. IL-6 ve IL-1β düzeylerinde ise herhangi bir değişikliğe ulaşılamamıştır.
SONUÇ: Farelerde 5 mg/kg dozda i.p LPS enjeksiyonunun, nöroinflamasyon ve buna bağlı olarak Alzheimer Hastalığındakine benzer bir süreç oluşturmada başarısız olduğu, AVE0991'in bellek ve TNF-α, IL-6 ve IL-1β düzeyleri üzerine anlamlı bir etkisinin olmadığı sonucuna varılmıştır. OF testinde görülen anksiyolitik etkinin sadece Retr gruplarında görülmesi ise AVE0991'in olası anksiyolitik etkisinin uzun süreli olmadığını, aynı gün içindeki uygulamalarda etkili olabileceğini düşündürmüştür.

Bu çalışma TÜBAP 2021/144 kayıt numarası ile desteklenmiştir.

Anahtar Kelimeler: ACE2, Mas reseptörü, bellek, lipopolisakkarit, nöroinflamasyon

O37

INVESTIGATION OF THE POSSIBLE ROLE OF MAS RECEPTOR AGONIST AVE0991 IN A MODEL OF LIPOPOLYSACHARIDE-INDUCED IMPAIRED MEMORY IN MICE

Dilşat ERÜMİT ÇAMAŞ, Çetin Hakan KARADAĞ

[1]Samsun Training and Research Hospital

[2]Trakya University Faculty of Medicine Department of Medical Pharmacology

Objective: Neuroinflammation, which is thought to be one of the important etiological factors for Alzheimer's disease, is a condition that is frequently the subject of research in order to understand the definitive treatment of this disease. Another issue that has attracted attention in recent years is that the positive effects of the ACE2/Ang-(1-7)/Mas regulatory RAS axis on memory are known, but its mechanism is not understood. In our study, we tried to reveal the possible role of Mas receptor agonist AVE0991 in the model of lipopolysaccharide (LPS)-induced neuroinflammation.

Materials-Methods: Male 6-8 week old Balb-c mice were randomly divided into 14 groups of 15 mice in each group. The first 2 groups were control groups, one was injected with a single dose of 5 mg/kg LPS (LPS) and the other was injected with solvent (10% dimethylsulfoxide-DMSO) (Çözücü), followed by fear conditioning (FC) exercise (FC1) on the 8th day, and the experiment (FC2) was applied on the 9th day. The other groups were also divided into three groups as acquisition, consolidation and retrieval, and these were among themselves as solvent (10% DMSO), 1 mg/kg AVE0991, 3 mg/kg AVE0991 and 5 mg/kg AVE0991 is divided into groups. Each group was injected with 5 mg/kg LPS on the first day, then either half an hour before FC1 (Acq-Çöz, Acq-1mg, Acq-3mg, Acq-5mg), or immediately after FC1 (Cons-Çöz, Cons-1mg, Cons-3mg, Cons-5mg), or half an hour before FC2 (Retr-Çöz, Retr-1mg, Retr-3mg, Retr-5mg) groups were given injections. All injections were administered intraperitoneally (i.p). Open field (OF) test was applied after FC2, immediately after the mice were sacrificed under general anesthesia, all brain tissues were obtained and by ELISA, neuroinflammation markers Tumor necrosis factor alpha (TNF-α), Interleukin 1 beta (IL-1β)) and Interleukin 6 (IL-6) levels were measured.

Results: In the LPS group, the expected level of freezing response was not obtained in the FC test compared to the Çözücü group. Then, in Acq, Cons and Retr groups, it was observed that memory was not affected at the level we expected with AVE0991 at doses of 1, 3 and 5 mg/kg. In the OF test, at 3 and 5 mg/kg doses, statistically significant results were observed in the parameters indicating anxiolytic effect, and these results were seen only in the Retr groups. In ELISA examinations, only a 50% increase in TNF-α level was observed, this increase was not statistically significant. There was no change in IL-6 and IL-1β levels.

Conclusion: It was concluded that i.p LPS injection at a dose of 5 mg/kg in mice failed to cause neuroinflammation and a process similar to Alzheimer's Disease, and AVE0991 did not have a significant effect on memory and TNF-α, IL-6 and IL-1β levels. The fact that the anxiolytic effect seen at 3 and 5 mg/kg doses in the OF test was observed only in the Retr groups suggested that the possible anxiolytic effect of AVE0991 is not long-lasting and may be effective in the same day applications.

This study was supported by TUBAP 2021/144 registration number.

Keywords: ACE2, Mas receptor, memory, lipopolysaccharide, neuroinflammation

S38

TARAKSASTEROLÜN FARELERDE ANALJEZİK AKTİVİTESİ VE OLASI MEKANİZMALARININ ARAŞTIRILMASI

Çağıl ÖNAL SİS[1], Yağmur OKÇAY[2], Kemal Gökhan ULUSOY[1], Ismail Mert VURAL[2], Oğuzhan YILDIZ[1]

[1]SBÜ GÜLHANE TIP FAKÜLTESİ, ANKARA, Türkiye

[2]SBÜ GÜLHANE ECZACILIK FAKÜLTESİ, ANKARA, Türkiye

Amaç: Bu çalışmada Taraxacum officinale bitkisinin aktif bileşenlerinden olan ve antiinflamatuvar, antioksidan, nöroprotektif ve antikarsinojen etkileri gösterilen Taraksasterol etken maddesinin farelerdeki olası analjezik etkisinin santral ve periferik ağrı yolaklarını değerlendiren test modelleri ile belirlenmesi ve bu etkide rolü olabileceği düşünülen mekanizmalarla etkileşiminin incelenmesi amaçlanmıştır. Bu amaçla sıcak plaka, kuyruk daldırma ve asetik asitle indüklenen abdominal kıvranma testlerinin uygulanmasıyla olası analjezik etki ve optimal dozun belirlenmesi, ardından bu etkiye GABAerjik, opioiderjik sistemler ile ATP duyarlı K+ kanallarının katılımının incelenmesi planlanmıştır.

Gereç Ve Yöntem: Bu çalışmada 66 adet BALB/c erkek fare her grupta 6 adet fare olacak şekilde sıcak plaka, kuyruk daldırma ve asetik asitle indüklenen abdominal kıvranma testleri kullanılarak TS'nin 2,5, 5 ve 10 mg/kg intraperitoneal dozda antinosiseptif aktivitesi araştırılmış ve bu etki pozitif kontrol maddesi olan asetil salisilik asit ile karşılaştırılmıştır. TS'nin antinosiseptif etkisi ve tüm testlerde etkili olan dozu belirlendikten sonra bu etkide rolü olabilecek mekanizmaların araştırılması amacıyla nonselektif opioiderjik reseptör antagonisti nalokson, ATP duyarlı K+ kanal blokörü glibenklamid ve GABAA reseptör antagonisti bikukulin ön uygulamaları yapılarak mekanizma çalışmaları gerçekleştirilmiştir.

Bulgular: TS'nin 2,5, 5 ve 10 mg/kg dozlarda sıcak plaka ve kuyruk daldırma testinde olası maksimum etkinin yüzdesi (%MPE) değerlerini istatiksel olarak anlamlı derecede arttırdığı ($P<0.001$), abdominal kıvranma testinde ise 10 mg/kg dozda ortalama kıvranma sayılarını istatiksel olarak anlamlı derecede azalttığı ($P<0.05$) gösterilmiştir. Nalokson ve bikukulin ön uygulamasının sıcak plaka ve kuyruk daldırma testlerinde TS'nin antinosiseptif etkisini geri çevirdiği, abdominal kıvranma testinde ise herhangi bir etkileri olmadığı, glibenklamid ön uygulamasının ise her üç testte TS'nin antinosiseptif etkisini geri çevirdiği gösterilmiştir.

Sonuç: Bu çalışma TS'nin özellikle santral ayrıca periferik analjezik etkisinin saptanması ve bu etkide rol oynayan mekanizmaların aydınlatılması ile ağrı yönetiminde alternatif tedavi yaklaşımları için önemli preklinik veriler sunmaktadır.

Not: Çalışmanın ön verileri 19th World Congress of Basic & Clinical Pharmacology 2023 kongresinde poster olarak sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Ağrı, Kuyruk daldırma, Sıcak plaka, Taraksasterol

O38

INVESTIGATION OF THE ANALGESIC EFFECT OF TARAXASTEROL AND POSSIBLE MECHANISMS

Çağıl ONAL SIS[1], Yağmur OKCAY[2], Kemal Gökhan ULUSOY[1], Ismail Mert VURAL[2], Oğuzhan YILDIZ[1]

[1] *University of Health Sciences Gulhane Faculty of Medicine, Ankara*

[2] *University of Health Sciences Gulhane Faculty of Pharmacy, Ankara*

Objectives: Taraxasterol is the active ingredient of the Taraxacum officinale plant and is shown to have anti-inflammatory, antioxidant, neuroprotective, and anticarcinogen effects. This study aims to investigate the possible analgesic effect of taraxasterol with test models evaluating central and peripheral pain pathways in mice and to examine its interaction with the possible mechanisms. For this purpose, it is planned to perform hot-plate, tail-immersion, and acetic acid-induced abdominal writhing tests and then examine the involvement of GABAergic and opioidergic systems and ATP-sensitive K+ channels in this effect.

Materials And Methods: In this study, the antinociceptive activity of taraxasterol at 2.5, 5, and 10 mg/kg doses was investigated with hot-plate, tail-immersion, and acetic acid-induced abdominal writhing tests in BALB/c male mice, and this effect was compared with the positive control drug acetylsalicylic acid. Mechanism of action studies were performed by pre-administering the non-selective opioidergic receptor antagonist naloxone, the ATP-sensitive K+ channel blocker glibenclamide, and the GABAA receptor antagonist bicuculline to investigate the mechanisms that may play a role in this effect.

Results: We found that taraxasterol increased the percentage of possible maximum effect (%MPE) values in the hot-plate and tail-immersion tests at 2.5, 5, and 10 mg/kg doses (p 0.001) and the mean number of writhes at 10 mg/kg (p 0.05) in the abdominal writhing test. We showed that naloxone and bicuculline pre-administration reversed the antinociceptive effect of taraxasterol in the hot-plate and tail-immersion tests, had no effects in the abdominal writhing test, and pre-administration of glibenclamide reversed the antinociceptive effect of taraxasterol in all tests.

Conclusions: This study provides critical preclinical data for determining the pain-relieving effect of taraxasterol and elucidating the mechanisms involved in this effect. Taraxasterol may have the potential use in the treatment of pain.

Keywords: Hot plate, pain, tail immersion, taraxasterol

S39

DENEYSEL PARKİNSON MODELİNDE PROBİYOTİK UYGULAMASININ DAVRANIŞ VE KOLON MOTİLİTESİNE ETKİSİ

Ege ÇATALKAYA[1], Hülya ÖZDEMİR[2]

[1]*Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Van, Türkiye*

[2]*Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Van, Türkiye*

Amaç: Bu çalışma, sıçanlarda rotenonla indüklenen Parkinson Hastalığı modeli oluşturularak probiyotiklerin motor davranışlar ve kolon motilitesi üzerine etkisini araştırmak için tasarlandı.

Gereç-Yöntem: Çalışmada 200-300 gram canlı ağırlığa sahip 12 aylık 60 adet Wistar albino ırkı erkek sıçan kullanıldı. Çalışma ilk 5 grup için 28 gün, 6., 7., ve 8. gruplar için 42 gün sürdürüldü. 1. Kontrol Grubu (K1), sıçanlara 28 gün boyunca oral olarak serum fizyolojik; 2. Kontrol Grubu (K2), sıçanlara 28 gün boyunca ayçiçek yağı; 3. Rotenon Grubu (ROT), 28 gün boyunca rotenon; 4. Probiyotik Grubu (PRO), sıçanlara 28 gün boyunca oral probiyotik; 5. Rotenon + Probiyotik (ROT+PRO) sıçanlara 28 gün boyunca rotenon uygulanmasından 1 saat önce oral olarak probiyotik; 6. Parkinson + Antipar® (PAR+MED), sıçanlara 28 gün boyunca rotenon uygulanmasından sonra 29. günden sonra 14 gün boyuca oral Antipar®; 7. Parkinson + Probiyotik (PAR+PRO), sıçanlara 28 gün boyunca rotenon uygulanmasından sonra 29. günden sonra 14 gün boyunca oral olarak probiyotik; 8. Parkinson + Probiyotik + Antipar® (PAR+MED+PRO), sıçanlara 28 gün boyunca rotenon uygulanmasından sonra 29. Günden sonra 14 gün boyunca oral olarak Probiyotik ve oral Antipar® uygulanmıştır. Motor Davranış Testleri; Rotarod Testi, Katatoni Testi ve Pole Testi uygulandı. Kolon motilitesi testi ise tüm gruplara 28. gün, tedavi gruplarına 42. günde ikinci kez uygulandı.

Bulgular: Probiyotik dopaminerjik nöronları rotenonun neden olduğu hasara karşı korudu, tedaviye ilave edilmesi dopaminerjik yıkımı hafifletti. Probiyotikler motor fonksiyonlarda iyileşme sağladı ve kolon motilitesini iyileştirdi. Tedavide tek başına motor fonksiyonlarda yeterli iyileşme sağlamadı ancak tedaviye ilave edilmesi, medikal tedaviyi destekledi. Probiyotikler tedaviyede tek başına ve medikal tedavi ile birlikte kolon motilitesini iyileştirdi.

Sonuç: Probiyotiklerin Parkinson Hastalığı'na karşı korunmada ve hastalık teşhisi sonrası medikal tedaviye eklenmesinin sinerjik etki yaratacağı kanısına varılmıştır. Probiyotiklerin çoklu etkileri göz önüne alındığında daha ileri çalışmalarla hem bu etkilerin moleküler temelleri aydınlatılması hem de probiyotiklerin insanlardaki hasarlı nöro-patofizyolojik durumlardaki yararlı etki mekanizmalarının araştırılmasına ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Parkinson, Probiyotik, Davranış, Motilite

O39

EFFECT OF PROBIOTIC APPLICATION ON BEHAVIOR AND COLON MOBILITY IN EXPERIMENTAL PARKINSON'S MODEL

Ege ÇATALKAYA[1], Hülya ÖZDEMİR[2]

[1]Van Yüzüncü Yıl University, Institute of Health Sciences, Department of Medical Pharmacology, Van

[2]Van Yüzüncü Yıl University, Faculty of Medicine, Department of Medical Pharmacology, Van

Objectives: This study was designed to investigate the effect of probiotics on motor behaviors and colon motility by creating a rotenone-induced Parkinson's Disease model in rats.

Materials-Methods: 60 12-month-old male Wistar albino rats with a live weight of 200-300 grams were used in the study. The study continued for 28 days for the first 5 groups and 42 days for the 6th, 7th and 8th groups. 1. Control Group (C1), rats were given saline orally for 28 days; 2. Control Group (C2): Sunflower oil to rats for 28 days; 3. Rotenone Group (ROT), rotenone for 28 days; 4. Probiotic Group (PRO), oral probiotics to rats for 28 days; 5. Rotenone + Probiotic (ROT+PRO) orally probiotic to rats 1 hour before rotenone administration for 28 days; 6. Parkinson + Antipar® (PAR+MED), rotenone administration to rats for 28 days followed by oral Antipar® for 14 days after the 29th day; 7. Parkinson + Probiotic (PAR+PRO), after administration of rotenone to rats for 28 days, probiotic orally for 14 days after the 29th day; 8. Parkinson + Probiotic + Antipar® (PAR+MED+PRO), after rotenone was administered to rats for 28 days, Probiotic and oral Antipar® were administered orally for 14 days after the 29th day. As a motor behavior test; Rotarod Test, Catatonia Test and Pole Test were applied. Colon motility test was applied a second time to all groups on the 28th day and to the treatment groups on the 42nd day.

Results: The probiotic protected dopaminergic neurons against rotenone-induced damage, and its addition to the treatment attenuated dopaminergic degradation. Probiotics improved motor functions and improved colon motility. The treatment alone did not provide sufficient improvement in motor functions, but its addition to the treatment supported medical treatment. Probiotics treatment alone and in combination with medical treatment improved colon motility.

Conclusions: It has been concluded that the addition of probiotics to the prevention of Parkinson's Disease and to medical treatment after the diagnosis of the disease will create a synergistic effect. Considering the multiple effects of probiotics, further studies will both elucidate the molecular basis of these effects and are needed to investigate the beneficial effect mechanisms of probiotics in damaged neuro-pathophysiological conditions in humans.

Keywords: Parkinson, Probiotic, Behavior, Motility

S40

KAFEİN, MODAFİNİL, AVL-3288 VE CX516'NIN KRONİK UYGULAMALARININ UYKUSUZLUK HAYVAN MODELİNDE BİLİŞSEL FONKSİYONLAR ÜZERİNE ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Muhammed Cihan GÜVEL, Utku AYKAN, Gökçen PAYKAL, Canan ULUOĞLU

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Amaç: Uykusuzluğun bilişsel düzeyde olumsuz etki gösterdiği literatürde bildirilmiştir. Bilinen kafein, modafinil gibi ajanların dışında AMPA reseptör pozitif allosterik modülatörleri ve nikotinik alfa-7 reseptör pozitif allosterik modülatörlerinin nörobilişsel iyileştirici etkide bulunabileceği öne sürülmüştür. Çalışmamızda kronik uyku yetersizliğine maruz bırakılan fareler üzerinde kafein, modafinil, bir ampakin türevi olan CX516 ve bir nikotinik alfa-7 reseptör pozitif allosterik modülatörü AVL-3288 uygulaması, tekrarlayıcı bir davranışsal test bataryası ile duygudurum ve öğrenme üzerindeki etkileri araştırılmıştır.

Gereç-Yöntem: Sekiz aylık erkek fareler, 24 gün boyunca günde 8 saat modifiye çoklu platform modeli ile uykusuz bırakıldı. Bu sürede çözücü(%10 DMSO, %15 Tween-80, %75 Salin), Modafinil(40mg/kg), Kafein(5mg/kg), CX516(10mg/kg), AVL-3288(1mg/kg) intraperitoneal olarak günlük uygulandı. Uykusuzluğun dördüncü gününden itibaren, altı günde bir, dört defa tekrarlayacak şekilde bilişsel test bataryası uygulandı. Bu batarya, ardışık günlerde uygulanan Yükseltilmiş Artı Labirent, Yeni Obje Tanıma ve Sükroz Tercih Testi'nden oluşuyordu. Grup içi ve gruplararası farklar Friedman, Kruskal-Wallis ve Wilcoxon testleriyle karşılaştırıldı.

Bulgular: AVL-3288 grubunda yeni obje tanıma becerisinde subakut artışla beraber sükroz tercihinde azalma gözlenmiştir. Ancak bu değişiklikler süreklilik göstermemiş ve kronik dönemde gruplar arasındaki fark kaybolmuştur. CX516'nın kronik uygulamasının yeni obje tanıma yeteneğinde azalmaya yol açabileceği ve kafeinin kronik dönemde anksiyete oluştururken yeni cisim tanıma yeteneğinde artış sağlayabileceği gözlenmiştir. Kafein, modafinil ve çözücü gruplarında sükroz tercih testinde dört tekrarda anlamlı düşüş gözlenmişken, AVL-3288 ve CX516 gruplarında azalma görülmemiştir. Modafinilin kronik uygulamada anksiyeteye yol açmadan anhedoniye neden olabileceği izlenmiştir.

Sonuç: AVL-3288'in öğrenme üzerine olan subakut olumlu etkilerine kronik dönemde tolerans gelişiyor olabilir. Diğer yandan CX516'nın kronik kullanımda öğrenme ve hafıza üzerinde anlamlı bir olumlu etkisi gözlenmemiş olup, daha potent ampakin türevlerinin bu açıdan değerlendirilmesi gerekmektedir. AVL-3288 ve CX516 gruplarında sükroz tercihinde diğer grupların aksine değişim gözlenmemesi, bu ajanların duygudurum düzenleyici etkide bulunduğunu gösteriyor olabilir. Modafinilin anhedoni oluşturucu etkisini gösteren bulgular, bu ajanın son zamanlarda ön plana çıkan bağımlılık yapma potansiyelini destekler niteliktedir.

Anahtar Kelimeler: Uyku yetersizliği, Ampakinler, Nikotinik alfa-7 pozitif allosterik modülatörü, Kafein, Modafinil

O40

INVESTIGATION OF THE EFFECTS OF CHRONIC ADMINISTRATIONS OF CAFFEINE, MODAFINIL, AVL-3288 AND CX516 ON COGNITIVE FUNCTIONS IS AN ANIMAL MODEL OF SLEEP DEPRIVATION

Muhammed Cihan GÜVEL[1] , Utku AYKAN[1], Gökçen PAYKAL[1], Canan ULUOĞLU[1]

[1]Gazi University Faculty of Medicine, Department of Medical Pharmacology, Ankara, Turkey

Objectives: Sleep deprivation has been reported to impair cognition. In addition to caffeine and modafinil, AMPA and nicotinic alpha-7 receptor positive allosteric modulators may improve neurocognitive functions. In our study, caffeine, modafinil, CX516, an ampakine derivative, and AVL-3288, a nicotinic alpha-7 receptor positive allosteric modulator, were tested on mice with chronic sleep deprivation for their effects on mood and learning using a repeating behavioral test battery.

Materials-Methods: Modified multiple platform model is used to sleep-deprive male mice for 24 days for 8 hours a day. Vehicle(10%DMSO, 15%Tween-80, 75%Saline), Modafinil(40mg/kg), Caffeine(5mg/kg), CX516(10mg/kg), and AVL-3288(1mg/kg) were administered intraperitoneally daily. From the fourth day of the sleep deprivation, a cognitive test battery was applied every six days for four times. The battery included Elevated Plus Maze, Novel Object Recognition, and Sucrose Preference Tests done on successive days. Within-group and between-group differences were compared with Friedman, Kruskal-Wallis and Wilcoxon tests.

Results: AVL-3288 group showed subcute increase in novel object recognition and decrease in sucrose preference. These alterations were temporary and no difference between groups has observed during chronic period. It has been shown that chronic CX516 usage can reduce object recognition and chronic caffeine administration may cause anxiety while improving object recognition. In four repeats, caffeine, modafinil, and vehicle groups showed a significant decrease in sucrose preference test, whereas AVL-3288 and CX516 did not. Chronic modafinil administration has shown to elicit anhedonia without concurrent anxiety.

Conclusions: Tolerance may develop to subacute positive effects of AVL-3288 on learning in the chronic period. However, chronic administration of CX516 did not improve learning and memory, thus more potent ampakine derivatives should be tested. The fact that AVL-3288 and CX516 had no effect on sucrose preference in contrast to other groups may indicate their potential mood-regulating effects. The findings that modafinil induces anhedonia support its proposed addictive potential.

Keywords: Sleep deprivation, Ampakines, Nicotinic alpha-7 positive allosteric modulator, Caffeine, Modafinil

S41

GLP1 ANALOĞU LİRAGLUTİDİN, KEMOTERAPÖTİK BİR AJAN OLAN SİSPLATİN TARAFINDAN İNDÜKLENEN PERİFERİK NÖROPATİDE ALLODİNİ VE MOTOR KOORDİNASYON ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ

Fikriye Yasemin ÖZATİK[1], Orhan ÖZATİK[2], Yasemin TEKŞEN[3], Çiğdem ÇENGELLI ÜNEL[4], Suna SAYGILI[5]

[1]*Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kütahya, Türkiye*

[2]*Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji AD. , kÜTAHYA, Türkiye*

[3]*Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji AD. , Kütahya, Türkiye*

[4]*Osmangazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji AD. , Kütahya, Türkiye*

[5]*Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji AD. , Kütahya, Türkiye*

Amaç: Periferik nöropati, sisplatinin doz sınırlayıcı yan etkilerinden biridir ve halen etkili bir tedavisi yoktur. Bu çalışmada, bir GLP-1 analoğu olan liraglutidin sisplatin kaynaklı periferik nöropatiye karşı potansiyel koruyucu etkilerini araştırmayı amaçladık.

Gereç-Yöntem: Bu amaçla dişi Sprague Dawley ratlar (n=32) rastgele kontrol, sisplatin, sisplatin+liraglutid (haftada bir) ve sisplatin+liraglutid (her gün) olarak 4 gruba ayrıldı. Nöropatik ağrı, 5 hafta boyunca haftada 3 mg/kg sisplatin ile indüklendi. Liraglutidin potansiyel etkileri, davranış testleri (von Frey, kuyruk hareketi ve ayak izi analizi) ve siyatik sinirlerin ve dorsal kök gangliyonlarının (DRG) histopatolojik analizleri ve biyokimyasal testler ile araştırıldı.

Bulgular: Von Frey ve kuyruk hareketi testlerinde liraglutid, anti-nöropatik etkiler gösterdi. Liraglutide ayrıca sisplatin tarafından bozulan motor koordinasyonu iyileştirdi. Siyatik sinirler ve DRG' lerin histopatolojik hasarının (toluidin mavisi ile boyanmış) azalması, oksidatif stres parametrelerinin (SOD, CAT ve GPx) baskılanması ve inflamatuar yükün (NO, IL-6 ve IL-10) azalmasıyla liraglutidin sisplatin kaynaklı periferik nöropatiye karşı yararlı etkileri olduğu gösterilmiştir.

Sonuç: Bu çalışmada haftalık doz rejimi, liraglutidin her gün uygulamasından daha etkili olmuştur. Sonuç olarak, liraglutid, sisplatin kaynaklı periferik nöropatinin etkili tedavisi için aday ajan gibi görünmektedir.

''Bu çalışma Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bilimsel Araştırmalar Projeleri Koordinatörlüğü tarafından desteklenmiştir. Proje No: TSA-2020-7''

Anahtar Kelimeler: sisplatin, GLP-1, liraglutid, periferik nöropati

O41

THE EFFECTS OF THE GLP1 ANALOG LIRAGLUTIDE ON ALLODYNIA AND MOTOR COORDINATION IN PERIPHERAL NEUROPATHY INDUCED BY A CHEMOTHERAPEUTIC AGENT, CISPLATIN

[1]Fikriye Yasemin Ozatik, [2]Orhan Ozatik, [1]Yasemin Teksen,[3]Cigdem Cengelli Unel,[2]Suna Saygili

[1]Kutahya Health Sciences University, Faculty of Medicine, Department of Medical Pharmacology. Kutahya/TURKEY.

[2]Kutahya Health Sciences University, Faculty of Medicine, Department of Histology and Embriology. Kutahya/TURKEY.

[3]Eskisehir Osmangazi University, Faculty of Medicine, Department of Medical Pharmacology. Eskisehir/TURKEY.

Objectives: Peripheral neuropathy is one of the dose-limiting side effects of cisplatin and still has no effective treatment. In this study, we aimed to investigate the potential protective effects of liraglutide, a GLP-1 analogue against cisplatin-induced peripheral neuropathy.

Material-Method: For his purpose, female Sprague Dawley rats (n=32) were randomly allocated into 4 groups: control, cisplatin, cisplatin+liraglutid (once weekly) and cisplatin+liraglutid (daily). Neuropathic pain was induced by cisplatin 3 mg/kg/week for 5 weeks. The potential effects of liraglutide were investigated by behavior tests (von Frey, tail flick and footprint analysis) and histopathological analyses and biochemical tests of sciatic nerves and dorsal root ganglions (DRG).

Results: In the von Frey and tail flick tests, liraglutide demonstrated anti-neuropathic effects. Liraglutide also ameliorated motor coordination which was impaired by cisplatin. Liraglutide was shown to have beneficial effects against cisplatin-induced peripheral neuropathy by parameters demonstrating reduction of histopathological damage (stained by toluidine blue) of the sciatic nerves and DRGs, suppression of oxidative stress parameters (SOD, CAT and GPx), and inflammatory load (NO, IL-6 and IL-10).

Conclusions: Weekly dosing regimen was more effective than daily administration of liraglutide in this study. As a result, liraglutide seems to be the candidate agent for the effective treatment of cisplatin-induced peripheral neuropathy.

This study was supported by Kütahya Health Sciences University, Scientific Research Projects Coordination Office. Project No: TSA-2020-7

Keywords. cisplatin, GLP-1, liraglutide, peripheral neuropathy

S42

ALAMANDİN OKSİDATİF STRESİ BASKILAYARAK BLEOMİSİN İLE İNDÜKLENEN PULMONER İNFLAMASYONU SINIRLAR: DENEYSEL BİR ÇALIŞMA

Seyhan POLAT[1], Zehra AYRAL[2], Mehmet GÜNATA[1], Talat KILIÇ[3], Elif TAŞLIDERE[4], Feyzi DOGRU[5], Alaadin POLAT[5], Hakan PARLAKPINAR[1]

[1]*İnönü Üniversitesi, Tıbbi Farmakoloji AbD, Malatya, Türkiye*

[2]*İnönü Üniversitesi, Lisans Öğrencisi (4.sınıf), Malatya, Türkiye*

[3]*İnönü Üniversitesi, Göğüs Hastalıkları AbD, Malatya, Türkiye*

[4]*İnönü Üniversitesi, Histoloji ve Embriyoloji AbD, Malatya, Türkiye*

[5]*İnönü Üniversitesi, Fizyoloji AbD, Malatya, Türkiye*

Amaç: Yaygın olarak kullanılan bir kemoterapötik ilaç olan bleomisin (BLM), oksidatif stres yoluyla akciğer hasarına neden olur. Renin-anjiyotensin sisteminin yeni bir üyesi olan alamandin (ALA)'in antioksidan ve antiinflamatuvar etkileri iyi bilinse de; BLM ile indüklenen pulmoner inflamasyon üzerindeki etkileri hala bilinmemektedir. Bu çalışmada sıçanlarda BLM ile indüklenen pulmoner inflamasyon modelinde ALA'nın olası koruyucu etkilerinin araştırılması amaçlandı.

Gereç-Yöntem: 28 adet Sprague Dawley ırkı dişi sıçan basit randomize yöntemle 3 gruba ayrıldı: 1. Kontrol grubu (n=8): Sadece çözücü maddenin 1. ve 14. günler arasında intraperitoneal (i.p.) yolla uygulandığı grup.

2. BLM grubu (n=10): Tek doz 2.5 mg/kg BLM'nin 1. gün intratrakeal (i.t.) olarak ve çözücü maddenin ise 1 ve 14. günler arasında i.p. yolla uygulandığı grup.

3. BLM+ALA grubu (n=10): Tek doz 2.5 mg/kg BLM'nin 1. gün i.t. olarak ve 50 µg/kg/gün ALA'nın 1. ve 14. günler arasında i.p. yolla uygulandığı grup

Çalışmanın 15. gününde toplanan akciğer doku örneklerinde histopatolojik ve biyokimyasal analizler yapıldı.

Bulgular: BLM grubunda inflamasyon ve hemoraji ile karakterize akciğer hasarı gözlendi. BLM+ALA grubunda ise akciğer hasarının BLM grubuna göre anlamlı şekilde azaldığı belirlendi ($p<0.0001$). BLM grubunda kontrol grubuna göre malondialdehit (MDA) değerinde hafif artış ($p>0,05$) görülürken; katalaz (CAT) aktivitesinde anlamlı bir azalma ($p=0.001$) ile redükte glutatyon (GSH) düzeyi ve süperoksit dismutaz (SOD) aktivitesinde hafif azalma ($p>0,05$) tespit edildi. BLM+ALA grubunda ise BLM grubuna göre MDA değerinde hafif azalma ($p>0,05$) görülürken; CAT aktivitesinde anlamlı bir artış ($p=0.001$) ile GSH düzeyi ve SOD aktivitesinde hafif artış ($p>0,05$) belirlendi.

Sonuç: Bu çalışmada ALA lipid peroksidasyonunu azaltıcı ve antioksidan savunmayı güçlendirici etkileriyle sıçanlarda BLM ile indüklenen akciğer inflamasyonuna karşı koruyucu etki göstermiştir. Bulgularımızı destekleyecek ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamız TÜBİTAK 2209-A programı kapsamında desteklenmiştir (Başvuru numarası: 1919B012102196).

Anahtar Kelimeler: Alamandin, bleomisin, pulmoner inflamasyon, oksidatif stres, sıçan

O42

ALAMANDINE LIMITS BLEOMYCIN-INDUCED PULMONARY INFLAMMATION BY SUPPRESSING OXIDATIVE STRESS: AN EXPERIMENTAL STUDY

Seyhan Polat[1], Zehra Ayral[2], Mehmet Gunata[1], Talat Kilic[3], Elif Taslidere[4], Feyzi Dogru[5], Alaadin Polat[5], Hakan Parlakpinar[1]

[1]*Inonu University, Faculty of Medicine, Department of Medical Pharmacology, Malatya/Türkiye*

[2]*Inonu University, Faculty of Medicine, Undergraduate Student (Class 4), Malatya/Türkiye*

[3]*Inonu University, Faculty of Medicine, Department of Pulmonary Medicine, Malatya/Türkiye*

[4]*Inonu University, Faculty of Medicine, Department of Histology and Embryology, Malatya/Türkiye*

[5]*Inonu University, Faculty of Medicine, Department of Physiology, Malatya/Türkiye*

Objectives: Bleomycin (BLM), a widely used chemotherapeutic drug, causes lung damage through oxidative stress. Although the antioxidant and anti-inflammatory effects of alamandin (ALA), a new member of the renin-angiotensin system, are well known; its effects on BLM-induced pulmonary inflammation remain unknown. This study aimed to investigate the possible protective effects of ALA in the BLM-induced pulmonary inflammation model in rats.

Materials-Methods: 28 Sprague Dawley female rats were simple randomly divided into 3 groups: Control group (n=8): Only the solvent was administered intraperitoneally (i.p.) between days 1-14. BLM group (n=10): A single dose of 2.5 mg/kg BLM was administered intratracheally (i.t.) on day 1 and the solvent was administered i.p. between days 1-14. BLM+ALA group (n=10): A single dose of 2.5 mg/kg BLM was administered i.t. on day 1 and 50 µg/kg/day ALA was administered i.p. between days 1-14. Lung tissues were harvested on day 15. Histopathological and biochemical analyses were performed on lung tissues.

Results: Lung damage characterized by inflammation and hemorrhage was observed in the BLM group. Lung damage was significantly reduced in the BLM+ALA group compared to the BLM group ($p<0.0001$). In the BLM group compared to the Control group, while there was a slight increase ($p>0,05$) in malondialdehyde (MDA); a significant decrease in catalase (CAT) activity ($p=0.001$), and a slight decrease ($p>0,05$) in reduced glutathione (GSH) level and superoxide dismutase (SOD) activity were detected. In the BLM+ALA group compared to the BLM group while there was a slight decrease ($p>0,05$) in MDA value; a significant increase in CAT activity ($p=0.001$) and a slight increase ($p>0,05$ in GSH level and SOD activity were determined.

Conclusions: ALA showed a protective effect against BLM-induced lung inflammation in rats by reducing lipid peroxidation and enhancing antioxidant defense. Further studies are needed to support our findings.

Our study was supported by the TUBITAK 2209-A program (Application number: 1919B012102196).

Keywords: Alamandine, bleomycin, pulmonary inflammation, oxidative stress, rat

S43

GABAPENTİNİN L929 FİBROBLAST HÜCRELERİNDE YARA İYİLEŞMESİ ÜZERİNE ETKİSİNİN IN VITRO OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ

Zeynep KARAKÖY[1], Pelin AYDIN[2], Ayşe BOZKURT[3]

[1]*Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Eczacılık Fakültesi , Erzincan, Türkiye*

[2]*Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi , Erzurum , Türkiye*

[3]*Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Eczacılık Fakültesi , Van , Türkiye*

Amaç: Gabapentin diyabetik yaraya neden olan nöropatik ağrının tedavisinde kullanılan antikonvülsan bir ilaçtır. Çalışmamızda L929 fibroblast hücrelerinde gabapentinin farklı konsantrasyonlarının yara iyileşmesi üzerindeki etkilerini göstermeyi amaçladık.

Mateyal ve Metot: L929 hücre hattı American Type Culture Collection' dan (ATCC, USA) temin edildi. Hücreler %10 fetal sığır serumu (FBS) içeren DMEM besiyerinde 75cm2'lik flaska alındı. 48 saat boyunca 37°C'de %5 CO2 içeren nemli bir ortamda inkübe edildi. Daha sonra Gabapentinin (10-100 µM) in vitro hücre canlılığı ve sitotoksisite indeksleri MTT tahlili kullanılarak belirlendi. Canlılık oranları kontrol ile karşılaştırılarak analiz edildi. Çalışmada, *in vitro* yara iyileşme testi modeli olarak Scratch Assay testi yapıldı. Hücreler kuyucukta tabaka oluşturduktan sonra steril pipet ucuyla kuyucukta bir çizik oluşturuldu. Çiziğin atıldığı ilk gün hücrelerin mikroskop görüntüleri alındı. Gabapentin hücrelere (10-100 uM) değişen konsantrasyonlarda uygulandı. İlk gün görüntüleri ve 12,24, 36. saat görüntüleri Leica Inverted Mikroskop (Leica, DMIL LED ile çekildi. Açık alan yüzdeleri hesaplandı. 36. Saattin sonunda süpernatanttan TGF-β1 miktarı ELİSA yöntemi ile ölçüldü. İstatistiksel analizler için Graphpad prism ve IBM SPSS 27 kullanıldı.

Bulgular: MTT testi, gabapentinin doza ve zamana bağlı bir şekilde L929 hücrelerinde proliferatif aktivitesi olduğunu gösterdi. *In vitro* yara iyileşme modeline göre, özellikle 10, 25 ve 50 µM gabapentinin kontrole kıyasla migrasyon oranını büyük ölçüde arttırdığı görüldü.

Sonuç: Gabapentinin, L929 hücrelerinde proliferasyonunu ve migrasyonunu arttırdığı görülmüştür. Çalışmamız gabapentinin yara iyileşmesinde alternatif bir tedavi olabileceğini düşündürmektedir. Bu amaçla gabapentinin benzer etkilerinin daha fazla araştırılmasına ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Gabapentin, Migrasyon, TGF-β1, Yara iyileşmesi

O43

IN VITRO EVALUATİON OF THE EFFECT OF GABAPENTİN ON WOUND HEALİNG İN L929 FİBROBLAST CELLS

Zeynep KARAKOY[1], Pelin AYDIN[2], Ayse BOZKURT[3]

[1]*Erzincan Binali Yıldırım University Faculty of Pharmacy, Department of Pharmacology*

[2]*Atatürk University, Faculty of Medicine, Department of Medical Pharmacology*

[3]*Van Yüzüncü Yıl University, Faculty of Pharmacy, Department of Pharmacology*

Aim: Gabapentin is an anticonvulsant drug used to treat neuropathic pain that causes diabetic wound. In our study, we aimed to show the effects of different concentrations of gabapentin on wound healing in L929 fibroblast cells.

Material and Method: The L929 cell line was purchased from the American Type Culture Collection. Cells were placed in a 75cm2 flask in DMEM medium containing 10% fetal bovine serum (FBS). It was incubated for 48 hours at 37°C in a humid environment containing 5% CO2. Then, in vitro cell viability and cytotoxicity indices of Gabapentin (10-100 µM) were determined using MTT assay. Viability rates were analyzed by comparison with the control. In the study, Scratch Assay test was performed as an *in vitro* wound healing test model. After the cells formed a layer in the well, a scratch was created in the well with a sterile pipette tip. Microscope images of the cells were taken on the first day the scratch was made. Gabapentin was applied to cells at varying concentrations (10–100 µM). The first day images and the 12, 24 and 36 hour images were taken with a Leica Inverted Microscope (Leica, DMIL LED). Open area percentages were calculated. At the end of the 36th hour, the amount of TGF-β1 in the supernatant was measured by ELISA method. Graphpad prism and IBM SPSS 27 were used for statistical analysis.

Results: MTT assay showed that gabapentin had proliferative activity in L929 cells in a dose- and time-dependent manner. According to the in vitro wound healing model, gabapentin, especially 10, 25 and 50 µM, significantly increased the migration rate compared to the control in a dose- and time-dependent manner.

Conclusion: Gabapentin has been shown to increase proliferation and migration in L929 cells. Our study suggests that gabapentin may be an alternative treatment for wound healing. For this purpose, there is a need to further investigate the similar effects of gabapentin.

Keywords: Gabapentin, Migration, TGF-β1, Wound healing

S44

BOSENTANIN L929 FİBROBLAST HÜCRELERİNDE YARA İYİLEŞMESİ ÜZERİNE ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Hamza HALICI[1], **Zeynep KARAKÖY**[2], Pelin AYDIN[3]

[1]*Atatürk Üniversitesi Hınıs Meslek Yüksekokulu, Erzurum , Türkiye*

[2]*Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Eczacılık Fakültesi , Erzincan, Türkiye*

[3]*Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi , Erzurum , Türkiye*

Amaç: Bu çalışmada bir endotelin reseptör blokörü olan bosentanın, L929 fibroblast hücrelerinde yara iyileşmesi üzerine etkilerinin incelenmesi amaçlandı.

Yöntem: American Type Culture Collection'dan temin edilen ve Cryotube de bulunan L929 hücre hattı, sıvı azot tankından çıkarılarak %10 FBS içeren DMEM besiyeri bulunan T75 cm2 flaska ekildi ve 37°C'te, %90 nemlilikte %5 CO2'li etüvde inkübe edildi. L929 fare fibroblast hücreleri 96 kuyucuklu plakanın her bir kuyucuğuna 5000 hücre gelecek şekilde ekim yapıldı. 10-3, 10-4 ,10-5 ,10-6 ,10-7, 10-8 ,10-9 M konsantrasyonlarındaki bosentanın, hücre canlılığına etkisi 24, 48 ve 72.saatlerde MTT testi kullanılarak değerlendirildi. Daha sonra in vitro çizik yara iyileşmesi testi kullanılarak, hücre canlılık testinde en iyi sonuç veren bosentan konsantrasyonlarının (10-5, 10-6 ,10-7 M); 12, 24, 36.saatlerde yara iyileşmesi üzerindeki etkileri incelendi. 0, 12, 24 ve 36. saatlerde kuyucukların görüntüleri alındı. Deneyin sonunda tüm grupların süpernatantları alınarak TGF-β1 düzeyleri ELISA yöntemiyle ölçüldü. İstatistiksel analizler için IBM SPSS 20 kullanıldı.

Bulgular: MTT sonuçları incelendiğinde bosentanın 10-3 M konsantrasyonunun hücre canlılığını azalttığı gözlemlenmiştir. 10-5, 10-6 ,10-7 M konsantrasyonlardaki bosentan ise, kontrol ve diğer ilaç gruplarına göre hücre proliferasyonunu önemli derecede artırmıştır. Bosentanın 10-5 ve 10-6 M, 10-7M lık konsantrasyonu, kontrol grubu ile yüzde kapanma hesabıyla karşılaştırıldığında fibroblast hücrelerinin yaralı bölgeye göçünü artırdığı gözlemlenmiştir. TGF-β1 sonuçları incelendiğinde kontrol grubuna göre, ilaç gruplarının TGF-β1 miktarlarında anlamlı bir azalma olduğu görülmüştür.

Sonuç: Çizik yara iyileşmesi testinde bosentanın özellikle 10-5 M'lık konsantrasyonu kontrol ve diğer gruplarla karşılaştırıldığında tama yakın kapanma gösterdiği görülmüştür. Sonuç olarak bosentan yara iyileşmesi sürecinde etkin bir role sahip olan fibroblastların, yara bölgesine migrasyonunu tetikler ve yaranın kapanmasını sağlar.

Anahtar Kelimeler: Bosentan, Yara iyileşmesi, Çizik yara iyileşme testi, L929 hücre hattı

O44

INVESTIGATION OF THE EFFECTS OF BOSENTAN ON WOUND HEALING IN L929 FIBROBLAST CELLS

Hamza HALICI[1],**Zeynep KARAKOY[2]**, Pelin AYDIN[3]

[1]Atatürk University Hınıs Vocational College

[2]Erzincan Binali Yıldırım University Faculty of Pharmacy, Department of Pharmacology

[3]Atatürk University, Faculty of Medicine, Department of Medical Pharmacology

Objective: The aim of this study was to investigate the effects of bosentan, an endothelin receptor blocker, on wound healing in L929 fibroblast cells.

Method: L929 cell line obtained from American Type Culture Collection (ATCC, USA) and stored in Cryotube, were removed from the liquid nitrogen tank, and seeded in a T75 cm2 flask containing DMEM medium containing 10% FBS and incubated at 37°C, 90% humidity and 5% CO2. L929 mouse fibroblast cells were seeded with 5000 cells per well of a 96-well plate. The effect of bosentan at concentrations of 10-3, 10-4 ,10-5 , 10-6 , 10-7, 10-8 , 10-9 M on cell viability was evaluated at 24, 48 and 72 hours using MTT assay. Then, using the in vitro scratch wound healing test, the effects of bosentan concentrations (10-5 , 10-6 , 10-7 M), which gave the best results in the cell viability test, on wound healing at 12, 24, 36 hours were examined. Images of the wells were taken at 0, 12, 24 and 36 hours. At the end of experiment all groups supernatants were collected and TGF-β1 levels were analyses with ELISA. IBM SPSS 20 was used for statistical analyses.

Results: MTT results showed that 10-3concentration of bosentan decreased cell viability. 10-5 , 10-6 , 10-7 M concentrations of bosentan significantly increased cell proliferation compared to control and other drug groups. Bosentan concentrations of 10-5 and 10-6 M and 10-7 M were observed to increase the migration of fibroblast cells to the injured area when compared with the control group by percentage closure calculation. When the TGF-β1 results were analyzed, it was observed that there was a significant decrease in the TGF-β1 amounts of the drug groups compared to the control group.

Conclusion: In the scratch wound healing test, especially the 10-5 M concentration of bosentan showed near complete closure compared to the control and other groups. As a result, bosentan triggers the migration of fibroblasts, which have an active role in the wound healing process, to the wound area and provides wound closure.

Keywords: Bosentan, Wound healing, Scratch wound healing assay, L929 cell line

S45

SAFRA KANALI BAĞLAMA YÖNTEMİ İLE OLUŞTURULAN KARACİĞER FİBROZUNA VE BEYİN HASARINA KARŞI RUBUS SANCTUS MEYVE EKSTRESİNİN OLASI KORUYUCU ETKİNLİĞİNİN ARAŞTIRILMASI

Berna Terzioğlu BEBİTOĞLU[1], Elif OĞUZ[2], **Özkan KAM**[2], Ali ŞEN[3], Ahmet DOĞAN[4], Büşra ERTAŞ[5], Andaç KILIÇKAP[6], Nurettin Fatih ERDOĞAN[2], Özge ÇEVİK[7], Feriha ERCAN[8], Hilal ÜNLÜ[8], Türkan KOYUNCUOĞLU[9], Selinay UĞURLUEL[2], Göksel ŞENER[10]

[1]*Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji ABD , istanbul, Türkiye*

[2]*İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji ABD , İstanbul, Türkiye*

[3]*Marmara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakognozi ABD , İstanbul, Türkiye*

[4]*Marmara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Botanik ABD , İstanbul, Türkiye*

[5]*Marmara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi , İstanbul, Türkiye*

[6] *İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Bilim ve İleri Teknoloji Uygulama ve Araştırma Merkezi , İstanbul, Türkiye*

[7]*Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya ABD , Aydın, Türkiye*

[8]*Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji ABD , İstanbul, Türkiye*

[9]*Biruni Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji ABD , İstanbul, Türkiye*

[10]*Fenerbahçe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakoloji ABD , İstanbul, Türkiye*

Amaç: Bu çalışmada Rubus sanctus bitkisinin oral emülsiyon formülasyonlarının sıçanlarda safra kanalı ligasyonu (SKL) modelinde muhtemel koruyucu ve tedavi edici etkileri antioksidan ve antienflamatuar mekanizmalar üzerinden incelendi.

Gereç ve Yöntem: Wistar albino sıçanlar 5 gruba ayrıldı (2 kontrol ve 3 SKL). Kontrol gruplarının birine serum fizyolojik (SF) diğerine 200 mg/kg rubus meyve ekstresi; SKL gruplarından birine SF, kalan iki gruba da farklı dozlarda (200 ve 400 mg/kg) rubus meyve ekstresi oral gavajla 28 gün verildi. Tedavi sonrası Morris su labirenti ve yeni obje tanıma testleriyle bilişsel aktivite ölçümü yapıldı. Her gruptan 4 sıçanda kan beyin bariyeri (KBB) ölçümü yapılırken 7'sinden kan ve doku örnekleri toplandı. Kanda alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), laktat dehidrogenaz (LDH), total ve direkt bilirubin, beyin dokusunda tümör nekrozis faktör-alfa (TNF-α), interlökin-6 (IL-6), 8-hidroksi deoksiguanozin (8-OHdG) ve Na^+/K^+-ATPaz, karaciğer dokusunda 8-OHdG dışında beyinde bakılan parametrelere ek olarak transforme edici büyüme faktör- beta (TGF-β), hidroksiprolin, süperoksit dismutaz (SOD) ve glutatyon peroksidaz (GSH-Px) düzeyleri ölçüldü. Karaciğer ve beyin dokularında histopatolojik inceleme yapıldı.

Bulgular: SKL grubu kan örneklerinde ALT, AST, LDH, total ve direkt bilirubin, karaciğer doku örneklerinde TNF-α, IL-6, TGF-β ve hidroksiprolin, beyin doku örneklerinde TNF-α, IL-6 ve 8-OHdG'de artış, karaciğer dokusu Na^+/K^+-ATPaz, SOD ve GSH-Px ve beyin dokusu Na^+/K^+-ATPaz'da azalma vardı. SKL grubunda KBB geçirgenliği artmış ve bilişsel performansları azalmıştı. 400 mg/kg Rubus meyve ekstresi uygulananların kan ALT, AST, LDH ve total bilirubin, karaciğer dokusu TNF-α, IL-6, TGF-β ve hidroksiprolin ve beyin dokusu TNF-α, IL-6 ve 8-OHdG düzeylerinde anlamlı seviyede azalma, karaciğer dokusu Na^+/K^+-ATPaz, SOD ve GSH-Px ve beyin dokusu Na^+/K^+-ATPaz'da anlamlı seviyede artış vardı. Rubus sanctus meyve ekstresi uygulanan SKL grubunda artmış olan KBB geçirgenliklerinin azaldığı ve bilişsel performanslarının arttığı görüldü. Histopatolojik sonuçlar bu bulguları destekledi.

Sonuç: Bu çalışmada SKL sonrasında karaciğer fibrozisi ve hepatik ensefalopati gelişen sıçanlarda Rubus sanctus bitkisinin teröpatik etkisinin olabileceği gösterilmiştir.

Anahtar Kelimeler: rubus sanctus, hepatik fibrozis, hepatik ensefalopati, antioksidan, antienflamatuar

O45

INVESTIGATION OF THE POSSIBLE PROTECTIVE EFFECT OF RUBUS SANCTUS FRUIT EXTRACT AGAINST LIVER FIBROSIS AND BRAIN DAMAGE INDUCED BY BILE DUCT LIGATION METHOD

Berna Terzioğlu BEBİTOĞLU Marmara University Faculty Of Medicine, Department Of Medical Pharmacology

*Elif OĞUZ, **Özkan KAM,** Nurettin Fatih ERDOĞAN, Selinay UĞURLUEL İstanbul Medeniyet University Faculty Of Medicine, Department Of Medical Pharmacology*

Ali ŞEN, Ahmet DOĞAN Marmara University Faculty Of Pharmacy, Department Of Pharmacognosy

Büşra ERTAŞ Marmara University Faculty Of Pharmacy

Andaç KILIÇKAP Istanbul Medeniyet University, Science and Advanced Technologies Research Center

Özge ÇEVİK, Burçin İrem ABAS Aydın Adnan Menderes University Faculty Of Medicine, Department Of Biochemistry

Feriha Ercan, Hilal ÜNLÜ Marmara University Faculty Of Medicine, Department Of Histology And Embryology

Türkan KOYUNCUOĞLU Biruni University Faculty Of Medicine, Department Of Physiology

Göksel ŞENER Fenerbahçe University Faculty Of Pharmacy, Departmetnt Of Pharmacology

Objectives: In this study, oral emulsion formulations of Rubus sanctus plant were investigated for their potential protective and therapeutic effects in a rat model of bile duct ligation (BDL) through antioxidant and anti-inflammatory mechanisms.

Materials and Methods: Wistar albino rats were divided into 5 groups (2 control and 3 BDL). One of the control groups received normal saline (NS) and the other 200 mg/kg rubus fruit extract; one of the BDL groups received NS and the remaining two groups received different doses (200 and 400 mg/kg) of rubus fruit extract by oral gavage for 28 days. After the treatment, cognitive activity was measured by Morris water maze and novel object recognition tests. Blood brain barrier (BBB) was measured in 4 rats from each group and blood and tissue samples were collected from 7 rats. Alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), lactate dehydrogenase (LDH), total and direct bilirubin in blood; tumor necrosis factor-alpha (TNF-α), interleukin-6 (IL-6), 8-hydroxy deoxyguanosine (8-OHdG) and Na^+/K^+-ATPase in brain tissue and in addition to brain parameters except 8-OHdG; transforming growth factor- beta (TGF-β), hydroxyproline, superoxide dismutase (SOD) and glutathione peroxidase (GSH-Px) levels were measured in liver tissue. Histopathologic examination was performed in liver and brain tissues.

Results: In the BDL group, there was an increase in ALT, AST, LDH, total and direct bilirubin in blood samples, TNF-α, IL-6, TGF-β, and hydroxyproline in liver tissue samples, and TNF-α, IL-6 and 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG) in brain tissue samples. Furthermore, there was a decrease in Na^+/K^+-ATPase, superoxide dismutase (SOD), and glutathione peroxidase (GSH-Px) in liver tissue, and Na^+/K^+-ATPase in brain tissue. In the BDL group, blood-brain barrier permeability increased, and cognitive performance decreased. Rats treated with 400 mg/kg of Rubus fruit extract showed a significant decrease in ALT, AST, LDH, total and direct bilirubin levels in blood samples, TNF-α, IL-6, TGF-β, and hydroxyproline levels in liver tissue samples and reduced TNF-α, IL-6, and 8-OHdG levels in brain tissue samples. Additionally, there was a significant increase in Na^+/K^+-ATPase, SOD, and GSH-Px in liver tissue and Na^+/K^+-ATPase in brain tissue samples. In the BDL group treated with Rubus sanctus fruit extract, the increased blood-brain barrier permeability decreased, and cognitive performance improved. Histopathological results supported these findings.

Conclusion: In this study, it was shown that Rubus sanctus plant may have therapeutic effect in rats developing liver fibrosis and hepatic encephalopathy after BDL.

Keywords: rubus sanctus, hepatic fibrosis, hepatic encephalopathy, antioxidant, anti-inflammatory

S46

SAFRA KANALI BAĞLAMA YÖNTEMİ İLE KARACİĞER FİBROZU OLUŞTURULAN SIÇANLARDA CYNARA SCOLYMUS BİTKİ EKSTRESİNİN OLASI KORUYUCU ETKİLERİNİN İNCELENMESİ

Özkan KAM[1], Berna Terzioğlu BEBİTOĞLU[2], Elif OĞUZ[3], Nurettin Fatih ERDOĞAN[3], Andaç KILIÇKAP[4], Büşra ERTAŞ[5], Ali ŞEN[6], Ismail ŞENKARDEŞ[7], Özge ÇEVİK[8], Burçin Irem ABAS[8], Feriha ERCAN[9], Hilal ÜNLÜ[10], Nebile HATİBOĞLU[3], Göksel ŞENER[11]

[1]*İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji ABD, istanbul, Türkiye*

[2]*Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji ABD , İstanbul, Türkiye*

[3]*İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji ABD, İstanbul, Türkiye*

[4] *İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Bilim ve İleri Teknoloji Uygulama ve Araştırma Merkezi , İstanbul, Türkiye*

[5]*Marmara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi , İstanbul, Türkiye*

[6]*Marmara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakognozi ABD , İstanbul, Türkiye*

[7]*Marmara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Botanik ABD , İstanbul, Türkiye*

[8]*Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya ABD , Aydın, Türkiye*

[9]*Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji ABD , İstanbul, Amerika Birleşik Devletleri*

[10]*Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji ABD , İstanbul, Türkiye*

[11]*Fenerbahçe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakoloji ABD , İstanbul, Türkiye*

Amaç: Çalışmamızda enginar ekstresinin hepatoprotektif ve nöroprotektif etkileri araştırılmıştır. Çalışmada Cynara Scolymus bitkisinin kök yaprağı ve reseptakulum kısımlarının sulu etanol ekstraksiyonunun oral emülsiyon formülasyonları hazırlanarak farmakolojik etkileri araştırılmıştır. Sıçanlarda safra kanalı ligasyonu (SKL) modeliyle oluşturulan karaciğer fibrozisinde enginarın hem kök yaprağı hem de reseptakulum kısmının karaciğer fibrozisi ve buna bağlı hepatik ensefalopatideki antiinflamatuar ve antioksidan etkileri ile bilişsel fonksiyonlara olan etkisi incelenmiştir.

Gereç ve Yöntem: Wistar Albino sıçanlar, randomize altı gruba ayrıldı. Kontrol ve SKL gruplarından her birine serum fizyolojik, diğer 4 SKL grubuna iki farklı dozda enginar kök yaprağı (250 ve 500 mg/kg) ve enginar reseptakulum ekstresi (250 ve 500 mg/kg) oral[H1] gavajla verildi. 28. gün uygulama sonunda hayvanlarda bilişsel aktivite değerlendirmesi için yeni obje tanıma ve Morris su labirenti testleri yapıldı. Ardından hayvanlar sakrifiye edilerek kan ve doku örnekleri alındı. Biyokimyasal parametrelerin ölçümleri için ELISA kullanıldı. Karaciğer ve beyin dokularında histolojik incelemeler yapıldı.

Bulgular: SKL grubundaki sıçanların kan alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), total ve direkt bilirubin, karaciğer interlökin-6 (IL-6), tümör nekrozis faktör alfa (TNF-ά), transforme edici faktör-beta (TGF-β), 8-hidroksi deoksiguanozin (8-OHdG) ve hidroksiprolin, beyin IL-6, TNF-ά ve 8-OHdG seviyeleri yüksek, karaciğer Na^+/K^+-ATPaz, süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT) ve glutatyon peroksidaz (GPx), beyin Na^+/K^+-ATPaz seviyeleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulundu. SKL gruplarında enginar kök yaprağı ve reseptakulum ekstraksiyonu uygulanan sıçanlarda bu parametrelerde düzelme görülürken reseptekulum 500 mg/kg dozunda kan ALT, AST, total ve direkt bilirubin, karaciğer IL-6, TNF-ά, TGF-β, 8-OHdG, hidroksiprolin, beyin IL-6, TNF-ά ve 8-OHdG parametrelerinde anlamlı azalma, karaciğer Na^+/K^+-ATPaz, SOD, CAT, GSH-Px, beyin Na^+/K^+-ATPaz parametrelerinde anlamlı artış tespit edildi. Davranış deneylerinde SKL grubundaki sıçanlarda görülen bilişsel fonksiyonlardaki bozulmanın enginar ekstresinin her iki kısmının uygulaması ile düzeldiği görüldü. Histopatolojik incelemeler bu bulguları destekledi.

Sonuç: Bu çalışma, enginarın özellikle reseptakulum kısmının karaciğer fibrozisi ve karaciğer fibrozisinin en sık komplikasyonu olan hepatik ensefalopatide yararlı olabileceğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: karaciğer fibrozisi, hepatik ensefalopati, antioksidan, antiinflamatuar, enginar

O46

INVESTIGATION OF THE POSSIBLE PROTECTIVE EFFECTS OF CYNARA SCOLYMUS PLANT EXTRACT IN RATS WITH LIVER FIBROSIS INDUCED BY THE BILE DUCT LIGATION METHOD

Özkan KAM, Elif OĞUZ, Nurettin Fatih ERDOĞAN, Nebile HATİBOĞLU *İstanbul Medeniyet University Faculty Of Medicine, Department Of Medical Pharmacology*

Berna Terzioğlu BEBİTOĞLU Marmara University Faculty Of Medicine, Department Of Medical Pharmacology

Andaç KILIÇKAP Istanbul Medeniyet University, Science and Advanced Technologies Research Center

Büşra ERTAŞ Marmara University Faculty Of Pharmacy

Ali ŞEN Marmara University Faculty Of Pharmacy, Department Of Pharmacognosy

İsmail ŞENKARDEŞ Marmara University Faculty Of Pharmacy, Department Of Pharmaceutical Botany

Özge ÇEVİK, Burçin İrem ABAS Aydın Adnan Menderes University Faculty Of Medicine, Department Of Biochemistry

Feriha Ercan, Hilal ÜNLÜ Marmara University Faculty Of Medicine, Department Of Histology And Embryology

Göksel ŞENER Fenerbahçe University Faculty Of Pharmacy, Departmetnt Of Pharmacology

Objectives: In our study, hepatoprotective, neuroprotective and pharmacological effects of oral emulsion formulations prepared by aqueous ethanol extraction of root leaf and receptaculum parts of artichoke (Cynara scolymus) were investigated. In liver fibrosis induced by bile duct ligation (BDL) model in rats, the anti-inflammatory and antioxidant effects of both root leaf and reseptaculum parts of artichoke on liver fibrosis and associated hepatic encephalopathy and its effect on cognitive functions were investigated.

Materials and Methods: Wistar Albino rats were randomly divided into six groups. Saline solution was given both to control and BDL groups, two different doses of artichoke root leaf extract (250 and 500 mg/kg) and artichoke receptaculum extract (250 and 500 mg/kg) were given to the other 4 BDL groups by oral gavage. On the 28th day after the administration, cognitive activity assessment was conducted using the novel object recognition and Morris water maze tests. Subsequently, the animals were sacrificed, and blood and tissue samples were collected. ELISA was used for the measurement of biochemical parameters. Histological examinations were performed on liver and brain tissues."

Results: In the BDL group, the levels of alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), total and direct bilirubin in blood, interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor-alpha (TNF-α), transforming growth factor-beta (TGF-β), 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG), and hydroxyproline in liver tissue and the levels of IL-6, TNF-α, and 8-OHdG in brain tissue were elevated. Moreover, liver Na^+/K^+-ATPase, superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT), and glutathione peroxidase (GPx) levels, along with brain Na^+/K^+-ATPase levels, were significantly lower compared to the control group. There was an improvement in these parameters in the BDL groups, treated with artichoke root leaf and receptaculum extract. Particularly, at a dose of 500 mg/kg, receptaculum led to a significant decrease in blood ALT, AST, total and direct bilirubin, liver IL-6, TNF-α, TGF-β, 8-OHdG, and hydroxyproline, as well as brain IL-6, TNF-α, and 8-OHdG parameters. Also there was a significant increase in liver Na^+/K^+-ATPase, SOD, CAT, GPx, and brain Na^+/K^+-ATPase parameters. Behavioral experiments indicated that cognitive impairments observed in the BDL group were ameliorated with the application of both parts of the artichoke extract. Histopathological examinations supported these findings.

Conclusion: This study shows that artichoke, especially the receptacle part, may be beneficial in liver fibrosis and hepatic encephalopathy which is the most common complication of liver fibrosis.

Keywords: hepatic fibrosis, hepatic encephalopathy, antioxidant, anti-inflammatory, cynara scolymus

S47

SIÇAN VAS DEFERENS DOKUSUNDA KASILMA YANITLARI ÜZERİNE ENDOKANNABİNOİDERJİK SİSTEM VE ARAŞIDONİK ASİT METABOLİTLERİNİN ETKİLEŞİMİNİN YAĞ ASİDİ AMİD HİDROLAZ (FAAH) VE SIKLOOKSIJENAZ (COX) ENZİM AKTİVİTELERİ İLE BİRLİKTE DEĞERLENDİRİLMESİ

Elif Hilal VURAL[1], Gokce Sevim OZTURK FINCAN[2], **Yagmur OKCAY**[3], Celil Ilker ASKIN[2], Merve BACANLI[4], Ismail Mert VURAL[3]

[1]*Lokman Hekim Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji AD., Ankara, Türkiye*

[2]*Gazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji AD., Ankara, Türkiye*

[3]*Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji AD., Ankara, Türkiye*

[4]*Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Toksikoloji AD., Ankara, Türkiye*

Amaç: Endokannabinoid sistem ve prostaglandinler genitoüriner sistemdeki önemli modülatörlerdir. Literatürde vas deferens kasılmasına aracılık eden nörotransmiterler ve bu kasılmayı düzenleyen faktörler üzerine pek çok çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmanın amacı sıçan vas deferens dokusunda kasılma yanıtları üzerinde anandamide ve prostaglandin reseptör analoglarının etkisini ve endokannabinoid sistem ile siklooksijenaz (COX) yolu arasındaki olası etkileşimleri araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: 38 Wister albino sıçan sakrifiye edildikten sonra vas deferns dokusu çıkarılıp prostatik ve epididimal kısımlarına ayrıldı. Dokular izometrik güç transdüserine bağlanıp izole organ banyosu içine yerleştirildi. Endokannabinoid anandamid, (10-7-10-5 M) prostaglandin F2a analoğu latanoprost (10-7-3x10-6 M) ve prostaglandin E1 analoğu misoprostolün (10-7-10-5 M) elektriksel alan uyarımıyla indüklenen kasılma yanıtları üzerindeki etkileri araştırıldı. Anandamid doz yanıtları, seçici olmayan COX inhibitörü flurbiprofen ve prostaglandin analoglarının varlığında tekrar edildi. Latanoprost ve misoprostol doz yanıtları, kanabinoid reseptör antagonistleri (AM251 ve AM630), anandamid ve yağ asidi amid hidrolaz (FAAH) enzim inhibitörü URB597 varlığında tekrarlandı. 12 sıçanın vas deferens doku örneklerinde ise ELİSA yöntemiyle FAAH, COX-1 ve COX-2 enzim düzeyleri belirlendi.

Bulgular: Anandamid artan konsantrasyonlarda EAU aracılı kasılma yanıtları üzerine çözücüsünden farklı bir etki oluşturmadı. Ancak latanoprost veya flurbiprofenin ile inkübe edilen dokularda EAU aracılı kasılma yanıtlarını prostatik kısımda anlamlı olarak artırdı. Flurbiprofen ve misoprostol, vas deferens'in her iki kısmında da FAAH enzim düzeylerini azaltırken, latanoprost, prostatik kısımda azalttı. Latanoprost ve misoprostol prostatik kısımdaki EAU aracılı kasılma yanıtlarını anlamlı olarak arttırdı. Latanoprostun bu etkisi URB597 ve AM251 tarafından misoprostolün arttırıcı etkisi ise anandamid, URB597, AM251 ve AM630 tarafından antagonize edildi. Anandamid, AM251, AM630 ve URB597, vas deferens'in her iki kısmında da COX-1 ve COX 2 enzim seviyelerini azalttı.

Sonuç: Sonuçlar, vas deferens kontraktilitesinin modülasyonunda endokannabinoidler ve prostaglandinler arasında karmaşık bir etkileşim olduğunu göstermektedir. Bu etkileşimin moleküler ve in vivo mekanizmalarını ve potansiyel terapötik sonuçlarını tam olarak aydınlatmak için daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: endokannabinoid sistem, prostaglandinler, etkileşim, sıçan vas deferensi

O47

EVALUATION OF THE INTERACTION OF ENDOCANNABINOID SYSTEM AND CYCLOOXYGENASE METABOLITES WITH FATTY ACID AMIDE HYDROLASE AND CYCLOOXYGENASE ENZYME ACTIVITIES ON CONTRACTILE RESPONSES IN RAT VAS DEFERENS TISSUE

Elif Hilal VURAL, MD[1], Gokce Sevim Ozturk FINCAN, MD[2], **Yagmur OKCAY**, MSc3*, Celil Ilker ASKIN, MD[2], Merve BACANLI, PhD[4], Ismail Mert VURAL, MD[3],

[1]*Department of Medical Pharmacology, Faculty of Medicine, Lokman Hekim University, Ankara, Türkiye*

[2]*Department of Medical Pharmacology, Faculty of Medicine, Gazi University, Ankara, Türkiye*

[3]*Department of Pharmacology, Gulhane Faculty of Pharmacy, University of Health Sciences Turkey, Ankara, Türkiye*

[4]*Department of Pharmaceutical Toxicology, Gulhane Faculty of Pharmacy, University of Health Sciences Turkey, Ankara, Türkiye*

Objectives: The endocannabinoid system and prostaglandins (PG) are important modulators in the genitourinary system. There are many studies in the literature on neurotransmitters and factors that regulate vas deferens contraction. This study aimed to investigate the possible interactions between the endocannabinoid system and the cyclooxygenase (COX) pathway on rat vas deferens.

Materials and methods: Prostatic and epididymal parts of rat vas deferens tissues were connected to an isometric force transducer and placed in an isolated organ bath. The dose responses of the endocannabinoid anandamide, PGF2α analog latanoprost, and PGE1 analog misoprostol on the electrical field stimulation (EFS)-induced contractile responses were obtained. The dose responses to anandamide were obtained again in the presence of nonselective COX inhibitor and PG analogs, while the dose responses of latanoprost and misoprostol were obtained in the presence of cannabinoid receptor antagonists (AM251, AM630), anandamide and fatty acid amide hydrolase (FAAH) enzyme inhibitor (URB597). FAAH, COX-1, and COX-2 enzyme levels in vas deferens tissue samples were also determined.

Results: Although the cumulative addition of anandamide wasn't different from the vehicle, the EFS-induced contractile responses were significantly increased with latanoprost or flurbiprofen incubation in the prostatic portion. Flurbiprofen and misoprostol decreased FAAH levels in both parts of the vas deferens, while latanoprost induced the inhibition in the prostatic portion. The cumulative administration of latanoprost and misoprostol significantly enhanced the contractile responses in the prostatic portion. This effect of latanoprost was significantly antagonized by URB597 and AM251. The enhancing effect of misoprostol was antagonized by anandamide, URB597, AM251, and AM630. Anandamide, AM251, AM630, and URB597 decreased COX-1 and COX-2 levels in both parts of the vas deferens.

Conclusion: These results demonstrate an intricate crosstalk between endocannabinoids and prostaglandins in modulation of the vas deferens contractility. Further researchs're required to fully elucidate this interaction and its potential therapeutic consequences.

Keywords: endocannabinoid system, prostaglandins, interaction, rat vas deferens

S48

STOPP/START VE TIME KRİTERLERİ İLE TESPİT EDİLEN POTANSİYEL UYGUNSUZ REÇETELEMELERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Muhammed Cihan GÜVEL[1], Funda YILDIRIM BORAZAN[2], Hacer Doğan VARAN[2], Berna GÖKER[2], Canan ULUOĞLU[1]

[1]Gazi Üniversitesi Tip Fakültesi Tibbi Farmakoloji Anabilim Dali, Ankara, Türkiye

[2]Gazi Üniversitesi Tip Fakültesi Geriatri Bilim Dali, Ankara, Türkiye

Amaç: Potansiyel Uygunsuz Reçeteleme (PUR) kavramı, hastalara zarar verebilecek ilaçların reçetelenmiş olması veya hastanın muhtemelen fayda göreceği ilaçların reçetelenememiş olması durumlarını içeren uygulamaları kapsamaktadır. PUR'lar, sayıldığı üzere, Potansiyel Uygunsuz İlaç (PUİ) ve Potansiyel Reçeteleme Eksikleri (PRE)'ler olmak üzere iki başlıkta incelenir.
STOPP(Screening Tool of Older Person's Prescriptions)/START(Screening Tool to Alert doctors to the Right Treatment) kriterleri, PUR'ları tespit etmek için geliştirilen listeler arasında en önde gelenlerden biridir. Ayrıca Turkish Inappropriate Medication use in the Elderly (TIME) kriterleri, Doğu Avrupa bölgesine özel kullanım amacıyla Türk hekimleri tarafından geliştirilmiştir.
Çalışmadaki amacımız STOPP/START ve TIME'ın PUR tespitindeki etkinliğini karşılaştırmaktır.

Gereç-Yöntem: Kasım 2020 ile Mart 2022 arasında bir üniversite hastanesi geriatri polikliniğine başvuran 85 hastadan kişisel klinik verilerin kullanımına ilişkin izin alındı. Hastaların detaylı kayıtları, TIME ve STOPP/START kriterlerine göre değerlendirildi. Hastaların bu listelerde bulunan klinik kriterlerden kaç tanesini karşılar durumda olduğu tespit edildi. Elde edilen PUR, PUİ ve PRE sayıları değerlendirildi. TIME ve STOPP/START listelerince karşılanan kriter sayıları Mann-Whitney-U testi ile karşılaştırıldı.

Bulgular: Ortalama ilaç kullanma sayısı 7.5±3.5(SS) idi. Erkekler ve kadınlarda kullanılan ortalama ilaç sayısı arasında anlamlı fark yoktu. TIME'a göre tespit edilen PUR sayısı anlamlı olarak daha yüksekti. Ancak karşılanan PUİ kriteri sayıları arasında anlamlı bir fark gözlenmedi. TIME listesine göre karşılanan PRE kriteri sayısı START'tan anlamlı olarak daha yüksekti (4.7±1.35 vs. 2.7±1.39; $p<0.001$). TIME'a göre, kadınlar ve erkekler arasında tespit edilen kriter sayıları arasında anlamlı bir fark vardı ve kadınlarda erkeklere göre daha fazla kriterin karşılandığı tespit edildi (M=6.4±2.21 vs. 5.1±1.92).

Sonuç: Türk geriatri hastalarında TIME kriterlerinin STOPP/START'a göre PUR tespitinde daha başarılı olduğu görülmüştür. Bu olumlu sonuç TIME kriterlerinin, START'a göre PRE'yi daha iyi tespit etmesinden kaynaklanıyor gibi görünmektedir. Sonuçlarımız ışığında TIME kriterlerinin daha büyük popülasyonlarda değerlendirilmesi yararlı olacaktır.

**Bu çalışma 2-7 Temmuz 2023 tarihinde Glasgow'da düzenlenen 19. Dünya Farmakoloji Kongresi'nde poster halinde sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Potansiyel Uygunsuz Reçeteleme, Potansiyel Uygunsuz İlaç Listeleri, Geriatri, İlaç Güvenliği

O48

EVALUATION OF POTENTIALLY INAPPROPRIATE PRESCRIBING DETECTED BY STOPP/START AND TIME CRITERIA

Muhammed Cihan Güvel[1], Funda Yıldırım Borazan[2], Hacer Doğan Varan[2], Berna Göker[2], Canan Uluoğlu[1]

[1]*Gazi University Faculty Of Medicine, Department of Medical Pharmacology*

[2]*Gazi University Faculty of Medicine, Department of Geriatrics*

Objectives: Potentially Inappropriate Prescribing(PIP) constitutes of prescribing drugs that may harm patients, or not prescribing medications that the patient will probably benefit. PIP are comprised of Potentially Inappropriate Medications(PIM) and Potential Prescription Omissions(PPO). STOPP(Screening Tool of Older Person's Prescriptions)/START(Screening Tool to Alert doctors to the Right Treatment) criteria is one of the most forthcoming among lists developed to detect PIP. In addition, Turkish Inappropriate Medication use in the Elderly (TIME) criteria were developed by Turkish physicians for specific use in Eastern European region. We aimed to compare the extent of STOPP/START and TIME in detecting PIP.

Materials-Methods: Consent for the usage of personal clinical data was obtained from 85 patients who have applied to a university hospital geriatrics outpatient clinic between November 2020 and March 2022. Detailed records of patients were evaluated according to TIME and STOPP/START criteria. The number of clinical criteria met in these lists per patient were noted. Numbers of PIP, PIM and PPO were evaluated. The number of criteria met by the TIME and STOPP/START lists were compared by Mann-Whitney-U test.

Results: Mean number of drugs used was 7.5±3.5(SD). The mean number of medicines taken by men and women did not significantly differ. Number of PIPs according to TIME was significantly higher. However no significant difference was observed between the number of PIM criteria met. Number of PPO criteria met according to TIME was significantly higher than START (4.7±1.35 vs. 2.7±1.39; $p<0.001$). According to TIME, there was a significant difference between the number of criteria detected in females and males, with females meeting more criteria than males (M=6.4±2.21 vs. 5.1±1.92).

Conclusions: In Turkish geriatric patients, TIME criteria detected PIP better than STOPP/START. This success was due to TIME criteria detected PPO better. Based on our findings, the TIME criteria should be studied in broader populations.

**** This study was previously presented as a poster at the 19th World Congress of Basic and Clinical Pharmacology held in Glasgow on July 2-7, 2023.**

Keywords: Potentially Inappropriate Prescribing, Potentially Inappropriate Medication Lists, Geriatrics, Drug Safety

S49

OBSTRÜKTİF HAVA YOLU HASTALIKLARI TEDAVİSİ İLAÇLARININ TÜKETİM TRENDİNİN ARAŞTIRILMASI: ÜLKE GENELİNDE RETROSPEKTİF BİR İNCELEME

N. Ipek KIRMIZI SÖNMEZ[1], **Onur GÜLTEKIN[2]**, Volkan AYDIN[3], Yelda BAŞBUĞ[4], Ahmet AKICI[2]

[1]*Bahçeşehir Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye*

[2]*Marmara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye*

[3]*İstanbul Medipol Üniversitesi, Uluslararası Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye*

[4]*Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye*

Amaç: Astım ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı tüm dünyada ciddi bir morbidite, mortalite ve sağlık harcama yükü oluşturur. Bu çalışma ile obstrüktif hava yolu hastalıklarında (OHYH) kullanılan ilaçlarının kullanım trendinin ülke genelinde incelenmesi amaçlandı.

Gereç-Yöntem: Türkiye'de 2017-2019 yılları arasında satışı yapılan OHYH ilaçlarının (R03 ATC-3 kodlu) verileri IQVIA şirketi aracılığa elde edildi. Bu ilaçların tüketim trendi, kutu satış verileri üzerinden tanımlanmış günlük doz temelinde hesaplanan DID (1000 kişi başına tanımlanmış günlük doz) birimiyle belirlendi. Ayrıca OHYH ilaçlarının bulunduğu alt ilaç grubu, etkin madde, ilaç uygulama yolu gibi ilaç kullanım parametrelerinin dağılımı incelendi.

Bulgular: Çalışma periyodu (2017-2019) içinde OHYH ilaçlarının tüketiminin sırasıyla 67,6, 66,4 ve 67,1 DID olduğu belirlendi. İncelenen ilaç tüketimlerinin inhale olanlarda %3,7 azaldığı (55,1 DID'den 53,0 DID'ye), diğer ilaçlarda (inhalasyon dışı yollarla kullanılanlar) ise %12,6 arttığı (12,5 DID'den 14,1 DID'ye) görüldü. Glukokortikoidler tüm yıllarda en sık tüketilen inhale ilaç grubu (2017-2019 arasında 20,0-18,4 DID) idi. Glukokortikoidler içerisinde ise en fazla tüketilenin ilk iki yıl budesonid (sırasıyla 10,0 ve 9,1 DID), 2019'da 9,1 DID ile flutikazon olduğu saptandı. İnhale dışındakiler arasında en fazla tüketilen ilaç grubu, tamamı montelukast olmak üzere lökotrien reseptör antagonistleri (2017-2019 arasında 10,4-12,3 DID) idi. Çalışmanın ilk yılına kıyasla son yılında inhale beta-2 agonist tüketiminin kısa etkililerde artış (%15,5) uzun etkililerde ise düşüş (%11,4) gösterdiği belirlendi.

Sonuç: Bu çalışmayla ülke genelinde OHYH'de tüketilen ilaç gruplarının üç yıllık inceleme periyodunda toplamda stabil bir seyir izlediği, buna karşın çoğunlukla kurtarıcı tedavide yeri olan ve giderek azalması beklenen inhale kısa etkili beta-2 agonist tüketiminin artış trendi sergilediği ortaya kondu.

Anahtar Kelimeler: Astım, KOAH, obstrüktif hava yolu hastalıkları ilaçları, ilaç tüketim verisi

O49

INVESTIGATION OF THE CONSUMPTION TREND OF DRUGS FOR THE TREATMENT OF OBSTRUCTIVE AIRWAY DISEASES: A NATIONWIDE RETROSPECTIVE STUDY

N. Ipek Kirmizi Sonmez[1], **Onur Gultekin[2]**, Volkan Aydin[3], Yelda Basbug[4], Ahmet Akici[2]

[1] Department of Pharmacology, School of Pharmacy, Bahcesehir University, Istanbul

[2] Department of Medical Pharmacology, School of Medicine, Marmara University, Istanbul

[3] Department of Medical Pharmacology, International School of Medicine, Istanbul Medipol University, Istanbul

[4] Department of Pulmonary Medicine, Haydarpasa Numune Training and Research Hospital, Istanbul

Objective: Asthma and chronic obstructive pulmonary disease constitute a significant morbidity, mortality, and healthcare expenditure burden worldwide. This study aimed to investigate the nationwide consumption trend of medications used in obstructive airway diseases (OAWDs).

Materials-Methods: The data for medications used for OAWDs (ATC-3 code: R03) sold in Turkey between 2017 and 2019 were obtained from the IQVIA company. The consumption trend of these medicines was determined in units of DID (defined daily dose per 1000 inhabitants), calculated on the basis of the defined daily dose based on box sales data. Additionally, the distribution of medication usage parameters such as subgroups within OAWD medications, active substance, and routes of administration was examined.

Results: The consumption of OAWD medicines during the study period (2017-2019) was 67.6, 66.4 and 67.1 DID, respectively. Drug consumption decreased by 3.7% for inhalants (from 55.1 DID to 53.0 DID) and increased by 12.6% for other drugs (non-inhalants) (from 12.5 DID to 14.1 DID). Glucocorticoids were the most frequently consumed inhalant drug group in all years (20.0-18.4 DID between 2017-2019). Among glucocorticoids, budesonide was the most consumed in the first two years (10.0 and 9.1 DID, respectively), followed by fluticasone with 9.1 DID in 2019. Leukotriene receptor antagonists (10.4-12.3 DID between 2017 and 2019), all of which were montelukast, were the most commonly consumed group of non-inhalants. Compared to the first year of the study, inhaled beta-2 agonist consumption increased for short-acting agents (15.5%) and decreased for long-acting agents (11.4%) in the last year.

Conclusion: This study revealed that the medication groups consumed for OAWDs across the country remained relatively stable over the three-year study period. However, it was observed that the consumption trend of inhaled short-acting beta-2 agonists, primarily used in rescue therapy and expected to decrease, showed an increasing trend.

Keywords: Asthma, COPD, obstructive airway disease medications, drug consumption data

S50

ÜST DÜZEY SPORCULARIN AKILCI İLAÇ KULLANIMI KONUSUNDA BILGI DÜZEYLERININ BELIRLENMESI

Emine ÖZ[1], Olcay KIROĞLU[2]

[1]*İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye*

[2]*Çukurova Üniversitesi Tip Fakültesi Tibbi Farmakoloji Abd, Adana, Türkiye*

Amaç: Üst düzey sporcular, toplum tarafından sağlıklı bireyler olarak tanınmalarına rağmen, sıklıkla ilaçlar ve ergojenik maddeler kullanmaktadırlar. Bu maddelerin akılcı olmayan kullanımı sonucu sağlık problemleri, doping ihlalleri gibi istenmeyen durumlar ortaya çıkmaktadır. Çalışmamızın amacı sporcuların akılcı ilaç kullanım bilgi düzeylerinin belirlenmesidir.

Gereç ve Yöntem: Araştırma Adana ili ve çevre illerinde, 14-20 yaş aralığındaki çeşitli spor branşlarında faaliyet gösteren 439 üst düzey sporcuda kesitsel yöntemle gerçekleştirilmiştir. Veriler anket yöntemi kullanılarak elde edilmiştir.

Bulgular: Sporcuların % 67'si erkek, % 33'ü kadın olduğu gözlenmiş ve yaş ortalaması 16,1 olarak saptanmıştır. Sporcuların eğitim durumları incelendiğinde, % 61'i lise, % 24,6'sı ortaokul, % 14,4 üniversite düzeyinde olduğu saptanmıştır. Sporcuların spora başlama yaş ortalaması 9,6, spor yaptığı yıl ortalaması 6,4, ve ortalama haftada 5,2 gün ve haftada 14,1 saat spor yaptıkları saptanmıştır. Sporcuların % 74,5'i akılcı ilaç kullanımı kavramı hakkında bilgi sahibi olmadığını beyan etmiştir. Sporcuların rahatsızlandıklarında en sık başvurduğu yöntem %87,3 hekime başvurmaktır, ancak sıklıkla antrenör ve sağlık personelinden de sağlık tavsiyesi alındığı gözlenmiştir. Bitkisel tedavi yöntemleri ya da evde bulunan ilaçlarla kendi kendini tedavi etme durumunun da sık olduğu gözlenmiştir. Sporcuların % 81,5'i her zaman hekimin uygun gördüğü dozda, % 83,4'ü her zaman önerilen doz aralığında ilaç kullanılması gerektiğini beyan etmiştir. Sporcuların % 47,8'i ağrı kesicilerin, % 68,8'i antibiyotiklerin hekim tavsiyesi olmadan kullanılmaması gerektiğini savunmaktadır. Katılımcıların % 23'ü her zaman önerilen süreden önce tedaviyi bıraktığını belirtmiştir.

Sonuç: Çalışmaya katılan sporcuların anket sorularına verdiği cevaplar incelendiğinde akılcı ilaç kullanımı konusundaki bilgi düzeylerinin yeterli olmadığı gözlenmiştir. Sporcularda akılcı ilaç kullanımının eğitimlerle yaygınlaştırılmasının sporcu sağlığı açısından önemli olduğu düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Akılcı ilaç kullanımı, Üst düzey sporcu, Gıda takviyesi, Doping, Anket

O50

DETERMINING THE LEVEL OF KNOWLEDGE ABOUT RATIONAL DRUG USE OF HIGH LEVEL ATHLETES

Emine ÖZ[1], Olcay KIROĞLU

[1]*Institution/Organization: Istanbul Medeniyet University Medical Faculty Medical Pharmacology Department Istanbul /Turkey*

[2] *Institution/Organization: Çukurova University Medical Faculty Medical Pharmacology Department Adana /Turkey*

Objective: Although high-level athletes are recognized as healthy individuals by the society, they frequently use drugs and ergogenic substances. As a result of the irrational use of these substances, undesirable situations such as health problems and doping violations occur. The aim of our study is to determine the rational drug use knowledge of athletes.

Materials and Methods: The research was carried out with a cross-sectional method on 439 high-level athletes between the ages of 14-20, active in various sports branches in Adana province and surrounding provinces. The data was obtained using the survey method.

Results: It was observed that 67% of the athletes were male and 33% were female and the average age was found to be 16.1. When the educational status of the athletes was examined, it was found that 61% of them were at high school, 24.6% secondary school and 14.4% university level. The average age for starting sports is 9.6, the average year of doing sports is 6.4, and training on average 5.2 days a week and 14.1 hours a week. 74.5% of the athletes stated that they do not have knowledge about the concept of rational drug use. The most common method used by athletes when they are ill is to consult a physician with 87.3%, but it has been observed that health advice is often obtained from trainers and health personnel. It has been observed that self- medication with herbal remedies or home remedies is also common. 81.5% of the athletes declared that the drug should always be used in the dose deemed appropriate by the physician, and 83.4% always in the recommended dose range. 47.8% of the athletes argue that painkillers and 68.8% antibiotics should not be used without a doctor's recommendation. 23% of the participants stated that they always stop the treatment before the recommended time.

Conclusion: When the answers given to the questionnaire questions of the athletes participating in the study were examined, it was observed that their level of knowledge on rational drug use was not sufficient. It is thought that the rational use of drugs in athletes should be widespread through educations for the health of athletes.

Keywords: High level athlete, Rational drug use, Nutrition supplement, Doping, Survey

S51

COVID-19 PANDEMISI ILIŞKILI KISITLAMA DÖNEMLERINDE DISLIPIDEMI ILAÇLARININ TÜKETIMININ INCELENMESI: PANDEMIDE ÜLKE GENELINDE İLAÇ TÜKETIMINDE DEĞIŞIM ÇALIŞMASI

Caner VIZDIKLAR[1], **Mert KAŞKAL**[1], Volkan AYDIN[2], Gökhan TAZEGÜL[3], Ahmet AKICI[1]

[1]*Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye*

[2]*İstanbul Medipol Üniversitesi Uluslararası Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye*

[3]*Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye*

Amaç: COVID-19 pandemisi kısıtlamaları döneminde günlük yaşam tarzı alışkanlıklarında ve kronik hastalıkların yönetiminde değişimler yaşanmıştır. Bu çalışmada COVID-19 pandemisi döneminde dislipidemi ilaçlarının tüketim trendlerinin değerlendirilmesi amaçlandı.

Gereç-Yöntem: IQVIA Türkiye'den 01.03.2018-31.12.2022 tarihleri arasındaki ülke geneli aylık ayaktan ilaç satış verileri ile bu zaman aralığına karşılık gelen çeyreklerde altı ayrı tanı için reçetelenen ilgili ilaçların kutu sayısının ülke geneli projeksiyon verileri temin edildi. Çalışmanın bu kısmında endikasyonlar arasında yer alan dislipideminin tedavisinde kullanılan ilaçlar incelendi. Kısıtlama öncesi dönem (KÖD, 01.03.2018-31.03.2020), kısıtlama dönemi (KD, 01.04.2020-31.03.2022) ve kısıtlama sonrası dönemde (KSD, 01.04.2022-31.12.2022) ortalama aylık lipit düşürücü ilaç tüketimi ile bunların avro olarak maliyetleri tespit edildi. İlaç kullanım trendleri, DID (1000 kişi başına tanımlanmış günlük doz) parametresine göre satış verileri kullanılarak hesaplandı. Buna ek olarak çeyrek başına reçetelenen ortalama lipit düşürücü ilaç kutu sayısı, sözü edilen kısıtlama ilişkili dönemler özelinde incelendi.

Bulgular: Dislipidemi ilaçlarının kullanımı KÖD'de ortalama aylık 25,5±3,1 DID iken bunun KD'de 36,4±6,9 DID'ye ($p<0,001$), KSD'de ise 42,7±5,3 DID düzeyine ulaştığı saptandı (KÖD'e kıyasla $p<0,001$). En sık tüketilen lipit düşürücü grubu olan statinler de benzer şekilde KÖD'den (22,0±3,0 DID) KD'ye (31,6±6,2 DID, $p<0,001$) ve KSD'ye (37,4±4,7 DID, KÖD'e kıyasla $p<0,001$) geçişte artış trendi sergilemekteydi. Dislipidemi ilaçlarının çeyreklik dilimlerde reçetelenen ortalama kutu sayısı KÖD'den KD'ye geçişte azalırken (2,3±0,1 milyon kutudan 1,3±0,2 milyon kutuya, $p<0,001$) KSD'de eski seviyesine ulaşmıştı (2,4±0,6 milyon kutu, KD'ye kıyasla $p<0,001$). Bu ilaçların maliyeti KÖD'de ortalama aylık 9,7±1,0 milyon avro düzeyindeyken KD'de bunun 12,8±2,2 milyon avroya ($p<0,001$) ve KSD'de 14,4±2,2 milyon avroya yükseldiği (KÖD'e kıyasla $p<0,001$) belirlendi.

Sonuç: Çalışmamızda COVID-19 pandemisinin başlamasını takiben Türkiye genelinde statinler başta olmak üzere lipit düşürücü ilaç pazarının belirgin düzeyde genişlediği ortaya konuldu. Pandeminin şiddetinin ve kısıtlamalarının hafiflemesine rağmen bu genişlemenin devam etmesi, ilaçların reçetesiz teminini kolaylaştırıcı uygulamaların yanı sıra kısıtlama sürecindeki yaşam tarzı değişikliklerinin kardiyometabolik profile yansıması ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: ilaç kullanımı, COVID-19 kısıtlamaları, lipit düşürücü ilaçlar, statinler

O51

EXAMINATION OF THE CONSUMPTION OF DYSLIPIDEMIA MEDICATIONS DURING COVID-19 PANDEMIC-RELATED RESTRICTION PERIODS: CHANGES IN NATIONWIDE DRUG CONSUMPTION DURING THE PANDEMIC STUDY

Caner VIZDIKLAR[1], **Mert KAŞKAL[1]**, Volkan AYDIN[2], Gökhan TAZEGÜL[3], Ahmet AKICI[1]

[1]Department of Medical Pharmacology, School of Medicine, Marmara University, Istanbul, Turkey

[2]Department of Medical Pharmacology, International School of Medicine, Istanbul Medipol University, Istanbul, Turkey

[3]Department of Internal Medicine, School of Medicine, Marmara University, Istanbul, Turkey

Objectives: COVID-19 pandemic restrictions have led to changes in daily life habits and the management of chronic diseases. We aimed to evaluate the consumption trends of dyslipidemia medications during COVID-19 pandemic.

Materials and Methods: We obtained nationwide monthly outpatient drug sales data between 01.03.2018-31.12.2022 and nationwide projection data on the number of units of relevant drugs prescribed for six different diagnoses from IQVIA Turkey. We analyzed the drugs used in the treatment of dyslipidemia in this part of the study. Average monthly consumption of lipid-lowering drugs and their costs in euros were determined in pre-restriction period (PreRP, 01.03.2018-31.03.2020), restriction period (RP, 01.04.2020-31.03.2022), and post-restriction period (PostRP, 01.04.2022-31.12.2022). Drug utilization trends were calculated by DID (defined daily dose per 1000 inhabitants) metric.

Results: Mean monthly utilization of dyslipidemia medications was 25.5±3.1 DID in PreRP, increasing to 36.4±6.9 DID in RP ($p<0.001$) and 42.7±5.3 DID in PostRP ($p<0.001$ vs. PreRP). Statins similarly showed an upward trend in from PreRP (22.0±3.0 DID) to RP (31.6±6.2 DID, $p<0.001$) and to PostRP (37.4±4.7, $p<0.001$ vs. PreRP). The average number of units of dyslipidemia drugs prescribed per quartile decreased from PreRP to RP (from 2.3±0.1 to 1.3±0.2 million units, $p<0.001$), but reached its previous level in PostRP (2.4±0.6 million boxes, $p<0.001$ vs. RP). The average monthly cost of these medicines increased from €9.7±1.0 million in PreRP to €12.8±2.2 million in RP ($p<0.001$) and €14.4±2.2 million in PostRP ($p<0.001$ vs. PreRP).

Conclusions: This study revealed that the market for lipid-lowering drugs, particularly statins, expanded significantly in Turkey following the onset of the COVID-19 pandemic. The continuation of this expansion suggests that it may be related to the reflection of lifestyle changes during the restriction period on the metabolic profile as well as practices facilitating drug access.

Keywords: medication use, COVID-19 restrictions, lipid lowering drugs, statins

S52

COVID-19 PANDEMISI DÖNEMINDE ANTIDEPRESAN ILAÇ KULLANIMININ INCELENMESI: PANDEMIDE ÜLKE GENELINDE İLAÇ TÜKETIMINDE DEĞIŞIM ÇALIŞMASI

Caner VIZDIKLAR[1], Volkan AYDIN[2], Gökhan TAZEGÜL[3], Ahmet AKICI[1]

[1]*Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye*

[2]*İstanbul Medipol Üniversitesi Uluslararası Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye*

[3]*Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye*

Amaç: COVID-19 pandemisi, enfeksiyon yayılımının kontrol altına alınması için rutin dışı uygulamaların hayata geçirildiği ve rutin ilaç tüketiminin değişim gösterdiği bir sürecin zeminini hazırlamıştır. Bu çalışmada Türkiye'de COVID-19 salgını döneminde antidepresan kullanımındaki değişimlerin incelenmesi amaçlandı.

Gereç-Yöntem: Kapsamlı bu ilaç tüketimi çalışmasında altı ayrı endikasyon için Türkiye genelinde 01.03.2018-31.12.2022 arasında aylık ayaktan ilaç satışı verileriyle, bu zaman aralığındaki her bir çeyrek yılda reçetelenen ilgili ilaçların kutu sayısının ülke geneli projeksiyon verileri IQVIA Türkiye biriminden edinildi. Çalışmanın bu kısmında altı endikasyondan birisi olan depresyon tedavisinde kullanılan ilaçlar ele alındı. Kısıtlama öncesi dönem (KÖD, 01.03.2018-31.03.2020), kısıtlama dönemi (KD, 01.04.2020-31.03.2022) ve kısıtlama sonrası dönem (KSD, 01.04.2022-31.12.2022) özelinde ortalama aylık ilaç tüketimiyle avro cinsinden maliyetleri belirlendi. İlaçların tüketim trendi kutu satış verileri üzerinden DID (1000 kişi başına tanımlanmış günlük doz) parametresi kullanılarak hesaplandı. Çeyrek başına reçetelenen ortalama antidepresan kutu sayısı, kısıtlama ilişkili üç dönem özelinde incelendi.

Bulgular: Antidepresan tüketiminin KÖD'de ortalama aylık 47,9±4,3 DID iken KD'de 56,2±8,9 DID'ye ($p<0,001$), KSD'de ise 60,5±8,9 DID'ye yükseldiği belirlendi (KÖD'e kıyasla $p<0,001$). Üç dönemde de en çok tüketilen antidepresan alt grubu olan selektif serotonin gerialım inhibitörleri KÖD'e (33,6±3,0 DID) kıyasla KD'de (40,5±6,2 DID) ve KSD'de (44,3±7,1 DID) artış trendi göstermekteydi (her iki karşılaştırma için $p<0,001$). Antidepresanların çeyrek başına reçetelenen ortalama kutu sayısı KÖD'de 2,9±0,5 milyon iken bunun KD'de 1,7±0,2 milyon kutuya düştüğü saptandı ($p=0,004$). KSD'de ise bu değer 2,2±0,4 milyon kutu olarak belirlendi (KÖD ve KD'ye kıyasla $p>0,05$). Antidepresan maliyetinin KÖD'de ortalama aylık 16,8±1,3 milyon avroyken KD'de 19,2±2,9 milyon avroya yükseldiği ($p=0,013$) ve KSD'de 20,3±2,7 milyon avro olduğu gözlendi (KÖD'e kıyasla $p=0,005$).

Sonuç: Türkiye'de COVID-19 pandemisinin başlamasının ardından antidepresan tüketiminin ve maliyetinin belirgin düzeyde arttığı ortaya konuldu. Pandemi kısıtlamaları sırasında reçeteleme oranlarındaki düşüşe rağmen antidepresan tüketiminin yükselmesi, hastalık yükü ve buna bağlı farmakoterapi ihtiyacında artışın yanı sıra sağlık otoritesinin raporlu ilaçların reçetesiz teminine yönelik girişimleri gibi farklı nedenlerle ilişkilendirilebilir.

Anahtar Kelimeler: depresif bozukluk, ilaç tüketimi, selektif serotonin gerialım inhibitörleri, pandemi kısıtlamaları

O52

ANTIDEPRESSANT MEDICATION USE DURING THE COVID-19 PANDEMIC: CHANGES IN NATIONWIDE DRUG CONSUMPTION DURING THE PANDEMIC STUDY

Caner VIZDIKLAR[1], Volkan AYDIN[2], Gökhan TAZEGÜL[3], Ahmet AKICI[1]

[1]*Department of Medical Pharmacology, School of Medicine, Marmara University, Istanbul, Turkey*

[2]*Department of Medical Pharmacology, International School of Medicine, Istanbul Medipol University, Istanbul, Turkey*

[3]*Department of Internal Medicine, School of Medicine, Marmara University, Istanbul, Turkey*

Objectives: The COVID-19 pandemic prompted non-routine measures to control infection spread, affecting routine drug consumption. We aimed to examine the alterations in antidepressant use in Turkey during COVID-19 pandemic.

Materials and Methods: This comprehensive study used monthly real-world outpatient drug sales data between 01.03.2018-31.12.2022, as well as the nationwide projection data on the number of units prescribed in each quarter were obtained from IQVIA Turkey. We analyzed the drugs used in the treatment of depression in this part of the study. Average monthly antidepressant utilization and costs in euros were determined for three periods: pre-restriction period (Pre-RP, 01.03.2018-31.03.2020), restriction period (RP, 01.04.2020-31.03.2022), and post-restriction period (PostRP, 01.04.2022-31.12.2022). Drug consumption trend was assessed using DID (defined daily dose per 1000 inhabitants) parameter. In addition, the mean number of antidepressant units prescribed per quarter were analyzed.

Results: Antidepressant use significantly increased during RP (56.2±8.9 DID) compared to Pre-RP (47.9±4.3 DID; $p<0.001$). Selective serotonin reuptake inhibitors, the most consumed subgroup, rose from 33.6±3.0 DID in Pre-RP to 40.5±6.2 DID in RP, and 44.3±7.1 DID in Post-RP ($p<0.001$ for both). The average antidepressant boxes prescribed per quarter decreased from 2.9±0.5 million in Pre-RP to 1.7±0.2 million in RP ($p=0.004$) and 2.2±0.4 million in Post-RP ($p>0.05$ vs. Pre-RP and RP). Antidepressant costs increased from 16.8±1.3 million euros in Pre-RP to 19.2±2.9 million euros in RP ($p=0.013$) and were 20.3±2.7 million euros in Post-RP ($p=0.005$ vs. Pre-RP).

Conclusions: This study revealed that a significant increase in antidepressant use and costs were experienced in Turkey following the COVID-19 pandemic. Despite the reduced prescription rates during restrictions, the rise in antidepressant consumption may be attributed to factors such as increased disease burden, higher pharmacotherapy demand, and interventions to facilitate the access to the drugs of chronic use without a prescription.

Keywords: depressive disorder, drug consumption, selective serotonin reuptake inhibitor, pandemic restrictions

Diğer / Other

S53

ÜNİVERSITE ÖĞRENCILERINDE AKILCI İLAÇ KULLANIMININ DEĞERLENDIRILMESI

Fatma Sinem SAMİM, Zekiye DOĞANTÜRK, Algül Dilara DOKUMACI, Belgin ALAŞEHİRLİ

Gaziantep Üniversitesi Tip Fakültesi Tibbi Farmakoloji Abd, Gaziantep, Türkiye

Amaç: Akılcı ilaç kullanım (AİK), hastaların ilaçları, klinik ihtiyaçlarına uygun, kişisel gereksinimlerini karşılayacak dozlarda, yeterli sürede, en düşük maliyette almalarını gerektiren kurallar bütünüdür. Bu kurallar çerçevesinde farklı fakültelerde okuyan öğrencilerin akılcı ilaç kullanımı hakkında bilgilerini ve alışkanlıklarını belirlemeyi hedefledik.

Gereç ve Yöntem: Tanımlayıcı- kesitsel olan çalışmamıza, Gaziantep Üniversitesi Hukuk Fakültesi'nden 192, Diş Hekimliği Fakültesi'nden 193 ve Beden Eğitimi ve Spor Yüksek Okulu'ndan (BESYO) 195 olmak üzere toplam 580 öğrenci dahil edilmiştir. Veriler Ocak-Haziran 2019 tarihleri arasında anket yoluyla toplanmıştır. Verilerin istatistiksel analizleri SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 24.0 programı ile yapılmış ve AİK davranışları arasındaki ilişki Ki-Kare testi ile $p<0,05$ anlamlı kabul edilerek değerlendirilmiştir.

Bulgular: Öğrencilere yöneltilen 'doktora danışmadan ilaç kullanır mısınız?' sorusuna, çalışmaya katılan öğrencilerin %16'sı evet (n=90), %33'ü bazen (n=191), % 51'i hayır (n=299) cevabını vermiş olup BESYO öğrencilerinin, Diş Hekimliği ve Hukuk Fakültesi öğrencilerine göre istatistiksel olarak anlamlı ve yüksek oranda doktora danışmadan ilaç kullandıkları saptanmıştır ($p<0.001$ ve $p=0.009$). Öğrencilerin doktora danışmadan en sık kullandığı ilaç grupları ağrı kesiciler (%65), soğuk algınlığı ilaçları (%28), alerji ilaçları (%16), antibiyotikler (%13) ve vitaminler (%10) olarak belirlenmiştir. Doktora danışmadan kullanılan ilaç gruplarının öğrencilerin eğitim gördükleri alana göre değişkenlik gösterdiği ve Diş Hekimliği öğrencilerinin soğuk algınlığı ilaçlarını ($p<0.001$), vitaminleri ($p=0.005$) ve alerji ilaçlarını ($p=0.016$) BESYO öğrencilerine kıyasla daha yüksek oranda doktora danışmadan kullandıkları saptanmıştır. BESYO öğrencilerinin, Diş Hekimliği ve Hukuk Fakültesi öğrencilerinden daha yüksek oranda, ilaçların aç- tok ($p=0.003$) alınmasına ve ilacın dozuna ($p=0.007$) mutlaka dikkat ettikleri saptanmıştır.

Sonuç: Üniversite öğrencileri reçetesiz ilaç kullanım oranının yüksek olduğu belirlenmiştir. BESYO öğrencilerinin doktora danışmadan ilaç kullanma oranı yüksek olmasına rağmen, efedrin, psödoefedrin, fenilpropanolamin, kafein gibi etken maddeler içeren soğuk algınlığı ilaçlarını diğer öğrencilerden daha az kullanmasının, bu etken maddelerin doping listesinde yer almasından kaynaklanabileceği düşünülmüştür. Ayrıca sağlık alanında eğitim almamalarına rağmen ilacın aç- tok alınmasına ve ilacın doğru dozda kullanılmasına BESYO öğrencilerinin daha fazla özen gösterdiği belirlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: akılcı ilaç kullanımı, üniversite öğrencisi, reçetesiz ilaç kullanımı, akılcı olmayan ilaç kullanımı

O53

RATIONAL DRUG USE EVALUATION AMONG UNIVERSITY STUDENTS

Fatma Sinem SAMİM, Zekiye DOĞANTÜRK, Algül Dilara Dokumacı, Belgin ALAŞEHİRLİ

Department of Pharmacology, Gaziantep University Medical Faculty, Gaziantep, Turkey

Aim: Rational drug use (RDU) is a set of rules that require patients to take medications appropriate to their clinical needs, in doses that meet their personal needs, for a sufficient period of time, and at the lowest cost for for society's and their own economical good. According to these rules, we aimed to determine the knowledge of students studying at different faculties and their habits about rational drug use.

Materials and Methods: A total of 580 students, 192 from Gaziantep University Faculty of Law, 193 from the Faculty of Dentistry and 195 from the School of Physical Education and Sports (PE) were included in our descriptive-cross-sectional study. Data was collected through a questionary between January and June 2019. Statistical analyzes of the data were made with the SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 24.0 program and the relationship between RDU behaviors was evaluated with the Chi-Square test, with $p<0.05$ considered significant.

Results: To the question directed to the students, 'Do you use medication without consulting a doctor?', 16% of the students participating in the study answered yes (n = 90), 33% sometimes (n = 191) and 51% answered no (n = 299). It was determined that PE students use drugs without consulting a doctor at a statistically significant and higher rate than the students of the Faculty of Dentistry and Law. ($p<0.001$ and $p=0.009$). The most frequently used medication groups by students without consulting a doctor are painkillers (65%), cold-flu drugs (28%), allergy drugs (16%), antibiotics (13%) and vitamins (10%). It was determined that the drug groups used without consulting a doctor varied depending on the field in which the students studied . Dentistry students used cold-flu drugs ($p<0.001$), vitamins ($p=0.005$) and allergy drugs ($p=0.016$) at a higher rate than PE students, without consulting a doctor. It was determined that PE students, at a higher rate than the students of the Faculty of Dentistry and Law, paid attention to taking the medicines while they were hungry or full ($p=0.003$) and to the dosage of the medicine ($p=0.007$).

Conclusion: It was determined that the rate of non-prescripted drug use among university students was high. Although the rate of PE students using medication without consulting a doctor is high, it is thought that the fact that they use cold-flu drugs containing active ingredients such as ephedrine, pseudoephedrine, phenylpropanolamine and caffeine less than other students may be due to the fact that these active ingredients are on the doping list. In addition, although they have not received any education in the field of health, it has been determined that PE students pay more attention to taking the medicine when they are hungry or full and to use the medicine in the correct dose.

Keywords: Rational drug use, University Students, Non-prescripted drug use, Irrational drug use

S54

TIP ÖĞRENCİLERİNİN SINAV BAŞARISINA YÖNELİK İLAÇ VE İLAÇ DIŞI ÜRÜN KULLANIMINA İLİŞKİN TUTUMLARININ İNCELENMESİ

Zekiye DOĞANTÜRK, Fatma Sinem SAMİM, Algül Dilara DOKUMACI, Belgin ALAŞEHİRLİ

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Gaziantep, Türkiye

Amaç: Sağlıklı bireylerde tıbbi endikasyon olmaksızın hafıza, dikkat ve odaklanma gibi zihinsel fonksiyonların arttırılması amacıyla bazı ilaçların ve ilaç dışı ürünlerin kullanımı farmakolojik bilişsel güçlendirme olarak tanımlanmaktadır. Bu amaçla kullanılan maddeler nootropik ürünler veya beyin dopingi olarak adlandırılmakta ve metilfenidat gibi reçeteli psikostimülan ilaçları, kafeinli içecekleri ve besin takviyelerini kapsamaktadır. Özellikle tıp fakültesi gibi kapsamlı programlarda olmak üzere üniversite öğrencileri arasında akademik başarıyı arttırmak amacıyla bu ürünlerin yaygın bir şekilde kullanıldığı belirlenmiştir. Bu çalışmada tıp fakültesi öğrencilerinin, sınav performansını arttırmaya yönelik ilaç ve ilaç dışı ürün kullanımının incelenmesi amaçlanmıştır.

Gereç-Yöntem: Tanımlayıcı kesitsel tipte olan çalışmamıza Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde okuyan 283 öğrenci dahil edilmiştir. Veriler Ocak-Haziran 2019 tarihleri arasında anket yoluyla toplanmıştır. Verilerin istatistiksel analizleri SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 26.0 programı ile yapılmış ve veriler arasındaki ilişki Ki-Kare testi ile $p<0,05$ anlamlı kabul edilerek değerlendirilmiştir.

Bulgular: Öğrencilerin %25,1'i (n=71) sınav döneminde sınav performansını arttırmaya yönelik ilaç ve/veya ilaç dışı ürün kullandıklarını belirtmişlerdir. En sık kullanılanlar; multivitamin ve mineral kombinasyonları (%0,09), metilfenidat (%0,08), B vitamini kombinasyonları (%0,05), modafinil (%0,03) ve enerji içecekleri (%0,03) şeklindedir. Sınav performansını arttırmaya yönelik ilaç ve ilaç dışı ürün kullanımının stresli durumlarda ilaç kullandığını belirtenlerde ($P<0,001$), kronik hastalığı olanlarda ($P= 0,0210$) ve sigara ($P= 0.0280$) ve alkol kullananlarda ($P= 0,0020$) istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha yüksek olduğu belirlenmiştir (Tablo).

Sonuç: Tıp fakültesi öğrencileri sınav performansını arttırmak amacıyla ilaç ve ilaç dışı ürünleri yaygın bir şekilde kullanmaktadır. Santral sinir sistemi stimulanı ilaçlar tedavide genellikle tolere edilebilir olarak tanımlanmasına rağmen, tıbbi olmayan kullanımlarıyla ilişkili yan etkileri bilinmemektedir. Benzer şekilde besin takviyesi, bitkisel ürün ya da doğal ürün gibi adlandırmalarla zararsız gibi gösterilen ürünlerin kullanımı nedeniyle öğrencilerin akademik başarı amacıyla ilaç/ilaç dışı ürün kullanımı konusunda bilgilendirilmeleri önem taşımaktadır.

Anahtar Kelimeler: tıp öğrencileri; akademik başarı; psikostimulan; besin takviyeleri

Değişken	Total n (%)	Sınav performansını arttırmaya yönelik ilaç kullanımı n (%)	p
Cinsiyet Kadın Erkek	152 (%53,7) 131 (%46,3)	33 (%21,7) 38 (%29)	>0,05
Sigara içme alışkanlığı Sigara içen Sigara içmeyen	38 (86,6) 245 (13,4)	15 (%39,5) 56 (%22,9)	0.0280
Alkol kullanımı Evet Hayır	82 (%29) 201 (%71)	31 (%37,8) 40 (%19,9)	0,0020
Alternatif tıp yöntemlerinin kullanımı Evet Hayır	174 (%61,5) 109 (%38,5)	44 (%25,3) 27 (%24,8)	>0,05
Kronik hastalık Var Yok	34 (%12) 249 (%88)	14 (%41,2) 57 (%22,9)	0,0210
Stresli durumlarda ilaç kullanımı Var Yok	69 (%24,4) 214 (%75.6)	35 (%50,7) 36 (%16,8)	<0,001
Sınıf kaybı Var Yok	45 (%15,9) 238 (%84,1)	14 (%31,1) 57 (%23,9)	>0,05

O54

INVESTIGATION OF MEDICAL STUDENTS' ATTITUDES RELATED TO THE USE OF DRUG AND OTHER PRODUCTS FOR EXAM SUCCESS

Zekiye DOĞANTÜRK, Fatma Sinem SAMİM, Algül Dilara DOKUMACI, Belgin ALAŞEHİRLİ

Gaziantep University Faculty of Medicine Department of Medical Pharmacology

Objectives: Pharmacological cognitive enhancement is defined as the use of drugs and other products to enhance mental functions such as memory, attention and focus in healthy individuals without medical indication. The substances used for this purpose are called as nootropics or brain doping and include caffeinated beverages, dietary supplements and prescription psychostimulant drugs such as methylphenidate It has been found that these products are widely used among university students, especially in comprehensive programs such as medical school to increase academic success. The aim of this study was to examine the use of drugs and other products to improve exam performance among medical students

Materials-Methods: Our descriptive cross-sectional study included 283 students studying at Gaziantep University Faculty of Medicine. Data were collected by questionnaire between January and June 2019. Statistical analysis of the data was performed with the SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 26.0 program and the relationship between the data was evaluated with the Chi-Square test with $p<0.05$ considered significant.

Results: 25.1% (n=71) of the students stated that they used drugs and/or other products to improve exam performance during the exam period. The most frequently used were multivitamin and mineral combinations (0.09%), methylphenidate (0.08%), vitamin B combinations (0.05%), modafinil (0.03%) and energy drinks (0.03%). The use of drugs and non-drug products to improve exam performance was found to be significantly higher in those who reported using drugs in stressful situations ($p<0.001$), in those with chronic diseases ($p= 0.0210$), and in those who smoked ($p= 0.0280$) and drank alcohol ($p= 0.0020$) (Table).

Conclusions: Medical students widely use drugs and other products to improve exam performance. Although central nervous system stimulant drugs are generally described as tolerable in treatment, the side effects associated with their non-medical use are unknown. Similarly, it is important to inform students about the use of drugs and non-drug products for academic success due to the use of products that are presented as harmless with names such as dietary supplements, herbal products or natural products.

Keywords: medical students, academic success, psychostimulants, dietary supplements

Variables	Total n (%)	Use of drugs to improve test performance n (%)	p
Gender Women Men	152 (%53,7) 131 (%46,3)	33 (%21,7) 38 (%29)	>0,05
Smoking habit Smoker Non-smoker	38 (86,6) 245 (13,4)	15 (%39,5) 56 (%22,9)	0.0280
Alcohol use Drinker Non-drinker	82 (%29) 201 (%71)	31 (%37,8) 40 (%19,9)	0,0020
The use of alternative treatment methods User Non-user	174 (%61,5) 109 (%38,5)	44 (%25,3) 27 (%24,8)	>0,05
Chronic disease Exist Absent	34 (%12) 249 (%88)	14 (%41,2) 57 (%22,9)	0,0210
The use of drug in stresful situations Exist Absent	69 (%24,4) 214 (%75.6)	35 (%50,7) 36 (%16,8)	<0,001
Failing the grade Exist Absent	45 (%15,9) 238 (%84,1)	14 (%31,1) 57 (%23,9)	>0,05

S55

TIP FAKÜLTESI ÖĞRENCILERININ METILFENIDAT KULLANIMLARININ DEĞERLENDIRILMESI

Melik Yiğit BAYINDIR[1], Aslıhan Şeyda DOĞAN[2], Yasemin Begüm TOPKARCI[3], Burhaneddin OKTAN[1], Burak ÖNAL[2]

[1]*İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Cerrahpaşa Tıp Fakültesi - Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye*

[2]*Biruni Üniversitesi Tıp Fakültesi - Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye*

[3]*Biruni Üniversitesi Tıp Fakültesi, İstanbul, Türkiye*

Amaç-Giriş: Metilfenidat, Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu tedavisinde kullanılan psikostimülan bir ilaçtır. Tıp fakültesi öğrencilerinde; akademik performansı iyileştirmek, uyanıklık süresi ile konsantrasyonu artırmak ve dolayısı ile "bilişsel güçlendirici" amaçlı, tedavi dışı metilfenidat kullanımı yaygınlaşmıştır. Bu çalışmada Tıp Fakültesi öğrencilerinin metilfenidat içeren ilaçları tedavi amaçlı veya tedavi dışı kullanım durumlarını ve ilgili konulardaki bilgi ve tutumlarını belirlemek amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamız, kesitsel tipte bir anket çalışmasıdır. Veriler, Biruni Üniversitesi Tıp Fakültesi öğrencilerinden, anket yolu ile toplanmıştır. Toplam 418 öğrenciye ait veriler anket uygulanarak sorgulanmıştır. Anket sorularının nitel verilerini tanımlayıcı istatistik olarak, sayı ve yüzdelik kullanılmıştır. Belirlenen anket sorularının kategorileri arasında anlamlı fark olup olmadığını belirlemek için uygun istatistiksel metotlar kullanılmıştır.

Bulgular: Bu çalışma, öğrenciler arasında metilfenidat kullanımı ile ilgili önemli bulgular sunmaktadır. İlk olarak, katılımcıların yaşadığı yer ile metilfenidatın bilinirliği arasında ve metilfenidatın bilinirliği ile kullanım isteği arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir. Ayrıca, metilfenidatın bilinirliği ile katılımcıların öğrenim gördükleri sınıf düzeyleri arasında ve katılımcıların öğrenim gördükleri sınıf düzeyleri ile metilfenidat kullanımının etik açıdan değerlendirilmesi arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmuştur. Bununla birlikte, katılımcıların cinsiyetleri ile katılımcıların bağımlılık durumu ve metilfenidatın hangi dönemde kullanıldığı arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Son olarak, metilfenidatın doktor tavsiyesi dışında kullanımı ile bağımlılık durumu, metilfenidatın kimden duyulduğu ve metilfenidat kullanımının etik açıdan değerlendirilmesi arasında da istatistiksel olarak anlamlı ilişkiler belirlenmiştir.

Sonuç: Bu çalışmanın sonuçları, Tıp Fakültesi öğrencileri arasında metilfenidatın bilinirliğinin arttığını ve özellikle sınav dönemlerinde kullanımının daha fazla olduğunu işaret etmektedir. Yapılan ileri istatistiksel analizler, bu bilinirliğin özellikle okul ve arkadaş çevresi etkisiyle arttığını ve genellikle metilfenidat kullanımının etik açıdan olumsuz bir şekilde değerlendirildiğini ortaya koymaktadır. Burada ortaya çıkan paradoksal sonuç da bize göstermektedir ki, etik açıdan olumsuz görülebilen metilfenidatın endikasyon dışı kullanımı, sınav başarısı söz konusu olunca kabul edilebilir bir şekil almaktadır.

Anahtar Kelimeler: Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu, Metilfenidat, Sınav Performansı

O55

ASSESSMENT OF METHYLPHENIDATE USE OF MEDICAL FACULTY STUDENTS

Melik Yigit Bayindir[1], Aslihan Seyda Dogan[2], Yasemin Begum Topkarci[2], Burhaneddin Oktan[1], Burak Onal[2]

[1]*Istanbul University - Cerrahpasa Cerrahpasa Medical Faculty - Medical Pharmacology Dept*

[2]*Biruni University Medical Faculty - Medical Pharmacology Dept.*

Aim&Introduction: Methylphenidate is a psychostimulant medication that is used to treat Attention Deficit Hyperactivity Disorder. Non-therapeutic use of methylphenidate has become widespread among medical school students for the purpose of improving academic performance, increasing wakefulness and concentration, and thus acting as a "cognitive enhancer. "The purpose of this study is to determine the use of methylphenidate-containing medications by Faculty of Medicine students for therapeutic or non-therapeutic purposes, as well as their knowledge and attitudes about associated topics.

Methods: In this study, a cross-sectional survey was completed by 418 students at Biruni University Faculty of Medicine. The data were questioned using a survey. Numbers and percentages were used as descriptive statistics for the qualitative data in the survey questions. Appropriate statistical methods were used to determine whether there were significant differences between the categories of specified survey questions.

Results: This study provides important findings regarding the use of methylphenidate among students. Firstly, a statistically significant association between the participants' residence and their knowledge of methylphenidate as well as their propensity to use it was discovered. Furthermore, a statistically significant difference was discovered between the participants' grade levels of study and their awareness of methylphenidate, as well as between their grade levels of study and their ethical assessment of methylphenidate use. Additionally, it was discovered that there was a statistically significant correlation between the participants' gender, level of addiction, and the time they used methylphenidate. Finally, the use of methylphenidate without a doctor's prescription and addiction status, the source of hearing about methylphenidate, and from the ethical evaluation of methylphenidate use were all found to have statistically significant relationships.

Conclusion: The results of this study indicate that awareness of methylphenidate has increased among students of the Faculty of Medicine and that its use is increasing, especially during exam periods. Advanced statistical analysis, that has performed, reveals that this awareness increases particularly with the influence of school and friends, and that the use of methylphenidate is generally evaluated negatively from an ethical perspective. The paradoxical outcome that emerges here shows us that the off-label use of methylphenidate, which may be considered ethically negative, becomes acceptable when it comes to exam success.

Keywords: Attention Deficit Hyperactivity Disorder, Methylphenidate, Exam Performance

S56

GLP-1 RESEPTÖR AGONİSTİ LİRAGLUTİD'İN İNSAN ENDOTEL HÜCRELERİNDE YÜKSEK GLUKOZ İLE İNDÜKLENEN İNFLAMASYON İLE İLİŞKİLİ SİNYAL YOLAKLARI ÜZERİNE ETKİSİ

Mustafa GÖKÇE[1], Aylin VİDİN ŞEN[1], Dilek ÖZTÜRK CİVELEK[2], B. Sönmez UYDEŞ DOĞAN[3], F. Ilkay ALP YILDIRIM[32]

[1]*İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmakoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye*

[2]*Bezmialem Vakıf Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye*

[3]*İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye*

Amaç: Diabetes Mellitus'a bağlı olarak gelişen endotel disfonksiyonu, değişen hücre sinyalizasyonu, artan oksidatif stres ve proinflamatuvar süreçlerin aktivasyonu temelinde diyabete bağlı vasküler komplikasyonların en önemli nedenidir. İnflamasyona zemin hazırlayan immün yanıtta önemli bir rol oynayan ve patern tanıma reseptörlerinin bir üyesi olan NOD-benzeri-reseptör-3 (NLRP3), inflamatuvar kaspazların aktivasyonunu, pro-interlökin-18 ve pro-interlökin-1β'nın işlenmesini sağlayan bir protein kompleksidir. NLRP3, ASC/TMS1 ve Kaspaz-1 NLRP3 inflamazom kompleksini oluşturmaktadır. Bu çalışmada, insan endotel hücre kültürlerinde GLP-1 reseptör (GLP-1R) agonisti Liraglutid'in inflamasyona zemin hazırlayan immün yanıt yolakları ile ilişkili hedef moleküller üzerine etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç-Yöntem: HUVEC (İnsan umbilikal ven endotel hücreleri) ve HCAEC (İnsan koroner arter endotel hücreleri), normoglisemik (5.5mM) veya hiperglisemik ortamda (25 mM) 48 saat boyunca Liraglutid'in 10 nM ve 100 nM lik konsantrasyonları ile inkübe edilmiştir. Ardından LDH (laktat dehidrogeneaz) testi ile canlılık tayini yapılmıştır. RT-PCR testi ile NLRP3 inflamazom kompleksinin üyeleri olan ASC/TMS1 ve Kaspaz-1 mRNA ekspresyonları ölçülmüştür.

Bulgular: HUVEC'de LDH seviyelerinde anlamlı bir değişikliğe neden olmamasına karşın Liraglutid 100 nM'de LDH seviyelerini azaltmıştır. Hiperglisemik ortam HUVEC'de Kaspaz-1 mRNA düzeylerinde artışa neden olmuşken HCAEC'de bir değişim olmamıştır. Liraglutid 10 nM'de, HCAEC'de hiperglisemi ile artan Kaspaz-1 mRNA düzeylerini baskılarken, HUVEC'de etkisiz bulunmuştur. ASC/TMS1 mRNA düzeyleri HUVEC'de hiperglisemik ortamda artarken, HCAEC'de anlamlı bir değişime neden olmamıştır. HCAEC'de ASC/TMS1 mRNA düzeylerinde gözlenen söz konusu artış Liraglutid varlığında azalırken (10 nM'de) HUVEC'de Liraglutid inkübasyonu ile bir değişiklik olmamıştır.

Sonuç: Bu çalışmanın sonuçları, Liraglutid'in insan kaynaklı venöz ve arteriyel endotel hücrelerinde hiperglisemi ile indüklenen inflamasyon ve immün yanıt aktivasyonuna bağlı olarak oluşan hücresel hasarı azaltma potansiyelinin olabileceğine işaret etmektedir.

Anahtar Kelimeler: Endotel, İnflamasyon, Liraglutid, NLRP3, Hiperglisemi

O56

EFFECT OF GLP-1 RECEPTOR AGONIST LIRAGLUTIDE ON HIGH GLUCOSE-INDUCED INFLAMMATION-RELATED SIGNALING PATHWAYS IN HUMAN ENDOTHELIAL CELLS

Mustafa GÖKÇE[1,2,3], Aylin VİDİN ŞEN[1,2], Dilek ÖZTÜRK CİVELEK[3], B.Sönmez UYDEŞ DOĞAN[1], F.İlkay ALP YILDIRIM[1]

[1]*Department of Pharmacology Faculty of Pharmacy, Istanbul University*

[2]*Department of Pharmacology, Institute of Graduate Studies in Health Sciences, Istanbul University*

[3]*Department of Pharmacology, Faculty of Pharmacy, Bezmialem Vakif University*

Aim: Endothelial dysfunction induced by Diabetes Mellitus, altered cell signaling, increased oxidative stress, and activation of proinflammatory processes which are the most significant reasons for vascular complications associated with diabetes. NOD-like receptor-3 (NLRP3), a member of pattern recognition receptors that play an important role in the immune response predisposing to inflammation, is a protein complex that enables the activation of inflammatory caspases and processing of pro-interleukin-18 and pro-interleukin-1β. NLRP3 forms the NLRP3 inflammasome complex with ASC/TMS1 and Caspase-1. This study aimed to investigate the effects of the GLP-1 receptor (GLP-1R) agonist Liraglutide on target molecules associated with immune response pathways that predispose inflammation in human endothelial cell cultures.

Materials and Methods: Human umbilical vein endothelial cells (HUVEC) and human coronary artery endothelial cells (HCAEC) were incubated with Liraglutide at concentrations of 10 nM and 100 nM, in normoglycemic (5.5 mM) or hyperglycemic (25 mM) conditions for 48 hours. Cell viability was determined by LDH (lactate dehydrogenase) assay. The mRNA expressions of ASC/TMS1 and Caspase-1, members of the NLRP3 inflammasome complex, were measured by using RT-PCR.

Results: In HUVEC, although there was no significant change in LDH levels, Liraglutide at 100 nM reduced LDH levels. Hyperglycemic conditions led to an increase in Caspase-1 mRNA levels in HUVEC, while no change was observed in HCAEC. Liraglutide at 10 nM suppressed the increased Caspase-1 mRNA levels due to hyperglycemia in HCAEC, but had no effect in HUVEC. ASC/TMS1 mRNA levels increased in hyperglycemic conditions in HUVEC, while no significant change was observed in HCAEC. The increase in ASC/TMS1 mRNA levels in HCAEC was reduced in the presence of Liraglutide (at 10 nM), while there was no change in HUVEC with Liraglutide incubation.

Conclusion: This study suggests that, Liraglutide may have the potential to reduce cellular damage caused by inflammation and immune response activation due to hyperglycemia in human venous and arterial endothelial cells.

Keywords: Endothelium, Inflammation, Liraglutide, NLRP3, Hyperglycemia

S57

İSKEMIK ARDKOŞULLANMA VE MITOFAJİ İNHİBİTORÜ MDIVI-1'İN MYOKARDİYAL NEKROZ ALANI ÜZERINE ETKİLERİ

Gülnur ASLAN[1], **Sümeyye KESKIN**[2], Zeynep ÖZDEMİR[3], Engin ŞAHNA[3]

[1]*Elazığ Fethi Sekin Şehir Hastanesi, Elazığ, Türkiye*

[2]*Artvin Çoruh Üniversitesi, Artvin, Türkiye*

[3]*Fırat Üniversitesi, Elazığ, Türkiye*

Amaç: İskemi-reperfüzyon (IR) hasarı, oksijensiz dokuya kritik bir süre sonunda, yeniden kan akımının sağlanması ile oluşan patofizyolojik değişiklikler serisidir. IR hasarı miyokard infarktüsü, trombolitik tedavi, kalp cerrahisi, bypass ve koroner anjioplasti gibi cerrahi girişimlerde ortaya çıkan patolojinin temelidir. Myokardiyal iskemik ardkoşullanma (PostC), kalbin kendini korumak için doğuştan gelen kapasitesini ortaya çıkarmak amacıyla tasarlanmış, iskemi-reperfüzyon (IR) hasarını azaltan güçlü bir mekanizmadır.

Hücre enerji santrali olarak tanımlanan mitokondri, metabolik süreçler için gerekli bir organeldir. Hasarlı mitokondrinin onarımı/ortadan kaldırılması hücresel homeostaz için oldukça önemlidir. Mitokondrinin selektif imhasından mitofaji sorumludur. Mitofajinin hücreyi korumak için disfonksiyonel mitokondriyi ortadan kaldırarak düzenlenmiş hücre ölüm mekanizmalarından önceki son çare olabileceği rapor edilmiştir.

Bu çalışmada PostC uygulamasının ve mitofaji inhibisyonunun myokardiyal nekrotik alan üzerine etkilerinin incelenmesi amaçlandı.

Gereç-Yöntem: Sıçanlar IR, IR+PostC ve IR+Mdivi-1 olmak üzere rastgele 3 gruba ayrıldı (n:7). Sol ana koroner arter 30 dakika iskemiye, ardından 120 dakika reperfüzyona tabi tutuldu. PostC, her biri 10 saniye süren üç I/R siklusu şeklinde uygulandı. Mitofaji inhibisyonu için Mdivi-1 kullanıldı. Deney boyunca EKG, kan basıncı ve kalp hızı kaydedildi. İnfarkt alanı TTC boyama ile belirlendi ve İmageJ programı ile hesaplandı

Bulgular: IR' ye bağlı miyokardiyal nekroz alanı (39,67±3,28) PostC (31,27±2,91) ve Mdivi-1 uygulaması ile (34,23±2,45) anlamlı azaldı. Hemodinamik parametrelerin gruplar arasındaki değişimi anlamlı değildi.

Sonuç: PostC uygulaması ile endojen tolerans mekanizmalarını tetiklemek IR hasarına karşı koruma sağlayabilir. Myokardial IR hasarında mitofajinin inhibe edilmesi, kardiyak hasarın azaltılmasında etkili olabilir.

Bu çalışma TUBITAK 122S040 no.lu proje ile desteklenmektedir.

Anahtar Kelimeler: İskemi Reperfüzyon Hasarı, Myokardiyal Ardkoşullanma, Mitofaji, Mdivi-1

O57

EFFECTS OF ISCHEMIC POSTCONDITIONING AND MITOPHAGY INHIBITOR MDIVI-1 ON MYOCARDIAL INFARCT SIZE

Gulnur ASLAN[1], **Sumeyye KESKIN[2]**, Zeynep OZDEMIR[3], Engin ŞAHNA[3]

[1]Elazig Fethi Sekin City Hospital

[2]Artvin Çoruh University

[3]Firat University

Objectives: Ischemia-reperfusion (IR) injury is a series of pathophysiological changes that occur when blood flow is restored to oxygen-deprived tissue after a critical period of time. IR injury is the mainstay of the pathology that occurs in myocardial infarction, thrombolytic therapy, cardiac surgery and surgical interventions such as bypass and coronary angioplasty. Myocardial ischemic postconditioning (PostC) is a powerful mechanism designed to unleash the heart's innate capacity for self-protection, reducing ischemia reperfusion (IR) injury.

The mitochondria, defined as the cell's power plant, is an organelle necessary for metabolic processes. Repair/removal of damaged mitochondria is crucial for cellular homeostasis. Mitophagy is responsible for the selective destruction of mitochondria. It has been reported that mitophagy may be the last resort before regulated cell death mechanisms by eradicating dysfunctional mitochondria to protect the cell.

The aim of this study was to investigate the effects of PostC administration and mitophagy inhibition on myocardial infarct size.

Materials and Methods: Rats were randomly divided into 3 groups as IR, IR+PostC and IR+Mdivi-1 (n:7). The left main coronary artery was subjected to ischemia for 30 minutes followed by 120 minutes of reperfusion. PostC was applied in three I/R cycles, each lasting 10 seconds. Mdivi-1 was used to inhibition mitophagy. ECG, blood pressure and heart rate were recorded throughout the experiment. The infarct size was determined by TTC staining and analyzed by the ImageJ program.

Results: The IR-induced myocardial necrosis area (39.67±3.28) was significantly reduced by PostC (31.27±2.91) and Mdivi-1 administration (34.23±2.45). The difference in hemodynamic parameters between the groups was not significant.

Conclusions: Inducing endogenous tolerance mechanisms by PostC administration can be protect against IR injury. Inhibition of mitophagy in myocardial IR injury can be effective in reducing cardiac damage.

This experimental work is supported by the Scientific and Technological Research Council of Turkey (TÜBİTAK-122S040).

Keywords: Myocardial postconditioning, Ischemia reperfusion, Mitophagy, Mdivi-1

S58

KORONER ARTER HASTALIĞI OLAN HİPERTANSİF HASTALARIN AORTASINDA TRANSIENT RESEPTÖR POTANSİYELİ (TRP) KANALLARININ GEN EKSPRESYON PROFİLİ

Algül Dilara DOKUMACI[1], Belgin ALAŞEHİRLİ[1], Akif Serhat BALCIOĞLU[2], Sibel OĞUZKAN BALCI[3], Nadire ESER[4], Mehmet ACIPAYAM[5]

[1]*Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Gaziantep, Türkiye*

[2]*Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, Kahramanmaraş, Türkiye*

[3]*Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Gaziantep, Türkiye*

[4]*Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Kahramanmaraş, Türkiye*

[5]*Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyovasküler Cerrahi Anabilim Dalı, Kahramanmaraş, Türkiye*

Amaç: Yüksek prevalansa sahip olan arteriyel hipertansiyon, kardiyovasküler hastalıkların gelişimi için önemli bir risk faktörüdür. Primer hipertansiyonun patogenezi hala net olarak aydınlatılamamıştır. Bu nedenle, hipertansiyonu önleyebilecek yeni terapötik hedeflerin belirlenmesi, antihipertansif tedavide önem taşımaktadır. Transient reseptör potansiyeli (TRP) kanalları, membran potansiyelini veya intraselüler kalsiyum konsantrasyonunu değiştirerek sinyal iletiminde önemli rol oynayan bir katyonik kanal sınıfıdır. Hayvan modellerinde ve hipertansif hastalarda TRP kanallarının anormal ekspresyonu ve disfonksiyonu gösterilmiştir. Bu çalışmada, koroner arter hastalığı olan hipertansif hastaların aortasında TRP kanallarının ekspresyon seviyelerini araştırmayı amaçladık.

Gereç-Yöntem: Koroner arter hastalığı nedeniyle koroner arter bypass greft cerrahisi yapılan hipertansif (n=59) ve normotansif (n=22) hastaların çıkan aortalarından örnekler toplandı. Gruplar yaş, cinsiyet ve eşlik eden hastalıklar açısından benzer özellikteydi. TRP kanallarının mRNA seviyeleri, kantitatif gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu kullanılarak ölçüldü. Güç analizi G-Power programı kullanılarak yapıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi kullanılarak değerlendirildi. Gen ekspresyonundaki farklılıkların hesaplanmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı.

Bulgular: Hipertansif hastaların aortasında TRPC6, TRPV1, TRPV2, TRPV4, TRPM8 mRNA ekspresyon düzeyleri normotansif kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşüktü (sırasıyla; 0,2 ve 1,05, p=0.006; 0,17 ve 1,05, p=0.001; 0,31 ve 0,97, p=0.019; 0,29 ve 1,05, p=0.004; 0,35 ve 1,19, p=0.030). TRPC1 ve TRPV3 mRNA ekspresyon seviyeleri açısından gruplar arasında farklılık bulunmadı. TRPV1 mRNA ekspresyonu ile diyastolik kan basıncı arasında negatif korelasyon saptandı (r=-0,317, p=0,014).

Sonuç: Hipertansif hastaların çıkan aortasında TRP kanalları üyelerinin mRNA ekspresyon düzeylerinde azalma tespit edilmiştir. Bu değişim, hipertansiyonun hem patogenezinde hem de tedavisinde önemli bir rol oynayabilir. Bu nedenle, TRP kanallarını hedefleyen yeni terapötik ajanlar, antihipertansif tedavi için umut vadedici olabilir.

Anahtar Kelimeler: Aorta, Ekspresyon, Hipertansiyon, Kalsiyum, TRP Kanalları

O58

GENE EXPRESSION PROFILE OF TRANSIENT RECEPTOR POTANTIAL (TRP) CHANNELS IN THE AORTA OF HYPERTENSIVE PATIENTS WITH CORONARY ARTERY DISEASE

Algül Dilara DOKUMACI[1], Belgin ALAŞEHİRLİ[1], Akif Serhat BALCIOĞLU[2], Sibel OĞUZKAN BALCI[3], Nadire ESER[4], Mehmet ACIPAYAM[5]

[1]*Gaziantep University, Faculty of Medicine, Department of Medical Pharmacology, Gaziantep, Turkey*

[2]*Kahramanmaraş Sütçü İmam University, Faculty of Medicine, Department of Cardiology, Kahramanmaraş, Turkey*

[3]*Gaziantep University, Faculty of Medicine, Department of Medical Biology, Gaziantep, Turkey*

[4]*Kahramanmaraş Sütçü İmam University, Faculty of Medicine, Department of Medical Pharmacology, Kahramanmaraş, Turkey*

[5]*Kahramanmaraş Sütçü İmam University, Faculty of Medicine, Department of Cardiovascular Surgery, Kahramanmaraş, Turkey*

Objectives: Arterial hypertension has a high prevalence and is a major risk factor for the development of cardiovascular diseases. The pathogenesis of primary hypertension is still largely unclear. Thus, identification of novel therapeutic targets that can prevent high blood pressure can be of great value in antihypertensive therapy. Transient receptor potential (TRP) channels are a class of cationic channels that play important role in signal transduction by altering the membrane potential or the intracellular calcium concentration. Abnormal expression and dysfunction of TRP channels have been demonstrated in animal models and hypertensive patients. In this study, we aim to investigate the expression levels of TRP channels in the aorta of hypertensive patients with coronary artery disease.

Materials-Methods: We collected discarded ascending aortic specimens from hypertensive (n=59) and normotensive (n=22) patients with coronary artery disease undergoing coronary artery bypass graft surgery. Both groups were similar by age, sex, and comorbidities. mRNA levels of TRP channels were measured using the quantitative real-time polymerase chain reaction. Power analysis was performed using G power. The normality of distribution was assessed using the Shapiro–Wilk test. For calculation of the significance of differences in gene expressions, the Mann-Whitney U-test was used.

Results: TRPC6, TRPV1, TRPV2, TRPV4, TRPM8 mRNA expression levels were significantly lower in the aorta of hypertensive patients compared with normotensive controls (respectively; 0.2 vs 1.05, p=0.006; 0.17 vs 1.05, p=0.001; 0.31 vs 0.97, p=0.019; 0.29 vs 1.05, p=0.004; 0.35 vs 1.19, p=0.030). TRPC1 and TRPV3 mRNA expression levels were not different between groups. TRPV1 mRNA expression was negatively correlated with diastolic blood pressure (r=-0.317, p=0.014).

Conclusions: In the aorta of hypertensive patients, decreased mRNA expression levels of TRP channel members were observed. This may play an important role both in the development and treatment of hypertension. Therefore, therapeutic agents targeting TRP channels can have great promise for antihypertensive therapy.

Keywords: Aorta, Calcium, Expression, Hypertension, TRP Channels

S59

SIÇANLARDA KÜKÜRTLÜ KAYISININ KARDİYOVASKÜLER SİSTEM ÜZERİNE ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Seyhan POLAT[1], Azibe YILDIZ[2], Onural ÖZHAN[1], Yücel KARACA[3], Elif TAŞLIDERE[2], Necip ERMIŞ[3], Nigar VARDI[2], Zeynep KÜÇÜKAKÇALI[4], Yılmaz UĞUR[5], Hakan PARLAKPINAR[1]

[1]*İnönü Üniversitesi, Tıbbi Farmakoloji AbD, Malatya, Türkiye*

[2]*İnönü Üniversitesi, Histoloji ve Embriyoloji AbD, Malatya, Türkiye*

[3]*İnönü Üniversitesi, Kardiyoloji AbD, Malatya, Türkiye*

[4]*İnönü Üniversitesi, Biyoistatistik ve Tıp Bilişimi AbD, Malatya, Türkiye*

[5]*İnönü Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi, Gıda Mühendisliği Bölümü, Malatya, Türkiye*

Amaç: Kuru kayısı üretiminde kükürt dioksit (SO2) raf ömrünü uzatmak için kullanılır. SO2'nin antioksidan ve antimikrobiyal etkilerinden yararlanılarak kayısılar enzimatik ve non-enzimatik oksidasyona karşı korunur. Çalışmamızda 24 hafta süreyle Türk Gıda Kodeksi Katkı Maddeleri Yönetmeliğinde izin verilen sınırların (2000 ppm) altında ve üstünde farklı oranlarda SO2 içeren kuru kayısı diyeti ile beslenen sıçanlardaki kardiyovasküler değişikliklerin araştırılması amaçlandı.

Gereç-Yöntem: Wistar albino erkek sıçanlar (12 haftalık, 200-250 g) basit randomize olarak altı gruba ayrıldı. 24 hafta boyunca Kontrol grubu standart diyetle; diğer gruplar 1500, 2000, 2500, 3000 veya 3500 ppm SO2 içeren kuru kayısılar kullanarak hazırlanan %10'luk diyetle beslendi. Ekokardiyografik, hemodinamik ve elektrokardiyografik ölçümler yapıldı. Kalp dokusunda histopatolojik değerlendirme yapılırken; serumda biyokimyasal analizler gerçekleştirildi.

Bulgular: 3000 ppm ve 3500 ppm (daha belirgin) gruplarında sol ventrikül diyastolik fonksiyonunun bir göstergesi E/A oranı, Kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulundu ($p=0.04$). 3500 ppm grubunda, kardiyak ileti bozukluğu diğer gruplara göre sayıca fazlaydı. 3000 ppm ve 3500 ppm gruplarında miyokardiyal hasar göstergesi interstisyel ödem ve kardiyomiyosit dejenerasyonu, Kontrol grubuna göre anlamlı artış gösterdi ($p<0.0001$). 3000 ppm ve 3500 ppm (daha belirgin) gruplarında kardiyomiyosit ısı şok proteini (HSP60) ve tümör nekrozis faktör-alfa (TNF-α) immünreaktivitelerinde diğer gruplara kıyasla anlamlı artış görüldü ($p<0.05$). 3500 ppm grubunda kardiyomiyosit kaspaz-3 immünreaktivitesinde anlamlı artış gözlendi ($p<0.05$). En yüksek kreatin kinaz (CK) artışı 3500 ppm grubunda görülürken ($p<0.05$); 3000 ppm grubunda CK düzeyi hafifçe yükseldi ($p>0.05$).

Sonuçlar: 3000 ve 3500 ppm SO2 içeren kuru kayısı diyetleri hücresel stres, inflamasyon ve apopitotik etkiyle (sadece 3500 ppm grubu) miyokardiyal hasara yol açarak kardiyak ileti bozukluğu ve sol ventrikül diyastolik disfonksiyonuyla sonuçlandı. Hasar 3500 ppm grubunda daha belirgindi. 2500 ppm'in kardiyovasküler sistem üzerinde olumsuz bir etkisi görülmedi. Avrupa'da ve ülkemizde izin verilen sınırların tekrar gözden geçirilmesine ve bulgularımızı destekleyecek ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamız İnönü Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi (Proje kodu: TSG-2019-1637) tarafından desteklenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Kayısı, kükürt dioksit, apopitozis, inflamasyon, hücresel stres

O59

EFFECTS OF SULPHURATE APRICOT ON THE CARDIOVASCULAR SYSTEM IN RATS

Seyhan Polat[1], Azibe Yildiz[2], Onural Ozhan[1], Yucel Karaca[3], Elif Taslidere[2], Necip Ermis[3], Nigar Vardi[2], Zeynep Kücükakcalı[4], Yilmaz Ugur[5], Hakan Parlakpinar[1]

[1]Inonu University, Faculty of Medicine, Department of Medical Pharmacology, Malatya, Türkiye.

[2]Inonu University, Faculty of Medicine, Department of Histology and Embryology, Malatya, Türkiye.

[3]Inonu University, Department of Cardiology, Malatya, Türkiye.

[4]Inonu University, Department of Biostatistics and Medical Informatics, Malatya, Türkiye.

[5]Inonu University, Faculty of Engineering, Department of Food Engineering, Malatya, Türkiye.

Objectives: In the production of dried apricots, the antioxidant and antimicrobial effects of sulfur dioxide (SO2) are used to protect the apricots against enzymatic and non-enzymatic oxidation. Our study aimed to investigate cardiovascular changes in rats fed a dried apricot diet containing different amounts of SO2 for 24 weeks.

Materials-Methods: Wistar albino male rats (12 weeks old, 200-250 g) were randomly divided into six groups. While the control group was fed a standard diet for 24 weeks; Other groups were fed ad libitum with a 10% diet prepared using dried apricots containing 1500, 2000, 2500, 3000, or 3500 ppm SO2. At the end of the experiment, echocardiographic, hemodynamic, and electrocardiographic measurements were made on anesthetized rats. While heart tissue is taken and histopathological evaluation is performed; Biochemical analyses were performed on serum separated from intracardiac blood.

Results: Being more evident in the 3500 ppm group; the E/A ratio, an indicator of left ventricular diastolic function, was found to be significantly higher in the 3000 ppm and 3500 ppm groups compared to the Control group ($p = 0.04$). In the 3500 ppm group, arrhythmia, T negativity, and ST elevation, which indicate the incidence of cardiac conduction disorders, were detected more frequently than in other groups. Interstitial edema and cardiomyocyte degeneration, which are indicators of myocardial damage, showed a significant increase in the 3000 ppm and 3500 ppm groups compared to the Control group ($p<0.0001$). While there was a significant increase in cardiomyocyte heat shock protein (HSP60) and tumor necrosis factor-alpha (TNF-α) immunoreactivities in the 3000 ppm and 3500 ppm groups compared to the other groups ($p<0.05$); the highest increase was in the 3500 ppm group. A significant increase in cardiomyocyte caspase-3 immunoreactivity was observed only in the 3500 ppm group ($p<0.05$). While the highest creatine kinase (CK) increase was seen in the 3500 ppm group ($p<0.05$); CK level increased slightly in the 3000 ppm group ($p>0.05$).

Conclusions: Dried apricot diets containing 3000 and 3500 ppm SO2 caused myocardial damage by increasing cellular stress, causing inflammation and apoptotic effect (3500 ppm group only). The damage was more evident in the 3500 ppm group. The resulting myocardial damage led to cardiac conduction disturbance and left ventricular diastolic dysfunction. Further studies are needed to support our findings.

Our study was supported by the Inonu University Scientific Research Projects Unit (Project code: TSG-2019-1637).

Keywords: Apricot, sulfur dioxide, apoptosis, inflammation, cellular stress

S60

COVID-19 TEDAVISINDE KULLANILAN İLAÇLARIN SIÇANLARDA KARDIYOVASKÜLER ETKILERININ ARAŞTIRILMASI

Onural ÖZHAN[1], Azibe YILDIZ[2], Elif TAŞLIDERE[2], Nigar VARDI[2], Hakan PARLAKPINAR[1]

[1]İnönü Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Malatya, Türkiye

[2]İnönü Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Malatya, Türkiye

Amaç: Hidroksiklorokin (HCLQ), favipiravir (FAVI), molnupiravir (MOL) ve deksametazon (DEX) yakın dönemde kullanılmış ve bir kısmı da günümüzde Koronavirüs Hastalığı (COVID-19)'nın tedavisinde kullanılan ilaçlardır. Güncel tedavi rehberinde kullanılan MOL ile kullanımı terkedilmiş olan HCLQ ve FAVI'nın ve bu ilaçların DEX ile kombinasyonunun sıçanlarda kardiyovasküler etkilerinin histopatolojik ve immünohistokimyasal olarak araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç-Yöntem: *Wistar albino* ırkı erkek sıçanlar basit rasgele yöntemle yedi gruba ayrıldı. 1. Kontrol, 2. HCLQ, 3. FAVI, 4. MOL, 5. HCLQ+FAVI, 6. MOL+DEX, 7. HCLQ+FAVI+DEX. Deney gruplarına uygulanacak ilaçların dozları, klinik tedavi protokolü referans alınarak sıçan dozlarına uyarlandı. HCLQ: 20.7 mg/kg günde iki doz 5 gün per oral (p.o.), FAVI: ilk gün 165.3 mg/kg, daha sonra 62 mg/kg günde iki doz toplam 5 gün p.o., MOL 82.7 mg/kg günde iki doz 5 gün p.o., DEX: 0.62 mg/kg 10 gün intramüsküler olarak uygulandı. Deneyin 14. günü sıçanların kalp ve torasik aort dokuları alınarak histopatolojik ve immünohistokimyasal olarak değerlendirildi.

Bulgular: Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, HCLQ+FAVI+DEX grubunda izlenen histopatolojik değişikliklerin belirgin şekilde yüksek olduğu saptanırken (p<0.05); diğer tüm grupların kontrol grubuna benzer normal histolojik görünümde olduğu bulundu. İnterstisyel alanda belirgin olarak gözlenen vimentin immünreaktivitesinin MOL, HCLQ+FAVI ve MOL+DEX gruplarında diğer gruplara göre yüksek olduğu saptandı (p<0.05). HCLQ, HCLQ+FAVI ve MOL+DEX gruplarının vimentin immünreaktivitesi yönünden benzer olduğu bulundu. Kardiyomiyosit sitoplazmasında gözlenen reseptör ilişkili protein kinaz 3 immünreaktivitesinin HCLQ+FAVI grubunda FAVI grubu dışında diğer tüm gruplara göre belirgin şekilde yüksek olduğu saptandı (p<0.05). HCLQ ve MOL+DEX gruplarında ölçülen ortalama damar tunika intima-media kalınlıklarının diğer gruplara göre yüksek olduğu tespit edildi (p<0.05). FAVI grubunda kaspaz-3 immünreaktivitesinin kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksek olduğu saptanırken (p<0.05); diğer tüm gruplarda kaspaz-3 immünreaktivitesinin kontrol grubuna benzer olduğu bulundu.

Sonuç: COVID-19 tedavisinde tekbaşına veya kombine olarak kullanılan ilaçlar, apoptoz ve nekroptoz ile ilişkili farklı yolaklar kullanarak immünreaksiyon göstermektedir. Bu ilaçların etkilerinin aydınlatılabilmesi için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Bu çalışma İnönü Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Proje Birimi (Proje ID: TOA-2020-2347) tarafından desteklenmiştir.

Anahtar Kelimeler: COVID-19, hidroksiklorokin, favipiravir, molnupiravir, deksametazon

O60

INVESTIGATION OF CARDIOVASCULAR EFFECTS OF DRUGS USED IN COVID-19 TREATMENT IN RATS

Onural Ozhan[1], Azibe Yildiz[2], Elif Taslidere[2], Nigar Vardi[2], Hakan Parlakpinar[1]

[1]*Inönü University, Faculty of Medicine, Department of Medical Pharmacology, Malatya, Türkiye*

[2]*Inönü University, Faculty of Medicine, Department of Histology and Embryology, Malatya, Türkiye*

Objectives: Hydroxychloroquine (HCLQ), favipiravir (FAVI), molnupiravir (MOL) and dexamethasone (DEX) are recently used drugs, some of which are currently used in the treatment of Coronavirus Disease (COVID-19). We aimed to investigate histopathologically and immunohistochemically the cardiovascular effects of MOL, which is used in the current treatment guidelines, HCLQ and FAVI, which have been abandoned, and the combination of these drugs with DEX in rats.

Materials-Methods: Male *Wistar albino* rats were divided into seven groups by simple randomization. 1. Control, 2. HCLQ, 3. FAVI, 4. MOL, 5. HCLQ+FAVI, 6. MOL+DEX, 7. HCLQ+FAVI+DEX. The doses of drugs to be administered to the experimental groups were adapted to rat doses with reference to the clinical treatment protocol. HCLQ: 20.7 mg/kg twice daily for 5 days per oral (p.o.), FAVI: 165.3 mg/kg on the first day, then 62 mg/kg twice daily for a total of 5 days p.o., MOL 82.7 mg/kg twice daily for 5 days p.o., DEX: 0.62 mg/kg intramuscularly for 10 days. On the 14th day of the experiment, heart and thoracic aortic tissues of the rats were removed and evaluated histopathologically and immunohistochemically.

Results: Compared to the control group, the histopathologic changes observed in the HCLQ+FAVI+DEX group were significantly higher (p<0.05), while all other groups had a normal histologic appearance similar to the control group. Vimentin immunoreactivity was significantly higher in MOL, HCLQ+FAVI and MOL+DEX groups compared to the other groups (p<0.05). HCLQ, HCLQ+FAVI and MOL+DEX groups were similar in terms of vimentin immunoreactivity. Receptor interacting protein kinase 3 immunoreactivity observed in the cytoplasm of cardiomyocytes was significantly higher in the HCLQ+FAVI group compared to all other groups except the FAVI group (p<0.05). The mean vascular tunica intima-media thickness measured in HCLQ and MOL+DEX groups were higher than the other groups (p<0.05). While caspase-3 immunoreactivity was found to be significantly higher in the FAVI group compared to the control group (p<0.05), caspase-3 immunoreactivity was similar to the control group in all other groups.

Conclusions: Drugs used alone or in combination in the treatment of COVID-19 show immunoreactions using different pathways related to apoptosis and necroptosis. Further studies are needed to elucidate the effects of these drugs.

This work was supported by İnönü University Scientific Research Project Unit (Project ID: TOA-2020-2347).

Keywords: COVID-19, hydroxychloroquine, favipiravir, molnupiravir, dexamethasone

S61

ARALIKLI AÇLIĞIN HİPERTANSİF SIÇANLARDA KAN BASINCI VE KALP ÜZERİNE ETKİLERİ

Nur Banu BAL[1], Emine DEMİREL-YILMAZ[2]

[1]*Gazi Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye*

[2]*Ankara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye*

Amaç: Hipertansiyon, yaygın görülen ve kardiyak komplikasyonlara yol açan bir hastalıktır. "Aralıklı açlık" (AA) uygulamasının metabolik ve kardiyovasküler hastalıkların önlenmesi ve tedavisinde yararlı olabileceği, öne sürülmektedir. Bu çalışmada, AA'ın hipertansiyona bağlı kan basıncı, kardiyak işlevsel değişiklikler ve mitokondri ile ilişkili hücresel stres cevapları üzerine; etkileri araştırılmıştır.

Gereç-Yöntem: Erkek sıçanlara 12 hafta deoksikortikosteron-asetat (DOCA)+tuz uygulamasıyla, hipertansiyon oluşturulmuştur. AA, sıçanların yemleri saat 19:00 ile 07:00 arasında çekilerek, uygulanmıştır, fakat su erişimleri kısıtlanmamıştır. Koruyucu amaçlı AA, DOCA-tuz uygulamasından bir hafta önce başlamıştır. Tedavi amaçlı AA, son altı hafta uygulanmıştır. Hayvanların sistolik kan basıncı ve vücut ağırlıkları haftalık ölçülmüştür. Süreç sonunda, izole sağ atriyum ve sol papiller kasın işlevleri üzerine; izoprenalin ve fenilefrinin etkileri incelenmiştir. Sol ventrikül dokusunda Dynamin ilişkili protein-1 (DRP-1), Mitofusin-2 (Mfn-2) ve PTEN ile indüklenen kinaz-1 (PINK1) ifadeleri ölçülmüştür.

Bulgular: AA uygulamaları, hipertansiyonda artan sistolik kan basıncında düşmeye neden olmuştur. Hipertansif sıçanların vücut ağırlıklarındaki azalmayı, AA uygulamaları etkilememiştir. Ancak koruyucu AA grubunun vücut ağırlığı azalmıştır. İzole sağ atriyumun izoprenalin ile uyarılan kasılmalarındaki artış (developed tension), hipertansif hayvanlarda daha az iken, sinüs hızı daha fazla yükselmiştir. Altı haftalık AA, hipertansif grubun izoprenalin ile indüklenen sinüs hızındaki artışı düzeltmiştir. Hipertansif sıçanlarda izoprenalin aracılı papiller kas kasılmasındaki artış daha azdır ve bu 13 haftalık AA ile engellenmiştir. Fenilefrin'le uyarılan papiller kas kasılmasındaki artış, hipertansif durumda daha düşüktür ve altı haftalık AA bu cevapları iyileştirmiştir. Kalp dokusunda mitokondriyal fizyon belirteci DRP-1 ifadesi tüm gruplarda benzerdir. Mitokondriyal füzyon belirteci Mfn-2 ve mitofaji belirteci PINK1'in hipertansif kalpte azalmış ifadeleri, her iki AA uygulamasıyla önlenmiştir.

Sonuç: Bulgular AA uygulamalarının; hipertansiyonda sistolik kan basıncı, değişen kardiyak işlevler ve kalp dokusunda mitokondriyal füzyon ve mitofaji üzerine, olumlu etkilerini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Hipertansiyon, Aralıklı açlık, Kardiyak işlev bozukluğu, Mitokondriyal füzyon/fizyon, Mitofaji

O61

THE EFFECTS OF INTERMITTENT FASTING ON BLOOD PRESSURE AND HEART IN HYPERTENSIVE RATS

Nur Banu BAL[1], Emine DEMİREL-YILMAZ[2]

[1]*Gazi University, Faculty of Pharmacy, Department of Pharmacology, Ankara, Turkey*

[2]*Ankara University, Faculty of Medicine, Department of Medical Pharmacology, Ankara, Turkey*

Objectives: Hypertension is a common disease that causes cardiac complications. Intermittent fasting (IF) has been suggested to have beneficial impacts in the prevention and treatment of metabolic and cardiovascular diseases. In this study, the effects of IF on hypertension-induced cardiac functional changes and mitochondria-related cellular stress responses were investigated.

Materials-Methods: Hypertension was induced by deoxycorticosterone-acetate (DOCA)-salt administration for 12 weeks in male rats. IF was applied with total food deprivation and ad libitum access to water from 19:00 pm to 19:00 am. Protective IF (P-IF) was started one week before DOCA-salt administration. Therapeutic IF (T-IF) was performed in the last six weeks of the experiment. Systolic blood pressure and body weight of rats were measured weekly. The effects of isoprenaline and phenylephrine on the function of isolated right atrium and left papillary muscle were examined. DRP-1, Mfn-2, and PINK1 protein expressions were determined in the left ventricle.

Results: IF applications attenuated systolic blood pressure of hypertensive groups. While IF treatments did not affect the reduction in body weight of hypertensive rats, only P-IF decreased the body weight of normotensive rats. The increase in isoprenaline-stimulated developed tension was lower, while the sinus rate was higher in hypertensive animals. T-IF restored the increase in isoprenaline-induced sinus rates of the hypertensive group. The reduction in isoprenaline-mediated papillary muscle contraction of hypertensive rats was improved by P-IF. The increment in phenylephrine-stimulated papillary muscle contraction was lower in the hypertensive state, and T-IF ameliorated these responses. Cardiac expression of mitochondrial fission marker DRP-1 was similar in all groups. The reduced expression of the mitochondrial fusion protein Mfn-2 and the mitophagy marker PINK1 in the hypertensive heart was prevented by IF treatments.

Conclusions: These findings suggest that IF applications may have favorable effects on systolic blood pressure, altered cardiac functions, mitochondrial fusion, and mitophagy in hypertension.

Keywords: Hypertension, Intermittent fasting, Cardiac dysfunction, Mitochondrial fusion/fission, Mitophagy

S62

2010-2021 YILLARI ARASINDA İSTANBUL MEDİPOL HASTANELERİNDE TAKİP EDİLEN ENFEKTİF ENDOKARDİT OLGULARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Nihal KAYIR[1], Ayşe Arzu ŞAKUL[2]

[1]*Kocaeli Şehir Hastanesi, Kocaeli, Türkiye*

[2]*Medipol Üniversitesi, Kocaeli, Türkiye*

Amaç: Enfektif endokardit (EE), kalbin endokardiyal yüzüne mikroorganizma yerleşmesi ile meydana gelen enfeksiyondur. EE seyrek fakat mortalitesi yüksektir. EE tanısı klinik bulgular, kan kültürü ve ekokardiyografik bulgulara göre konulur. EE'in antimikrobik tedavisi sidal ajanlarla, parenteral yoldan ve uzun süreli yapılmaktadır. Araştırmamızın amacı, her yaşta görülme olasılığı olan, prevalansı yüksek, hızlı gelişip olumsuz sonuçlar gösterebilen EE'yi değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem: 2010-2021 yılları arasında İstanbul Medipol Üniversitesi Bağcılar Mega Hastanesinde, kardiyoloji ve enfeksiyon polikliniklerine başvuran 40 tane 'Enfektif Endokardit' tanılı hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Kesin EE tanısı alan hastaların verileri retrospektif olarak toplanmıştır. Çalışma için İstanbul Medipol Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır. Hastaların epikriz raporları incelenmiştir. Hastaların ulaşılabilen tüm bilgileri rapor edilmiştir, Microsoft Office Excel programında analiz edilmiştir.

Bulgular: 25'i erkek, 15'i kadın 40 hasta detaylı incelenmiştir. Hastalar en fazla kardiyoloji, enfeksiyon, ağız diş hastalıkları ve cerrahi birimlere başvurmuştur. Bu birimlerin enfeksiyon riski açısından EE ile ilişkisi dikkat çekmektedir. Ateş ve nefes darlığı EE'li hastalarda görülen spesifik semptomlardır. Hastaların laboratuvar parametrelerinde HGB düşüklüğü, nötrofil, kreatinin, CRP, sedimentasyon, karaciğer enzimleri ve koagülasyon değerlerinin yüksekliği saptanmıştır. Kan kültürü alınan hastaların %86,4'ünde mikroorganizma varlığı; %13,6'sında herhangi bir mikroorganizma üremesi tespit edilmemiştir. Bu sonuçlarda bir kısım hastanın önceden kullandığı antibiyotik etkilidir. Görüntüleme sonuçlarına göre hastaların %30'unda mitral kapak, %17,5'inde ise aortik kapak vejetasyonu saptanmıştır. Az sayıda hastanın D-dimer ve prokalsitonin ölçülmüş ve hepsinde yüksek saptanmıştır, bu durum sepsis oluşumu ile yakından ilişkilidir. Bu sebeple teşhis ve takipte bu testlerin yapılması önemlidir.

Sonuç: Elde ettiğimiz analizler literatür ile uyumludur. Son yıllarda medikal ve cerrahi tedaviler gelişmesine rağmen EE'nin görülme sıklığı ve mortalitesi azalmamaktadır. EE'nin gelişiminde erken tanı ve tedavi önemlidir, bu yüzden hastalıktan şüphelenildiğinde tedaviye hızlıca başlanılması gerekmektedir. EE'nin profilaksisi, seyrinin yavaşlatılması ve tedaviler konusunda yapılan çalışmalar yetersizdir. Antibiyotik direncinin yaygınlaşması EE tedavisinde gelecekte tehdit olabilir. Hasta sayısı fazla olan prospektif çalışma sayılarının artırılması gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: enfektif endokardit, antibiyotik, mikroorganizma, tedavi

O62

EVALUATION OF INFECTIVE ENDOCARDITIS CASE FOLLOWED IN ISTANBUL MEDIPOL HOSPITALS BETWEEN 2010-2021

Nihal KAYIR[1], Ayşe Arzu SAYIN ŞAKUL[2]

[1]*Kocaeli City Hospital*

[2]*Istanbul Medipol University*

Purpose: Infective endocarditis (IE) is a form that occurs with the settlement of the organism in the endocardial world of the heart. The EE mortality rate has a high mortality rate. Clinical findings of IE are presented according to blood culture and echocardiographic findings. Antimicrobial treatment of IE is carried out with side agents, parenterally and for a long time. The aim of our research is to evaluate IE, which has a high probability of occurring, has a high prevalence, can develop rapidly and have negative consequences.

Materials and Methods: 40 patients diagnosed with 'Infective Endocarditis' who applied to the cardiology and infection outpatient clinics at Istanbul Medipol University Bağcılar Mega Hospital between 2010 and 2021 were included in the study. Data of patients with a definitive diagnosis of IE were collected retrospectively. Approval for the study was received from Istanbul Medipol University Clinical Research Ethics Committee. Epicrisis reports of the patients were examined. All available information of the patients was reported and analyzed in Microsoft Office Excel program.

Results: 40 patients, 25 men and 15 women, were examined in detail. Patients mostly applied to cardiology, infection, dental diseases and surgery units. The relationship of these units with IE in terms of infection risk is noteworthy. Fever and shortness of breath are specific symptoms seen in patients with IE. In the laboratory parameters of the patients, low HGB and high neutrophil, creatinine, CRP, sedimentation, liver enzymes and coagulation values were detected. Presence of microorganisms in 86.4% of patients whose blood culture was taken; No microorganism growth was detected in 13.6%. Some of the patients' previous antibiotics are effective in these results. According to imaging results, mitral valve vegetation was detected in 30% of the patients and aortic valve vegetation was detected in 17.5%. D-dimer and procalcitonin were measured in a small number of patients and were found to be high in all of them, which is closely related to the development of sepsis. For this reason, it is important to perform these tests in diagnosis and follow-up.

Conclusion: The analyzes we obtained are compatible with the literature. Although medical and surgical treatments have developed in recent years, the incidence and mortality of IE do not decrease. Early diagnosis and treatment are important in the development of IE, so treatment should be started quickly when the disease is suspected. Studies on prophylaxis, slowing down the course of IE and treatments are insufficient. The spread of antibiotic resistance may be a future threat to the treatment of IE. The number of prospective studies with a large number of patients needs to be increased.

Keywords: Infective Endocarditis, Antibiotic, Microorganism, Treatment

S63

ALFA-SİNÜKLEİN FİBRİLLERİ İLE OLUŞTURULMUŞ SIÇAN MODELİNDE MOTOR FONKSİYONLARIN ZAMANA VE YAŞA BAĞLI OLARAK İNCELENMESİ

Burcu Nur AKGÜNER[1], **Hilal AKYEL**[2], Elif ÇINAR[3], Gül YALÇIN ÇAKMAKLI[4], Bülent ELİBOL[4], Banu Cahide TEL[1]

[1]Hacettepe Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

[2]Başkent Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

[3]İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

[4]Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Amaç: Yaşla birlikte görülme sıklığı artan Parkinson hastalığında patolojik alfa-sinüklein (α-sin) birikimi ile nörodejenerasyon yakından ilişkilidir. Parkinson hastalığı ve α-sin birikimi üzerine çalışmalar olsa da yaşlanmayı baz alan deneysel modeller sınırlıdır. Bu çalışmadaki amacımız, genç ve yaşlı sıçanlarda oluşturduğumuz alfa-sinükleinopati modelinde, α-sin fibril enjeksiyonunun motor fonksiyonlara etkisini farklı zaman noktalarında değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem:Çalışmada 12 genç (10 haftalık) ve 12 yaşlı (44 haftalık) Wistar dişi sıçan kullanılmıştır (Etik Kurul No:2023/04-01). 6/6 genç ve yaşlı sıçanın dorsolateral striatumlarına stereotaksik cerrahi ile bilateral insan-α-sin fibril (2µg/µl, 16µl PBS içinde) enjeksiyonu yapılmıştır. 6/6 genç ve yaşlı herhangi bir işlem uygulanmamış sıçan, kontrol olarak kullanılmıştır. Tüm hayvanlara enjeksiyondan 45 ve 90 gün sonra açık alan ve rotarod testleri uygulanmıştır. İki farklı grubun karşılaştırılması için eşleştirilmemiş, aynı grupların karşılaştırılması için de eşleştirilmiş Student-t testleri kullanılmıştır. Bulgular ortalama±standart hata olarak ifade edilmiştir. $P<0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Bulgular:45.gün açık alan testinde genç-fibril grubunun lokomotor aktivitesi, kontrollerden daha düşükken ($p=0.0052$, 4410±184.8 vs 5195±148.3); yaşlı-fibril grubundan kısmen yüksektir ($p>0.05$, 4410±184.8 vs 4189±923). Rotarod testinde hem genç hem yaşlı-fibril grubunun rodda kalma süreleri kontrollerden (genç-kontrol; yaşlı-kontrol) düşük bulunmuştur ($p=0.0229$, 92.4±4.76 vs 170.8±30.4; $P>0.05$, 32.6±12.17 vs 67.6±16.14). 90.günde ise yaşlı-fibril grubunun lokomotor aktivitesi kontrollere ve genç fibril grubuna göre artmıştır ($p=0.0007$, 5895±219.2 vs 2949±486.6; $p=0.0061$, 3945±505.6). Rotarodda ise, yaşlı-fibril grubunun motor aktivitesi kontrollere kıyasla daha düşüktür ($p=0.0019$, 38.6±5.163 vs 83.4±9.821). Yaşlı-fibril grubunun rodda kalma sürelerinin; 45. (32.6±12.17) ve 90. (38.6±5.163) günlerde genç-fibril grubundan ($p=0.0009$, 45.gün 92.4±4.76; $p=0.0045$, 90.gün 110.5±21.94) daha düşük olduğu gözlemlenmiştir.

Sonuç: Genç ve yaşlı sıçanların 45 gündeki rotarod sonuçları, artan yaşla birlikte şiddetlenmiş motor fonksiyon kaybını göstermektedir. 90.gün lokomotor testinde fibril grubundaki kontrollere kıyasla hareket artışı, 45.gündeki motor bozukluğun geçici olduğunu ve zamanla bir iyileşme olabileceğini düşündürmektedir. Bu durum, α-sin fibrillerinin temizlenmesine yönelik kompensatuvar mekanizmalara ya da insan-α-sin fibrillerinin şiddetli bir patoloji oluşturamamasına bağlı olabilir.

Anahtar Kelimeler: Parkinson Hastalığı, alfa-sinüklein fibril, yaşlanma, rotarod, lokomotor aktivite

O63

THE TIME- AND AGE-DEPENDENT MOTOR FUNCTION ASSESSMENT IN ALPHA-SYNUCLEIN FIBRIL RAT MODEL

Burcu Nur Akgüner[1], **Hilal Akyel[2]',** Elif Çınar[3], Gül Yalçın Çakmaklı[4], Bülent Elibol[4], Banu Cahide Tel[1]

[1]*Hacettepe University, Faculty of Pharmacy, Department of Pharmacology, Ankara, Turkey*

[2]*Baskent University, Faculty of Pharmacy, Department of Pharmacology, Ankara, Turkey*

[3]*Istanbul University-Cerrahpasa, Faculty of Pharmacy, Department of Pharmacology, Istanbul, Turkey*

[4]*Hacettepe University, Faculty of Medicine, Department of Neurology, Ankara, Turkey*

Objective: Alpha-synuclein (α-syn) accumulation is associated with Parkinson's disease, which becomes more common with age. However, limited research exists on the role of aging in exacerbating α-syn accumulation. The aim of this study assesses the effect of α-syn fibrils on motor functions in both young and aged rats.

Materials and Methods:12/12 young (10weeks) and aged (44weeks) female Wistar rats were used (Ethical Permission No:2023/04-01). Human-α-syn fibrils (2µg/µl, in 16µl PBS) bilaterally injected into dorsolateral striatum (6/6 young/aged rats). Further, 6/6 young and aged animals without any treatments used as controls. Open field and rotarod tests were performed at 45th and 90th days post-injection. Unpaired (between the groups) and paired (within the groups) Student's t-tests were used for comparisons. Results are expressed as mean±standard error, with $p<0.05$ considered statistically significant.

Results: On the 45th day, young-fibril group's locomotor activity was lower than young-controls ($p=0.0052$, 4410±184.8 vs 5195±148.3); and slightly higher than aged-fibril groups ($p>0.05$, 4410±184.8 vs 4189±923). Both young (92.4±4.76) and aged-fibril groups (32.6±12.17) had shorter latency of fall than controls on the rotarod ($p=0.0229$, young-control 170.8±30.4; $p>0.05$, aged-control 67.6±16.14). Contrary, on the 90th day, aged-fibril group's locomotor activity was increased compared to controls and young-fibril groups ($p=0.0007$, 5895±219.2 vs 2949±486.6; $p=0.0061$, 3945±505.6) however, they had shorter latency of fall compared to controls ($p=0.0019$, 38.6±5.163 vs 83.4±9.821) on the rotarod. When compared to young-fibril group, aged-fibril group had shorter latency on both 45th ($p=0.0009$, 32.6±12.17 vs 92.4±4.76) and 90th ($p=0.0045$, 38.6±5.163 vs 110.5±21.94) days.

Conclusions: Motor impairment increased in both young and aged rats after 45 day. However, the increased locomotor activity at 90th day suggests that there could be a recovery, possibly due to compensatory mechanisms that improve the motor function through enhanced α-syn fibrils clearance. Another explanation for this is that the human alpha-syn fibrils may not able to induce severe pathology.

Keywords: Parkinson's Disease, alpha-synuclein fibrils, aging, rotarod, locomotor activity

S64

WİSTAR CİNSİ ERKEK SIÇANLARDA SKAPOLAMİNLE OLUŞTURULAN ALZHEİMER TİPİ DEMANS MODELİNDE MODİFİYE CİTRUS PEKTİN' İN ETKİSİNİN İNCELENMESİ

Jale AKGÖL[1], Özden KUTLAY[2], Arzu KESKİN AKTAN[2], Fatma FIRAT[3]

[1]*Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Afyonkarahisar, Türkiye*

[2]*Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı, Afyonkarahisar, Türkiye*

[3]*Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Afyonkarahisar, Türkiye*

Amaç: Bu çalışma ile Modified Citrus Pektin'nin (MCP) Galektin 3 inhibisyonu ile mikroglial nöroinflamasyonu azaltma potansiyelini demans modeli üzerinde incelenmesi amaçlanmaktadır.

Gereç-Yöntem : Wistar cinsi erkek sıçanlardan oluşan (n=6) olan Kontrol ve n=7 olan Scopolamin (SCP), Scopolamin+Modifiye sitrus Pectin (SCP+MCP) ve sadece MCP verilen dört grup oluşturuldu. MCP ilgili gruplara 100 mg/ kg/gün den altı hafta boyunca içme sularına karıştırılarak verildi. Skopolamin, alzheimer tipi demans modeli oluşturmak üzere 7 gün boyunca 1 mg/kg dan intraperitoneal olarak uygulandı. Hipokampal öğrenme ve bellek performansını ölçmek üzere Morris Su Tankı (MST) deneyi yapıldı. Davranış testi sonrasında sıçanlar anestezi altında dekapite edildi. Serum Galektin 3 düzeyi analiz edilmek üzere alınan kan örneği ve hipokampüsü içeren beyin dokusu -80 C de saklandı. Elde edilen süpernatantta Süperoksit Dismutaz (SOD) Aktivitesi ve Malondialdehit (MDA) ve Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör (BDNF) Elisa ile İnterlökin 1-beta, İnterlökin- 6 ve Tümör Nektoz Faktör alfa düzeyleri ise immünohistokimyasal yöntemlerle incelendi. Araştırmadan elde edilen verilerin analizi için SPSS 22 paket programı kullanıldı.

Bulgular: SCP uygulaması lipid peroksidasyon ürünü olan MDA'yı ve inflamasyon belirteçleri olan TNFα, IL-6 ve plazma galectin-3 düzeyini artırırken, nörotrofik faktörlerden BDNF'yi azalttı. Ayrıca MST testinde hidden platformu bulma süresinin uzaması SCP'nin spasyal bellekte bozulmaya yol açtığını göstermektedir. Buna karşılık SCP ile birlikte MCP'nin uygulanması TNFα, IL-6 ve Galectin-3'ü azaltırken, BDNF'yi artırdı ve spasyal bellekteki bozulmayı iyileştirdi. SCP ile birlikte MCP'nin birlikte uygulanması MDA düzeyinde artışı azaltmasa da antioksidan enzim olan SOD'u da artırmada etkili bulundu.

Sonuç: Galektin 3 inhibitörü olan Modifiye Sitrus Pektin'nin alzheimer tipi demans ile ilişkili bilişsel bozukluğu, nöroenflamasyonu iyileştirmiş ve antioksidan etkinlik gösterdiği belirlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Galektin-3, Alzheimer, Modifiye Citrus Pektin, Demans, Antioksidan etki

O64

ASSESSMENT OF MODIFIED CITRUS PECTIN'S EFFECTS ON DEMENTİA İN THE SCOPOLAMİNE-INDUCED ALZHEİMER'S MODEL İN ADULT MALE WİSTAR RATS

Jale Akgöl[1], Özden Kutlay[2], Arzu Keskin Aktan[3], Fatma Fırat[4]

[1]*Afyonkarahisar Health Sciences University, Department of Medical Pharmacology*

[2]*Afyonkarahisar Health Sciences University Department of Physiology,*

[3]*Afyonkarahisar Health Sciences University, Department of Histology and Embryology*

Objective: This study aims to examine the potential of Modified Citrus Pectin (MCP) to reduce microglial neuroinflammation through Galectin 3 inhibition on a dementia model.

Material Method: Four groups consisting of male Wistar rats (n=6) given Control and n=7 given Scopolamine (SCP), Scopolamine+Modified Citrus Pectin (SCP+MCP) and MCP only were created. MCP was given to the relevant groups at 100 mg/kg/day by mixing it with drinking water for six weeks. Scopolamine was administered intraperitoneally at 1 mg/kg for 7 days to create an Alzheimer's type dementia model. Morris Water Tank (MWT) experiment was performed to measure hippocampal learning and memory performance. After the behavioral test, the rats were decapitated . The blood sample taken to analyze serum Galectin 3 levels and the brain tissue including the hippocampus were stored at -80 C. In the supernatant obtained, Superoxide Dismutase (SOD) Activity, Malondialdehyde (MDA) and Brain Derived Neurotrophic Factor (BDNF) Elisa, and Interleukin 1-beta, Interleukin-6 and Tumor Nectose Factor alpha levels were examined by immunohistochemical methods. SPSS 22 package program was used to analyze the data.

Results: SCP application increased the lipid peroxidation product MDA and the inflammation markers TNFα, IL-6 and plasma galectin-3 levels, while decreasing BDNF, a neurotrophic factor. In addition, the longer time it takes to find the hidden platform in the MWT test indicates that SCP causes impairment in spatial memory. In contrast, application of MCP together with SCP decreased TNFα, IL-6, and Galectin-3, while increasing BDNF and ameliorating the impairment in spatial memory. Although the application of MCP together with SCP did not reduce the increase in MDA level, it was also found to be effective in increasing the antioxidant enzyme SOD.

Conclusion: It was determined that Modified Citrus Pectin, a galectin 3 inhibitor, improved cognitive impairment and neuroinflammation associated with Alzheimer's type dementia and showed antioxidant activity.

Keywords: Galectin-3, Alzheimer, Modified Citrus Pectin, Dementia, Antioxidant effect

S65

SERLİPONAZ ALFA'NIN FİBRİLLER AMİLOİD BETA1-42'YE MARUZ KALAN FARE HİPOKAMPAL NÖRON HÜCRE KÜLTÜRÜ MODELİNDE AZALAN AMİLOİD BETA YÜKÜ VE OTOFAJİ İLİŞKİLİ YOLAKLARA ETKİSİ

Selma KÖSE, Emine Pelin KELİCEN UĞUR

Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı, ANKARA, Türkiye

Alzheimer hastalığı (AD), en yaygın nörodejeneratif hastalıktır ve beyindeki amiloid-beta'nın (Aβ) hücre dışında birikimi, hastalığın başlangıcında ve ilerlemesinde önemli bir rol oynar. Aβ, internalizasyon yolu ile hücre içinde de birikebilmektedir. Tripeptidil peptidaz-1 (TPP1), bir lizozomal enzim olarak işlev görür ve TPP1 gen mutasyonları, tip 2 geç infantil nöronal seroid lipofusinoz (LINCL) hastalığı ile ilişkilidir. Yakın zamanda TPP1'in Aβ'nın fibriller β-tabakasını etkili bir şekilde destabilize edebildiği, Aβ proteolizini artırabildiği ve fibriller Aβ (fAβ) yapısını bozabildiği gösterilmiştir.

Amaç; TPP1'in AD patogenezindeki rolü hakkında çok az bilgi vardır. Bu nedenle bu çalışmada TPP1 enziminin rekombinant analoğu olan serliponaz alfa (CER) ile intranöronal Aβ birikimindeki azalmanın belirlenmesi ve bu azalmada otofaji yolaklarının rol oynayıp oynamadığının belirlenmesi amaçlanmıştır.

Gereç-Yöntem; Bu çalışmada hücre içi Aβ birikimi, hücrelere fAβ1-42 uygulaması ile indüklenmiştir ve fare hipokampal nöron hücreleri (HT-22), CER (insan rekombinant rhTPP1 1 mg mL–1) ile eş zamanlı olarak tedavi edilmiştir.

Çözünebilir Aβ ve TPP1'e ek olarak rapamisinin memeli hedefi (p-mTOR/mTOR), p62/sekestozom-1 (p62/SQSTM1) ve mikrotübülle ilişkili protein 1A/1B-hafif zincir 3 (LC3) dahil olmak üzere otofajide yer alan proteinler), western blot yöntemi ile değerlendirilmiştir. Sirtuin-1, beclin-1 ve Atg5 genleri de RT-PCR kullanılarak incelenmiştir. Aβ ve TPP1 lokalizasyonları immünositokimya yöntemi ile gözlenmiştir.

Bulgular; CER, TPP1 ekspresyonunu indükleyerek ve pro-TPP1'i olgun forma dönüştürerek HT-22 hücrelerindeki Aβ yükünü azaltmıştır. Ayrıca, CER ve fAβ1-42'ye maruz kalma, HT-22 hücrelerinde otofaji düzenleyici/ilişkili yolakları indüklemiştir ve tek başına serliponaz alfa'ya maruz kalma, sirtuin-1 aktivitesini arttırmıştır.Atg5 ve beclin-1 genlerinin fAβ1-42 ile azalan ekspresyonları CER ile kontrol seviyelerine çekilmiştir.

Sonuç; Mevcut bulgulara dayanarak, hücrede TPP1'in enzim replasman tedavisi ile güçlendirilmesinin AD tedavisinde potansiyel bir terapötik seçenek olabileceğini düşünüyoruz.

Anahtar Kelimeler: Serliponaz alfa, TPP1, Alzheimer hastalığı, otofaji

O65

EFFECT OF CERLIPONASE ALFA ON REDUCED AMYLOID BETA LOAD AND AUTOPHAGY-RELATED PATHWAYS IN THE MOUSE HIPPOCAMPAL NEURONAL CELL CULTURE MODEL EXPOSED TO FIBRILLARY AMYLOID BETA1-42

Selma Köse[1], Emine Pelin Kelicen Uğur[1]

[1]*Hacettepe University, Faculty of Pharmacy, Department of Pharmacology, Ankara, Turkey*

Alzheimer's disease (AD) is the most common neurodegenerative disease and extracellular aggregation of amyloid-beta (Aβ) in the brain plays a central role in the onset and progression of Alzheimer's disease. Intracellular Aβ can be accumulated via internalization. Tripeptidyl peptidase-1 (TPP1) functions as a lysosomal enzyme, and TPP1 gene mutations are associated with type 2 late infantile neuronal ceroid lipofuscinosis (LINCL). It was recently shown that TPP1 may effectively destabilize the fibrillar β-sheet, enhance Aβ proteolysis, and degrade fibrillar Aβ (fAβ).

Objectives: There is little information about the role of TPP1 in the pathogenesis of AD; therefore, the present study aimed to measure the decrease in intraneuronal Aβ accumulation by a recombinant analog of the TPP1 enzyme, cerliponase alfa (CER), and to determine whether autophagy pathways play a role in this decrease.

Materials-Methods: In this study intracellular Aβ accumulation was induced by fAβ1-42 exposure, and mouse hippocampal neuronal cells (HT-22) were treated with CER (human recombinant rhTPP1 1 mg mL–1) concomitantly.

Soluble Aβ, TPP1, and the proteins involved in autophagy, including mammalian target of rapamycin (p-mTOR/mTOR), p62/sequestosome-1 (p62/SQSTM1), microtubule-associated protein 1A/1B-light chain 3 (LC3), were evaluated using western blotting. The Sirtuin-1, beclin-1, Atg5 genes were also studied using RT-PCR. Aβ and TPP1 localizations were observed via immunocytochemistry.

Results: CER reduced the Aβ load in HT-22 cells by inducing TPP1 expression and converting pro-TPP1 into the mature form. Furthermore, exposure to CER and fAβ1-42 induced the autophagy-regulatory/related pathways in HT-22 cells and exposure to cerliponase alfa alone increased sirtuin-1 activity. The decreased expression of Atg5 and beclin-1 genes in cells exposed to fAβ1-42 was brought back to the control levels with CER.

Conclusions: Based on the present findings, we think that augmentation of TPP1 with enzyme replacement therapy may be a potential therapeutic option for the treatment of AD.

Keywords: Cerliponase alfa, TPP1, Alzheimer's disease, autophagy

S66

SERTRALİN ENJEKSİYONUNUN GENETİK ABSANS EPİLEPSİLİ SIÇANLARDA GÖRÜLEN DİKEN-DALGA DEŞARJLARINA VE STEREOTİPİK DAVRANIŞLARA ETKİSİ

Berna ÖZEN[1], Tarık Emre GÖKIRMAK[2], Mehmet Asım GÖK[3], Abdullah DEMİR[2], Tuana TEKINEL[2], Beril BABATÜRK[2], Metehan MERT[2], Hasan Raci YANANLI[1]

[1]*Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye*

[2]*Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İstanbul, Türkiye*

[3]*Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Maltepe - Istanbul, Türkiye*

Amaç: EEG üzerinde bilateral senkronize diken dalga deşarjları (DDD) ile karakterize olan absans epilepsi; konvülsif olmayan jeneralize nöbetler ile ortaya çıkar. Sıçanlardaki stereotipik davranışlar yer değiştirmeden yapılan ekstremite hareketleri, tımarlama, çiğneme, koklama, orofasiyal hareketler ve kafayı sallamadır. Bir çalışmada genetik absans epilepsili sıçanların (GAERS) stereotipik aktivitesinin naive Wistar sıçanlardan fazla olduğu gösterilmiştir. Ayrıca serotonerjik iletimin stereotipinin gelişiminde rol oynadığı düşünülmektedir. Serotoninin absans epilepsi nöbetleri üzerindeki etkisi tam olarak açıklanamamaktadır.

Gereç-Yöntem: Yetişkin GAERS erkek sıçanlar stereotaksik cerrahi yöntemi ile kayıt elektrodu ve vidaları yerleştirildikten bir hafta sonra iki gruba ayrılarak (n=7) 5 gün boyunca sabah 3 saat EEG kaydı, takiben 15 dakika boyunca lokomotor aktivite kaydı ve 5. günün sonunda yükseltilmiş artı labirent testine alınmışlardır. EEG kaydının ilk 60 dakikası bazal kayıt olarak değerlendirilmiş; tedavi grubuna 10 mg/kg intraperitoneal sertralin, kontrol grubuna ise çözücüsü verilerek enjeksiyon sonrası 2 saat daha EEG kaydı alınmıştır. Stereotipik davranışlar lokomotor aktivite kafesinde analiz edilmiştir. Gruplar, 2 way ANOVA ve t-testi yapılarak karşılaştırılmıştır.

Bulgular: Enjeksiyon sonrası ilk 20 dakikada bazale göre yüzde değişim açısından DDD'nın kümülatif süresi; sertralin grubunda (54,6 ± 13,6) kontrol grubuna (94,2 ± 8,5) göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur. DDD 5 gün boyunca 3 saat süresince değerlendirildiğinde ise nöbet sayıları, ortalama ve kümülatif süreler açısından hem sertralin hem de kontrol grubunda anlamlı fark bulunmamıştır. Lokomotor aktivite testi analizinde ise stereotipik hareketlerde anlamlı bir fark saptanmamıştır. Yükseltilmiş artı labirent testinde ise 5 gün boyunca sertralin enjeksiyonu yapılan hayvanların açık alanda kalma süresi kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.

Sonuç: Parenteral olarak 10 mg/kg dozunda 5 gün boyunca verilen sertralinin, DDD'nın toplam süresi dikkate alındığında absans nöbetler ve stereotipik davranışlar üzerine bu süre içerisinde bir etkisinin olmadığı bulunmuştur. Sertralin gibi serotonin metabolizması üzerine etki eden diğer ilaçların farklı dozlarda ve daha uzun zaman kullanılması absans epilepsi üzerinde serotonerjik sistemin rolünün anlaşılmasına ışık tutacaktır.

Anahtar Kelimeler: absans epilepsi, diken-dalga-deşarj, GAERS, stereotipi, sertralin

O66

THE EFFECT OF INJECTION OF SERTRALIN ON SPIKE-WAVE-DISCHARGES AND STEREOTYPIC BEHAVIOR OF GENETIC ABSENCE EPILEPSY RATS FROM STRASBOURG

Özen B.[2], Gökırmak T. E.[1], Gök M.A.[1], Demir A.[1], Tekinel T.[1], Babatürk B.[1], Mert M.[1], Yananlı H.R[2]

[2]Marmara University Faculty of Medicine Year 4

[2]Marmara University Faculty of Medicine Department of Pharmacology

Objectives: Absence epilepsy is characterized by non-convulsive generalized seizures and typical bilateral synchronous spike-wave discharges (SWD) on EEG. In rats, stereotypies include extremity movements without displacement, grooming, chewing, sniffing and head weaving. Genetic Absence Epilepsy Rats from Strasbourg (GAERS) demonstrated more stereotypic activity than naive Wistars in a study. The effect of serotonin on absence epileptic seizures is unclear. Serotonergic transmission may also play a role in stereotypical behaviors.

Materials-Methods: Adult GAERS male rats were divided into two groups (n = 7) after the recording electrode was placed using stereotaxic surgery. EEG recordings were obtained for five mornings. After the first 60 minutes of the EEG baseline recording; 10 mg/kg intraperitoneal sertraline and vehicle were given to the treatment and control groups, respectively. EEG recordings were continued for 2 hours after the injection. Stereotypic behaviors were analyzed in the locomotor activity cage. The groups were compared by 2-way ANOVA and t-test.

Results: The cumulative duration of SWDs resulted in terms of percentage change compared to baseline in the first 20 minutes after injection significantly less in the sertraline group (54.6 ± 13.6) than in the control group (94.2 ± 8.5). When SWDs were evaluated generally, no significant difference was found between groups of seizure numbers, average and cumulative durations. The locomotor activity test showed no significant stereotypic behavior differences. The elevated plus maze test showed that rats injected with sertraline for 5 days spent more time in the open field than the control group.

Conclusions: Analysis of the total duration of SWDs showed that parenteral administration of sertraline (10 mg/kg) did not affect absence seizures and stereotypic behaviors. Further studies are needed to explain the effect of serotonin on SWDs of absence epilepsy and the stereotypic behaviors of GAERS by using other drugs affecting serotonin metabolism at different doses.

Keywords: absence epilepsy, spike-wave discharges, GAERS, stereotypy, sertraline

S67

YNT-185 INJECTION INTO THE INTRACEREBROVENTRICULAR OR THALAMUS, OR CORTEX: EFFECTS ON ABSENCE EPILEPSY SEIZURES

Aylin TOPLU[1,2], Nursima MUTLU[2], Elif Tuğçe ERDEVE[3], Özge SARIYILDIZ[4], Nihan ÇARÇAK[5], Zoltán MOLNÁR[6], Filiz ONAT[2,7]

[1]*Department of Medical Pharmacology, School of Medicine, Marmara University, Istanbul, Türkiye*

[2]*Department of Molecular Biotechnology and Genetics, Institute of Science, Istanbul University, Istanbul, Türkiye*

[3]*Department of Pharmacology, Health Sciences Institute, Istanbul University, Istanbul, Türkiye*

[4]*Department of Neuroscience, Health Sciences Institute, Acibadem Mehmet Ali Aydinlar University, Istanbul, Amerika Birleşik Devletleri*

[5]*Department of Pharmacology, School of Pharmacology, Istanbul University, Istanbul, Amerika Birleşik Devletleri*

[6]*Department of Physiology, Anatomy and Genetics, University of Oxford, Oxford, Birleşik Krallık*

[7]*Department of Medical Pharmacology, School of Medicine, Acibadem Mehmet Ali Aydinlar University, Istanbul, Türkiye*

Amaç: Oreksin, özellikle uyku-uyanıklık sistemi ve sirkadiyen ritmde önemli bir rol oynayan bir nörotransmitterdir ve beyinde oreksin-1 ve oreksin-2 reseptörlerine bağlanır. YNT-185, bir non-peptit oreksin-2 reseptör agonisti olarak, uyku uyanıklık ağı ve uyku mimarisi ile ilgili bozukluklar üzerine araştırılmıştır. Bu çalışmada, YNT-185'in sağ lateral ventriküle (ISV), talamusun ventro-bazal çekirdeğe (VB) veya somatosensorial kortekse (S1) enjeksiyonunun Strasbourg orijinli genetik absans epilepsili sıçanlarının (GAERS) yavaş diken-ve-dalga deşarjları (DDD'ler) üzerindeki etkisini inceledik.

Yöntemler: İzofluran anestezisi altında, 200-350g ağırlığındaki erkek GAERS'ın kafatasına unilateral ISV veya bilateral VB veya bilateral S1 hedefli rehber kanüllerini ve elektroensefalografi (EEG) kayıt elektrodlarını stereotaktik cerrahi yöntemle yerleştirdik. Bir haftalık derlenme süresinden sonra, hayvanlardan 3 saatlik bazal EEG kayıtları alındı. Ertesi gün, farklı YNT-185'in dozları rehber kanüller aracılığıyla uygulandı: ISV grubu için 100-nmol/10uL (n=9), 300-nmol/10uL (n=8) veya 600-nmol/10uL (n=7); VB grubu için 30-nmol/500nL (n=3), 40-nmol/500nL (n=5) veya 60-nmol/500nL (n=3); S1 grubu için 40-nmol/500nL (n=6). EEG sinyalleri Powerlab-8S sistemi kullanılarak kaydedildi ve ardından LabChart-8.0 ile analiz edildi. İstatistiksel analizde, tek yönlü Anova kullanıldı ($p<0.05$ anlamlı kabul edildi).

Sonuçlar: YNT-185'in ISV enjeksiyonu sonucunda, GAERS'in kümülatif DDD süresini bazal kayıtları ile karşılaştırıldığında doza bağlı olarak azalttığı görüldü ($p<0.05$). Bununla birlikte, YNT-185'in VB veya S1'e intraparenkimal uygulanması, DDD'lerin kümülatif süresi üzerinde bazal EEG kaydı ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir etki oluşturmadığı görüldü.

Tartışma: ISV enjeksiyonu ile YNT-185'in DDD'lerdeki azalma, oreksin-2 reseptör aracılığıyla absans epilepsisi nöbet ağının modülasyonunda rolü olabileceğini göstermektedir. , YNT-185'in VB veya S1'e intraparenkimal enjeksiyon ile bu etki gözlenmediğinden, olası modülasyonun daha iyi anlaşılabilmesi için YNT-185'in diğer beyin bölgelerine uygulanmasıyla oluşabilecek etkileri araştırmayı amaçlamaktayız.

Bu çalışma, GEMSTONE Horizon-Europe (101078981) projesi ve Acıbadem Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu (ABAPKO;2022/02-26) tarafından desteklenmektedir.

Anahtar Kelimeler: YNT-185, Absans Epilepsi, Oreksin, Talamus, Primer somatosensorial korteks

O67

YNT-185 INJECTION INTO THE INTRACEREBROVENTRICULAR OR THALAMUS, OR CORTEX: EFFECTS ON ABSENCE EPILEPSY SEIZURES

Toplu A.[1, 2], Mutlu N.[3], Erdeve E. T.[4], Sariyildiz O.[2], Carcak N.[5], Molnár Z.[6], Onat F.[2, 7]

[1]*Department of Medical Pharmacology, School of Medicine, Marmara University, Istanbul, Turkey*

[2]*Department of Neuroscience, Health Sciences Institute, Acibadem Mehmet Ali Aydinlar University, Istanbul, Turkey*

[3]*Department of Molecular Biotechnology and Genetics, Institute of Science, Istanbul University, Istanbul, Turkey*

[4]*Department of Pharmacology, Health Sciences Institute, Istanbul University, Istanbul, Turkey*

[5]*Department of Pharmacology, School of Pharmacology, Istanbul University, Istanbul, Turke*

[6]*Department of Physiology, Anatomy and Genetics, University of Oxford, Oxford, UK*

[7]*Department of Medical Pharmacology, School of Medicine, Acibadem Mehmet Ali Aydinlar University, Istanbul, Turkey*

Objectives: Orexin is a neurotransmitter that plays an important role in the circadian rhythm, specifically sleep-wake system, and binds to orexin-1 and orexin-2 receptors in brain. YNT-185, a non-peptide orexin-2 receptor agonist, has been studied concerning the sleep-arousal network and conditions related to sleep architecture. This study investigates the impact of YNT-185 administration into the right lateral ventricle (ICV), ventro-basal nucleus of the thalamus (VB), or somatosensory cortex (S1) on spike-and-wave discharges (SWDs) in genetic absence epilepsy rats from Strasbourg (GAERS).

Methods: Under isoflurane anesthesia, unilateral ICV or bilateral VB or S1 guide-cannulas and electroencephalography (EEG) recording electrodes were stereotaxically inserted on the skulls of 200–350g male GAERS. After a one-week recovery, 3-hour basal EEG recordings were obtained. The following day, YNT-185 doses were administered via guide-cannulas: 100-nmol/10uL (n=9), 300-nmol/10uL (n=8), or 600-nmol/10uL (n=7) for the ICV group; 30-nmol/500nL (n=3), 40-nmol/500nL (n=5), or 60-nmol/500nL (n=3) for the VB group; 40-nmol/500nL (n=6) for the S1 group. EEG signals were recorded using the Powerlab-8S system and analyzed with LabChart-8.0. Statistical analysis employed one-way Anova ($p<0.05$ was considered significant).

Results: ICV injections of YNT-185 dose-dependently decreased the cumulative duration of SWDs compared to baseline in GAERS ($p<0.05$). However, intraparenchymal administration of YNT-185 into the VB or S1 did not significantly affect the cumulative duration of SWDs compared to baseline.

Conclusions: The reduction in SWDs with ICV administration of YNT-185 suggests an orexin-2 receptor-mediated modulation of the absence seizure network. However, there is no significant effect with intraparenchymal VB or S1 injection of YNT-185 on SWDs in GAERS. Future studies aim to explore other brain regions responsible for the observed ICV YNT-185 effect.

References:

Irukayama-Tomobe, Y., Ogawa, Y., Tominaga, H., Ishikawa, Y., Hosokawa, N., Ambai, S., Kawabe, Y., Uchida, S., Nakajima, R., Saitoh, T., Kanda, T., Vogt, K., Sakurai, T., Nagase, H., & Yanagisawa, M. (2017). Nonpeptide orexin type-2 receptor agonist ameliorates narcolepsy-cataplexy symptoms in mouse models. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 114(22), 5731–5736.

Keywords: YNT-185, Absence epilepsy, Orexin, Thalamus, Primary Somatosensory Cortex

S68

POLİ (ADP-RİBOZ) POLİMERAZ İNHİBİTÖRÜ OLAPARİBİN SH-SY5Y HÜCRELERİNDE HİDROJEN PEROKSİT İLE OLUŞTURULAN HASAR ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ

Elif BAYSALMAN[1], **Ahmet SARACALOĞLU**[1], Şeniz DEMİRYÜREK[2], Gamze ÇAMLIK[3], Ismail Tuncer DEĞİM[3], Abdullah Tuncay DEMİRYÜREK[1]

[1]*Gaziantep Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Gaziantep, Türkiye*

[2]*Gaziantep Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Gaziantep, Türkiye*

[3]*Biruni Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye*

Amaç: Poli (ADP-riboz) polimeraz (PARP), hasar gören hücrelerin DNA'sının onarımında rol oynayan, hücre farklılaşması, apoptoz ve gen stabilitesi gibi birçok hücresel sürecin düzenlenmesinde görev yapan enzimlerden biridir. Bu çalışmada, kanser tedavisi için onaylanmış bir PARP inhibitörü olan olaparibin nöroblastoma hücre hattı SH-SY5Y'de hidrojen peroksit (H_2O_2) ile indüklenen oksidatif/nitrozatif hasara karşı etkilerinin incelenmesi amaçlanmıştır. Ayrıca nanosüspansiyon formundaki olaparibin etkileri de incelenmiştir.

Gereç-Yöntem: SH-SY5Y hücreleri, %10 fetal sığır serumu ve %1 penisilin/streptomisin (Capricorn Scientific, Almanya) içeren DMEM besiyerinde 37°C'de %5 CO_2 ile inkübe edildi. 1 x 10^5 hücre/kuyu olacak şekilde, 24 kuyucuklu plakalara ekilip 24 saat inkübe edildi. Daha sonra hücre kültürü ortamı taze besiyeri ile değiştirilip, hücreler 24 saat boyunca H_2O_2'ye maruz bırakıldı. H_2O_2 çeşitli konsantrasyonlarda (0-200 µM) test edilerek, hücre canlılığı MTS testi ile analiz edildi. Hücreler, bir saatlik olaparib (10 nM-100 µM) ön maruziyetinden sonra H_2O_2 (30 µM) ile inkübe edildi ve 24 saat boyunca H_2O_2 ile birlikte olaparib konsantrasyonlarına maruz bırakıldı. Pozitif kontrol olarak alfa lipoik asit (100 µM) kullanıldı. Olaparibin nanosüspansiyon formu eudragit RS 100 kullanılarak hazırlandı.

Bulgular: Bu çalışmada MTS testinde olaparib ve nanosüspansiyon formunun konsantrasyon bağımlı olarak H_2O_2 ile indüklenen sitotoksisiteyi önlediği gösterilmiştir. Laktat dehidrogenaz testinde ve malondialdehit düzeyi analizinde sadece yüksek (100 µM) konsantrasyondaki olaparible inhibisyon görülmüştür. SH-SY5Y homojenatında peroksinitrit oluşumun göstergesi olarak 3-nitrotirozin (3-NT) düzeyleri ölçüldü. H_2O_2 uygulamasıyla artan 3-NT düzeylerin 100 µM olaparib ve alfa lipoik asit ile inhibe olduğu saptanmıştır. Dinamik tiyol/disülfit dengesinin belirlendiği doğal tiyol ve toplam tiyol ölçümlerinde H_2O_2 ile anlamlı değişiklik indüklenmemiş, olaparible anlamlı farklılık oluşmamıştır. Ancak, nanoformülasyonda konsantrasyon bağımlı olmayan inhibisyonlar görülmüştür.

Sonuç: Bu çalışmadan elde edilen veriler, SH-SY5Y hücrelerinde H_2O_2 ile indüklenen oksidatif/nitrozatif hasara karşı olaparibin ve nanoformülasyonunun sitoprotektif etkiler oluşturabileceğini göstermiştir.

Bu çalışma, Gaziantep Üniversitesi (BAP TF.DT.20.10) tarafından desteklenmiştir.

Anahtar Kelimeler: SH-SY5Y, Oksidatif/nitrozatif stres, Olaparib, PARP

O68

EFFECTS OF POLY (ADP-RIBOSE) POLYMERASE INHIBITOR OLAPARIB ON HYDROGEN PEROXIDE-INDUCED DAMAGE IN SH-SY5Y CELLS

Elif BAYSALMAN[1], **Ahmet SARACALOĞLU[1]**, Şeniz DEMİRYÜREK[2], Gamze ÇAMLIK[3], İsmail Tuncer DEĞİM[3], Abdullah Tuncay DEMİRYÜREK[1]

[1]*Gaziantep University, Faculty of Medicine, Department of Medical Pharmacology, Gaziantep, Türkiye*

[2]*Gaziantep University, Faculty of Medicine, Department of Physiology, Gaziantep, Türkiye*

[3]*Biruni University, Faculty of Pharmacy, Department of Pharmaceutical Technology, Istanbul, Türkiye*

Objectives: Poly (ADP-ribose) polymerase (PARP) is one of the enzymes that plays a role in the repair of DNA of damaged cells and in the regulation of many cellular processes such as cell differentiation, apoptosis and gene stability. This study aimed to examine the effects of olaparib, a PARP inhibitor approved for cancer treatment, against oxidative/nitrosative damage induced by hydrogen peroxide (H_2O_2) in the neuroblastoma cell line SH-SY5Y. Additionally, the effects of olaparib in nanosuspension form were also examined.

Materials-Methods: SH-SY5Y cells were incubated in DMEM medium containing 10% fetal bovine serum and 1% penicillin/streptomycin (Capricorn Scientific, Germany) at 37°C with 5% CO_2. Cells were cultured in 24-well plates at 1 x 10^5 cells/well and incubated for 24 hours. Then, the cell culture medium was replaced with fresh medium and the cells were exposed to H_2O_2 for 24 hours. Cells were incubated with H_2O_2 at various concentrations (0-200 µM), and cell viability was analyzed by MTS assay. Following one-hour pre-exposure to olaparib (10 nM-100 µM), cells were incubated with H_2O_2 (30 µM) and exposed to concentrations of olaparib together with H_2O_2 for 24 h. Alpha lipoic acid (100 µM) was used as a positive control. The nanosuspension form of olaparib was prepared using eudragit RS 100.

Results: In this study, it was shown that olaparib and its nanosuspension form prevented H_2O_2-induced cytotoxicity in a concentration-dependent manner in the MTS assay. Inhibition was seen only with olaparib at high (100 µM) concentration in the lactate dehydrogenase test and malondialdehyde level analysis. 3-nitrotyrosine (3-NT) levels were measured as an indicator of peroxynitrite formation in SH-SY5Y homogenate. It was determined that H_2O_2 administration increased the 3-NT levels, and these elevated levels were inhibited by 100 µM olaparib and alpha lipoic acid. In native thiol and total thiol measurements, where the dynamic thiol/disulphide balance is determined, no significant change was induced by H_2O_2, and no significant difference occurred with olaparib. However, non-concentration dependent inhibitions were observed in the nanoformulation.

Conclusion: The data obtained from this study showed that olaparib and its nanoformulation could produce cytoprotective effects against H_2O_2-induced oxidative/nitrosative damage in SH-SY5Y cells.

This study was supported by Gaziantep University (BAP TF.DT.20.10).

Keywords: SH-SY5Y, Oxidative/nitrosative stress, Olaparib, PARP

S69

ADENOZİN A2A RESEPTÖR AGONİST VE ANTAGONİSTİNİN SIÇANLARDA OVER İSKEMİ-REPERFÜZYON HASARI ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ

Azad MAMMADOV[1], **Ahmet SARACALOĞLU**[1], Cahit DEMİRKIRAN[1], Şeniz DEMİRYÜREK[2], Ismail Tuncer DEĞİM[3], Ömer ERONAT[4], Abdullah Tuncay DEMİRYÜREK[1]

[1]*Gaziantep Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Gaziantep, Türkiye*

[2]*Gaziantep Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Gaziantep, Türkiye*

[3]*Biruni Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye*

[4]*Gaziantep Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, Gaziantep, Türkiye*

Amaç: Over torsiyonu, overin iskemisine yol açan ve cerrahi acil müdahaleyi gerektiren patolojik bir durumdur. Bu çalışmada, selektif adenozin A_{2A} reseptör agonisti regadenoson ve selektif adenozin A_{2A} reseptör antagonisti istradefilinin sıçanlarda over iskemi/reperfüzyon (İ/R) hasarı üzerindeki etkilerini araştırmak amaçlanmıştır. Ayrıca nanosüspansiyon formundaki istradefilinin etkileri de incelenmiştir.

Gereç-Yöntem: Çalışmada toplam 80 adet Wistar albino dişi sıçan kullanıldı. Güç analizi yapıldıktan sonra sıçanlar randomize olarak her biri 8 hayvandan oluşan 10 grup oluşturuldu. Grup 1, intraperitoneal (ip) salin ve DMSO (regadenoson ve istradefilin çözücüsü) uygulanan sham grubunu oluşturdu. Grup 2, over İ/R hasarı modeli oluşturuldu. Grup 3, over İ/R hasarı üzerinde boş nanosüspansiyon etkileri incelendi. Diğer gruplarda, over İ/R hasarı üzerinde etkilerini incelemek amacıyla regadenoson (3-30 µg/kg, Grup 4 ve 5) ve istradefilin (0.3-3 mg/kg, Grup 6 ve 7) ip olarak iskemiden 1 saat önce uygulandı. Kombinasyon yapılan gruplarda, istradefilin, regadenoson'dan 10 dk önce uygulandı. Nanosüspansiyon eudragit RS 100 kullanılarak gerçekleştirildi. Tüm gruplarda yapılan deney sonunda sıçanlardan intrakardiyak kan ve over dokuları alınarak biyokimyasal ve histopatolojik analizler yapıldı.

Bulgular: Bu çalışmada İ/R ile doku Cu,Zn-süperoksit dismutaz düzeyleri azalırken, bu düzeyler regadenoson (3 µg/kg) ve istradefilin (0.3-3 mg/kg) dozlarında artmıştır. Grup 2 ve 3'de İ/R serum malondialdehit düzeyleri artarken, diğer gruplarda anlamlı farklılık saptanmadı. Serum ve doku 3-nitrotirozin düzeylerinde İ/R grubunda artış olurken, regadenoson (30 µg/kg) dozunda anlamlı azalma saptandı ($P<0.05$). Nitrik oksit (NO) düzeylerinde İ/R grubunda anlamlı fark saptanmazken, regadenoson (30 µg/kg) ile serum NO düzeyinde azalma ($P<0.05$), doku NO düzeyinde ise artma saptandı ($P<0.01$). Bu bulgular, sıçanlarda over İ/R patogenezinde oksidatif ve nitrozatif stres üzerinde adenozin A_{2A} reseptör agonistinin rolü olabileceğini düşündürmektedir.

Sonuç: Bu çalışma, sıçan over İ/R hasarı modelinde regadenoson ve istradefilin ile yapılan ilk çalışmadır ve yüksek doz regadenoson uygulamasının over İ/R hasarında koruyucu etkiye sahip olabileceğini göstermektedir.

Bu çalışma, Gaziantep Üniversitesi (BAP TF.DT.21.46) tarafından desteklenmiştir.

Anahtar Kelimeler: İskemi/reperfüzyon, Over, Adenozin, Regadenoson, İstradefilin

O69

EFFECTS OF ADENOSINE A2A RECEPTOR AGONIST AND ANTAGONIST ON OVARIAN ISCHEMIA-REPERFUSION INJURY IN RATS

Azad MAMMADOV[1], **Ahmet SARACALOĞLU[1]**, Cahit DEMİRKIRAN[1], Şeniz DEMİRYÜREK[2], İsmail Tuncer DEĞİM[3], Ömer ERONAT[4], Abdullah Tuncay DEMİRYÜREK[1]

[1]*Gaziantep University, Faculty of Medicine, Department of Medical Pharmacology, Gaziantep, Türkiye*

[2]*Gaziantep University, Faculty of Medicine, Department of Physiology, Gaziantep, Türkiye*

[3]*Biruni University, Faculty of Pharmacy, Department of Pharmaceutical Technology, Istanbul, Türkiye*

[4]*Gaziantep University, Faculty of Medicine, Department of Medical Pathology, Gaziantep, Türkiye*

Objectives: Ovarian torsion is a pathological condition that causes ischemia of the ovary and requires urgent surgical intervention. This study aimed to investigate the effects of the selective adenosine A2A receptor agonist regadenoson and the selective adenosine A2A receptor antagonist istradefylline on ovarian ischemia/reperfusion (I/R) injury in rats. Additionally, the effects of istradefylline in nanosuspension form were also examined.

Materials-Methods: A total of 80 Wistar albino female rats were used in the study. After the power analysis, the rats were randomly divided into 10 groups of 8 animals each. Group 1 consisted of the sham group, which was administered intraperitoneal (ip) saline and DMSO (solvent of the regadenoson and istradefylline). Group 2, ovarian I/R injury model was applied. In Group 3, the effects of blank nanosuspension on ovarian I/R injury were examined. In other groups, regadenoson (3-30 µg/kg, Groups 4 and 5) and istradefylline (0.3-3 mg/kg, Groups 6 and 7) were administered ip 1 hour before ischemia to examine their effects on ovarian I/R injury. In the combination groups, istradefylline was administered 10 minutes before regadenoson. Nanosuspension was carried out using eudragit RS 100. At the end of the experiment in all groups, intracardiac blood and ovarian tissues were taken from the rats, and biochemical and histopathological analyzes were performed.

Results: In this study, while tissue Cu,Zn-superoxide dismutase levels were decreased with I/R, these levels were increased at regadenoson (3 µg/kg) and istradefylline (0.3-3 mg/kg) doses. While I/R serum malondialdehyde levels were increased in Groups 2 and 3, no significant differences were detected in the other groups. While there was an increase in serum and tissue 3-nitrotyrosine levels in the I/R group, a significant decrease was detected in the regadenoson (30 µg/kg) dose ($P<0.05$). Although no significant difference was detected in nitric oxide (NO) levels in the I/R group, a decrease in serum NO level ($P<0.05$) and an increase in tissue NO level ($P<0.01$) were detected with regadenoson (30 µg/kg). These findings suggest that adenosine A2A receptor agonist may have a role in oxidative and nitrosative stress in the pathogenesis of ovary I/R in rats.

Conclusions: This is the first study conducted with regadenoson and istradefylline in a rat ovarian I/R injury model and shows that high-dose regadenoson may have a protective effect on ovarian I/R injury. This study was supported by the Gaziantep University (BAP TF.DT.21.46).

Keywords: Ischemia/reperfusion, Ovarian, Adenosine, Regadenoson, Istradefylline

S70

EPILEPSI TEDAVISINDE KONTROLLÜ VALPROAT SALIMI IÇIN HIDROJEL TABANLI MIKROIĞNELERIN GELIŞTIRILMESI

Zeynep Us[1], Zehra Kanlı[2], Banu Aydın[2], Rezzan Gülhan[1], Sule Ilgar[3], Zekiye Akdag[3], Yeliz Guldorum[3], Oguzhan Gunduz[3,4], Songul Ulag[3,4]

[1]Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

[2]Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyofizik Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

[3]Nanoteknoloji ve Biyomalzemeler Uygulama ve Araştırma Merkezi (NBUAM), Marmara Üniversitesi, İstanbul, Türkiye

[4]Marmara Üniversitesi Teknoloji Fakültesi, Metalurji ve Malzeme Mühendisliği Bölümü, İstanbul, Türkiye

Amaç: Bu çalışmanın amacı epilepsi tedavisinde yaygın olarak kullanılan valproatın (VPA) lokalize ve kontrollü salımını sağlayan, sentetik kökenli hidrojel tabanlı mikroiğneler geliştirmektir. Bu 3D mikroiğneler, içinde valproatın yüklendiği bizmut ferrit (BFO) manyetik nanopartiküllerden oluşmaktadır.

Gereç-Yöntem: İlaç enkapsüle edilmiş BFO nanopartiküllerini içeren jelatin metakrilat hidrojel bazlı mikroiğneler, Marmara Üniversitesi Nanoteknoloji ve Biyomalzemeler Uygulama ve Araştırma Merkezi (NBUAM) tarafından sentezlenmiştir. BFO nanopartikülleri ve VPA yüklü BFO nanopartiküllerin sitotoksisitesini test etmek için SH-SY5Y ve CCD-18Co hücreleri 96 kuyucuklu plaka üzerine her bir kuyucukta 2x104 hücre olacak şekilde ekilmiştir. Hücreler, CO2 inkübatöründe, %10 FDS içeren DMEM besiyerinde kültüre edilmiştir. DAPI boyaması kiti protokolüne uygun olarak yapılmıştır (Invitrogen, D3571). Hücre sayımları, ilaçla yüklenmiş BFO ve yalnızca BFO ile muamele edilen hücreler üzerinde 1. gün, 3. gün ve 7. günde MTT testi (Invitrogen, V13154) protokolüne uygun olarak yapılmıştır. Hücre sayımları için Synergy H1 Microplate Reader spektrofotometre (BioTek) kullanılmıştır. İstatistiksel analizler çift yönlü ANOVA testi kullanılmıştır.

Bulgular: Ön sonuçlar; valproatın BFO nanopartikülleri içinde başarılı bir şekilde kapsüllenmiş olduğunu göstermektedir. Valproat yüklenmiş nanopartikülleri içeren mikroiğneler başarılı bir şekilde üretilmiştir. SH-SY5Y ve CCD-18Co hücrelerinin, ilaç yüklü BFO nanopartikül uygulamasını takiben yapılan MTT testi ile deney gruplarında yüksek sağkalım olduğunu göstermiştir. Sağkalım deneyleri, hücrelerin>%95 canlı olduğu koşullarda yapılmıştır. İki hücre hattında da BFO'nun toksik etkisi olmadığı. SH-SY5Y hücrelerinde VPA yüklü BFO'nun hücre sayısını 50% azalttığı gösterilmiştir. VPA'nın CCD-18Co hücre çoğalmasını toksik etkisi bulunmamaktadir

Sonuç: Sonuçlarımız; epilepsi tedavisinde lokalize ve kontrollü ilaç salımı için toksisitesi düşük, valproat yüklü BFO nanopartikülleri içeren hidrojel tabanlı mikroiğnelerin geliştirilebileceğini, tedavinin hassasiyetini ve etkinliğini artırma potansiyeline sahip olabileceğini göstermektedir. İlaç yüklü BFO nanopartikülleri içeren hidrojel tabanlı mikroiğneler ile sistemik ilaç uygulaması ilişkilendirilen yan etkileri en aza indirgeyebilecektir.

Teşekkür: Bu çalışma, Tübitak 1004 projesi (23AG008) tarafından sağlanan bütçe ile desteklenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Bizmut Ferrit Nanopartikülleri, Sitotoksisite, Tedaviye Dirençli Epilepsi, Antinöbet İlaçlar

O70

DEVELOPMENT OF HYDROGEL-BASED MICRO-NEEDLES FOR CONTROLLED VALPROATE DELIVERY IN EPILEPSY TREATMENT

Zeynep Us[1], Zehra Kanlı[2], Banu Aydın[2], Rezzan Gülhan[1], Sule Ilgar[3], Zekiye Akdag[3], Yeliz Guldorum[3], Oguzhan Gunduz[3,4], Songul Ulag[3,4]

[1]Department of Medical Pharmacology, School of Medicine, Marmara University, Istanbul, Turkey

[2]Department of Biophysics, School of Medicine, Marmara University, Istanbul, Turkey

[3]Center for Nanotechnology & Biomaterials Application and Research (NBUAM), Marmara University, Istanbul, Turkey

[4]Department of Metallurgical and Materials Engineering, Faculty of Technology, Marmara University, Istanbul, Turkey

Objectives: The objective of this study is to develop 3D hydrogel-based micro-needles (of synthetic origin) that enable the localized and controlled release of valproate (VPA), a drug commonly used in epilepsy treatment. These 3D micro-needles are composed of bismuth ferrite (BFO) magnetic nanoparticles loaded with VPA.

Materials and Methods:T he drug-encapsulated BFO nanoparticles, which are used in the production of micro-needles, are synthesized by Marmara University Center for Nanotechnology & Biomaterials Application and Research (NBUAM) and incorporated into gelatin methacryloyl (GelMA) hydrogels. To examine the cytotoxicity of the BFO nanoparticles and VPA-loaded BFO nanoparticles SH-SY5Y and CCD-18Co cells were seeded in a 96-well plate at a density of 2x104 cells per well. The cells were cultured in a CO2 incubator in DMEM-high glucose medium containing 10% FBS. DAPI staining was performed according to the kit's protocol (Invitrogen, D3571). The MTT assay was performed on cells treated with drug-loaded BFO and BFO alone on days 1, 3, and 7 using the assays protocol (Invitrogen, V13154). The Synergy H1 Microplate Reader spectrophotometer (BioTek) was used for measurements.

Results: Preliminary results indicate successful encapsulation of valproate within BFO nanoparticles. The micro-needles, incorporating these drug-loaded nanoparticles, have been successfully fabricated. The MTT assay was performed for SH-SY5Y and CCD-18Co cells following the application of nanoparticles. In both cell lines, BFO does not exhibit any toxic effects. Valprote-loaded BFO reduces cell numbers by 50% in SH-SY5Y cells, while VPA does not have a toxic effect on CCD-18Co cell proliferation.

Conclusion: The development of hydrogel-based micro-needles incorporating valproate-loaded BFO nanoparticles represents a promising approach for localized and controlled drug delivery. These micro-needles have the potential to enhance precision and effectiveness of epilepsy treatment, minimizing side effects associated with systemic drug administration.

Acknowledgments: This study was supported by a grant from the Tubitak 1004 project (23AG008).

Keywords: Bismuth Ferrite Nanoparticles, Cytotoxicity, Treatment-Resistant Epilepsy, Antiseizure Drugs

S71

SIÇANLARDA İNTRASEREBROVENTRİKÜLER PLAZMİD VE PREFORMED FİBRİL ENJEKSİYONU İLE OLUŞTURULAN ALFASİNÜKLEİNOPATİ PARKİNSON HASTALIĞI MODELİNDE BRİMONİDİNİN OLASI NÖROPROTEKTİF ETKİSİNİN İNCELENMESİ

Gökçe ÇALIŞKAN[1], Karl Michael LUX[1], H. Güner ORHAN[1], Nargiz ZEYNALOVA[1], Ariyan TEIMOORI[1], Elif DEMİRTAŞ[1], Başak KANDEMİR[2], Ş. Remzi ERDEM[1]

[1]*Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji AD, ANKARA, Türkiye*

[2]*Başkent Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Moleküler Biyoloji ve Genetik AD, ANKARA, Türkiye*

Amaç: Sıçanlarda santral alfa-sinüklein pre-formed fibril (PFF) enjeksiyonu ile yaklaşık 6 ayda oluşturulduğu gösterilen Parkinson hastalığı sıçan modelinde bu sürecin plazmid ön-uygulaması ile daha kısa sürede oluşma ihtimalini araştırmak ve çeşitli çalışmalarda nöroprotektif etkisi gösterilmiş olan α2-adrenoseptör agonisti brimonidinin olası etkisini çeşitli davranış deneyleri aracılığıyla incelemektir.

Gereç-Yöntem: Bu çalışma Başkent Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu tarafından onaylanmış (DA20/15-14.09.2020) ve Başkent Üniversitesi Araştırma Fonunca desteklenmiştir. Çalışmada Sprague-Dawley sıçanlar (n=30, dişi/erkek, 4 aylık, 250-300 g) kullanıldı. Sıçanlar 5 homojen gruba rastgele olarak dağıtıldı (n=6); Kontrol, Sham, alfa-Sinüklein, alfa-Sinüklein+Brimonidin ve Brimonidin. alfa-Sinüklein gruplarına intraserebroventriküler (icv) plazmid (0,44 µL) ve 4 hafta sonra alfa-Sinüklein PFF (4 µL) uygulandı. Sham grubuna aynı hacimde salin uygulandı. Brimonidin gruplarına icv enjeksiyonun ilk gününden itibaren brimonidin tedavisi (1mg/kg, ip) başlandı. Etkilerin zamana bağımlılığını değerlendirmek için davranış testleri uygulamalardan 2 ve 4 ay sonra yapıldı. Sıçanlarda anksiyete durumu açık alan (AA) ve yükseltilmiş-artı-labirent (YAL), öğrenme-bellek performansı yeni nesne tanıma (YNT) ve Morris su labirenti (MSL) testleriyle değerlendirildi. Motor koordinasyonun değerlendirilmesinde dikey tele tutunma (DTT), yatay merdivende yürüme (YMY) ve rot-a-rod testleri kullanıldı. Motor-dışı otonomik disfonksiyon hot-plate testi ile değerlendirildi. Veriler ortalama±SEM olarak ifade edildi. Tekrarlı ölçümlerin analizi çift yönlü ANOVA (+Tukey/Sidak) ile değerlendirildi.

Bulgular: alfa-Sinüklein grubunda 2. aydaki anksiyete düzeyi diğer gruplara göre, AA testinde daha fazla (10±2,1 vs 16,2±3,5 sn kontrol, $p<0.05$), YAL testinde ise benzer bulundu. alfa-Sinüklein uygulamasının YNT ve MSL düzeneklerinde tüm ölçüm zamanlarında öğrenme-bellek performansını bozduğu saptandı. DTT ve YMY alfa-sinüklein grubunda motor koordinasyonun 2. ayda bozulduğunu gösterirken, rot-a-rod testi motor diskoordinasyonun özellikle 4. ayda kötüleştiğini (5,8±2,8 vs 42,3±3,8 sn kontrol, $p>0,05$) kanıtladı. Brimonidin tedavisi otonomik-disfonksiyon dışında alfa-sinüklein uygulamasına bağlı hiçbir bozulmayı (7,3±0,6 vs 2,2±0,2 sn, kontrol, $p<0,05$) vs düzeltmedi.

Sonuç: Bu çalışmada, plazmid ile kombine alfa-sinüklein PFF uygulamasının literatürdekilere göre daha kısa sürede alfa-sinükleionopati Parkinson modeli oluşturduğu gösterilmiştir. Brimonidin tedavisi alfasinükleinopatinin oluşturduğu bilişsel ve motor bozulmaları düzeltememiş, sadece nosisepsiyondaki kötüleşmeyi düzeltmiştir.

Anahtar Kelimeler: Parkinson hastalığı, Alfa-sinükleinopati, Alfa-sinüklein pre-formed fibril, Brimonidin, Parkinson sıçan modeli

O71

INVESTIGATION OF THE POSSIBLE NEUROPROTECTIVE EFFECT OF BRIMONIDINE IN A ALPHASYNUCLEINOPATHY PARKINSON'S DISEASE MODEL CREATED BY INTRACEREBROVENTRICULAR PLASMID AND PRE-FORMED FIBRIL INJECTION IN RATS

Gökçe ÇALIŞKAN[1], Karl Michael LUX[1], H. Güner ORHAN[1], Nargiz ZEYNALOVA[1], Ariyan TEIMOORI[1], Elif DEMİRTAŞ[1], Başak KANDEMİR[2], Ş. Remzi ERDEM[1]

[1]Baskent University Faculty of Medicine Department of Medical Pharmacology, Ankara.

[2]Baskent University Faculty of Science and Letters Department of Molecular Biology and Genetics, Ankara.

Objectives: Central alpha-synuclein pre-formed fibril (PFF) application produces Parkinson's disease rat model in approximately 6 months. We aimed to investigate the possibility of accelerating this process with plasmid pre-application, and to examine the possible protective effect of α2-adrenoceptor agonist brimonidine reported to be neuroprotective in various studies. We tested this novel model by several behavioral experiments

Materials-Methods: This study was approved by Baskent University Ethical Committee for Experimental Research on Animals (Project no: DA20/15) and supported by Baskent University Research Fund. In this study, Sprague Dawley rats (n=30, female/male, 4 months old, 250-300 g) were used. Rats were randomly distributed to 5 homogeneous groups (n=6); Control, Sham, alpha-Synuclein, alpha-Synuclein+Brimonidine and Brimonidine. Alpha-Synuclein groups received intracerebroventricular (icv) plasmid (0.44µL) and 4 weeks later alpha-Synuclein PFF (4µL, icv). Sham group received the same volume of saline. Brimonidine treatment (1mg/kg, ip) started in related groups with the first icv injection. To evaluate time-dependence, behavioral tests were conducted 2 and 4 months after the applications. Anxiety was evaluated with open-field (OF) and elevated-plus-maze (EPM), learning-memory performance was evaluated with novel-object-recognition (NOR) and Morris water maze (MWM) tests. Vertical-grid (VG), horizontal ladder (HL) and rot-a-rod tests were used to evaluate motor coordination. Non-motor autonomic dysfunction was evaluated by hot-plate test. Data expressed as mean±SEM were analyzed by two-way ANOVA for repeated-measures (+Tukey/Sidak).

Results: Alpha-Synuclein group showed higher anxiety than other groups in OF (10±2.1 vs 16.2±3.5sec Control,$p<0.05$) but similar in EPM at 2nd month. alpha-Synuclein impaired learning-memory performance at all times in NOR and MWM. alpha-Synuclein impaired motor coordination, determined by VG and HL at 2nd month, but by rot-a-rod test at 4th month (5.8±2.8 vs 42.3±3.8sec Control,$p>0.05$). Brimonidine treatment did not correct any alpha-synuclein-induced impairment except for nociception (7.3±0.6 vs 2.2±0.2sec, Control,$p<0.05$).

Conclusion: We showed that alpha-synuclein PFF with plasmid pre-application produced alpha-synucleionopathy Parkinson model in a shorter time than reported. Brimonidine could not correct the cognitive and motor impairments caused by alphasynucleinopathy, but only improved nociception.

Keywords: Parkinson's disease, Alpha-synucleinopathy, Alpha-synuclein pre-formed fibril, Brimonidine, Parkinson's rat model

S72

SIÇANLARDA ANOSMİ İLE BİLİŞSEL İŞLEV BOZULMASI ARASINDAKİ İLİŞKİNİN ARAŞTIRILMASI

Bildiri sunulmamıştır.

O72

INVESTIGATION OF THE RELATIONSHIP BETWEEN ANOSMIA AND COGNITIVE DYSFUNCTION IN RATS

Abstract was not presented.

S73

FERRİK DERİSOMALTOZ'UN DEMİR SÜKROZ İLE KARŞILAŞTIRILDIĞINDA DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ OLAN HASTALARDA ETKİLİLİĞİ VE GÜVENİLİRLİĞİ: RANDOMİZE KONTROLLÜ ÇALIŞMALARIN SİSTEMATİK DERLEMESİ VE META-ANALİZİ

Lokman Hekim TANRIVERDI[1], Ahmet SARICI[2], Feyzullah AKSAN[3], Adrian V. HERNANDEZ[4]

[1]*İnönü Üniversitesi, Malatya, Türkiye*

[2]*Malatya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Malatya, Türkiye*

[3]*Stony Brook University, New York, Amerika Birleşik Devletleri*

[4]*University of Connecticut, Connecticut, Amerika Birleşik Devletleri*

Amaç: Demir eksikliği anemisi (DEA) sık karşılaşılan bir durumdur. Ferrik derisomaltoz (FDM) ve demir sükroz (DS) oral tedaviyei tolere edemeyen hastalarda yaygın olarak kullanılan tedavilerdir. Ancak literatürde hangiparenteral formun etkililik ve güvenirlik açısından üstün olduğu konusunda çelişkili sonuçlar bulunmaktadır. Çalışmamızda, bu ilaçların etkililik ve güvenirliklerini değerlendirmek için randomize kontrollü çalışmaların (RKÇ) sistematik derlemesi ve meta-analizi yapıldı.

Yöntem: DEA hastalarında FDM ile IS'nin etkinlik ve/veya güvenlik açısından karşılaştırıldığı RCT'leri araştırmak için Ovid MEDLINE, Web of Science, PubMed ve Cochrane Central veritabanlarını 2022 Şubat ayına kadar taradık. Birincil etkinlik sonucu, 4. haftada hemoglobin (Hb) düzeylerindeki değişim, güvenlik sonucu ise bir standartlaştırılmış Tıbbi Düzenleme Faaliyetleri İçin Tıbbi Sözlük (MedDRA) terim seti ile tanımlanan hipersensitiviteye bağlı advers olaylardı. Meta-analizler için ters varyans random etkiler modeli kullanıldı. Kanıt kesinliğini (KK) değerlendirmek için Tavsiyelerin Derecelendirilmesi, Değerlendirilmesi, Geliştirilmesi ve Değerlendirilmesi (GRADE) metodolojisi kullanıldı.

Bulgular: Beş RKÇ çalışma dahil edildi: ikisi genel DEA (n=1994), ikisi diyaliz dışı kronik böbrek hastalığı (n=1542) ve biri hemodiyaliz hastaları (n=344) üzerinde yapılmıştı. FDM ile IS'nin tüm değerlendirilen sonuçlar üzerindeki etkisi konusunda kanıt çok belirsizdi: 4. haftadaki Hb değişimi (ortalama fark [MD] 0.09 g/dL, %95 CI -0.33, 0.52, çok düşük KK) iken 8. haftada (MD 0.04 g/dL, %95 CI -0.08, 0.15, çok düşük KK), diğer yandan Hb düzeylerinde 2 g/dL artış oranı 4. haftada (risk oranı [RR] 1.16, %95 CI 0.97, 1.38, çok düşük KK) iken 8. haftada (RR 1.00, %95 CI 0.93, 1.07, çok düşük KK) benzerlik gösterdi. Benzer sonuç, hipersensitiviteye bağlı advers olay sıklığı (RR 0.83, %95 CI 0.25, 2.68, çok düşük KK) ve anafilaktik reaksiyon ilişkili yan tesirlerde (RR 0.38, %95 CI 0.08, 1.72, çok düşük KK) saptandı. Etiyoloji ve yanlılık riskine ait alt grup analizleri, ana analizlerle tutarlıydı.

Sonuç: FDM ile IS arasındaki etkileşimlerin IDA tedavisinde sonuçlar üzerinde çok az veya hiç etkisi olmadığı bulundu. Çok düşük KK nedeniyle etkililik ve güvenirlik ile ilgili değerlendirmede bulunabilmek için yeni çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Protokol Kaydı: PROSPERO (CRD42022311652).

NOT: Bu çalışma, İnönü Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi'nden (Proje no: TSA-2022-2905) bir araştırma fonu ile desteklenmiştir.

Anahtar Kelimeler: ferrik derisomaltoz, demir sükroz, demir isomaltozid, demir eksikliği anemisi, meta analiz

O73

EFFICACY AND SAFETY OF FERRIC DERISOMALTOSE VERSUS IRON SUCROSE IN PATIENTS WITH IRON DEFICIENCY ANEMIA: A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS OF RANDOMIZED CONTROLLED TRIALS

Lokman Hekim Tanriverdi[1,*], Ahmet Sarici[2], Feyzullah Aksan[3], Adrian V. Hernandez[4]

[1]Department of Medical Pharmacology, İnönü University, Faculty of Medicine, Malatya, 44100, Türkiye.

[2]Division of Hematology, Malatya Research and Training Hospital, Malatya, 44100, Türkiye.

[3]Department of Internal Medicine, Stony Brook University Hospital, Stony Brook, NY 11794, USA.

[4]Health Outcomes, Policy, and Evidence Synthesis (HOPES) Group, University of Connecticut School of Pharmacy, 69 N Eagleville Rd U-3092, Storrs, CT 06269, USA.

Objectives: Iron deficiency anemia (IDA) is a common condition, and ferric derisomaltose (FDM) and iron sucrose (IS) are commonly used treatments. There are conflicting results on which treatment is superior. We performed a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials (RCTs) to assess efficacy and safety of these treatments.

Materials-Methods: We searched Ovid MEDLINE, Web of Science, Pubmed, and The Cochrane Central Register of Controlled Trials until February 20, 2022 for RCTs comparing the efficacy and/or safety of FDM vs. IS in patients with IDA. The primary efficacy outcome was the change in hemoglobin (Hb) levels at week 4, and the safety outcome was hypersensitivity-related adverse events (AEs), as defined by a standardized set of Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) terms. Inverse variance random effects models were used for meta-analyses. We assessed the overall risk of bias (RoB) using the Cochrane RoB2 tool. Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluations methodology was used to assess certainty of evidence.

Results: Five RCTs were included: two in general IDA (n=1994), two in non-dialysis chronic kidney disease (n=1542), and one in hemodialysis patients (n=344). FDM non-significantly increased Hb change at week 4 (mean difference [MD] 0.09 g/dL, 95% CI -0.33 to 0.52; I2 = 84%, low certainty of evidence) or week 8 (MD 0.04 g/dL, 95% CI -0.08 to 0.15; I2 = 0%, low certainty of evidence) vs. IS. FDM non-significantly increased the risk of 2 g/dL increase in Hb levels at 4 weeks by 16% vs. IS (relative risk [RR] 1.16, 95% CI 0.97 to 1.38; I2 = 70%, low certainty of evidence), and no effect at 8 weeks (RR 1.00, 95% CI 0.93 to 1.07; I2 = 0%, low certainty of evidence) vs. IS. There were non-significant reductions in hypersensitivity-related (RR 0.83, 95% CI 0.25, to 2.68; I2 = 0%, low certainty of evidence), and anaphylactic-related AEs (RR 0.38, 95% CI 0.08 to 1.72; I2 = 0%, low certainty of evidence) between FDM and IS. Subgroup analyses by etiology and RoB were consistent with main analyses. RoB for Hb and safety related parameters were high/some concerns in 3/2 and 4/1 RCTs, respectively.

Conclusions: We found that FDM and IS had similar efficacy and safety profiles for the treatment of IDA. Additional data are needed to determine their efficacy and safety due to very low certainty of evidence.

Protocol Registration: PROSPERO (CRD42022311652).

Funding: This study was supported by a research grant from İnönü University Scientific Research Projects Unit (Project no: TSA-2022-2905).

Keywords: ferric derisomaltose, iron sucrose, iron isomaltoside, iron deficiency anemia, meta analysis

S74

KLİNİK ARAŞTIRMALARDA GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ: TÜRKİYE'DE MEVZUAT YENİLİKLERİ VE SONUÇLARI

Demet Döndü KASIM[1], Zühal KALTUŞ[2], Ezgi EROĞLU[3], Berna SALMAN[4], Mehtap ÖZTÜRK[4], Mehmet Vehbi DERELİ[5], Nefise Esra ÇELİK[4], Özlem TOPRAK İKİDAĞ[4], Musa Ilker DURAK[4], Asım HOCAOĞLU[4]

[1]Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu, ÇANKAYA, Türkiye

[2]T.C. Sağlık Bakanlığı Eskişehir Şehir Hastanesi, Eskişehir, Türkiye

[3]Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu, Ank, Türkiye

[4]Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu, Ankara, Türkiye

[5]Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu, Ankara , Türkiye

Amaç: Beşerî tıbbi ürünlerin (ilaç) güvenlilik profilini anlamak ve etkili risk yönetimi stratejileri sağlamak için ruhsat öncesi ve sonrasında güvenlilik değerlendirmesine ihtiyaç vardır. Ülkemizde ilaçların ruhsat sonrası advers etki yönetimi Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM) tarafından yönetilmektedir. İlaçların ruhsat öncesi yapılan klinik araştırmalardan elde edilen güvenlilik bildirimleri ise TİTCK Klinik Araştırmalar Dairesine sunulmaktadır. Bu çalışma ile klinik araştırmalardan elde edilen güvenlilik bildirimleri hakkında yapılan mevzuat değişikliklerin incelenmesi bununla birlikte mevzuat değişikliklerinin güvenlilik bildirimlerine etkisinin ve sonuçlarının değerlendirilmesi amaçlanmaktadır.

Gereç-Yöntem: Bilindiği üzere Beşerî Tıbbi Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik'in 27 Mayıs 2023 tarihinde yayımlanarak Avrupa Birliği Direktifi 2014/536 ile uyumlu hale gelmiştir. Söz konusu Yönetmeliğin onuncu bölümü ile klinik araştırmalardan elde edilen güvenlilik bildirimleri düzenlenmiştir. Bu bağlamda, 01.01.2019-30.09.2023 tarihleri arasında sunulan güvenlilik bildirim verileri tanımlayıcı olarak değerlendirilmiş ve ayrıca; 01.01.2023-30.09.2023 arası TİTCK Klinik Araştırmalar Dairesi'ne bildirilen Şüpheli Beklenmeyen Advers Olay bildirimlerine ait veri tabanı bilgileri detaylı olarak incelenmiştir.

Bulgular: Yeni Yönetmelik öncesi ve sonrası veriler değerlendirildiğinde 2019-2023 Mayıs arasında 7891 SUSAR bildirimi yapıldığı Mayıs 2023 ten günümüze kadar yurtdışından gelen SUSAR'lar ile birlikte 1420 SUSAR bildirimi yapıldığı görülmüştür. SUSAR'ların araştırma ürünü ile ilişkisi hem araştırmacı hem de destekleyici tarafından ayrı ayrı değerlendirilen bir parametredir. Tarafımıza sunulan SUSAR başvurularında araştırmacının advers olayı araştırma ürünü ile ilişkili bulduğu durumların %20.07'si destekleyici tarafından ilişkili, %43.37'si ilişkisiz ve %36.56'sı ek izlem gerektiren durum olarak belirtilmiştir. Bu durum da her bir SUSAR'ın veri tabanında mutlaka doğru bilgiler ile kayıt altına alınması gerekliliğini göstermektedir.

Sonuç: Klinik araştırmalardan elde edilen güvenlilik verilerinin değerlendirilmesi gönüllülerin korunması hususunda ayrı bir öneme sahiptir. Araştırmalardan elde edilen güvenlilik verilerinin zamanında ve doğru değerlendirilmesi ile kamu sağlığı en üst seviyede korunabilmekte ve otoritenin proaktif olarak önlem alması sağlanabilmektedir. Bu verilerin değerlendirilmesinin zamanında ve doğru yapılabilmesi ise ancak veri girişi ve takibi kolay, sinyal uyarısı veren gelişmiş veri tabanı alt yapısı ile olabilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Klinik Araştırmalar, Güvenlilik Bildirimleri, Veri Tabanı, Yönetmelik

O74

CLİNİCAL TRİAL SAFETY NOTİFİCATİONS: REGULATORY CHANGES AND THEİR IMPLİCATİONS İN TURKEY

Demet Döndü KASIM[1], Zühal KALTUŞ[2], Ezgi EROĞLU[1], Berna SALMAN[1], Mehtap ÖZTÜRK[1], Mehmet Vehbi DERELİ[1], Nefise Esra ÇELİK[1], Özlem TOPRAK İKİDAĞ[1], Elif İnci ERGÖNÜL[1], Musa İlker DURAK[1], Asım HOCAOĞLU[1]

[1]Turkish Medicines and Medical Devices Agency

[2]T.C. Ministry of Health, Eskişehir City Hospital

Objective: To understand the safety profile of human medicinal products (drugs)* and provide effective risk management strategies, safety assessments are needed both before and after licensing. In Turkey, post-licensing adverse event management for drugs is overseen by the Turkish Pharmacovigilance Center (TUFAM). Safety notifications obtained from pre-licensing clinical trials are submitted to the Turkish Medicines and Medical Devices Agency (TMMDA). This study aims to examine the regulatory changes related to safety notifications obtained from clinical trials and evaluate the impact and outcomes of these regulatory changes.

Materials and Methods: As known, the Regulation on Clinical Trials of Human Medicinal Products was published on May 27, 2023, aligning with the European Union Directive 2014/536. The regulation includes provisions regarding safety notifications obtained from clinical trials in its tenth section. In this context, safety notification data submitted between January 1, 2019, and September 30, 2023, were descriptively analyzed. Additionally, the database information of Suspected Unexpected Serious Adverse Event (SUSAR) notifications reported to the TMMDA between January 1, 2023, and September 30, 2023, was examined in detail.

Results: When evaluating data before and after the new Regulation, it was observed that a total of 7,891 SUSAR reports were made between 2019 and May 2023, and an additional 1,420 SUSAR reports were received from abroad since May 2023. The relationship of SUSARs with the investigational product is assessed separately by both the investigator and the sponsor. Among the SUSAR submissions received by us, 20.07% were considered related by the investigator, 43.37% were deemed unrelated, and 36.56% were categorized as requiring further monitoring. This highlights the necessity of accurately recording each SUSAR with correct information in the database.

Conclusion: The evaluation of safety data obtained from clinical trials holds particular importance in safeguarding the well-being of volunteers. Timely and accurate assessment of safety data from trials can ensure the highest level of public health protection and enable authorities to take proactive measures. However, the timely and accurate evaluation of this data can only be achieved through easy data entry and monitoring, supported by an advanced database infrastructure that provides signal alerts.

Keywords: Clinical Trials, Safety Notifications, Database, Regulation

S75

NADİR HASTALIKLARDA KLİNİK ARAŞTIRMALAR: TÜRKİYE'DEKİ GÜNCEL DURUM

Ezgi EROĞLU[1], Elif Inci ERGÖNÜL[1], Musa Ilker DURAK[1], Asım HOCAOĞLU[2]

[1]*Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu, Ankara, Türkiye*

[2]*Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu, Ankara, Amerika Birleşik Devletleri*

Amaç: Nadir hastalıklar genel nüfusa kıyasla az sayıda insanda görülen ancak günümüzde küresel anlamda çok sayıda kişiyi etkileyen hastalıklardır. Ülkemizin coğrafi konumu ile birlikte nüfusun da fazla olması nedeni ile ülkemizde nadir hastalıkların çeşitliliği ve görülme insidansı fazladır. Çalışmamızda, Türkiye'de yürütülen nadir hastalıklara ait klinik araştırmaların istatistiki verilerinin sunulması amaçlanmaktadır.

Gereç-Yöntem: Araştırma 01.01.2019-30.09.2023 tarihlerini kapsayan kesitsel bir çalışmadır. İlgili tarihlerde Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu (TİTCK) Klinik Araştırmalar Daire Başkanlığı'na yapılan başvurular Klinik Araştırmalar Modülü (KAM) üzerinden değerlendirilmiştir.

Bulgular: Nadir hastalıklarda yapılan klinik araştırmalar yıllara göre değerlendirildiğinde en fazla sayıda başvurunun 2020 yılında yapıldığı belirlenmiştir (%52). Araştırmaların fazları incelendiğinde ise faz III klinik araştırmaların yoğunlukta olduğu görülmüştür (%66). Pediatrik çalışmaların (%52), yetişkin çalışmalarına (%48) oranla daha fazla olduğu tespit edilmiştir. Yapılan klinik araştırmaların çoğunluğu hematoloji alanındadır (%39). Yapılan başvuruların, %62'si devam etmekte iken %14'ü tamamlanmıştır. Bununla birlikte bu grup araştırmalarda araştırma ürünü olarak genellikle biyoteknolojik ürünlerin kullanıldığı görülmüştür. Araştırılan tıbbi durumlara bakıldığında ise en çok araştırılan nadir hastalıkların Hemofili, Talasemi ve Nörolojik kas hastalıkları olduğu anlaşılmaktadır.

Sonuç: Uluslararası düzenlemelere uyumlu mevzuatın olması, yetkin araştırmacıların, kalifiye personelin ve alt yapının uygun olması nadir hastalıklarda yapılan klinik araştırma başvurularının artmasına olanak sağlamıştır. Ülkemizin de yer alacağı çok merkezli klinik araştırmaların teşvik edilmesiyle birlikte bu sayıların daha da artması beklenmektedir. Bu artışın ülkemiz için önemi ise tedavisi henüz bulunmayan nadir hastalıklara sahip gönüllülerin yeni tedavi yaklaşımlarına erken dönemde erişiminin sağlanabilecek olmasıdır.

Anahtar Kelimeler: nadir hastalık, klinik araştırmalar, TİTCK

O75

CLINICAL TRIALS IN RARE DISEASES: CURRENT SITUATION IN TURKEY

Ezgi EROGLU[1], Elif Inci ERGONUL[1], Musa Ilker DURAK[1], Asım HOCAOGLU[1]

[1]Turkish Medicines and Medical Devices Agency, Ankara

Objectives: Rare diseases by definition are conditions that affect small numbers of people compared to the general population, but today affect a large number of people globally. Due to our country's geographical location and high population, the diversity and incidence of rare diseases are high. Our study aims to present statistical data on clinical trials on rare diseases conducted in Turkey.

Materials-Methods: The research is a cross-sectional study covering 01.01.2019-30.09.2023. Applications made to the Turkish Medicines and Medical Devices Agency, Clinical Research Department on the relevant dates were evaluated through the Clinical Research Module.

Results: When clinical trials in rare diseases were evaluated by years, it was determined that the highest number of applications were made in 2020 (52%). When the phases of the research were examined, it was seen that phase III clinical trials were predominant (66%). It was found that there were more pediatric studies (52%) than adult studies (48%). The majority of clinical research conducted is in the field of hematology (39%). While 62% of the applications are ongoing, 14% have been completed. However, it has been observed that biotechnological products are generally used as research products in this group of studies. When we look at the medical conditions researched, it is understood that the most researched rare diseases are Hemophilia, Thalassemia, and Neurological muscle diseases.

Conclusions: The existence of legislation compatible with international regulations, competent researchers, qualified personnel and appropriate groundwork has enabled the increase in clinical research applications in rare diseases. These numbers are expected to increase further with the encouragement of multi-center clinical research in which our country will also take part. The importance of this increase for our country is that volunteers with rare diseases for which there is no cure will be able to have early access to new treatment approaches.

Keywords: rare diseases, clinical trials, TITCK

S76

BİYOTEKNOLOJİK VE BİYOLOJİK ÜRÜNLER İLE KLİNİK ARAŞTIRMALAR: TÜRKİYE'DEKİ GÜNCEL DURUM

Zühal KALTUŞ[1], Demet Döndü KASIM[1], Mehtap ÖZTÜRK[1], Elif Inci ERGÖNÜL[1], Musa Ilker DURAK[2], Asım HOCAOĞLU[2]

[1]*Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu Klinik Araştırmalar Dairesi, Ankara, Türkiye*

[2]*Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu, Ankara, Türkiye*

Amaç: Son yıllarda biyoteknolojik ilaçların araştırma, geliştirme ve üretim faaliyetlerinin tüm dünyada hız kazanması, hastalıklara karşı yeni ilaçların geliştirilmesinde biyoteknolojik yöntemlerin giderek konvansiyonel yöntemlerden daha fazla kullanılması ve biyobenzer ürünlerin sayısının da her geçen gün artması nedeniyle bu ürünlerle yapılan klinik araştırmalar da önem kazanmıştır. Çalışmamızda, Türkiye'de yürütülen biyoteknolojik ürünlere ait klinik araştırmaların istatistiki verilerinin sunulması amaçlanmaktadır.

Gereç-Yöntem: Araştırma 01.01.2019-30.09.2023 tarihlerini kapsayan kesitsel bir çalışmadır. İlgili tarihlerde TİTCK Klinik Araştırmalar Daire Başkanlığı'na yapılan başvurular Klinik Araştırmalar Modülü (KAM) üzerinden değerlendirilmiştir. İlgili araştırmalar faz, araştırma alanı ve gönüllü sayısı açısından değerlendirilmiştir.

Bulgular: Ülkemiz klinik araştırmalar mevzuatı uluslararası düzenlemeler ile uyumludur. Biyoteknolojik ürünlere ilişkin klinik araştırma başvuruları incelenirken yerel mevzuatımızın yanında FDA ve EMA tarafından yayımlanan araştırma ürününe özgü kılavuzlardan da faydalanılmaktadır. Araştırma izinleri ilgili değerlendirmeler doğrultusunda verilmektedir. Araştırma başvurularının fazları incelendiğinde % 64'ünün Faz 3, % 26'sının Faz 2, % 5,5'inin Faz 1, %3,5'unun beşeri tıbbi ürünlerin gözlemsel çalışması ve % 1'inin düşük riskli bilimsel çalışma olduğu görülmektedir. Bu grup araştırma ürünlerinin genellikle nadir hastalıklar ile yapılan klinik araştırmalarda kullanıldığı görülmektedir. Bununla birlikte araştırma alanları incelendiğinde onkoloji, hematoloji ve enfeksiyon hastalıklarının yoğunlukta olduğu görülmüştür. Ülkemizde 01.01.2019-30.09.2023 tarihleri arasında bu araştırmalara yaklaşık 124318 gönüllünün katıldığı görülmektedir.

Sonuç: Biyoteknolojik ürünlerin araştırılması ve geliştirilmesinin tüm dünya ile birlikte ülkemizde de hız kazanması; bu konudaki bilgi birikiminin (know-how), alt yapının, kalifiye personel sayısının artmasına ve böylece hastaların yeni biyoteknolojik yöntemlerle geliştirilen tedavi yaklaşımlarına erken dönemde erişmesine katkıda bulunacaktır.

Anahtar Kelimeler: Biyoteknolojik, biyolojik ilaç, klinik araştırma, TİTCK

O76

CLINICAL RESEARCH WITH BIOTECHNOLOGICAL AND BIOLOGICAL PRODUCTS: CURRENT SITUATION IN TURKEY

Zuhal Kaltus

Turkish Medicines and Medical Devices Agency, Ankara, Turkey

Eskisehir city Hospital, Eskisehir, Turkey

Objectives: In recent years, research, development and production activities of biotechnological drugs have accelerated all over the world. Clinical research on biotechnological drugs has also gained importance since biotechnological methods are used more than conventional methods in the development of new drugs against diseases and the number of biosimilar products has increased.Our study aims to present statistical data from clinical research on biotechnological products conducted in Turkey.

Materials-Methods: The research is a cross-sectional study covering 01.01.2019-30.09.2023. Applications made to the Turkish Medicines and Medical Devices Agency, Clinical Research Department on the relevant dates were assessed through the Clinical Research Module. Relevant studies were evaluated in terms of phase, research area and number of volunteers.

Results: Our country's clinical research legislation is compatible with international regulations. While examining clinical research applications for biotechnological products, in addition to our local legislation, research product-specific guidelines published by the FDA and EMA are also used. Research permissions are given in line with relevant evaluations. When the phases of research applications are examined, it was found that the majority of the applications was for Phase 3 studies (64%) followed by Phase 2 (26%), Phase 1 (5,5%), observational studies of medicinal products for human use (3.5%) and low-risk scientific studies (1%). It has been determined that this group of research products are generally used in clinical research on rare diseases. However, when the research areas were examined, it was observed that oncology, hematology and infectious diseases were concentrated. It was found that approximately 124318 volunteers participated in these studies between 01.01.2019 and 30.09.2023 in our country.

Conclusion: Research and development of biotechnological products is gaining momentum in our country as well as in the rest of the world; This will contribute to increasing the know-how, infrastructure and number of qualified personnel on this subject, and thus providing early access for patients to treatment approaches developed with new biotechnological methods.

Keywords: Biotechnological, biological drug, clinical research, TITCK

S77

DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİNDE FERRİK KARBOKSİMALTOZ VE DEMİR SÜKROZUN ETKİLİLİĞİ: RANDOMİZE KONTROLLÜ ÇALIŞMALARIN SİSTEMATİK DERLEMESİ VE META-ANALİZİ

Lokman Hekim TANRIVERDI[1], Ahmet SARICI[2]

[1]*İnönü Üniversitesi, Malatya, Türkiye*

[2]*Malatya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Malatya, Türkiye*

Amaç: Bu meta-analiz, demir eksikliği anemisi (DEA) olan hastalarda yaygın olarak kullanılan iki intravenöz demir preparatı olan ferrik karboksimaltoz (FCM) ve demir sükrozun (IS) etkinliğini kapsamlı bir şekilde karşılaştırmayı amaçlamaktadır.

Gereç-Yöntem: Bu sistematik derlemenin raporlanmasında PRISMA Bildirisi standartları esas alınmıştır. DEA'lı yetişkin hastalarda FCM ve IS tedavilerini doğrudan karşılaştıran randomize kontrollü çalışmaları (RCT'ler) belirlemek için PubMed, Ovid Medline, Web of Science, Scopus ve Cochrane Library gibi elektronik veri tabanları kullanılarak sistematik ve kapsamlı bir literatür taraması yapılmıştır. Birincil sonuç ölçütleri, takip sırasında hemoglobindeki değişim. Cochrane Risk of Bias (RoB) 2 aracı, RKÇ'ler arasında RoB'yi değerlendirmek için kullanılmıştır.

Bulgular: Çalışmamız, toplam 4734 katılımcıyı içeren on iki RKÇ'yi kapsamaktadır. Genel olarak, FCM uygulaması -anemi etiyolojisine bakılmaksızın- IS ile karşılaştırıldığında takip süresi boyunca hemoglobin seviyelerinde (ortalama fark [MD] = 0,43 g/dL, %95 güven aralığı [CI] = 0,00-0,86, p<0,05) ve ferritin seviyelerinde anlamlı olmayan bir artışla sonuçlanmıştır. Ancak, özellikle jinekolojik rahatsızlıkları olan hastalar incelendiğinde, FCM'nin hem hemoglobin (MD=0,77 g/dL, %95 GA=0,10-1,44, p<0,01) hem de serum ferritin düzeylerinde (MD=41,03 ng/mL, %95 GA=16,23-65,83, p<0,01) anlamlı bir artış gösterdiği dikkate değer bir bulgu ortaya çıkmıştır. Ayrıca, normal hemoglobin seviyelerine ulaşan hastaların analizi, IS ile karşılaştırıldığında FCM lehine tutarlı ve olumlu sonuçlar göstermiştir (risk oranı = 2,92 g/dL, %95 GA=1,99-4,27, p<0,01). Dahil edilen çalışmalar arasında RoB değerlendirildiğinde, hemoglobinle ilgili sonuçlar için bir çalışmada düşük risk, altı çalışmada bazı endişeler ve beş çalışmada yüksek RoB olduğu ortaya çıkmıştır.

Sonuç: Bu sistematik derleme ve meta-analiz, özellikle demir eksikliği anemisinin altında yatan jinekolojik rahatsızlıkları olan hastalarda hemoglobin ve ferritin düzeylerini iyileştirmede FCM'nin IS'ye üstünlüğünü destekleyen ikna edici kanıtlar sunmaktadır. Her iki demir preparatı da genel popülasyonda benzer etkililik gösterirken, bulgular bu tedaviler arasında seçim yaparken aneminin spesifik etiyolojisini göz önünde bulundurmanın önemini vurgulamaktadır.

PROSPERO: CRD42022337858.

NOT: Bu çalışma, İnönü Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenen bir araştırma projesiyle desteklenmiştir (Proje no: TSA-2022-2905).

Anahtar Kelimeler: ferrik karboksimaltoz, demir sükroz, demir eksikliği anemisi, meta analiz

O77

EFFICACY OF FERRIC CARBOXYMALTOSE AND IRON SUCROSE IN IRON-DEFICIENT ANEMIA: A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS OF RANDOMIZED CONTROLLED TRIALS

Lokman Hekim Tanriverdi[1], Ahmet Sarici[2]

[1]Department of Medical Pharmacology, İnönü University, Faculty of Medicine, Malatya, 44100, Türkiye.

[2]Division of Hematology, Malatya Research and Training Hospital, Malatya, 44100, Türkiye.

Objective: This meta-analysis aims to comprehensively compare the efficacy of two commonly used intravenous iron preparations, ferric carboxymaltose (FCM) and iron sucrose (IS) in patients with iron-deficient anemia (IDA).

Materials-Methods: The reporting of this systematic review was guided by the standards of PRISMA Statement. A systematic and comprehensive literature search was conducted using electronic databases including PubMed, Ovid Medline, Web of Science, Scopus, and the Cochrane Library to identify randomized controlled trials (RCTs) directly comparing FCM and IS treatments in adult patients with IDA. Primary outcome measures, change in hemoglobin during follow-up. Cochrane Risk of Bias (RoB) 2 tool was used to assess RoB across the RCTs.

Results: The meta-analysis encompasses twelve RCTs, comprising a total of 4734 participants. Overall, FCM administration resulted in a nonsignificant increase in hemoglobin levels (pooled mean difference [MD]=0.43 g/dL, 95% confidence interval [CI] = 0.00 to 0.86, $p<0.05$) and ferritin levels during the follow-up period compared to IS, regardless of the etiology of anemia. However, a notable finding emerged when examining patients specifically with gynecological disorders, where FCM demonstrated a significant increase in both hemoglobin (pooled MD=0.77 g/dL, 95% CI=0.10 to 1.44, $p<0.01$) and serum ferritin levels (pooled MD=41.03 ng/mL, 95% CI=16.23 to 65.83, $p<0.01$). Furthermore, the analysis of patients achieving normal hemoglobin levels indicated consistent and favorable outcomes in favor of FCM (pooled risk ratio=2.92 g/dL, 95% CI=1.99 to 4.27, $p<0.01$) compared to IS. An assessment of RoB across the included studies revealed that one study had low risk, six studies had some concerns, and five studies had a high RoB for hemoglobin-related outcomes.

Conclusions: This systematic review and meta-analysis provide compelling evidence to support the superiority of FCM over IS in improving hemoglobin and ferritin levels, particularly among patients with gynecological disorders underlying iron deficiency anemia. While both iron preparations demonstrated comparable effectiveness in the general population, the findings underscore the importance of considering the specific etiology of anemia when choosing between these treatments.

PROSPERO: CRD42022337858.

Funding: This study was supported by a research grant from İnönü University Scientific Research Projects Unit (Project no: TSA-2022-2905).

Keywords: ferric carboxymaltose, iron sucrose, iron-deficient anemia, meta analysis

S78

BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ ANKARA HASTANESİ KLİNİK ECZACILIK VE İLAÇ DANIŞMA MERKEZİ HİZMETLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Aysel PEHLİVANLI, Hilal AKYEL, **Bilgen BAŞGUT**

Başkent Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı, ANKARA, Türkiye

Amaç: Bu çalışmada, Nisan 2022-Ağustos 2023 tarihleri arasında Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi, Klinik Eczacılık ve İlaç Danışma Merkezi'ne (KEİDAM) gelen soruların ve merkez performansının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç-Yöntem: KEİDAM'a iletilen ilaçla ilgili sorular retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Elde edilen veriler, merkezde kullanılan "ilaç danışma talep formu"nda yer alan danışanın mesleki durumu, sorunun niteliği, talep edilen bilgi, soru ve cevap verme şekli, cevaplama süresi gibi parametreler kullanılarak analiz edilmiştir. Verilerin analizi için SPSS 21.0. yazılımı ve Microsoft Excel programı kullanılmıştır.

Bulgular: Çalışma periyodu boyunca merkeze toplam 90 soru gelmiştir. Soruların büyük çoğunluğu hekim (%44,4) ve hemşire (%41,1) tarafından sorulurken, %14,5'i hasta/hasta yakını tarafından sorulmuştur. En sık sorulan sorular "ilaçlar hakkında genel sağlık bilgisi ve önerileri" (%64,4), "geçimsizlik" (%14,4), "stabilite" (%7,8) ve "ilaç etkileşimi" (%4,4) ile ilgilidir. En fazla soru gelen ilaç grupları antimikrobiyal ilaçlar (%43,3), antikanser ilaçlar (%11,1) ve TPN (%7,8) olmuştur. Soruların %81,1'i mesai saatleri içinde, %18,9'u mesai dışında danışılmıştır. Soru şekli çoğunlukla "telefon" (%46,7) ile olmakla beraber, bunu "mesaj" (%40,0) yolu ile danışma ve "yüz yüze-doğrudan" (%16,7) danışma izlemiştir. Merkeze iletilen soruların 55'i (%61,1) "< 10 dk", 21'i (%23,3) "10-30 dk", 10'u (%11,1) "30-60 dk" içinde elektronik veri tabanları (Uptodate, Micromedex) kullanılarak yanıtlanmıştır.

Sonuç: İlaçla ilgili merkeze gelen soruların nitelik ve niceliği literatürle benzerlik göstermektedir. Soruların önemli bir bölümünü sağlık profesyoneli tarafından danışılan sorular oluşturmaktadır. Hasta/hasta yakınının KEİDAM konusunda farkındalığının arttırılması, merkezin daha fazla kullanımını teşvik ederek, akılcı ilaç kullanımına katkıda bulunabilir.

Anahtar Kelimeler: ilaç danışma merkezi, klinik eczacı, ilaçla ilgili problem

O78

EVALUATION OF CLINICAL PHARMACY AND DRUG INFORMATION CENTER SERVICES OF BAŞKENT UNIVERSITY ANKARA HOSPITAL

Aysel Pehlivanlı[1,2], Hilal Akyel[1,2], **Bilgen Başgut**[1,2]

[1]*Başkent University, Faculty of Pharmacy, Department of Pharmacology, Etimesgut, Ankara*

[2]*Başkent University, Ankara Hospital, Clinical Pharmacy and Drug Information Center, Bahçelievler, Ankara*

Objectives: The aim of this study is to evaluate the queries received by the Clinical Pharmacy and Drug Information Center (CP-DIC) at Başkent University Ankara Hospital between April 2022 and August 2023, as well as to assess the center's performance over that period.

Materials-Methods: A retrospective study was conducted from the data obtained from the CP-DIC documentations were analyzed for the parameters such as professional status of enquirer, purpose of enquiry, the requested information, mode of receipt and answer, and time frame to reply during the study period of April 2022 to August 2023. Data analysis was performed using SPSS 21.0 and Microsoft Excel program.

Results: A total of 90 queries were received by the center during the study period. While most of the queries were asked by physicians (44.4%) and nurses (41.1%), 14.5% of the queries were asked by the patient/patient's relative. The most frequently asked queries were “general health information and recommendations about drugs” (64.4%), “incompatibility” (14.4%), “stability” (7.8%) and “drug interaction” (4.4%). Queries mostly involved antimicrobials (43.3%), anticancer drugs (11.1%) and TPN (7.8%). While 81.1% of the queries were asked during working hours, 18.9% were asked during off-hours. Although most queries were asked by "phone" (66.7%), "message" (40.0%), and "face-to-face" consultations (16.7%) followed. 55 of the queries (61.1%) received by the center were replied within “10 minutes”, 21 of the queries (23.3%) within “10-30 minutes”, and 10 of the queries (11.1%) within “30-60 minutes” by using electronic databases (i.e., Uptodate, Micromedex).

Conclusions: The quality and quantity of drug related queries received by the center is similar to that reported in the literature. A significant number of queries are asked by healthcare professionals. Raising awareness of healthcare providers and patient/patient’s relatives on CP-DIC by encouraging greater use of the center can contribute to rational drug use.

Keywords: drug information center, clinical pharmacist, drug-related problem

S79

TÜRKIYE'DE ONKOLOJI İLAÇLARINA ERIŞIMIN 2013-2018 YILLARI KUTU SATIŞ VERILERI ÜZERINDEN DEĞERLENDIRILMESI

Elif Hilal VURAL[1], Tolga KASKATI[2], Ismail Mert VURAL[3], Mustafa Asım ÖZALP[4], Bülent GÜMÜŞEL[5]

[1]*Lokman Hekim Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye*

[2]*BYS Grup AŞ / Gazi Üniversitesi Teknopark, ANKARA, Türkiye*

[3]*Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, ANKARA, Türkiye*

[4]*Hacettepe Üniversitesi, Fen Fakültesi, Aktüerya Bilimleri Bölümü, ANKARA, Türkiye*

[5]*Lokman Hekim Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı, ANKARA, Türkiye*

Amaç: Global Cancer Observatory (GLOBOCAN) 2022 verilerine göre tüm dünyada 19 milyon yeni kanser vakası ve 10 milyon kanser ilişkili ölüm meydana gelmiştir. Hastaların kanser ilaçlarına erişiminde ilaçların fiyatları önemli bir engel olarak karşımıza çıkabilmektedir. Bu çalışmanın amacı, nüfus artışı, kanser insidansı ve Türkiye'de ilaç fiyatlandırmasında kullanılan dönemsel euro değeri (DED) parametrelerini modelleyerek ilaç kutu satış verileri üzerinden kanser ilaclarına erişimini değerlendirmektir.

Gereç-Yöntem: Anatomik Tedavi Amaçlı Kimyasal (ATC) sınıflandırmaya göre, "Antineoplastik ajanlar (L01)" grubu ilaçların 2003-2018 yılları depodan hastaneye ve eczaneye kutu satış verileri aylık olarak IQVIA veri tabanından elde edilmiştir. İlgili zaman aralığındaki kutu satış verileri tanı kodları (ICD-10), ilaçların referans veya eşdeğer olmasına göre sınıflandırılmıştır. Kanser ilaçları tüketimi, nüfus, kanser insidansı ve Türkiye'de ilaç fiyatlandırmasında kullanılan kur değişkenleri dikkate alınarak panel regresyon analizi ile zamana bağlı olarak incelenmiştir.

Bulgular: İncelenen yıllarda Türkiye'de kanser insidansı 2004 yılında 189,6 iken 2017 yılında 223,1 (yüzbinde) olmuştur. Reel euro kurunda %167 artış gerçekleşirken, ilaç fiyatlandırmasında kullanan DED'inde %43,5 artış gerçekleşmiştir. Lineer regresyon yaklaşımı ile DED ile referans ilaç kutu tüketim verisi arasında negatif yönlü bir ilişki bulunmaktadır. Popülasyon artış hızı ile kutu tüketim verileri arasında pozitif yönlü bir ilişki bulunmakta iken kanser insidansı ile kutu tüketim verisi arasında ise anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır. Eşdeğer ilaçlar açısından ise DED, popülasyon artış hızı ve kanser insidansı değişkenleri açısından negatif yönlü bir ilişki bulunmaktadır. ICD-10 tanı kodlarına göre değerlendirme yapıldığında; küçük hücreli dışı akciğer kanseri tanısında kullanılan ilaç kutu tüketimi ile belirtilen parametrelerin her biri için pozitif yönlü bir ilişki gözlenmiştir., Kolon kanseri, malign melanom, multiple myelom ve lösemi tanıları kutu tüketimi ile DED arasında ise negatif bir ilişki gözlenmiştir.

Sonuç: Ülkemiz ilaç fiyatlandırmasında kullanılan dönemsel euro kuru için belirlenen değerler panel regresyon analizine göre bazı tanılar dışında ilaç erişimini etkileyen önemli bir faktör olarak gözlenmektedir.

Anahtar Kelimeler: Farmakoekonomi, Fiyatlandırma, Onkoloji, İlaç erişimi

O79

EVALUATION OF ACCESS TO ONCOLOGY MEDICINES IN TURKIYE BASED ON BOX SALES DATA BETWEEN 2013-2018

Elif Hilal VURAL

Lokman Hekim University, Faculty of Medicine, Department of Medical Pharmacology

Objectives: According to Global Cancer Observatory (GLOBOCAN) 2022 data, 19 million new cancer cases and 10 million cancer-related deaths occurred worldwide. Prices of drugs can be a significant obstacle for patients to access cancer drugs. The aim of this study is to evaluate access to cancer drugs through drug box sales data by modeling population growth, cancer incidence and Fixed Euro Exchange (FEE) rate parameters used in drug pricing in Turkiye.

Materials-Methods: According to the Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification "Antineoplastic agents (L01)" group, box sales from warehouses to hospitals and pharmacies were obtained monthly data between 2003 and 2018 from the IQVIA database. Box sales data classified according to diagnosis codes (ICD-10), reference or generic status. Consumption of cancer drugs was examined over time with panel regression analysis, taking into account variables of population growth, cancer incidence and FEE rate in drug pricing in Turkiye.

Results: The incidence of cancer in Turkiye was 189.6 in 2004 and 223.1 (per hundred thousand) in 2017. While there was a 167% increase in the real euro exchange rate, there was a 43.5% increase in the FEE rate. With the linear regression approach, there is a negative relationship between the FEE rate and reference drug consumption data. While there was a positive relationship between the population growth and box consumption, there was no significant relationship between cancer incidence and box consumption data. In terms of generic drugs, there was a negative relationship between FEE rate and population or cancer incidence variables. When evaluated according to ICD-10 codes; a positive relationship was observed between box consumption of non-small cell lung cancer and each of the specified parameters. A negative relationship was observed between box consumption of colon cancer, malignant melanoma, multiple myeloma or leukemia diagnoses and the FEE rate.

Conclusions: According to panel regression analysis, FEE rate in drug pricing were observed as an important factor affecting drug access, except for some diagnoses in our country.

Keywords: Pharmacoeconomy, Pricing, Oncology, Access to medicine

S80

ERCİYES ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİNDE FARKLI EĞİTİM DÜZEYLERİNDEKİ HEKİMLERİN KLİNİK ARAŞTIRMALARLA İLGİLİ BİLGİ DÜZEYLERİ VE BAKIŞ AÇILARI: KALİTATİF BİR ÇALIŞMA

Zafer SEZER[1], Ahmet INAL[1], Mümtaz MAZICIOĞLU[2], **Merve ESMERAY**[1], Elif Gökçe BAYSAL[1]

[1]*Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, KAYSERİ, Türkiye*

[2]*Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı, KAYSERİ, Türkiye*

Amaç: Bu çalışmada Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi hastanelerinde görev yapmakta olan farklı eğitim düzeylerinde hekimlerin klinik araştırmalarla ilgili bilgi düzeylerinin ve bakış açılarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç Ve Yöntem: Veriler yarı yapılandırılmış derinlemesine görüşmeler yapılarak elde edilmiştir. Görüşmeler ses kaydına alındıktan sonra görüşmelerin tamamı yazılı hale getirilerek sonuçlar benzerlik, farklılık ve özgünlük açısından ana ve alt temalara ayrılmıştır.

Bulgular: Uzman hekimlerin tamamının İKU, BGOF ve Helsinki bildirgesi gibi temel kavramları bildiği görülmüştür. İntörn hekimlerin çoğu Helsinki bildirgesini duyduklarını ama içeriğini bilmediklerini; asistan hekimlerin çoğu ise Helsinki bildirgesini duymadıklarını dile getirmişlerdir. Klinik araştırma kavramı uzman ve intörn hekimlere daha çok ilaç çalışmalarını çağrıştırırken asistan hekimlere çeşitli hasta gruplarıyla yapılan çalışmaları çağrıştırmıştır. Uzman hekimler bilgilerini akademik hayata atıldıktan sonra aldıkları kurslar ve edindikleri tecrübelerle kazandıklarını beyan ederken tıp fakültesi ve asistanlık eğitiminin bu konuda eksik kaldığını söylemişlerdir. Asistan hekimler bilgilerini tıp eğitiminin yanı sıra daha çok kendi bölümlerindeki kıdemli asistanlardan edindiklerini söylemişlerdir.

Klinik araştırmaların kazanımları ile ilgili olarak uzman hekimlerin çoğu kariyerlerinde ilerleme ve hekimlik uygulamalarının iyileştirilmesini, asistan hekimlerin çoğu bilimin ilerlemesine katkı sağlamayı, intörn hekimlerin çoğu hekimin tanınırlığına katkısını belirtmiştir. Tüm eğitim düzeyindeki hekimler arasında klinik araştırmaların hekime maddi kazanç sağlayıp sağlamayacağı dile getirilmemiştir.

Hekimlerin ortak görüşü ülkemizde hekimin iş yükünün fazla olduğu ve klinik araştırma için gereken vakitlerinin bulunmadığı olmuştur. Hekimlerin çoğu etik kurul izin sürecinin uzun ve zorlayıcı olduğunu söylemişlerdir. Asistan ve uzman hekimlerin çoğu araştırmanın maddi getirisinin olmamasının yanında verilen araştırma bütçelerinin yetersiz olduğunu söylemişlerdir. Hekimlerin çoğunun daha önce klinik araştırmalarda gönüllü olmadığı görülmüştür. Hekimlerin çoğuna göre gönüllülerin klinik araştırmalarda yer almalarının nedeni insanlığa ve bilime katkı sağlamaktır.

Sonuç: Hekimlerin eğitim düzeyleri arttıkça klinik araştırmalar hakkında bilgi düzeylerinin arttığı görülmüştür. Ülkemizde yürütülen klinik araştırma sayısının ve niteliğinin artırılması için temel tıp ve asistanlık eğitiminde bu konuya daha çok yer verilmesi ve klinik araştırmalara katılımının teşvik edilmesi önem arz etmektedir.

Anahtar Kelimeler: KLİNİK ARAŞTIRMALAR, KALİTATİF ÇALIŞMA, İKU, BGOF, TIP EĞİTİMİ

O80

KNOWLEDGE LEVELS AND PERSPECTIVES OF PHYSICIANS AT DIFFERENT EDUCATIONAL LEVELS ABOUT CLINICAL RESEARCH AT ERCIYES UNIVERSITY FACULTY OF MEDICINE: A QUALITATIVE STUDY

Zafer SEZER[1], Ahmet İNAL[1], Mümtaz Mazıcıoğlu[2], **Merve ESMERAY[1]**, Elif Gökçe BAYSAL[1]

[1]University of Erciyes Faculty of Medicine, Department of Pharmacology – Kayseri

[2]University of Erciyes Faculty of Medicine, Department of Family Medicine - Kayseri

Objectıves: The aim of this study was to evaluate the level of knowledge and perspectives of physicians at different educational levels about clinical trials in Erciyes University Medical Faculty hospitals.

Materıals And Methods: Data were obtained through semi-structured in-depth interviews. After the interviews were audio-recorded, the interviews were transcribed and the results were categorized into main and sub-themes in terms of similarities, differences and originality.

Results: It was observed that all of the specialist physicians knew basic concepts such as GCP, ICF and the Declaration of Helsinki. Most of the 6th grade students stated that they had heard of the Declaration of Helsinki but did not know its content, while most of the residents stated that they had not heard of the Declaration of Helsinki. The concept of clinical research was more associated with pharmaceutical studies for specialists and interns, whereas it was associated with studies conducted with various patient groups for residents. While the specialist physicians stated that they gained their knowledge through the courses they took and the experiences they gained after they started academic life, they said that medical faculty and residency education was incomplete in this regard. Residents stated that they acquired their knowledge from senior residents in their departments as well as medical education. Regarding the benefits of clinical research, most of the specialist physicians stated career advancement and improvement of medical practice, most of the resident physicians stated contribution to the advancement of science, and most of the 6th grade students stated contribution to the recognition of physicians. Among physicians at all levels of education, it was not mentioned that clinical research provides financial return to the physician. The common opinion of the physicians was that the workload of physicians in our country is high and that they do not have enough time for clinical research. Most of the physicians stated that the ethics committee approval process was long and challenging. Most of the resident and specialist physicians stated that the research budgets provided were inadequate as well as the lack of financial return from the research. It was observed that most of the physicians had not volunteered in clinical trials before. According to most of the physicians, the reason for volunteers to take part in clinical trials is to contribute to humanity and science.

Conclusıon: It was observed that physicians' level of knowledge about clinical trials increased as their level of education increased. In order to increase the number and quality of clinical trials conducted in our country, it is important to include this subject more in basic medicine and residency education and to encourage participation.

Keywords: CLINICAL RESEARCH, GCP, ICF, MEDICAL TRAINING, QUALITATIVE RESEARCH

S81

ANTİBİYOTİK VE ANTİMİKOTİK İLAÇLARIN YATAN HASTALARDA KULLANIMININ FARMAKOEKONOMİK KARŞILIĞI

Nihal KAYIR[1], Aykut ÖZTÜRK[2]

[1]Kocaeli Şehir Hastanesi, KOCAELİ, Türkiye

[2]Derince Eğitim ve Araştırma Hastanesi, KOCAELİ, Türkiye

Amaç: Farmakoekonomik değerlendirmeler, belirli bir farmasötik ürün veya tedavi stratejisi gibi müdahalelerin etkinliğini değerlendirmenin bir yoludur ve sınırlı sağlık sistemi kaynaklarının optimal tahsisine olanak tanıyan bilgiler sağlar. Farmakoekonominin daha fazla önem kazanmasıyla birlikte ilaçların etkin, güvenilir, uygun olmasının yanında maliyet açısından da analizleri değerlidir. Biz de hastanemiz yatan hastalarına uygulanan toplam antibiyotik ve antimikotik ilaçlar ve maliyetlerini analiz etmeyi amaçladık.

Gereç Ve Yöntem: Hastane yoğun bakımları dahil tüm yataklı servislerinde Terapötik Kimyasal Sınıflamasına (ATC) göre J01 kodlu antibakteriyel ilaçlar ve J02 kodlu antimikotik ilaçların 2021 ve 2022 yıllarında servis bazlı olarak en çok kullanılan bölümler, ayrı ayrı kullanım miktarları ve maliyetleri ile yıllık bazdaki değişim oranlarını inceledik.

Bulgular: Antibakteriyel ve antimikotik ilaçlar servis bazında 2021 yılında 26541 ve 2022 yılında 25786 adet ile en çok anestezi yoğun bakım servisinde kullanılmıştır. Hastanemiz yataklı servislerinde 2021 yılı boyunca 203286 adet antibakteriyel ilaç kullanılmışken 2022 yılında bu sayı 199203 olmuştur. Yine 2021 yılında antimikotik ilaçların toplam kullanım miktarı 8060 olurken 2022 yılında bu sayı 9983 olmuştur. JO1 ve J02 kodlu tüm ilaçların 2021 maliyeti 5713341TL iken bu maliyet 2022 yılında 9053939TL olmuştur. 2021 yılında antimikrobiyal ilaç adeti başına ortalama maliyet 27,03TL iken 2022 yılında %60 artış ile 43,28 olmuştur.

Sonuç: Günümüzde hastanelerin maliyetleri kontrol etmek ve yararlılığını korumak için antibiyotik kullanımını her zamankinden daha etkili bir şekilde yönetmesi gerekmektedir. Bu hedefe ulaşmak için, antibiyotik yönetiminin maliyet sınırlamasından, klinik sonuçlara dayalı farmakoekonomik analizlere dayanan daha karmaşık, çok disiplinli, uygun kullanım programlarına doğru gelişmesi gerekmektedir. Bu çalışmada antibiyotik ve antimikotik ilaçlar özelinde ekonomik olarak sürdürülebilirlik kısmında sorunlar olabileceğini sade bir yolla ortaya koymaktadır.

Anahtar Kelimeler: Farmakoekonomi, Antibiyotik, Antimikotik

O81

PHARMACOECONOMIC IMPLCIATIONS OF THE USE OF ANTIBIOTICS and ANTIMYCOTIC DRUGS IN HOSPITALIZED PATIENTS

Nihal KAYIR[1], Aykut ÖZTÜRK[2]

[1]*Kocaeli City Hospital*

[2]*Derince Education and Research Hospital*

Objectıves: Pharmacoeconomic evaluations are a way to evaluate the effectiveness of interventions, such as a particular pharmaceutical product or treatment strategy, and provide information that allows optimal allocation of limited healthcare system resources. As pharmacoeconomics gains more importance, the analysis of drugs in terms of their effectiveness,reliability, convenience and cost is also valuable. We aimed to analyze the total antibiotic andantimycotic drugs administered to our hospital's inpatients and their costs.

Materıal-Methods: The most used departments, individual usage amounts and costs, and annual change rates of J01-coded antibacterial drugs and J02-coded antimycotic drugs on a service basis in 2021 and 2022, according to the Therapeutic Chemical Classification (ATC) in all inpatient services, including hospital intensive care units. We examined.

Results: Antibacterial and antimycotic drugs were used most in the anesthesia intensive care service, with 26541 in 2021 and 25786 in 2022. While 203286 antibacterial drugs were used in the inpatient services of our hospital during 2021, this number became 199203 in 2022. Again, while the total amount of use of antimycotic drugs was 8060 in 2021, this number was 9983 in 2022. While the 2021 cost of all drugs coded JO1 and J02 was 5713341 TL, this cost became 9053939 TL in 2022. While the average cost per piece of antimicrobial drug was 27.03 TL in 2021, it increased by 60% to 43.28 in 2022.

Conclusıon: Today, hospitals need to manage antibiotic use more effectively than ever to control costs and maintain usefulness. To achieve this goal, antibiotic stewardship needs to evolve from cost containment to more complex, multidisciplinary, appropriate use programs based on pharmacoeconomic analyzes based on clinical outcomes. This study reveals in a simple way that there may be problems in the economic sustainability aspect of antibiotics and antimycotic drugs.

Keywords: Antibiotic, Antimycotic, Pharmacoeconomics

S82

THE EVOLVING ROLE OF MEDICAL AFFAIRS AND MEDICAL MANAGER IN THE TURKISH PHARMACEUTICAL INDUSTRY

Hakan ÇELİK, Ömür TANYEL, Recep ERŞAHİN

Abdi İbrahim İlaç A.Ş, İstanbul, Türkiye

Amaç: Bu sunumun temel amacı, Türkiye'de Tıbbi İşler'in rolünü şekillendiren geçmiş eğilimlere ışık tutmak ve bu hayati işlevin ülkedeki sağlık hizmetleri ortamının değişen ihtiyaçlarını karşılamak için nasıl evrileceğini öngörmektir.

Materyaller-Yöntemler: Burada sunulan görüşler, Eylül 2023'e kadar olan literatür, raporlar ve sektör yayınlarının kapsamlı bir incelemesine dayanmaktadır. Ayrıca, ilaç sektörü ve Tıbbi İşler alanındaki kapsamlı bilgi birikimimizden faydalanarak, küresel eğilimleri dikkate aldık ve bunları Türkiye'nin özel bağlamına uyarladık.

Sonuçlar: Türkiye'de Tıbbi İşler Alanındaki Geçmiş Eğilimler: Medikal İşlerin, mevzuata uygunluğun sağlanması, tıbbi bilgilerin yayılması, Kilit Fikir Önderleri (KOL) ile iletişim kurulması ve farmakovijilansın izlenmesini içeren geçmiş sorumluluklarını temel olarak tespit ettik.

Türkiye'de Tıbbi İşler Alanında Gelecek Trendleri (potansiyel): Gerçek dünya kanıtlarının artan önemi, dijital teknolojilerin benimsenmesi, sağlık ekonomisi ve sonuç araştırmalarına odaklanma, daha hasta merkezli bir yaklaşım, ödeyicilerle işbirliği, mevzuat değişikliklerine uyum, küreselleşme, veri analitiğinin entegrasyonu ve etik hususların önceliklendirilmesi dahil olmak üzere bu alanda beklenen değişimleri yaşıyoruz ve önümüzdeki günlerde uygulamalarını daha sık göreceğiz.

Sonuçlar: Sonuç olarak, Türk ilaç sektöründe Tıbbi İşler'in geleceği dinamik ve çok yönlüdür. Mevzuat değişikliklerine uyum sağlama, teknolojik gelişmeleri kucaklama ve gelişen sağlık hizmeti önceliklerine yanıt verme becerisine bağlıdır. Bu değişikliklere uyum sağlayarak ve hastalara ve sağlık sistemlerine değer sunmaya güçlü bir vurgu yaparak, Tıbbi İşler, Türkiye'de ilaçların güvenli ve etkili kullanımını sağlamada önemli bir rol oynamaya devam edecek ve sonuçta ülkede faaliyet gösteren ilaç şirketlerinin başarısına katkıda bulunacaktır.

Anahtar Kelimeler: Türk İlaç Sektörü, Bilim Servisi, Medikal Müdür, Gerçeğe Dayalı Kanıt, Dijitalleşme

O82

THE EVOLVING ROLE OF MEDICAL AFFAIRS AND MEDICAL MANAGER IN THE TURKISH PHARMACEUTICAL INDUSTRY

[1]Hakan ÇELİK, [1]Ömür TANYEL, [1]Recep ERŞAHİN

[1]Abdi İbrahim Pharmaceuticals, Medical Affairs Department İstanbul, TÜRKİYE

Objectives: The main aim of this presentation is to shed light on the past trends that have shaped the role of Medical Affairs in Turkey and to anticipate how this vital function will evolve to meet the changing needs of the healthcare landscape in the country.

Materials-Methods: The insights presented here are based on a comprehensive review of literature, reports, and industry publications up to September 2023. We have also drawn upon our extensive knowledge of the pharmaceutical industry and Medical Affairs, taking into account global trends and tailoring them to the specific context of Turkey.

Results: Past Trends in Medical Affairs in Turkey: We will delve into the historical responsibilities of Medical Affairs, which have included ensuring regulatory compliance, disseminating medical information, engaging with Key Opinion Leaders (KOLs), and monitoring pharmacovigilance. Future Trends in Medical Affairs in Turkey (potential): We will explore the anticipated shifts in this field, including the increasing importance of real-world evidence, the embrace of digital technologies, the focus on health economics and outcomes research, a more patient-centric approach, collaboration with payers, adaptation to regulatory changes, globalization, the integration of data analytics, and the prioritization of ethical considerations.

Conclusions: In conclusion, the future of Medical Affairs in the Turkish pharmaceutical industry is dynamic and multifaceted. It hinges on the ability to adapt to regulatory changes, embrace technological advancements, and respond to evolving healthcare priorities. By aligning with these changes and placing a strong emphasis on delivering value to patients and healthcare systems, Medical Affairs will continue to play a pivotal role in ensuring the safe and effective use of medicines in Turkey, ultimately contributing to the success of pharmaceutical companies operating within the country.

Keywords: Turkish Pharmaceuticals, Medical Affairs, Medical Manager, Real Word Evidience, digitalization

S83

FARMAKOLOJI POLIKLINIĞINE DANIŞILAN OLGULARDA OPIOIDLERIN ILAÇ ETKILEŞIMLERININ INCELENMESI

Mustafa AZAR, Zehra Nur TURGAN AŞIK, Caner VIZDIKLAR, Berna TERZİOĞLU BEBİTOĞLU, Mehmet Zafer GÖREN, Ahmet AKICI

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Amaç: Opioidler analjezik veya anestezik amaçla klinikte sıklıkla kullanımına başvurulan ajanlardır. Bu çalışmada ilaç etkileşimlerinin değerlendirilmesi için polikliniğimize danışılan olgularda opioidlerin etkileşimlerinin incelenmesi amaçlandı.

Gereç-Yöntem: Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Farmakoloji Polikliniğine 01.03.2022-31.08.2023 tarihleri arasında danışılmış ilaç etkileşimi olguları arasında opioid kullanımı içeren etkileşim raporları retrospektif olarak değerlendirildi. Toplam 186 raporda olguyu tarafımıza yönlendiren birim, olgunun kullandığı ilaç sayısı, kullandığı opioidler ve bunların kullanılan diğer ilaçlarla klinik olarak önemli etkileşimleri incelendi. Opioidlerin etkileştikleri ilaçlar, ilaç etkileşimi kategorisi ve etkileşim detayları analiz edildi.

Bulgular: Birimimize danışılmış olan toplam 186 olgunun yaş ortalaması 52,9±21,2 iken %65,1'i erkekti. Olguların %94,1'i tarafımıza erişkin anestezi yoğun bakım ünitesinden danışılmıştı. Başvuru sırasında kullanılan ortalama ilaç sayısı 10,4±3,9, opioid sayısı ise 1,2±0,4 idi. Olgularda en fazla kullanılan opioidler arasında tramadol (%49,3) ve remifentanil (%41,4) başı çekmekteydi. Tespit edilen toplam 486 etkileşimin %53,1'i minör-orta düzey, %46,9'u ise majör etkileşim kategorisindeydi. Etkileşime en sık yol açan ilaçlar ipratropyum (%14,8), levetirasetam (%10,7) ve deksmedetomidin (%10,5) idi. En sık rastlanılan ilaç etkileşimleri sırasıyla "santral sinir sistemi depresyonu" (%45,4), "opioid advers etkisinde artış" (%18,4) ve "hipotansif etkilerde artış" (%14,8) idi.

Sonuç: Bu çalışmada opioid kullanan hastaların en sık maruz kaldığı klinik olarak önemli etkileşimlerin santral sinir sistemi (SSS) ile ilişkili olduğu ortaya konuldu. Bu durum SSS üzerine depresan etkileri bilinen opioidlerin diğer ilaçlarla birlikte kullanıldığı durumlarda söz konusu etkinin belirginleşebileceğinin akılda tutulmasının gerekliliğini işaret etmektedir.

Anahtar Kelimeler: opioid, ilaç etkileşimi, remifentanil, tramadol

O83

EVALUATİON OF OPİOİD DRUG INTERACTİONS İN CASES CONSULTED TO A PHARMACOLOGY OUTPATİENT CLİNİC

Mustafa AZAR[1], Zehra Nur TURGAN AŞIK[1], Caner VIZDIKLAR[1], Berna TERZİOĞLU BEBİTOĞLU[1], Mehmet Zafer GÖREN[1], Ahmet AKICI[1]

[1]Department of Medical Pharmacology, School of Medicine, Marmara University, Istanbul, Turkey

Objectives: Opioids are among the medications commonly used in clinical setting for pain relief and anesthesia. In this study, we aimed to investigate the interactions of opioids in patients consulted to our outpatient clinic for evaluation of drug interactions.

Materials-Methods: We conducted a retrospective analysis of drug interaction reports involving opioid use in cases consulted to the Medical Pharmacology Clinic at Marmara University Pendik Training and Research Hospital between 01.03.2022-31.08.2023. A total of 186 reports were examined, considering the referring unit, the number of drugs used by the patient, the opioids administered, and their clinical interactions with other medications. The drugs that interacted with opioids, the categorization of drug interactions, and detailed descriptions of these interactions were analyzed.

Results: Among the 186 patients referred to our clinic, the average age was 52.9±21.2 years, with 65.1% being male. A notable 94.1% of the cases were referred from the adult anesthesia intensive care unit. At the time of referral, patients were taking an average of 10.4±3.9 medications, with an average of 1.2±0.4 opioids per patient. The most frequently used opioids among these cases were tramadol (49.3%) and remifentanil (41.4%). Of the 486 interactions identified, 53.1% were considered minor-moderate, while 46.9% were categorized as major interactions. Ipratropium (14.8%), levetiracetam (10.7%), and dexmedetomidine (10.5%) were the drugs most commonly associated with these interactions. The predominant drug interaction categories observed were "central nervous system depression" (45.4%), "increased opioid adverse effects" (18.4%), and "enhanced hypotensive effects" (14.8%).

Conclusions: This study revealed that the most common clinically important interactions to which patients using opioids are exposed are related to the central nervous system (CNS). This indicates that opioids, which are known to have depressant effects on the CNS, should be kept in mind that this effect may become more pronounced when used in combination with other drugs.

Keywords: opioid, drug interaction, remifentanil, tramadol

S84

BIYOBENZER BAŞVURU SÜREÇLERINDE KLINIK-DIŞI ARAŞTIRMALARDA İN VIVO ÇALIŞMALAR YÜRÜTÜLMEDEN KLINIK ÇALIŞMALARA GEÇIŞ

Kevser EROL, Ayça SÖYLEMEZ, Fatih ÖZDENER, Zülfiye GÜL

Bahçeşehir Üniversitesi Tıp Fak., İstanbul, Türkiye

Amaç: Günümüzde biyobenzer üretim sürecinde yüksek geliştirme maliyetlerini yine yüksek maliyetli klinik-dışı ve klinik çalışmalar etkilemektedir. Pazar giriş süresini uzatarak maliyet yükünü arttıran bu süreçlerin kısaltılabilirliği bugün sadece ülkemizde değil tüm dünyada tartışılan bir süreçtir. Bu çalışmada ilaç pazarına daha hızlı sunum yapılabilmesi adına biyobenzer başvuru süreçlerinde klinik dışı araştırmalarda in vivo çalışmalar yapılmadan klinik çalışmalara geçişin Türkiye, Avrupa ve Amerika'daki durumunun belirlenmesi amaçlanmıştır.

Gereç-Yöntem: Araştırma modeli olarak nitel araştırma yöntemi seçilmiştir. 'Biyoteknolojik ürün', 'biyobenzer', 'mevzuat', 'regülasyonlar' gibi anahtar kelimeler kullanılarak Nature, Science Direct, SpringerLink, Taylor&Francis, Wiley Online Library ve Google Scholar,veritabanlarında konu ile ilgili yaklaşık 8140 makaleye ulaşılmış ve konu ile doğrudan ilgili ve konuyu destekleyen 56 makale üzerinden değerlendirmeler yapılmıştır. Onaylanmış biyobenzerlerin hayvan deneyleri verilerine EMA ve FDA başvuru dosyalarından 79 biyobenzerin EMA ve FDA dosyaları incelenmiştir.

Bulgular: Avrupa, Amerika ve Türkiye'de regülasyonların alt yapısal olarak in vivo deneylerini uygulamadan başvuru sürecine devam edebileceği, teknolojik ilerlemeler ışığında gelişmiş in vitro yöntemlerle in vivo deneyleri yerine nitelikli veriler elde edilmesinin mümkün olduğuna erişilmiştir. Kabul edilmiş olan başvurularda moleküller aynı olmasına rağmen firmaların paralel çalışmalar yürütmediği görülmektedir. FDA kısmı için regülatörlerin yakın bir zamanda alternatif yöntemleri kabul etmesi nedeni ile in vivo aşamasının atlanabileceği önerilmiştir. Avrupa'da onaylanan biyobenzerlere bakıldığında sonuç yine değişmemiştir.

Sonuç: Sürecin ve kaynakların daha verimli kullanılması için insan ve hayvan hücreleri ve dokuları, organoidler, organ-on-chip ve in silico modelleme, kök hücre araştırmaları gibi gelişen teknolojiler ile alternatif analiz yöntemlerini kullanmak yarar sağlayacaktır. İnsan ve hayvan sağlığını destekleyerek, in vivo deneyler uygulanmadan, biyobenzer geliştirme sürecinde süreden ve maliyetlerden tasarruf ederek biyobenzer ürünün pazara çıkışının hızlandırılması mümkündür. Ancak bu alanda güncellenmiş tek bir ICH kılavuzunun oluşturulması ve küresel olarak uygulanması önemlidir.

Anahtar Kelimeler: biyobenzer, biyoteknolojik ürün, hayvan deneyi, mevzuat, regülasyonlar

O84

TRANSITION TO CLINICAL STUDIES WITHOUT PERFORMING IN VIVO STUDIES DURING PRECLINICAL DEVELOPMENT STAGE IN BIOSIMILAR REGISTRATION PROCESSES

Ayça Söylemez, Fatih Özdener, Zülfiye Gül, **Kevser Erol**

Bahcesehir University, Faculty of Medicine, İstanbul

Objectives: Today, high development costs in the development of biosimilar production process are also affected by high cost non-clinical and clinical studies. The shortening of these processes that increase the cost and extend the market entry period, is a process that is discussed not only in our country but also all over the world. In this study, we aimed to determine the situation in Turkey, Europe and America of the transition to clinical studies without performing in vivo studies in biosimilar registration processes in order to make faster entry into the pharmaceutical market.

Materials-Methods: Qualitative research method was chosen as the research model. Using keywords such as 'biotechnological product', 'biosimilar', 'legislation', 'regulations', approximately 8140 articles related to the subject were reached in the databases of Nature, Science Direct, SpringerLink, Taylor&Francis, Wiley Online Library and Google Scholar. Evaluations were made on 56 articles supporting the subject. EMA and FDA files of approved 79 biosimilars from the EMA and FDA registration files in animal experimentak data were reviewed.

Results: It is observed that the regulations in Europe, America and Turkey can continue the application process without applying in vivo experiments as infrastructure, and it is possible to obtain qualified data with advanced in vitro methods in the light of technological advances instead of in vivo experiments. Although the molecules are the same in the accepted registrations, it is seen that the companies do not carry out parallel studies. For the FDA part, it has been suggested that the in vivo phase may be skipped as regulators have recently accepted alternative methods. Looking at the biosimilar approved in Europe, the result is still the same.

Conclusion: In order to use the process and resources more efficiently, it will be beneficial to use emerging technologies such as human and animal cells and tissues, organoids, organ-on-chip and in silico modeling, stem cell research, and alternative analysis methods. It is possible to accelerate the market release of the biosimilar product by supporting human and animal health, without in vivo experiments, saving time and costs in the biosimilar development process. However, it is important that a single updated ICH guideline in this area is established and applied globally.

Keywords: animal experiment, biosimilar, biotechnological product, regulations

S85

TÜRKİYE'DE MONOKLONAL ANTİKOR İLAÇLARA 2017-2022 YILLARI ARASINDA ERİŞİMİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Elif Hilal VURAL

Lokman Hekim Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Amaç: Monoklonal antikorlar biyoteknolojik üretim yöntemleri ile üretilen ilaçlardır. Üretim metodolojileri, boyutları, formülasyonu ve otorite tarafından ruhsat onay süreçleri gibi pek çok açıdan küçük moleküllerden farklılık gösterirler. Monoklonal antikorlar ağırlıklı olarak onkoloji, artrit, immün sistem ve inflamatuvar hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır. Bu ürünler 2000'li yılların başında onay almış ve tüm dünyada hızla büyüyen bir pazar olmuştur. Bu çalışmanın amacı, Türkiye ilaç pazarında monoklonal antikor ürünlere erişimi kutu tüketim verileriyle değerlendirmektir.

Gereç-Yöntem: Türkiye monoklonal antikor kullanım verileri IQVIA veri tabanından elde edilmiştir. Türkiye ilaç pazarında depodan eczane ve hastanelere dağıtılan ilaç kutu sayıları Haziran 2017 ve Aralık 2022 tarih aralığında incelenmiştir. Monoklonal antikor etkin maddeli ürünler etkin madde referans/biyobenzer, imal/ithal olma durumları ve Anatomik Tedavi Amaçlı Kimyasal (ATC) sınıflandırmasına göre gruplandırılmıştır. Kutu satış rakamlarının yıllara göre değişimi değerlendirilmiştir.

Bulgular: Haziran 2017'de pazarda 41 müstahzar ve 28 etkin madde bulunurken Aralık 2022'de 84 müstahzar ve 45 etkin madde bulunmaktadır. Bu ürünlerden iki tanesi imal diğerleri ithaldir. Haziran 2017'de 1 etkin maddenin biyobenzeri varken Eylül 2021'den itibaren 6 etken maddenin biyobenzeri pazarda bulunmaktadır. 2017-2022 yılları arasında kutu tüketiminde bir önceki yıla göre ortalama %14 oranında artış gözlenmiştir. Haziran 2017'de etkin madde sayısı açısından ürünlerin %39'u Antineoplastik İlaçlar (L01G) grubundayken, Aralık 2022'de bu oran %41 olmuştur. Kutu tüketimi açısından Monoklonal Antineoplastik ajanlar(L01G) (%38), Anti-TNF Ürünler (L04B) (%27) ve İnterlökin İnhibitörleri (L04C) (%4) incelenen zaman aralığında tüm monoklonal antikorların ortalama %69'unu oluşturmaktadır

Sonuç: Monoklonal antikorlar tedavide geniş bir endikasyona sahip ürün gruplarıdır. Bu ürünler 2018 yılından itibaren Sağlık Market uygulaması ile kamu tarafından doğrudan tedarik edilebilmesi, COVID-19 pandemisi nedeniyle ilaç hastane ve ilaç erişiminde etkileyecek önemli değişiklikler olmasına rağmen IQVIA'da elde ettiğimiz ilaç verimize göre kullanımı artmaktadır. İlaç tüketimindeki artışta biyobenzer ürünlerin artışı, etkin maddelerde ilave edilen endikasyonların rol aldığı değerlendirilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Farmakoekonomi, Monoklonal antikor, İlaç erişimi

O85

EVALUATION OF ACCESS TO MONOCLONAL ANTIBODY DRUGS IN TURKIYE BETWEEN 2017-2022

Elif Hilal Vural

Lokman Hekim University, Faculty of Mecidine, Department of Medical Pharmacology

Objectives: Monoclonal antibodies (MAbs) are drugs produced by biotechnological production methods. They differ from small molecules, with features like molecule size, production techniques, and regulatory approval procedures. Mabs are mostly utilized in the treatments of oncology, arthritis, immune and inflammatory disorders. They were approved in the early 2000s and have become rapidly growing market all over the world. This study aim is to evaluate access to Mabs with box consumption data in the Turkish pharmaceutical market.

Materials-Methods: Türkiye Mab usage data was obtained from the IQVIA database. The number of drugs distributed from warehouses to pharmacies and hospitals were examined between June 2017 and December 2022. MAbs are grouped according to active ingredients reference/biosimilar, manufacturing/import status and Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification. The change of box sales has been evaluated over the years.

Results: There were 41 products and 28 active ingredients in June 2017, 84 products and 45 active ingredients in December 2022. Only two of products are manufactured. As of September 2021, there were six biosimilars of active ingredients on the market, compared to just one in June 2017. Between 2017 and 2022, an average of 14% increase in box consumption was observed compared to the previous year. In terms of the number of active ingredients 39% of were the Antineoplastic Drugs (L01G) in June 2017, this rate was 41% in December 2022. In terms of box usage, Monoclonal Antineoplastics (L01G) (38%), Anti-TNF Products (L04B) (27%) and Interleukin Inhibitors (L04C) (4%) constitute totally an average of 69% of all Mabs in the time period examined.

Conclusions: There are many different medical indications for Mabs. Mabs have been directly supplied with Health Market application since 2018, and although there were significant changes due to the COVID-19 pandemics, their use increases according to IQVIA data. It is considered that the biosimilars increase and the additional indications play a role for the drug consumption.

Keywords: Pharmacoeconomy, Monoclonal antibody, Access to medicine

S86

TÜRKIYE'DE ÜLSERATIF KOLIT VE CROHN HASTALIKLARININ TEDAVILERININ BIYOBENZERLER AÇISINDAN FARMAKOEKONOMIK DEĞERLENDIRILMESI

Ahmet Ozan ÖZGEN[1], Devrim DEMİR DORA[2]

[1]*Nobel İlaç, İstanbul, Türkiye*

[2]*Akdeniz Üniversitesi, Antalya, Türkiye*

Amaç: Crohn Hastalığı (CH) ve Ülseratif Kolit (ÜK) nedeni kesin olarak bilinmeyen, patogenezinde genetik ve çevresel faktörlerin rol aldığı inflamatuar bağırsak hastalıklarıdır (İBH). Tüm dünyada ÜK insidansı, 6,3-24,3/100.000, CH insidansı 5-20,2/100.000 olarak bildirilmiştir 1. Türkiye'de ise İBH derneğinin 2007 yılındaki verilerine göre İBH prevalansı, 36/100.000'dır 2. Çeşitli biyobenzerlerin dahil olduğu birçok tedavi yöntemi aktif olarak ülkemizde kullanılmaktadır. Bu çalışmada Türkiye'de ruhsatlı olan biyoteknolojik ilaçların brüt kutu kullanım miktarları üzerinden analiz gerçekleştirilerek; biyobenzerlerin kullanıma girmesinin tedaviye erişime ve tedavi masraflarına etkisi farmakoekonomik açıdan değerlendirilmiştir.

Gereç-Yöntem: IQVIA veri tabanından 2017 ve 2022 yıllarını kapsayacak şekilde; Ustekinumab, Infliximab, Golimumab, Vedolizumab, Adalimumab ilaç etkin maddeleri için, referans ve biyobenzer ürün olmaları göz önünde bulundurularak, brüt kutu tüketim miktarları indirilmiştir. Fiyat verilerine ise RxMedia üzerinden erişilmiştir. Veriler Excel'de organize edilip etiketlenerek RStudio'da (3.3.0+) auto-arima yöntemiyle ileriye dönük tahminlenmişlerdir.

Bulgular: Biyobenzerlerin kullanıma girmesinin toplam kutu sayısına, istatistiksel olarak anlamlı, olumlu etkileri tespit edilememiştir. Genel olarak, biyobenzerlerin tedaviye girmesinden bağımsız olarak, biyoteknolojik ilaçların kullanımları artmıştır. Referans ürünlere; Türkiye'de geri ödeme listesinden erişilmesi, yurtdışı ilaç listesine göre, fiyatları önemli derece düşürmüştür. Bunun en önemli nedeni ilaç fiyat kararnamesindeki sabit kurdur. Biyobenzerlerin ruhsatlanmasının, fiyatlara da istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi bulunmamaktadır.

Sonuç: Biyobenzer sektörünün büyümesi, çok sayıda biyoteknolojik ilacın patent sürelerinin dolacak olması nedeniyle kaçınılmaz görünmektedir 3. Maliyeti 100-200 milyon USD olan ve 8-10 yıl süren biyobenzer geliştirme, uygulanabilir bir çözüm olarak ortaya çıkmaktadır. Biyoteknolojik tedavi yöntemlerine erişim, yerli bir biyobenzerlerin kullanıma girmesi ile iyileşebileceği ve hem hastalara hem de yerel ekonomiye katkı sunabileceği düşünülmektedir 4,5. Biyoteknolojik ürünler ile ilgili verinin, görece az zamandır kullanılıyor olmaları nedeniyle, kısıtlı olması fiyat değişimi ve tüketim açısından değerlendirilmelerini zorlaştırmaktadır. Retrospektif çalışmalar ve tedavi tecrübelerinin artması ile daha sağlıklı farmakoekonomik değerlendirmelerin yapılabileceği görülmektedir.

Referanslar

1. Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, et al. Increasing Incidence and Prevalence of the Inflammatory Bowel Diseases With Time, Based on Systematic Review. Gastroenterology. 2012;142(1):46-54.e42. doi:10.1053/j.gastro.2011.10.001
2. İnflamatuvar Barsak Hastalıkları Derneği. Accessed September 30, 2023. http://ibhd.org.tr/get/action/member_page/home
3. Araújo FC, Gonçalves J, Fonseca JE. Pharmacoeconomics of Biosimilars: What Is There to Gain from Them? Curr Rheumatol Rep. 2016;18(8):50. doi:10.1007/s11926-016-0601-0
4. Moorkens E, Barcina Lacosta T, Vulto AG, et al. Learnings from Regional Market Dynamics of Originator and Biosimilar Infliximab and Etanercept in Germany. Pharm Basel Switz. 2020;13(10):324. doi:10.3390/ph13100324
5. Severs M, Oldenburg B, van Bodegraven AA, Siersema PD, Mangen MJJ, on behalf of the initiative of Crohn's and Colitis. The Economic Impact of the Introduction of Biosimilars in Inflammatory Bowel Disease. J Crohns Colitis. 2017;11(3):289-296. doi:10.1093/ecco-jcc/jjw153

Anahtar Kelimeler: Biyobenzer, Biyoteknolojik İlaç, Farmakoekonomi, Ulseratif Kolit, Crohn Hastalığı

O86

PHARMACOECONOMİC EVALUATİON OF ULCERATİVE COLİTİS AND CROHN'S DİSEASE TREATMENTS İN TÜRKİYE İN TERMS OF BİOSİMİLARS

[1]Ahmet Ozan Ozgen, Devrım Demır Dora[2]

[1]Nobel İlaç, Department of Preclinical and Clinical Studies, Türkiye

[2]Akdeniz University, Health Sciences Institute, Department of Medical Biotechnology, Antalya, Türkiye

Objective: Crohn's Disease (CD) and Ulcerative Colitis (UC) are inflammatory bowel diseases (IBD) with unknown etiology and genetic and environmental factors are involved in their pathogenesis. Worldwide, the incidence of UC has been reported to be 6.3-24.3/100,000 and the incidence of CH 5-20.2/100,000 1. In Turkey, according to the 2007 data of the IBD Association, the prevalence of IBD is 36/100,000 2. Many treatment methods including various biosimilars are actively used in our country. In this study, the impact of the introduction of biosimilars on access to treatment and treatment costs was evaluated from a pharmacoeconomic perspective by analyzing the gross box usage amounts of biotechnological drugs licensed in Turkey.

Materials and Methods: Gross box consumption amounts were downloaded from the IQVIA database for the active pharmaceutical ingredients Ustekinumab, Infliximab, Golimumab, Vedolizumab, and Adalimumab for the years 2017 and 2022, considering that they are reference and biosimilar products. Price data were accessed through RxMedia. The data were organized and labelled in Excel and were forward-estimated using auto-arithmetic in RStudio (3.3.0+).

Results: There were no statistically significant positive effects of the introduction of biosimilars on the total number of boxes. In general, the use of biotechnological medicines increased regardless of the introduction of biosimilars. Access to reference products from the reimbursement list in Turkey significantly lowered their prices compared to the international drug list. The most important reason for this is the fixed exchange rate in the drug price decree. The licensing of biosimilars did not have a statistically significant effect on prices.

Conclusion: The growth of the biosimilar sector seems inevitable as a large number of biotechnological drugs are facing patent expiry 3. Biosimilar development, which costs 100-200 million USD and takes 8-10 years, is emerging as a viable solution. It is thought that access to biotechnological treatment methods may improve with the introduction of a local biosimilar and contribute to both patients and the local economy 4,5. The limited data on biotechnological products, due to their relatively short time of use, makes it difficult to evaluate them in terms of price change and consumption. With the increase in retrospective studies and treatment experiences, more reliable pharmacoeconomic evaluations can be made.

Keywords: Biosimilar, Biotechnological Pharmaceuticals, Pharmacoeconomics, Crohn's Disease, ulcerative colitis

S87

SEÇICI SEROTONIN GERI ALIM INHIBITÖRLERI/SEROTONIN VE NORADRENALIN GERI ALIM INHIBITÖRLERI ALAN HASTALARDA AKATIZININ DEĞERLENDIRILMESI

Ismail AKGÖZ[1], Hüseyin KARA[2], Özgen ÖZÇELİK[2], Levent DÖNMEZ[3], Mehmet ERYILMAZ[2], **Gül ÖZBEY**[4]

[1]*Eskişehir İl Sağlık Müdürlüğü, Eskişehir , Türkiye*

[2]*Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, Antalya, Türkiye*

[3]*Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Antalya, Türkiye*

[4]*Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Antalya, Türkiye*

Amaç: Akatizi antidepresanların genellikle gözden kaçırılan ama hastada rahatsızlık oluşturan ekstrapiramidal bir yan etkisi olup, duygudurum bozukluklarında tedaviye uyumunu azaltabilmektedir. Bu çalışmanın amacı seçici serotonin geri alım inhibitörleri/serotonin ve noradrenalin geri alım inhibitörleri (SSRI/SNRI) ile tedavi edilen hastalarda akatizinin sıklığını ve risk faktörlerini araştırmaktır. Ayrıca akatizinin yaşam kalitesi (QoL) üzerindeki etkileri de değerlendirilmiştir.

Yöntemler: Yaşları 18-75 arasında değişen, 4-8 hafta boyunca SSRI/SNRI almakta olan ve anksiyete bozukluğu, depresif bozukluk veya obsesif kompulsif bozukluk tanısı alan hastalar kesitsel olarak çalışmaya alındı. Akatiziyi değerlendirmek için Barnes Akatizi Ölçeği kullanıldı. Yaşam kalitesi kısa form 36 (SF-36) anketi ile değerlendirildi.

Bulgular: Akatizi hastaların %25'inde (50/198) görüldü. Akatizi görülen hastalarda sigara içenler ve gençler daha sıktı. Akatizi varlığında SF-36'nın fiziksel fonksiyon, fiziksel rol güçlüğü, canlılık ve ruhsal sağlık komponentleri azalmıştı.

Sonuç: Sonuçlarımız akatizinin duygudurum bozukluğu olan hastalarda, özellikle de sigara içenlerde ve gençlerde, SSRI/SNRI'ların nadir bir yan etkisi olmadığını düşündürmektedir. Ayrıca akatizi, yaşam kalitesinin azalması nedeniyle tedaviye uyumu da azaltabilir. Duygudurum bozukluğu olan hastalarda SSRI/SNRI kaynaklı akatizinin risk faktörlerini, sıklığını ve tedaviye uyum üzerindeki etkilerini doğrulamak için daha ileri araştırmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: antidepresan; akatizi; risk faktörleri; yaşam kalitesi

POSTER BİLDİRİLER
POSTER ABSTRACTS

24 Kasım 2023, Cuma 12.30-13.00 1.Bölüm **Oturum Başkanı:** Hakan Ergün		
P1	**KADIN HEMŞIRELERIN KOZMETIKLERIN ADVERS ETKILERI KONUSUNDA BILGILERININ DEĞERLENDIRILMESI**	**Yusuf KARATAŞ**, Zakir KHAN, Gönül PEKKAN, Ayşenur Çakır GÜNGÖR
P2	**TIP ÖĞRENCİLERİNİN AKILCI İLAÇ KULLANIMI KONUSUNDA BİLGİ VE DENEYİMLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**	Gulcan TANRIKULU KAYAN, **Yusuf KARATAŞ**, Zakir KHAN, Mahir KAPLAN
P3	**KÜRESEL İKLİM DEĞİŞİMİ ETKİSİ İLE İNSANLARDA ARTAN EKTOPARAZİTER ENFESTASYON RİSKİNE KARŞI ESANSİYEL YAĞ İÇEREN ORGANİK İLAÇ ÜRETİMİ VE HAYVAN MODELİNDE UYGULAMA ÇALIŞMALARI**	**Burcu KOÇ**
P4	**STREPTOZOSİN İLE OLUŞTURULAN DENEYSEL DİYABET MODELİNDE BİSFENOL A MARUZİYETİNE KARŞI KUERSETİNİN KORUYUCU ETKİLERİ**	**Gökhan OTO**, Seray ALPARSLAN, Yılmaz KOÇAK
P5	**DENEYSEL MİYOKARD ENFARKTÜSLÜ SIÇANLARDA HUMANİNİN KORUYUCU ETKİLERİ: ASPROSİN VE SPEKSİNİN ROLÜ**	**Elif ONAT**, Nevin KOCAMAN, Serhat HANÇER
P6	**MİYOKARD ENFARKTÜSÜNDE HİDROKSİTİROSOLÜN NOTCH YOLAĞI ARACILIĞIYLA KORUYUCU ROLÜ**	**Elif ONAT**, Ahmet TÜRK, Nevin KOCAMAN, Serhat HANÇER, Solmaz SUSAM, Ali PARLAR, Selin TURHAN, Mehmet Kaya ÖZER
P7	**RENİN-ANJİYOTENSİN SİSTEM İLİŞKİLİ İLAÇLARIN KAN BASINCI ÜZERİNE KRONOFARMAKOLOJİK ETKİLERİ: RANDOMİZE KONTROLLÜ ÇALIŞMALARIN SİSTEMATİK DERLEMESİ**	Esna Zeynep YILDIZ, Muhammed Anıl ÖZCAN, Irem Nujin GÜNDÜZ, Zehra DOĞAN, Metehan ÖZEN, Hüseyin Soner UĞUR, Rukiye BOZAN, **Lokman Hekim TANRIVERDI**
P8	**DOKSORUBUSİN'İN ANJİYOTENSİN DÖNÜŞTÜRÜCÜ ENZİM 2 /ANJİYOTENSİN-(1-7)/MAS RESEPTÖR AKSINA ETKİSİ**	Bahar ŞENOL, Zeynep Mine ALTUNAY, Manar Mustafa AMIN, **Funda Fatma BÖLÜKBAŞI HATIP**, Izzettin HATIP-AL-KHATIB

24 Kasım 2023, Cuma 12.30-13.00 1.Bölüm **Oturum Başkanı:** Hakan Gürdal		
P9	**NİLOTİNİB UYGULANAN SIÇANLARDA KURKUMİN VE NİKORANDİLİN TELEMETRİK EKG BULGULARINA ETKİLERİ**	**Nuşin HARMANCI**, Zühal KALTUŞ, Ezgi EROĞLU, Çiğdem ÇENGELLI ÜNEL, Semra YIĞITASLAN, Başar SIRMAGÜL
P10	**SIÇAN TORASİK AORTUNUN İN VİTRO İSKEMİ-REPERFÜZYON MODELİNDE TAURİNİN VASKÜLER DİSFONKSİYON ÜZERİNE ETKİSİ**	**Arıyan TEIMOORI**, Halit Güner ORHAN, Elif DEMIRTAŞ, Nargiz ZEYNALOVA, Oğuzhan Ekin EFE, Selda EMRE AYDINGÖZ
P11	**İDEBENONUN SIÇANLARDA İZOPROTERENOL ILE İNDÜKLENEN MIYOKARD ENFARKTÜSÜ VE OKSIDATIF STRES ÜZERINE ETKILERI**	**Hüseyin BEKMEZ**, Yasin BAYIR, Erdem TOKTAY, Adem MAMAN, Abdulmecit ALBAYRAK
P12	SIÇAN AORTASINDA ATORVASTATİN VE ROSUVASTATİN'İN VASKÜLER GEVŞETİCİ ETKİSİNDE PERİVASKÜLER ADİPOZ DOKUNUN (PVAD) ROLÜNÜN İNCELENMESİ	**Gülsüm Ruveyda AKTAŞ**, Meryem ARAS, Birsel Sönmez UYDEŞ DOĞAN, Deniz KALELI DURMAN
P13	**LPS İLE İNDÜKLENEN PERİVASKÜLER ADİPOZ DOKU (PVAD) İNFLAMASYONUNUN İZOLE SIÇAN AORTUNUN VASKÜLER REAKTİVİTESİ VE ADİPOSİTOKİN SALINIMI ÜZERİNE ETKİSİ**	**Meryem ARAS**, Macide Güneş DERELİ, Erkan CİVELEK, Zeynep Rana GÜLER, Sibel TOPUZ, Birsel Sönmez UYDEŞ DOĞAN, Deniz KALELİ DURMAN
P14	Bildiri geri çekilmiştir.	

24 Kasım 2023, Cuma 16.00-16.30 2.Bölüm **Oturum Başkanı:** Sinem Ezgi Gülmez		
P15	**WİSTAR ALBİNO SIÇANLARDA ORAL KUPRİZONLA MULTİPL SKLEROZ MODELİNİN İNDÜKLENMESİ VE KOGNİTİF FONKSİYONLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ**	Şule AYDIN, **Zeynep Gül YAZICI**, Cansu KILIÇ TATLICI, Elif ERDOĞAN ERDEN, Dilek BURUKOĞLU DÖNMEZ, Fatma Sultan KILIÇ
P16	**PEDİYATRİK KARDİYOLOJİ HASTALARINDA CYP2D6 (*2,*3,*4,*7,*10,*41) GEN POLİMORFİZMLERİNİN ARAŞTIRILMASI***	**Selim KORTUNAY**, Ayhan PEKTAŞ, Aylin KÖSELER
P17	**ÜÇLÜ NEGATİF MEME KANSERİ FFPE ÖRNEKLERİNDEN İZOLE EDİLEN DNA'NIN YENİ NESİL DİZİLEME İÇİN MİKTAR VE KALİTESİNİN ÖLÇÜMÜNDE FARKLI METODLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ**	**Meliha ŞEN,** Karin MANTO, Özkan ÖZDEMIR, Fatma TOKAT, Semen YEŞİL ÖNDER, Uğur ÖZBEK, Zeliha PALA KARA
P18	**TAKROLİMUS KULLANAN BÖBREK NAKİL HASTALARINDA CYP2C8, CYP3A5 VE ABCB1 GEN POLİMORFİZMLERİNİN NAKİL SONRASI BÖBREK FONKSİYONU ÜZERİNE ETKİSİ**	**Zühal KALTUŞ**, Nuşin HARMANCI, Garip ŞAHIN, Engin YILDIRIM
P19	TIBBI FARMAKOLOJI UZMANLIK EĞITIMINDE GELIŞIM VE BOARD SINAVLARININ YAZILIM ARACILI YAPILANDIRILMASI	**Sırrı BİLGE**, Fatih ÇALIŞKAN, Onur BARAN
P20	**NİFEDİPİN VE NS11021'İN SAĞLIKLI VE PREEKLAMPTİK GEBELERİN İZOLE UMBLİKAL ARTERLERİ ÜZERİNDEKİ GEVŞETİCİ ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**	Barış KARADAŞ, Selin ACAR ŞAHAN, Sercan KANTARCI, Nusret UYSAL, **Ersan HOROZ**, Tijen KAYA TEMİZ
P21	**İNTRAHEPATİK KOLESTAZ İLE KOMPLİKE OLAN GEBELİKLERDEN ALINAN UMBİLİKAL ARTERDE VE MYOMETRİUMDA NİFEDİPİN VE NS11021'İN ETKİSİ**	Nusret UYSAL, **Selin ACAR ŞAHAN**, Mustafa ŞENGÜL, Mesut GÜNGÖR, Fatma ŞIMŞEK, Barış KARADAŞ, Tijen KAYA TEMİZ

24 Kasım 2023, Cuma **13.00-13.30** **2.Bölüm** **Oturum Başkanı:** Mine Kadıoğlu Duman		
P22	**ANTELMENTİK BİR İLAÇ OLAN MONEPANTELİN ANA METABOLİTİNİN SÜTTEKİ DÜZEYLERİNİN ABCG2/BCRP TAŞIYICISINDAN ETKİLENMESİ**	**Yiğit GÜNEŞ**, Esther BLANCO PANIAGUA, Ceren ANLAS, Ataman Bilge SARI, Tülay BAKIREL, Oya ÜSTÜNER, Gracia MERINO
P23	**WİSTAR ALBİNO VE SPRAGUE-DAWLEY SIÇANLARDA FARKLI ÖĞRENME-BELLEK SÜREÇLERİNDE SOY FARKININ ROLÜNÜN DEĞERLENDİRİLMESİ**	**Halit Güner ORHAN**, Ariyan TEİMOORİ, Atakan SEZGİ, Ibrahim KUZU, Ş. Remzi ERDEM
P24	**CLOCK PROTEİNİN FONKSİYONUNU DÜZENLEYEN CLK8'İN FAREDEKİ FARMAKOKİNETİĞİ**	Elif GERGER, Dilek ÖZTÜRK CIVELEK, Hülya SANCI, Şeref GÜL, Saliha SÜRME, Ibrahim Halil KAVAKLI, **Alper OKYAR**
P25	**BİBERİYE EKSTRESİNİN FARELERDE RADİAL ARM TESTİNDE HAFIZA ÜZERİNE ETKİSİ**	Nouralhuda A Z ABUQAOUD, Fürüzan YILDIZ AKAR, Oğuz MUTLU, **Pınar COBANTÜRK**, Dilara ORMANCI, Fatma Nur DEMİR, Pelin TANYERİ, Bekir Faruk ERDEN
P26	**MK-801 İLE İNDÜKLENMİŞ ŞİZOFRENİ MODELİNDE ADİPOKİNETİK HORMON/KIRMIZI PİGMENT KONSANTRE EDİCİ HORMON PEPTİT AİLESİNİN NÖROKİMYASAL ETKİLERİ**	**Pınar COBANTÜRK**, Şeyma Nur BAŞARIR BOZKURT, Oğuz MUTLU, Daniel Bermejo RODRIGUEZ, David KACER, Franko MUHAMETAJ, Pelin TANYERİ, Bekir Faruk ERDEN, Ipek ÇELİKYURT, Füruzan YILDIZ AKAR, Karel VALES
P27	**DENEYSEL ALERJİK KONTAKT DERMATİT FARE MODELİNDE UZAK İSKEMİK ART KOŞULLANMANIN ANTİİNFLAMATUVAR VE ANTİPRURİTİK ETKİSİ**	**Özgür GÜNDÜZ**, Melike SAPMAZ-METİN, Ruhan Deniz TOPUZ, Oktay KAYA, Çetin Hakan KARADAĞ, Ahmet ULUGÖL
P28	**NOSKAPİNİN SIÇANLARDA MATERNAL SEPERASYONLA OLUŞTURULAN DEPRESYON BENZERİ DAVRANIŞLARA ETKİSİ**	**Mustafa ŞAHİN**, Bahar AKYÜZ, Sinan ŞAFAK, Tolga GÜVENÇ, Muhammed Taha KAYA, Arzu ERDAL

25 Kasım 2023, Cumartesi 12.30-13.00 3.Bölüm **Oturum Başkanı:** Sinem Ezgi Gülmez		
P29	**ÖĞRENME VE BELLEK YAPILANMASINDA RESVERATROLÜN KUŞAKLARARASI DAVRANIŞSAL ETKİLERİ**	**Ruhan Deniz TOPUZ**, Dilşat ERÜMİT CAMAŞ, Mehmet Zahid ÇETİNKAYA, Kübra DUVAN AYDEMİR, Özgür GÜNDÜZ, Çetin Hakan KARADAĞ, Emine DEMİREL YILMAZ
P30	**TÜRKİYE DERİ SEKTÖRÜNDE ÇALIŞANLARIN KULLANDIKLARI KİMYASALLAR HAKKINDA BİLGİ, FARKINDALIK VE TUTUM ÜZERİNE BİR ANKET ARAŞTIRMASI**	**Şule GÖK**, Arda CINGILOĞLU
P31	**GEBELIKTE FAVIPIRAVIR MARUZIYETI**	**Büşra KURU PEKTAŞ**, Büşra DEMİRCİ, Oktay UZUN, Talha GÜRSOY, Ilknur ERKÖSEOĞLU, Gökçen KERİMOĞLU, Mehmet Armağan OSMANAĞAOĞLU, Mine KADIOĞLU DUMAN
P32	**MEDROKSIPROGESTERON ASETAT KULLANAN GEBELERIN TERATOJENIK AÇIDAN DEĞERLENDIRILMESI**	**Büşra DEMİRCİ**, Büşra KURU PEKTAŞ, Talha GÜRSOY, Oktay UZUN, Ilknur ERKÖSEOĞLU, Gökçen KERİMOĞLU, Mehmet Armağan OSMANAĞAOĞLU, Mine KADIOĞLU DUMAN
P33	**ATİPİK GABAA/BENZODİAZEPİN RESEPTÖR AGONİSTİ ZOPİKLONUN DENEYSEL OLARAK OLUŞTURULAN ŞİZOFRENİ BENZERİ MODELLER ÜZERİNDEKİ ETKİSİ**	**Zeynep Gül YAZICI**, Cansu KILIÇ TATLICI, Elif ERDOĞAN ERDEN, Şule AYDIN, Bilgin KAYGISIZ, Fatma Sultan KILIÇ
P34	**GEBELIKTE SÜLPIRID KULLANIMI: BIR VAKA SERISI**	Talha GÜRSOY, **Büşra DEMİRCİ**, Oktay UZUN, Büşra KURU PEKTAŞ, Ilknur ERKÖSEOĞLU, Gökçen KERİMOĞLU, Mehmet Armağan OSMANAĞAOĞLU, Mine KADIOĞLU DUMAN
P35	RHO/RHO-KİNAZ YOLAĞININ BAĞLAMSAL KORKU KOŞULLANMADAKİ ROLÜ	Nur Sena KÖSE, **Ruhan Deniz TOPUZ**, Kansu BÜYÜKAFŞAR

25 Kasım 2023, Cumartesi 12.30-13.00 3.Bölüm **Oturum Başkanı:** Zeliha Yazıcı		
P36	**PREGABALİNİN DENEYSEL ŞİZOFRENİ MODELLERİNDEKİ ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI**	**Cansu KILIÇ TATLICI** , Bilgin KAYGISIZ, Zeynep Gül YAZICI, Elif ERDOĞAN ERDEN, Hakan AY, Cengiz BAL, Engin YILDIRIM, Fatma Sultan KILIÇ
P37	**GEBELIKTE OLANZAPIN KULLANIMI**	Oktay UZUN, **Büşra KURU PEKTAŞ**, Talha GÜRSOY, Büşra DEMİRCİ, Ilknur ERKÖSEOĞLU, Gökçen KERİMOĞLU, Mehmet Armağan OSMANAĞAOĞLU, Mine KADIOĞLU DUMAN
P38	**YENİ HİDRAZON TÜREVLERİNİN ANTİFUNGAL ETKİNLİĞİ VE KOGNİTİF FONKSİYONLARA ETKİSİ**	Rabiye ALTINBAŞ, **Cansu KILIÇ TATLICI**, Şule AYDIN[3], Elif ERDOĞAN ERDEN, Varol ŞAHINTÜRK, Mahmut ÖZDEMIR
P39	**FARELERDE TOKSİK DOZDA RADYO İŞARETLİ ALFA-AMANİTİNİN BİYODAĞILIMI**	Kübra DURKAN, Çiğdem İÇHEDEF, **Elif BARIŞ**, Mualla Aylin ARICI
P40	**THE INTEGRATION OF THE BRITISH PHARMACOLOGICAL SOCIETY'S PRESCRIPTION SAFETY ASSESSMENT INTO THE GRONINGEN MODEL OF RATIONAL PHARMACOTHERAPY IN A TURKISH MEDICAL SCHOOL**	Hakan Sedat ORER, Gülnihal ÖZCAN, **Sinem Ezgi GÜLMEZ**
P41	**IMPLEMENTATION OF THE BRITISH PHARMACOLOGICAL SOCIETY'S PRESCRIBING SAFETY ASSESSMENT (PSA) IN A TURKISH MEDICAL SCHOOL FOR INTERNS**	**Sinem Ezgi GÜLMEZ**, Gülnihal ÖZCAN, Hakan Sedat ORER
P42	**FARELERDE DENEYSEL KONTAKT HİPERSENSİTİVİTE MODELİNDE FASUDİLİN ETKİSİ**	**Mehmet Zahid ÇETİNKAYA**, Fatma Nur KOYUNLU, Nuray CAN, Özgür GÜNDÜZ

25 Kasım 2023, Cumartesi 13.00-13.30 4.Bölüm **Oturum Başkanı:** Hakan Parlakpınar		
P43	**TOFACITINIB EXPOSURE DURING PREGNANCY IN RHEUMATOID ARTHRITIS DISEASE: A CASE REPORT FROM MARMARA TERATOLOGY INFORMATION SERVICE**	**Aylin Toplu**, Zeynep Us, Hasan Raci Yananlı, Rezzan Gülhan
P44	**GEBELIKTE FAVIPIRAVIR MARUZIYETI SONRASI GEBELIK SONUÇLARI: VAKA SERISI**	Nusret UYSAL, Seçil KARACA KURTULMUŞ, Barış KARADAŞ, **Elif KESKİN ARSLAN**, Merve TOR, Ismail YILMAZ, Nihal OLGAÇ DÜNDAR, Yusuf Cem KAPLAN
P45	**JNJ7777120 BİLEŞİĞİNİN (HİSTAMİN H4 RESEPTÖR LİGANDI) DENEYSEL ÜLSER MODELLERİ ÜZERİNE KORUYUCU ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**	**Zühal KALTUŞ**, Nuşin HARMANCI, Ezgi Eroğlu EROĞLU, Orhan ÖZATIK, Engin YILDIRIM
P46	**İNTRASEREBROVENTRİKÜLER OREKSİN-A ENJEKSİYONUNUN STRASBURG KÖKENLİ GENETİK ABSANS EPİLEPSİLİ SIÇANLARDA DİKEN-VE-YAVAŞ-DALGA DEŞARJLARI ÜZERİNDEKİ ETKİSİ**	Elif Tuğçe ERDEVE, Nursima MUTLU, Özge SARIYILDIZ, **Nihan ÇARÇAK**, Filiz ONAT
P47	**SIÇANLARDA KAFA TRAVMASI MODELİNDE BEYİNDE KETAMİNİN DOZA BAĞIMLI OLARAK OLASI NÖROPROTEKTİF ETKİSİ**	E. Gülhan GÖLCÜKLÜ AYDIN, O. Özcan AYDIN, Şule AYDIN, Cansu KILIÇ TATLICI, **Zeynep Gül YAZICI**, Cafer YILDIRIM, Varol ŞAHINTÜRK, Fatma Sultan KILIÇ
P48	**ISKEMIK ARDKOŞULLANMA VE UZAK İSKEMİK ARDKOŞULLANMANIN SEREBRAL ISKEMI REPERFUZYON HASARI UZERINE ETKILERI**	Gülnur ASLAN, **Engin ŞAHNA**
P49	**GEBELIKTE RISANKIZUMAB KULLANIMI OLGU RAPORU**	**Zeynep US**

25 Kasım 2023, Cumartesi 13.00-13.30 4.Bölüm **Oturum Başkanı:** Yusuf Karataş		
P50	**İLAÇ ETKİLEŞİMİ TARAMA YAZILIMLARININ TIP ÖĞRENCİLERİ TARAFINDAN KULLANIMININ DEĞERLENDİRİLMESİ- ÖN ÇALIŞMA**	**Gökşen ÖZ**, Yanal Mohammed Ali AWAD, Fahad Ghassan ALAMARAH, Tariq Adel Sharif SHADID, Dide Su DEMIREL, Burcu GEDIK, Ahmet Baturalp MIRZABEY
P51	**VİTAMİN D3'ÜN STREPTOZOTOSİN (STZ) İLE İNDÜKLENEN DİYABETİK SIÇAN MODELİNDE S100 PROTEİN ALT TİPLERİNE ETKİSİ**	Manar Mustafa AMİN, Fatih ALTINTAŞ, Zeynep Mine ALTUNAY, Melek TUNÇ ATA, **Funda Fatma BÖLÜKBAŞI HATIP**, Yavuz DODURGA, Izzettin HATIP-AL-KHATIB
P52	**SIÇANLARDA DENEYSEL OLARAK KARACİĞERDE BİRİKEN BAKIR ÜZERİNE HUMİK ASİTİN ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**	**Yusuf KIREÇ**, Yasir Furkan ÇAĞIN, Onural ÖZHAN, Azibe YILDIZ, Feyzi DOĞRU, Ilhami BERBER
P53	**VARFARIN MARUZIYETINDE GEBELIK DÖNEMI VE SONRASI: MARMARA TERATOLOJI BILGI SERVISI'NDEN SONUÇLAR**	**Caner KELEŞ**, Berna TERZİOĞLU BEBİTOĞLU, Mert KAŞKAL, Ahmet AKICI, Mehmet Zafer GÖREN
P54	**OMEPRAZOL'ÜN SIÇANLARDA KOGNITIF FONKSIYONLAR ÜZERINE ETKISININ ARAŞTIRILMASI**	Aybike KALKAN, Bahar AKYÜZ, Mustafa Seçkin ŞAHİN, Sinan ŞAFAK, **S. Sırrı BİLGE**
P55	**YAPAY ZEKA DESTEKLI AKILCI İLAÇ EĞITIMI**	**S. Sırrı BILGE**, Fatih ÇALIŞKAN, Onur BARAN
P56	**VARFARIN MARUZIYETINDE GEBELIK DÖNEMI VE SONRASI: MARMARA TERATOLOJI BILGI SERVISI'NDEN SONUÇLAR**	**Caner KELEŞ**, Berna TERZİOĞLU BEBİTOĞLU, Mert KAŞKAL, Ahmet AKICI, Mehmet Zafer GÖREN
P57	**SIÇAN MESANE DÜZ KASLARINDA HİDROJEN SÜLFÜR YANITLARINAPROSTAGLANDİNERJİK VE NİTRERJİK YOLAKLARININ İNHİBEEDİLMESİNİN ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**	Elif Hilal VURAL, Melis DÜLGEROĞLU , **Tilbenur AKYEL** , Gökçe Sevim ÖZTÜRK FİNCAN
P58	**2008-2021 YILLARI ARASINDA GEBELİKTE ANTİHİSTAMİNİK KULLANAN HASTALARIN RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ**	Tuğba ÇAVUŞOĞLU, Ercüment ÖLMEZ, Ertan DARIVERENLİ, **Furkan ÖZTEKİN**
P59	**TÜRKIYE'DE TRANSDERMAL İLAÇ SISTEMLERINDE (TDS) JENERIK ÜRÜN GELIŞTIRME VE FARMAKOLOJIK YAKLAŞIM**	**Hande ÇELEBİ YATKIN**, Burcu ENGİN

P1

KADIN HEMŞIRELERIN KOZMETIKLERIN ADVERS ETKILERI KONUSUNDA BILGILERININ DEĞERLENDIRILMESI

Yusuf KARATAŞ[1], Zakir KHAN[2], Gönül PEKKAN[3], Ayşenur Çakır GÜNGÖR[4]

[1]Çukurova Üniversitesi Tıp Fak. Tıbbi Farmakoloji, ADANA, Türkiye

[2]Çukurova Üniversitesi Tıp Fak. Tıbbi Farmakoloji, Adana, Türkiye

[3]Çukurova Üniversitesi Tıp Fak. Çocuk Hast ve sağlığı abd, Adana, Türkiye

[4]Çukurova Üniversitesi Tıp Fak. Kadın Hast ve Doğum ABD, ADANA, Türkiye

Amaç: Kozmeto-vijilans hakkında hem dünyada hem de Türkiye'de sınırlı sayıda bilgi olmasına rağmen, kozmetiklerin kozmetik kullanıcılarında endişe verici yan etkilere neden olduğu bilinmektedir. Bu çalışma, kadın hemşireler arasında kozmetik kullanımı sırasında ortaya çıkan advers etkileri ve olumsuz kozmetik olayları değerlendirmek amacıyla yapılmıştır.

Gereç-Yöntem: Şubat-Nisan 2022 tarihleri arasında Adana ilindeki üçüncü basamak bir hastanede en az bir yıl iş tecrübesine sahip kayıtlı kadın hemşireler arasında kesitsel bir anket çalışmasıdır. Veri toplamada, 13 sorudan oluşan, güvenirliği ve iç tutarlılığı yapılmış anket (Cronbach alfa değeri: 0.800) kullanılmıştır. İlk bölüm, demografik değişkenler ve kozmetik kullanımları, ikinci bölüm olumsuz kozmetik olaylar ve son bölüm, olumsuz kozmetik olaylar ve advers olaylar için raporlama yöntemlerinden oluşuyordu.

Bulgular: Toplam 158 katılımcıdan 144'ü bu çalışmaya dahil edilmiş ve %91,1 yanıt oranı elde edilmiştir. Hemşirelerin tamamı kozmetik kullandığını ve %26,4'ü (n=38) bir veya birden fazla kozmetik olumsuz kozmetik olaylarla karşılaştıklarını bildirmişlerdir. Kaşıntı, yanma ve egzama en sık görülen olumsuz kozmetik olaylar olduğunu belirtmişlerdir. Olumsuz kozmetik olayların daha yüksek bir oranı ise yüz bakım ürünleri (%18,4) ve deodorantlar (%13,1) ile ilişkili olduğun bulunmuştur. Hemşirelerin yarısından fazlası (%57,9) olumsuz kozmetik olayları yaşadıktan sonra herhangi bir bildirimde bulunmamış oldukları belirtilmiştir. Ayrıca, katılımcıların çoğunluğu (%47,4) olumsuz kozmetik olaylar ile ilgili sağlık otoritelerine veya farmakovijilans merkezlerine bildirmemişlerdir.

Sonuç: Olumsuz kozmetik olay görülenlerin büyük bir kısmında kaşıntı, yanma ve egzema görülmüş bu semptomlara neden olanlar ise çogunlukla yüz bakım ürünleri ve deodorantlar olduğu tespit edilmiştir. İlave olarak olumsuz kozmetik olayların eksik raporlanması da bu çalışmada vurgulanmıştır. Sonuç olarak güçlü bir kozmetovijilans sistemine olan ihtiyaç olduğunu belirtebiliriz.

Anahtar Kelimeler: Kozmetik, advers olay, kozmetovijilans

P1

EVALUATION OF NURSE'S KNOWLEDGE ABOUT ADVERSE COSMETICS EVENTS

Yusuf Karatas[1]*, Zakir Khan[1], Gönül Pekkan[2], Ayşenur Çakır Güngör[3]

[1]*Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji, Çukurova Üniversitesi, 01330-Sarıçam, Adana, Türkiye.*

[2]*Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çukurova Üniversitesi, 01330-Sarıçam, Adana, Türkiye.*

[3]*Kadın Doğum ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çukurova Üniversitesi, 01330-Sarıçam, Adana, Türkiye*.

Objectives: Cosmetics are known to cause alarming adverse events in their users, although there is limited information on this topic both globally and in Türkiye. This study was carried out to assess the usage of cosmetics, patterns, and characteristics of adverse cosmetic events (ACEs) among female nurses.

Materials and methods: A cross-sectional study was conducted from February to April 2022 was carried out among registered female nurses with at least one year of work experience in a tertiary care hospital in Adana, Türkiye. The validated questionnaire (Cronbach alpha value: 0.800) was used for data collection which includes, 13 questions with three main sections. The first part comprised demographic variables and cosmetic uses, second part addressed ACE and final section consisted of consultation types and reporting methods for adverse events adopted after experiencing ACE.

Results: Of the total 158 participants, 144 were included in this study, making a 91.1% response rate. All the female nurses reported the use of cosmetics and 26.4% (n=38) reported the experience of one or more cosmetic ACE. Itching, burning, and eczema were the most frequently observed ACE. A higher proportion of ACEs was related to face care products (18.4%) and deodorants (13.1%). More than half (57.9%) of the nurses did not adopt any consultation after experiencing ACE. Moreover, the majority of the participants (47.4%) did not report ACE to concerned healthcare authorities.

Conclusion: A considerable proportion of the participants reported ACEs. Under-reporting of ACE was also highlighted in this study. The current study also emphasized the need for a robust cosmetovigilance system.

Keywords: Cosmetics, adverse event, cosmetovigilance.

P2

TIP ÖĞRENCİLERİNİN AKILCI İLAÇ KULLANIMI KONUSUNDA BİLGİ VE DENEYİMLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Gulcan TANRIKULU KAYAN, **Yusuf KARATAŞ**, Zakir KHAN, Mahir KAPLAN

ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TIBBİ FARMAKOLOJİ ABD, ADANA, Türkiye

Amaç: İlaçların akılcı olmayan kullanımı tüm dünyada ve Türkiye'de önemli sağlık sorunları arasında yer almaktadır. Ayrıca bu konu tüm sağlık çalışanlarını ilgilendirmektedir. Çalışmamızda Çukurova üniversitesi Tıp Fakültesi öğrencilerinin akılcı ilaç kullanımı konusunda bilgi ve deneyimlerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç-Yöntem: Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde okuyan Dönem I, II ve III öğrencilerine whatsapp üzerinden google drive aracılığıyla tanımlayıcı tipte anket hazırlanmıştır. Raosoft örneklem boyutu hesaplayıcısı aracılığıyla gerekli minimum örneklem boyutu 185 hesaplanmıştır. İlk olarak toplanan nihai bilgiler herhangi bir tutarsızlık ve eksik veri açısından değerlendirilmiştir. Tanımlayıcı tipteki bu çalışmada 16 soruluk anket kullanılmıştır. Veriler istatistiksel olarak SPSS (Statical Package for the Social Sciences) programında varyans analizi kullanılarak değerlendirilmiştir.

Bulgular: Çalışmamıza 198 tıp öğrencisinden 193'ü katılmıştır. Çalışmamıza katılan öğrencilerin yaş aralığı 18-51 olarak, cinsiyet dağılımı %59,1'i kadın, %40,9'u erkek şeklinde tespit edilmiştir. Öğrencilerin ilaç kullanım durumu sorgulandığında %37,8'i şuan ilaç kullandığını belirtmiş ve ilaç kullanan öğrencilerin %62,2'si doktor önerisiyle, %21,8'i doktor önerisi olmadan ilaç kullandığını, %16,1 ise bazen doktora sorduğunu belirtmiştir.Ankete katılan öğrencilerin doktor tavsiyesi olmadan aldıkları ilaç grupları sırasıyla; %88,1 analjezik, %43 vitamin, %11,4 antibiyotik olmak üzere, %6,5 antidepresan ,alerji ve diğer grup (ritalin, gıda takviyesi gibi) ilaçlar olduğu tespit edilmiştir. Ankete katılan öğrencilerin %74,1'i aldığı ilacı tedavi süresinden önce bıraktıklarını, % 25,9'u tedavi süresince kullandıklarını bildirmiştir. Antidepresan ilaçların kullanımı hakkında düşündükleri sorgulandığında öğrencilerin %54,5'i kullanmam ama kullanılmasına karşı değilim cevabını vermiştir. Öğrencilerin %7,3'ü arkadaş, akraba, komşu tavsiyesiyle ilaç kullandığını belirtmiştir. Öğrencilerin; %93,3'ünün zayıflamak için ilaç kullanmayı doğru bulmadıkları tespit edilirken, %91,7 si bitkisel ilaçların yan etkiler oluşturabileceğini düşündüğünü belirtmiştir.

Sonuç: Tıp Fakültesinde okuyan öğrencilerin birer rol model oldukları düşünüldüğünde Akılcı ilaç kullanımı konusunda daha fazla farkındalık oluşturulması önemlidir. Öğrencilerin bazılarının kendi kendine ilaç kullandıkları ve tedavi süresine uymadıkları belirlenmiştir. Mezuniyet öncesi ve mezuniyet sonrası tıp eğitiminde Akılcı ilaç kullanıma yer verilmesinin önemli ve gerekli olduğu belirtilmelidir.

Anahtar Kelimeler: Tıp öğrencisi, Akılcı ilaç kullanımı, Anket.

P2

EVALUATION OF KNOWLEDGE AND EXPERIENCE ABOUT RATIONAL DRUG USE AMONG MEDICAL STUDENTS

Gulcan TANRIKULU KAYAN, **Yusuf KARATAŞ**, Zakir KHAN, Mahir KAPLAN

Faculty of Medicine, Department of Medical Pharmacology, Cukurova University, Adana, Türkiye

Aims: Irrational use of drugs is among the main health problems in Türkiye and throughout the world. Additionally, this is a problem for all healthcare professionals. Therefore, the aim of our study was to evaluate the knowledge and experience about rational drug use among students in Faculty of Medicine, Çukurova University.

Materials and methods: A descriptive questionnaire was designed for 1, 2 and 3 semester students in Faculty of Medicine at Çukurova University via google form and distributed through whatsApp. The minimum required sample size was 185 and calculated by using the Raosoft sample size calculator. In this study, a questionnaire including 16-question was used. The final collected information was evaluated for any inconsistencies and missing data. Finally, SPSS (Static Package for the Social Sciences) program was utilized for statistical analysis.

Results: In our study, 193 out of total 198 medical students participated. The range age of the participants was 18 to 51 years and females (59.1%) were more than males (40.9%). With concerning to the drug use status questions among students, 37.8% stated that they are currently using drugs, 62.2% use drugs with the recommendation of a doctor, 21.8% without a doctor's recommendation, and 16.1% sometimes ask the doctor. The drugs used by students without a doctor's advice were analgesics (88.1%), followed by vitamins (43%), antibiotics (11.4%), antidepressants (6.5%), allergies and other group drugs (such as ritalin, food supplements). In current study, 74.1% of the students reported that they stopped taking the drug before the recommended treatment period, and 25.9% indicated that they used it during the treatment. When questioned about the use of antidepressant drugs, 54.5% of the students answered that “I do not use them, but I am not against their use”. Moreover, 7.3% of the students stated that they used drugs with the advice of friends, relatives, neighbors. It was also reveled that 93.3% of the student did not find it appropriate to use drugs for weight loss and 91.7% thought that herbal medicines could cause side effects.

Conclusion: This study provide useful information by considering the students studying at the Faculty of Medicine as a role models. it is crucial to raise awareness about rational drug use. This study also highlighted that some of the students used self-medication and did not comply with the treatment period. It is highly recommended and necessary to include rational drug use course in both pre- and post-graduate medical education for better healthcare knowledge.

Keywords: Medical student, Rational drug use, Questionnaire.

P3

KÜRESEL İKLİM DEĞİŞİMİ ETKİSİ İLE İNSANLARDA ARTAN EKTOPARAZİTER ENFESTASYON RİSKİNE KARŞI ESANSİYEL YAĞ İÇEREN ORGANİK İLAÇ ÜRETİMİ VE HAYVAN MODELİNDE UYGULAMA ÇALIŞMALARI

Burcu KOÇ

Arion İlaç ve Sanayi Tic. A.Ş. , İstanbul, Türkiye

Amaç: Son yıllarda ilaç kullanımında direnç ve kalıntı olgularından dolayı kimyasalların yerine bitkisel içerikli organik ürünlerin kullanımı ile antiparaziter tedavide biyolojik kontrol yöntemleri öne çıkmaktadır. Bu nedenle Üniversite – Sanayi ortaklığı ile bazı ektoparaziter etkenlere karşı etkinlik ve biyogüvenlik açısından ön çalışmalarla belirlenmiş farklı esansiyel yağ bileşikleri, içerik tayinleri yapılarak farklı hayvan modellerinde projelendirilmiştir.

Gereç ve Yöntem: Farklı hedef tür gruplarında antiparaziter ve/veya repellent etkileri ölçmek için Arion Ar-Ge Merkezi tarafından literatür bilgilerinden yararlanarak 20'ye yakın esansiyel yağ bileşiği laboratuvar koşullarında (in-vitro) etkenlere karşı denenmiş ve sonuçlar istatistiksel olarak değerlendirilerek aday bileşikler seçilmiştir. Aday esansiyel yağ bileşikleri (lavanta, okaliptüs, timol, limon otu, mentol, defne) farklı konsantrasyonlarda kullanılarak formüller oluşturulmuştur. Oluşturulan formüller hedef etkenlere karşı istatistiksel olarak değerlendirilmiştir.

Hedef parazitler;
Uyuz: (Demodex, Sarcoptes, Otodectes)
Kene: (Rhipicephalus, Hyalomma)
Bit: (Tichodectes)
Sinek: (Musca, Anopheles, Aedes)

Bulgular: Uyuz enfestasyonlarına (Demodex, Sarcoptes, Otodectes spp) karşı farklı bileşikler ön çalışma ile belirlenmiş, uygulanan formül ile yapılan denemelerde %94.3 etkinlik ile kontrol grubundaki bilinen kimyasal ilaçlara benzer etkinlik oranları yakalanmıştır. Çalışma sırasında köpekler herhangi bir destek tedaviye ihtiyaç göstermemiş olup herhangi bir yan etki oluşmamıştır. Kimyasal bir ürün olmaması nedeni ile insan kullanımında aday olabilecek nitelikte olup ilgili tıp fakültesi dermatoloji anabilim dalı ile projelendirme aşamasındadır. Kene ve bit enfestasyonları ile ilgili çalışma devam etmekte olup ilk sonuçlar umut vericidir. Sinek enfestasyonlarına karşı repellent (kovucu) özelliklerinden yararlanmak için farklı esansiyel yağ bileşikleri denenmiş % 90'ın üzerinde etkinlikte iki ay süreyle koruma sağlanmıştır. Çalışma devam etmekte olup şu ana kadar istenmeyen bir yan etki tespit edilmemiştir.

Sonuç: Arion AR-GE Merkezinde yürütülen, kimyasal kullanımını azaltmaya yönelik çalışmalar ile Tek Sağlık konsepti çerçevesinde çevreye dost, insan ve hayvan sağlığı açısından kalıntı riski oluşturmayan ürünler geliştirmeyi hedeflemekteyiz. Elde edilen sonuçlar umut verici olup, hayvanlarda ektoparaziter etkinliği kanıtlanmış bu formüllerin aynı şekilde insanlardaki bit, kene, uyuz enfestasyonlarına karşı etkinliğinin çalışılması hedeflenmektedir.

Anahtar Kelimeler: ektoparazit, esansiyel yağ, insan, hayvan modeli

P3

PRODUCTION OF ESSENTIAL OIL CONTAINING ORGANIC DRUG AGAINST INCREASING ECTOPARASITIC INFESTATION RISK IN HUMAN WITH THE EFFECT OF GLOBAL CLIMATE CHANGE AND APPLICATION TO ANIMAL MODEL

Suna Aslı ZENGİN[1] Betül SAYGIN[2] Levent AYDIN[2] **Burcu KOÇ[1]**

[1]Arion İlaç ve Sanayi Tic. A.Ş. , İstanbul, Türkiye

[2]Bursa Uludağ Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Parazitoloji Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye

Objectives: In recent years, due to drug resistance and residue cases, biological control methods by using organic drugs with herbal content for antiparasitic treatment have come into prominence instead of synthetic chemicals. Therefore, different essential oil compounds, which were determined by preliminary studies and analyzed for efficacy and biosafety of their content against some ectoparasites have been projected in different animal models with the University-Industry partnership.

Materials-Method: In order to evaluate the antiparasitic and/or repellent effects in different animal groups approximately 20 essential oil compounds were chosen with literature research and tested against the agents in laboratory conditions (in-vitro) by the Arion R&D Center. Formulas were developed by using candidate essential oil compounds (lavender, eucalyptus, thymol, lemongrass, menthol and daphne) at different concentrations. The formulas were statistically evaluated against target parasites.

Target parasites;
Scabies: (Demodex, Sarcoptes, Otodectes)
Tick: (Rhipicephalus, Hyalomma)
Louse: (Tichodectes)
Fly: (Musca, Anopheles, Aedes) repellent activity

Results: Different compounds against scabies infestations (Demodex, Sarcoptes, Otodectes spp) were determined with a preliminary study and efficacy rates similar to the known chemical drugs in the control group were achieved with 94.3% efficacy after application of formulas. During the study, dogs did not need any supportive treatment and no side effects were observed. Since it is not a chemical product, it can be a candidate for human use, and it is in the project phase with the dermatology department of the relevant medical faculty. The study on tick and lice infestations is ongoing and the first results are promising. Different essential oil compounds were tested for their repellent properties against fly infestations, and protection has been provided for two months with over 90% efficacy. The study is ongoing and no undesirable side effects have been detected.

Conclusions: Within the framework of the One Health concept, we aim to develop environmentally friendly products that don't pose a residual risk to human and animal health with the studies to reduce the use of chemicals carried out at ARİON R&D Center.
The obtained results are promising. It is aimed to evaluate the effectiveness of these formulas having proven ectoparasitic activity in animals against lice, ticks and scabies infestations in humans.

Keywords: ectoparasite, essential oil, human, animal model

P4

STREPTOZOSİN İLE OLUŞTURULAN DENEYSEL DİYABET MODELİNDE BİSFENOL A MARUZİYETİNE KARŞI KUERSETİNİN KORUYUCU ETKİLERİ

Gökhan OTO[1], Seray ALPARSLAN[1], Yılmaz KOÇAK[2]

[1]VAN YYÜ TIP FAKÜLTESİ FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI, VAN, Türkiye

[2]VAN YYÜ SAĞLIK BİLİMLERİ FAKÜLTESİ, Van, Türkiye

Amaç: Bu çalışma Bisfenol A çevresel toksinine maruz bırakılan hayvanlarda diyabete karşı Kuersetinin koruyucu etkilerini araştırmak için tasarlandı.

Gereç-Yöntem: Çalışmada her grupta 8 adet olacak olacak şekilde 9 grup oluşturuldu. Grup 1: Kontrol (Subkutan serum fizyolojik uygulandı), Grup 2 (Mısır yağı) grubu: 0,5 ml oral gavaj yolu ile, Grup 3: Streptozotosin Grubu: 50 mg/kg/s.c., Grup 4: Bisfenol-A grubu. 10 mg/kg oral gavaj yolu ile, Grup 5: Kuersetin Grubu: 15mg/kg/ i.p yol ile, dozlar benzer şekilde Grup 6: Streptozotosin + Kuersetin grubu, Grup 7: Bisfenol A + Kuersetin grubu, Grup 8: Streptozotosin + Bisfenol A grubu ve Grup 9: Streptozotosin + Bisfenol A + Kuersetin grubu olarak tasarlandı.

Bulgular: Kontrol (SF), Mısır yağı ve kuersetin gruplarındaki pankreas dokuları normal histolojik özelliklere sahipti. Streptozotosin uygulanan sıçanlardaki pankreas dokusunun langerhans adacıkları kontrol grubuna göre oldukça küçük olup nekrotik hücrelere sahipti. Bisfenol A grubundaki pankreas dokularındaki Langerhans adacık hücrelerinin soluk boyandığı gözlendi. Streptozotocin+Kuersetin grubunda Langerhans adacıklarının büyüklüğü Streptozotosin grubuna göre daha büyük ve daha az nekrotik hücrelere sahip olduğu gözlendi. Bisfenol+Kuersetin grubu pankreas adacık hücrelerinin boyanma yoğunluğu Bisfenol grubuna göre daha yüksekti. Streptozotosin+Bisfenol A grubunda Langerhans adacıkları Streptozotosin grubundan daha küçük olup yoğun nektorik ve ve soluk boyanan adacık hücrelerine rastlandı. Streptozotosin+Bisfeol A+Kuersetin grubundaki adacıklarında düşük derecede nekroz olduğu ve endokrin hücrelerin Streptozotosin+Bisfenol A grubuna göre daha yoğun boyama özelliğindeydi. Doku ve serum numunelerinde yapılan TAS-TOS-OSİ analizlerinde STZ, BPA ve STZ-BPA gruplarının TAS düzeylerinde azalma, TOS düzeylerinde artış olduğu; kuersetin tedavisi alan gruplarda ise TAS düzeylerinin artış gösterirken TOS düzeylerinde anlamlı azalmalar olduğu belirlendi.

Sonuç: Bu çalışmanın sonuçları; Bisfenol A'nın diyabeti tetikleyebileceğini ve Bisfenol AKuersetinin ise diyabete karşı koruyucu özellikleri olabileceğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Bisfenol A, Kuersetin, Diyabet, Streptozotosin, Sıçan

P4

PROTECTIVE EFFECTS OF QUERCETIN AGAINST BISPHENOL A EXPOSURE IN A STREPTOZOCIN-INDUCED EXPERIMENTAL DIABETES MODEL

Gokhan OTO[1], Seray Alparslan[1], Yilmaz KOCAK[2]

[1]*Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Van Yuzuncu Yil University, Van, Turkey*

[2]*Physical Therapy and Rehabilitation, Faculty of Health Sciences, Van Yuzuncu Yil University, Van, Turkey*

Purpose: This study was designed to investigate the protective effects of Quercetin against diabetes in animals exposed to the environmental toxin Bisphenol A.

Materials-Methods: In the study, 9 groups were created, 8 in each group. Group 1: Control (Subcutaneous saline was applied), Group 2 (Corn oil) group: 0.5 ml via oral gavage, Group 3: Streptozotocin Group: 50 mg/kg/s.c., Group 4: Bisphenol-A group. 10 mg/kg via oral gavage, Group 5: Quercetin Group: 15mg/kg/i.p, doses similar Group 6: Streptozotocin + Quercetin group, Group 7: Bisphenol A + Quercetin group, Group 8: Streptozotocin + Bisphenol A group and Group 9: Streptozotocin + Bisphenol A + Quercetin group.

Results: Pancreatic tissues in the control (SF), corn oil and quercetin groups had normal histological features. The islets of langerhans of the pancreatic tissue in the rats treated with streptozotocin were much smaller than the control group and had necrotic cells. It was observed that the islet cells of Langerhans in the pancreatic tissues in the Bisphenol A group were stained pale. It was observed that the islets of Langerhans in the Streptozotocin + Quercetin group were larger in size and had fewer necrotic cells than the Streptozotocin group. The staining intensity of pancreatic islet cells in the Bisphenol + Quercetin group was higher than the Bisphenol group. In the Streptozotocin+Bisphenol A group, the islets of Langerhans were smaller than in the Streptozotocin group, and densely necrotic and pale-staining islet cells were observed. There was a low degree of necrosis in the islets in the Streptozotocin + Bisphenol A + Quercetin group and the endocrine cells had more intense staining than the Streptozotocin + Bisphenol A group. In TAS-TOS-OSI analyzes performed on tissue and serum samples, there was a decrease in TAS levels and an increase in TOS levels of STZ, BPA and STZ-BPA groups; In the groups receiving quercetin treatment, it was determined that TAS levels increased while TOS levels decreased significantly.

Conclusion: The results of this study; It shows that Bisphenol A may trigger diabetes and Quercetin may have protective properties against diabetes.

Keywords: Bisphenol A, Quercetin, Diabetes, Streptozotosin, Rat

P5

DENEYSEL MİYOKARD ENFARKTÜSLÜ SIÇANLARDA HUMANİNİN KORUYUCU ETKİLERİ: ASPROSİN VE SPEKSİNİN ROLÜ

Elif ONAT[1], Nevin KOCAMAN[2], Serhat HANÇER[2]

[1]Adıyaman Üniversitesi, Adıyaman, Türkiye

[2]Fırat Üniversitesi, Elazığ, Türkiye

Amaç: Bu çalışmada, sıçanlara miyokard enfarktüsü (MI) öncesi humanin (HN) uygulanarak MI'daki koruyucu etkisi ve asprosin ve speksin üzerine olası rolü araştırıldı.

Gereç ve Yöntem: Sıçanlar 6'şarlı 7 gruba ayrıldı (grup I (kontrol), grup II (HN 48. saat), grup III (HN 7. gün), grup IV (MI 48. saat), grup V (MI) 7. gün), grup VI (MI+HN 48. saat), grup VII (MI+HN 7. gün) Sıçanlara MI oluşturmak için 200mg/kg isoproterenol (ISO) subkutan uygulandı. Sıçanlara tek başına ve MI öncesi intraperitoneal (ip) 2 mg/kg HN verildi. Moleküler parametreler asprosin ve speksin kalp dokusunda immünohistokimyasal olarak incelendi. Biyokimyasal parametreler AST, LDH, CK-MB ve Troponin I ELISA yöntemi ile serumda çalışıldı.

Bulgular: Çalışmada speksin düzeylerinin MI sonrası özellikle 7. güne doğru yükseldiği ve MI öncesi HN uygulamasından sonra 7. güne doğru daha anlamlı olarak azaldığı saptandı. Asprosin, MI sonrası 7. güne doğru anlamlı olarak yükselirken, özellikle MI öncesi HN uygulamasından sonraki 7. günde azaldı. Ayrıca, MI'den önce HN verilen sıçanlarda serum AST, LDH, CK-MB ve Troponin I seviyeleri düşme eğiliminde olup, MI'nın 48. saatinde kalp dokusundaki konjestif damarlarda ve MI'nın 7.günü eritrosit ekstravazasyonu, konjesyonlu damarlar ve nekrotik kas liflerinde belirgin azalma saptandı.

Sonuç: HN'nin MI'de kardiyoprotektif etkiye sahip olduğu ve bu etkiye asprosin ve speksinin aracılık edebileceği sonucuna varıldı.

Anahtar Kelimeler: Miyokard enfarktüsü, humanin, asprosin, speksin

P5

THE PROTECTIVE EFFECTS OF HUMANIN IN RATS WITH EXPERIMENTAL MYOCARDIAL INFARCTION: THE ROLE OF ASPROSIN AND SPEXIN

Elif Onat[1], Nevin Kocaman[2], Serhat Hançer[2]

[1]*Department of Medical Pharmacology, Faculty of Medicine, Adıyaman University, Adıyaman, 02040, Turkey*

[2]*Department of Histology and Embryology, Faculty of Medicine, Fırat University, Elazığ, 23119, Turkey.*

Objective: In this study, by applying humanin (HN) before myocardial infarction (MI) in rats, its protection in MI and the possible roles in asprosin and spexin were investigated.

Materials and methods: The rats were divided into 7 groups each with 6 rats (group I (control), group II (HN 48th hour), group III (HN 7th day), group IV (MI 48th hour), group V (MI 7th day), group VI (MI+HN 48th hour), group VII (MI+HN 7th day). To create MI, 200mg/kg isoproterenol (ISO) was administered subcutaneously to the rats. 2 mg/kg HN was given intraperitoneally (ip) to rats alone and before MI. Molecular parameters asprosin and spexin were examined by immunohistochemical in heart tissue. Biochemical parameters AST, LDH, CK-MB and Troponin I were studied in serum by ELISA method.

Results: It was found in the study that the levels of spexin elevated especially towards the 7th day after MI and decreased more significantly towards the 7th day, after HN application before MI. Asprosin elevated significantly towards the 7th day after MI and decreased especially on the 7th day after HN application before MI. Also, serum AST, LDH, CK-MB, and Troponin I levels tended to decrease and a significant decrease was detected in congested veins in the heart tissue at the 48th hour of MI and erythrocyte extravasation, congested veins and necrotic muscle fibers at the 7th day of MI in rats given HN before MI.

Conclusion: It was concluded that HN has a cardioprotective effect in MI and asprosin and spexin might mediate this effect.

Keywords: Myocardial infarction, humanin, asprosin, spexin

P6

MİYOKARD ENFARKTÜSÜNDE HİDROKSİTİROSOLÜN NOTCH YOLAĞI ARACILIĞIYLA KORUYUCU ROLÜ

Elif ONAT[1], Ahmet TÜRK[1], Nevin KOCAMAN[2], Serhat HANÇER[2], Solmaz SUSAM[1], Ali PARLAR[1], Selin TURHAN[1], Mehmet Kaya ÖZER[1]

[1]Adıyaman Üniversitesi, Adıyaman, Türkiye

[2]Fırat Üniversitesi, Elazığ, Türkiye

Amaç: Bu çalışmada, sıçanlara miyokard enfarktüsü (Mİ) öncesi hidroksitirosol (HT) uygulanarak MI'deki koruyucu etkisi ve Notch yolağının olası rolü araştırıldı.

Gereç ve Yöntem: Sıçanlar 7'şerli 7 gruba ayrıldı (kontrol, MI 6. saat, MI 24. saat, MI 7. gün, MI+HT 6. saat, MI+HT 24. saat, MI+HT 7. gün). MI oluşturmak için sıçanlara 200mg/kg isoproterenol (ISO) subkutan olarak uygulandı. Sıçanlara MI'den önce 6 hafta boyunca oral olarak HT içeren 4 ml/kg/gün sıvı verildi. Moleküler parametreler Notch1, Hes1 ve DLL4 kalp dokusunda histopatolojik olarak incelendi. Biyokimyasal parametreler AST, LDH, CK-MB ve Troponin I ELISA yöntemi ile serumda çalışıldı.

Bulgular: Çalışmada MI sonrası özellikle 24. saat ve 7. günde Notch1 ve DLL4 düzeylerinin arttığı gözlendi. DLL4, kontrole kıyasla HT uygulamasından sonra MI'nın 24. saatinde ve 7. gününde arttı. Hes1, MI sonrası 7. güne doğru ve MI öncesi HT uygulamasından sonraki 7. güne doğru yükseldi. MI öncesi HT verilen sıçanlarda MI 24. saatinde kalp dokusunda histopatolojik hasarın şiddetinin azaldığı görüldü. MI'den önce HT verilen ratlarda MI'nın 7. gününde fibroziste anlamlı azalma gözlendi.

Sonuç: Bu çalışmada HT'nin MI'da kardiyoprotektif etkiye sahip olduğu ve bu etkinin Notch yolu aracılığıyla olabileceği sonucuna varıldı.

Anahtar Kelimeler: Miyokard enfarktüsü, Hidroksitirosol, Notch1, Hes1, DLL4

P6

THE PROTECTIVE ROLE OF HYDROXYTIROSOL IN MYOCARDIAL INFARCTION THROUGH THE NOTCH PATH

Elif Onat[1], Ahmet Türk[2], Nevin Kocaman[3], Serhat Hançer[3], Solmaz Susam[4], Ali Parlar[1], Selin Turhan[1], Mehmet Kaya Özer[1]

[1]*Department of Medical Pharmacology, Faculty of Medicine, Adıyaman University, Adıyaman, 02040, Turkey.*

[2]*Department of Histology and Embryology, Faculty of Medicine, Adıyaman University, Adıyaman, 02040, Turkey.*

[3]*Department of Histology and Embryology, Faculty of Medicine, Fırat University, Elazığ, 23119, Turkey.*

[4] *Department of Medical Biochemistry, Faculty of Medicine, Adıyaman University, Adıyaman, 02040, Turkey.*

Objectives: In this study, by applying hydroxytyrosol (HT) before myocardial infarction (MI) in rats, its protection in MI and the possible roles in the Notch pathway were investigated.

Materials and methods: The rats were divided into 7 groups each with 7 rats (control, MI 6th hour, MI 24th hour, MI 7th day, MI+HT 6th hour, MI+HT 24th hour, MI+HT 7th day). To create MI, 200mg/kg isoproterenol (ISO) was administered subcutaneously to the rats. Rats were given 4 ml/kg/day liquid containing HT orally for 6 weeks before MI. Molecular parameters Notch1, Hes1 and DLL4 were examined histopathological in heart tissue. Biochemical parameters AST, LDH, CK-MB and Troponin I were studied in serum by ELISA method.

Results: It was observed in the study that Notch1 and DLL4 levels increased especially at the 24th hour and 7th day after MI. DLL4 increased at 24 hours and 7 days of MI after HT administration compared to control. Hes1 elevated towards the 7th day after MI and on the 7th day after HT application before MI. It was observed that the histopathological damage severity was alleviated in the heart tissue at the 24th hour of MI in rats given HT before MI. A significant decrease in fibrosis was observed on the 7th day of MI in rats given HT before MI.

Conclusion: In this study, it was concluded that HT has a cardioprotective effect in MI and this effect may be mediated by the Notch pathway.

Keywords: Myocardial infarction, Hydroxytyrosol, Notch1, Hes1, DLL4

P7

RENİN-ANJİYOTENSİN SİSTEM İLİŞKİLİ İLAÇLARIN KAN BASINCI ÜZERİNE KRONOFARMAKOLOJİK ETKİLERİ: RANDOMİZE KONTROLLÜ ÇALIŞMALARIN SİSTEMATİK DERLEMESİ

Esna Zeynep YILDIZ, Muhammed Anıl ÖZCAN, Irem Nujin GÜNDÜZ, Zehra DOĞAN, Metehan ÖZEN, Hüseyin Soner UĞUR, Rukiye BOZAN, **Lokman Hekim TANRIVERDI**

İnönü Üniversitesi, Malatya, Türkiye

Amaç: Farmakolojik olarak farmakokinetik farklılıklar ve farmakodinamik özellikler, sirkadiyen ritme bağlı olarak ilaçların alınma zamanından etkilenebilir. Bu nedenle, renin-anjiyotensin sistemi (RAS) hedef alan ilaçların -her ne kadar mevcut rehberlerde bir öneri olmasa da- zamanlama ve dozlama stratejilerinde kronofarmakolojik etki oldukça önemlidir. Bu çalışmamızda, RAS'ı hedef alan ilaçların alınma zamanlarına bağlı olarak kan basıncı (KB) üzerindeki etki farklılıklarını sistematik olarak araştırmayı amaçladık.

Gereç-Yöntem: Bu sistematik derleme için 15 Şubat 2023'e kadar Cochrane CENTRAL ve PubMed veritabanları önceden belirlenen anahtar kelimeler ile tarandı. Toplamda 11.296 çalışma kaydı önceden belirlenen dâhil etme/çıkarma kriterlerine göre incelendi ve 41 RAS ilacının etkisinin 3.893 hasta üzerinde araştırıldığı 30 randomize kontrollü çalışma derlemeye dâhil edildi. Seçilen çalışmaların yöntemleri, ilaç bilgileri, dahil edilen hasta sayıları, birincil çıktıları ve sonuç özet verileri toplandı. Bu çalışma, PRISMA rehberine uygun olarak hazırlandı.

Bulgular: Dahil edilen çalışmaların 19'unda (%46,3) anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri, 22'sinde (%53,7) anjiyotensin reseptör blokerlerin (ARB) etkilerinin araştırıldığı saptandı. Bu çalışmalarda en çok araştırılan ilaçlar, ACE inhibitörlerinden enalapril (n=4) ve perindopril (n=4), ARB'lerden ise olmesartan (n=6) ve valsartandır (n=10). RAS ilişkili ilaçların hipertansiyon tedavisinde gece alınması lehine kanıtlar sunan çalışma grubu sayısı 32 (%78) iken; 8 (%19,5) çalışmada ise ilaç alınma zamanının KB üzerindeki etkisi anlamlı bulunmamıştır. ACE inhibitörleri için 2 (%11) ve ARB'ler için 6 (%27) çalışmada kronofarmakolojik etki açısından anlamlı farklılık bildirilmemiştir. Bu etkiler arasında KB'nin gün içindeki değişimlerinin regülasyonu, sabah ve akşam saatlerindeki KB farklarının azalması ve gece hipertansiyonunun kontrol altına alınması gibi olumlu değişiklikler yer almaktadır.

Sonuç: Bu sistematik derleme, RAS ilişkili ilaçların hipertansiyon tedavisindeki kronofarmakolojik etkilerini güçlü bir şekilde desteklemektedir. Mevcut kanıtlar ile oluşturduğumuz sonuçlarımız, RAS inhibitörlerinin hipertansiyon tanılı hastalarda akşam alınması durumunda daha etkili bir tedavi seçeneği olduğunu göstermektedir. Gelecekteki araştırmalar bu ilaçların farklı hasta grupları üzerindeki etkilerini daha iyi anlamak için önemlidir.

Anahtar Kelimeler: hipertansiyon, kronofarmakoloji, renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri, anjiyotensin reseptör blokerleri

P7

CHRONOPHARMACOLOGIC EFFECTS OF RENIN-ANGIOTENSIN SYSTEM-RELATED DRUGS ON BLOOD PRESSURE: A SYSTEMATIC REVIEW OF RANDOMIZED CONTROLLED TRIALS

Esna Zeynep Yıldız[1], Muhammed Anıl Özcan[1], İrem Nujin Gündüz[1], Zehra Doğan[1], Metehan Özen[1], Hüseyin Soner Uğur[1], Rukiye Bozan[1], **Lokman Hekim Tanrıverdi[2]**

[1]*İnönü University, Faculty of Medicine, Malatya, Türkiye*

[2]*İnönü University, Faculty of Medicine, Department of Medical Pharmacology, Malatya, Türkiye*

Objectives: Pharmacologically, pharmacokinetic differences and pharmacodynamic properties may be affected by the timing of drug intake in relation to circadian rhythm. Therefore, chronopharmacologic effect is very important in the timing and dosing strategies of drugs targeting the renin-angiotensin system (RAS), even though there is no recommendation in current guidelines. In this study, we aimed to systematically investigate the differences in the effect on blood pressure (BP) of drugs targeting the RAS depending on the timing of their administration.

Materials-Methods: For this systematic review, we searched the Cochrane CENTRAL and PubMed databases with predefined keywords until February 15, 2023. In total, 11,296 study records were reviewed according to prespecified inclusion/exclusion criteria, and 30 randomized controlled trials (RCTs) investigating the effect of 41 RAS drugs in 3,893 patients were included in the review. Methods, drug information, number of patients included, primary outcomes and outcome summary data were collected for the selected studies. This study was prepared in accordance with the PRISMA guidelines.

Results: The effects of angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors were investigated in 19 (46.3%) and angiotensin receptor blockers (ARB) in 22 (53.7%) of the included studies. The most commonly investigated drugs in these studies were enalapril (n=4) and perindopril (n=4) among ACE inhibitors and olmesartan (n=6) and valsartan (n=10) among ARBs. The number of study groups presenting evidence in favor of nighttime administration of RAS-related drugs in the treatment of hypertension was 32 (78%), while 8 (19.5%) studies found no significant effect of the time of administration on BP. No significant difference in chronopharmacologic effect was reported in 2 (11%) studies for ACE inhibitors and 6 (27%) studies for ARBs. These effects included favorable changes such as regulation of diurnal variations in BP, reduction of morning and evening BP differences, and control of nocturnal hypertension.

Conclusions: This systematic review strongly supports the chronopharmacologic effects of RAS-related drugs in the treatment of hypertension. Our results, based on the available evidence, suggest that RAS inhibitors are a more effective treatment option in patients with hypertension if taken in the evening. Future research is important to better understand the effects of these drugs on different patient groups.

Keywords: hypertension, chronopharmacology, renin-angiotensin-aldosterone system, angiotensin-converting enzyme inhibitors, angiotensin receptor blockers

P8

DOKSORUBUSİN'İN ANJİYOTENSİN DÖNÜŞTÜRÜCÜ ENZİM 2 /ANJİYOTENSİN-(1-7)/MAS RESEPTÖR AKSINA ETKİSİ

Bahar ŞENOL[1], Zeynep Mine ALTUNAY[2], Manar Mustafa AMIN[1], **Funda Fatma BÖLÜKBAŞI HATIP**[3], Izzettin HATIP-AL-KHATIB[4]

[1]Pamukkale Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Denizli, Türkiye

[2]. Connecticut Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Sinir-Bilim Departmanı, Farmington CT, Amerika Birleşik Devletleri

[3]İzmir Tınaztepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

[4]Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji A.D. Emekli Öğretim Üyesi, Denizli, Türkiye

Amaç: Doksorubusin(DOX) ile indüklenen sıçan myokardit modelinde renin-anjiyotensin sisteminin bileşenlerinden biri olan Anjiyotensin-(1-7)'nin (Ang-(1-7) olası kardiyoprotektif etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.
Gereç- Yöntem: Çalışmaya dahil edilen toplam 32 erkek Wistar albino sıçanlar rastgele olarak 4 eşit gruba ayrıldı. Kontrol (0.4ml/kg/gün serum fizyolojik, ip) , DOX (tek doz 15mg/kg, ip), Ang-(1-7) (1mg/kg/gün, ip) ve DOX+Ang-(1-7) grubu olarak ayrıldı. Tüm sıçanlar çalışmanın 10.gününde dekapite edildi. Çalışma boyunca vücut ağırlıkları, kuyruk kan basıncı izlenerek, dekapitasyon sonrası kalp ağırlıkları ve elde edilen kalp dokusu ve serum örneklerinden RT-PCR ve ELISA çalışmaları yapıldı.

Bulgular: DOX alan gruplarda (tek başına DOX ve DOX+Ang-(1-7)) başlangıç değerlere göre anlamlı şekilde kilo kaybı saptandı. Kalp ağırlıkları da kontrol grubu ile kıyaslandığında tüm gruplarda anlamlı şekilde azalmıştı. DOX alan gruplarda diastolik kan basıncı ve ortama kan basıncında anlamlı azalma saptandı. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında her üç grupta kalp hızı anlamlı şekilde artmıştı. Mas reseptör mRNA ekspresyonu DOX alan gruplarda anlamlı şekilde arttı. LC3, LC1, Beclin 1, Atg5, Atg7, SERCA, AT1R, eNOS mRNA ekspresyonlarında gruplar arasında anlamlılık saptanmadı. Kalp sol ventrikül dokusunda Ang-(1-7) seviyeleri DOX grubunda anlamlı olarak azalırken serumda anlamlı olarak artmış bulundu. ACE2 seviyeleri ise kalp dokusunda DOX grubunda anlamlı olarak azalmış bulundu.

Sonuç: DOX ile indüklenen sıçan myokardit modelinde, DOX kalpte hemodinamik değişikliklere neden olmuştur, kalp dokusunda Ang-(1-7) ekspresyonunu azaltırken serumda anlamlı şekilde artırmıştır. Myokardit durumunda serum Ang-(1-7) seviyelerinin izlenmesi kardiak hasar hakkında bilgi verebilir. Kalp dokusunda MasR ekspresyonundaki artış ve ACE2 seviyelerindeki azalma, DOX kaynaklı kardiyomiyopatiye bir yanıt olabilir. Araştırmamız, DOX'un kalp üzerindeki olumsuz etkilerinde ACE2/Ang 1-7/Mas ekseninin önemli bir rol oynadığını göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Doksorubusin, Ang-(1-7), MasR, ACE2

P8

EFFECT OF DOXORUBICIN ON ANGIOTENSIN-CONVERTING ENZYME 2 / ANGIOTENSIN-(1-7) / MAS RECEPTOR AXIS

Bahar ŞENOL[1], Zeynep Mine ALTUNAY[2], Manar Mustafa AMIN[1], **Funda F. BÖLÜKBAŞI HATİP[3]**, İzzettin HATİP-AL-KHATIB[4]

[1]Pamukkale University, Institute of Health Sciences, Denizli, TÜRKİYE

[2]University of Connecticut, School of Medicine, Department of Neuroscience, Farmington, CT, USA

[3]Izmir Tınaztepe University, Faculty of Medicine, Department of Pharmacology, Buca İzmir, TÜRKİYE

[4]Pamukkale University, Faculty of Medicine, Department of Pharmacology, (Retired Faculty Member), Denizli, TÜRKİYE

Objective: Our study aimed to investigate the possible cardioprotective effects of Angiotensin-(1-7) (Ang-(1-7)), one of the components of the renin-angiotensin system, in the Doxorubicin -induced rat myocarditis model.

Materials-Methods: A total of 32 male Wistar albino rats included in the study were randomly divided into 4 equal groups. They were divided into control (0.4ml/kg/day physiological saline, ip), DOX (single dose 15mg/kg, ip), Ang-(1-7) (1mg/kg/day, ip) and DOX+Ang-(1-7) groups. All rats were decapitated on the 10th day of the study. Throughout the study, body weights and tail blood pressure were monitored, heart weights were measured after decapitation, and RT-PCR and ELISA studies were performed on the heart tissue and serum samples obtained.

Results: A significant weight loss was detected in the groups receiving DOX (DOX alone and DOX+Ang-(1-7)) compared to the initial values. Heart weights also decreased significantly in all groups compared to the control group. A significant decrease in diastolic blood pressure and mean blood pressure was detected in the groups receiving DOX. Heart rate was significantly increased in all three groups compared to the control group. Mas receptor mRNA expression increased significantly in groups receiving DOX. No significance was detected between groups in LC3, LC1, Beclin 1, Atg5, Atg7, SERCA, AT1R, eNOS mRNA expressions. Ang-(1-7) levels in heart left ventricular tissue were significantly decreased in the DOX group, while they were significantly increased in serum. ACE2 levels were found to be significantly decreased in the heart tissue in the DOX group.

Conclusions: According to our results in the rat myocarditis model induced by DOX, DOX causes hemodynamic changes in the heart and decreased Ang-(1-7) expression in cardiac tissue while significantly increased levels in serum. In case of myocarditis, monitoring serum Ang-(1-7) levels may provide information about cardiac damage. The increase in MasR expression and decrease in ACE2 levels in cardiac tissue may be a response to DOX-induced cardiomyopathy. Our research demonstrates that the ACE2/Ang 1-7/Mas axis plays an important role in the negative effects of DOX on the heart.

Keywords: Doxorubicin, Ang-(1-7), MasR, ACE2

P9

NİLOTİNİB UYGULANAN SIÇANLARDA KURKUMİN VE NİKORANDİLİN TELEMETRİK EKG BULGULARINA ETKİLERİ

Nuşin HARMANCI[1], Zühal KALTUŞ[2], Ezgi EROĞLU[3], Çiğdem ÇENGELLI ÜNEL[4], Semra YIĞITASLAN[4], Başar SIRMAGÜL[4]

[1]*ESOGÜ Tıp Fakültesi Farmakoloji, Eskişehir, Türkiye*

[2]*Eskişehir Şehir Hastanesi, Eskişehir, Amerika Birleşik Devletleri*

[3]*TİTCK, ANKARA, Amerika Birleşik Devletleri*

[4]*ESOGÜ Tıp Fakültesi Farmakoloji, Eskişehir, Amerika Birleşik Devletleri*

Amaç: Uzun QT sendromu(UQTS) QT uzaması, aritmi ve ani ölümle karakterize bir sendromdur. Nilotinib, imatinib dirençli KML tedavisinde kullanılan, KATP inhibisyonu ile UQTS neden olabilen bir TKİ'dür. Tümör önleyici etkisi nedeniyle sıklıkla beraber kullanılan kurkumin de KATP inhibisyonu yapmaktadır. Nikorandil KATP aktivatör etkisi olan dual etkili bir antianginaldir. Çalışmada nilotinibin neden olduğu QTc uzaması üzerine kurkuminin ve nikorandilin etkisinin araştırılması hedeflendi.

Gereç-Yöntem: Radyotelemetri vericisi yerleştirilen Sprague-Dawley cinsi yetişkin 74 erkek sıçan kullanıldı. Ön çalışma 1.Nilo 10, 30 ve 50 mg/kg(n=3) dozlarda p.o uygulandı. 2.Nilo(10mg/kg, n=3), Kurk(100 mg/kg, n=3) ve Niko(10 mg/kg, n=3) 8 saat boyunca 15 dk'lık periyotlarla kayıt alındı. 56 adet sıçan rastgele 7 gruba ayrıldı. Kontrol grubu, Nilo grubu, Kurk grubu, Niko grubu, Nilo+Kurk grubu, Nilo+Niko grubu, Nilo+Kurk+Niko grubu. Kalp atım hızı, QRS, PR, QT, düzeltilmiş QT(QTc) 1000 Hz'de 15 dk'lık periyotlarda sayısal ve trase şeklinde kaydedildi. Kalp dokusu örnekleri alındı. Verilerin değerlendirilmesi için tek yönlü varyans analizi, çoklu karşılaştırma için Tukey's testi kullanıldı. $p<0,05$ anlamlı kabul edildi.

Bulgular: Nilotinib artan dozlarda($p=0,03$, $p<0,001$, $p<0,001$) QTc aralığını anlamlı şekilde uzattı. Anlamlı en düşük doz 10 mg/kg olarak tespit edildi. 2.Nilo(10mg/kg) 3. saatte ve kurk(100mg/kg) 60.dkda anlamlı değişikliğe sebep olmuştur($p<0,001$). Niko(10mg/kg) anlamlı fark görülmedi($p>0.05$). 3.QTc aralığı, kontrol grubuna göre Niko grubu dışındaki tüm gruplarda anlamlı olarak arttı($p<0,001$). Nilo grubuna göre, Nilo+Kurk grubunda anlamlı artış, Nilo+Niko grubunda ise anlamlı azalma görüldü($p<0,001$). Kurk grubuna göre Nilo+Kurk grubunda anlamlı artış, Nilo+Kurk grubuna göre Nilo+Kurk+Niko grubunda anlamlı azalma görüldü($p<0,001$). 4. Kontrole göre Nilo grubunda TNF-α($p<0,05$) ve TAS ($p<0,001$) anlamlı artarken kombinasyon gruplarında azaldı, TAS($p<0,001$) Nilo grubunda anlamlı artış gösterdi. Histolojik olarak anlamlı fark görülmedi.

Sonuç: Nilotinibin doza bağlı olarak QTc aralığında anlamlı uzamaya neden olduğu, kurkuminin eklenmesinin bu uzamayı daha da artırdığı görüldü. Nikorandilin, uzun QT üzerinde geri çevirici etkisi olduğu görüldü. Bu sonuçlar nikorandilin, UQTS tedavisinde potansiyel bir ajan olabileceğini düşündürmektedir.

BAP komisyonu tarafından desteklenmiştir (2018-2319)

Anahtar Kelimeler: Nilotinib, kurkumin, nikorandil, Uzun QT Sendromu, KATP Kanalı

P9

THE EFFECTS OF CURCUMIN AND NICORANDIL ON ECG-TELEMETERED FINDINGS OF NILOTINIB TREATED RATS

Nuşin HARMANCI[1], Zühal KALTUŞ[1,2], Ezgi EROĞLU[1,3], Çiğdem Çengelli ÜNEL[1], Semra YIGITASLAN[1], Başar SIRMAGÜL[1]

[1]*Eskisehir Osmangazi University Faculty of Medicine Department of Medical Pharmacology, Eskisehir, Türkiye*

[2]*Eskisehir City Hospital Ethics Committee, Eskisehir, Türkiye*

[3]*Turkish Medicines and Medical Devices Agency Clinical Research Department, Ankara, Türkiye*

Objectives: Long QT syndrome(LQTS) is a syndrome characterized by QT prolongation, arrhythmia and sudden death. Nilotinib(Nilo) is a TKI used in the treatment of imatinib-resistant CML that can cause LQTS through KATP inhibition. Curcumin(Kurk), which is frequently used together due to its anti-tumor effect, also inhibits KATP. Nicorandil is a dual-acting antianginal that also has a KATP activator effect. The study aimed to investigate the effects of curcumin and nicorandil on QTc prolongation caused by nilotinib.

Materials-Methods: The radiotelemetry transmitter was placed in the abdominal cavity of 74 adult male Sprague-Dawley rats. Nilo was administered(p.o) at doses of 10,30 and 50mg/kg(n=3). ECG data of Nilo(10mg/kg, n=3), Kurk(100mg/kg,n=3) and Niko(10mg/kg,n=3) were recorded. Rats were divided 7groups: Control, Nilo, Kurk, Niko, Nilo+Kurk, Nilo+Niko, Nilo+Kurk+Niko. ECG parameters were recorded at 1000 Hz in 15-minute periods. Heart tissue samples were collected. One-way analysis of variance following Tukey's test were used for statistical analysis. $p<0.05$ was considered as significant.

Results: Nilotinib significantly prolonged QTc interval at increasing doses($p=0.03$, $p<0.001$,$p<0.001$). The lowest significant dose was determined as 10mg/kg. Nilo(10mg/kg) caused significant change at 3rd hour and kurk(100mg/kg) at 60th minute($p<0.001$). QTc interval increased significantly in all groups except the Niko group compared to the control group($p<0.001$). There was a significant increase in the Nilo+Kurk group and a significant decrease in the Nilo+Niko group($p<0.001$) compared to the Nilo group. There was a significant increase in the Nilo+Kurk group compared to the Kurk group, and a significant decrease in the Nilo+Kurk+Niko group compared to the Nilo+Kurk group($p<0.001$). TNF-α($p<0.05$) and TAS($p<0.001$) increased significantly in the Nilo group, while they decreased in combination groups compared to the control. There was no histological alteration.

Conclusion: Nilotinib significantly prolonged the QTc interval in a dose-dependent manner, and the addition of curcumin increased this effect. Nicorandil appeared to have a reversal effect on long QT. These results suggest that nicorandil may be a potential agent in the treatment of LQTS

Supported bu ScientificResearchProjects commission(2018-2319).

Keywords: Nilotinib, Curcumin, Nicorandil, long QT syndrome, KATP channel

P10

SIÇAN TORASİK AORTUNUN İN VİTRO İSKEMİ-REPERFÜZYON MODELİNDE TAURİNİN VASKÜLER DİSFONKSİYON ÜZERİNE ETKİSİ

Arıyan TEIMOORI, Halit Güner ORHAN, Elif DEMIRTAŞ, Nargiz ZEYNALOVA, Oğuzhan Ekin EFE, Selda EMRE AYDINGÖZ

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, ANKARA, Türkiye

Amaç: Taurinin damar iskemi-reperfüzyon (İR) hasarının neden olduğu vasküler ve endotelyal disfonksiyona karşı koruyucu etkisinin *in vitro* olarak değerlendirilmesi.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışma Başkent Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu tarafından onaylanmış (Proje no:DA22/33) ve Başkent Üniversitesi Araştırma Fonunca desteklenmiştir. Dokuz erişkin erkek Sprague-Dawley (350–500 g) sıçanın torasik aortası 6'ya bölünerek şu gruplara randomize edilmiştir: Kontrol (n=7), İR (n=8), İR+taurin 1mM (n=7), İR+taurin 10mM (n=8), İR+taurin 30mM (n=8), İR+taurin 100mM (n=5). İR modeli için aort halkası azot ile gazlandırılmış %0,9 salinde 4°C'de 24 saat bekletilip, 37°C'de Krebs-Henseleit solüsyonu içeren, %95 O_2+%5 CO_2 ile gazlandırılan organ banyosuna alınarak 30 dak sodyum hipoklorite (200µM) maruz bırakılmıştır. Taurin gruplarında salin içine taurin eklenmiştir. Vasküler fonksiyonun değerlendirilmesi için, KCl (80mM) ve fenilefrin (10^{-10}–10^{-4}M) kasılma cevabı ve submaksimal fenilefrin ile kasılmış dokunun asetilkolin (10^{-10}–10^{-4}M) ve sodyum nitroprusit (SNP, 10^{-11}–10^{-5}M) gevşeme cevabı izometrik olarak kaydedilmiştir. Konsantrasyon-cevap eğrileri non-lineer regresyon analizi ile, Emaks (maksimum cevap) ve pD2 (yarı-maksimum cevabı oluşturan konsantrasyonun negatif logaritması) tek yönlü varyans analizi ile karşılaştırılmış, ortalama±ortalamanın standart hatası olarak özetlenmiştir.

Bulgular: İR, KCl cevabını kontrole göre azaltmış (Kontrol 1047±176mg, IR 682±128mg, p=0,0007), 30mM ve 100mM taurin bu azalmayı düzeltmiştir (sırasıyla 960±313mg p=0,0227 ve 1066±488mg p=0,0161). İR, fenilefrin, asetilkolin ve SNP eğrilerini bozmuştur (herbiri için p<0,0001). İR, fenilefrin eğrisinde Emaks'ı artırmış (Kontrol %131±3,9, IR %195,5±7, p<0,0001), taurin bu artışı etkilememiştir. Asetilkolin eğrisinde İR ile azalan pD2 (Kontrol 7,1±0,1, IR 6±0,2, p=0,0011) ve Emaks (Kontrol %83,5±2,7, IR %26,8±2,5, p<0,0001), 100mM taurin ile düzelmiştir (pD2 7,2±0,1 p=0,003; Emaks %45,4±2,6 p<0,0001). SNP eğrisinde ise İR Emaks'ı etkilemezken pD2'yi azaltmış (Kontrol 8,2±0,1, IR 7,7±0,07, p=0,0201), bu azalmayı 100mM taurin düzeltmiştir (pD2 8,5±0,06, p<0,0001).

Sonuç: Taurin yüksek konsantrasyonda *in vitro* IR modelinde vasküler disfonksiyona karşı koruyucu etkiye sahiptir. İleri çalışmalar bu etkinin mekanizmasına ve taurinin damar grefti saklama solüsyonlarına eklenmesi potansiyeline yönelmelidir.

Anahtar Kelimeler: taurin, iskemi-reperfüzyon, in vitro, organ banyosu, sıçan

P10

EFFECT OF TAURINE ON VASCULAR DYSFUNCTION IN AN IN VITRO ISCHEMIA-REPERFUSION MODEL OF RAT THORACIC AORTA

Ariyan TEIMOORI, Halit Güner ORHAN, Elif DEMİRTAŞ, Nargiz ZEYNALOVA, Oğuzhan Ekin EFE, Selda EMRE AYDINGÖZ

Başkent University Faculty of Medicine Department of Medical Pharmacology, Ankara.

Objectives: To evaluate the protective effect of taurine against vascular and endothelial dysfunction in an *in vitro* vascular ischemia-reperfusion (IR) model.

Materials-Methods: This study was approved by Başkent University Animal Experiments Ethics Committee (Project no: DA22/33) and supported by Başkent University Research Fund. The thoracic aorta removed from 9 adult male Sprague-Dawley rats (350-500g) was divided into 6 rings and randomized into Control (n=7), IR (n=8), IR+taurine 1mM (n=7), IR+taurine 10mM (n=8), IR+taurine 30mM (n=8), and IR+taurine 100mM (n=5) groups. For IR, aortic ring was kept at 4°C for 24-h in 0.9% saline pre-gassed with nitrogen and placed in organ bath containing Krebs-Henseleit solution at 37°C, gassed with 95% O_2+5% CO_2 and exposed to sodium hypochlorite (200µM) for 30 min. KCl (80mM) and phenylephrine (10^{-10}–10^{-4}M) contractions and acetylcholine (10^{-10}–10^{-4}M) and sodium nitroprusside (SNP, 10^{-11}–10^{-5}M) relaxations of phenylephrine-contracted tissue were recorded isometrically. Concentration-response curves were compared by non-linear regression, Emax (maximum response) and pD2 (negative logarithm of the concentration producing half-maximum response) were compared by ANOVA and summarized as mean±standard error of the mean.

Results: KCl contraction decreased by IR (Control 1047±176mg, IR 682±128mg, p=0.0007), which was corrected by 30mM and 100mM taurine (960±313mg p=0.0227 and 1066±488mg p=0.0161, respectively). IR disrupted phenylephrine, acetylcholine and SNP concentration-response curves (p<0.0001 for each). IR increased Emax of phenylephrine (Control 131±3.9%, IR 195.5±7%, p<0.0001), on which taurine had no effect. For acetylcholine, IR decreased both pD2 (Control 7.1±0.1%, IR 6±0.2%, p=0.0011) and Emax (Control 83.5±2.7%, IR 26.8±2.5%, p<0.0001), both corrected by 100mM taurine (pD2 7.2±0.1% p=0.003; Emax 45.4±2.6% p<0.0001). For SNP, while IR did not affect Emax, it decreased pD2 (Control 8.2±0.1, IR 7.7±0.07, p=0.0201), which was corrected by 100mM taurine (pD2 8.5±0.06, p<0.0001).

Conclusions: High concentrations of taurine have a protective effect against vascular dysfunction in an *in vitro* IR model. Further studies should focus on the mechanism of this effect and the potential of adding taurine to vascular graft storage solutions.

Keywords: taurine, ischemia-reperfusion, in vitro, organ bath, rat

P11

İDEBENONUN SIÇANLARDA İZOPROTERENOL ILE İNDÜKLENEN MIYOKARD ENFARKTÜSÜ VE OKSIDATIF STRES ÜZERINE ETKILERI

Hüseyin BEKMEZ[1], Yasin BAYIR[2], Erdem TOKTAY[3], Adem MAMAN[4], Abdulmecit ALBAYRAK[5]

[1]*Atatürk Üniversitesi Tıbbi Farmakoloji, Erzurum, Türkiye*

[2]*Atatürk Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Erzurum, Türkiye*

[3]*Kafkas Üniversitesi Histoloji Embiryoloji, Kars, Türkiye*

[4]*Atatürk Üniversitesi Nükleer Tıp, Erzurum, Türkiye*

[5]*Atatürk Üniversitesi Tıbbi Farmakoloji , Erzurum, Türkiye*

Amaç: Bu çalışmada, idebenonun sıçanlarda Isoprotrenolle (ISO) oluşturulan Miyokard İnfarktüsü ve oksidatif stres üzerine etkileri incelendi.

Materyal ve Metod: İdebenone 5 günlük bir süre boyunca günde bir kez sırasıyla 50,100,200 mg/kg dozlarında oral gavaj yoluyla uygulandı. 4. ve 5. günlerde hem tedavi grublarına ve hem de kontrol gruplarına 180 mg/kg ISO intra peritoneal olarak verildi. Son İSO uygulamasından 24 saat sonra ratlara kuyruk veninden 0.2 mL 99mTc verildi. 99mTc verildikten bir saat sonra sıçanlar 45 mg/kg ketamin ve 5 mg/kg ksilazin intra peritoneal uygulanarak anesteziye alındı. Daha sonra gama kamerada görüntüler alındı. Görüntüler alındıktan 8 saat sonra anestezi altında kan ve kalp dokusu alınarak biyokimya ve histopatoloji laboratuarına gönderildi. Kandan elde edilen serumda CK-MB ve TnI seviyeleri ölçüldü. Kalp dokusunda ise antioksidan parametreleri süperoksit dismutaz (SOD), Glutatyon (GSH) ve malondialdehit (MDA) seviyeleri üzerine değerlendirme yapıldı. Histopatolojik değerlendirmeler yapıldı. Nükleer tıp laboratuarında sintigrafik ölçümler yapıldı.

Bulgular, İSO grubunda MDA, CK-MB ve TnI seviyeleri sağlıklı gruplara göre anlamlı şekilde artmış, SOD ve GSH aktiviteleri ise azalmıştır. İDE 50,100,200 + İSO gruplarını İSO grubu ile karşılaştırdığımızda MDA, CK-MB ve TnI düzeyleri anlamlı şekilde azalmış, SOD ve GSH seviyeleri ise anlamlı bir şekilde artmıştır. Sağlıklı grup ile İDE 200 grubunu birbiri ile kıyasladığımızda CK-MB, TnI, SOD, GSH ve MDA düzeylerinde anlamlı bir değişiklik fark edilmemiştir. Histopatolojik ve sintigrafik sonuçlarda benzer şekilde tesbit edilmiştir.

Sonuç olarak, İSO ile meydana getirilen MI modelinde oksidatif stres ve serbest radikallerin oluştuğu ve bunlarda iskemik hasara neden olduğu belirlendi. İdebenone antioksidan savunma sistemini olumlu etkileyerek MI'da bozulan oksidan, antioksidan ve kardiyak enzim parametrelerini düzelttikleri tesbit edildi.

Anahtar Kelimeler: Antioksidanlar, İdebenone, Kardiyoprotektif, Miyokard İnfarktüsü

P11

EFFECTS OF IDEBENONE ON ISOPROTERENOL-INDUCED MYOCARDIAL INFARCTION AND OXIDATIVE STRESS IN RATS

Huseyin Bekmez[1], Yasin Bayir[2], Erdem Toktay[3], Adem Maman[4], Abdulmecit Albayrak[1]*.

[1]*Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Atatürk University, Erzurum, Turkey*

[2]*Department of Biochemistry, Faculty of Pharmacy, Atatürk University, Erzurum, Turkey*

[3]*Department of Histology and Embryology, Faculty of Medicine, Kafkas University, Kars, Turkey*

[4]*Department of Nuclear Medicine, Faculty of Medicine, Atatürk University, Erzurum, Turkey*

Aim: In this study, the effects of idebenone on isoproterenol-induced Myocardial Infarction (MI) and oxidative stress in rats were investigated.

Material and method: In our experiment, a total of 36 albino Wistar male rats were used in six groups (healthy, control and 4 treatment groups). In treatment groups, Idebenone was administered by oral gavage at three different doses of 50, 100 and 200 mg/kg/day for 5 days. On the 4th and 5th days, both treatment groups and control group were administered 180 mg/kg/day isoproterenol intraperitoneally. 24 hours after the last isoproterenol application, 0.2 mL of 99mTc was given to the rats via the tail vein, and one hour later, their images were taken on a gamma camera. Later, blood and heart tissue were taken and investigated biochemically and histopathologically. CK-MB and Troponin I (TnI) levels were measured in serum. Superoxide dismutase (SOD), glutathione (GSH) and malondialdehyde (MDA) levels were evaluated in the heart tissue.

Results: It was determined that MDA, CK-MB and TnI levels were significantly higher and SOD and GSH activities were decreased in the control group compared to the healthy group, indicating that the model was induced. When we compared the Idebenone 50, 100 and 200 mg groups with the control group, MDA, CK-MB and TnI levels decreased significantly, while SOD and GSH levels increased significantly. When the healthy group and the Idebenone 200 mg group was compared, it was important that, no significant changes were noticed in the levels of CK-MB, TnI, SOD, GSH and MDA. It was determined similarly in histopathological and scintigraphic results.

Conclusion: It was determined that oxidative stress and free radicals were formed and caused ischemic damage in the MI model created with isoproterenol. It was determined that Idebenone positively affected the antioxidant defense system and corrected the oxidant, antioxidant and cardiac enzyme parameters that were impaired in MI.

Keywords: Antioxidant, idebenone, cardioprotective effect, MI

P12

SIÇAN AORTASINDA ATORVASTATİN VE ROSUVASTATİN'İN VASKÜLER GEVŞETİCİ ETKİSİNDE PERİVASKÜLER ADİPOZ DOKUNUN (PVAD) ROLÜNÜN İNCELENMESİ

Gülsüm Ruveyda AKTAŞ, Meryem ARAS, Birsel Sönmez UYDEŞ DOĞAN, Deniz KALELI DURMAN

İstanbul Üniversitesi, İstanbul, Türkiye

Amaç: Kardiyovasküler hastalıkların gerek profilaksisinde gerekse de tedavisinde önemli rolleri olan statinlerin, vasküler sistem üzerinde lipid düşürücü etkilerinden bağımsız, pleiotropik (antiinflamatuvar, antioksidan, antiaterosklerotik vs) etkilerinin olduğu gösterilmiştir. Atorvastatin ve rosuvastatin klinikte en çok tercih edilen, uzun yarılanma ömrüne sahip potent statinlerdir. Vasküler tonus üzerindeki akut gevşetici etkileri çeşitli izole damar preparatları üzerinde spazmojen kaynaklı kasılmaların inhibisyonu ile gerçekleştirilen in vitro çalışmalarda gösterilmiştir. Bununla birlikte, son yıllarda vasküler fonksiyonda perivasküler adipoz doku (PVAD)'ın rolünün ortaya konması ile statinlerin PVAD aracılı olası etkileri ilgi çekici bir konu haline gelmiştir. Çalışmamızda atorvastatin ve rosuvastatin'in vasküler gevşetici etkisinde PVAT'ın rolünün incelenmesi hedeflenmektedir.

Gereç-Yöntem: 10-12 haftalık erkek wistar albino sıçanlardan (n=10) izole edilen torasik aortalar PVAD'lı (+) ve PVAD'sız (-) olarak 2 gruba ayrılmıştır. Her bir torasik aortadan 4 adet damar halkası elde edilerek izole organ banyosuna asılmıştır. PVAD'lı (+) ve PVAD'sız (-) dokular önce 2 kez potasyum klorür (KCl,40mM) ile standardize edilmiş ardından fenilefrin (10-6M) ile prekontrakte edilen dokularda asetilkolin (10^{-6}-10^{-4}M) ile endotel kontrolü yapılmıştır. Sonrasında fenilefrin (10^{-6}M) ile submaksimal olarak prekontrakte edilen izole sıçan aorta halkalarında atorvastatin (10^{-7}M-10^{-4}M) ve rosuvastatinin (10^{-7}M-10^{-4}M) konsantrasyon bağımlı gevşetici etkisi çalışılmıştır. Paralel dokularda ise statinlerin çözücüsü DMSO'nun etkisi ve zamana-bağlı değişim çalışılmıştır. İstatiksel değerlendirmede çift-yönlü ANOVA ve Bonferroni post-test kullanılmıştır.

Bulgular: Fenilefrin'in (10^{-6}M) submaksimal konsantrasyonu ile prekontrakte edilen PVAD'lı ve PVAD'sız (+/-) izole sıçan aorta halkalarında atorvastatin (10^{-7}M-10^{-4}M) ve rosuvastatin (10^{-7}M-10^{-4}M) konsantrasyon bağımlı gevşetici etkilere neden olmuştur ($p<0.05$; $p<0.001$). Gevşetici etkinin PVAD varlığında daha belirgin olduğu gözlenmiştir.

Sonuç: Bu in vitro çalışma statinlerin vasküler gevşetici etkisinde PVAD'ın rolünün olabileceğini ortaya koymaktadır. Bu gevşetici etkinin mekanizmasının araştırılması klinikte tercih edilen statinler olan atorvastatin ve rosuvastatinin pleiotropik etkilerinin aydınlatılmasına aracılık edeceği düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Atorvastatin, Rosuvastatin, Sıçan Aortası

P12

INVESTIGATION OF THE ROLE OF PERIVASCULAR ADIPOSE TISSUE (PVAT) ON VASCULAR RELAXANT EFFECTS OF ATORVASTATIN AND ROSUVASTATIN ON RAT AORTA

Aktaş G.R[1,2]., Aras M[1,2]., Uydeş-Doğan B.S[1]., Kaleli Durman D[1]

[1]*Istanbul University Faculty of Pharmacy, Department of Pharmacology, Istanbul*

[2]*Istanbul University, Institute of Health Sciences, Department of Pharmacology, Istanbul*

Objectives: Statins, which have important roles in both the prophylaxis and treatment of cardiovascular diseases, have been shown to have pleiotropic (anti-inflammatory,antioxidant, antiatherosclerotic) effects on the vascular system, independent of their lipid-lowering effects. Atorvastatin and rosuvastatin are the most preferred clinically potent statins with long half-lives. Their acute relaxant effects on vascular tone have been demonstrated in various in vitro studies on isolated vascular preparations by inhibition of spasmogen-induced contractions. In addition, in recent years with the emerging role of perivascular adipose tissue (PVAT) in vascular function, the possible PVAT-mediated effects of statins have become an interesting research area. In this study, we aimed to examine the role of PVAT on the vascular relaxant effects of atorvastatin and rosuvastatin.

Materials and methods: Thoracic aortas isolated from 10-12 weeks-old male wistar-albino rats (n=10) were divided into 2 groups: with PVAT (+) and without PVAT(-). Four vascular rings were obtained from each aorta and mounted on the isolated organ bath. Tissues were first standardized with two consecutive potassium chloride(KCl,40mM), and then endothelium was checked with acetylcholine(10^{-6}-10^{-4}M) in tissues precontracted with phenylephrine(10^{-6}M). Afterwards, the concentration-dependent relaxant effects of atorvastatin(10^{-7}M-10^{-4}M) and rosuvastatin(10^{-7}M-10^{-4}M) were studied on isolated rat aortic rings precontracted with submaximal concentration of phenylephrine (10^{-6}M). In parallel tissues, the effects of DMSO, solvent of statins, and time-dependent changes were studied. Two-way ANOVA and Bonferroni post-hoc tests were used for statistical evaluation.

Results: Atorvastatin(10^{-7}-10^{-4}M) and rosuvastatin(10^{-7}-10^{-4}M) caused concentration-dependent relaxant effects on isolated rat aortic rings with and without PVAT (+/-) precontracted submaximally with phenylephrine (10^{-6}M)($p<0.05$;$p<0.001$). The relaxant effect was more evident in the presence of PVAT.

Conclusions: This in vitro study reveals that PVAT may have a role in the vascular relaxant effect of statins. Moreover, the investigation of the mechanism of this relaxant effect will help elucidating the pleiotropic effects of atorvastatin and rosuvastatin.

Keywords: Atorvastatin, Rosuvastatin, Rat aorta

P13

LPS İLE İNDÜKLENEN PERİVASKÜLER ADİPOZ DOKU (PVAD) İNFLAMASYONUNUN İZOLE SIÇAN AORTUNUN VASKÜLER REAKTİVİTESİ VE ADİPOSİTOKİN SALINIMI ÜZERİNE ETKİSİ

Meryem ARAS[1], Macide Güneş DERELİ[1], Erkan CİVELEK[1], Zeynep Rana GÜLER[2], Sibel TOPUZ[2], Birsel Sönmez UYDEŞ DOĞAN[1], Deniz KALELİ DURMAN[1]

[1]*İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye*

[2]*İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye*

Amaç: Damarların etrafını saran perivasküler adipoz doku (PVAD), otokrin, parakrin ve endokrin özelliklere sahip bir organ olarak değerlendirilmektedir. Fizyolojik koşullarda, PVAD antiinflamatuar etkiye sahiptir ve vasküler tonusu düzenler. T2DM, hipertansiyon ve ateroskleroz gibi patofizyolojik durumlarda ise PVAD disfonksiyonu gelişir. PVAD'tan adipositokin sekresyonunun değişiminin birçok kardiyovasküler hastalığın temelinde yer alan önemli bir faktör olduğu öne sürülmektedir. Bu çalışmada LPS ile indüklenen inflamasyonda PVAD'tan salınan adipositokinler ile PVAD fonksiyonunun vasküler reaktivite üzerine ilişkisinin araştırılması hedeflenmiştir.

Gereç ve Yöntemler: Bu çalışma, LPS inkübasyonunun (100ng/ml,overnight) PVAD inflamasyonu üzerindeki etkisini ve wistar sıçanlardan (n=8-12) izole edilen torasik aortalarda PVAD aracılı vasküler reaktivitiye olan etkilerinin PVAD'dan salınan adipositokinler ile ilişkisini değerlendirmek amacıyla gerçekleştirilen ilk çalışmadır. Spazmojenlere karşı kontraktil reaktivitenin yanı sıra endotel bağımlı/bağımsız yanıtlar kontrol ve LPS ile inkübe edilmiş PVAD (+/-) aorta halkalarında değerlendirilmiştir. Adipositokin düzeyleri inkübasyon çözeltisinde ELISA ile ölçülmüştür. İstatistiksel analiz çift yönlü ANOVA ile yapılmıştır.

Bulgular: Kontrol grubunda PVAD(+) varlığında fenilefrin (Phe,10^{-8}-10^{-4}M) ve potasyum klorür(KCl,20-100mM) ile elde edilen kontraktil reaktivite anlamlı olarak azalmıştır($p<0.05$). LPS-inkübasyonu Phe yanıtlarını değiştirmezken KCl ile elde edilen kasılma yanıtını daha da azaltmıştır($p<0.001$). Kontrol grubunda asetilkolin (ACh,10^{-8}-10^{-4}M) ile elde edilen endotel bağımlı gevşetici yanıtı PVAD varlığında değişmemiş ancak LPS ile inkübe edilen halkalarda anlamlı olarak azalmıştır($p<0.05$). PVAD, kontrol grubunda sodyum-nitroprusiyata(SNP, 10^{-9}-10^{-4}M) verilen endotelden-bağımsız gevşetici yanıtlarını değiştirmezken, LPS ile inkübe edilmiş halkalarda SNP'ye verilen maksimum yanıtı anlamlı olarak arttırmıştır($p<0.05$). LPS-inkübasyonuna bağlı olarak TNF-α seviyeleri artmış olsa da bu artış yalnızca PVAD varlığında anlamlı bulunmuştur.

Sonuçlar: Bulgularımız, LPS ile indüklenen in-vitro inflamasyonun, endotel bağımlı/bağımsız vasküler yanıtların yanı sıra KCl kasılması üzerinden PVAD fonksiyonunu etkileyebileceğini göstermektedir. Ayrıca inflamatuar koşullarda, PVAD varlığında TNF-α salınımı önemli ölçüde artmıştır. Bu nedenle adipositokinler ile PVAD aracılı vasküler reaktivite arasındaki karşılıklı etkileşimin aydınlatılması, vasküler hastalıkların tedavisinde yeni bir terapötik hedef sağlayabilir.

Bu proje İstanbul Üniversitesi BilimselAraştırmalarProjeBirimi tarafından desteklenmektedir (Proje No:38246)

Anahtar Kelimeler: Adipositokinler, PVAD, Vasküler reaktivite, İnflamasyon

P13

THE EFFECT OF LPS-INDUCED PERIVASCULAR ADIPOSE TISSUE (PVAT) INFLAMMATION ON VASCULAR REACTIVITY OF ISOLATED RAT AORTA AND ADIPOCYTOKINE RELEASE

Aras M [1,2], Dereli G [1,2], Civelek E[1], Guler Z.R[3,4], Topuz S[3], Uydes-Dogan B.S.[1], Kaleli Durman D[1]

[1]*Istanbul University, Faculty of Pharmacy, Department of Pharmacology, Beyazit, Istanbul*

[2]*Istanbul University, Institute of Health Sciences, Department of Pharmacology, Beyazit Istanbul*

[3]*Istanbul University, Faculty of Pharmacy, Department of Pharmaceutical Toxicology, Beyazit, Istanbul*

[4]*Istanbul University, Institute of Health Sciences, Department of Pharmaceutical Toxicology, Beyazit, Istanbul*

Objectives: Perivascular adipose tissue(PVAT) surrounding the vessels is assessed as an organ with autocrine, paracrine and endocrine features. In physiological conditions, PVAT has an anti-inflammatory effect and regulates vascular-tone. In pathopysiological conditions such as T2DM, hypertension and atherosclerosis PVAT-dysfunction occurs. Altered adipocytokine secretion from PVAT is suggested to be an important underlying factor in many cardiovascular diseases. We aimed to investigate the relationship between the adipocytokines secreted from PVAT in LPS-induced inflammation and PVAT function on vascula- reactivity.

Material&Methods: Current study is the first to examine the influence of in-vitro LPS-incubation (100ng/ml,overnight) on PVAT inflammation and PVAT-mediated effects on the reactivity of thoracic aorta isolated from male wistar rats(n=8-12) in order to verify the relationship between PVAT secreted adipocytokines. Contractile reactivity to spasmogens as well as the endothelium-dependent/independent responses were evaluated in control and LPS-incubated rings with or without PVAT(+/-). Adipocytokine levels were measured from the incubation solution by ELISA. Statistical-analysis was performed by two-way-ANOVA.

Results: In control aortic rings the presence of PVAT(+) significantly decreased the contractile reactivity to phenylephrine(Phe,10^{-8}-10^{-4}M) and potassium chloride(KCl, 20-100mM)($p<0.05$). LPS-incubation did not change Phe responses whereas furtherly decreased the contractile response to KCl($p<0.001$). The endothelium-dependent relaxant response to acethylcholine(ACh,10^{-8}-10^{-4}M) in control rings was not modified in the presence of PVAT but significantly decreased in LPS-incubated rings($p<0.05$).PVAT did not modify the endothelium-independent relaxant responses to sodium nitroprusside(SNP,10^{-9}-10^{-4}M) in control rings, while significantly increased the maximum response to SNP in LPS-incubated rings($p<0.05$).TNF-α levels were slightly increased due to LPS-incubation whereas this increase was significant only in the presence of PVAT.

Conclusions: Our results indicate that in-vitro LPS-induced inflammation may influence PVAT function on KCl contraction as well as endothelium-dependent/independent vascular responses.Additionally, in inflammatory conditions,TNF-α release was significantly increased in the presence of PVAT.Therefore, clarifying the crosstalk between adipocytokines and PVAT-mediated vascular-reactivity may provide a novel therapeutic target in the treatment of vascular diseases.

This project is supported by Istanbul University ScientificResearchProjectsUnit (Project No:38246)

Keywords: Adipocytokines, PVAT, Vascular reactivity, Inflammation

P14

Geri çekilmiştir.

P15

WİSTAR ALBİNO SIÇANLARDA ORAL KUPRİZONLA MULTİPL SKLEROZ MODELİNİN İNDÜKLENMESİ VE KOGNİTİF FONKSİYONLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Şule AYDIN[1], **Zeynep Gül YAZICI**[2], Cansu KILIÇ TATLICI[2], Elif ERDOĞAN ERDEN[2], Dilek BURUKOĞLU DÖNMEZ[2], Fatma Sultan KILIÇ[2]

[1]*İzmir Tınaztepe Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksek Okulu, Eczane Hizmetleri Programı, İzmir, Türkiye*

[2]*Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi , Eskişehir, Türkiye*

Amaç: Multiple skleroz (MS) bir santral sinir sistemi hastalığıdır. MS'de evrenin belirlenmesinde semptomlar önemlidir. Kognitif fonksiyon bozukluğu için kognitif fonksiyon testlerinin belirli aralıklarla gerçekleştirilmesi önerilmektedir. Çalışmamızda kuprizonla MS modelinin oluşturulması ve kognitif bozukluklarda meydana gelen değişikliklerin hem davranışsal hem de histopatolojik olarak araştırılması amaçlandı.

Gereç-Yöntem: Albino Wistar sıçanlarda MS oral kuprizonla oluşturuldu. 2,4,6,8 hafta kuprizon uygulanan sıçanlarda lokomotor aktivite, rotarod, Morris su labirenti, pasif sakınma testlerinin ardından korpus kallozum (KK) ve hipokampüste histopatolojik incelemeler yapıldı.

Bulgular: Lokomotor aktivite testinde kuprizon ve remiyelinizasyon gruplarında lokomotor aktivitelerinin bozulmadığı görüldü. Rotarod testinde motor koordinasyon, kuprizon gruplarında 4.haftadan itibaren düşmüştür. Bu yanıtlar histolojik olarak yansımamıştır. 4.haftada demiyelinizasyon belirgin derecede KK ve hipokampüste birbirine paralelken 6 ve 8.haftalarda motor koordinasyonun bozulduğu görülmüştür. Histolojik incelemelerde 6.haftada düzelme başlamışken 8.haftada remiyelinizasyon belirgindir. Remiyelinizasyon gruplarındaysa 4.haftada kuprizonla bozulan motor koordinasyon remiyelinizasyon gruplarında devam etmiştir. Histoloji sonuçlarında KK ve hipokampüs bulguları paraleldir. Remiyelinizasyon gruplarında; 1.haftada demiyelinizasyon önemli ölçüde görülüyorken, 2.haftada azalmış demiyelinizasyon, 3.haftada remiyelinizasyon görülmeye başlanmıştır. Miyelin basic protein ve TUNEL incelemelerde sonuçlar pararleldir. Morris su labirenti testinde gruplar arasında fark görülmemiştir. Pasif sakınma testinde kuprizon ve çözücüsü olan metil selüloz gruplarının kontrol grubuna göre duygusal hafızalarının bozulduğu görülmüştür.

Sonuç: 4 hafta 400mg/kg kuprizon uygulamasıyla sıçanlarda KK ve hipokampüste demiyelinizasyon belirgin derecede görülüyorken. bu süre içinde davranış testlerinde bir bozulma meydana gelmemiştir. Kuprizon uygulama süresini uzatmış olsakta (8 hafta) davranışa yansımamış, aksine KK ve hipokampüste remiyelinizasyon gözlenmiştir. 4 hafta kuprizon uygulanmasının ardından 1,2,3 hafta boyunca kuprizon almayan gruplarda remiyelinizasyon incelendiğinde ise hem KK hem de hipokampüste 2. haftadan itibaren demiyelinizasyonun azalmaya başladığı 3. haftadan itibaren ise remiyelinizasyonun meydana gelmeye başladığı görülmüştür. Bulgular luxol fast, miyelin basic protein ve TUNEL ölçümleriyle desteklenmiştir. Bu model ileri dönemde gerçekleşecek olan ilaç/yeni moleküllerin araştırmasında histolojik değişikliklerin araştırılması açısından uygun bir model olabilecekken, davranışa yansımaması dolayısıyla davranış testlerinin bu modelde gerçekleştirilmesi önerilmemektedir.

Bu çalışma Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından 2300 no'lu proje kapsamında desteklenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Multiple skleroz, Kuprizon, Kognitif Fonksiyonlar

P15

INDUCTION OF MULTIPLE SCLEROSIS MODEL BY ORAL COUPLING AND EVALUATION OF COGNITIVE FUNCTIONS IN WISTAR ALBINO RATS

Şule AYDIN[1], **Zeynep Gül YAZICI[2]**, Cansu KILIÇ TATLICI[2], Elif ERDOĞAN ERDEN[2], Dilek BURUKOĞLU DÖNMEZ[2], Fatma Sultan KILIÇ[2]

[1]İzmir Tınaztepe University, Vocational School of Health Services, Pharmacy Services Program

[2]Eskişehir Osmangazi University, Faculty of Medicine, Department of Medical Pharmacology

[3]Eskişehir Osmangazi University, Faculty of Medicine, Department of Histology and Embryology

Objectives:Multiple sclerosis(MS) is a central nervous system disease and symptoms are important at staging. It is recommended to perform cognitive function tests in regular intervals for cognitive dysfunction. We aimed to generate MS model with cuprizon and investigate changes in cognitive impairments behaviorally/ histopathologically.

Materials-Methods:MS was induced by oral cuprizon in Albino-Wistar rats. Locomotor-activity, rotarod, Morris water maze, passive avoidance tests were performed in groups that received cuprizon for 2,4,6,8 weeks followed by histopathological analysis of corpus callosum(CC)/hippocampus.

Results: Locomotor activities were not impaired in cuprizon/remyelination groups. In rotarod, motor coordination decreased starting from 4th week in cuprizon groups. These results were not histologically reflected. At 4th week, demyelination was significantly parallel in CC/hippocampus while motor coordination was impaired at weeks 6,8. Histological analysis showed improvement at 6th and remyelination at 8th weeks. In remyelination groups, motor coordination deteriorated by cuprizon starting from 4th week. In histology results, CC/hippocampus findings were parallel. In remyelination groups, while demyelination was significantly observed in 1st week, decreased demyelination was observed in 2nd week and remyelination was observed in 3rd week. Myelin basic protein and TUNEL analysis were parallel to these results. In Morris water maze, there were not difference between groups. In passive avoidance, emotional memory was impaired in cuprizon/methyl-cellulose groups compared to control.

Conclusions: 4 week cuprizon administration(400 mg/kg) caused significant demyelination in CC/hippocampus. Behavioral tests were not deteriorated. Although cuprizon administration(8-weeks) was not reflected in behavior, on the contrary, remyelination was observed in CC/hippocampus. After 4-week of cuprizon administration, in groups that did not recieve cuprizon for 1,2,3 weeks, it was observed, demyelination started to decrease from the 2nd week and remyelination started to occur from the 3rd week in CC/hippocampus. Findings were supported by luxol fast, myelin basic protein, TUNEL measurements. This model may be suitable for investigating histological changes in drugs/new molecules research. Since results were not reflected in behavior, it is not recommended to perform behavioral tests in this model.

This study was supported by Eskişehir Osmangazi University Scientific Research Projects Coordination Unit within the scope of project number 2300

Keywords: Multiple sclerosis, cuprizone, cognitive functions

P16

PEDİYATRİK KARDİYOLOJİ HASTALARINDA CYP2D6 (*2,*3,*4,*7,*10,*41) GEN POLİMORFİZMLERİNİN ARAŞTIRILMASI*

Selim KORTUNAY[1], Ayhan PEKTAŞ[1], Aylin KÖSELER[2]

[1]*Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Afyonkarahisar, Türkiye*

[2]*Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Denizli, Türkiye*

Amaç: Sitokrom p450 sistemi, farklı izoenzimlerden oluşan ilaç metabolizmasından sorumlu hepatik enzim sistemidir. Tüm sitokrom enzimlerinin yaklaşık %2-4'ünü oluşturan CYP2D6 enzimi klinikte kullanılan ilaçların %25'inin metabolizmasından sorumludur. Bu enzim geninin genetik polimorfizmleri kullanılan ilaçların etkinliğini ve ilaç toksisitesini değiştirebilmektedir. Bu çalışmada CYP2D6 substratı olan ilaçları halen kullanmakta olan veya kullanma ihtimali olan pediyatrik kardiyoloji hastalarında CYP2D6 gen polimorfizmlerinin prospektif ve retrospektif olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç-Yöntem: Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Kardiyoloji kliniğine başvuran 200 hastadan alınan kan örneklerinde (2 ml) DNA Dizi Analizi yöntemi ile CYP2D6 enzim gen polimorfizmleri (*2, *3, *4, *7, *10 ve *41 alelleri) belirlenmiştir.

Bulgular: Olguların %81,5'i normal metabolizör (NM), %16 orta metabolizör (OM), %2,5 'si yavaş metabolizör (YM) olarak saptanmıştır. Çalışmamızda en sık rastlanan alleler sırasıyla*1(61,75%), *2 (11%), *3 (10,75%), ve *10 (10,25%) olduğu tespit edilmiştir.

Sonuç: İncelenen popülasyonda NM oranlarının Türk toplumunda yapılan çalışmalara göre daha yüksek olduğu, Yavaş-Düşük metabolizör (PM) sıklığının daha düşük oranda olduğu tespit edilmiştir. Enzim fonksiyonunda kaybolma ile seyreden *3 alleli bu çalışmada en sık mutant allel olarak belirlenmiştir. Çalışmamızda enzim aktivitesinde değişim tespit edilen olguların %18,5 oranında olması nedeniyle, tedavi öncesi olgularda CYP2D6 gen değişimlerinin belirlenmesi yararlı olacaktır.*Bu araştırma Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi BAP komisyonu tarafından 22.GENEL.032 proje numarası ile desteklenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Pediyatrik kardiyoloji hastaları, Farmakogenetik, CYP2D6, Polimorfizm, Sitokrom p450.

P16
INVESTIGATION OF CYP2D6 (*2,*3,*4,*7,*10,*41) GENE POLYMOPHISMS IN PEDIATRIC CARDIOLOGY PATIENTS

Selim Kortunay[1], Ayhan Pektas[2], Aylin Koseler[3]

[1]*Afyonkarahisar Health Sciences University, Faculty of Medicine, Department of Medical Pharmacology*

[2]*Afyonkarahisar Health Sciences University, Faculty of Medicine, Department of Pediatric Cardiology*

[3]*Pamukkale University Faculty of Medicine, Department of Biophysics*

Objectives: The cytochrome p450 system is the hepatic enzyme system responsible for drug metabolism consisting of different isoenzymes. The CYP2D6 enzyme, which constitutes approximately 2-4% of all cytochrome enzymes, is responsible for the metabolism of 25% of the drugs used in the clinic. Genetic polymorphisms of this enzyme gene can change the efficacy and toxicity of drugs used. In this study, it was aimed to prospectively and retrospectively evaluate CYP2D6 gene polymorphisms in pediatric cardiology patients who are currently using or likely to use drugs that are CYP2D6 substrates.

Materials-Methods: CYP2D6 enzyme gene polymorphisms (*2, *3, *4, *7, *10 and *41) in blood samples (2 ml) taken from 200 patients who applied to Afyonkarahisar Health Sciences University, Faculty of Medicine, Pediatric Cardiology Clinic, (by DNA Sequence Analysis method were determined.

Results: 81.5% of the cases were normal metabolizers (NM), 16 % were intermediate metabolizers (OM), and 2.5 % were slow metabolizers (PM). In our study, the most common alleles were found to be *1 (61.75%), *2 (11%), *3 (10.75%), and *10 (10.25%), respectively.

Conclusions: It was determined that the NM rates in the studied population were higher than the studies conducted in the Turkish population, and the frequency of Slow-Low metaboliser (PM) was lower. The *3 allele with loss of enzyme function was determined as the most common mutant allele in this study. It would be useful to determine CYP2D6 gene changes in cases before treatment, since 18.5% of the cases in which changes in enzyme activity were detected in our study.*This study was supported by Afyonkarahisar Health Sciences University Scientific Research Projects Commission under grant number 22.GENEL.032.

Keywords: Pediatric cardiology patients, Pharmacogenetics, CYP2D6, Polymorphism, Cytochrome p450

P17

ÜÇLÜ NEGATİF MEME KANSERİ FFPE ÖRNEKLERİNDEN İZOLE EDİLEN DNA'NIN YENİ NESİL DİZİLEME İÇİN MİKTAR VE KALİTESİNİN ÖLÇÜMÜNDE FARKLI METODLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Meliha ŞEN[1], Karin MANTO[2], Özkan ÖZDEMIR[2], Fatma TOKAT[3], Semen YEŞİL ÖNDER[4], Uğur ÖZBEK[2], Zeliha PALA KARA[1]

[1]*İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakoloji AbD, İstanbul, Türkiye*

[2]*Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi, Tıbbı Genetik AbD, İstanbul, Türkiye*

[3]*Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi, Senoloji Araştırma Ensitüsü ve Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye*

[4]*İstanbul Tıp Fakültesi, Cerrahi Tıp Bilimleri Bölümü, Tıbbi Patoloji Ana Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye*

Amaç: Son yıllarda tümör dokusunda gerçekleştirilen yeni nesil dizileme analizleri hem tanı konmasında hem de tedavinin hedefe yönelik olarak belirlenmesinde klinik rutine daha fazla dahil olmaktadır. Histopatolojik örnekler klinik araştırmalar için bir DNA hazinesi olarak görülse de izole edilen DNA'in kalitesi kaynağına ve ekstraksiyon metoduna göre değişiklik göstermektedir. Özellikle formalin-fikse edilmiş parafine gömülü (FFPE) örneklerden izole edilen DNA'larda oluşan çapraz bağlar ve fragmantasyonlar elde edilen DNA kalitesini olumsuz yönde etkilemektedir. Çalışmamızda üçlü negatif meme kanseri ve sağlıklı meme dokusu FFPE örneklerinden izole edilen DNA miktarının ölçülmesi ve dizileme için uygunluğunun belirlenmesinde farklı ölçüm metodları ile elde edilen sonuçların gösterilmesi amaçlanmıştır.

Gereç-Yöntem: FFPE kesitten (2X5 mikrometre) DNA izolasyonu QIAGEN FFPE Doku kiti kullanılarak gerçekleştirilmiştir. DNA miktarı ve kalitesi NanoDrop, Invitrogen™ Qubit™ 4 Fluorometer ve 2100 Bioanalyzer Instrument ile ölçülmüştür.

Bulgular: 12 sağlıklı meme dokusu ve 12 tane tümör içeriği açısından zengin (%90>) FFPE dokudan DNA izolasyonu gerçekleştirilmiştir. Ortalama 7085 ng DNA elde edilmiştir (1430-23000 ng). Medyan UV absorbans 260/280 oranı 1,60, 260/230 oranı ise 1,04'dür. Ortalama DNA boyutu 522 bp olarak ölçülmüştür.

Sonuç: İzole edilen DNA miktarı ve kalitesi örnekler arasında oldukça geniş bir aralıkta değişkenlik göstermiştir. Yeni nesil dizileme öncesi elde edilen DNA kalitesinin fragmantasyon açısından değerlendirilmesi önem taşımaktadır. Uzun DNA parçaları içeren kütüphaneler, dizilemede genom kapsamının güçlü bir şekilde iyileştirilmesine ve sonuç olarak SNP ve indel tespitinin duyarlılığının ve kesinliğinin artmasına yol açan daha bilgilendirici veriler üretir.

"Bu çalışma İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje numarası: TSA-2023-39466"

Anahtar Kelimeler: DNA izolasyonu, DNA kalitesi, yeni nesil dizileme, FFPE

P17

EVALUATION OF DIFFERENT METHODS FOR MEASURING THE QUANTITY AND QUALITY OF DNA ISOLATED FROM TRIPLE NEGATIVE BREAST CANCER FFPE SAMPLES FOR NEXT GENERATION SEQUENCING

Meliha Şen[1], Karin Manto[2], Özkan Özdemir[2], Fatma Tokat[3], Semen Yeşil Önder[4], Uğur Özbek[2], Zeliha Pala Kara[1]

[1]*Istanbul University Faculty of Pharmacy Department of Pharmacology, Istanbul, Türkiye*

[2]*Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar University, Medical Faculty, Department of Medical Genetics, Istanbul, Türkiye*

[3]*Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar University, Medical Faculty, Senology Research Institute and Department of Medical Pathology, Istanbul, Turkey*

[4]*Istanbul University, Faculty of Medicine, Department of Surgical Medical Sciences, Department of Medical Pathology, Istanbul, Turkey*

Objectives: In recent years, new generation sequencing analyzes have become more involved in clinical routine both in diagnosis and in determining targeted treatment. Although histopathological samples are considered a DNA treasure for clinical research, the quality of the isolated DNA varies depending on its source and extraction method. Cross-links and fragmentations, especially in DNA isolated from formalin-fixed paraffin embedded (FFPE) samples, negatively affect the quality of the obtained DNA. In our study, it was aimed to measure the amount and quality of DNA isolated from triple negative breast cancer and healthy breast tissue FFPE samples and to show the results obtained with different measurement methods in determining their suitability for sequencing.

Materials-methods: DNA isolation from FFPE section (2X5 micrometer) was performed using the QIAGEN FFPE Tissue kit. DNA quantity and quality were measured with NanoDrop, Invitrogen™ Qubit™ 4 Fluorometer and 2100 Bioanalyzer Instrument.

Results: DNA isolation was performed from 12 healthy breast tissues and 12 FFPE tissues rich in tumor content (90%>). An average of 7085 ng of DNA was obtained (1430-23000 ng). The median UV absorbance 260:280 ratio was 1.60, 260:230 was 1,04. The average DNA size was measured as 522 bp.

Conclusion: The amount and quality of isolated DNA varied widely among samples. It is important to evaluate the DNA quality obtained before next-generation sequencing in terms of fragmentation. Libraries containing long DNA fragments produce more informative data, leading to a strong improvement of genome coverage in sequencing and consequently increased sensitivity and precision of SNP and indel detection.

"This study was funded by Scientific Research Projects Coordination Unit of Istanbul University. Project number: TSA-2023-39466"

Keywords: DNA isolation, DNA quality, next generation sequencing, FFPE

P18

TAKROLİMUS KULLANAN BÖBREK NAKİL HASTALARINDA CYP2C8, CYP3A5 VE ABCB1 GEN POLİMORFİZMLERİNİN NAKİL SONRASI BÖBREK FONKSİYONU ÜZERİNE ETKİSİ

Zühal KALTUŞ[1], Nuşin HARMANCI[1], Garip ŞAHIN [2], Engin YILDIRIM[1]

[1]Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Tıbbi Farmakoloji AbD, Eskişehir, Türkiye

[2]Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Nefroloji Bilim Dalı, Eskişehir, Türkiye

Amaç: Takrolimus (TAC, FK-506) böbrek nakil hastalarında organ reddini önlemek için yaygın olarak kullanılan bir kalsinörin inhibitörüdür(CNI). TAC, bireyler arası doz değişkenliği ile karakterize ve nefrotoksik etkileri bulunan immünsupresif ajandır. Kalsinörin inhibitörü toksisistesi, renal fonksiyon bozukluğu, serum kreatinin değerlerinin artışı ile karakterizedir. TAC'ın metabolizmasında CYP450 (CYP3A5) enzim sistemi ve transportunda p-glikoprotein (ABCB1) görev almaktadır. CYP2C8 enzimi ise organ reddi ve toksisiteye karşı koruyucu rol oynar. Çalışmamızda takrolimus kullanan hastalarda ilgili gen polimorfizmlerinin böbrek fonksiyonu üzerine etkisini araştırmayı amaçladık.

Yöntem: Çalışmaya 18-65 yaş arası TAC kullanan 105 böbrek nakil hastası dahil edildi. Genetipleme sonucunda CYP3A5 (6986A>G), ABCB (3435C>T) ve CYP2C8 (A1196G) polimorfizmleri allel spesifik polimeraz zincir reaksiyonu ile belirlendi. Nakil sonrası 3. 6. ve 12. aylarda günlük TAC dozu(mg/kg/gün), konsantrasyonu(ng/mL) ve böbrek fonksiyonlarını değerlendirmek amacıyla kreatinin(mg/dL), GFR (glomerül filtrasyon hızı) (mL/min/1.73 m²) ve idrarda protein/kreatinin düzeyleri hasta dosyalarından retrospektif olarak tespit edildi. Veriler, ortalama ve standart sapma olarak veya n, ortanca değer, 25'inci ve 75'inci yüzdelik değerler olarak ifade edildi. Analizlerde Friedman Repeated Measures Analysis of variance on Ranks Test, Independent Samples T Test, Mann whitney U, Kruskal-Wallis Test kullanıldı. $p<0.05$ değerleri anlamlı kabul edilmiştir. Tüm veri analizleri SPSS 22 programı kullanılarak yapılmıştır.

Bulgular: CYP2C8 (*1*3+*3*3) gruplarında ortanca kreatinin değeri CYP2C8 (*1*1) grubuna göre 12. ayda anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<0,05$*). CYP2C8 (*3*3+*1*3) grubundaki zamanla kreatinin değerlerindeki yükselme CYP2C8(*1*1) grubuna göre anlamlı derecede fazla bulundu ($p<0.05$*). CYP3A5[*1/*3 (ekspresör); *3/*3 (ekspresör olmayan)] alel grupları arasında günlük TAC dozunda anlamlı fark ($p<0.001$*) olup, böbrek fonksiyonu açısından fark olmadığı tespit edildi. ABCB1(CC, CT ve TT) alel gruplarında ilaç doz, kan konsantrasyonu ve böbrek fonksiyonu açısından anlamlı bir fark tespit edilmedi.

Sonuç: CYP2C8(*3*3+*1*3) polimorfizmi olan hastalarda nakil sonrası 1 yıllık sürede böbrek fonksiyonunun etkilendiği, ABCB1 polimorfizlerinin ise etkisi olmadığı tespit edildi. CYP3A5(*1/*) polimorfizminin ise ilaç konsantrasyonuna etkisinin olduğu ancak böbrek fonksiyonuna etkisini değerlendirmek için daha fazla sayıda hastaya ihtiyaç olduğu tespit edilmiştir. BAP komisyonu tarafından desteklenmiştir(2019/2742)

Anahtar Kelimeler: Tacrolimus, böbrek fonksiyonu, CYP3A5, ABCB1, CYP2C8

P18

EFFECT OF CYP3A5, CYP2C8 AND ABCB1 GENE POLYMORPHISMS ON RENAL FUNCTION IN KIDNEY TRANSPLANT RECIPIENTS RECEIVING TACROLIMUS

Zuhal KALTUS[1], Nusin HARMANCI[1], Garip SAHIN [2], Engin YILDIRIM[1]

Eskisehir Osmangazi University, Medical Pharmacoloji Department, Eskisehir, Turkey

Eskisehir City Hospital, Eskisehir, Turkey

Objectives: Tacrolimus(TAC, FK-506) is a calcineurin inhibitor and commonly used as an immunosuppressive agent for the prevention organ rejection in organ transplant patients. TAC is an immunosuppressive agent with narrow therapeutic index and nephrotoxic effects, characterized by interindividual dose variability. Calcineurin inhibitor toxicity(CNIT) is characterized by renal dysfunction and increased serum creatinine values. TAC is metabolized by the CYP450(CYP3A5) and transported by P-glycoprotein(ABCB1). CYP2C8 enzyme plays protective role against organ rejection and toxicity. In our study, we aimed to investigate the effect of gene polymorphisms on kidney function in patients using Tac.

Material-Methods: 105 kidney transplant patients aged 18-65 years using TAC were included in the study. As a result of genetic typing, CYP3A5(6986A>G), ABCB(3435C>T) and CYP2C8(A1196G) polymorphisms were determined by allele-specific polymerase chain reaction. At 3, 6, and 12 months post-transplant daily TAC dose(mg/kg), concentration(ng/mL) and to evaluate kidney function creatinine(mg/dL), GFR(mL/min/1.73 m^2) and urine protein/creatinine levels were determined retrospectively from patient files. Data are expressed as mean and standard deviation or as n, median, 25th and 75th percentile values. Friedman Repeated Measures Analysis of Variance on Ranks Test, Independent Samples T Test, Mann Whitney U, Kruskal-Wallis Test were used in the analyses. $p<0.05$ values were considered significant. All data analyzes were performed using SPSS 22 program.

Results: Median creatinine value of CYP2C8(*1*3+**3*3) groups was significantly higher than CYP2C8(*1*1) group at 12 month(p<0,05*). The increase in creatinine value of CYP2C8 (*3*3+*1*3) groups was significantly higher than the CYP2C8*1*1 group(p<0,05*). Although the daily TAC dose was different in CYP3A5 allele groups(<0.001*) but there was no significant difference in kidney functions. There was no significant difference in drug dose, blood level and renal function between MDR1 (CC, CT ve TT) allele groups.

Conclusions: It was determined that kidney function was affected in patients with CYP2C8(*3*3+*1*3) polymorphisms in the 1-year period after transplantation, but ABCB1 polymorphisms had no effect.CYP3A5 gene polymorphism effect TAC concentration, but more patients are needed to evaluate renal function.

Supported by the Scientific Research Projects Commission(2019/2742)

Keywords: Tacrolimus, Kidney Function, CYP3A5, ABCB1, CYP2C8

P19

TIBBI FARMAKOLOJI UZMANLIK EĞITIMINDE GELIŞIM VE BOARD SINAVLARININ YAZILIM ARACILI YAPILANDIRILMASI

Sırrı BİLGE[1], Fatih ÇALIŞKAN[2], Onur BARAN[3]

[1]*Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Samsun, Türkiye*

[2]*Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalı, Samsun, Türkiye*

[3]*Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Samsun Meslek Yüksekokulu, Bilgisayar Teknolojileri Bölümü, Samsun, Türkiye*

Amaç: Türkiye'de Tıbbi Farmakoloji Uzmanlık Eğitimi ile ilgili standartlar Tıpta Uzmanlık Kurulu Müfredat Oluşturma ve Standart Belirleme Sistemi (TUKMOS) tarafından belirlenmiş olup sürekli güncellenmektedir. Ancak eğitim programlarının müfredat uyumunu değerlendiren objektif dijital sistemler henüz kullanılmamaktadır. Bu amaçla mezuniyet sonrası eğitim müfredatının değerlendirilmesi, uzmanlık öğrencilerinin gelişiminin takibi ve detaylı analizlerinin raporlanması için yazılım geliştirilmesine ihtiyaç vardır. Bu amaca uygun yazılımın araştırma geliştirme çalışması multidisipliner bir yaklaşımla yapılmıştır.

Gereç-Yöntem: TUKMOS çerçevesinde Tıbbi Farmakoloji uzmanlık eğitimi hedeflerinin tanımlanmasından sonra klinik ve girişimsel alanlar ile bunlara ilişkin yetkinlikler yazılıma tanımlanacaktır. Bu yazılım, Tıbbi Farmakoloji uzmanlık eğitiminin ölçme-değerlendirilmesini sağlayacak gelişim ve yeterlik sınavları için kullanılabilecektir. Çeşitli soru tiplerinin (çoktan seçmeli, OSCE, True-False vb.) oluşturulması ve bu soruların yetkinliklerle eşleştirilmesini takiben hakem kontrolünden geçtikten sonra sınava dahil edildiği bir sistem kurgusu yapılmıştır. Sınav sonrası analizlerle müfredatın değerlendirilmesi, adayların gelişiminin yetkinlik temelinde izlenmesi ve sınav kalitesinin ölçümü, güncel ölçme-değerlendirme yöntemleri kullanılarak yapılmaktadır.

Bulgular: Uzmanlık eğitimlerinin objektif kriterlerle değerlendirilmesi ve öğrencilerin sahip olması gereken yetkinliklerinin ölçülerek raporlanması bu yazılım ile gerçekleştirilmektedir.

Sonuç: Zamanla ortaya çıkan ihtiyaçlara göre alt yapısı geliştirilmeye uygun olan ve eğitim portalına dönüşebilecek bu yazılım, eğitimde eşitsizliğe yol açabilecek kurumlar arası farklılığın giderilmesine ve akreditasyon süreçlerinde maliyet etkin bir fırsat yaratacağını düşünüyoruz.

Anahtar Kelimeler: yapay zeka, tıp eğitimi, dijitalizasyon

P19

DEVELOPMENT IN MEDICAL PHARMACOLOGY SPECIALIZATION EDUCATION AND SOFTWARE MEDIATED STRUCTURING OF BOARD EXAMS

S. Sırrı Bilge[1], Fatih Çalışkan[2], Onur Baran[3]

[1]*University of Ondokuz Mayıs, Medical Faculty, Department of Pharmacology, Samsun*

[2]*University of Ondokuz Mayıs, Medical Faculty, Department of Emergency Medicine, Samsun*

[3]*University of Ondokuz Mayıs, Samsun Vocational School, Department of Computer Technologies, Samsun*

Objective: In Turkey, the standards for Medical Pharmacology Specialist Training are determined by the Board of Medical Specialization Curriculum Development and Standardization System (TUKMOS) and are continuously updated. However, there is currently a lack of objective digital systems for assessing curriculum compliance in education programs. To address this gap, there is a need to develop software for the evaluation of postgraduate education curricula, tracking the progress of specialist students, and generating detailed analytical reports. This research and development effort aligns with the goal of creating software suitable for this purpose, using a multidisciplinary approach.

Materıals-Methods: After defining the objectives of Medical Pharmacology specialist training within the framework of TUKMOS, competencies related to clinical and interventional areas will be defined within the software. This software can be used for the assessment of development and competency exams that measure Medical Pharmacology specialist training. A system structure has been established in which various question types (multiple-choice, OSCE, True-False, etc.) are created, matched with competencies, and subject to peer review before being included in the examination. Post-exam analyses are conducted to evaluate the curriculum, track candidates' progress based on competencies, and measure the quality of the examination, using contemporary assessment methods.

Results: This software enables the objective evaluation of specialist training programs and the measurement and reporting of the competencies that students should possess.

Conclusıons: This software, which is adaptable and can evolve over time to meet emerging needs, with the potential to become an educational portal, is expected to eliminate interinstitutional disparities that may lead to educational inequality and create a cost-effective opportunity in accreditation processes.

Keywords: Artificial Intelligence, medical education, digitalisation

P20

NİFEDİPİN VE NS11021'İN SAĞLIKLI VE PREEKLAMPTİK GEBELERİN İZOLE UMBLİKAL ARTERLERİ ÜZERİNDEKİ GEVŞETİCİ ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Barış KARADAŞ[1], Selin ACAR ŞAHAN[1], Sercan KANTARCI[2], Nusret UYSAL[1], **Ersan HOROZ**[1], Tijen KAYA TEMİZ[1]

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

[2]Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Amaç: Gebelik döneminde yeni başlangıçlı hipertansiyon ile karakterize ciddi bir hastalık olan preeklampsi, maternal ve perinatal mortalite ve morbiditenin önde gelen nedenlerinden biridir. Gebelik sırasında akut şiddetli hipertansiyonun tedavisi için potasyum (K^+) kanal açıcılar ve kalsiyum (Ca^{+2}) kanal blokörleri yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu çalışmanın amacı, potent ve spesifik olan büyük iletkenli Ca^{+2} ile aktive olan K^+ (BKCa) kanal aktivatörü NS11021'in damar üzerindeki gevşetici etkilerini araştırmak ve hem sağlıklı hem de preeklamptik gebe bireylerden izole edilen insan umbilikal arterleri (İUA) üzerinde nifedipinin gevşetici etkisi ile karşılaştırmaktır.

Gereç - Yöntem: Doğumdan hemen sonra 14 sağlıklı ve 15 şiddetli preeklamptik gebeden toplam 29 İUA izole edildi. İzole doku banyosu kullanılarak, endotelin-1 (ET-1) (10^{-8} M) ile kasılan İUA'larda nifedipin ve NS11021'in kümülatif uygulaması ile gevşeme yanıtları elde edildi.

Bulgular: Nifedipin ve NS11021 hem sağlıklı hem de preeklamptik gebelerin İUA'larında konsantrasyona bağlı artan gevşeme yanıtına neden oldu. Nifedipin'in Emaks ve pD2 değerleri kontrol ve preeklampsi grubunda anlamlı olarak farklı değildi. Ancak, preeklampsi grubunda NS11021'in Emax ve pD2 değerleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak azaldı (Emaks ± SEM=%75,57 ± 4,53 ve %43,75 ± 14,00 ve pD2 ± SEM=6,92 ± 0,26 ve 5,24 ± 0,53; $p<0,05$). Ayrıca, NS11021'in pD2 değeri kontrol grubunda nifedipine göre anlamlı olarak farklı değildi, ancak preeklampsi grubunda istatistiksel anlamlı olarak daha düşüktü (pD2 ± SEM=7,10 ± 0,41 ve 5,24 ± 0,53; $p<0,05$).

Sonuç: NS11021'in efikasitesi ve potensi preeklamptik gebelerden elde edilen İUA'larda azalmıştır. Ayrıca, NS11021 preeklampsi grubunda nifedipine kıyasla daha az gevşeme cevabı oluşturmuştur. Bu bulgular, BKCa kanallarının preeklampsi patogenezinde bir rolü olabileceğini ve NS11021'in preeklamptik kadınlarda nifedipinden daha kontrollü bir vazodilatasyon sağlayabileceğini düşündürmektedir. Ancak ilgili mekanizmaları aydınlatmak için daha fazla çalışma yapılması gerekmektedir.

Çalışmamız, "European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology" dergisinde yayınlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: İnsan umbilikal arteri, Preeklampsi, Nifedipin, NS11021, Ca+2 ile aktive olan K+ kanalları

P20

COMPARISON OF RELAXANT EFFECTS OF NIFEDIPINE AND NS11021 ON ISOLATED UMBILICAL ARTERIES OF HEALTHY AND PREECLAMPTIC PREGNANT WOMEN

Baris Karadas[1], Selin Acar-Sahan[1], Sercan Kantarci[2], Nusret Uysal[1], **Ersan Horoz[1]**, Tijen Kaya-Temiz[1]

[1]Izmir Katip Celebi University Faculty of Medicine, Department of Pharmacology Izmir, Turkey

[2]University of Health Sciences Tepecik Training and Research Hospital Department of Obstetrics and Gynecology Izmir, Turkey

Objective: Preeclampsia, a serious pregnancy disorder characterized by new-onset hypertension, is one of the leading causes of maternal and perinatal mortality and morbidity. To manage acute severe hypertension during pregnancy, potassium (K^+) channel openers and calcium (Ca^{+2}) channel blockers are commonly used. This study aims to investigate the vasorelaxant effects of NS11021, a potent and specific big-conductance Ca^{+2}-activated K^+(BKCa) channel activator, and compare it with the vasorelaxant effect of nifedipine on human umbilical arteries (HUAs) isolated from both healthy and preeclamptic pregnant individuals.

Materials - Methods: A total of 29 HUAs were isolated from 14 healthy and 15 preeclamptic pregnant women with severe features immediately after delivery. Using an isolated tissue bath, cumulative relaxation responses were obtained of nifedipine and NS11021 on HUAs precontracted with endothelin-1 (ET-1)(10^{-8} M).

Results: In both healthy and preeclamptic pregnants, nifedipine and NS11021 caused concentration-dependent relaxation responses in HUAs. Emax and pD2 values of nifedipine did not change significantly in control and preeclampsia groups. However, in the preeclampsia group, the Emax and pD2 values of NS11021 were significantly decreased compared to the control group (Emax±SEM= %75.57 ± 4.53 and %43.75 ± 14.00, and pD2±SEM=6.92 ± 0.26 and 5.24 ± 0.53, respectively, $p<0.05$). Moreover, the pD2 value of NS11021 was not significantly different in the control group compared to nifedipine but significantly decreased in the preeclampsia group (pD2±SEM; 7.10 ± 0.41 and 5.24 ± 0.53, $p<0.05$, respectively).

Conclusions: The efficacy and potency of NS11021 decreased in HUAs from preeclamptic pregnants. Furthermore, NS11021 produced less relaxation response in the preeclampsia group compared to nifedipine. These findings suggest that BKCa channels may have a role in the pathogenesis of preeclampsia and that NS11021 may provide a more controlled vasodilation than nifedipine in preeclamptic women, but further studies are warranted to elucidate the mechanisms involved.

Our study was published in the journal "European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology".

Keywords: Human umbilical artery, Preeclampsia, Nifedipine, NS11021, Ca+2-activated K+ channels

P21

İNTRAHEPATİK KOLESTAZ İLE KOMPLİKE OLAN GEBELİKLERDEN ALINAN UMBİLİKAL ARTERDE VE MYOMETRİUMDA NİFEDİPİN VE NS11021'İN ETKİSİ

Nusret UYSAL[1], **Selin ACAR ŞAHAN**[1], Mustafa ŞENGÜL[2], Mesut GÜNGÖR[1], Fatma ŞIMŞEK[3], Barış KARADAŞ[1], Tijen KAYA TEMİZ[1]

[1]*İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye , İzmir, Türkiye*

[2]*İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye, İzmir, Türkiye*

[3]*İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye, İzmir, Türkiye*

Amaç: Ciddi feto-maternal komplikasyonlara neden olabileceği için, gebelikte intrahepatik kolestazın erken tanı ve uygun tedavisi oldukça önemlidir. Çalışmamızda, intrahepatik kolestaz ile komplike gebeliklerden alınan insan umbilikal arterinde (İUA) ve myometriumda L-tipi Ca2+ kanal blokörü olan nifedipin ve büyük iletkenli Ca2+ ile aktive olan K+ (BKCa) kanal aktivatörü NS11021'in etkisinin araştırılması amaçlandı.

Gereç-Yöntem: 8 sağlıklı ve 6 kolestatik gebeden, doğumdan hemen sonra İUA'lar ve miyometriyumlar izole edildi. Nifedipin ve NS11021'in kümülatif uygulaması ile elde edilen düz kas yanıtları izole doku banyosunda araştırıldı. Ayrıca İUA ve miyometriumda histopatolojik ve immünohistokimyasal incelemeler de yapıldı.

Bulgular: İUA'da nifedipinin maksimum gevşeme yanıtları (Emaks) kontrol ve kolestaz grupları arasında farklı değil iken, pD2 değerleri kolestaz grubunda istatistiksel anlamlı olarak azaldı (pD2±SEM=7,36±0,16 ve 6,00±0,34; p=0,004). İUA'da NS11021'in Emaks ve pD2 değerleri kolestaz grubunda anlamlı olarak azaldı (Emaks±SEM=%61,67±4,90 ve %28,22±10,86; p<0,001; pD2±SEM=6,94±0,23 ve 5,48±0,36; p=0,004). Bununla birlikte myometriumda nifedipin ve NS11021'in Emaks ve pD2 değerleri kontrol ve kolestaz grupları arasında istatistiksel anlamlı olarak farklı değildi. Kolestatik gebelerden alınan İUA ve myometrium düz kas hücrelerinin yapılarında bir miktar bozulma vardı. Ayrıca kolestaz grubundaki İUA'ların tunika intima tabakasındaki endotel hücrelerinin morfolojik yapısı bozulmuştu. Anti-apoptotik bir yolak olan Bcl-2, kontrol grubundaki İUA ve myometrium dokularında şiddetli (+++) bir boyanma gösterirken, kolestaz grubundaki dokularda hafif (+) düzeyde immünoreaktivite gösterdi.

Sonuç: L-tipi Ca2+ ve BKCa kanalları aracılı gevşeme yanıtları kolestaz grubundaki İUA dokularında bozulmakla birlikte myometriumda bozulmamıştır. Gebeliğin intrahepatik kolestazının patogenezi, İUA düz kasındaki L-tipi Ca2+ ve BKCa kanallarının fonksiyonel yanıtlarındaki bozulma ile ilişkili olabilir. Bcl-2 immunoreaktivitesinin kolestazlı dokularda azalmış olması, bu dokularda apoptozun arttığını göstermektedir. Bu durum, düz kas hücrelerinin kaybına bağlı olarak İUA'da gevşeme yanıtlarının azalmasına yol açmış olabilir. Bu bulguların aydınlatılması için daha detaylı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamız, İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmektedir. Proje No: 2022-TDR-TIPF-0013

Anahtar Kelimeler: Gebeliğin intrahepatik kolestazı, insan umbilikal arteri, insan myometriumu, L-tipi Ca2+ kanalları, büyük iletkenli Ca2+ ile aktive olan K+ kanalları

P21

THE EFFECT OF NIFEDIPINE AND NS11021 IN THE UMBILICAL ARTERY AND MYOMETRIUM FROM PREGNANCY COMPLICATED WITH INTRAHEPATIC CHOLESTASIS

Nusret Uysal[1], **Selin Acar-Sahan[1]**, Mustafa Sengul[2], Mesut Gungor[1], Fatma Simsek[3], Baris Karadas[1], Tijen Kaya-Temiz[1]

[1]*Izmir Katip Celebi University Faculty of Medicine, Department of Pharmacology Izmir, Turkey*

[2]*Izmir Katip Celebi University Faculty of Medicine, Department of Obstetrics and Gynecology Izmir, Turkey*

[3]*Izmir Katip Celebi University Faculty of Medicine, Department of Histology and Embryology Izmir, Turkey*

Objectives: Early diagnosis and appropriate treatment are important because intrahepatic cholestasis of pregnancy can cause serious feto-maternal complications. Our study aimed to investigate the effects of nifedipine, an L-type Ca2+ channel blocker, and NS11021, big-conductance Ca2+-activated K+(BKCa) channel activator, in the human umbilical artery (HUA) and myometrium taken from pregnancies complicated with intrahepatic cholestasis.

Materials-Methods: HUAs and myometriums were isolated from 8 healthy and 6 cholestatic pregnant women immediately after delivery. Smooth muscle responses obtained with cumulative application of nifedipine and NS11021 were investigated in an isolated tissue bath. In addition, histopathological and immunohistochemical examinations were performed on the HUA and myometrium.

Results: While the maximum relaxation responses (Emax) of nifedipine in HUA was not different between the control and cholestasis groups, pD2 values decreased statistically significantly in the cholestasis group (pD2±SEM=7.36±0.16 and 6.00±0.34;p=0.004). Emax and pD2 values of NS11021 in HUA were significantly decreased in the cholestasis group (Emax±SEM=%61.67±4.90 and %28.22±10.86;p<0.001; pD2±SEM=6.94±0.23 and 5.48±0.36;p=0.004). However, the Emax and pD2 values of nifedipine and NS11021 in the myometrium were not different statistically significantly between the control and cholestasis groups. There was some deterioration in the structures of HUA and myometrial smooth muscle cells taken from cholestatic pregnant women. In addition, the morphological structure of endothelial cells in the tunica intima layer of HUAs in the cholestasis group was impaired. Bcl-2, an anti-apoptotic pathway, showed severe staining (+++) in HUA and myometrium tissues in the control group, while it showed mild immunoreactivity (+) in the tissues in the cholestasis group.

Conclusions: Relaxation responses mediated by L-type Ca2+ and BKCa channels were impaired in HUA tissues in the cholestasis group, but not in myometrium. The pathogenesis of intrahepatic cholestasis of pregnancy may be related to impaired functional responses of L-type Ca2+ and BKCa channels in HUA smooth muscle. The decrease in Bcl-2 immunoreactivity in tissues with cholestasis indicates that apoptosis is increased in these tissues. This may have led to decreased relaxation responses in HUA due to loss of smooth muscle cells. More detailed studies are needed to elucidate these findings.

Our study is supported by Izmir Katip Celebi University Scientific Research Projects Unit. Project number: 2022-TDR-TIPF-0013

Keywords: Intrahepatic cholestasis of pregnancy, human umbilical artery, human myometrium, L-type Ca2+ channels, big-conductance Ca2+-activated K+ channels

P22

ANTELMENTİK BİR İLAÇ OLAN MONEPANTELİN ANA METABOLİTİNİN SÜTTEKİ DÜZEYLERİNİN ABCG2/BCRP TAŞIYICISINDAN ETKİLENMESİ

Yiğit GÜNEŞ[1], Esther BLANCO PANIAGUA[2], Ceren ANLAS[1], Ataman Bilge SARI[1], Tülay BAKIREL[1], Oya ÜSTÜNER[1], Gracia MERINO[2]

[1]*İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Veteriner Fakültesi Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye*

[2]*Leon Üniversitesi Veteriner Fakültesi Biyomedikal Bilimler-Fizyoloji Anabilim Dalı Vegazana Kampüsü, Leon, İspanya*

Amaç: Bu çalışmada ABCG2'nin, antelmentik bir ilaç olan monepantel (MNP) ve MNP'nin ana metaboliti monepantel sülfonun ($MNPSO_2$) süt seviyelerindeki olası rolünün laktasyondaki wild-tip (WT) ve $Abcg2^{-/-}$ knockout (KO) dişi fareler kullanılarak belirlenmesi amaçlanmıştır.

Gereç-Yöntem: WT ve $Abcg2^{-/-}$ KO laktasyondaki dişi farelere, süt ve plazma toplanmasından 30 dakika önce kuyruk venasından 5 mg/kg MNP uygulandı. Süt üretiminin uyarılması için her iki gruptaki farelere de numune toplamadan 10 dakika önce subkutan yolla 200 mL oksitosin (1 IU/mL) enjekte edildi. Plazma ve süt ekstraktlarının analizleri sıvı kromatografi tandem kütle spektrometre sistemi kullanılarak gerçekleştirildi. Bu amaçla kullanılan aktif maddelere ait ana iyonlar ve ürün iyonlar belirlendi. Analizler, seçili reaksiyon izleme (SRM) ve pozitif iyonizasyon modunda gerçekleştirildi. Gruplar arası karşılaştırmalarda Mann-Whitney U testi (normal dağılım göstermeyen değişkenler) ve Student's t testi (normal dağılım gösteren değişkenler) kullanıldı. İstatistiksel analiz GraphPad Prism v. 9.5.1 kullanılarak yapıldı. $P \leq 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular: MNP'nin intravenöz uygulanmasından sonra MNPSO2 süt konsantrasyonlarının WT farelerde $Abcg2^{-/-}$ KO dişi farelere göre 1,8 kat daha yüksek olduğu saptandı ($p \leq 0,05$). Ancak, iki fare türü arasında plazma $MNPSO_2$ konsantrasyonları açısından anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0.05$).

Sonuç: Çalışmamızda $MNPSO_2$'nin süte geçişinin ABCG2'den etkilendiğini, ve bu durumun sütte istenmeyen ksenobiyotik kalıntılarının varlığını engelleyerek potansiyel farmakolojik ve toksikolojik sonuçları olabileceğini ortaya koyduk.

Anahtar Kelimeler: ABC (ATP-binding cassette) taşıyıcıları, ABCG2, laktasyon, fare, LC-MS/MS.

P22

MILK LEVELS OF THE MAIN METABOLITE OF THE ANTHELMINTIC MONEPANTEL IS AFFECTED BY THE ABCG2/BCRP TRANSPORTER

Yigit Gunes[1], Esther Blanco-Paniagua[2], Ceren Anlas[1], Ataman Bilge Sari[1], Tulay Bakirel[1], Oya Ustuner[1], Gracia Merino[2]

[1]*Department of Pharmacology and Toxicology, Faculty of Veterinary Medicine, Istanbul University-Cerrahpasa, Istanbul, Turkey*

[2]*Department of Biomedical Sciences-Physiology, Veterinary Faculty, University of Leon, Campus de Vegazana, Leon, Spain*

Objectives: This study aimed to determine the possible role of ABCG2 in the milk levels of anthelmintic drug monepantel (MNP) and its main metabolite monepantel sulfone ($MNPSO_2$) using lactating wild-type (WT) and $Abcg2^{-/-}$ knockout (KO) female mice.

Materials-Methods: WT and $Abcg2^{-/-}$ KO lactating female mice were given 5 mg/kg of MNP through the tail vein 30 min prior to milk and plasma sampling. Mice in both groups were injected subcutaneously with 200 mL of oxytocin (1 IU/mL) 10 min prior to sample collection to stimulate milk production. Analyses of plasma and milk extract were carried out using liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometry. Parent ions and product ions of the active substances were determined. Selected reaction monitoring (SRM) and positive ionization mode was used. The Mann-Whitney U test (not normally distributed variables) and Student's t-test (normally distributed variables) were used for comparisons between groups. The statistical analysis was performed using GraphPad Prism v. 9.5.1. A value of $p \leq 0.05$ was considered statistically significant.

Results: After intravenous administration of MNP, milk concentrations of $MNPSO_2$ were found to be 1.8-fold higher in WT mice than in $Abcg2^{-/-}$ KO female mice ($p \leq 0.05$). However, there were no significant differences in plasma concentration of $MNPSO_2$ between both types of mice ($p>0.05$).

Conclusions: In our study, we demonstrate that $MNPSO_2$ milk levels are affected by ABCG2, with potential pharmacological and toxicological consequences, affecting the undesirable presence of xenobiotic residues in milk.

Keywords: ABC (ATP-binding cassette) transporters, ABCG2, lactation, mice, LC-MS/MS.

P23

WİSTAR ALBİNO VE SPRAGUE-DAWLEY SIÇANLARDA FARKLI ÖĞRENME-BELLEK SÜREÇLERİNDE SOY FARKININ ROLÜNÜN DEĞERLENDİRİLMESİ

Halit Güner ORHAN[1], Ariyan TEİMOORİ[1], Atakan SEZGİ[2], Ibrahim KUZU[2], Ş. Remzi ERDEM[1]

[1]*Başkent Üniversitesi, ANKARA, Türkiye*

[2]*T.C.S.B. Ankara Etlik Şehir Hastanesi, ANKARA, Türkiye*

Amaç: Deney hayvanlarında gerçekleştirilen öğrenme-bellek (Ö-B) araştırmalarında sıkça kullanılan Wistar-albino ve Sprague-Dawley sıçanlarda mnemonik performansta soy farkının rolünün araştırılması amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Deneylerde erişkin, erkek Wistar albino (WaR; n=28; 395,5±8,3 g) ve Sprague-Dawley (SDR; n=28; 381,2±5,6 g) soyu sıçan kullanıldı. Bu çalışma Başkent Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu tarafından onaylandı (Proje no:DA22/04-05) ve Başkent Üniversitesi Araştırma Fonunca desteklendi. Farklı öğrenme-bellek türlerini kapsamak üzere tasarlanan test bataryası, sırasıyla Barnes-Labirenti (BL), Morris Su Labirenti (MSL), Pasif Sakınma (PS) ve Yeni Nesne Tanıma (YNT) testlerinden oluşturuldu. BL başlangıçta tüm sıçanlara (n=28) uygulandı, sonraki testlerde gruplar 7'şer sıçandan oluştu. Veriler ortalama±SEM olarak ifade edildi, BL ve MSL verilerinin öğrenme eğrilerinin istatistiksel analizinde tekrarlı ölçümler için iki yönlü varyans analizi uygulandı. MSL prob ve retansiyon seansları ile YNT ve PS verileri ise Student'ın t-testi ile karşılaştırıldı.

Bulgular: BL soylarda öğrenmenin gerçekleştiğini ancak eğri analizi WaR performansının SDR soyundan daha iyi olduğunu kanıtladı (*P*=0,0101). Uzaysal Ö-B için kullanılan bir diğer test olan MSL'de ise gruplar arasında fark gözlenmedi. MSL prob seansında hedef kadranda bulunma yüzdesi ölçütüne göre uzaysal Ö-B performansı SDR lehine anlamlı (36,8±4,5 ve 24,6±1,2; *P*=0,0225), hedef kadrana ilk-giriş-zamanı ölçütüne göreyse anlamsız bulundu. Retansiyon seansında soylar arasında anlamlı bir latans farkı gözlenmedi. YNT testinde WaR yeni nesne ile SDR grubundan daha fazla ilgilendi (4,2±0,7 ve 1,6±0,6 sn, *P*=0,0130), ancak diskriminasyon indeksi gruplar arasında anlamlı bir fark göstermedi. PS testindeyse soylar arasında anlamlı fark gözlenmedi.

Sonuç: Ülkemizde deneysel sinirbilim araştırmalarında yaygın kullanılan Sprague-Dawley ve Wistar sıçan ırklarında öğrenme-bellek sürecinin farklı santral bileşenlerinin soy-bağımlı farklılık gösterilebileceği saptandı. BL ile değerlendirilen uzaysal öğrenme-bellek işlevinde WaR lehine anlamlı fark gözlendi. YNT ile değerlendirilen prefrontal korteks-ilişkili öğrenme-bellek işlevinde ise yeni nesneyle ilgilenme süresi fazla, diskriminasyon indeksi aynı bulunduğundan kısmen WaR soyunun daha iyi performans gösterdiği saptandı. Ancak YNT'de diskriminasyon indeksi bakımından gruplar arasında fark bulunamaması WaR'ın hareketli ve/veya SDR'nin apatik olması yönünde değerlendirilebilir. Korku-aracılı limbik sistem-ilişkili öğrenme-bellek işlevinde soylar arasında bir fark saptanamadı.

Anahtar Kelimeler: Öğrenme-Bellek, Sprague-Dawley, Wistar-albino, hayvan davranış deneyi

P23

EVALUATION OF THE ROLE OF STRAIN DIFFERENCE IN DIFFERENT LEARNING-MEMORY PROCESSES IN WISTAR ALBINO AND SPRAGUE-DAWLEY RATS

Halit Güner Orhan[1], Ariyan Teimoori[1], Atakan Sezgi[2], İbrahim Kuzu[2], Ş. Remzi Erdem[1]

Başkent University Faculty of Medicine Department of Medical Pharmacology[1], Ministry of Health Ankara Etlik City Hospital Anesthesiology and Reanimation Clinic[2], Ankara.

Objectives: The aim was to investigate the role of strain difference in mnemonic performance in Wistar-albino and Sprague-Dawley rats, the frequently used laboratory animals in experimental neuroscience studies.

Materials-Methods: Adult male Wistar-albino (WaR; n=28; 395.5±8.3 g) and Sprague-Dawley (SDR; n=28; 381.2±5.6 g) rats were used. This study was approved by Baskent University Ethical Committee for Experimental Resarch on Animals (Project no:DA22/04-05) and supported by Baskent University Research Fund. The test battery, designed to include different learning-memory types, was composed of Barnes-Maze (BM), Morris-Water-Maze (MWM), Passive-Avoidance (PA), and Novel-Object-Recognition (NOR) tests. BM was administered at the beginning and to all rats (n=28), in subsequent tests groups consisted of 7 rats each. Data were expressed as mean±SEM. Two-way ANOVA for repeated measurements was used in statistical analysis of learning curves of BM and MWM. MWM probe and retention sessions, NOR, and PA data were compared with Student's t-test.

Results: Normal learning curves were obtained in BM for both strains, but statistically WaR performed better (P=0.0101). In MWM, two strains performed similar. SDR performed better according to percent time-spent in target-quadrant in MWM probe session (36.8±4.5 vs. 24.6±1.2 %; P=0.0225); however, the tendency favoring SDR in first-entry-time to target-quadrant was not statistically significant. No difference in latency was observed between strains in MWM retention session. In NOR, WaR spent more time to explore novel object than SDR (4.2±0.7 vs. 1.6±0.6 s, P=0.0130), but discrimination-index didn't show any difference. PA test revealed no strain-dependent difference.

Conclusions: This study demonstrated that different central components of learning-memory process may show strain-dependent differences between SDR and WaR. In spatial learning-memory function assessed by BM, a significant difference in favor of WaR was observed. In prefrontal cortex-associated learning-memory function evaluated with NOR, we observed that WaR partially performed better, since exploration time for novel object was longer although discrimination-index was similar. No statistical difference was detected between strains in fear-mediated limbic system-associated learning-memory function in PA.

Keywords: learning-memory, Sprague-Dawley, Wistar-albino, animal behavior experiment

P24

CLOCK PROTEİNİN FONKSİYONUNU DÜZENLEYEN CLK8'İN FAREDEKİ FARMAKOKİNETİĞİ

Elif GERGER[1], Dilek ÖZTÜRK CIVELEK [2], Hülya SANCI[1], Şeref GÜL[3], Saliha SÜRME[4], Ibrahim Halil KAVAKLI[4], **Alper OKYAR**[1]

[1]İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakoloji AD Beyazıt-İstanbul , İstanbul, Türkiye

[2]Bezmialem Vakıf Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakoloji AD Fatih-İstanbul , İstanbul, Türkiye

[3]Bezmialem Vakıf Üniversitesi Yaşam Bilimleri & Biyoteknoloji Ens., Beykoz-İstanbul, İstanbul, Türkiye

[4]Koç Üniversitesi Fen Fakültesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü, Sarıyer-İstanbul, İstanbul, Türkiye

Amaç: CLK-8 moleküler saat mekanizmasında anahtar rol oynayan BMAL1 ve CLOCK proteinlerinin etkileşimini düzenlemek sureti ile sirkadiyen ritim genliğini artıran ilaç adayı bir moleküldür (1). Çalışmamızda, farmakokinetik özellikleri henüz bilinmeyen bu molekülün parenteral uygulama sonrası plazma farmakokinetiğinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Gereç-Yöntem: CLK-8 molekülü uygun basit formülasyonu yapılarak C57Bl/6J soyu erkek farelere intraperitoneal (i.p.) yoldan tek seferde uygulandı. Çalışma öncesi İÜ Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulundan (İÜHADYEK) izni alındı (19.8.2022 & 2022-26). Uygulama sonrası, 30. dakika ile 1., 2., 4., 6., 10., 24. ve 48. saatte kan numuneleri her zaman noktasında 4-5 fare feda edilerek toplandı ve santrifüjlenerek plazmalar elde edildi. Plazma örneklerinde miktar tayini valide edilmiş yüksek basınçlı sıvı kromatografisi ve kütle spektrometresi (LC-MS/MS) yöntemi ile gerçekleştirildi ve plazma konsantrasyon değerleri hesaplandı. Buna göre, temel farmakokinetik parametreler olan pik plazma konsantrasyonu (Cmaks), pik konsantrasyona ulaşma süresi (tmaks), ortalama eliminasyon yarılanma ömrü (t1/2) ve eğri altında kalan alan verileri 0-48. saat için (AUC0-48sa) hesaplandı.

Bulgular: CLK-8 molekülü 30. dakikadan 48. saate kadar plazma örneklerinde var olduğu tespit edildi. Elde edilen sonuçlara göre, pik plazma konsantrasyonlarına 2. saatte ulaşıldı ve Cmaks değeri 2,75±4,1 µg/ml olarak tespit edildi. AUC0-48sa ise 7,18±4,6 µg.sa/ml olarak hesaplandı. Eliminasyon fazına ait son altı değer kullanılarak yapılan lineer regresyona göre CLK8'in t1/2 değerinin ortalama 15,4 saat olduğu görüldü.

Sonuç: Bu çalışma ile ilk defa bir ilaç adayı olan CLK-8'in farmakokinetik özellikleri i.p. uygulama sonrası farede belirlendi. Ortalama eliminasyon yarılanma ömrünün farede ~15 saat olması ve molekülün 48. saatte bile düşük konsantrasyonda plazmada tespit edilebilmesi, ilacın yüksek dağılım hacmine sahip olduğunu ve beyin dokusuna da geçebileceğini düşündürmektedir.

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje Numarası:39301

Referans: (1) Doruk ve ark. A CLOCK-binding small molecule disrupts the interaction between CLOCK and BMAL1 and enhances circadian rhythm amplitude. J Biol Chem 2020; 13: 295(11):3518-3531. doi: 10.1074/jbc.RA119.011332.

Anahtar Kelimeler: CLK-8, farmakokinetik, CLOCK, BMAL1

P24

THE PHARMACOKINETICS OF CLK8 REGULATES THE FUNCTION OF THE CLOCK PROTEIN IN MICE

Elif Gerger[1], Dilek Öztürk Civelek[2], Hülya Sancı[1], Şeref Gül[3], Saliha Sürme[4] İ. Halil Kavaklı[4], **Alper Okyar[1]**

[1]*İstanbul University Faculty of Pharmacy, Department of Pharmacology, Beyazıt-İstanbul*

[2]*Bezmialem Vakıf University Faculty of Pharmacy, Department of Pharmacology Fatih-İstanbul*

[3]*Bezmialem Vakıf University Life Sciences & Biotechnology Institute, Beykoz-İstanbul*

[4]*Koç University Faculty of Science, Molecular Biology & Genetics Department, Sarıyer-İstanbul*

Aim: CLK-8, a promising drug candidate targeting circadian rhythm regulation, holds potential for therapeutic applications (1). However, its pharmacokinetic properties following parenteral administration have remained unknown. In this study, we investigated the plasma pharmacokinetics of CLK-8 in male C57Bl/6J mice following intraperitoneal (i.p.) administration.

Materials and methods: Ethical approval of this study was obtained from the IU Animal Experiments Local Ethics Committee (19.8.2022 & 2022-26), and the study proceeded as planned CLK-8 was administered to male C57Bl/6J mice via i.p. route in a single administration. Blood samples were collected at 30 minutes and at the 1., 2., 4., 4., 6., 10., 24. and 48. hours by sacrificing 4-5 mice at each time point. After centrifugation of blood, the plasma samples were quantified by validated high pressure liquid chromatography and mass spectrometry (LC-MS/MS). Pharmacokinetic parameters, including peak plasma concentration (Cmax), time to peak concentration (tmax), mean elimination half-life (t1/2), and area under the curve (AUC0-48h), were calculated for the 0-48-hour period.

Results: Our findings revealed the presence of CLK-8 in plasma samples from 30 min to 48 hours post-administration. Notably, peak plasma concentrations were observed at the 2-hour, with an average Cmax of 2,75±4,1 µg/ml. The calculated AUC0-48h was 7,18±4,6 µg.h/ml. Moreover, the mean t1/2 of CLK-8 was determined to be approximately 15.4 hours using linear regression analysis with data from the elimination phase.

Conclusion: In this study, we present the first comprehensive assessment of the pharmacokinetic profile of CLK-8 in mice following i.p. administration. The observed extended elimination half-life of approximately 15 hours and the persistence of CLK-8 in plasma for up to 48 hours suggest a substantial volume of distribution and the potential for penetration into brain tissue. These findings lay a crucial foundation for further investigations into CLK-8's pharmacological effects and potential therapeutic applications.

This study funded by the Scientific Research Project Coordination Unit of Istanbul University. Project Number: 39301

Reference: (1) Doruk et al. A CLOCK-binding small molecule disrupts the interaction between CLOCK and BMAL1 and enhances circadian rhythm amplitude. J Biol Chem 2020; 13:295(11):3518-3531. doi: 10.1074/jbc.RA119.011332.

Keywords: CLK-8, pharmacokinetics, CLOCK, BMAL1

P25

BİBERİYE EKSTRESİNİN FARELERDE RADİAL ARM TESTİNDE HAFIZA ÜZERİNE ETKİSİ

Nouralhuda A Z ABUQAOUD[1], Fürüzan YILDIZ AKAR[2], Oğuz MUTLU[2], **Pınar COBANTÜRK**[2], Dilara ORMANCI[3], Fatma Nur DEMİR[4], Pelin TANYERİ[4], Bekir Faruk ERDEN[5]

[1]*Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakülte/Farmakoloji, Kocaeli , Türkiye*

[2]*Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi/Tıbbi Farmakoloji, Kocaeli, Türkiye*

[3]*Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi/Tibbi Farmakoloji, Sakarya, Türkiye*

[4]*Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi/Tıbbi Farmakoloji, Sakarya, Türkiye*

[5]*Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi/Tıbbi Farmakoloji, Kocaeli , Türkiye*

Amaç: Rosmarinus officinalis L. (Biberiye), Akdeniz bölgesine özgü tıbbi bir bitkidir. Çeşni ve gıda koruyucu olarak yaygın olarak kullanılır. Biberiyenin, antienflamatuvar, antioksidan, antimikrobiyal, antiproliferatif ve antitümör aktiviteleri gösterilmektedir. Bu çalışmanın amacı, biberiye ekstresinin farelerde hafıza üzerindeki etkilerini ışınsal kollu labirent testte incelemek ve ayrıca biberiye ekstresinin skopolamin kaynaklı hafıza bozukluğu üzerindeki etkisini araştırmaktır.

Gereç/Yöntem: Farelerde hafıza fonksiyonlarını değerlendirmek amacıyla ışınsal gavaj yoluyla uygulandı ve daha sonra fareler ışınsal kollu labirent testine tabi tutuldular. Ayrıca farelerin hafıza fonksiyonlarını bozmak amacıyla 0.6mg/kg dozunda skopolamin uygulanmış ve biberiye ekstresinin skopolamin kaynaklı hafıza bozuklukları üzerindeki etkisi de ışınsal kollu labirentte araştırılmıştır. Işınsal kollu labirent testinin sonuçları tek yönlü ANOVA ve ardından Tukey'in post hoc testi ile değerlendirildi.

Bulgular: Işınsal kollu labirent testinde gruplar arası hata sayısı ve gecikme süresi değerlendirildiğinde anlamlı fark vardı ($p<0.0001$). Biberiye ekstresi kontrol grubu ile karşılaştırıldığında hata sayısını anlamlı derecede azalttı ($p<0.01$), $F(3,45)= 32.07$. Ayrıca biberiye ekstresi skopolaminin neden olduğu hata sayısındaki artışı önemli ölçüde tersine çevirdi ($p<0.001$). Gecikme süresi değerlendirildiğinde ise, biberiye kontrol grubuna göre anlamlı olarak azalma sağladı ($p<0.001$) $F(3,45)= 97.12$. Ayrıca biberiye, farelerde skopolamin kaynaklı gecikme artışını önemli ölçüde tersine çevirdi ($p<0.001$).

Sonuç: Biberiyenin ışınsal kollu labirent testinde farelerde uzaysal hafızayı geliştirdiği bulunmuştur. Ayrıca biberiye, skopolaminin neden olduğu hafıza bozukluğunu da güçlü bir şekilde tersine çevirmiştir.

Anahtar Kelimeler: Biberiye, ışınsal kollu labirent test, hafıza

P25

EFFECT OF ROSEMARY EXTRACT ON MEMORY IN THE RADIAL ARM MAZE TEST IN MICE

Nouralhuda A Z Abuqaqud[1], Fürüzan Yıldız Akar[1], Oğuz Mutlu[1], **Pınar Çobantürk[1]**, Dilara Ormancı[2], Fatma Nur Demir[2], Pelin Tanyeri[2], Faruk Erden[1]

[1]*Kocaeli University, Pharmacology Department, Psycopharmacology Laboratory, 41380, Kocaeli, Turkey*

[2]*Sakarya University, Pharmacology Department, Psycopharmacology Laboratory, 54100, Sakarya, Turkey*

Objectives: Rosmarinus officinalis L. (rosemary) is a medicinal plant native to the Mediterranean region. It is commonly used as a condiment and food preservative. R. officinalis L. has anti-inflammatory, antioxidant, antimicrobial, antiproliferative, antitumor-protective activities. The aim of this study is to determine the effects of rosemary extract on memory in naive mice and also to investigate the effects of rosemary extract on scopolamine-induced memory impairment.

Material/Methods: Radial arm maze test (RAM) was used to determine memory functions of mice. 49 male mice (BALB-c, 25-40 g) received essential oil of Rosmarinus officinalis L. (20 mg/kg/day) during 7 consecutive days by oral gavage and then the RAM test was performed. Also, scopolamine (0.6 mg/kg) was used to impair memory functions of mice and effect of rosemary extract on scopolamine-induced memory impairment was evaluated in RAM test. The results of RAM test was evaluated by one-way ANOVA followed by Tukey's post hoc test.

Results: There was a significant difference when the number of errors and latency between groups were evaluated ($p<0.0001$) in RAM test. Rosemary extract significantly decreased the number of errors compared to control group ($p<0.01$), $F(3,45) = 32.07$. Also rosemary extract significantly reversed scopolamine induced increasing in number of errors ($p<0.001$). Rosemary extract significantly decreased the latency compared to control group ($p<0.001$), $F(3,45)= 97.12$. Also rosemary extract significantly reversed scopolamine induced increasing in latency of mice ($p<0.001$) in RAM test.

Conclusions: Rosemary enhanced spatial memory in the radial arm maze test compared to control group in mice. Rosemary potently reversed scopolamine induced impairment of memory in the RAM test.

Keywords: Rosemary officinalis, Radial arm maze, memory

P26

MK-801 İLE İNDÜKLENMİŞ ŞİZOFRENİ MODELİNDE ADİPOKİNETİK HORMON/KIRMIZI PİGMENT KONSANTRE EDİCİ HORMON PEPTİT AİLESİNİN NÖROKİMYASAL ETKİLERİ

Pınar COBANTÜRK[1], Şeyma Nur BAŞARIR BOZKURT[2], Oğuz MUTLU[3], Daniel Bermejo RODRIGUEZ[4], David KACER[4], Franko MUHAMETAJ[5], Pelin TANYERİ[6], Bekir Faruk ERDEN[3], Ipek ÇELİKYURT[3], Füruzan YILDIZ AKAR[3], Karel VALES[4]

[1]KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ, KOCAELİ, Türkiye

[2]SAKARYA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ/TIBBİ FARMAKOLOJİ, SAKARYA , Türkiye

[3]KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ/TIBBİ FARMAKOLOJİ, KOCAELİ, Türkiye

[4]Ulusal Akıl Sağlığı Enstitüsü, Klecany, Çek Cumhuriyeti

[5]Ulusal Akıl Sağlığı Enstitüsü, Klecany, , Çek Cumhuriyeti

[6]SAKARYA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ/TIBBİ FARMAKOLOJİ, SAKARYA, Türkiye

Amaç: Önceki çalışmalarımızda, adipokinetik hormonun (AKH) antidepresan, anksiyolitik, analjezik ve lokomosyon artırıcı etkileri olduğunu, nörojenezi uyardığını ve fare beynindeki nörotrofik faktörleri artırdığını gösterdik. Ayrıca AKH'nun, sıçan şizofreni modelindeki hafıza bozukluğunu ve sıçan olfaktör bulbektomi modelinde depresyonu iyileştirdiğini bulduk. Bu çalışma, MK-801 ile indüklenmiş şizofreni modelinde, subkronik enjeksiyon sonrası 4. günde beyin nörotransmitter seviyeleri ve nörokimyası üzerinde adipokinetic hormon / kırmızı pigment konsantre edici hormon (AKH / RPCH) peptit ailesinin etkisini incelemekle ilgilidir.

Gereç-Yöntem : Bu çalışmada 3-4 aylık erkek Long Evans cinsi sıçanlar kullanıldı. Long Evans sıçanlarına Anax imperator AKH (Ani-AKH) (1 ve 2 mg/kg) (n=8), Libellula auripennis AKH (Lia-AKH) (1 ve 2 mg/kg) (n=8), Phormia-Terra Hipertrehalosaemik hormon (Pht-HrTH) (1 ve 2 mg/kg) (n=8), MK-801 (0.15 mg/kg) (n=8), Ani-AKH (2 mg/kg)+MK-801 (0.15 mg/kg) (n=8), Lia-AKH (2 mg/kg)+MK-801 (0.15 mg/kg) (n=8), Pht-HrTH (2 mg/kg)+MK-801 (0.15 mg/kg) (n=8) veya çözücü (kontrol grubu= %15 DMSO içeren salin) (n= 8) 4 gün boyunca uygulandı. Hedefli ve hedefsiz analizler için sıvı kromatografisi-kütle spektrometrisi (LC-MS) kullanıldı. Hedefli analiz sonuçları tek yönlü ANOVA'yı takiben Tukey post-hoc testi ile, hedefsiz analiz sonuçları ise Metaboanalyst adlı yazılım ile değerlendirildi.

Bulgular: Bu çalışmada, AKH, MK-801 verilen sıçanlardaki artmış beyin glutamat seviyelerini önemli ölçüde tersine çevirdi. AKH ayrıca hem naif hem de MK-801 uygulanan sıçanlarda beyin dopamin seviyelerini artırdı. Metabolomik çalışmalar, AKH'nun lipid ve glutamat metabolizmasını etkilediğini, Hipertrehalosaemik hormonun ise şeker metabolizması ve inflamasyon üzerinde rol oynadığını göstermiştir.

Sonuç: Sonuçlarımıza göre, AKH dopaminerjik ve glutamaterjik sistem üzerinde etkili olabilir ve muhtemelen NMDA reseptörlerini etkileyerek MK-801'in etkilerini tersine çevirebilir. Ancak, etki mekanizmalarını aydınlatmak için AKH'nun NMDA reseptörleri üzerindeki rolünü araştıran daha fazla çalışma yapılmalıdır.

Anahtar Kelimeler: adipokinetik hormon, nörokimya, nörotransmitterler, şizofreni

P26

NEUROCHEMICAL EFFECTS OF ADIPOKINETIC HORMONE/RED PIGMENT CONCENTRATING HORMONE FAMILY OF PEPTIDES IN MK-801 INDUCED SCHIZOPHRENIA MODEL

Pınar Cobanturk[1], Seyma Nur Basarir Bozkurt[2], Oguz Mutlu[1] , Daniel Bermejo Rodriguez[3], David Kacer[3], Franko Muhametaj[3], Pelin Tanyeri[2], Bekir Faruk Erden[1], Ipek Celikyurt[1], Furuzan Akar[1], Karel Vales[3]

[1]*Kocaeli University Medical Faculty, Pharmacology Department, 41001, Kocaeli, Turkey*

[2]*Sakarya University Medical Faculty, Pharmacology Department, 54100, Sakarya, Turkey*

[3]*National Institute of Mental Health, Topolova 748, 250 67 Klecany, Czech Republic*

Objectives: In our previous studies we have shown that adipokinetic hormone (AKH) has antidepressant, anxiolytic, analgesic and movement-enhancing effects, stimulate neurogenesis and increase neurotrophic factors in the brain of mice. We also found that AKH improves memory impairment in the rat schizophrenia model and depression in the rat olfactory bulbectomy model. This study relates to investigation of adipokinetic hormone/red pigment-concentrating hormone (AKH/RPCH) family of peptides on brain neurotransmitter levels and neurochemistry after 4 days of subchronic injection in MK-801 induced schizophrenia model.

Materials-Methods: 3–4 month-old male rats of the Long Evans strain were used in this study. Long Evans rats were treated with Anax imperator AKH (Ani-AKH) (1 and 2 mg/kg) (n=8), Libellula auripennis AKH (Lia-AKH) (1 and 2 mg/kg) (n=8), Phormia-Terra hypertrehalosaemic hormone (Pht-HrTH) (1 and 2 mg/kg) (n=8), MK-801 (0.15 mg/kg) (n=8), Ani-AKH (2 mg/kg)+MK-801 (0.15 mg/kg) (n=8), Lia-AKH (2 mg/kg)+MK-801 (0.15 mg/kg) (n=8), Pht-HrTH (2 mg/kg)+MK-801 (0.15 mg/kg) (n=8) or vehicle (control group=saline with 15% DMSO) (n= 8) for 4 days. Liquid chromatography-mass spectrometry (LC–MS) was used for targeted and untargeted analysis. Results of targeted analysis was evaluated by one-way ANOVA followed by Tukey's post-hoc test while results of untargeted analysis were evaluated by the software called Metaboanalyst.

Results: In this study, AKH significantly reversed increased brain glutamate levels in MK-801 administered rats. AKH also increased brain dopamine levels in both naive and MK-801 administered rats. Metabolomic studies have shown that AKH affects lipid and glutamate metabolism, while hypertrehalosaemic hormone plays role in sugar metabolism and inflammation.

Conclusions: According to our results AKH may affect on dopaminergic and glutamatergic system and reverses effects of MK-801 possibly affecting on NMDA receptors but further studies investigationg the role of AKH on NMDA receptors should be done to enlighten effect mechanisms.

Keywords: adipokinetic hormone, neurochemistry, neurotransmitters, schizophrenia

P27

DENEYSEL ALERJİK KONTAKT DERMATİT FARE MODELİNDE UZAK İSKEMİK ART KOŞULLANMANIN ANTİİNFLAMATUVAR VE ANTİPRURİTİK ETKİSİ

Özgür GÜNDÜZ[1], Melike SAPMAZ-METİN[2], Ruhan Deniz TOPUZ[1], Oktay KAYA[3], Çetin Hakan KARADAĞ [1], Ahmet ULUGÖL[1]

[1]*Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji A.D., Edirne, Türkiye*

[2]*Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji A.D., Edirne, Türkiye*

[3]*Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji A.D., Edirne, Türkiye*

Amaç: Alerjik kontak dermatit (AKD), kızarıklık, kaşıntı, ödem ve ciltte kalınlaşma ile karakterize, gecikmiş bir aşırı duyarlılık reaksiyonudur. Dokuların geçici iskemiye maruz kaldıktan sonra oluşan kalıcı iskemiye daha dayanıklı oldukları bilinmektedir ve bu dayanıklılıkta antiinflamatuvar mekanizmaların rol oynadığı düşünülmektedir. Amacımız AKD hayvan modelinde uzak iskemik art koşullanma (UİAK)'nın antiinflamatuvar ve antipruritik etkisinin incelenmesidir.

Gereç-Yöntem: Kontrol, AKD, AKD + ketamin/ksilazin ve AKD + UİAK olmak üzere 4 grup oluşturuldu ve her gruba 8 fare rastgele dağıtıldı. AKD modeli için 1-floro-2,4-dinitrobenzen (DNFB) kullanıldı. 1. ve 2. gün farelerin karın duvarına %0,5'lik 100 µl DNFB sürülerek duyarlılaştırma oluşturuldu. 7. gün her iki kulağına %0,3'lük 20 µl DNFB sürülerek sataşma uygulandı. Sataşmayı takiben 3. ve 25. saatlerde her iki arka bacağa lastik bant sarılarak (5 dakika iskemi / 5 dakika reperfüzyon, 3 döngü) UİAK uygulandı. Sessiz odada 1 saat içindeki kaşınma sayısı ve dijital kumpas ile kulak kalınlığı ölçümü sataşma sonrası 24. ve 48. saatlerde yapıldı. 48. saatte anestezi altında kalpten kan alınarak ötanazi uygulandı. Sağ kulak kepçesi ELİSA, sol kulak kepçesi immunohistokimya ve histolojik analizler için ayrıldı. Doku ve serum interferon-γ, interlökin (IL)-2 ve IL-17 sitokin konsantrasyonları ELISA kiti kullanılarak ölçüldü. Hemotoksilen&eozin boyalı kesitlerde doku hasar skoru ve epidermis, dermis kalınlıkları ölçüldü. İmmunohistokimyasal boyamalarda $CD4^+$ ve $CD8^+$ pozitif hücreler sayıldı.

Bulgular: AKD grubunda kulak kepçesi ödemi sataşma sonrası 24. ve 48. saatlerde arttı ($p<0,0001$). Sataşma sonrası 48. saatte $CD4^+$, $CD8^+$ T lenfosit infiltrasyonu arttı (sırasıyla $p<0,0001$; $p<0,001$). Kaşıntı sayısındaki artış istatistiksel olarak anlamlı değildi. Doku ve serum IL-17 seviyesi değişmedi. UİAK kulak kepçesi ödemini 24. ve 48. saatlerde azalttı ($p<0,0001$). $CD8^+$ T lenfosit ($p<0,05$) ve doku hasar skorunu azalttı ($p<0,01$). Kaşıntı davranışı üzerine anlamlı bir etki göstermedi. Serum IL-17 seviyesini azalttı ($p<0,0001$).

Sonuç: Uzak iskemik art koşullanmanın $CD8^+$ T lenfosit ve nötrofil infiltrasyonunu baskılayarak ve IL-17 salgılanmasını azaltarak AKD belirtilerini hafifletebileceği sonucuna varıldı.

Anahtar Kelimeler: Alerjik kontakt dermatit, uzak iskemik art koşullanma, inflamasyon, pruritus, kaşınma davranışı

P27

ANTI-INFLAMMATORY AND ANTIPRURITIC EFFECTS OF REMOTE ISCHAEMIC POSTCONDITIONING IN A MOUSE MODEL OF EXPERIMENTAL ALLERGIC CONTACT DERMATITIS

Ozgur Gunduz[1]*, Melike Sapmaz-Metin[2], Ruhan Deniz Topuz[1], Oktay Kaya[3], Cetin Hakan Karadag[1], Ahmet Ulugol[1]

[1]Department of Medical Pharmacology, Faculty of Medicine, Trakya University, Edirne, Turkey

[2]Department of Histology and Embryology, Faculty of Medicine, Trakya University, Edirne, Turkey

Objectives: Allergic contact dermatitis (ACD) is a delayed hypersensitivity reaction characterised by redness, itching, oedema and thickening of the skin. It is known that tissues are more resistant to permanent ischaemia after exposure to transient ischaemia and anti-inflammatory mechanisms are thought to play a role in this resistance. The aim was to investigate the anti-inflammatory and antipruritic effects of remote ischaemic postconditioning (RIPsC) in an animal model of ACD.

Materials-Methods: Four groups were formed as control, ACD, ACD + ketamine/xylazine and ACD + RIPsC and 8 mice were randomly assigned to each group. 1-fluoro-2,4-dinitrobenzene (DNFB) was used for the ACD model. On days 1 and 2, sensitisation was induced by applying 100 µl of 0.5% DNFB to the abdomen of the mice. On day 7, the challenge was induced by applying 20 µl of 0.3% DNFB to both ears. RIPsC (5 min ischaemia/5 min reperfusion, 3 cycles) was performed by wrapping an elastic band around both hind legs at 3 and 25 h after the challenge. The number of scratches within 1 h in a quiet room and ear thickness measurements with digital callipers were performed 24 and 48 h after the challenge. At hour 48, euthanasia was performed by heart sampling under anaesthesia. The right ear was used for ELISA and the left ear for immunohistochemical and histological analyses. Tissue and serum interferon-γ, interleukin (IL)-2 and IL-17 cytokine concentrations were measured using an ELISA kit. Tissue damage score and epidermal and dermal thickness were measured in haematoxylin and eosin-stained sections. $CD4^+$ and $CD8^+$ positive cells were counted in immunohistochemical staining.

Results: Ear oedema increased in the ACD group at 24 and 48 hours after challenge ($p<0.0001$). $CD4^+$ and $CD8^+$ T lymphocyte infiltration increased at 48 hours after challenge ($p<0.0001$; $p<0.001$, respectively). The increase in the number of pruritus was not statistically significant. Tissue and serum IL-17 levels did not change. RIPsC decreased ear oedema at 24 and 48 hours ($p<0.0001$). It decreased $CD8^+$ T lymphocyte ($p<0.05$) and tissue damage score ($p<0.01$). It did not show a significant effect on itching behaviour. Reduced serum IL-17 level ($p<0.0001$).

Conclusion: It was concluded that remote ischaemic postconditioning could alleviate ACD symptoms by suppressing $CD8^+$ T lymphocyte and neutrophil infiltration and reducing IL-17 secretion

Keywords: Allergic contact dermatitis, remote ischaemic postconditioning, inflammation, pruritus, scratching behaviour

P28

NOSKAPİNİN SIÇANLARDA MATERNAL SEPERASYONLA OLUŞTURULAN DEPRESYON BENZERİ DAVRANIŞLARA ETKİSİ

Mustafa ŞAHİN, Bahar AKYÜZ, Sinan ŞAFAK, Tolga GÜVENÇ, Muhammed Taha KAYA, Arzu ERDAL

Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Samsun, Türkiye

Amaç: Depresyon hayat kalitesini düşüren ve intihar riskinde artışa neden olan bir hastalıktır. Erken hayat stresi beyin gelişimini etkileyerek depresyon riskini arttırmaktadır. Maternal seperasyon (MS) erken hayat stresi oluşturarak depresyon benzeri davranışlara neden olan bir hayvan modelidir. Çalışmadaki amaç noskapinin erken hayat stresine maruz bırakılmış sıçanlarda depresyon benzeri davranışlara etkisini incelemektir.

Gereç-Yöntem: 12 adet gebe Wistar Albino sıçan rastgele olarak 4 gruba ayrılmıştır; kontrol, MS, noskapin 5 mg/kg ve noskapin 10 mg/kg. Sıçanların doğum yaptıkları gün postnatal gün (PNG) 0 kabul edilmiştir. Kontrol grubu haricindeki yavrular PNG 1'den PNG 14'e kadar her gün 3 saat anne kafesinden farklı bir odada tutularak maternal seperasyon uygulanmıştır. PNG 21'de tüm yavrular sütten kesilmiş ve 14 gün boyunca tedavi gruplarına intraperitoneal olarak belirtilen dozlarda noskapin, kontrol grubu ve maternal seperasyon gruplarına ise çözücü (%10 propilen glikol/%90 distile su karışımı) uygulanmıştır. Son enjeksiyon gününün ertesinde farklı günlerde yavrulara lokomotor test, zorlu yüzdürme testi, pasif sakınma testi ve şeker tercih testi yapılmıştır.

Bulgular: Lokomotor testte gruplar arasında istatiksel anlamlı bir fark bulunmamıştır. Zorlu yüzdürme testinde, MS grubunda hareketsizlik süresi kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunurken, 5 mg/kg noskapinin bu süreyi anlamlı olarak azalttığı ancak 10 mg/kg noskapinin anlamlı bir farklılık yaratmadığı belirlenmiştir. Pasif sakınma testinde karanlık alana geçme süresi MS grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak kısalırken, noskapin 5 mg/kg grubunda anlamlı farklılık görülmediği ancak noskapin 10 mg/kg grubunda bu sürenin anlamlı olarak artarak kontrol değerlerine döndüğü tespit edilmiştir. Şeker tercih testinde MS grubunda şekerli su tüketimi kontrol grubuna göre anlamlı olarak azalmış, noskapinin her iki dozu ise şekerli su tüketimini bir miktar arttırsa da istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yaratmamıştır.

Sonuç: Bu sonuçlar, noskapinin depresyon benzeri davranışlar üzerinde etkisi olabildiğini göstermektedir.

Bu çalışma, Ondokuz Mayıs Üniversitesi tarafından PYO.TIP.1904.22.020 proje numarası ile desteklenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Noskapin, Depresyon, Erken hayat stresi, Maternal seperasyon

P28

THE EFFECT OF NOSCAPINE ON DEPRESSION-LIKE BEHAVIORS INDUCED BY MATERNAL SEPERATION IN RATS

Mustafa Şahin[1], Bahar Akyüz[1], Sinan Şafak[1], Tolga Güvenç[2], Muhammed Taha Kaya[2], Arzu Erdal[1]

[1]*Ondokuz Mayıs University, Department of Medical Pharmacology, Samsun*

[2]*Ondokuz Mayıs University, Department of Veterinary Pathology, Samsun*

Objectıves: Depression is a disease that reduces the quality of life and increases the risk of suicide. Early life stress increases the risk of depression by affecting brain development. Maternal separation (MS) is an animal model that causes depression-like behaviors by creating early life stress. The aim of the study was to examine the effect of noscapine on depression-like behaviors in rats exposed to early life stress.

Materıals-Methods: 12 pregnant Wistar Albino rats were randomly divided into 4 groups; control, MS, noscapine 5 mg/kg and noscapine 10 mg/kg. The postnatal day (PNG) on the day the rats gave birth was considered 0. Except for the control group, the offspring from other groups were kept in a different room than the mother's cage for 3 hours every day from PNG 1 to PNG 14 and maternal separation was applied therefore. In PNG 21, all pups were weaned and noscapine was administered intraperitoneally to the treatment groups, and vehicle (10% propylene glycol/90% distilled water mixture) was administered to the control and maternal separation groups for 14 days. Locomotor test, forced swimming test, passive avoidance test and sugar preference test were applied to pups on different days after the last injection day.

Results: There was no statistically significant difference between the groups in the locomotor test. In the forced swim test, the immobility time was found to be significantly higher in the MS group compared to the control group, while 5 mg/kg noscapine significantly reduced this time, but 10 mg/kg noscapine did not make a significant difference. In the passive avoidance test, the time to enter the dark side was significantly shorter in the MS group compared to the control group, while there was no significant difference in the noscapine 5 mg/kg group, but this time increased significantly in the noscapine 10 mg/kg group and returned to the control values. In the sugar preference test, the consumption of sugary water in the MS group decreased significantly compared to the control group, and although both doses of noscapine increased the consumption of sugary water a little, it did not create a statistically significant difference.

Conclusıons: These results show that noscapine can have an effect on depression-like behaviors.

This study was supported by Ondokuz Mayıs University with the project number PYO.TIP.1904.22.020.

Keywords: Noscapine, Depression, Early life stress, Maternal seperation

P29

ÖĞRENME VE BELLEK YAPILANMASINDA RESVERATROLÜN KUŞAKLARARASI DAVRANIŞSAL ETKİLERİ

Ruhan Deniz TOPUZ[1], Dilşat ERÜMİT CAMAŞ[2], Mehmet Zahid ÇETİNKAYA[1], Kübra DUVAN AYDEMİR[1], Özgür GÜNDÜZ[1], Çetin Hakan KARADAĞ[1], Emine DEMİREL YILMAZ[3]

[1]*Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Edirne, Türkiye*

[2]*Samsun Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Samsun, Türkiye*

[3]*Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye*

Amaç: Kazanılan deneyimlerin ya da oluşan belleğin sonraki kuşaklara aktarılıp aktarılmadığı merak edilmektedir. Bu noktada DNA ve ilişkili proteinler üzerinde meydana gelen doğrudan ya da dolaylı epigenetik değişikliklere dikkat çekilmektedir. Resveratrol polifenolik bir bileşiktir ve sirtüin 1 (SIRT1) aktivatörüdür. Bu çalışmada gebelik öncesi dönemde ya da gebelik sürecinde maruz kalınan ipuçlu korku koşullanmanın sonraki kuşaklara aktarılıp aktarılmadığı, yavruların anksiyete durumlarını değiştirip değiştirmediği ve resveratrolün bu süreçlere etkisinin incelenmesi amaçlandı.

Gereç-Yöntem: Çalışmamızda toplam 624 adet Wistar albino sıçan kullanıldı. Deneylere farklı protokole tabi tutulan anneler ve sağlıklı babaların çiftleştirilmesiyle başlandı ve 4 kuşak boyunca yavrularla devam edildi. Deney hayvanlarına gruplarına uygun günlerde, 20 mg/kg resveratrol/çözücü i.p. yolla uygulandı. Gebelik öncesi strese maruz kalan gruplara 1.ve 7. günler arası resveratrol /çözücü enjeksiyonu yapıldı. 3.- 5. günlerde, sesli bir uyaran ve ardından elektroşok (0,3 miliamper,1 sn) verildi. 21. günde çiftleştirildiler. Gebelik döneminde strese maruz kalan gruplar ise erkeklerle 48 saat çiftleşme için aynı kafeste tutuldular; vajinal tıkaç bakılarak gebe olduklarına karar verildi ve G0 kabul edildi. G13-G19 arası resveratrol /çözücü enjeksiyonları yapıldı. G15-G17. günlerde sesli uyaran ve ardından elektroşok uygulandı. Tüm gruplara rota rod, açık alan, yükseltilmiş artı labirent ve ipuçlu korku koşullanma testleri yapıldı.

Bulgular: Gebelik öncesi dönemde ya da gebelik sürecinde ipuçlu korku koşullanmaya maruz kalan gruplarda, elektroşok uygulanmayan gruplara göre toplam donma süresinde bir fark görülmedi. Ancak gebelik öncesi gruplarda elektroşoka maruz kalmayan ancak resveratrol uygulanan annelerden F1, F2 ve F3 kuşaklarında doğan yavrularda toplam donma süresi çözücü gruplarına göre yüksekti (sırasıyla $p<0,01$; $p<0,01$; $p<0,05$) ve bu etki F4 kuşağında doğan yavrularda görülmüyordu.

Sonuç: Gebelik öncesi dönemde ya da gebelik sürecinde maruz kalınan ipuçlu korku koşullanmanın oluşturduğu korku belleğinin sonraki kuşaklara aktarılmamaktadır. Çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlar resveratrolün kendisinin anksiyete yapıcı bir etkisi olabileceği ve bu etkinin aktarılabileceği sorusunu akıllara getirmektedir ancak daha ayrıntılı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: ipuçlu korku koşullanma, resveratrol, epigenetik

P29

INTERGENERATIONAL BEHAVIORAL EFFECTS OF RESVERATROL ON LEARNING AND MEMORY FORMATION

Ruhan Deniz TOPUZ[1], Dilsat ERUMIT CAMAS [2], Mehmet Zahid CETINKAYA[1], Kubra DUVAN AYDEMIR[1], Ozgur GUNDUZ[1], Cetin Hakan KARADAG[1], Emine DEMIREL YILMAZ[3]

[1]*Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Trakya University, Edirne, Turkey*

[2]*Samsun Training and Research Hospital, Samsun, Turkey*

[3]*Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Ankara University, Ankara, Turkey*

Objectıves: It has been wondered whether the experiences gained or the memory formed are transmitted to the next generations. At this point, attention has been drawn to direct or indirect epigenetic changes that occur on DNA and related proteins. Resveratrol is a polyphenolic compound and is a SIRT1 activator. In this study, we aimed to investigate whether cued fear conditioning during pre-pregnancy or during pregnancy is transmitted to subsequent generations, whether it changes the anxiety states of the offspring and the effect of resveratrol on these processes.

Material and Methods: A total of 624 Wistar albino rats were used in our study. The experiments started with the mating of mothers and healthy fathers subjected to different protocols and continued with the offspring for 4 generations. 20 mg/kg resveratrol/solvent i.p. on appropriate days were injected for their groups. Resveratrol/solvent injection was administered between the 1st and 7th days to the groups exposed to pre-pregnancy stress. On days 3-5, an audible stimulus was given followed by an electroshock (0.3 milliampere, 1 sec). They were mated on the 21st day. Groups exposed to stress during pregnancy were kept in the same cage with males for 48 hours for mating; It was decided that they were pregnant by examining the vaginal plug and they were accepted as G0. Resveratrol/solvent injections were made between G13-G19. An audible stimulation and then electroshock were applied on G15-G17. Rota rod, open field, elevated plus maze and cued fear conditioning tests were performed in all groups.

Results: There was no difference in total freezing time in the groups exposed to cued fear conditioning during pre-pregnancy or during pregnancy compared to the groups without electroshock. However, in the pre-pregnancy groups total freezing time was higher in offspring born in F1, F2 and F3 generations from mothers who were not exposed to electroshock but were treated with resveratrol compared to the solvent groups ($p<0.01$; $p<0.01$; $p<0.05$, respectively) and this effect was not seen in offspring born in the F4 generation.

Conclusıons: The fear memory formed by cued fear conditioning during pre-pregnancy or during pregnancy is not transferred to subsequent generations. The results we obtained in our study suggest that resveratrol itself may have an anxiety-inducing effect and this effect may be transmitted, but more detailed studies are needed.

Keywords: cued fear conditioning, resveratrol, epigenetic

P30

TÜRKİYE DERİ SEKTÖRÜNDE ÇALIŞANLARIN KULLANDIKLARI KİMYASALLAR HAKKINDA BİLGİ, FARKINDALIK VE TUTUM ÜZERİNE BİR ANKET ARAŞTIRMASI

Şule GÖK[1], Arda CINGILOĞLU[2]

[1]İzmir Tınaztepe Üniversitesi, İzmir, Türkiye

[2]CNG İş Sağlığı ve Güvenliği Danışmanlık Hizmetleri, Eskişehir, Türkiye

Amaç: Ülkemizin önemli bir sanayii sektörü olan deri endüstrisi, iş sağlığı ve güvenliği açısından "son derece tehlikeli işler" kapsamındadır. Bu çalışmanın amacı deri sektöründe çalışanların genel iş sağlığı ve güvenliği ile sektörde kullanılan kimyasallar konusundaki bilgi, farkındalık ve tutum düzeylerini incelemektir.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmada örneklem olarak Türkiye'deki dört farklı deri sanayi bölgesinden (İzmir, Türkiye Çorlu, İstanbul 1 ve 2) iki fabrika seçilmiştir. Her bir fabrikadan 20'şer olmak üzere toplam 160 çalışana 31 soruluk anket uygulanmıştır. Anket sonuçlarının değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiklerden (frekans dağılımları, ortalama) yararlanılmıştır.

Bulgular: Bu çalışmanın en ilginç bulgularından biri çalışanların %50'sinin çalıştıkları sektörün tehlike sınıfını bilmemesidir. Diğer önemli bulgular ise, katılımcıların %87'sinin kimyasallardan korunmak için yüz maskesi kullanmıyor olmaları ve %65'inin tehlikeli maddeler ile ilgili güvenlik bilgi formlarını okumamış olmalarıdır. Genel iş yeri güvenliği açısından incelendiğinde ise, katılımcıların % 45,6'sı yangın durumunda çıkış yollarını ve yangına karşı kullanılacak araçların yerini bilmediklerini belirtmişlerdir.

Sonuç: Bu çalışmanın sonuçları deri sektörü çalışanlarının kullandıkları kimyasallar ve işyeri güvenliği hakkında gerekli temel bilgiye sahip olmamaları yanı sıra gerekli tutumu geliştirmek için istekli olmadıklarını da ortaya koymuştur. Bu durumun üstesinden gelebilmek için, çalışan eğitimlerinin ve ödüllendirme gibi yöntemlerin artırılması konusunda yeni düzenlemelere gereksinim olduğu düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: İş sağlığı ve Güvenliği, Deri Sanayii, Kimyasallar

P30

A SURVEY RESEARCH ON THE KNOWLEDGE, AWARENESS, AND ATTITUDES OF EMPLOYEES IN THE TURKISH LEATHER INDUSTRY ABOUT THE CHEMICALS USED

Şule GÖK[1], Arda CINGILOĞLU[2]

[1]*İzmir Tınaztepe University, Medical Faculty, Department of Medical Pharmacology, İzmir, Turkey*

[2]*CNG Occupational Health and Safety Consultancy Services, Eskişehir, Turkey*

Objectives: The leather industry, an important industrial sector of our country, is within the scope of "extremely hazardous work" in terms of occupational health and safety. The aim of this study is to examine the knowledge, awareness, and attitude levels of employees in the leather industry regarding general occupational health and safety and the chemicals used in the sector.

Materials and Methods: In this study, two factories from four different leather industry regions in Turkey (Izmir, Turkey Çorlu, Istanbul 1 and 2) were selected as samples. A survey with 31 questions was applied to a total of 160 employees, 20 from each factory. Descriptive statistics (frequency distributions, average) were used to evaluate the survey results.

Results: One of the most interesting findings of this study is that 50% of employees do not know the hazard class of the sector they work in. Other important findings are that 87% of the participants did not use face masks to protect themselves from chemicals and 65% did not read the safety data sheets on hazardous substances. When examined in terms of general workplace safety, 45.6% of the participants stated that they did not know the exit routes in case of fire and the location of the vehicles to be used against fire.

Conclusions: The results of this study revealed that leather industry employees not only do not have the necessary basic knowledge about the chemicals they use and workplace safety but also are not willing to improve their attitudes. In order to overcome this situation, it is thought that new regulations are needed to increase employee training and rewarding methods.

Keywords: Occupational healt and safety, Leather Industry, Chemicals

P31

GEBELIKTE FAVIPIRAVIR MARUZIYETI

Büşra KURU PEKTAŞ, Büşra DEMİRCİ, Oktay UZUN, Talha GÜRSOY, Ilknur ERKÖSEOĞLU, Gökçen KERİMOĞLU, Mehmet Armağan OSMANAĞAOĞLU, Mine KADIOĞLU DUMAN

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Teratojenite Bilgi Servisi, Trabzon, Türkiye

Giriş: Favipiravir, konakçı hücre enzimleri tarafından trifosfat şekline dönüştürülerek, birçok RNA virüsünün RNA'ya bağımlı RNA polimerazını seçici şekilde inhibe eden bir antiviral ajandır. Bir RNA virüsü olan SARS-Cov-2'nin neden olduğu pandemide Türkiye de dahil birçok ülkede, tedavide favipiravir kullanılmıştır. Favipiravir hayvanlarda teratojenite ve embriyotoksisiteye neden olmaktadır. Yeterli sayıda insan çalışması olmaması nedeniyle polikliniğimize başvuran gebelerde favipiravir kullanımını teratojenite açısından değerlendirmeyi amaçladık.

Metot: Kasım 2020 ve Ocak 2022 tarihleri arasında Trabzon Teratojenite Bilgi Servisi'ne başvuran, COVID-19 enfeksiyonu sebebiyle favipiravir kullanan gebeler için risk değerlendirmesi yapılarak rapor hazırlandı, takibe alındı. Gebelik dönemlerindeki durumları ve bebeklerin konjenital anomalileri hakkında doğum sonrası bilgi edinildi.

Bulgular: Favipiravir kullanan 38 gebe çalışmaya dahil edilmiştir. Gebelerin tamamı birinci trimesterde Covid-19 enfeksiyonu nedeniyle favipiravire maruz kalmıştır. Kullanılan toplam favipiravir dozu 800-9600 mg arasındaydı. 11 Gebe Covid-19 tedavisi için favipiravir ile beraber hidroksiklorokin kullanmıştır. 10 Gebe ise favipiravir ve asetil salisilikasiti beraber kullanmıştır. Dokuz gebe semptomatik tedavi için ek olarak NSAİİ kullanmıştır. Takip edilen gebelerin ikisinde gebelik sorunu gözlenmiştir (Birinde plasenta previa, diğerinde gestasyonel diabetus mellitus). 38 gebelikten 35'i canlı doğumla sonuçlanmıştır. İki gebelik elektif terminasyon ile sonlandırılmıştır. Bir gebelik ise 20. gebelik haftasında polikistik böbrek ve anhidramnios tanıları ile sonlandırılmıştır. Bir bebekte dolikosefali tespit edilmiş ve doğduktan 6 ay sonra primer immün yetmezlik nedeniyle exitus olmuştur. Diğer yenidoğanların hiçbirinde major konjenital anomali görülmemiştir.

Sonuç ve Tartışma: Z.Tırmıkçıoğlu'nun(2022) yaptığı çalışmada majör konjenital anomali ve spontan abortus riskinde artış tespit edilmemiştir. Barış Karadaş ve arkadaşlarının(2023) bildirildiği başka bir olgu serisinde 38 canlı doğumun üçünde iktiyoz, hidronefroz ve yarık damak-dudak gibi majör malformasyonlar gözlemlenmiştir. Berna Özen ve arkadaşlarının(2023) yaptığı çalışmada ise 19 canlı doğum gerçekleşmiş ve iki bebekte konjenital anomali saptanmıştır. Bizim çalışmamızda yenidoğanların hiçbirinde majör konjenital anomali gözlemlenmemiştir. Literatürdeki mevcut veriler favipiravirin gebelik üzerindeki etkisini belirlemek için yetersizdir ve daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: favipiravir, gebelik, teratojenite

P31

FAVIPIRAVIR EXPOSURE DURING PREGNANCY

Busra Kuru Pektas[1], Busra Demirci[1], Oktay Uzun[1], Talha Gursoy[1], Ilknur Erkoseoglu[1], Gokcen Kerimoglu[1], Mehmet Armagan Osmanagaoglu[1], Mine Kadıoglu Duman [1]

[1] *Karadeniz Technical University Faculty of Medicine Teratogenicity Information Service*

Introduction: Favipiravir is an antiviral agent that selectively inhibits the RNA-dependent RNA polymerase of many RNA viruses by conversion to the triphosphate form by host cell enzymes. Favipiravir has been used in the treatment of the pandemic caused by SARS-Cov-2, an RNA virus, in many countries, including Turkey. Favipiravir causes teratogenicity and embryotoxicity in animals. Since there are not enough human studies, we aimed to evaluate the use of favipiravir in pregnant women who applied to our outpatient clinic in terms of teratogenicity.

Method: Pregnant individuals who applied Trabzon-TIS between November 2020 and January 2022 and were prescribed favipiravir due to COVID-19 infection, were included in the study. Each pregnant participant underwent a risk assessment and was subsequently monitored for their health status during pregnancy, as well as for any occurrence of congenital anomalies.

Results: 38 pregnant women using Favipiravir were included in the study. All pregnant women were exposed to favipiravir due to Covid-19 infection in the first trimester. The total dose of favipiravir used was between 800-9600 mg. Eleven pregnant women used hydroxychloroquine together with favipiravir for COVID-19 treatment. Ten pregnant women used favipiravir and acetylsalicylic acid together. Nine pregnant women additionally used NSAIDs for symptomatic treatment. Pregnancy problems were observed in two of the pregnant women (placenta previa in one and gestational diabetes mellitus in the other). 35 of 38 pregnancies resulted in live birth. Two pregnancies were terminated by elective termination. One pregnancy was terminated at the 20th week of gestation with the diagnosis of polycystic kidney and anhydramnios. Dolichocephaly was detected in one baby and he died 6 months after birth due to primary immunodeficiency. No major congenital anomalies were observed in any of the other newborns.

Conclusion: In the study conducted by Z.Tırmıkçıoğlu (2022), no increase in the risk of major congenital anomaly and spontaneous abortion was detected. In another case series reported by Barış Karadaş et al. (2023), major malformations such as ichthyosis, hydronephrosis, and cleft palate-lip were observed in three of 38 live births. In the study conducted by Berna Özen et al. (2023), there were 19 live births and congenital anomalies were detected in two babies. In our study, no major congenital anomalies were observed in any of the newborns. Current data in the literature are insufficient to determine the effect of favipiravir on pregnancy and further studies are needed.

Keywords: favipiravir, pregnancy, teratogenicity

P32

MEDROKSIPROGESTERON ASETAT KULLANAN GEBELERIN TERATOJENIK AÇIDAN DEĞERLENDIRILMESI

Büşra DEMİRCİ, Büşra KURU PEKTAŞ, Talha GÜRSOY, Oktay UZUN, Ilknur ERKÖSEOĞLU, Gökçen KERİMOĞLU, Mehmet Armağan OSMANAĞAOĞLU, Mine KADIOĞLU DUMAN

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Teratojenite Bilgi Servisi, Trabzon, Türkiye

Giriş: Medroksiprogesteron asetat (MPA), progesterondan daha güçlü olan sentetik progestindir. Anormal uterin kanama, kontrasepsiyon, endometrial karsinom, endometriozis, östrojen tedavisiyle ilişkili endometrial hiperplazinin önlenmesi ve sekonder amenorede kullanılmaktadır. Geçmiş yıllarda yapılan çalışmalarda gebelikte MPA maruziyeti düşük doğum ağırlığı ve kalp anomalileriyle ilişkilendirilmiştir. Gebeliğinin ilk trimesterinde medroksiprogesterona maruz kalan erkek bebeklerde hipospadias, kız bebeklerde klitoral genişleme ve labial füzyon bildirilmiştir. Bu çalışmada, gebeliğinin farkında olmadan MPA'ya maruz kalmış annelerden doğan bebeklerin sonuçları değerlendirilmiştir.

Yöntem: 2000-2022 yılları arasında Trabzon Teratojenite Bilgi Servisi'ne jinekolojik nedenlerle gebeliğinde MPA kullanımıyla başvuran 146 gebe değerlendirildi. Gebelerin demografik bilgileri, gebelikteki risk faktörleri, kullanmış olduğu diğer ilaçlar, dönem ve dozları öğrenilerek kayıt altına alındı. Her bir gebeye risk değerlendirmesi yapıldı ve izleme alındı. Doğum sonrası bebeklerin doğum bilgilerine ulaşıldı ve gelişimleri takip edildi.

Bulgular: Risk değerlendirmesi yapılan gebelerin yaşları 17 ile 46 arasında değişiyordu. Gebelerin 141 tanesi ilk trimesterde, beş tanesi ise ilk iki trimesterde MPA kullanmıştı. 140 gebe oral yolla(5-10 mg/gün), altı gebe intramüsküler(150 mg/ml) yolla MPA kullanmıştı. Bu gebelerden 37 tanesine ulaşılamadı. Ulaşılan 109 gebenin sonuçları şöyledir: dört spontan abortus, 12 terapötik abortus, iki intrauterin eksitus (biri 22. gebelik haftasında tromboza yatkınlık nedeniyle, diğeri 28. gebelik haftasında bilinmeyen nedenle). 87 bebek sağlıklı doğmuştur, dört bebekte ise kardiak anomali gözlemlenmiştir. Doğum ağırlık bilgisine erişilebilen 87 yeni doğandan dört tanesi düşük doğum ağırlıklıydı.

Sonuç ve Tartışma: MPA ile ilgili literatürde teratojeniteyi değerlendiren yakın tarihli çalışma bulunmamaktadır. Bildirilen eski çalışmalarda kardiak anomali, düşük doğum ağırlığı ve ilk trimester MPA maruziyetinde hipospadias, kliteromegali ve labial füzyon yer almaktadır. Bu çalışmada 87 sağlıklı bebeğe kıyasla dört bebekte kardiak anomali öyküsü ve iki intrauterin kayıp dikkat çekicidir. Bizim çalışmamızda yenidoğanların hiçbirinde hipospadias, kliteromegali ve labial füzyon görülmemiştir. Literatürdeki mevcut veriler ve çalışmamız MPA maruziyetinin teratojenik etkilerini belirlemek için yetersizdir ve daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: medroksiprogesteron asetat, gebelik, teratojenite

P32

TERATOGENIC EVALUATION OF PREGNANT WOMEN WHO USED MEDROXYPROGESTERONE ACETATE

Busra Demirci [1], Busra Kuru Pektas [1], Talha Gursoy [1], Oktay Uzun [1], Ilknur Erkoseoglu [1], Gokcen Kerimoglu [1], Mehmet Armagan Osmanagaoglu [1], Mine Kadıoglu Duman [1]

[1]: Karadeniz Technical University Faculty of Medicine Teratogenicity Information Service

Introduction: Medroxyprogesterone acetate (MPA) is a synthetic progestin that is more potent than progesterone. It is used for abnormal uterine bleeding, contraception, endometrial carcinoma, endometriosis, prevention of endometrial hyperplasia associated with estrogen therapy, and secondary amenorrhea. In previous studies, MPA exposure during pregnancy has been associated with low birth weight and heart anomalies. Hypospadias has been reported in male babies, and clitoral enlargement and labial fusion have been reported in female babies exposed to medroxyprogesterone during the first trimester of pregnancy. In this study, the outcomes of babies born to mothers who were exposed to MPA without being aware of their pregnancy were evaluated.

Methods: 146 pregnant women who applied to Trabzon Teratogenicity Information Service for gynecological reasons and used MPA during pregnancy were evaluated between 2000-2022. Demographic information of the pregnant women, risk factors during pregnancy, other medications used, periods and doses were learned and recorded. Each pregnant woman underwent a risk assessment and was monitored. After birth, the birth information of the babies was accessed and their development was followed.

Results: The ages of the pregnant women who underwent risk assessment ranged between 17 and 46. 141 of the pregnant women used MPA in the first trimester and five in the first two trimesters. 140 pregnant women used MPA orally (5-10 mg/day), and six used it intramuscularly (150 mg/ml). 37 of these pregnant women could not be reached. The results of the 109 pregnant women reached are as follows: four spontaneous abortions, 12 therapeutic abortions, and two intrauterine deaths (one due to predisposition to thrombosis at the 22nd week of gestation, the other for an unknown reason at the 28th week of gestation). 87 babies were born healthy, and cardiac anomalies were observed in four babies. Of the 87 newborns for whom birth weight information was available, four were low birth weight.

Conclusions: There are no recent studies evaluating teratogenicity in the literature about MPA. Previous studies reported cardiac anomaly, low birth weight, hypospadias, clitoromegaly, and labial fusion in first trimester MPA exposure. In this study, it is noteworthy that four babies had a history of cardiac anomalies and two intrauterine losses compared to 87 healthy babies. In our study, hypospadias, clitoromegaly and labial fusion were not observed in any of the newborns. Current data in the literature and our study are insufficient to determine the teratogenic effects of MPA exposure and further studies are needed.

Keywords: medroxyprogesterone acetate, Teratogenicity, pregnancy

P33

ATİPİK GABAA/BENZODİAZEPİN RESEPTÖR AGONİSTİ ZOPİKLONUN DENEYSEL OLARAK OLUŞTURULAN ŞİZOFRENİ BENZERİ MODELLER ÜZERİNDEKİ ETKİSİ

Zeynep Gül YAZICI[1], Cansu KILIÇ TATLICI[1], Elif ERDOĞAN ERDEN[1], Şule AYDIN[2], Bilgin KAYGISIZ[1], Fatma Sultan KILIÇ[1]

[1]*Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi , Eskişehir, Türkiye*

[2]*İzmir Tınaztepe Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksek Okulu, Eczane Hizmetleri Programı, İzmir, Türkiye*

Amaç: Çalışmamızda atipik GABAA/benzodiazepin reseptör agonisti olan zopiklonun doza bağımlı olarak deneysel şizofreni modelleri üzerindeki etkisini araştırdık, tipik ve atipik etkili antipsikotik ilaçlarla karşılaştırarak grubunu belirlemeyi amaçladık.

Gereç-Yöntem: Çalışmamızda Wistar-erkek (250-300g) sıçanlar ve cd1-erkek (25-35g) fareler kullanıldı. Sıçanlar 9 gruba ayrıldı. 5 gün boyunca ilaç tedavisi verildi ve beşinci gün ilaç tedavisinden 1 saat sonra apomorfin verildi. Ö.U.A.İ testine alındı testten çıkan hayvanlar pasif sakınma testine alındı. Cd1 albino farelere 5 gün boyunca ilaç tedavisi verildi, deneysel şizofreni modelleri üzerindeki etkisi değerlendirilerek tırmanma davranışı, lokomotor aktivite ve katalepsi testleri yapıldı. İstatiksel analizler tek yönlü varyans analiz ile değerlendirildi.

Bulgular: Apomorfin kontrole göre ortalama % Ö.U.A.İ azalttı. Zopiklon 20mg/kg apomorfinin yaptığı bozulmayı tersine çevirdi. Zopiklon-20+bikukulin zopiklon 20mg/kg'ın yapmış olduğu düzeltmeyi antagonize etti. Farelerde apomorfin kontrole göre tırmanma davranışına neden oldu. Haloperidol ve olanzapin apomorfinin etkisini tersine çevirirken zopiklon 20 mg/kg etkisiz kaldı. Farelerde MK-801 kontrole göre lokomotor hareketi arttırıken, zopiklon 20 mg/kg apomorfinin yaptığı artışı tersine çevirdi. Farelerde zopiklon kateleptik bir davranış oluşturmadı. Zopiklon sitriatumdaki dopamin inhibisyonunu tersine çeviremese de Ö.U.A.İ testinde zopiklon 20mg/kg dozunda apomorfinin yaptığı bozulmayı tersine çevirmiştir.

Sonuç: GABAerjik nörotransmitterlerin ve GABAA reseptörlerinin beynin farklı bölgelerini etkileyerek Ö.U.A.İ da etkili olduğunu göstermektedir. Aynı zamanda zopiklonun benzodiazepinlerden daha az bağımlılık ve tolerans geliştirmesi göz önünde bulundurulduğunda şizofreninin akut tedavisinde yardımcı ilaç olarak benzodiazapinlerin yerine iyi bir alternetif olabilir.

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü (BAP) tarafından TTU-2022-2267 nolu proje kapsamında desteklenmiştir.

Anahtar Kelimeler: zopiklon, şizofreni, Ö.U.A.i, katalepsi testi, tırmanma testi

P33

THE EFFECT OF ATYPICAL GABAA/BENZODIAZEPINE RECEPTOR AGONIST ZOPICLONE ON EXPERIMENTALLY INDUCED SCHIZOPHRENIA-LIKE MODELS

Zeynep Gül Yazıcı[1], Cansu Kılıç Tatlıcı[1], Elif Erdoğan Erden[1], Şule Aydın[2], Bilgin Kaygısız[1], Fatma Sultan Kılıç[1]

[1]*Eskişehir Osmangazi University Faculty of Medicine, Department of Medical Pharmacology, Eskişehir*

[2]*İzmir Tınaztepe University, Vocational School of Health Services, Pharmacy Services Program*

Objectives: In our study, we investigated the dose-dependent effect of zopiclone, an atypical $GABA_A$/benzodiazepine receptor agonist, on experimental schizophrenia models, and aimed to determine its group by comparing it with typical and atypical effective antipsychotic drugs.

Material-Method: Wistar-male (250-300g) rats and cd1-male (25-35g) mice were used in our study. The rats were divided into 9 groups. Drug treatment was given for 5 days, and on the fifth day, 1 hour after drug treatment, apomorphine was administered and they were taken to the P.P.I test. The animals that completed P.P.I test were taken to the passive avoidance test. Cd1 albino mice were given drug treatment for 5 days and the effects on experimental schizophrenia models were evaluated. Climbing behavior, locomotor activity and catalepsy tests were performed. Statistical analyzes were evaluated with one-way variance analysis.

Results: Apomorphine decreased mean % P.P.I values compared to control. Zopiclon 20 mg/kg reversed the deterioration caused by apomorphine. Zopiclone-20+biquiculin antagonized the correction made by zopiclone 20 mg/kg. Apomorphine induced climbing behavior in mice compared to control. Haloperidol and olanzapine reversed the effect of apomorphine while zopiclone 20 mg/kg was ineffective. In mice, MK-801 increased locomotor movement compared to control while zopiclone reversed the increase of 20 mg/kg apomorphine. Zopiclone did not induce a catheleptic behavior in mice. Although zopiclone could not reverse the dopamine inhibition in striatum, zopiclone at 20 mg/kg dose reversed the deterioration caused by apomorphine in the P.P.I test.

Conclusions: This result shows that GABAergic neurotransmitters and GABA-A receptors are effective in P.P.I by affecting different parts of the brain. Therewithal, considering that zopiclone develops less addiction and tolerance than benzodiazepines, it could be a good alternative to benzodiazapines as an adjuvant drug in the acute treatment of schizophrenia.

Keywords: zopiclone, schizophrenia, p.p.i, catalepsy test, climbing test

P34

GEBELIKTE SÜLPIRID KULLANIMI: BIR VAKA SERISI

Talha GÜRSOY, **Büşra DEMİRCİ**, Oktay UZUN, Büşra KURU PEKTAŞ, Ilknur ERKÖSEOĞLU, Gökçen KERİMOĞLU, Mehmet Armağan OSMANAĞAOĞLU, Mine KADIOĞLU DUMAN

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Teratojenite Bilgi Servisi, Trabzon, Türkiye

Giriş: Sülpirid, şizofreni ve diğer psikotik bozuklukların tedavisinde yaygın olarak kullanılan bir antipsikotik ajandır. Dopamin D2, D3 ve D4 reseptörlerine selektif antagonisttir. Sülpirid ve antipsikotiklerin gebelik sırasındaki etkileri çeşitli bağlamlarda incelenmiştir. Yapılan çalışmalarda sülpirid plasental kord kanında tespit edilmiştir. Antipsikotik ilaçların kronik üriner retansiyona yol açtığı gösterilmiştir. Ayrıca FDA tarafından tüm antipsikotiklerin üçüncü trimesterde kullanımıyla ilgili olarak doğan bebeklerde ekstrapiramidal yan tesirler, ajitasyon, beslenme güçlükleri gibi şikayetlerin olabileceği prospektüslere eklenmiştir. Ancak genel olarak incelendiğinde antipsikotiklerle ilgili çalışmalar mevcutken, sülpirid ile ilgili yeteri kadar çalışma mevcut değildir. Bu çalışmada sülpiride maruz kalan gebelerin bebeklerindeki olası teratojenik etkileri değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç-Yöntem: Çalışmaya Kasım 2000 ile Mart 2022 tarihleri arasında Trabzon Teratojenite Bilgi Servisi (T-TBS)'ne başvuran ve sülpirid kullanan hamileler dahil edildi. Araştırmaya katılan her gebeye risk değerlendirmesi yapıldı ve takibe alındı. Gebelikte sağlık durumları ve konjenital anomaliler takip edildi.

Bulgular: Çalışmaya 2000-2022 yılları arasında T-TBS'ye başvuran 26 gebe dahil edildi. Beşi doğum sonrası ulaşılamadığı için, ikisi ise elektif terminasyon nedeniyle olmak üzere toplam yedi vaka çalışma dışı bırakıldı. Geriye kalan 19 vakanın yaşları 22-39 arasında değişiyordu. Olguların 16'sı sağlıklı çocuk doğurdu, iki olguda spontan düşük, bir olguda ise hidronefroz görüldü. Hidronefroz görülen olguda; metronidazol, nidazol, mikonazol ve siprofloksasin maruziyeti de mevcuttu.

Sonuç: Çalışmalar genel olarak antipsikotik ilaçların teratojenik etkileri hakkında sınırlı bilgiler sunmaktadır. Sülpirid diğer antipsikotik ilaçlara kıyasla daha seyrek reçete edilen bir ilaçtır. Bu çalışmada sülpirid kullanan bir olguda hidronefroz tespit edilmiştir. Ancak bu olguda ek ilaç kullanımı olması ve hidronefrozun populasyondaki sıklığının yüksek olması (%0,6-4,5) nedeniyle bu durumu sülpirid ile direkt ilişkilendirilemeyeceğini düşünmekteyiz. Bu bulguların doğrulanması için daha güçlü kanıtlara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: sülpirid, teratojenite, gebelik

P34

SULPIRIDE USE DURING PREGNANCY: A CASE SERIES

Talha Gursoy[1], **Busra Demirci[1]**, Oktay Uzun[1], Busra Kuru Pektas[1], Ilknur Erkoseoglu[1], Mehmet Armagan Osmanagaoglu[1], Gokcen Kerimoglu[1], Mine Kadıoglu Duman[1]

[1]*Karadeniz Technical University Faculty of Medicine Teratogenicity Information Service*

Introduction: Sulpiride is an antipsychotic agent widely used in the treatment of schizophrenia and other psychotic disorders. It is a selective antagonist to dopamine D2, D3 and D4 receptors. The effects of sulpiride and antipsychotics during pregnancy have been studied in various contexts. In studies, sulpiride was detected in placental cord blood. Antipsychotic medications have been shown to cause chronic urinary retention. Additionally, the FDA has added to the package inserts that complaints such as extrapyramidal side effects, agitation, and feeding difficulties may occur in babies born regarding the use of all antipsychotics in the third trimester. However, when examined in general, while there are studies on antipsychotics, there is a lack of studies on sulpiride. In this study, we aimed to evaluate possible teratogenic effects on the babies of pregnant women exposed to sulpiride.

Method: Pregnant women who applied to Trabzon Teratogenicity Information Service (T-TIS) between November 2000 and March 2022 and used sulpiride. Each pregnant woman participating in the study had a risk assessment and was followed up. Health conditions during pregnancy and congenital anomalies were monitored.

Results: 26 pregnant women who applied to T-TIS between 2000 and 2022 were included in the study. A total of seven cases were excluded from the study: five because they could not be reached after birth and two because of elective termination. The ages of the remaining 19 cases ranged from 22 to 39. 16 of the cases gave birth to healthy children, spontaneous miscarriage was observed in two cases and hydronephrosis was observed in one case. In the case of hydronephrosis, there was also exposure to metronidazole, nidazole, miconazole and ciprofloxacin.

Conclusion: Studies generally provide limited information about the teratogenic effects of antipsychotic drugs. Sulpiride is a drug that is prescribed less frequently than other antipsychotic drugs. In this study, hydronephrosis was detected in a patient using sulpiride. However, in this case, we think that this condition cannot be directly associated with sulpiride due to the use of additional medication and the high frequency of hydronephrosis in the population (0.6-4.5%). Stronger evidence is needed to confirm these findings.

Keywords: teratogenicity, sulpiride, pregnancy

P35

RHO/RHO-KİNAZ YOLAĞININ BAĞLAMSAL KORKU KOŞULLANMADAKİ ROLÜ

Nur Sena KÖSE[1], **Ruhan Deniz TOPUZ**[1], Kansu BÜYÜKAFŞAR[2]

[1]*Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Edirne, Türkiye*

[2]*Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Mersin, Türkiye*

Amaç: Santral sinir sisteminde nöronlar arasında iletişim sinapslar aracılığıyla olmaktadır. Sinaptik ağların kurulmasında en önemli faktörlerden biri aktin hücre iskeletidir ve aktin hücre iskeletinin temel düzenleyicilerinden biri de Rho/Rho-kinaz sinyal yolağıdır. Rho/Rho-kinaz yolağı, akson büyümesi, dentrit gelişimi ve plastisite, nörit retraksiyonu ve nöronal migrasyon gibi morfolojik olaylarda rol oynamaktadır. Bu çalışmada bağlamsal korku koşullanma modelinde farelerde hipokampüste Rho-kinaz (ROCK) enzim aktivitesinin ne şekilde değiştiği ve Rho-kinaz inhibitörü Y-27632'nin farklı dozlarda bağlamsal korku koşullanmada edinim, konsolidasyon, geri çağırma, sönme ve rekonsolidasyon süreçlerindeki akut etkisinin incelenmesi amaçlandı.

Gereç-Yöntem: Bu çalışmada toplam 303 adet Balb/c türü erkek fare kullanıldı. Farelere davranış deneylerinden 30 dk önce gruplarına uygun olarak serum fizyolojik ya da 1, 3, ve 10 mg/kg ROCK inhibitörü Y-27632, tek doz intraperitoneal yolla uygulandı. Tüm gruplara rota-rod, bağlamsal korku koşullanma ve açık alan testleri yapıldı. Davranış deneylerinin ardından deney hayvanlarından beyin dokusu alındı ve hipokampüste ROCK enzim aktivitesi ölçüldü.

Bulgular: Bağlamsal korku koşullanmada geri çağırma ve sönme protokollerinde hipokampüste ROCK enzim aktivitesinin normal gruba göre arttığı görüldü ($p<0,01$). Y-27632 özellikle 10 mg/kg dozda tüm protokollerde ROCK enzim aktivitesini azalttı ancak bağlamsal korku koşullanma deneylerinde toplam donma süresininde bir değişikliğe sebep olmadı. Tüm gruplarda farelerin motor koordinasyonları açısından bir fark yoktu. Açık alan testinde ise edinim, konsolidasyon ve sönme protokollerinde özellikle 10 mg/kg dozda farelerin yürüme hızında ve buna bağlı olarak toplam gezilen mesafelerinde bir azalma olduğu görüldü (sırasıyla $p<0,0001$; $p<0,01$; $p<0,05$).

Sonuç: Bulgularımız bağlamsal korku koşullanmada geri çağırma ve sönme aşamalarında ROCK enzim aktivitesinin önemli olduğunu ancak bu yolağın inhibisyonunun korku belleğinin oluşumunu, geri çağırılmasını ya da sönmesini etkilemediğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: bağlamsal korku koşullanma, Rho, Rho kinaz, Y-27632

P35

ROLE OF THE RHO/RHO-KINASE PATHWAY IN CONTEXTUAL FEAR CONDITIONING

Nur Sena KOSE[1], **Ruhan Deniz TOPUZ[1]**, Kansu BUYUKAFSAR[2]

[1]Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Trakya University, Edirne, Turkey

[2]Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Mersin University, Mersin, Turkey

Objectıves: In the central nervous system, communication between neurons occurs through synapses. One of the most important factors in the establishment of synaptic networks is the actin cytoskeleton and one of the main regulators of the actin cytoskeleton is the Rho/Rho-kinase signaling pathway. The Rho/Rho-kinase pathway play role in morphological events such as axon growth, dentrite development and plasticity, neurite retraction and neuronal migration. In this study, we aimed to investigate how Rho-kinase (ROCK) enzyme activity changes in the hippocampus of mice in the contextual fear conditioning model and the acute effect of Rho-kinase inhibitor Y-27632 at different doses on acquisition, consolidation, recall, extinction and reconsolidation processes in contextual fear conditioning.

Methods: A total of 303 Balb/c male mice were used in this study. Mice were administered saline or 1, 3, and 10 mg/kg ROCK inhibitor Y-27632 by single dose intraperitoneally 30 min before the behavioral experiments. Rota-rod, contextual fear conditioning and open field tests were performed in all groups. After the behavioral experiments, brain tissue was removed from animals and ROCK enzyme activity was measured in the hippocampus.

Results: ROCK enzyme activity in the hippocampus increased in contextual fear conditioning during recall and extinction protocols compared to the normal group ($p<0.01$). Y-27632 decreased ROCK enzyme activity in all protocols, especially at a dose of 10 mg/kg, but did not change the total freezing time in contextual fear conditioning test. In all groups there was no difference in motor coordination of mice. In the open field test, specifically 10 mg/kg Y-27632 decresead velocity and total distance moved in the acquisition, consolidation and extinction protocols ($p<0.0001$; $p<0.01$; $p<0.05$, respectively).

Conclusıons: Our findings suggest that ROCK enzyme activity is important in the recall and extinction stages of contextual fear conditioning, but inhibition of this pathway does not affect the formation, recall or extinction of fear memory.

Keywords: contextual fear conditioinig, Rho, Rho-kinase, Y-27632

P36

PREGABALİNİN DENEYSEL ŞİZOFRENİ MODELLERİNDEKİ ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Cansu KILIÇ TATLICI , Bilgin KAYGISIZ, Zeynep Gül YAZICI, Elif ERDOĞAN ERDEN, Hakan AY, Cengiz BAL, Engin YILDIRIM, Fatma Sultan KILIÇ

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi , Eskişehir, Türkiye

Amaç: Şizofreni tedavisindeki ilaçlar çoğunlukla hastalığın pozitif semptomlarında etkili, negatif ve bilişsel semptomlarına etkinliği kısıtlıdır; yeni mekanizmalar ve tedavi hedefleri araştırılmaktadır. Pregabalin, epilepsi, postherpetik nevralji, diyabetik nöropati, fibromiyalji tedavisinde kullanılan bir ilaçtır. Etkisini santral sinir sisteminde presinaptik yerleşimli voltaj kapılı kalsiyum kanallarının alpha-2-delta alt birimine bağlanarak gösterdiği ve eksitatör nörotransmiter salıverilmesini azalttığı bildirilmiştir.
Bu çalışmanın amacı, akut pregabalin uygulamasının sıçanlarda deneysel şizofreni modellerindeki etkilerini araştırmaktır.

Gereç-Yöntem: Çalışmada, Wistar-albino erkek sıçanlar(200-250g) kullanıldı. Deneysel şizofreni modelleri, MK-801(0,3mg/kg;i.p.) ile indüklenmiş lokomotor aktivite ve ön uyaran aracılı inhibisyon(ÖUAİ) testleri ile oluşturuldu. Pregabalin(30 ve 100mg/kg;i.p.) dozlarında testlerden 1 saat önce akut olarak uygulandı. Pregabalinin etkisi, antipsikotik ilaçlar haloperidol(1mg/kg;i.p.) ve olanzapinle(3mg/kg;i.p.) karşılaştırıldı. Verilerin istatistiksel analizi için One-way ANOVA testi kullanıldı.

Bulgular: Lokomotor aktivite testinde, MK-801, kontrole göre katedilen mesafeyi anlamlı düzeyde artırdı($p<0,01$). Pregabalin(30 ve 100mg/kg), MK-801'e göre katedilen mesafeyi anlamlı ölçüde azalttı(sırasıyla $p=0,001$;$p<0,001$). Her iki dozun katedilen mesafeyi azaltıcı etkisi birbirine benzerdi. Haloperidol ve olanzapin, MK-801'e göre katedilen mesafeyi anlamlı ölçüde azalttı(sırasıyla $p<0,001$;$p<0,01$). Haloperidol, katedilen mesafeyi olanzapine göre anlamlı ölçüde daha fazla azalttı($p<0,05$). Pregabalinin her iki dozunun, lokomotor aktivite testindeki etkisi antipsikotik ilaçlar ile benzerdi($p>0,05$). ÖUAİ testinde, MK-801, her üç ön uyaran düzeyinde(74,78,86 dB) %ÖUAİ değerini kontrole göre anlamlı derecede azalttı(sırasıyla $p<0,05$;$p<0,01$;$p<0,01$). Pregabalin her iki dozunda ve haloperidol, 86dB düzeyinde, MK-801'e göre %ÖUAİ değerini anlamlı derecede artırdı($p<0,05$). Pregabalinin bu etkisi haloperidol ile benzerdi. Olanzapin, 86dB düzeyinde, MK-801'e göre %ÖUAİ değerini artırmakla birlikte, bu artış istatistiksel anlamlılık düzeyinde değildi($p>0,05$).
Sonuç: Çalışmamızdan elde edilen bulgularla pregabalinin antipsikotik-benzeri etkisi olabileceğini ve bu etkisinde glutamaterjik iletimin rolünü ileri sürmekteyiz.

Bu çalışma Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi (BAP) tarafından 2586 no'lu proje kapsamında desteklenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Pregalabin, MK-801, Apomorfin, Deneysel şizofreni modelleri

P36

INVESTIGATION OF THE EFFECTS OF PREGABALIN ON EXPERIMENTAL SCHIZOPHRENIA MODELS

Cansu Kılıç Tatlıcı[1], Bilgin Kaygısız[1], Zeynep Gül Yazıcı[1], Elif Erdoğan Erden[1], Hakan Ay[2], Cengiz Bal[3], Engin Yıldırım [1], Fatma Sultan Kılıç[1]

[1]*Eskişehir Osmangazi University Faculty of Medicine Department of Medical Pharmacology*

[2]*Eskişehir Osmangazi University Faculty of Medicine Department of Anatomy*

[3]*Eskişehir Osmangazi University Faculty of Medicine Department of Biostatistics*

Objectives: Drugs in the treatment of schizophrenia are mostly effective on positive symptoms of the disease while have limited effectiveness on negative and cognitive symptoms; new mechanisms and treatment targets are being investigated. Pregabaline is used in the treatment of epilepsy, postherpetic neuralgia, diabetic neuropathy, fibromyalgia and exerts its effect by binding to the alpha-2-delta subunit of voltage-gated calcium channels located presynaptically in the central nervous system and reduces the release of excitatory neurotransmitters. We aimed to investigate the effects of acute pregabaline administration on experimental schizophrenia models in rats.

Materials-Methods: Wistar-albino male rats(200-250g) were used in experimental schizophrenia models as MK-801(0.3mg/kg;i.p.)-induced hyperlocomotion and prepulse inhibition (PPI). Pregabaline (30,100mg/kg;i.p.) were administered acutely 1 hour before the tests. The effect of pregabaline was compared with the antipsychotics haloperidol(1mg/kg;i.p.) and olanzapine(3mg/kg;i.p.). Statistical analysis were performed by using One-way ANOVA.

Results: In hyperlocomotion test, MK-801 significantly increased the distance traveled compared to the control($p<0.01$). Pregabaline(30,100mg/kg) significantly reduced the distance traveled compared to MK-801($p=0.001$;$p<0.001$,respectively). Both doses showed similar effects. Haloperidol and olanzapine significantly reduced the distance traveled compared to MK-801($p<0.001$;$p<0.01$,respectively) being more significantly with haloperidol than olanzapine($p<0.05$). The effects of both doses of pregabaline on the locomotor activity test were similar to antipsychotics($p>0.05$). In the PPI test, MK-801 significantly reduced the PPI% at prepulse levels of 74,78,86dB compared to control($p<0.05$;$p<0.01$; $p<0.01$,respectively). Both doses of pregabaline and haloperidol significantly increased the PPI% compared to MK-801, at 86dB($p<0.05$) similarly. Although olanzapine increased the PPI% compared to MK-801 at 86dB, this didn't reach statistical significance($p>0.05$).

Conclusions: We suggest that pregabaline may have an antipsychotic-like effect and glutamatergic transmission may be involved in this effect.

This study was supported by Eskişehir Osmangazi University Scientific Research Projects Coordination Unit within the scope of project number 2586.

Keywords: Pregabaline, MK-801, Apomorphine, Experimental schizophrenia models

P37

GEBELIKTE OLANZAPIN KULLANIMI

Oktay UZUN, **Büşra KURU PEKTAŞ**, Talha GÜRSOY, Büşra DEMİRCİ, Ilknur ERKÖSEOĞLU, Gökçen KERİMOĞLU, Mehmet Armağan OSMANAĞAOĞLU, Mine KADIOĞLU DUMAN

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Teratojenite Bilgi Servisi, Trabzon, Türkiye

Giriş: Olanzapin, şizofreni başta olmak üzere psikotik bozuklukların tedavisinde kullanılan serotonin-5HT2A ve dopamin-D2 reseptörleri üzerine etki eden atipik bir antipsikotik ilaçtır. Olanzapin, hayvan çalışmalarında majör konjenital malformasyon (MKM) riskini artırmamıştır. İlk trimester için önceki çalışmalar MKM riskinde artış bildirmese de, 2021'de yürütülen bir kohort çalışması, hamileliğin erken evrelerinde olanzapin kullanımının artmış risk ile ilişkili olduğunu bildirdi. Elde ettiğimiz verileri bu kohort çalışması ışığında yeniden değerlendirmeyi amaçladık.

Metot: 2008 ve 2022 yılları arasında Trabzon-Teratojenite Bilgi Servisi (T-TBS)'ne başvuran ve olanzapin kullanan gebeler değerlendirildi. Gebeler kaydedildi, risk değerlendirmesi yapıldı, ve takibe alındı. Gebelik dönemlerindeki durumları ve bebeklerin konjenital anomalileri hakkında doğum sonrası bilgi edinildi.

Bulgular: T-TBS tarafından maternal olanzapine maruz kalan 83 gebe (20-45 yaş) konsülte edildi. Gebelerin demografik bilgileri, gebelikteki risk faktörleri, obstetrik öykü, gebelikte kullanılan ilaçlar, maruziyet süresi, dozları kaydedildi. Doğumsal anomaliler açısından doğum sonrası bilgiler alındı ve bebeklerin gelişimi izlendi. 83 gebeden 80'i birinci trimesterde, üçü ikinci ve üçüncü trimesterde olanzapine maruz kalmıştı. Olanzapin dozları 2.5-10 mg/gün aralığındaydı. Doğumdan sonra 83 gebenin 38'inin gebelik sonuçlarına ulaşılamadı. Ulaşılan 45 gebelikten 27'si sağlıklı doğum, dördü spontan düşük, beşi terapötik düşük, ikisi postpartum eksitus, biri intrauterin ölüm, biri dış gebelik, beşi anomalili doğum (hidronefroz/ensefalosel/AVSD/Down Sendromu ve kalça displazisi) ile sonuçlandı. Spontan abortusla sonuçlanan dört gebeden ikisinde karıştırıcı faktör olarak sigara, birinde paroksetin kullanımı vardı.

Sonuçlar: Önceki çalışmalar olanzapinin gebelikte güvenli olduğu yönündeydi. Ellfolk ve ark. (2021), ilk trimesterde olanzapine maruz kalmanın konjenital malformasyonları, özellikle kas-iskelet malformasyonlarını arttırdığını göstermiştir. Olanzapine ilişkin vaka raporlarında meningosel/ensefalosel, gelişimsel kalça displazisi, Down Sendromu, club foot ve atriyoventriküler septal defekt bildirilmiştir. Çalışmamızda anomalili bebeklerden ikisinde AVSD, birinde ensefalosel, birinde de kalça displazisi ile birlikte Down Sendromu vardı. Çalışmamız kısıtlı olmakla birlikte bulgular son kohortu desteklemektedir. Bu sonuçlar gebelikte olanzapin kullanımının güvenliliğini tartışmaya açmaktadır.

Anahtar Kelimeler: olanzapin, gebelik, teratojenite

P37

OLANZAPINE USE IN PREGNANCY

Oktay Uzun[1],**Busra Kuru Pektas[1]**,Talha Gursoy[1], Busra Demirci[1], Ilknur Erkoseoglu[1], Gokcen Kerimoglu[1], Mehmet Armagan Osmanagaoglu[1], Mine Kadıoglu Duman [1]

[1] *Karadeniz Technical University Faculty of Medicine Teratogenicity Information Service*

Introduction: Olanzapine is an atypical antipsychotic drug that acts on serotonin-5HT2A and dopamine-D2 receptors, used in the treatment of psychotic disorders, especially schizophrenia. Olanzapine did not increase the risk of major congenital malformation (MCM) in animal studies. Although previous studies for the first trimester did not report an increased risk of MCM, a cohort study conducted in 2021 reported that olanzapine use in the early stages of pregnancy was associated with an increased risk. We aimed to re-evaluate the data we obtained in the consideration of this cohort study.

Method: Pregnant women who applied to Trabzon-Teratogenicity Information Service (T-TIS) between 2008 and 2022 and used olanzapine were assessed. Pregnant women were registered, risk was assessed, and followed up. Postnatal information was obtained about their conditions during pregnancy and congenital anomalies of the babies.

Results: 83 pregnant women (20-45 years old) who were exposed to maternal olanzapine were consulted by T-TIS. Demographic information about the pregnant women, risk factors during pregnancy, obstetric history, medications used during pregnancy, exposure duration, and doses were recorded. Postnatal information was obtained in terms of congenital anomalies and the development of the babies was monitored. Of the 83 pregnant women, 80 were exposed to olanzapine in the first trimester, and three were exposed to olanzapine in the second and third trimesters. Olanzapine doses ranged from 2.5-10 mg/day. Pregnancy results of 38 of 83 pregnant women could not be obtained after birth. Of the 45 pregnancies reached, 27 resulted in a healthy birth, four with spontaneous miscarriage, five with therapeutic miscarriage, two with postpartum death, one with intrauterine death, one with ectopic pregnancy, and five with abnormal birth (hydronephrosis/encephalocele/AVSD/Down Syndrome and hip dysplasia). Smoking was a confounding factor in two of the four pregnancies that resulted in spontaneous abortion, and paroxetine use was in one.

Conclusions: Previous studies have shown that olanzapine is safe during pregnancy. But Ellfolk et al. (2021) showed that exposure to olanzapine in the first trimester increases congenital malformations, especially musculoskeletal malformations. Case reports of olanzapine have reported meningocele/encephalocele, developmental hip dysplasia, Down Syndrome, club foot, and atrioventricular septal defect. In our study, two of the babies with anomalies had AVSD, one had encephalocele, and one had Down Syndrome with hip dysplasia. Although our study is limited, the findings support the final cohort. These results bring into question the safety of olanzapine use during pregnancy.

Keywords: olanzapine, pregnancy, teratogenicity

P38

YENİ HİDRAZON TÜREVLERİNİN ANTİFUNGAL ETKİNLİĞİ VE KOGNİTİF FONKSİYONLARA ETKİSİ

Rabiye ALTINBAŞ[1], **Cansu KILIÇ TATLICI**[2], Şule AYDIN[3], Elif ERDOĞAN ERDEN[2], Varol ŞAHINTÜRK[2], Mahmut ÖZDEMIR[2]

[1]*Gaziantep Dr. Ersin Arslan Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Gaziantep, Türkiye*

[2]*Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi , Eskişehir, Türkiye*

[3]*İzmir Tınaztepe Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksek Okulu, Eczane Hizmetleri Programı, Eskişehir, Türkiye*

Amaç: Günümüzde, invaziv mantar enfeksiyonlarının görülme sıklığı artmıştır. Candida albicans, sistemik enfeksiyonlara neden olabilen fırsatçı bir patojendir. C. albicans infeksiyonlarının sağaltımında kullanılan antifungaller; azoller, polienler, ekinokandinler ile sınırlıdır. Direnç, ilaç-ilaç etkileşimleri ve yan etkiler nedeni ile yeni ilaçların geliştirilmesi bir ihtiyaçtır. Hidrazon türevleri; analjezik, antiinflamatuvar, antikanser özelliklerie sahiptir. Çalışmamızda, yeni Hidrazon Türevi Bileşiklerin (YHTB) antifungal etkinliğini değerlendirmek amacı ile etkinliğini araştırmayı amaçladık.

Gereç-Yöntem:Candida albicans için ‘’Antifungal Duyarlılık, Checkerboard ve Time Kill’’ testleri in vitro olarak çalışıldı.

.In vivo Gruplar.
1. Kontrol (ilaç yok, enfeksiyon indüksiyonu yok)

2. Enfeksiyon (ilaç yok, enfeksiyon indüksiyonu var - EIV-)

3. YHTB-Düşük (2 mg/kg) (EIV)

4. YHTB-Orta (10 mg/kg) (EIV)

5. YHTB -Yüksek (20 mg/kg) (EIV)

6. Pozitif Kontrol Flukonazol (100 mg/kg) (EIV)

7. Pozitif Kontrol Amfoterisin B (1 mg/kg) (EIV)

Ratlarda ‘’deneysel sistemik kandidiyazis’’ modeli oluşturuldu, Morris su tankı ve Lökomotor aktivite testi ile Kognitif Fonksiyonlar değerlendirildi.

Bulgular: YHTB’in ‘’Fraksiyonel İnhibisyon Konsantrasyonu İndeks’i’’ <ETKİSİZ> olarak bulundu. FLU ile kombinasyonun 24. saatinde 1/4xMİK ve 4xMİK, AMB ile kombinasyonun 24. saatinde 1xMİK ve 4xMİK, 6 ve 12. saatlerinde 4xMİK konsantrasyonunda Antagonist olarak bulundu. Öğrenme yönünden, gruplar arasında fark görülmedi. Hafıza’nın değerlendirildiği ‘’Platform kadranında geçirilen süre’’de, Yüksek YHTB uygulanan grup daha kısa süre geçirmişken, ‘’platforma ulaşmak için geçen süre’’ ile ilgili olarak gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmadı. YHTB grupların tümünde, stereotipik hareketler hariç vertikal, horizontal, ambulatuar ve total hareketlerde azalma gözlendi. En düşük mantar yükü en yüksek YHTB gruplarda bulundu.

Sonuç: YHTB mevcut antifungallere gore Antagonist gibi olsa da Kognitif fonksyonlar üzerine olumsuz etki göstermemiştir. Daha kapsamlı çalışmalara gerek olduğu düşünülmektedir.

Bu çalışma Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi (BAP) tarafından 1674 no’lu proje kapsamında desteklenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Candida albicans, antifungal, kognitif fonksiyonlar

P38

ANTIFUNGAL EFFECTIVENESS OF NEW HYDRAZONE DERIVATIVES AND THEIR EFFECTS ON COGNITIVE FUNCTIONS

Rabiye Altınbaş[1], **Cansu Kılıç[2]**, Şule Aydın[2], Elif Erdoğan Erden[2], Varol Şahintürk[3], Mahmut Özdemir[2] Ersin Arslan[1]

[1]*Training and Research Hospital, Department of Microbiology, Division of Mycology, Gaziantep, Turkey,*

[2]*Eskisehir Osmangazi University, Faculty of Medicine, Department of Pharmacology, Eskisehir, Turkey,*

[3]*Eskisehir Osmangazi University, Faculty of Medicine, Department of Histology, Eskisehir, Turkey*

Objectives: Nowadays, the incidence of invasive fungal infections has increased. Candida albicans is an opportunistic pathogen that can cause systemic infections. Antifungals used in the treatment of C. albicans infections; limited to azoles, polyenes, echinocandins. There is a need to develop new drugs due to resistance, drug-drug interactions and side effects. Hydrazone derivatives; It has analgesic, anti-inflammatory and anticancer properties. In our study, we aimed to investigate the effectiveness of new Hydrazone Derived Compounds(HDC) in order to evaluate their antifungal effectiveness.

Materials-Methods: "Antifungal Susceptibility, Checkerboard and Time Kill"tests for Candida albicans were studied in vitro.

1. Control (no medication,no infection)

2. Infection (no medication, infection:EIV)

3. HDC -Low (2mg/kg)(EIV)

4. HDC Moderate (10mg/kg)(EIV)

5. HDC -High (20mg/kg)(EIV)

6. PositiveControl Fluconazole(100mg/kg)(EIV)

7. PositiveControl Amphotericin B(1mg/kg)(EIV)

An "experimental systemic candidiasis"model was created in rats, and Cognitive Functions were evaluated with Morris water tank and Locomotor activity test.

Results: HDC's "Fractional Inhibition Concentration Index" was found to be ıneffectıve. It was found to be antagonıst at 1/4xMIC and 4xMIC concentrations at the 24th hour of the combination with FLU,1xMIC and 4xMIC at the 24th hour of the combination with AMB, and 4xMIC concentrations at the 6th and 12th hours. In terms of learnıng, there was no difference between the groups. In the "time spent in the platform quadrant", where memory is evaluated, the High HDC applied group spent a shorter time, while there was no significant difference between the groups regarding the "time taken to reach the platform". In all HDC groups, a decrease was observed in vertical, horizontal, ambulatory and total movements, except stereotypic movements. The lowest fungal load was found in the highest HDC groups.
Conclusions: Although HDC has antagonıst effect compared to existing antifungals, it did not have a negative effect on cognitive functions. It is thought that more comprehensive studies are needed.

This study was supported by Eskişehir Osmangazi University Scientific Research Projects Coordination Unit within the scope of project number 1674.

Keywords: Candida Albicans, Antifungal, Cognitive functions

P39

FARELERDE TOKSİK DOZDA RADYO İŞARETLİ ALFA-AMANİTİNİN BİYODAĞILIMI

Kübra DURKAN[1], Çiğdem İÇHEDEF[1], **Elif BARIŞ**[2], Mualla Aylin ARICI[3]

[1]*Ege Üniversitesi, İzmir, Türkiye*

[2]*İzmir Ekonomi Üniversitesi, İzmir, Türkiye*

[3]*Dokuz Eylül Üniversitesi, İzmir, Türkiye*

Amaç: Amanita phalloides türü mantarlara bağlı zehirlenmeler, dünya çapında mantarlara bağlı ölümlerin önde gelen nedenidir. Bu tür mantarların içeriğinde yer alan Alfa-Amanitin (α-AMA) hepatotoksisite ve nefrotoksisite ile ilişkilidir. Çalışmamızın amacı Balb/c türü farelerde α-AMA'yı İyot-131 (I-131) ile işaretleyerek biyodağılımını belirlemektir.

Gereç-Yöntem: α-AMA, I-131 ile iyodojen yöntemi kullanılarak işaretlendi. I-131 ile işaretlenmiş α-AMA'nın toksik dozu (1.4 mg/kg) Balb/c farelere enjekte edildi. Fareler anestezi altında enjeksiyondan sonra 1., 2., 4., 8., 24. ve 48. saatlerde sakrifiye edildi. Alınan organlar (karaciğer, böbrek, kalp, akciğer, mide, ince ve kalın bağırsak, mesane, dalak, pankreas, kas, yağ dokusu) tartıldı ve radyoaktiviteleri Cd(Te) dedektörde üçer kez ölçüldü. Her organ/dokunun gramı başına doz değerleri (% ID/g), elde edilen sayım değerlerinin ortalamaları ile hesaplandı.

Bulgular: Sakrifiye edilen farelerden alınan organlardan ilk bir saatte en yüksek dağılım %ID/g değerlerine sahip olanlar; mesane (18.65±3.26), mide (36.71±5.78), akciğer (3.67±0.8) ve yağ dokusu (2.63±2.08) idi. Karaciğer dokusuna dağılım 1., 2. ve 4. saatlerde sırasıyla 1,25±0,33, 1,0±0,76 ve 1,09±0,18, böbrek dokusuna dağılım ise 1,59±0,07, 2,01±1,26 ve 1,97±0,39 olarak belirlendi.

Sonuç: I-131 ile radyoişaretli α-AMA'nın doku ve organlara dağılımı büyük oranda ilk dört saat içerisinde gerçekleşmektedir. Sekiz saat sonrasında ise araştırılan doku ve organlardaki dağılımı büyük oranda azalmakta ve 24. ve 48. saatlerde ölçülebilir en düşük seviyelere ulaşmaktadır. Bu çalışma sonuçları, antidot çalışmalarında, antidotların α-AMA'nın özellikle karaciğer ve böbrek dokularına dağılımınındaki değişimi belirleyebilmek için bir başlangıç niteliğindedir.

Anahtar Kelimeler: Alfa-Amanitin, Amanita phalloides, toksisite, radyoişaretleme, biyodağılım

P39

BIODISTRIBUTION OF RADIOLABELED ALPHA-AMANITIN AT TOXIC DOSE IN MICE

Kübra Durkan[1], Çiğdem İçhedef[2], **Elif Barış[2]**, M. Aylin Arıcı[3]

[1]*Department of Nuclear Applications,Institute of Nuclear Sciences, Ege University, Izmir, Türkiye*

[2]*Department of Medical Pharmacology, Faculty of Medicine, Izmir University of Economics, Izmir, Türkiye*

[3]*Department of Medical Pharmacology, Faculty of Medicine, Dokuz Eylul University, Izmir, Türkiye*

Objectives: Poisoning due to Amanita phalloides types mushrooms is the leading cause of mushroom-related deaths worldwide. Alpha-Amanitin (α-AMA) contained in such mushrooms is associated with hepatotoxicity and nephrotoxicity. The aim of our study is to determine the biodistribution of α-AMA by labeling it with Iodine-131 (I-131) in Balb/c mice.

Materials-Methods: α-AMA was labeled with I-131 using the iodogen method. A toxic dose (1.4 mg/kg) of I-131-labeled α-AMA was injected into Balb/c mice. Mice were sacrificed under anesthesia at 1, 2, 4, 8, 24 and 48 hours after the injection. The harvested organs (liver, kidney, heart, lung, stomach, small and large intestine, bladder, spleen, pancreas, muscle, adipose tissue) were weighed and their radioactivity were counted three times with a Cd(Te) detector. Dose values per gram of each organ/tissue (% ID/g) were calculated by the averages of the count values obtained.

Results: Among the organs taken from sacrificed mice, those with the highest distribution %ID/g values in the first hour were; bladder (18.65±3.26), stomach (36.71±5.78), lung (3.67±0.8) and fat tissue (2.63±2.08). Distribution to liver tissue was 1.25±0.33, 1.0±0.76 and 1.09±0.18 and distribution to kidney tissue was 1.59±0.07, 2.01±1.26 and 1.97±0.39 at the 1st, 2nd and 4th hours, respectively,

Conclusions: Distribution of I-131 radiolabeled α-AMA to tissues and organs occurs mostly within the first four hours. After eight hours, its distribution in the investigated tissues and organs decreases significantly and reaches the lowest measurable levels at the 24th and 48th hours. The results of this study are a start in antidote studies to determine the changes in the distribution of α-AMA, especially to liver and kidney tissues.

Keywords: Alpha-Amanitin, Amanita phalloides, toxicity, radiolabeling, biodistribution

P40

THE INTEGRATION OF THE BRITISH PHARMACOLOGICAL SOCIETY'S PRESCRIPTION SAFETY ASSESSMENT INTO THE GRONINGEN MODEL OF RATIONAL PHARMACOTHERAPY IN A TURKISH MEDICAL SCHOOL

Hakan Sedat ORER, Gülnihal ÖZCAN, **Sinem Ezgi GÜLMEZ**

Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Objectives: Difficulty of learning pharmacology through lectures in pre-clinical years led to development of problem-based learning (PBL) methods, extending the training into clinical years. At Koç University School of Medicine (KUSOM), a one-week rational pharmacotherapy (RPHM) clerkship, modeled after WHO-Groningen rational pharmacotherapy course, has been instated in the 4th-year curriculum to improve the prescription skills (1). However, a significant drawback of PBL methods was the lack of a summative assessment of theoretical knowledge. To address this problem, we implemented the British Pharmacological Society (BPS)-Prescribing Safety Assessment (PSA), a pass/fail assessment of skills related to prescription practices in 8 different competencies (2). A survey-based study was initiated to evaluate students' self-confidence. KU Ethics Committee approved the study.

Methods: Study included 49 4th-year KUSOM medical students. Respiratory and urinary tract infections were chosen. Students were required to take BPS-PSA, prepare personal formularies, prove their ability to manage simulated patients in different OSCE settings. A 15-item PSA invigilated paper with an 8-item practice paper was explicitly prepared to match the indications of training topics by the BPS, tailored according to local formularies and regulations. Students were asked to fill out self-efficacy surveys before, during, and after the completion of the clerkship. Survey results were analyzed concurrently with the performance obtained in OSCEs and BPS-PSA.

Results: Two indications cover more than half of common conditions requiring antibiotic prescriptions in primary care. Survey results showed a significant increase in self-efficacy levels measured at different task categories as the training progressed. In PSA, the highest confidence level was found for dose calculation. OSCE results provided detailed individual assessment of students' prescribing skills.

Conclusion: Implementing PSA to Groningen model provided a complete assessment of the learning environment and student progress. The new program supports students in developing their prescribing skills and allows benchmarking in an international setting.

Reference(s)

1) Gulmez SE, Ozcan G, Orer HS. Fourth-year rational pharmacotherapy clerkship at Koc University School of Medicine. 14th Congress of the European Association for Clinical Pharmacology and Therapeutics. Eur J Clin Pharmacol. 2019;75(Suppl 1): S59.

2) BPS-PSA. https://prescribingsafetyassessment.ac.uk

Conflict of Interest: None.

Funding: KOLT (Koç University Office of Learning Technology) grants were awarded to KUSOM Medical Pharmacology faculty in 2018, 2019, 2020, and 2022 for different projects to implement continuous and integrated pharmacotherapy education of KUSOM medical students.

Acknowledgement: This study has been presented as poster at the 19th World Congress of Basic & Clinical Pharmacology held in Glasgow, Scotland, from 2-7 July 2023.

Anahtar Kelimeler: Prescription skills, prescription safety, rational pharmacotherapy, BPS-PSA, Groningen model

P41

IMPLEMENTATION OF THE BRITISH PHARMACOLOGICAL SOCIETY'S PRESCRIBING SAFETY ASSESSMENT (PSA) IN A TURKISH MEDICAL SCHOOL FOR INTERNS

Sinem Ezgi GÜLMEZ, Gülnihal ÖZCAN, Hakan Sedat ORER

Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Objectives: Prescribing skills training is integral to medical education and a critical determinant of graduates' future careers. Pharmacology education needs to encompass the entire clinical years to be acquired before graduation as a professional skill. Current pharmacology curriculum at Koç University School of Medicine (KUSOM) includes 98-hour pharmacology lectures (3rd year), one-week rational pharmacotherapy (4th year), regular rational use of medicines discussions with interns (6th year) (1). In addition, in 2020-2021 academic year, we implemented the "Prescribing Safety Assessment (PSA)" tool for the 6th-year internship students in collaboration with the British Pharmacological Society (BPS). PSA aims to evaluate prescribers' competencies under eight categories concerning the safe and effective use of medicines (2).

Methods: General practitioners must pass PSA to obtain practice license in the UK. PSA Blueprint consists of 30-item invigilated paper (3). Items were selected in cooperation with BPS-PSA team to ensure compatibility with national and KUSOM undergraduate curricula. A 30-item practice set was also made available one month earlier. BPS-PSA accomplished assessment online, and individual feedback was provided.

Discussion: As there is no summative assessment during the internship in Turkey, participation was voluntary, and grades didn't affect GPAs or graduation scores but supported prescribing skills in a rather normative way. Student feedback was positive. Overall, they were satisfied with the compatibility of curriculum with PSA and content to have assessed their prescribing skills at an international level.

Conclusion: Integrating BPS-PSA into curriculum supports students in developing their prescribing skills and allows benchmarking in an international setting. We aim to obtain a fair and objective assessment of prescribing throughout clinical years to have a "continuous and integrated pharmacology course with prescription skill training," an essential professional skill, starting from the 3rd-year of medical school till graduation. Once accomplished, it will be a first in Turkish medical education history.

References:

1) Gulmez SE, Ozcan G, Orer HS. Fourth-year rational pharmacotherapy clerkship at Koc University School of Medicine. 14th Congress of the European Association for Clinical Pharmacology and Therapeutics (EACPT), 22-29 June 2019, Stockholm, Sweden. Eur J Clin Pharmacol. 2019;75(Suppl 1): S59.

2) BPS-PSA. https://prescribingsafetyassessment.ac.uk

3) BPS PSA Blueprint. https://prescribingsafetyassessment.ac.uk/resources/PSA-Blueprint.pdf

Conflict of Interest: None.

Funding: KOLT (Koç University Office of Learning Technology) grants were awarded to KUSOM Medical Pharmacology faculty in 2018, 2019, 2020, and 2022 for different projects to implement continuous and integrated pharmacotherapy education of KUSOM medical students.

Acknowledgement: This study has been presented as poster at the 19th World Congress of Basic & Clinical Pharmacology held in Glasgow, Scotland, from 2-7 July 2023.

Anahtar Kelimeler: Prescription skills, prescription safety, rational pharmacotherapy, BPS-PSA, Groningen model

P42

FARELERDE DENEYSEL KONTAKT HİPERSENSİTİVİTE MODELİNDE FASUDİLİN ETKİSİ

Mehmet Zahid ÇETİNKAYA[1], Fatma Nur KOYUNLU[2], Nuray CAN[2], Özgür GÜNDÜZ[1]

[1]*Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji AD, Edirne, Türkiye*

[2]*Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji AD, Edirne, Türkiye*

Giriş ve Amaç: Alerjik kontakt dermatit (AKD) gecikmiş tip hipersensitivite reaksiyonudur. Hayvanlarda AKD çalışmaları kontakt hipersensitivite (KHS) modeli oluşturularak incelenmektedir. AKD patolojisinde makrofajların önemli rolü olduğu düşünülmektedir. Makrofajların pro/anti-inflamatuar etkileri olduğu bilinmektedir. Fasudilin anti-inflamatuar M2 alt tipine dönüşümü uyardığı gösterilmiştir. Amacımız akut ve kronik olarak uygulanan fasudil tedavisinin farelerde KHS modelinde kaşıntı ve inflamasyona olan etkisini göstermektir.

Yöntem: Çalışmamızda her grupta 15 adet dişi Balb/c fare olmak üzere 6 grup oluşturuldu. İlk üç grupta fasudilin akut, son üç grupta kronik etkisi incelendi. Akut ve kronik grupları kontrol, KHS+SF ve KHS+Fasudil olmak üzere 3 alt gruba ayrıldı. KHS modeli 1-fluoro-2,4-dinitrobenzen (DNFB) ile oluşturuldu. 0. ve 1. gün farelerin karın duvarına %0,2'lik 100µl DNFB sürülerek duyarlılaştırma oluşturuldu. 5, 12 ve 19. günlerde her iki kulağına %0,3'lük 20µl DNFB sürülerek sataşma uygulandı. Sataşma sonrası 3. saatte fasudil 40mg/kg dozda intraperitoneal olarak uygulandı. Sataşma sonrası 24. ve 48. saatlerde dijital kumpas ile kulak kalınlığı ölçüldü. Sessiz odada 1 saat kaşıntı davranışı kayıt alındı. Sakrifikasyon sonrasında kulak dokuları alındı. Hematoksilen-eozin boyalı kesitlerde doku hasar skoru ve epidermis, dermis kalınlıkları ölçüldü. İmmünhistokimyasal boyamalarda CD68 ve CD163 pozitif makrofajlar sayıldı.

Bulgular: DNFB ile her sataşmayı takiben KHS gruplarında 24. ve 48. saatlerde kulak kalınlığında anlamlı artış belirlendi ($p<0,0001$). Kaşıntı sayısında sataşma sonrası 24. saatte akut KHS+SF grubu haricinde anlamlı artış gözlenmedi. Fasudilin akut etkisi incelendiğinde, sataşma sonrası 24. saatte kulak kalınlığında anlamlı bir azalma olduğu bulundu ($p<0,01$). Ancak bu etki 48. saatte gözlenmedi. Fasudilin kronik uygulanması ile kulak kalınlığındaki artış kısmen önlendi ($p<0,001$). Fasudilin kaşıntı sayısı üzerine etkisi olmadığı belirlendi. Fasudil hem akut hem de kronik uygulamada doku hasar skoru üzerine etki göstermedi. İmmünhistokimyasal değerlendirmeler devam etmektedir.

Tartışma Ve Sonuç: Mevcut bulgularımız fasudilin anti-inflamatuvar etkili olduğunu düşündürmektedir. Ancak KHS'de makrofajlar üzerine etkisi immünhistokimyasal analizler tamamlanınca belirlenecektir.

Anahtar Kelimeler: Alerjik kontakt dermatit, Kontakt hipersensitivite, Makrofaj polarizasyonu, Fasudil

P42

EFFECT OF FASUDIL ON EXPERIMENTAL CONTACT HYPERSENSITIVITY MODEL IN MICE

Mehmet Zahid ÇETİNKAYA[1], Fatma Nur KOYUNLU[2], Nuray CAN[2], Özgür GÜNDÜZ[1]

[1]*Trakya University Faculty of Medicine Department of Medical Pharmacology, Edirne, Turkey*

[2]*Trakya University Faculty of Medicine Department of Medical Pathology, Edirne, Turkey*

Objectives: Allergic contact dermatitis (ACD) is a delayed type hypersensitivity reaction. ACD studies in animals have been investigated by creating a contact hypersensitivity (CHS) model. Macrophages are thought to play an important role in the pathology of ACD. Macrophages are known to have pro/anti-inflammatory activities. Fasudil has been shown to stimulate conversion to the anti-inflammatory M2 subtype. Our aim was to show the effect of acute and chronic fasudil treatment on pruritus and inflammation in a mouse model of CHS.

Materials-Methods: In our study, 6 groups were formed with 15 female Balb/c mice in each group. Acute effect of fasudil was examined in the first three groups and chronic effect in the last three groups. Acute and chronic groups were divided into 3 subgroups as control, CHS+SF and CHS+Fasudil. The CHS model was induced with 1-fluoro-2,4-dinitrobenzene (DNFB). Sensitization was induced by applying 100µl of 0.2% DNFB to the abdominal wall of mice on day 0 and day 1. On days 5, 12 and 19, challenged by applying 20µl of 0.3% DNFB to both ears. Fasudil was administered intraperitoneally at a dose of 40mg/kg at the 3rd hour after challenge. Ear thickness was measured with digital caliper at 24th and 48th hours after challenge. Itching behavior was recorded for 1 hour in a quiet room. After sacrification, ear tissues were removed. Tissue damage score and epidermis and dermis thicknesses were measured in hematoxylin-eosin stained sections. CD68 and CD163 positive macrophages were counted in immunohistochemical staining.

Results: Following each challenge with DNFB, a significant increase in ear thickness was determined at 24 and 48 hours in the CHS groups ($p<0.0001$). There was no significant increase in the number of pruritus except in the acute CHS+SF group at 24 hours after the challenge. When the acute effect of fasudil was analyzed, a significant decrease in ear thickness was found at 24 hours after challenge ($p<0.01$). However, this effect was not observed at 48 hours. Chronic administration of fasudil partially prevented the increase in ear thickness ($p<0.001$). Fasudil had no effect on itch count. Fasudil had no effect on tissue damage scores in both acute and chronic administrations. Immunohistochemical evaluations are ongoing.

Conclusions: Our current findings suggest that fasudil has anti-inflammatory effect. However, its effect on macrophages in CHS will be determined when immunohistochemical analysis is completed.

Keywords: Allergic contact dermatitis, Contact hypersensitivity, Macrophage polarization, Fasudil

P43

TOFACITINIB EXPOSURE DURING PREGNANCY IN RHEUMATOID ARTHRITIS DISEASE: A CASE REPORT FROM MARMARA TERATOLOGY INFORMATION SERVICE

Aylin Toplu[1,2], Zeynep Us[1,2], Hasan Raci Yananlı[1,2], Rezzan Gülhan[1,2]

[1]*Department of Medical Pharmacology, School of Medicine, Marmara University, Istanbul, Turkey*

[2]*Department of Medical Pharmacology. Marmara University Pendik Training and Research Hospital, Istanbul, Turkey*

Introduction: Tofacitinib, a Jak inhibitor used in treating chronic inflammatory conditions, has been associated with reports of abortions in pregnant women, either when used alone or in combination with other medications. However, limited data are available regarding its potential teratogenicity. This study aims to investigate the outcomes of tofacitinib exposure during pregnancy, with a specific focus on cases consulted with the Marmara University Teratology Information Service.

Methods: Data were collected from a patient who had been exposed to tofacitinib pregnancy. Our assessment included the duration of exposure, any complications, management of chronic diseases, fetal health, delivery method, neonatal intensive care requirements, lactation, and the current health status of both mother and child.

Results: A 32-year-old woman with a diagnosis of rheumatoid arthritis (RA) have been diagnosed with RA at 2018. She had previously experienced a healthy pregnancy. During her current unplanned pregnancy (at 2021), her body mass index (BMI) was 31.25, and she neither smoked nor consumed alcohol. She was taking 5 mg/day of prednisolone and 5 mg of tofacitinib (for 2 years) twice daily. Until the sixth week, she experienced joint pain, particularly in her knee and hand joints under the treatment. Following consultation with rheumatologists, it was recommended that she discontinue her medication. Meanwhile, a spontaneous abortion occurred at 6th week.

Conclusions: This case report underscores the importance of understanding the potential teratogenic risk associated with tofacitinib exposure during pregnancy, given the limited information available in the literature (1). Physicians must assess risks and benefits and monitor fetal outcomes closely. As more pregnant women seek consultation at our clinic with tofacitinib exposure, we plan to expand our studies to gain further insights into the potential teratogenicity risk.

References:

Gisbert, J. P., & Chaparro, M. (2020). Safety of new biologics (vedolizumab and ustekinumab) and small molecules (tofacitinib) during pregnancy: a review. Drugs, 80(11), 1085-1100.

Keywords: Tofacitinib, Case-report, Teratogenicity, Pregnancy

P44

GEBELIKTE FAVIPIRAVIR MARUZIYETI SONRASI GEBELIK SONUÇLARI: VAKA SERISI

Nusret UYSAL[1], Seçil KARACA KURTULMUŞ[1], Barış KARADAŞ[1], **Elif KESKİN ARSLAN**[2], Merve TOR[1], Ismail YILMAZ[1], Nihal OLGAÇ DÜNDAR[3], Yusuf Cem KAPLAN[1]

[1]İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Teratojenite Bilgi, Eğitim Uygulama ve Araştırma Merkezi, İzmir, Türkiye

[2]Denizli İl Sağlık Müdürlüğü, Denizli, Türkiye

[3]İzmir Katip Çelebi Üniversitesi, Pediatri Anabilim Dalı, Çocuk Nöroloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

Amaç: Hayvan çalışmalarındaki embriyonik ölümler ve teratojenite raporları nedeniyle COVID-19'lu hamile kadınlarda favipiravir kullanımı kontrendikedir. Favipiravir'in insanlarda gebelik risk değerlendirmesi kısıtlıdır. COVID-19 sebebiyle gebelikte favipiravir kullanımı sonrası gebelik sonuçları, konjenital malformasyonlar ve bebeklerin nörolojik gelişiminin değerlendirilmesi amaçlandı.

Gereç: ve Yöntem: 2020-2021 yılları arasında, gebeliğinde favipiravir kullanımı nedeniyle İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Teratojenite Bilgi, Eğitim Uygulama ve Araştırma Merkezi'ne (Terafar) başvuran kadınlar çalışmaya dahil edildi. Maternal bilgiler, ilaç maruziyeti ve gebelik sonuçlarını içeren bilgiler yapılandırılmış görüşmeler ve standardize formlar ile toplandı. Rutin gebelik takipleri ve gebeliğin 20. haftasında fetal ultrason obstetri hekimi tarafından, Denver Gelişimsel Tarama Testi ile bebeklerin gelişim değerlendirmesi ise pediatrik nöroloji hekimi tarafından gerçekleştirildi. Malformasyon sınıflandırılması EUROCAT kılavuzuna (Malformation Coding Guides of European Surveillance of Congenital Anomalies) göre yapıldı.

Bulgular: Favipiravire maruz kalan toplam 57 gebeden takibi yapılamayan 11 gebe dışlandıktan sonra sonuçları bilinen 46 gebe analize alındı. Gebeliklerin 38'i canlı doğum (biri ikiz), 7'si elektif terminasyon, 1'i abortus ile sonuçlandı. 28 term, 10 preterm doğum olmak üzere toplam 38 canlı doğum arasında; 5 infantta malformasyon (Major malformasyon; Konjenital iktiyozis, hidronefrozis, dudak-damak yarığı, minör malformasyon; pevral efüzyon ve patent foromen ovale) tespit edildi. 18 bebeğin Denver gelişim testi değerlendirildi ve 2 bebekte dil gelişiminin, 1 bebekte ise kaba motor becerilerin yaşı ile uyumlu olmadığı görüldü. Bu üç bebekte herhangi bir malformasyon mevcut değildir.

Sonuç: Favipiravirin hayvan çalışmalarında doğum defektlerine ve fetal canlılığın azalmasına neden olduğu gösterilmiştir, ancak insan çalışmalarında normal gebelik sonuçları bildirilmiştir. Tespit edilen malformasyon vakaları ile malformasyonun hassas dönemi ve tipi açısından tutarlı sonuçlar görünmemek ile birlikte gebelikte favipiravire maruz kalmanın olası riskleri hakkında kesin sonuçlara varmak için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Gebelik, Favipiravir, Konjenital Malformasyon, Nörolojik Gelişim

P44

PREGNANCY OUTCOMES FOLLOWING MATERNAL FAVIPIRAVIR EXPOSURE: A CASE SERIES

Nusret UYSAL[1], Secil KARACA KURTULMUŞ[1], Baris KARADAŞ[1], **Elif KESKİN-ARSLAN[2]**, Merve TOR[1], Ismail YILMAZ[1], Nihal OLGAÇ DÜNDAR[3], Yusuf Cem KAPLAN[1]

[1]Terafar (Izmir Kâtip Celebi University Teratology Information, Training and Research Center), Izmir,Turkey.

[2]Denizli Provincial Health Directorate, Denizli, Turkey.

[3]Department of Pediatrics, Division of Pediatric Neurology, Izmir Kâtip Celebi University, Izmir,Turkey.

Objective: The pregnancy risk assessment of Favipiravir in humans is limited. We aimed to evaluate pregnancy outcomes, congenital malformations, and neurological development of babies after the use of favipiravir during pregnancy due to COVID-19.

Method: Women who applied to Izmir Kâtip Celebi University Teratology Information, Training, and Research Center (Terafar) between the years 2020-2021 due to the use of favipiravir during pregnancy were included in the study. Information regarding maternal history and pregnancy outcomes was collected through structured interviews and standardized forms. Routine pregnancy check-ups and fetal ultrasound scans at 20 weeks were performed and recorded by the obstetrics clinic, and newborn developmental assessments using the Denver Developmental Screening Test were performed and recorded by the pediatric neurology clinic.

Results: Out of the 57 pregnancies exposed to favipiravir, 11 women were lost to follow-up and excluded from the study. Among the 46 pregnancies with known outcomes, there were 38 live births (including 1 set of twins), seven elective abortions, and one miscarriage. Malformations (including major malformations such as congenital ichthyosis, hydronephrosis, and cleft-lip palate, as well as minor malformations such as pleural effusion and patent foramen ovale) were detected in 5 infants among a total of 38 live births that were ended term (N=28) and preterm (n=10) births. Of 18 infants undergoing developmental screening tests, the language development of 2 babies and the gross motor skills of 1 baby were not compatible with their age. There are no malformations in these three babies.

Conclusions: Favipiravir is associated birth defects and reduced fetal viability in animals, but human studies reported normal pregnancy outcomes. Although the malformation cases don't seem consistent in terms of the sensitive period and type of malformation in our study, further research is needed to draw definitive conclusions about the possible risks of favipiravir exposure in pregnancy.

Keywords: Pregnancy, Favipiravir, Congenital Malformation, Neurological Development

P45

JNJ7777120 BİLEŞİĞİNİN (HİSTAMİN H4 RESEPTÖR LİGANDI) DENEYSEL ÜLSER MODELLERİ ÜZERİNE KORUYUCU ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

Zühal KALTUŞ[1], Nuşin HARMANCI[2], Ezgi Eroğlu EROĞLU[3], Orhan ÖZATIK[4], Engin YILDIRIM[2]

[1]*Eskişehir Şehir Hastanesi, Eskişehir, Türkiye*

[2]*Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji AbD, Eskişehir, Türkiye*

[3]*Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu Klinik Araştırmalar Dairesi, Ankara, Türkiye*

[4]*Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Histoloji ve Embriyoloji AbD, Kütahya, Türkiye*

Amaç: Gastrik ülser, gastrointestinal sistemin en sık görülen hastalıklarından biridir, dünya popülasyonunun %5-10'ini etkiler. Alkol, psikolojik stres ve Helikobakter pylori ve nonsteroid antiinflamatuvar (NSAİİ) ilaçlar en sık nedenler arasındadır. H4R antagonistleri, yeni anti-alerjik ve anti-inflamatuar ilaçlar olarak geliştirilmektedir. Çalışmamızda etanol, indometazin ve LPS ile oluşturulan mide hasarı üzerinde H4R antagonisti JNJ7777120'nin mide koruyucu etkisini araştırmak hedeflendi.

Gereç-Yöntem:63 adet erkek Sprague Dawley sıçan randomize olarak 9 gruba ayrıldı (n=7). Kontrol grubu (Serum fizyolojik) , Etanol grubu (Absolü, 1 ml) , Etanol+ JNJ7777120 grubu etanol (Absolü, 1 ml)+ JNJ7777120 (10 mg/kg), İndometasin grubu (40 mg/kg), indometazin + JNJ7777120 grubu indometazin (40 mg/kg)+ JNJ7777120 (10 mg/kg), Stres grubu, Stres + JNJ7777120 grubu(10 mg/kg) , LPS grubu serotip (O26:B6) 1 mg/kg/gün 3 gün ardarda, LPS+JNJ7777120 grubu LPS (1 mg/kg/gün) ve JNJ7777120 (10 mg/kg/gün) 3gün ardarda uygulandı. Biyokimyasal ve histomorfolojik çalışmalar için mide korpus ve fundus kısımlarından örnekler alındı. İstatistiksel değerlendirmeler için SPSS 21.0 kullanılarak Kruskal Wallis testi uygulanmıştır. P<0,05 anlamlı kabul edildi.

Bulgular: İndometazin grubunda önemli derecede gastrit ve hasar tespit edildi. İndometazin+JNJ7777120 grubunda mide histolojisi normale yakındı. Etanol grubunda şiddetli mukozal hasar ve gastrit görüldü. Etanol+JNJ grubunda zayıf ve orta derecede gastrit bulguları görüldü. LPS grubunda zayıf derece gastrit görüldü. LPS+JNJ grubunda hemorajik noktalar, zayıf gastrit bulgulardan mevcuttu. JNJ+ etanol ve JNJ+indometazin gruplarında kendi kontrol gruplarına göre kaspaz, NF-kb ve TNF-α seviyesinin anlamlı ölçüde azaldığı($p<0.001$ ve $p<0.01$) görülmüştür. JNJ+ etanol ve JNJ+indometazin gruplarında kendi kontrol gruplarına ve ana control grubuna göre katalaz seviyelerinde anlamlı ölçüde artış tespit edilmiştir ($p<0.05$). SOD düzeylerinde, JNJ+ indometazin grubunda kendi kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı artış gözlenmiştir ($p<0.05$).

Sonuç: Çalışmamızda JNJ777120'nin etanol ve indometazin ile indüklenen ülser modellerinde mide koruyucu etkisi olduğu görülmüştür. Gelecekteki çalışmalarda JNJ7777120'nin LPS ile oluşan mide hasarı üzerinde koruyucu etkisi için farklı doz uygulanmaları faydalı olacaktır.

BAP komisyonu tarafından desteklenmiştir (202011035)

Anahtar Kelimeler: JNJ777120, ülser, indometazin, etanol, LPS

P45

THE EFFECT OF HISTAMINE H4 RECEPTOR ANTAGONIST JNJ7777120 ON EXPERIMENTAL ULCER MODELS IN RATS

Zuhal KALTUS

Eskisehir City Hospital, Medical Pharmacology, Eskisehir,Turkey

Objectives: Gastric ulcer is one of the most common diseases of the gastrointestinal tract. Alcohol, psychological stress, Helicobacter pylori and nonsteroidal anti-inflammatory(NSAID) drugs are among the most common causes. H4R antagonists are being developed as new anti-allergic and anti-inflammatory drugs. Our study aimed to investigate the gastroprotective effect of the H4R antagonist JNJ7777120 on gastric damage caused by ethanol, indomethacin and LPS.

Materials-Methods: 63 male Sprague Dawley rats were randomly divided into 9 groups(n = 7). Control group (saline), Ethanol group(Absolute,1 ml), Ethanol+JNJ7777120 group ethanol(Absolute,1 ml)+ JNJ7777120(10 mg/kg), Indomethacin group(40 mg/kg), indomethacin +JNJ7777120 group indomethacin(40 mg/kg)+ JNJ7777120 (10 mg/kg), Stress group, Stress+JNJ7777120 group(10 mg/kg), LPS group serotype(O26:B6) 1 mg/kg/day for 3 consecutive days, LPS+JNJ7777120 group LPS 1 mg/kg/day+ JNJ7777120(10 mg/kg/day) were administered for 3 consecutive days. Samples were taken from the stomach corpus and fundus parts for biochemical and histomorphological studies. For statistical evaluations, the Kruskal Wallis test was performed using SPSS 21.0. $P<0.05$ was considered significant.

Results: According to histologic assessment significant gastritis and damage were detected in the indomethacin group. Gastric histology was close to normal in the indomethacin+JNJ7777120 group. Severe mucosal damage and gastritis were observed in the ethanol group. Weak and moderate gastritis findings were observed in the Ethanol+JNJ group. Weak grade gastritis was observed in the LPS group. In the LPS+JNJ group, hemorrhagic spots were present as weak gastritis findings. Caspase, NF-kb and TNF-α levels were significantly decreased in JNJ+ ethanol and JNJ+indomethacin groups compared to their control groups ($p<0.001$ and $p<0.01$). Catalase levels were significantly decreased in JNJ+ ethanol and JNJ+indomethacin groups compared to their control groups and the main control group. SOD levels were significantly increased in JNJ+indomethacin group compared to its control group($p<0.05$).

Conclusion: In our study, JNJ777120 was observed to have a gastroprotective effect in ulcer models induced by ethanol and indomethacin. In future studies, it would be useful to apply different doses for the protective effect of JNJ7777120 on gastric damage caused by LPS.

Supported by the Scientific Research Projects Commission (202011035)

Keywords: JNJ7777120, Ulcer, indomethacin, ethanol, LPS

P46

İNTRASEREBROVENTRİKÜLER OREKSİN-A ENJEKSİYONUNUN STRASBURG KÖKENLİ GENETİK ABSANS EPİLEPSİLİ SIÇANLARDA DİKEN-VE-YAVAŞ-DALGA DEŞARJLARI ÜZERİNDEKİ ETKİSİ

Elif Tuğçe ERDEVE[1], Nursima MUTLU[2], Özge SARIYILDIZ[3], **Nihan ÇARÇAK**[4], Filiz ONAT[5]

[1]İstanbul Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Farmakoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye , Istanbul, Türkiye

[2]İstanbul Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Moleküler Biyoteknoloji ve Genetik Bölümü, İstanbul, Türkiye, Istanbul, Türkiye

[3]Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Sinirbilim Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye, Istanbul, Türkiye

[4]İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye , Istanbul, Türkiye

[5]Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye, Istanbul, Türkiye

Amaç: Elektroensefalogramda görülen diken-ve-yavaş-dalga deşarjlar (DDD) absans epilepsinin ayırt edici bulgusudur. DDD'ler, somatosensoriyel korteksin piramidal nöronlarını, talamo-kortikal nöronları ve uyku iğciklerinin de üretildiği ventrobazal talamustaki talamo-kortikal nöronlara projeksiyonu olan retiküler talamik çekirdeğin GABAerjik nöronlarını içeren kortiko-talamo-kortikal devrede üretilir. Lateral hipotalamusta bulunan oreksinerjik nöronların beyin sapındaki monoaminerjik çekirdekler gibi uyanıklık/uyku düzenlemesi ile ilgili beyin merkezlerine projeksiyonları vardır, ancak oreksinerjik sistemin absans nöbetlerinin oluşumuna nasıl katkıda bulunduğu bilinmemektedir. Bu çalışmada, Orexin 1 ve 2 reseptör agonisti Orexin-A'nın (OX-A) intraserebroventriküler (İSV) enjeksiyonunun Strasbourg kökenli Genetik Absans Epilepsili Sıçanlar (GAERS) üzerinde DDD'ler üzerindeki etkisini ortaya koyarak oreksinerjik sistemin absans epilepsi patofizyolojisindeki rolünü aydınlatmayı amaçladık.

Gereç-Yöntem: GAERS sıçanlara izofluran anestezisi altında kortikal kayıt elektrotları ve ISV uygulama için bir kılavuz kanül AP: -1.0, ML: -1.4, DV: -4.1mm koordinatları doğrultusunda stereotaksik cerrahi yöntemle yerleştirildi. Bir haftalık iyileşme döneminden sonra hayvanlardan 3 saat bazal elektroensefalografi (EEG) kaydı alındı. Ertesi gün GAERS sıçanlar rastgele iki gruba ayrılarak, tedavi grubuna 1 nmol/5 uL OX-A ve kontrol grubuna aynı hacimde serum fizyolojik (SF), infüzyon pompası yardımıyla ISV olarak uygulandı. İnfüzyon sırasında ve sonrasında hayvanlardan 3 saat boyunca EEG kaydı alındı. Toplam DDD süresi, sayısı ve ortalama süreleri LabChart 8.0 programı ile analiz edildi. İstatistiksel analiz için iki-yönlü ANOVA post-hoc Bonferroni testi kullanıldı.

Bulgular: OX-A uygulanan GAERS sıçanlarda (n=7), DDD'lerin kümülatif süre ve sayısı SF uygulanan kontrol grubuna (n=6) göre anlamlı derecede baskılanmıştır ($p<0.05$). Ortalama DDD süresinde ise gruplar arasında anlamlı bir farklılık görülmemiştir.

Sonuç: Bu bulgu, oreksinerjik sistemin absans epilepsi patofizyolojisinde bir rolü olabileceğini düşündürmektedir. Oreksinerjik sistem ile absans epilepsi arasındaki ilişkinin aydınlatılması için gelecekte planlanacak ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Bu çalışma Avrupa Komisyonu Horizon Avrupa Programı tarafından HORIZON-WIDERA-2021-ACCESS-03 çağrısı altında [Hibe Numarası 101078981-GEMSTONE] desteklenmektedir. ET ERDEVE, YÖK 100/2000 doktora bursu kapsamında desteklenmektedir.

Anahtar Kelimeler: Absans epilepsisi, Oreksin A, GAERS, Epilepsy, DDD

P46

THE EFFECT OF INTRACEREBROVENTRICULAR INJECTION OF OREXIN A ON SPIKE-AND-WAVE DISCHARGES IN GENETIC ABSENCE EPILEPSY RATS FROM STRASBOURG

ET Erdeve[1], N Mutlu[2] Ö Sarıyıldız[3], **N Çarçak[4]**, F Onat[5]

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

[2] *Istanbul University, Institute of Science, Department of Molecular Biotechnology and Genetics, Istanbul, Turkey,*

[3]*Acibadem Mehmet Ali Aydinlar University, Health Sciences Institute, Department of Neuroscience, Istanbul, Turkey,*

[4]*Istanbul University Faculty of Pharmacy, Department of Pharmacology, Istanbul, Turkey*

[5] *Acibadem Mehmet Ali Aydinlar University, School of Medicine, Department of Medical Pharmacology, Istanbul, Turkey*

Objectives: Spike-and-wave discharges (SWDs) are the distinctive finding on the electroencephalogram of absence epilepsy. SWDs are produced in a cortico-thalamo-cortical circuit that includes pyramidal neurons of the somatosensory cortex, thalamo-cortical (TC) neurons, and GABAergic neurons of the reticular thalamic nucleus, which project to TC neurons in the ventrobasal thalamus, where sleep spindles are also produced. Orexinergic neurons located in the lateral hypothalamus have projections to brain centers related to wakefulness/sleep regulation, such as monoaminergic nuclei in the brainstem, but it is unknown how the orexinergic system contributes to the formation of absence seizures. In this study, we aimed to elucidate the role of the orexinergic system in the pathophysiology of absence epilepsy by revealing the effect of intracerebroventricular (icv) injection of the Orexin 1 and 2 receptor agonist Orexin-A (OX-A) on SWDs in Genetic Absence Epilepsy Rats from Strasbourg (GAERS).

Materials and methods: Under the isoflurane anesthesia 4 cortical recording electrodes, a guide cannula for ICV injections were placed stereotaxically according to the following coordnates: AP: -1.0, ML: -1.4, DV: -4.1mm. After a one-week recovery period, baseline EEG recording was recorded. The next day 1 nmol/5 uL Orexin-A and same volume of physiological saline was administered via infusion pump ICV cannula, and EEG was recorded for 3 hours. Cumulative SWD duration, number of SWDs and the mean duration of individual SWDs were analyzed with LabChart 8.0. For statistical analysis, two-way Anova and post-hoc Bonferroni test was used ($p<0.05$).

Results: In OX-A administered GAERS rats (n=7), the cumulative duration and number of SWDs were significantly suppressed ($p<0.05$) compared to the SF administered control group (n=6). There was no difference between the groups in the mean duration of individual SWD.

Conclusion: This finding suggests that the orexinergic system may have a role in the pathophysiology of absence epilepsy. Further studies are needed to elucidate the relationship between the orexinergic system and absence epilepsy.

This study is supported by European Commission Horizon Europe Programme under the call HORIZON-WIDERA-2021-ACCESS-03 [Grant Number 101078981-GEMSTONE]. ET Erdeve is supported by the YÖK (The Council of Higher Education) 100/2000 PhD scholarship.

Keywords: Absence epilepsy, Orexin A, GAERS, Epilepsy, SWDs

P47

SIÇANLARDA KAFA TRAVMASI MODELİNDE BEYİNDE KETAMİNİN DOZA BAĞIMLI OLARAK OLASI NÖROPROTEKTİF ETKİSİ

E. Gülhan GÖLCÜKLÜ AYDIN [1], O. Özcan AYDIN[2], Şule AYDIN[3], Cansu KILIÇ TATLICI[1], **Zeynep Gül YAZICI**[1], Cafer YILDIRIM[4], Varol ŞAHINTÜRK[5], Fatma Sultan KILIÇ[5]

[1]*Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Eskişehir, Türkiye*

[2]*Erzurum Şehir Hastanesi, Yoğun Bakım Kliniği, Eskişehir, Türkiye*

[3]*İzmir Tınaztepe Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, İzmir, Türkiye*

[4]*Ankara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Ankara, Türkiye*

[5]*Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Eskişehir, Türkiye*

Amaç: Travmatik Beyin Hasarı(TBH) tüm dünyada majör bir sağlık ve sosyoekonomik sorun oluşturmaktadır.TBH patogenezinde nöro-inflamasyon, ve nörodejenerasyon önemli yer tutmaktadır. Çalışmamızda immün modülatör etkileri olan ketaminin sıçanlarda oluşturulan deneysel kafa travması modelinde nöroprotektif ve anti inflamatuar etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç-Yöntem: Sıçanlar kontrol, travma ve ketamin uygulanan travma+ (10,20,40,60mg/kg ketamin) olmak üzere 6 gruba ayrıldı. Travmadan sonra yedi gün ketamin intraperitoneal(i.p) uygulandı. Travma sonrası 24,48. saat ile yedinci günde nörolojik değerlendirilmelerinde Modifiye Bederson skorlaması kullanıldı. Travma sonrası 24.saatte ve 7.günde intrakardiyak kan alınarak IL-1β,IL-10,TNF-α düzeyleri ile Lipid peroksidaz(MDA), glutatyon peroksidaz(GSH), katalaz, kaspaz-3; serum ve beyin dokusundan bakıldı. Ayrıca Aspartat amino transferaz(AST), alanin amino transferaz(ALT), alkalen fosfataz(ALP), kan üre azotu(BUN), kreatinin ve laktat dehidrojenaz(LDH) çalışıldı. Beyin dokularına Hematoksilen-Eozin(H-E) ve TUNEL boyama yapıldı.
İstatistiksel değerlendirmelerde tek ve çift yönlü varyans analizi(ANOVA) kullanıldı.

Bulgular: Nörolojik değerlendirmelerde yedinci günde ketamin 60mg/kg grubunda kontrol ve travma grubuna göre bozulma görülmüştür($p<0,05$). IL-1β için 40mg/kg ketamin grubunda yedinci günde travma grubuna göre azalma görülmüştür($p<0,05$). 60mg/kg ketamin dozunda ise 40mg/kg ketamin dozuna göre artış görülmüştür($p<0,05$). IL-10 için, birinci ve yedinci günlerde travma ve travma+ketamin gruplarında kontrole göre anlamlı azalma görülürken($p<0,05$), travma ve travma+ketamin grupları arasında fark görülmemiştir($p>0,05$). TNF-α birinci ve yedinci günlerde travma ve travma+ketamin grupları arasında fark görülmemiştir($p>0,05$). Beyin dokusunda Glutatyon peroksidazda travma ve travma+ketamin gruplarında kontrole göre azalma görüldü($p<0,05$).Travma+Ketamin60mg/kg daha da kötüleştirmiştir.Katalazda travma+ketamin40mg/kg dozunda travma grubuna göre artış gözlenmiştir($p<0,05$).Lipit Peroksidazda(MDA) ise travma ve travma+ketamin gruplarında kontrole göre artış görülmüştür($p<0,05$). Travma+Ketamin60mg/kg dozunda anlamlılık daha da artmıştır($p<0,001$). Biyokimyasal değerlendirmelerde ALP,AST,ALP,BUN,kreatinin değerleri açısından gruplar arası fark görülmedi($p>0,05$). LDH açısından travma+20mg/kg ketamin grubunda travmaya göre azalma görüldü($p<0,05$).

Histopatolojik incelemelerde apopitoz görülmemiştir. Travma ve travma+ketamin gruplarında nekrotik nöron ve nöroglialar görülmüştür.

Sonuç: Çalışmamızda 60mg/kg ketamin nörolojik skorları, IL-1β, beyin glutatyon peroksidaz ve lipit peroksidaz düzeyleri olumsuz etkilerken Ketamin40mg/kg; IL-1β ve katalazı olumlu etkilemiştir. Bu dozda nekrotik hücreler sayıca azalma eğilimindedir. Diğer dozlarında ketaminin faydalı/zararlı etkisi gözlenmemiştir. 60mg/kg haricinde, tüm dozlarında travma sonrası hasarların kötüleşmesini önlemiştir.

Bu çalışma Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından 202011A215 no'lu proje kapsamında desteklenmiştir.

Anahtar Kelimeler: travmatik beyin hasarı, ketamin, nöroprotektif etki, sitokinler, antioksidanlar

P47

POSSIBLE DOSE-DEPENDENT NEUROPROTECTIVE EFFECT OF KETAMINE IN THE BRAIN IN A RAT HEAD TRAUMA MODEL

E.Gülhan Gölcükcü-Aydın[1], O.Özcan Aydın[2], Şule Aydın[3], Cansu Kılıç Tatlıcı[1], **Zeynep Gül Yazıcı[1]**, Cafer Yıldırım[4], Varol Şahintürk[5], Fatma Sultan Kılıç[1]

[1]*Eskişehir Osmangazi University Faculty of Medicine, Department of Medical Pharmacology*

[2]*Erzurum City Hospital , Intensive Care Clinic*

[3]*İzmir Tınaztepe University Health Services Vocational School, Department of Pharmacy*

[4]*Ankara University Faculty of Dentistry, Department of Basic Medical Sciences*

[5]*Eskişehir Osmangazi University Faculty of Medicine, Department of Medical Histology and Embryology*

Objective: Traumatic Brain Injury (TBI) is a major health and socioeconomic problem. In our study, we aimed to investigate the neuroprotective and anti-inflammatory effects of ketamine in an experimental head trauma model in rats.

Material and Methods:The rats were divided into six groups(n:6) as control, trauma and ketamine-treated trauma(Trauma+10, Trauma+20, Trauma+40 and Trauma+60mg/kg ketamine). Ketamine was administered intraperitoneally every day until the seventh day. Neurological examination was performed on the 24th, 48th hours and seventh day after the trauma. Serum IL-1β, IL-10, TNF-α levels were measured at the 24th hour and seventh day. On the seventh day serum and brain levels of MDA, glutathione-peroxidase(GSH), catalase, caspase-3 and serum levels of AST,ALT,ALP,BUN,LDH and creatinine were studied. Hematoxylin-Eosin(H-E) and TUNEL staining was performed on brain tissues. One and two-way analysis of variance(ANOVA) was used for statistical evaluations.

Results: Neurological examination scores were impaired in the ketamine 60mg/kg group($p<0.05$) and a decrease in IL-1β levels was observed in the 40mg/kg ketamine group ($p<0.05$) on the seventh day.

For IL-1β an increase was observed at the 60mg/kg ketamine dose compared to the 40mg/kg ketamine dose($p<0.05$). For IL-10 and glutathione-peroxidase a decrease was observed in all trauma groups compared to the control ($p<0.05$). An increase in catalase was observed in the trauma+ketamine40mg/kg dose($p<0.05$). There was an increase in lipid-peroxidase(MDA) in all trauma groups compared to the control($p<0.05$). The significance increased at the Trauma+Ketamine60mg/kg dose ($p<0.001$). In biochemical evaluations there was a decrease in LDH in the trauma+20mg/kg ketamine group compared to trauma($p<0.05$). Apoptosis was not observed but necrosis was observed in histopathological examinations in all trauma and ketamine groups.

Conclusion: In our study, 60mg/kg ketamine negatively affected neurological scores, IL-1β, brain glutathione-peroxidase and lipid-peroxidase levels. Ketamine 40mg/kg positively affected IL-1β and catalase. At this dose, the number of necrotic cells tends to decrease. No beneficial or harmful effects of ketamine were observed at other doses. Ketamine prevented worsening of post-traumatic injuries at all doses except 60mg/kg.

This study was supported by Eskişehir Osmangazi University Scientific Research Projects Coordination Unit within the scope of project number 202011A215.

Keywords: traumatic brain injury, ketamine, neuroprotevtive effect, cytokines, antioxidants

P48

ISKEMIK ARDKOŞULLANMA VE UZAK İSKEMİK ARDKOŞULLANMANIN SEREBRAL ISKEMI REPERFUZYON HASARI UZERINE ETKILERI

Gülnur ASLAN[1], **Engin ŞAHNA**[2]

[1]*Fethi Sekin Şehir Hastanesi, Elazığ, Türkiye*

[2]*Fırat Üniversitesi, Elazığ, Türkiye*

Amaç: İskemik ardkoşullanma (PostC), iskemi sonrası reperfüzyon esnasında iskemi-reperfüzyon (IR)'un kısa bölümlerine maruz kaldığında, dokunun iskemiye karşı tolerans artışını hedefleyen güçlü bir endojen nöroprotektif olgudur. Uzak iskemik ardkoşullanma (RePostC) ise kritik olmayan uzak organlarda uygulanan kısa süreli IR siklusları ile iskemiye duyarlı vital organların korunması esasına dayanan noninvaziv bir metoddur. Bu çalışmada PostC ve RePostC'nin serebral IR hasarında hücre canlılığı ve motor koordinasyon üzerine etkilerinin incelenmesi amaçlandı.

Gereç-Yöntem: Sıçanlar kontrol, IR, IR-PostC ve IR-RePostC olmak üzere 4 gruba ayrıldı (n:10). Orta serebral arter oklüzyonu sonrası reperfüzyon başlangıcında, 3 siklus 30 sn reperfüzyon/10 sn iskemi şeklinde PostC; sağ arka bacağa 5'er dk 3 siklus reperfüzyon-iskemi şeklinde RePostC uygulandı. Nöronal canlılığın tespiti için DAPI boyama ve motor koordinasyonun analizi için serebral iskemi operasyonundan 24 saat sonra açık alan, dikey çubuk ve ışın yürüme testleri gerçekleştirildi.

Bulgular: Kontrol grubu hücre canlılığı %100 kabul edildiğinde, IR grubunda hücre yoğunluğu %54,96±6,04' tü. Tedavi gruplarında IR grubuna göre hücre yoğunluğu oranı anlamlı olarak arttı (IR+PostC: 67,90±7,36, IR+RePostC: 63,83±7,089). Davranış testlerinde lokomotor aktivite, IR ile anlamlı azalırken tedavi uygulamaları anlamlı bir değişiklik göstermedi.

Sonuç: PostC ve RePostC uygulaması ile endojen tolerans mekanizmalarını tetiklemek IR hasarına karşı koruma sağlayabilir. Noninvaziv bir metod olan RePostC anlamlı koruyuculuk elde edilebildiğinden klinikte diğer tedaviler ile kombine olarak kullanılabilir.

Anahtar Kelimeler: İskemik ardkoşullanma, Uzak iskemik ardkoşullanma, serebral iskemi reperfüzyon

P48

THE EFFECTS OF ISCHEMIC POSTCONDITIONING AND REMOTE ISCHEMIC POSTCONDITIONING ON CEREBRAL ISCHEMIA-REPERFUSION INJURY

Gülnur ASLAN[1], **Engin ŞAHNA**[2]

[1]*Elazig Fethi Sekin City Hospital*

[2]*Firat University*

Objective: Remote ischemic postconditioning (RePostC) is a noninvasive method that protects vital organs susceptible to ischemia with short-term IR cycles by measures in non-critical remote organs In this study, it was aimed to investigate the effects of PostC and RePostC on the cell viability and motor coordination in cerebral IR injury.

Material-Methods: PostC was performed as three sessions as ischemia for 10 sec and reperfusion for 30 sec. RePostC underwent sequential I/R of the right hind limb, using 3 cycles of 5 min of ischemia and 5 min of reperfusion following MCA reperfusion. DAPI staining was applied to detect neuronal viability. Open field, vertical pole and beam walking tests were performed 24 hours after cerebral ischemia surgery for motor coordination analysis.

Results: When the cell viability in the control group was assumed to be 100%, the cell density in the IR group was 54.96±6.04%. The cell density ratio increased significantly in the treatment groups compared to the IR group (IR+PostC: 67.90±7.36, IR+RePostC: 63.83±7.089). In the behavioral tests, the locomotor activity decreased significantly with IR but it did not change statistically with the treatments.

Conclusion: Triggering endogenous tolerance mechanisms by PostC and RePostC administrations may provide protection against IR injury. A non-invasive method RePostC may be used in combination with other treatments in the clinic as significant protection can be achieved.

Keywords: Ischemic postconditioning, Remote ischemic postconditioning, cerebral ischemia reperfusion

P49

GEBELIKTE RISANKIZUMAB KULLANIMI OLGU RAPORU

Zeynep US

Marmara Üniversitesi, İstanbul, Türkiye

Amaç: Psoriazis vulgaris, genellikle immunomodülatör ajanlarla tedavi gerektiren kronik inflamatuar cilt bozukluğudur. Risankizumab, interlökin-23'e yönelik bir monoklonal antikor olup psoriazis tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir. İmmünoglobulin transferi gebeliğin ortalarına kadar minimaldir (1). Ancak, gebelik sırasında risankizumab kullanımının güvenliği sınırlı veri nedeniyle belirsizdir ve fetal sonuçlar üzerindeki potansiyel etkisinin değerlendirilmesini gerektirir.

Gereç-Yöntem: Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Pendik Eğitim Araştırma Hastanesi Teratoloji Bilgi Servisi'nin 2012-2023 yıllarını kapsayan hasta kayıtları incelenmiştir. Risankizumab kullanan bir hasta kaydı bulunmuştur. Annenin tıbbi geçmişi, ilaç maruziyeti, ilgili komorbiditeler ve folik asit kullanımı değerlendirilmiştir.

Bulgular: 30 yaşında kadın hasta, sağlıklı bir canlı doğum öyküsü mevcut. Sigara, alkol veya yasadışı madde kullanımını yok. Hasta, gebeliği sırasında folik asit kullanmıştır. Maternal vücut kitle indeksi normal aralıktadır (VKİ:24). Hastaya, gestasyonun 4. Hafta+4. gününde, 10 Aralık 2021'de tek doz subkutan risankizumab (150mg) uygulanmıştır. Hasta, risankizumabın yanı sıra, psoriazis tedavisi için 15 Aralık 2021'e kadar 8 ay boyunca günde 100 mg siklosporin almıştır. Gebelik gestasyonun 8. haftasında spontan düşükle sonuçlanmıştır.

Sonuç: Bu vaka raporu, erken gebelikte risankizumaba maruz kalan psoriasis vulgarisli bir hastada spontan düşüğü bildirmektedir. Hasta ayrıca siklosporin tedavisi almıştır. Daha önceki çalışmalar, risankizumaba maruz kalmış 14 gebeliğin üçünde normal canlı doğum, ikisinde spontan düşük, beşinde elektif düşük ve dördünde devam eden gebelik olduğunu bildirmektedir (2). Tek bir vaka neden-sonuç ilişkisi kurmak için yetersiz olmakla birlikte, bu rapor önceki veriler göz önünde bulundurulduğunda risankizumabın gebelikte güvenliğini değerlendirmek için daha geniş çalışmalar yapılması gerektiğine işaret etmektedir.

Referanslar:

1- DeSesso JM, Williams AL, Ahuja A, Bowman CJ, Hurtt ME. Plasenta, immunoglobulin transferi ve gebelikte biyofarmasötiklerin güvenlik değerlendirmesi. Crit Rev Toxicol 2012;42(3):185-210.

2- Reprotox: Reproductive Toxicology Center (erişim tarihi 27.10.2023)

3- FDA Multidisipliner İnceleme, Şubat 2016
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2019/761105Orig1s000MultidisciplineR.pdf

Anahtar Kelimeler: IL-23 inhibitörleri, Psoriazis, Konjenital anomaliler, Teratojenite

P49

RISANKIZUMAB USE DURING PREGNANCY: A CASE REPORT

Zeynep Us[1, 2], Aylin Toplu[1, 2], Gökay Ülker[1, 2], Mert Kaşkal[1, 2], Rezzan Gülhan[1, 2]

[1]Department of Medical Pharmacology, School of Medicine, Marmara University, Istanbul, Turkey

[2]Department of Medical Pharmacology. Marmara University Pendik Training and Research Hospital, Istanbul, Turkey

Objectives: Psoriasis vulgaris is a chronic inflammatory skin disorder that often requires treatment with immunomodulatory agents. Risankizumab, a monoclonal antibody targeting interleukin-23, has shown efficacy in managing psoriasis. immunoglobulin transfer is minimal until mid-pregnancy (1). However, the safety of risankizumab use during pregnancy is uncertain due to limited data, requiring evaluation of its potential impact on fetal outcomes.

Materials-Methods: Data were collected through the Teratology Information Service at Marmara University Pendik Training and Research Hospital between 2012-2023. There was one case with risankizumab exposure during pregnancy. Maternal characteristics, medical history, medication exposure, and relevant comorbidities were documented. Maternal intake of folic acid was confirmed.

Results: A 30-year-old patient had a history of one healthy live birth, and did not report the use of nicotine, alcohol, or illegal drugs. Patient was using folic acid supplements during her pregnancy. Maternal BMI was within the normal range (24). The patient received a single subcutaneous injection of risankizumab (150mg) on December 10,2021 during the 4th week and 4th day of gestation. In addition to risankizumab, she had been receiving cyclosporine at a daily dose of 100 mg for 8 months until December 15, 2021, for the treatment of psoriasis. Consequently, the pregnancy resulted in a spontaneous abortion at 8th weeks of gestation.

Conclusion: This case highlights a spontaneous abortion in a patient with psoriasis vulgaris exposed to risankizumab during early pregnancy, following a course of cyclosporine therapy. Former studies show 14 pregnant women exposed to rizankizumab resulted three normal live births, two spontaneous abortions, five elective abortions, and four ongoing pregnancies (2). While causation cannot be established from a single case, with the previous data, this outcome indicates the necessity for further investigation of risankizumab's use in pregnancy.

Keywords: IL-23 inhibitors, Psoriasis, Congenital anomalies, Teratogenicity

P50

İLAÇ ETKİLEŞİMİ TARAMA YAZILIMLARININ TIP ÖĞRENCİLERİ TARAFINDAN KULLANIMININ DEĞERLENDİRİLMESİ- ÖN ÇALIŞMA

Gökşen ÖZ[1], Yanal Mohammed Ali AWAD[2], Fahad Ghassan ALAMARAH[2], Tariq Adel Sharif SHADID[2], Dide Su DEMIREL[2], Burcu GEDIK[2], Ahmet Baturalp MIRZABEY[2]

[1]*Atılım Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara, Türkiye*

[2]*Atılım Üniversitesi Tıp Fakültesi, ANKARA, Türkiye*

Giriş-Amaç: İlaç etkileşimleri, önlenebilir advers ilaç olaylarına yol açabilir ve bazen hastane yatışı dahi gerektirebilir. İlaç etkileşimi tarama yazılımları, bu etkileşimleri tespit etmeye yardımcı olan önemli araçlardır. Bu çalışmada, tıp öğrencileri arasında ilaç etkileşimi tarama yazılımlarının kullanımını değerlendirmeyi ve ilaç etkileşimleri konusunda farkındalık yaratmayı amaçladık.

Gereç-Yöntem: Etik komite onayı sonrası Tıp Fakültesi öğrencilerine, literatür kullanılarak geliştirilen16 soruluk anket Google Forms ile gönderildi. Kesitsel çalışma olarak planlandı. ilk 15 günde ulaşılan 96 yanıtın ön değerlendirmesi yapıldı.

Bulgular: 96 katılımcının (66 Türk, 30 uluslararası öğrenci) yaş ortalaması 20.16 yıldır (medyan 20), 67'si kadın, 29'u erkektir. Sınıf dağılımı çeşitlilik gösterirken, çoğunluk ilk ve ikinci sınıflardan oluşmaktadır. Katılımcılar çoğunlukla Atılım Üniversitesi'ni temsil ederken, daha küçük gruplar Uşak Üniversitesi, Gazi Üniversitesi, Hacettepe Üniversitesi ve King Edward Tıp Üniversitesi(Pakistan)'ndendir. Uluslararası öğrencilerden 10'u, Türk öğrencilerden 15'i ilaç etkileşimi tarama yazılımlarını bilmektedir. 23 öğrenci tıp eğitimi sırasında ilaç etkileşimi tarama yazılımı kullandığını belirtmiştir. En çok kullanılanlar Drugs.com(10), Medscape(12), WebMD(6)'dir. İlaç etkileşimi tarama yazılımı kullanmanın faydalarını; potansiyel advers ilaç etkilerini tanıma(63), zararlı ilaç kombinasyonlarından kaçınma(69), hasta güvenliğini artırma(67) ve ilaç yönetimini geliştirme(52) şeklinde belirtmişlerdir. Tıp eğitimi veya klinik rotasyonlar sırasında ilaç etkileşimi ile ilgili olgularla karşılaşan öğrenci sayısı 15'tir. Tıp lisans eğitimine, ilaç etkileşimleri dahil, probleme dayalı farmakoterapi eğitiminin dahil edilmesinin faydalı olacağını düşünen öğrenci sayısı 74'tür.

Sonuç: Bu ön çalışmada tıp öğrencileri arasında ilaç etkileşimi tarama (drug interaction checker) yazılımı bilen sayısı düşüktür(25/96). Probleme dayalı farmakoterapi eğitiminin tıp müfredatına dahil edilmesine yönelik olumlu algı eğitim stratejilerine rehberlik edecek ve klinik uygulamada ilaçların rasyonel kullanımını teşvik edecektir.

Anahtar Kelimeler: İlaç etkileşimi, İlaç etkileşim tarama yazılımı, Tıp öğrencisi, Tıbbi farmakoloji eğitimi

P50

A PRELIMINARY EVALUATION OF DRUG INTERACTION SCREENING SOFTWARE USAGE AMONG MEDICAL STUDENTS

Gökşen ÖZ[1], Yanal Mohammed Ali AWAD[2], Fahad Ghassan ALAMARAH[2], Tariq Adel Sharif SHADID[2], Dide Su DEMIREL[2], Burcu GEDIK[2], Ahmet Baturalp MIRZABEY[2]

Atilim University, Faculty of Medicine, Dept. of Medical Pharmacology

Introduction-Objective: Drug interactions can lead to preventable adverse drug events and sometimes even require hospitalization. Drug interaction screening software is an essential tool for detecting these interactions. In this study, we aimed to assess the usage of drug interaction screening software among medical students and raise awareness about drug interactions.

Materials and methods: After obtaining ethical committee approval, a 16-item questionnaire, developed using literature, was sent to medical students via Google Forms. The study was planned as a cross-sectional study, and an initial evaluation was conducted on the 96 responses obtained in the first 15 days.

Results: The average age of the 96 participants (66 Turkish, 30 international students) is 20.16 years (median 20), with 67 being female and 29 male. While the distribution among classes varied, the majority consisted of first and second-year students. The participants mostly represented Atılım University, with smaller groups from Uşak University, Gazi University, Hacettepe University, and King Edward Medical University (Pakistan). Ten international students and 15 Turkish students were familiar with drug interaction screening software. Twenty-three students stated that they had used drug interaction screening software during their medical education. The most commonly used ones were Drugs.com (10), Medscape (12), and WebMD (6). They mentioned the benefits of using drug interaction screening software as identifying potential adverse drug effects (63), avoiding harmful drug combinations (69), improving patient safety (67), and enhancing medication management (52). Fifteen students encountered cases related to drug interactions during their medical education or clinical rotations. Seventy-four students believe that incorporating problem-based pharmacotherapy training, including drug interactions, into medical education would be beneficial.

Conclusion: In this preliminary study, the number of students familiar with drug interaction screening software is low (25/96). The positive perception of incorporating problem-based pharmacotherapy education into the medical curriculum will guide educational strategies and promote the rational use of drugs in clinical practice.

Keywords: Drug interactions, Drug interaction screening software, Medical Pharmacology Education, Medical students

P51

VİTAMİN D3'ÜN STREPTOZOTOSİN (STZ) İLE İNDÜKLENEN DİYABETİK SIÇAN MODELİNDE S100 PROTEİN ALT TİPLERİNE ETKİSİ

Manar Mustafa AMİN[1], Fatih ALTINTAŞ[2], Zeynep Mine ALTUNAY[3], Melek TUNÇ ATA[2], **Funda Fatma BÖLÜKBAŞI HATIP**[4], Yavuz DODURGA[5], Izzettin HATIP-AL-KHATIB[6]

[1]*Pamukkale Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Denizli, Türkiye*

[2]*Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı, Denizli, Türkiye*

[3]*Connecticut Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Sinirbilim Departmanı, Farmington, Amerika Birleşik Devletleri*

[4]*İzmir Tınaztepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye*

[5]*Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoloji Anabilim Dalı, Denizli, Türkiye*

[6]*Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı (Emekli Öğretim Üyesi), Denizli, Türkiye*

Amaç: Çalışmamızda STZ ile indüklenen diyabet modelinde bilişsel değişiklikler ile S100 protein alt tiplerindeki değişikliklerin saptanması, bu değişiklikler üzerinde Vit D3'ün etkisinin araştırılmasını amaçlanmıştır.

Gereç- Yöntem: Çalışmaya dahil edilen toplam 32 erkek Wistar albino sıçan rastgele olarak 3 gruba; Kontrol; n=8 (0.5ml STZ çözücüsü, ip), STZ; n=12 (tek doz 65 mg/kg STZ, ip), STZ+ Vit D3; n=12 (500 IU/kg/gün Vit D3, po-) ayrıldı. STZ uygulamasından 1 hafta sonra VitD3 başlanarak 4 hafta boyunca verildi. Tüm sıçanlara 8 kollu radyal kol labirenti (RAM), rota rod testi uygulanarak, 39.günde çalışmayı tamamlayan sıçanlar dekapite edilerek elde edilen hipokampüs ve serum örneklerinden ELISA yöntemi yardımı ile S100B, calprotektin (S100A9+S100A12), sRAGE, RAGE, insulin çalışıldı.

Bulgular: STZ grubunda hipokampusta calprotektin, RAGE seviyeleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak artmış bulundu. Vit D verilmesi STZ'nin calprotectin ve RAGE artışı üzerine olan etkilerinde değişiklik yapmadı. Serum örneklerinde STZ grubunda $p<0.08$ anlamlılık derecesinde calprotectin seviyelerini artırdı, RAGE seviyelerinde ise anlamlı şekilde artış bulundu. Vit D uygulaması calprotectin seviyelerinde değişiklik yapmamasına rağen artan RAGE seviyelerini düşürmüştür. 8 kollu RAM'da STZ , anlamlı olarak doğru seçimleri azaltmış, latens süresini uzatmıştır. Öte yandan Vit D , STZ'nin bellek üzerine olan olumsuz etkilerini geri çevirmiştir.

Sonuç: STZ ile indüklenen sıçan diyabet modelinde calprotectin ve RAGE seviyeleri artmaktadır. Hastalığın takibinde biyobelirteç olarak yararlanılabilir. Vit D tedavisi diyabet hastalığında bellek fonksiyonlarının düzeltilmesinde ve calprotectin ve RAGE seviyelerinin azaltılmasında katkı sağlayabilir.

Anahtar Kelimeler: STZ, Vit D3, Calprotectin, RAGE, Hipokampus

P51

EFFECT OF VITAMIN D3 ON S100 PROTEIN SUBTYPES IN STREPTOZOTOCIN (STZ)-INDUCED DIABETIC RAT MODEL

Manar Mustafa AMIN[1], Fatih ALTINTAŞ[2], Zeynep Mine ALTUNAY[3], Melek TUNÇ ATA[2] **Funda F. BÖLÜKBAŞI HATİP[4]**, Yavuz DODURGA[5] İzzettin HATİP-AL-KHATIB[6]

[1]*Pamukkale University, Institute of Health Sciences, Denizli, TÜRKİYE*

[2]*Pamukkale University, Faculty of Medicine, Department of Physiology, Denizli, TÜRKİYE*

[3]*University of Connecticut, School of Medicine, Department of Neuroscience, Farmington, CT, USA*

[4]*Izmir Tınaztepe University, Faculty of Medicine, Department of Pharmacology, Buca İzmir, TÜRKİYE*

[5]*Pamukkale University, Faculty of Medicine, Department of Biology, Denizli, TÜRKİYE*

[6]*Pamukkale University, Faculty of Medicine, Department of Pharmacology, (Retired Faculty Member), Denizli, TÜRKİYE*

Objective: Our study aimed to investigate changes in cognition and S100 protein subtypes in the STZ-induced diabetes model and to investigate the effect of Vit D3 on these changes.

Materials-Methods: A total of 32 male Wistar albino rats included in the study were randomly divided into 3 groups; Control; n=8 (0.5ml STZ solvent, ip), STZ; n=12 (single dose 65 mg/kg STZ, ip), STZ+ Vit D3; n=12 (500 IU/kg/day Vit D3, po-) . VitD3 was started 1 week after STZ application and administered for 4 weeks. All rats were subjected to the 8-arm radial arm maze (RAM) , on the 39th day of study the rats were decapitated and S100B, calprotectin (S100A9+S100A12), sRAGE, RAGE, insulin were studied using ELISA method from the hippocampus and serum.

Results: Calprotectin and RAGE levels in the hippocampus in the STZ group were found to be significantly increased compared to the control group. Vit D administration did not change the effects of STZ on calprotectin and RAGE levels. In serum samples, calprotectin levels increased in the STZ group with a significance level of $p<0.08$, and a significant increase was also found in RAGE levels. Although Vit D application did not change calprotectin levels, it reduced the increased RAGE levels. In the RAM, STZ significantly reduced correct choices and extended the latency. On the other hand, Vit D significantly increased correct choices and decreased latency.

Conclusions: Calprotectin and RAGE levels are increased in the STZ-induced rat diabetes model. It can be used as a biomarker in monitoring the disease. Vit D treatment may contribute to improving memory functions and reducing calprotectin and RAGE levels in diabetes.

Keywords: STZ, Vit D3, Calprotectin, RAGE, Hippocampus

P52

SIÇANLARDA DENEYSEL OLARAK KARACİĞERDE BİRİKEN BAKIR ÜZERİNE HUMİK ASİTİN ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

Yusuf KIREÇ[1], Yasir Furkan ÇAĞIN[2], Onural ÖZHAN [1], Azibe YILDIZ[3], Feyzi DOĞRU[4], Ilhami BERBER[2]

[1]*İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Malatya, Türkiye*

[2]*İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Malatya, Türkiye*

[3]*İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Malatya, Türkiye*

[4]*İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı, Malatya, Türkiye*

Amaç: Kronik bakır intoksikasyonunun olduğu kalıtsal Wilson hastalığında tedavi maliyetini azaltmak için oral kullanılabilen ucuz bir şelatörün varlığına ihtiyaçduyulmaktadır. Humik asit (HA), su ve toprakta doğal olarakbulunan, uzun zincirli, elektron transfer edebilen birmoleküldür. Vücuttan toksik bileşikleri itrah edebilmeözelliğine sahiptir. Bu deneysel çalışmamızın amacı çeşitlinedenlerle karaciğerde biriken bakır üzerine HA'nın etkilerinibiyokimyasal ve histopatolojik olarak araştırmaktır.

Gereç-Yöntem: Kırk adet *Wistar albino* ırkı dişi sıçan basit rasgele olarak dört gruba (n:10) ayrılmıştır. Kontrol grubu;HA grubu: 536 mg/kg/gün HA (14 gün, *per os*); Cu grubu: 75mg/kg bakır sülfat (12 saat aralıklarla 14 gün, *per os*); Cu+HAgrubu: 75 mg/kg bakır sülfat (12 saat aralıklarla 14 gün, *per os*) ve 536 mg/kg/gün HA (14 gün, *per os*). Çalışmanın 15. günü anestezi altında feda edilen sıçanlardan karaciğer dokusu alınarak histopatolojik ve biyokimyasal analizler yapıldı.

Bulgular: Histopatolojik incelemede, Cu uygulaması hidropikdejenerasyona uğrayan hepatositlerin yoğunluğunu arttırdı. Cu grubunda, piknotik çekirdekli hepatositler ve hipereozinofilikve konsantre sitoplazma belirgin şekilde gözlendi ve hepatikkordların düzensizliği kaydedildi. Cu+HA grubundakihistopatolojik değişikliklerin, Cu grubuna benzer şekildedevam ettiği gözlendi. Cu grubunda kaspaz-3 pozitifhepatositlerin yoğunluğunda kontrol ve HA gruplarına göreanlamlı bir artış tespit edildi. Cu grubunda karaciğerdokusunda glutatyon (GSH), superoksit dismutaz (SOD),katalaz (CAT), glutatyon peroksidaz (GPx) ve total antioksidan düzeyi (TAS), kontrol grubuna göre anlamlıolarak azalırken (*p<0,05*); total oksidan düzeyi (TOS) veoksidatif stress indeksi (OSİ) kontrol grubuna göre anlamlıolarak arttı (*p<0,05*). Cu+HA grubunda karaciğerde GSH, SOD ve TAS Cu grubuna göre anlamlı olarak artarken(p<0,05); TOS ve OSİ anlamlı olarak azaldı (*p<0,05*).

Sonuç: Bu deneysel çalışmada HA'nın karaciğer dokusundaantioksidan parametreleri arttırdığı ve oksidatif stress ileilişkili parametreleri anlamlı olarak azalttığı gösterilmiştir.Çalışma sonuçlarımızın doğrulanması için ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Çalışmamız İnönü Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi (Proje kodu: TSA-2022-2945) tarafından desteklenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Humik asit, bakır, oksidatif stres, antioksidan, sıçan

P52

INVESTIGATION OF THE EFFECT OF HUMIC ACID ON EXPERIMENTAL COPPER ACCUMULATION IN THE LIVER IN RATS

Yusuf Kirec[1], Yasir Furkan Cagin[2],Onural Ozhan[1], Azibe Yildiz[3],Feyzi Dogru[4], Ilhami Berber[2]

[1]Department of Medical Pharmacology, Faculty of Medicine, Inonu University, Malatya, Turkey.

[2]Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Inonu University, Malatya, Turkey.

[3]Department of Histology and Embryology, Faculty of Medicine, Inonu University, Malatya, Turkey.

[4]Department of Physiology, Faculty of Medicine, Inonu University, Malatya, Turkey.

Objective: There is a need for an affordable oral chelator to reduce the treatment cost in cases of chronic copper intoxication, such as hereditary Wilson's disease. Humic acid (HA) is a naturally occurring molecule found in water and soil, with a long chain and the ability to transfer electrons. It has the capability to eliminate toxic compounds from the body. The objective of this experimental study is to investigate the effects of HA on copper accumulation in the liver for various reasons, both biochemically and histopathologically.

Materials and Methods: Forty female *Wistar albino* rats were randomly divided into four groups (n:10) as follows: Control group; HA group: 536 mg/kg/day HA (*per os* for 14 days); Cu group: 75 mg/kg copper sulfate (per os at 12-hour intervals for 14 days); Cu+HA group: 75 mg/kg copper sulfate (*per os* at 12-hour intervals for 14 days) and 536 mg/kg/day HA (*per os* for 14 days). On the 15th day of the study, rats were euthanized under anesthesia, and liver tissue was collected for histopathological and biochemical analyses.

Findings: In the histopathological examination, Cu administration increased the density of hepatocytes undergoing hydropic degeneration. In the Cu group, hepatocytes with pyknotic nuclei and hyper-eosinophilic and concentrated cytoplasm were significantly observed, along with irregularities in hepatic cords. Histopathological changes in the Cu+HA group were observed to continue similarly to the Cu group. In the Cu group, a significant increase in the density of caspase-3 positive hepatocytes was detected compared to the control and HA groups. In the Cu group, liver tissue levels of glutathione (GSH), superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT), glutathione peroxidase (GPx), and total antioxidant status (TAS) decreased significantly compared to the control group ($p<0.05$); while the total oxidant level (TOS) and oxidative stress index (OSI) increased significantly compared to the control group ($p<0.05$). In the Cu+HA group, GSH, SOD, and TAS in the liver increased significantly compared to the Cu group ($p<0.05$); while TOS and OSI decreased significantly ($p<0.05$).

Conclusion: In this experimental study, it has been demonstrated that HA increased antioxidant parameters in liver tissue and significantly reduced parameters associated with oxidative stress. Further research is needed to corroborate the results of our study.

Our study was supported by the Inonu University Scientific Research Projects Unit (Project code: TSA-2022-2945).

Keywords: Humic acid, copper, oxidative stress, antioxidant, rats

P53

VARFARIN MARUZIYETINDE GEBELIK DÖNEMI VE SONRASI: MARMARA TERATOLOJI BILGI SERVISI'NDEN SONUÇLAR

Caner KELEŞ, Berna TERZİOĞLU BEBİTOĞLU, Mert KAŞKAL, Ahmet AKICI, Mehmet Zafer GÖREN

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Amaç: Antikoagülan tedavi ihtiyacı olan gebelerde varfarin kullanımı yüksek riskli olarak değerlendirilmekte ve yerine heparin kullanımı önerilmektedir. Ancak, kalp kapağı protezi bulunan gebelerde, heparin grubu ajanların etkinlikleri tartışmalıdır. Bu hasta grubunda mecbur kalındığı düşünüldüğünde ≤5 mg/gün varfarin kullanımı gündeme gelebilmekte olup, bu kritik uygulamanın klinik sonuçlarına dair yeterli veri bulunmamaktadır. Bu çalışmada, hamilelik sırasında düşük doz varfarin maruziyetinin gebelik sonuçlarına olası etkisinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Gereç-Yöntem: Marmara Üniversitesi Teratoloji Bilgi Servisi'ne danışılmış gebelerden hamilelik sürecinde varfarin maruziyeti olanların verilerine retrospektif olarak ulaşıldı. İncelemede; maruziyet süresi, kullanılan ilaç dozu ve gebelik sonucu bilgileri değerlendirildi.

Bulgular: Gebelikte varfarin kullanımı danışılan toplam 19 kayıt bulunmaktaydı. Bunların içinden, 10 gebeliğin bitişleri sonrası değerlendirme verilerine ulaşılabildi. Gebeliklerden birinde ikiz doğum gerçekleşmişti. 6 bebek term dönemine ulaşmış, 1 bebek preterm dönemde doğmuş olup, toplam 7 canlı doğum gerçekleşmişti. 1 spontan abortus, 3 elektif terminasyon bulunmaktaydı. Elektif terminasyonların üçü de varfarine bağlı teratojenite riskinde artış endişesi nedeniyle ebeveyn istekleri doğrultusunda yapılmıştı. Sadece biri 10mg/gün, diğerleri ise 5mg/gün varfarin kullanmış olan ve canlı doğum gerçekleşmiş toplam 7 gebelik olgusunun hiçbirinde herhangi bir doğum kusuru bulunmamaktaydı.

Sonuç: Bu çalışma ile, hamilelik sırasında düşük doz kabul edilen 5 mg/gün varfarin maruziyetinin potansiyel teratojenite risk düzeyi ortaya konmuştur. Bu tespitlerin gebelikte düşük doz varfarin kullanımının taşıdığı endişeleri değerlendirmede yol gösterici olması beklenmektedir.

Anahtar Kelimeler: varfarin, gebelik, teratojenite

P53

PREGNANCY AND POSTPARTUM EXPOSURE TO WARFARIN: FINDINGS FROM THE MARMARA TERATOLOGY INFORMATION SERVICE

Caner KELEŞ, Berna TERZİOĞLU BEBİTOĞLU, Mert KAŞKAL, Ahmet AKICI, Mehmet Zafer GÖREN

Department of Medical Pharmacology, School of Medicine, Marmara University, Istanbul, Turkey

Objectives: The use of warfarin in pregnant women requiring anticoagulant therapy is considered as high-risk, and heparin is recommended as an alternative. However, the efficacy of heparin agents in pregnant women with prosthetic heart valves is a subject of debate. When necessary in this patient group, the use of ≤5 mg/day warfarin may be considered, but there is insufficient data on the clinical outcomes of this critical practice. This study aims to investigate the potential effects of low-dose warfarin exposure during pregnancy on pregnancy outcomes.

Materials-Methods: Data of pregnant women exposed to warfarin during pregnancy were retrospectively obtained from consulted to Marmara University Teratology Information Service. The duration of exposure, drug dosage, and pregnancy outcome data were evaluated.

Results: There were a total of 19 records of warfarin use during pregnancy. Out of these records, evaluation data regarding postpartum period were available for 10 pregnancies. One of these pregnancies resulted in twin births. Six babies reached full term, while one baby was born preterm, resulting in a total of 7 live births. There was 1 spontaneous abortion, and 3 elective terminations. All three elective terminations were performed based on parental requests due to concerns about increased teratogenicity risk associated with warfarin. Of the 7 live-births in which warfarin was used, one used 10 mg/day, while the others used 5 mg/day, and none of them had any birth defects.

Conclusions: This study highlights the potential teratogenic risk level associated with low-dose warfarin exposure of 5 mg/day during pregnancy. These findings are expected to provide valuable insights into assessing concerns regarding the use of low-dose warfarin during pregnancy.

Keywords: warfarin, pregnancy, teratogenicity

P54

OMEPRAZOL'ÜN SIÇANLARDA KOGNITIF FONKSIYONLAR ÜZERINE ETKISININ ARAŞTIRILMASI

Aybike KALKAN[1], Bahar AKYÜZ[2], Mustafa Seçkin ŞAHİN[2], Sinan ŞAFAK[2], **S. Sırrı BİLGE**[2]

[1]Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi 6. sınıf öğrencisi, Samsun, Türkiye

[2]Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Samsun, Türkiye

Amaç: Peptik ülser tedavisinde sıklıkla kullanılan bir proton pompa inhibitörü olan omeprazol'ün kronik uygulamasının sıçanlarda hafıza-bellek fonksiyonları ve anksiyete benzeri davranışlar üzerine etkisi ayrıca bu etkide magnezyum ve B12 tedavisinin olası rolünü araştırmaktır.

Yöntem: Sıçanlar ilk aşamada 4 (n= 8), ikinci aşamada 4 (n= 8) gruba ayrıldı. Etkin dozu bulabilmek amacıyla 21 gün süreyle 1. gruba SF, 2. gruba Omeprazol (10 mg/kg, i.p), 3. gruba Omeprazol (20 mg/kg, i.p), 4. gruba Omeprazol (40 mg/kg, i.p) verildi. Omeprazol'ün 20mg/kg dozunda pasif sakınma testinde hafıza bellek üzerine olumsuz etkisi olduğu tespit edildi. İkinci aşamada 21 gün boyunca 1. gruba SF+SF, 2. Gruba Omeprazol (20 mg/kg, i.p) + SF , 3. Gruba Omeprazol (20 mg/kg,i.p) + B12-siyanokobalamin (0.5 mg/kg, i.p), 4. Gruba Omeprazol (20 mg/kg, i.p) + Magnezyum sülfat (100 mg/kg, i.p) verildi. İlaç uygulamasından sonra lokomotor aktivite, yükseltilmiş artı labirent, yeni cisim tanıma, Y labirent ve pasif sakınma testleri yapıldı. Sonuçlar ortalama ± standart hata (SEM) olarak ifade edildi. Verilerin analizi için tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ve post-hoc test için de Tukey-Kramer testi kullanıldı.

Bulgular: Omeprazol 20 mg/kg dozda lokomotor aktivite, yükseltilmiş artı labirent, yeni cisim ayırıcılık indeksi ve Y labirent testte kontrol grubuna göre değişiklik yapmadı ($p>0.05$). Omeprazol ile birlikte verilen B12 ve $MgSO_4$ da bu testlerde değişiklik meydana getirmedi.

Omeprazol 20 mg/kg dozda pasif sakınma testinde karşıya geçişi kontrol grubuna göre anlamlı olarak azalttı ($p<0.05$). B12 ve $MgSO_4$ omeprazol'ün meydana getirdiği geçiş süresindeki azalmayı engelledi ($p<0.05$).

Sonuç: Peptik ülser tedavisinde sıklıkla kullanılan omeprazol'ün kronik uygulandığında pasif sakınma testinde kısa süreli hafızayı bozduğu, birlikte verilen B12 ve $MgSO_4$ tedavisinin ise bu bozulmayı önlediği tespit edildi. Sonuçlarımız omeprazol'ün kronik uygulandığında bellek üzerine olumsuz etkisinin olabileceğini bunu Mg ve B12 düzeylerinde düşüklüğe neden olarak yapabileceğini ileri sürmektedir.

Bu çalışma "Tübitak 2209-A Üniversite Öğrencileri Araştırma Projeleri" kapsamında desteklenmiştir.

Anahtar Kelimeler: omeprazol, kognitif, sıçan

P54

THE INVESTIGATION OF THE EFFECTS OF OMEPRAZOLE ON COGNITIVE FUNCTIONS IN RATS

Aybike KALKAN[1], Bahar AKYÜZ[2], Mustafa Seçkin ŞAHİN[2], Sinan ŞAFAK[2], **S. Sırrı BİLGE**[2]

[1]*University of Ondokuz Mayıs, 6th.year Medical School Student, Samsun*

[2]*University of Ondokuz Mayıs, Medical Faculty Department of Pharmacology, Samsun*

Objectives: The aim of this study is to investigate the effects of chronic administration of omeprazole, a commonly used proton pump inhibitor in the treatment of peptic ulcers, on memory functions and anxiety-like behaviors in rats. Additionally, this study explores the potential role of magnesium and B12 treatment in mitigating these effects.

Materials-Methods: In the initial phase, rats were divided into four groups (n=8): Group 1 received a saline solution (SF), Group 2 received omeprazole (10 mg/kg, i.p), Group 3 received omeprazole (20 mg/kg, i.p), and Group 4 received omeprazole (40 mg/kg, i.p) for 21 days to determine the effective dose. It was observed that omeprazole at a dose of 20 mg/kg had a negative impact on memory in the passive avoidance test. In the second phase, the following treatments were administered for 21 days: Group 1 received SF+SF, Group 2 received omeprazole (20 mg/kg, i.p) + SF, Group 3 received omeprazole (20 mg/kg, i.p) + B12-cyanocobalamin (0.5 mg/kg, i.p), and Group 4 received omeprazole (20 mg/kg, i.p) + magnesium sulfate (100 mg/kg, i.p). After drug administration, locomotor activity, elevated plus maze, novel object recognition, Y-maze, and passive avoidance tests were conducted. The results were expressed as mean ± standard error of the mean (SEM). One-way analysis of variance (ANOVA) and Tukey-Kramer post-hoc test were used for data analysis.

Results: Omeprazole at a dose of 20 mg/kg did not induce changes in locomotor activity, elevated plus maze, novel object discrimination index, and Y-maze test when compared to the control group ($p>0.05$). The co-administration of B12 and $MgSO_4$ with omeprazole also did not produce any changes in these tests. However, omeprazole at a dose of 20 mg/kg significantly reduced the step-through latency in the passive avoidance test compared to the control group ($p<0.05$). B12 and $MgSO_4$ prevented the decrease in step-through latency induced by omeprazole ($p<0.05$).

Conclusions: This study found that chronic administration of omeprazole, commonly used in the treatment of peptic ulcers, impairs short-term memory in the passive avoidance test. However, concomitant treatment with B12 and $MgSO_4$ prevents this impairment. Our results suggest that omeprazole may have a negative effect on memory when administered chronically, possibly by causing deficiencies in Mg and B12 levels.

This study was supported by the "Tübitak 2209-A University Student Research Projects" program.

Keywords: omeprazole, cognitive, rat

P55

YAPAY ZEKA DESTEKLI AKILCI İLAÇ EĞITIMI

S. Sırrı BILGE[1], Fatih ÇALIŞKAN[2], Onur BARAN[3]

[1]*Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Samsun, Türkiye*

[2]*Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Acil Tıp Ana Bilim Dalı, Samsun, Türkiye*

[3]*Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Samsun Meslek Yüksekokulu, Bilgisayar Teknolojileri Bölümü, Samsun, Türkiye*

Amaç: Tıp fakültelerinde uzun yıllardan beri uygulanan akılcı ilaç eğitimi, öğrenci sayısının artması, öğretim üyelerinin eğitime ayırdığı zamanın azalması ve öğrencilerin beceri kazanımının ölçülmesindeki zorluklar nedeniyle yenilikçi modellere ihtiyaç duymaktadır. Bu çalışmanın amacı, akılcı ilaç eğitimini bir yazılım aracılığıyla uygulanabilir hale getirmek ve öğrencilere reçete yazma becerisi kazandırmaktır.

Gereç-Yöntem: Akılcı ilaç eğitimi için Groningen modeli kullanıldı. Bu modelde öğrencilerin etkililik, güvenlik, uygunluk ve maliyet kriterleri doğrultusunda bazı endikasyonlarda kişisel ilaç listeleri yapmaları beklenmektedir. Bu amaçla eğitimi alacak öğrenciler yazılıma mail adresleri ile tanımlandı. Kişisel ilaç listeleri oluşturulması istenen endikasyonlar görev olarak sisteme girildi. Klasik akılcı ilaç eğitimlerinde olduğu gibi kriterlerin ve ilaçların puanlanması için arayüz oluşturuldu. Puanlama için gerekli olan kılavuzlar ve online veritabanları sistemle entegre hale getirildi. İlaç bilgisi, yapay zeka kullanılarak kolay ulaşılır hale getirildi. Öğretim üyesi tarafından öğrenciye geribildirimin sistem üzerinden verilmesi sağlandı.

Bulgular: Öğrencilerin yazılım aracılığıyla, farklı endikasyonlara yönelik kişisel ilaç listelerini oluşturması ve reçete yazma becerisini, öğretim üyelerinin sürekli denetimi altında kazanması, tıp eğitimine önemli katkıda bulunacaktır.

Sonuç: Geliştirilen yazılımın objektif yapılandırılmış klinik sınav ile entegre edilerek reçete yazma yeterliliğin belgelendirilmesi hedeflenmektedir.

Anahtar Kelimeler: yapay zeka, akılcı ilaç, eğitim

P55

ARTIFICIAL INTELLIGENCE-SUPPORTED RATIONAL DRUG EDUCATION

[1]S. Sırrı Bilge, [2]Fatih Çalışkan, [3]Onur Baran

[1]Ondokuz Mayıs University, Medical Faculty, Department of Pharmacology, Samsun

[2]Ondokuz Mayıs University, Medical Faculty, Department of Emergency Medicine, Samsun

[3]Ondokuz Mayıs University, Samsun Vocational School, Department of Computer Technologies, Samsun

Objectıves: Rational drug education, a long-standing practice in medical faculties, is in need of innovative models due to the increasing number of students, reduced time allocated by teaching staff, and challenges in measuring students' skill acquisition. The aim of this study is to make rational drug education implementable through software and equip students with prescription-writing skills.

Materıals-Methods: The Groningen model was employed for rational drug education. In this model, students are expected to create personal drug lists for certain indications based on effectiveness, safety, appropriateness, and cost criteria. To achieve this, students participating in the training were identified in the software using their email addresses. The indications for which personal drug lists were to be created were input as tasks into the system. An interface was established for scoring criteria and drugs, similar to conventional rational drug education. Guidelines and online databases necessary for scoring were integrated into the system. Drug information was made easily accessible through the utilization of artificial intelligence. Feedback from instructors to students was facilitated through the system.

Results: Students, via the software, creating personal drug lists for various indications and gaining prescription-writing skills under the continuous supervision of instructors will significantly contribute to medical education.

Conclusıons: The developed software is aimed to be integrated with an objective structured clinical examination to certify prescription-writing competence.

Keywords: Artificial Intelligence, rational pharmacotherapy, education

P56

VARFARIN MARUZIYETINDE GEBELIK DÖNEMI VE SONRASI: MARMARA TERATOLOJI BILGI SERVISI'NDEN SONUÇLAR

Caner KELEŞ, Berna TERZİOĞLU BEBİTOĞLU, Mert KAŞKAL, Ahmet AKICI, Mehmet Zafer GÖREN

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Amaç: Antikoagülan tedavi ihtiyacı olan gebelerde varfarin kullanımı yüksek riskli olarak değerlendirilmekte ve yerine heparin kullanımı önerilmektedir. Ancak, kalp kapağı protezi bulunan gebelerde, heparin grubu ajanların etkinlikleri tartışmalıdır. Bu hasta grubunda mecbur kalındığı düşünüldüğünde ≤5 mg/gün varfarin kullanımı gündeme gelebilmekte olup, bu kritik uygulamanın klinik sonuçlarına dair yeterli veri bulunmamaktadır. Bu çalışmada, hamilelik sırasında düşük doz varfarin maruziyetinin gebelik sonuçlarına olası etkisinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Gereç-Yöntem: Marmara Üniversitesi Teratoloji Bilgi Servisi'ne danışılmış gebelerden hamilelik sürecinde varfarin maruziyeti olanların verilerine retrospektif olarak ulaşıldı. İncelemede; maruziyet süresi, kullanılan ilaç dozu ve gebelik sonucu bilgileri değerlendirildi.

Bulgular: Gebelikte varfarin kullanımı danışılan toplam 19 kayıt bulunmaktaydı. Bunların içinden, 10 gebeliğin bitişleri sonrası değerlendirme verilerine ulaşılabildi. Gebeliklerden birinde ikiz doğum gerçekleşmişti. 6 bebek term dönemine ulaşmış, 1 bebek preterm dönemde doğmuş olup, toplam 7 canlı doğum gerçekleşmişti. 1 spontan abortus, 3 elektif terminasyon bulunmaktaydı. Elektif terminasyonların üçü de varfarine bağlı teratojenite riskinde artış endişesi nedeniyle ebeveyn istekleri doğrultusunda yapılmıştı. Sadece biri 10mg/gün, diğerleri ise 5mg/gün varfarin kullanmış olan ve canlı doğum gerçekleşmiş toplam 7 gebelik olgusunun hiçbirinde herhangi bir doğum kusuru bulunmamaktaydı.

Sonuç: Bu çalışma ile, hamilelik sırasında düşük doz kabul edilen 5 mg/gün varfarin maruziyetinin potansiyel teratojenite risk düzeyi ortaya konmuştur. Bu tespitlerin gebelikte düşük doz varfarin kullanımının taşıdığı endişeleri değerlendirmede yol gösterici olması beklenmektedir.

Anahtar Kelimeler: varfarin, gebelik, teratojenite

P56

PREGNANCY AND POSTPARTUM EXPOSURE TO WARFARIN: FINDINGS FROM THE MARMARA TERATOLOGY INFORMATION SERVICE

Caner KELEŞ, Berna TERZİOĞLU BEBİTOĞLU, Mert KAŞKAL, Ahmet AKICI, Mehmet Zafer GÖREN

Department of Medical Pharmacology, School of Medicine, Marmara University, Istanbul, Turkey

Objectives: The use of warfarin in pregnant women requiring anticoagulant therapy is considered as high-risk, and heparin is recommended as an alternative. However, the efficacy of heparin agents in pregnant women with prosthetic heart valves is a subject of debate. When necessary in this patient group, the use of ≤5 mg/day warfarin may be considered, but there is insufficient data on the clinical outcomes of this critical practice. This study aims to investigate the potential effects of low-dose warfarin exposure during pregnancy on pregnancy outcomes.

Materials-Methods: Data of pregnant women exposed to warfarin during pregnancy were retrospectively obtained from consulted to Marmara University Teratology Information Service. The duration of exposure, drug dosage, and pregnancy outcome data were evaluated.

Results: There were a total of 19 records of warfarin use during pregnancy. Out of these records, evaluation data regarding postpartum period were available for 10 pregnancies. One of these pregnancies resulted in twin births. Six babies reached full term, while one baby was born preterm, resulting in a total of 7 live births. There was 1 spontaneous abortion, and 3 elective terminations. All three elective terminations were performed based on parental requests due to concerns about increased teratogenicity risk associated with warfarin. Of the 7 live-births in which warfarin was used, one used 10 mg/day, while the others used 5 mg/day, and none of them had any birth defects.

Conclusions: This study highlights the potential teratogenic risk level associated with low-dose warfarin exposure of 5 mg/day during pregnancy. These findings are expected to provide valuable insights into assessing concerns regarding the use of low-dose warfarin during pregnancy.

Keywords: warfarin, pregnancy, teratogenicity

P57

SIÇAN MESANE DÜZ KASLARINDA HİDROJEN SÜLFÜR YANITLARINA PROSTAGLANDİNERJİK VE NİTRERJİK YOLAKLARININ İNHİBE EDİLMESİNİN ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Elif Hilal VURAL[1], Melis DÜLGEROĞLU [2], **Tilbenur AKYEL** [2], Gökçe Sevim ÖZTÜRK FİNCAN [2]

[1]Lokman Hekim Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
[2]Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Amaç: Mesanenin gevşeme veya kasılma fonksiyonları üzerinde parasempatik sistemin önemli düzenleyici rolü bulunmaktadır. Prostaglandinler, nitrik oksit (NO) ve hidrojen sülfür (H2S) gibi mediatörlerin de birçok dokuda kasılma ve gevşeme yanıtları oluşturduğu ya da regülasyonuna katkıda bulunduğu bilinmektedir. Bu çalışma ile, sıçan mesanesinde H_2S'in olası etkisine nitrerjik ve prostaglandinerjik yolakların katkısının ve bu yolaklar arasındaki etkileşmenin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç-Yöntem: Çalışma 14 adet erkek Wistar sıçanlarının sakrifikasyonundan sonra izole edilen mesane şeritlerinde gerçekleştirildi. Şeritler izole organ banyosunun içinde bir ucu transdüser ucuna bağlanarak yerleştirildi ve izometrik kasılmaları kayıt edildi. Dokularda önce karbakol(10^{-5}M) ile oluşturulan kasılma yanıtları üzerinde NaHS(10^{-5}M - $3x10^{-3}$M) ve L-sistein(10^{-5}M - $3x10^{-3}$M) etkisine bakıldı. Ardından banyolara siklooksijenaz(COX) inhibitörleri [Asetil salisilik asit(ASA), Niflumik asit(NFA), Flurbiprofen(FBP)] ve NOS inhibitörü L-NAME eklenerek NaHS ve L-sisteinin karbakol yanıtına etkileri yeniden ölçüldü. Elektriksel alan uyarısı (EAU) ile kasılma yanıtları üzerinde aynı protokol tekrarlandı.

Bulgular: Karbakol kasılma yanıtları üzerine NaHS ve L-sistein en üst konsantrasyonda sırasıyla %55,86 $\pm$ 1,47 , %29,33 $\pm$ 3,57 oranında gevşemeye neden oldu. FBP, NFA, ASA ve L-NAME inkübasyonlarında deney tekrar edildiğinde yanıtlarda istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik olmadı. EAU aracılı kasılma yanıtları üzerine NaHS kümülatif konsantrasyonda uygulandığında en üst konsantrasyonda %36,13 $\pm$ 7,37 oranında gevşemeye neden oldu. FBP, NaHS'in etkisini 10^{-5}M ve 10^{-4}M konsantrasyonunda ve NFA tüm konsantrasyonlarda NaHS etkisini istatistiksel olarak anlamlı arttırdı. ASA ve L-NAME'in anlamlı bir etkisi görülmedi. L-sisteinin EAU aracılı kasılma yanıtlarında tek başına gevşetici etki göstermezken, FBP ile inkübe ortamda 10^{-5}M ve 10^{-4}M konsantrasyonunda; ASA ile inkübe ortamda ise 10^{-4}M ve 10^{-3} M konsantrasyonunda gevşeme yanıtı istatistiksel olarak anlamlı gevşeme yanıtı gözlenmiştir.

Sonuç : Çalışmamız nitrik oksit, prostaglandinler ve hidrojen sülfürün mesanenin kasılma veya gevşeme işlevinde etkileşimi olan mediatörler olduğunu göstermektedir. Fakat bu etkileşimin nasıl gerçekleştiği henüz net bir şekilde ortaya koyulmamıştır. Bu konuda yapılacak ileri çalışmalar ile mesane disfonksiyonunda yeni tedavi hedefi olabilmeleri mümkün gözükmektedir.

Anahtar Kelimeler: sıçan mesanesi, prostaglandin, nitrik oksit, hidrojen sülfür

P58

2008-2021 YILLARI ARASINDA GEBELİKTE ANTİHİSTAMİNİK KULLANAN HASTALARIN RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ

Tuğba ÇAVUŞOĞLU, Ercüment ÖLMEZ, Ertan DARIVERENLİ, **Furkan ÖZTEKİN**

Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji AbD., Manisa, Türkiye

Amaç: Antihistaminik ilaçlara gebelik döneminde maruziyet, farkında olmadan ya da belirli riskleri göze alarak kullanılması şeklinde oldukça yaygın bir durumdur. Antihistaminik ilaçlar geniş bir grup olup, teratojenik etkiler bakımından kendi aralarında farklılıklar olabilir.

Bu çalışmada, antihistaminik ilaç kullanımı öyküsü olan gebelerde, fetusta oluşabilecek spontan düşük, erken doğum, medikal terminasyon veya herhangi bir teratojenik etki gibi komplikasyonların değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç-Yöntem: Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı tarafından yürütülen çalışmaya, 2008-2021 yılları arasında gebeliğinin herhangi bir döneminde antihistaminik ilaç kullanımı öyküsü olan ve Fakültemiz Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı tarafından yönlendirilen, ilaç kullanımı nedeniyle risk raporu düzenlediğimiz gebeler dahil edilmiştir. Doğum süreci ve sonuçları hakkında bilgi almak için, doğumdan sonra gebelerle sözel onay alındıktan sonra telefonla iletişime geçildi. Elde edilen veriler SPSS 23 kullanılarak Fischer Kesin Testi ile istatistiksel olarak tek yönlü hipotez analiz edilmiştir. $p<0,05$ anlamlı farklılıkkabul edildi.

Bulgular: Çalışmaya gebeliğinin herhangi bir zamanında antihistaminik ilaç kullanan 51 gebe dahil edilmiştir. Gebelerin yaş ortalaması 31,41 (yaş dağılımı: 18-44 yaş) olarak tespit edildi. Başvuruların ortalama gebeliklerinin 5,7±4,8 haftasında olduğu tespit edildi. Farklı gruptan antihistaminik ilaçlar kullanan gebelerde, en çok kullanılan Desloratadin etken maddeli ilaçlardı (16 gebe, %31.4). Onu Dimenhidrinat (11 gebe, %21.6) ve Feniramin (9 gebe, %17,6) etken maddeli ilaçların kullanımı izledi. Desloratadin kullanılan gebeliklerin biri spontan düşük (%6.2), biri medikal terminasyon (%6.2), ikisi erken doğumla (<37 hafta, %12.5) sonuçlanırken; bir fetuste makrosefali (%6.2), bir fetuste de gastroşizis (%6.2) gözlendi. Diğer antihistaminikleri kullanan gebelerde ise, 2 spontan düşük (%5.5), 4 erken doğum (%11.1), 3 medikal terminasyon (%8.6) görülürken, bir fetuste ise büyüme geriliğI (%2.8) gözlendi. Teratojenik etki bakımından desloratadin ve diğer antihistaminik ilaçlar arasında anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p=0,094$).

Sonuç: Fakültemize başvuran gebeler arasında desloratadin kullanımının diğer antihistaminik ilaçlara göre teratojenik etki potansiyeli gözlenmesine rağmen, istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. Daha fazla sayıda vaka serilerine ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Teratojenite, antihistaminik, desloratadin

P59

TÜRKIYE'DE TRANSDERMAL İLAÇ SISTEMLERINDE (TDS) JENERIK ÜRÜN GELIŞTIRME VE FARMAKOLOJIK YAKLAŞIM

Hande ÇELEBİ YATKIN, Burcu ENGİN

Exeltis İlaç Sanayi ve Ticaret A.Ş., Tekirdağ, Türkiye

Giriş: TDDS, sistemik döngüye ulaşmak için önceden belirlenmiş bir miktarda ilacı sağlam deri yüzeyine programlanmış bir hızda ileten, tanımlanmış yüzey alanına sahip yapışkan ilaç içeren ilaçlardır. Bu formdaki ilaç ürünleri dünyada ilaç ürünlerinde kullanımı yaygınlaşmak ile beraber Türkiye için oldukça yeni sistemlerdir. TDS tasarımlarındaki gelişmelerin ve bunların sınırlamalarının yanı sıra transdermal uygulama için kullanılacak aktif maddelere yönelik gerekliliklerin değerlendirilmesi oldukça önem arz etmektedir. Tüm ilaçlar transdermal ilaç sistemleri uygulamasına uygun değildir. Kullanılabilecek ilaçlar yalnızca deriye nüfuz edebilen, aktif olabilecek kadar güçlü ve klinik bir ihtiyacı karşılayan ilaçlardır. Seçilen aktif maddenin çözünürlüğü, erime noktası (MP) ilaç-stratum korneum etkileşimleri ve yayılma, moleküler ağırlık (MW) transdermal dağıtım için oldukça önemli unsurlardır. Diğer yandan belirli ilaçlar için diğer dozaj formlarına göre sağlayabilecekleri uygun maliyetli bir güvenlik avantajıdır. Transdermal ilaç sistemleri, Semisolid ilaç grubunda yer alan solüsyonlar, kremler ve merhemlerden daha az değişkenliğe sahiptir. Genel olarak transdermal ilaç sistemlerinde jenerik ürün geliştirilen bir transdermal patch stabilite, yapışma potansiyeli, tahriş potansiyeli ve farmakokinetik değerlendirilmesi geliştirme aşamalarında öncelikli amaçlardandır. Transdermal İlaç sistemlerinde diğer ilaç sistemlerine karşı üstün ve zayıf yönleri aşağıda değinilmiştir. Hasta uyuncu açısından oldukça avantajlı olan bu form ürünler için ülkemizde daha çok yatırım ve geliştirme yapılmasına dikkat çekilmesi için edinilen tecrübelerin paylaşılması bu bildiri vesilesi ile amaçlanmıştır.

Avantajları:

- ❖Hastanın kendi kendine uygulamasını mümkün kılar.
- ❖Gastrointestinal sistem tarafından enzimatik bozulmayı önler ve ayrıca gastrointestinal tahrişleri önler.
- ❖Düşük dozlama sıklığı hasta uyuncunu artırır.
- ❖Oral ilaç alamayan hastalar için alternatif yoldur.
- ❖İlaç uygulaması TDS'in çıkarılmasıyla durur.

Dezavantajları:

- ❖Kullanılabilecek etkin maddeler deri yoluyla sadece küçük lipofilik olanlarla sınırlıdır.
- ❖Cilt tahrişi ve aşırı duyarlılık reaksiyonları meydana gelebilir.
- ❖TDS formundaki ilaç sistemlerinde hasta tarafından alınabilecek ilaç miktarı sınırlıdır.